

Актуальность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии

Орехова Л.Ю.^{1,2}, Лобода Е.С.^{1,2}, Атрушкевич В.Г.³, Косова Е.В.¹, Вашнева В.Ю.¹, Петров А.А.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ООО «Городской пародонтологический центр ПАКС» Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) часто назначаются в стоматологической практике для снятия боли и отека. В настоящем исследовании рассматривается информация о НПВС с особым акцентом на те аспекты, которые имеют отношение к стоматологической практике.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск литературы, в который были включены исследования, датированные с 1970 года по июнь 2021 года. Исследования были выявлены путем поиска в электронных базах данных e-LIBRARY.ru, Embase, Pubmed и Medline. Статьи рассматривались при соблюдении критериев включения и невключения.

Результаты. Первоначально в результате электронного поиска данных было выявлено 589 исследований. После изучения названий и аннотаций 69 потенциально релевантных исследований были подвергнуты полнотекстовой оценке. Из них 34 исследования были исключены на основании дизайна исследования, исследовательского вопроса или отсутствия числовых данных по всем переменным, подлежащим оценке в данном исследовании, поэтому 35 исследований с подробным перечнем таких данных могли быть включены в количественное сравнение.

Заключение. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов обладают потенциалом для изменения воспалительной реакции в тактике лечения стоматологических заболеваний. Исходя из данных проведенных исследований возникает вопрос эффективности и внедрения альтернативных способов использования НПВС в стоматологии, в частности использования их диспергируемых форм.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, эндодонтия, пародонтология, диспергируемые формы, купирование воспаления

Для цитирования: Орехова ЛЮ, Лобода ЕС, Атрушкевич ВГ, Косова ЕВ, Вашнева ВЮ, Петров АА. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии. *Пародонтология*. 2021;26(3):211-222. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-3-211-222>.

Relevance of non-steroidal anti-inflammatory drugs in periodontology

L.Yu. Orekhova^{1,2}, E.S. Loboda^{1,2}, V.G. Atrushkevich³, E.V. Kosova¹, V.Yu. Vashneva¹, A.A. Petrov¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²«PAKS» City Periodontal Center, Saint Petersburg, Russian Federation

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are frequently prescribed in dental practice to relieve pain and swelling. This study reviews information on NSAIDs, with a particular focus on those aspects that are relevant to the practice of dentistry.

Materials and methods. A systematic literature search was conducted, which included studies dating from 1970 to June 2021. The search in the electronic databases e-LIBRARY.ru, Embase, Pubmed and Medline identified the studies. Articles were reviewed by meeting the inclusion and non-inclusion criteria.

Results. Initially, the electronic search identified 589 studies. After reviewing the titles and abstracts, 69 potentially relevant studies were subject to full-text evaluation. Of these, 34 studies were excluded based on study design, research question, or lack of numerical data on all variables to be assessed in this study, so 35 studies with a detailed list of such data could be included in the quantitative comparison.

Conclusion. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs may alter the inflammatory response in the treatment of oral diseases. The conducted studies have brought up questions about the effectiveness and alternative ways of NSAID delivery in dentistry, namely, dispersible formulation.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, endodontics, periodontics, dispersible formulation, inflammation resolution

For citation: Orekhova LY, Loboda ES, Atrushkevich VG, Kosova EV., Vashneva VY, Petrov AA. Relevance of non-steroidal anti-inflammatory drugs in periodontology. *Parodontologiya*. 2021;26(3):211-222. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-3-211-222>.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болевые синдромы являются одной из ведущих причин (от 11,3% до 40%) обращений к врачу. В стоматологической практике боль часто возникает на фоне воспалительных заболеваний со стороны тканей пародонта, периодонта, пульпы зуба, слизистой оболочки полости рта.

В большинстве случаев для купирования болевого синдрома используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), что связано с высокой анальгетической и противовоспалительной эффективностью, возможностью приобести их без рецепта. В настоящее время уделяется большое внимание эффективности и безопасности применяемых НПВС. Из различных видов НПВС каждый имеет свои преимущества и недостатки, которые проявляются в терапевтическом эффекте и вызываемых побочных эффектах.

Непосредственно в стоматологической практике НПВС применяются не только при комплексной терапии воспалительных процессов челюстно-лицевой области, но и с целью медикаментозной подготовки перед вмешательствами, связанными с травмированием окружающих тканей, а также для уменьшения болевой чувствительности, отека и воспаления после их выполнения. С целью купирования данных симптомов используют такие формы введения НПВС как назначение внутрь, парентерально или местно.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен систематический поиск литературы, в который были включены исследования, датированные с 1970-го по июнь 2021 года. Исследования были выявлены путем поиска в электронных базах данных e-LIBRARY.ru, Embase, Pubmed и Medline. Перепроверялись списки ссылок всех включенных статей для выявления возможно пропущенных, но цитируемых работ. Поиск был ограничен темами, касающимися людей, клинических испытаний, русского и английского языков.

Статьи рассматривались при соблюдении следующих критериев включения:

– Популяция: пациенты с пульпитом, пациенты с периодонтитом, пациенты с заболеваниями тканей пародонта.

– Вмешательство: эндодонтические манипуляции, консервативная и хирургическая пародонтальная терапия с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов. Сравнение: аналогичные манипуляции без использования нестероидных противовоспалительных препаратов или плацебо. Результат: регистрация и оценка эффективности в исследуемых группах.

– Дизайн исследования: рандомизированное контролируемое клиническое исследование с минимальным сроком наблюдения 10 дней с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов или без них.

Исследования были исключены по следующим причинам: исследования на животных, исследования *in vitro*, отчеты о случаях, комментарии, нерандомизированные контролируемые клинические исследования.

При отборе статей использовались следующие методы:

– интеграция результатов поиска в программное обеспечение библиографической ссылки EndNoteWeb для удаления дубликатов записей;

– изучение названий и тезисов для удаления явно не относящихся к теме статей;

– поиск полного текста потенциально соответствующих статей;

– изучение полного текста статей для проверки степени соответствия исследований критериям приемлемости.

Разногласия по поводу включения или исключения публикации в обзор решались путем обсуждения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально в результате электронного поиска данных было выявлено 589 исследований. После изучения названий и аннотаций 69 потенциально релевантных исследования были подвергнуты полнотекстовой оценке. Из них 34 исследования было исключено на основании дизайна исследования, исследовательского вопроса или отсутствия числовых данных по всем переменным, подлежащим оценке в данном исследовании, поэтому 35 исследований с подробным перечнем таких данных могли быть включены в количественное сравнение (рис. 1).

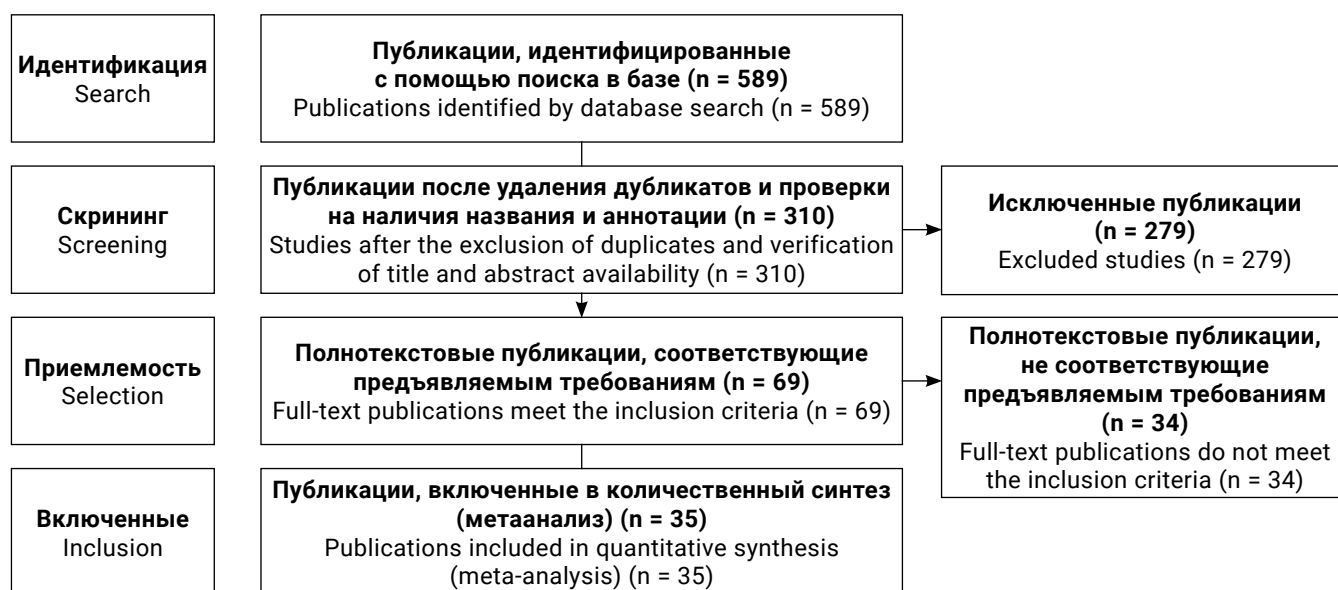


Рис. 1. Блок-схема процесса отбора исследований для данного систематического обзора

Fig. 1. Block diagram of the study selection process for this systematic review

Общая характеристика НПВП

Согласно историческим данным, первым предшественником НПВС был экстракт коры ивы, который еще греческий врач Гиппократ в 460-е годы до н. э. использовал для снятия боли при родах и лечении лихорадки. Затем E. Stoune в XVII веке провел клинические испытания с экстрактом коры ивы для устранения озноба и лихорадки. Позже был получен активный компонент из этого растения – салициловая кислота. Немецкая фармацевтическая компания Кольбе в 1960 году начала массовое производство салициловой кислоты [1]. В дальнейшем химически модифицированные салицилаты послужили основой для создания большого количества нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ибупрофен появился и стал широко использоваться в 1950-1960-х годах. Этот препарат обладает хорошим противовоспалительным и анальгетическим эффектом. Это был первый разрешенный препарат среди НПВП, который не требовал рецепта. Высокая востребованность данного препарата послужила поводом для создания фармацевтическими компаниями большого количества других НПВС.

Первые НПВС обладали рядом побочных действий, которые были связаны с ингибированием ЦОГ-1. Поэтому для снижения неблагоприятных эффектов по сравнению с традиционными НПВС были разработаны селективные ингибиторы ЦОГ-2. В 1999 году был создан первый ингибитор ЦОГ-2 – целекоксиб. Затем последовал рофекоксиб.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к широкому классу терапевтических средств с анальгетическими и противовоспалительными свойствами, которые ингибируют два признанных изофермента простагландин G/H синтазы (также известной как циклооксигеназа (ЦОГ)), известные как ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [2, 3]. Такие препараты являются источником лечения слабой и умеренной боли, и их применение является одним из оснований, предложенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Поскольку терапевтическое действие этих препаратов в значительной степени опосредовано ингибированием ЦОГ-2, а их желудочно-кишечные побочные реакции в основном обусловлены ингибированием ЦОГ-1. НПВС, избирательно ингибирующие ЦОГ-2, были разработаны в 1990-х годах для снижения риска желудочно-кишечной токсичности в клинических условиях [4]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко назначаемыми препаратами для лечения боли и воспаления при многих заболеваниях [4, 5]. Селективные препараты ЦОГ-2 препараты, которые недавно появились на рынке лекарств, и некоторые примеры включают набуматон, мелоксикам, этодолак, целекоксиб и рофекоксиб [6, 7]. Последние два препарата стали популярными среди клиницистов, так как они считаются более безопасными, переносимыми и одинаково эффективными при максимальном терапевтическом эффекте. Однако существует множество вопросов, которые необходимо решить, прежде чем можно будет рекомендовать широкое применение ЦОГ-2 в ситуациях, когда обычные НПВС оказываются полезными [8].

Необходимость в новых НПВС привела к пониманию того, что ингибирование изоформы ЦОГ-1 отвечает за побочные эффекты обычных НПВС, а ЦОГ-2 – за полезные эффекты, такие как противовоспалительное действие и обезболивание [9, 10]. ЦОГ-2 является ин-

дуцибельной изоформой, и ее синтез увеличивается в местах воспаления. Однако существует много опасений, которые обсуждаются в отношении этих препаратов [10]. Есть данные, что ЦОГ-2 уже стали популярными препаратами во многих странах, несмотря на их дороговизну.

Механизм действия НПВС

НПВС ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, ответственный за превращение арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксаны – вещества, которые принято называть эйкозаноидами, поскольку их предшественники содержат 20 атомов углерода. Арахидоновая кислота в основном содержится в клеточной мембране, где она связана с фосфолипидами. Физические, химические или механические стимулы (повреждение тканей, гипоксия, иммунные процессы и т. д.) вызывают высвобождение и метаболизм арахидоновой кислоты. Образующиеся метаболиты (простагландины и тромбоксаны) оказывают влияние практически на все органы и ткани организма [11]. В отношении воспаления простагландины обычно оказывают мощное сосудорасширяющее действие, что приводит к повышению проницаемости сосудов, экстравазации жидкостей и лейкоцитов – все эти явления способствуют развитию воспаления. Следовательно, ингибирование синтеза циклооксигеназы оказывает выраженный противовоспалительный эффект.

Особое значение для противовоспалительной терапии имело выявление двух различных форм (изоферментов) циклооксигеназы: циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [12].

ЦОГ-1 участвует в общем гомеостазе и присутствует в большинстве органов и тканей (конститутивный изофермент) [13]. В отличие от нее, ЦОГ-2 не обнаруживается в тканях и появляется только в ответ на определенные стимулы (индуцибельный изофермент). Исходя из гипотезы, что селективное ингибирование ЦОГ-2 будет вызывать желаемые противовоспалительные эффекты без нежелательных побочных эффектов (особенно на уровне желудка), связанных с ингибированием ЦОГ-1, были разработаны препараты, известные как «коксибы» или селективные ингибиторы ЦОГ-2 [14]. Обезболивающий эффект НПВС обусловлен косвенным уменьшением воспаления, а также прямым воздействием на центральную нервную систему (ЦНС) [15].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из наиболее широко используемых классов лекарств. Известно, что в терапевтических дозах они подавляют и даже полностью отменяют синтез простагландинов. Простагландины (ПГ), такие как ПГЕ2 и ПГI2, являются биологически активными липидными мессенджерами, образующимися в результате действия ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) на аминокислоту, арахидоновую кислоту (АК). В 1971 году было впервые продемонстрировано, что НПВС, такие как аспирин, индометацин и салицилат, подавляют выработку фермента ЦОГ (также известного как простагландин синтаза) [16]. ЦОГ имеет две изоформы – эндогенную ЦОГ-1 и индуцибельную ЦОГ-2, которые отличаются по регуляции экспрессии и распределению в тканях. Активность ЦОГ-1 присутствует на постоянном уровне почти во всех типах клеток и играет физиологическую роль в производстве ПГ в желудке, кишечнике и других органах, которые поддерживают целостность эпителия слизистой оболочки, функцию почек и агрегацию тромбоцитов [17]. С другой стороны, активность

ЦОГ-2 обычно не наблюдается в клетках, а ее выработка индуцируется такими стимулами, как цитокины и бактериальные липополисахариды, которые ассоциируются с воспалением [18].

Таким образом, ЦОГ-1 считается физиологическим, а ЦОГ-2 – патологическим ферментом, однако такая точка зрения сейчас подвергается пересмотру. Ингибирование ЦОГ-1 может привести к повреждению желудка, образованию язв и кровотечениям. ЦОГ-1 также участвует в выработке тромбоксанов, которые отвечают за агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию. НПВС обычно используются для обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных свойств при различных острых и хронических заболеваниях [19]. Поскольку ПГ отвечают за гипералгезию и воспалительные изменения, их ингибирование предотвращает боль и симптомы, связанные с воспалением.

Классификация НПВС

НПВС можно классифицировать в зависимости от различных характеристик, которые включают селективность ЦОГ, химические и фармакологические свойства. Все НПВС относительно растворимы в липидах и являются слабыми кислотами. Однако существуют некоторые клинически значимые различия в их фармакокинетических свойствах. Химически можно классифицировать следующие четыре основные группы НПВС на основе их ингибирующей активности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что выглядит следующим образом [20]:

А. Неселективные ингибиторы ЦОГ (традиционные НПВС)

1. Салицилаты: спирин, салицилат натрия, дифлунизал.
2. Производные пропионовой кислоты: ибупрофен, напроксен, кетопрофен, флурбипрофен.
3. Фенамат: мефенамовая кислота.
4. Производные эноловой кислоты: теноксикам, пироксикам.

5. Производные уксусной кислоты: индометацин, кеторолак, набуметон.

6. Производные пиразолона: оксифенбутазон, фенилбутазон.

Б. Предпочтительные ингибиторы ЦОГ-2: диклофенак, нимесулид, ацеклофенак, мелоксикам, этодолак.

В. Селективные ингибиторы ЦОГ-2: эторикоксиб, парекоксиб, целекоксиб.

Г. Анальгетики-антипиретики с противовоспалительным действием:

1. Производные пара-аминофенола: парацетамол.

2. Производные пиразолона: метамизол, пропифеназон.

3. Производное бензоксазолина: нефопам.

Эта классификация НПВС следует химическим категориям, которые не являются удовлетворительными, поскольку не позволяют предсказать важные свойства различных препаратов, как между отдельными категориями, так и внутри них. Если включить в нее вновь разработанные НПВС, которые относятся к другим химическим классам, номенклатура станет еще более сложной.

Применение НПВС в стоматологической практике

Наиболее часто применяемые в стоматологической практике традиционные неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – это кеторолак, ибупрофен, а также умеренно-селективные к ЦОГ-2: нимесулид, мелоксикам, выраженно-селективные ЦОГ-2: эторикоксиб (аркоксиа, риксия) [21].

Проявление воспалительной реакции в тканях пародонта

Воспаление в пародонте вызывает характерную реакцию, которая приводит к характерным клиническим признакам – покраснению, отеку, гиперемии и боли, а в хронической фазе может привести к резорбции кости.

Таблица 1. Применение НПВС в стоматологической практике
Table 1. The use of NSAIDs in dental practice

Действующее вещество Active ingredient	Противовоспалительный эффект Anti-inflammatory effect	Обезболивающий эффект Analgesic effect	Разовая доза, мг Single dose, mg	Длительность действия, ч Duration of action, h	Максимальная суточная доза, мг Maximum daily dose, mg	Возрастная безопасность препарата Age-related safety of the drug
Ибупрофен (нурофен, бруфен) Ibuprofen (nurofen, brufen)	+++	+	200-400	6-8	2400	
Кеторолак (кетанов МД, кеторол) Ketorolac (ketanov MD, ketorol)	+	+++	10-30	4-6	90	С 16 лет At least 16 years of age
Мелоксикам (мовалис, амелотекс, мовасин) Meloxicam (Movalis, Amelotex, Movasin)	+++	+	7,5-15	24	40	С 15 лет At least 15 years of age
Нимесулид (найз, нимесил, нимулид) Nimesulide (nise, nimesil, nimulide)	+	++	100-200	12	400	С 2-месяцев At least 2 months of age
Эторикоксиб (аркоксиа) Etoricoxib (arcoxia)	+	+	90	12-24	90	С 16 лет At least 16 years of age

Роль простагландинов в патогенезе заболеваний пародонта была подтверждена в исследованиях, в которых изучался уровень метаболитов арахидоновой кислоты в воспаленной десне. Оффенбахер и другие исследователи также обнаружили, что уровень PGE2 в десневой жидкости был повышен у взрослых пациентов с заболеваниями пародонта [22]. Другие метаболиты арахидоновой кислоты, тромбоксан, простаглицлин и лейкотриены повышаются при заболеваниях.

Простаглицлин повышает проницаемость сосудов и усиливает сосудистую проницаемость, вызванную другими медиаторами воспаления. Все эти наблюдения и тот факт, что простаглицлин ингибирует хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов человека без ингибирования фагоцитоза, позволили предположить, что простаглицлин может быть важным в генезе и поддержании воспалительной реакции и что он может способствовать резорбции кости при хронических воспалительных заболеваниях пародонта [23].

ПГ группы E, по-видимому, играют важную роль в патогенезе хронического пародонтита, регулируя выработку остеокласт-активирующего фактора в активированных лимфоцитах, вызывая увеличение размера или количества остеокластов и ускоряя высвобождение лизосомальных ферментов и коллагеназы из активированных макрофагов.

Tawfik et al обнаружили значительную корреляцию между ПГ типа E и F в тканях десны и пришли к выводу, что ПГ E сам по себе является провоспалительным и вызывает повышенную сосудистую проницаемость, в то время как ПГ F в основном является противовоспалительным и подавляет повышенную сосудистую проницаемость [24].

Dewhirst et al обнаружили повышенный уровень PG E2 и TX B2 в воспаленных образцах, а в невоспаленных образцах ни PG E2, ни TX B2 обнаружены не были [25].

Было замечено, что воспаленные ткани десны в экспериментальной системе синтезируют значительно большее количество ПГ, связанных с PGE2 (PGE2 и его катаболит PGA2), чем нормальные ткани десны. Затем были исследованы методы блокирования или ослабления действия простагландинов [26].

Применение НПВП в пародонтологии

В контексте иммунологии реакция хозяина относится к реакции против паразитов. Таким образом, реакция хозяина в пародонте – это защитные механизмы в тканях пародонта против бактериальных инфекций. Концепция модуляции хозяина была впервые введена в стоматологию Уильямсом в 1990 году [27] и Голубом и др. в 1992 году [28], а затем расширена многими исследователями. Смысл модуляции хозяина заключается в том, чтобы помочь хозяину защититься от инфекционных агентов, изменяя течение воспалительного процесса и дополняя естественные защитные механизмы хозяина. Агенты, которые помогают в модуляции хозяина, называются модуляторными агентами хозяина [29].

Модулирующие агенты хозяина восстанавливают баланс между провоспалительными медиаторами и разрушительными ферментами, а также между противовоспалительными медиаторами и ингибиторами ферментов. Хост-модуляция показана пациентам, которые не могут эффективно снизить риски, например, из-за генетики пациента, курильщикам, которые не могут отказаться от этой привычки, пациентам, которые не могут поддерживать адекватную гигиену полости рта, неспособным снизить стресс, плохо контролируемым

диабетикам, а также при неспособности или нежелании врача изменить медикаменты пациента [30, 31].

Одной из самых ранних фармакологических стратегий, описанных для блокирования воспалительных процессов в тканях пародонта, а также в других частях организма, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Основное обоснование использования нестероидных противовоспалительных препаратов заключается в блокировании метаболитов арахидоновой кислоты, которые являются провоспалительными медиаторами, участвующими в процессах резорбции кости и дегенерации тканей [32].

Нестероидные противовоспалительные препараты подавляют образование простагландинов, включая простаглицлин E2, который вырабатывается целым рядом резидентных и инфильтрирующих клеток в пародонте (нейтрофилы, макрофаги, фибробласты и эпителиальные клетки) в ответ на бактериальные токсины. Он также является ключевым медиатором воспаления при заболеваниях пародонта, поскольку регулирует остеокластическую резорбцию кости. Различные исследования выявили повышенный уровень простагландинов в ГЦФ пациентов с хроническим пародонтитом [33]. Следовательно, НПВС помогают уменьшить воспаление и тормозят резорбцию кости.

Профилактика и лечение заболеваний пародонта у высокочувствительных пациентов, таких как агрессивный или рефрактерный пародонтит, диабетики, курильщики и люди с положительным генотипом IL-1, требует либо экстремального контроля зубного налета, либо комбинации контроля зубного налета в сочетании с модулирующими агентами хозяина, такими как НПВС. Однако нестероидные противовоспалительные препараты имеют ряд существенных недостатков, которые не позволяют использовать их в качестве дополнительного лечения заболеваний пародонта. Для того чтобы пародонтологический эффект стал очевидным, необходим ежедневный прием в течение длительного времени (годы, а не месяцы). Кроме того, НПВС связаны со значительными побочными эффектами, включая желудочно-кишечные проблемы, кровотечения, почечную и печеночную недостаточность. Кроме того, как только пациенты прекращают прием нестероидных противовоспалительных препаратов, наблюдается возвращение или даже ускорение темпов потери костной массы, что известно как «эффект отскока».

Различные НПВП, такие как флурбипрофен, легко всасываются через слизистую оболочку полости рта и показали значительное снижение параметров пародонта. Поэтому разработка топических формул НПВП с соответствующим носителем (то есть гель, зубная паста, ополаскиватель) и оптимальной концентрацией, обладающей минимальными системными побочными эффектами, представляет особый интерес. По сравнению с системным применением, местный способ поможет улучшить комплаентность пациентов при длительном приеме НПВС [33].

В серии ретроспективных исследований, проведенных в период с 1981 по 1990 год Waite et al. (1981) и Feldman et al. (1983) на людях, страдающих ревматоидным артритом и принимающих различные НПВС для контроля симптомов, связанных с этим заболеванием, проводилось наблюдение за состоянием тканей пародонта [34]. Из совокупности данных исследований показано, что пациенты, принимавшие НПВС, демонстрировали в целом меньшую потерю костной ткани, чем люди, не принимавшие эти препараты.

Waite и соавт. изучали пациентов с артритом или анкилозирующим спондилитом и обнаружили, что у пациентов, принимающих НПВС, наблюдается меньшая потеря костной ткани [34]. Они заявили, что ингибирующий эффект индометацина на потерю костной массы при заболеваниях пародонта может быть результатом снижения концентрации простагландинов в результате лекарственной терапии. Простагландины присутствуют на поздних стадиях воспалительного процесса, и их образование связано с миграцией мононуклеарных клеток, а также с системой комплемента.

Фельдман, оценивая пациентов с артритом, принимавших аспирин или аспирин плюс индометацин в течение как минимум пяти лет, обнаружил меньшее количество участков с потерей 10% и более костной ткани, а общая потеря костной ткани в зубном ряду была ниже [34]. В своем кросс-секционном исследовании он сообщил, что у пациентов, принимавших НПВС, уменьшилась скорость и степень потери костной ткани, а также заявил, что нет никаких доказательств того, что уменьшение потери альвеолярной кости, отмеченное у пациентов с артритом, является естественным сопутствующим артритом; они предположили, что это может быть связано с длительным приемом аспирина или аспирина плюс индометацин.

Еще одним интересным результатом, который коррелировал с данными, представленными ранее в исследовании Waite, было влияние зубного налета на эффективность препарата [34]. При более высоких показателях поддесневой налета эффект индометацина был не так велик, как при более низких уровнях налета, что позволяет предположить, что индометацин может работать лучше, когда налет хорошо контролируется на десневом крае.

В исследовании Jeffcoat et al (1991) у пациентов, принимавших 500 мг напроксена в сутки в течение трех месяцев, наблюдалась меньшая потеря костной массы и увеличение прироста костной ткани по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [35].

В некоторых случаях, проведенных Waite и соавт., среди пациентов с артритом или анкилозирующим спондилитом, клинические параметры, измеряемые индексом зубного налета, глубиной зондирования и потерей эпителиального прикрепления, также улучшались у пациентов, принимавших НПВС [36]. Пациенты, принимавшие НПВС, имели меньшую глубину пародонтальных карманов. Хотя пациенты в этом исследовании принимали различные препараты, многие из них принимали индометацин. Когда пациенты, принимавшие индометацин, рассматривались как отдельная когорта, различия между испытуемыми и контрольной группой оказались схожими с более крупной объединенной выборкой. При применении статистических данных значительная разница была обнаружена в значениях десневого индекса, тогда как другие измеренные параметры (например, потеря прикрепления зонда) в группе индометацина существенно не отличались. Такое изменение значимости по сравнению с объединенными данными может быть связано с меньшим размером выборки в группе, получавшей индометацин. Авторы пришли к выводу, что противовоспалительные средства могут влиять на реакцию тканей десны, на отложения зубного налета. Представляет интерес тот факт, что этот эффект может быть обнаружен клинически у относительно небольшой группы испытуемых и что уменьшение воспаления привело к тенденции к снижению потери эпителиального прикрепления.

Jeffcoat et al, 1988 сообщили, что в ходе двухмесячного исследования при лечении флурбипрофеном

прогрессирование заболеваний пародонта у людей значительно замедлилось, что было измерено с помощью субтракционной рентгенографии и метаболизма альвеолярной кости [37]. Они предположили, что метаболиты циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты снижаются в десневой жидкости при приеме флурбипрофена.

В дальнейших экспериментах на людях Heasman et al. (1990) сообщили, что системное введение флурбипрофена группе здоровых добровольцев уменьшило воспаление десны и поток десневой жидкости [38]. Они обобщали, что флурбипрофен может быть обнаружен в МВ человека после перорального приема и что его уровень превышает уровень в плазме крови. В последующем исследовании Heasman et al (1993) результаты показали, что флурбипрофен может быть обнаружен в десневой жидкости человека после перорального приема [39]. Это еще раз подтверждает мнение о том, что системное применение препарата может привести к образованию концентрированных количеств флурбипрофена в тканях пародонта.

Некоторые другие НПВС также были оценены на эффективность в лечении прогрессирования заболеваний пародонта. Джонсон и др. (1990) пришли к выводу, что напроксен может усилить восстановление воспаленной ткани после удаления провоцирующих налет агентов [40]. Они пришли к выводу, что напроксен является важным медиатором многих аспектов острого и хронического воспаления у человека. Такие препараты, как напроксен, эффективно блокируют выработку этих молекул.

Flemmig T.F. (1996) обнаружили, что традиционная пародонтологическая терапия и системное применение ацетилсалициловой кислоты (АСА) являются функционально синергичными. Они предположили, что комбинация методов лечения и их различные механизмы действия, то есть уменьшение бактериального налета и ингибирование разрушительных компонентов иммунного ответа, могут привести к функционально синергетической терапевтической эффективности у пациентов с нелеченым пародонтитом у взрослых.

Продольные исследования продолжительностью от двух месяцев до одного года показали, что НПВС не только уменьшают воспаление десны, но и снижают потерю альвеолярной кости. Некоторые из этих исследований показали схожие результаты для местных и системных форм НПВС.

Del Puente et al. в 1988 году не выявили связи между приемом НПВС и ревматоидным артритом в отношении изменений в потере прикрепления [41]. Эти выводы были подтверждены Heasman и Seymour в 1990 году [42]. Исследуемые пациенты принимали различные дозы различных НПВС, включая ибупрофен, пироксикам, напроксен и индометацин. Не было обнаружено существенных различий в индексе зубного налета, десневом индексе, глубине зондирования, потере эпителиального прикрепления или потере костной ткани. Однако скорость потока десневой жидкости была значительно выше в контрольной группе, чем в исследуемой группе, принимавшей НПВС, что позволяет предположить, что хронический прием НПВС может влиять на трофику и проницаемость мелких кровеносных сосудов. Результаты недавнего исследования противоречат предыдущим отчетам о влиянии НПВС на заболевания пародонта человека, которые указывали на то, что НПВС уменьшают заболевание пародонта. Авторы предложили несколько объяснений этой разнице в результатах, включая тот факт, что исследуемая группа была очень здоровой с

общей глубиной зондирования менее 3 мм, а также то, что широкий спектр препаратов и дозировок мог скрыть любой эффект, который мог оказать один из отдельных препаратов при самостоятельном рассмотрении. Авторы предположили, что блокирование только циклооксигеназы или липоксигеназы может быть недостаточным для снижения воспалительной реакции, что не было отмечено другими исследователями.

Heasman et al. сообщили, что при местном лечении флурбипрофеном не было обнаружено существенной разницы в степени воспаления десны по сравнению с квадрантами, которые лечили местным плацебо [39]. Они предположили, что, несмотря на высокоскоростную аспирацию, использованную в процессе ирригации, часть флурбипрофена могла абсорбироваться через дно полости рта или буккальные ткани, оказывая системное воздействие на десневые ткани как исследуемой, так и контрольной стороны каждой челюсти.

Lasfargues и Saffar (1983) сравнили кальцитонин и индометацин и обнаружили, что кальцитонин более эффективен, чем индометацин, в предотвращении разрушения кости [43]. Комбинация этих двух препаратов не оптимизировала эффект одного только кальцитонина на потерю костной массы. Они пришли к выводу, что кальцитонин является не только ингибитором резорбции костной ткани, но и противовоспалительным средством. Они поставили под сомнение эффективность дозы (2 мг/кг/день) индометацина, использованной в их исследовании.

В 1984 году Вогель и соавторы продемонстрировали влияние НПВС на прогрессирование заболеваний пародонта у человека и обнаружили, что НПВС оказывают незначительный эффект в присутствии зубного налета [44]. Не было обнаружено статистически значимых различий между группами сулиндака и флуоцинонида или плацебо на протяжении всего периода исследования. Авторы объяснили, что, возможно, из-за короткого экспериментального периода этого исследования не было предоставлено достаточного времени для демонстрации значительного эффекта.

Ng V.W. (1998) обнаружил, что дополнительное применение системного доксициклина отдельно или в комбинации с ибупрофеном приводит к статистически значимому, но скромному клиническому улучшению, превышающему то, которое было получено при полировке поверхностей корней [45]. Дополнительное клиническое улучшение, достигнутое при дополнительном применении доксициклина отдельно или в комбинации с ибупрофеном, незначительное, но статистически значимое, объясняется не только антибактериальным, но и антиколлагенолитическим действием доксициклина.

Bezerra M.M. (2000) обнаружил, что и IND, и MLX уменьшают потерю альвеолярной кости и гистопатологические изменения. Нейтрофилия и лимфоцитоз также значительно уменьшились [46]. MLX продемонстрировал аналогичную эффективность и меньшее повреждение желудка, чем IND. MLX может обеспечить лучшее соотношение риск/польза при лечении пародонтита у человека, чем неселективные ингибиторы ЦОГ. Они обосновали, что MLX селективно ингибируют ЦОГ-2, и поэтому наблюдается уменьшение воспаления. Похожие результаты были получены Holzhausen M. et al и Pinho M.N. et al с целекоксибом, этрикоксибом и локсопрофеном, изученными отдельно или в качестве дополнения к скалированию и корневому строганию.

В исследовании James et al., 2004 при сравнении комбинации ибупрофена 400 мг с 5 мг гидроксикодона с ибупрофеном 400 мг, используемым отдельно, в ле-

чении боли после пародонтальной хирургии 12 пациентам была проведена пародонтологическая операция в двух квадрантах с разницей в две недели, при этом им вводили различные комбинации препаратов в заранее определенное время, а для определения степени комфорта пациента использовали визуальную аналоговую шкалу [47]. В результате был сделан вывод о том, что комбинация анальгетического препарата ибупрофен с гидроксикодона привела к лучшему контролю боли по сравнению с ибупрофеном, применяемым отдельно.

Для оценки влияния кетопрофена на пациентов с хроническим пародонтитом в исследовании Srinivas et al., 2011, использовался гель Полоксамен, содержащий 1,5% кетопрофена. Он применялся в качестве местной доставки лекарств вместе с SRP и сравнивался с SRP, а также регистрировались различные параметры пародонта [48]. В результате данного исследования показано, что комбинированный эффект местного применения кетопрофена и SRP был более эффективным в борьбе с пародонтитом, чем SRP в отдельности.

Для оценки неблагоприятных биологических эффектов после установки зубного имплантата, связанного с предоперационным применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в исследовании Winnett et al., 2016, было представлено, что на остеоинтеграцию зубного имплантата может негативно повлиять ингибирующее действие НПВС на заживление кости у уязвимых пациентов [49].

Waite et al. и Feldman et al. провели два ретроспективных исследования, целью которых было оценить распространенность заболеваний пародонта у пациентов, принимающих НПВС, по сравнению с контрольной группой. Оценивались возраст, индекс зубного налета, десневой индекс, глубина зондирования, клиническая потеря прикрепления и рентгенографическая потеря костной ткани. Результаты показали, что у пациентов, принимавших НПВС, воспаление десны, глубина зондирования, клиническая потеря прикрепления и рентгенографическая потеря альвеолярной кости были меньше. Однако не было обнаружено связи между клинической потерей прикрепления и продолжительностью терапии НПВС, что указывает на то, что более длительное применение этих препаратов не принесет дополнительных преимуществ для здоровья пародонта.

В этих результатах не учитывался тип лекарственного препарата и терапевтической процедуры, используемой у каждого пациента, однако, когда рассматривались только пациенты, получавшие индометацин (n = 9), статистически значимые различия были обнаружены только для индекса десны.

Аналогично Heasman & Seymour также провели ретроспективное исследование, оценивая параметры пародонта у пациентов, получавших лечение НПВС не менее двух лет (в среднем девять лет), и сравнивая их с контрольной группой [42]. Не было обнаружено статистически значимых различий по следующим параметрам: индекс зубного налета, десневой индекс, глубина зондирования, клиническая потеря прикрепления и рецессия десны. Статистически значимые различия были обнаружены только для потока десневой щелевой жидкости, который был выше в контрольной группе.

Эти поперечные исследования выдвигают гипотезу о том, что использование НПВС связано с меньшим воспалением пародонта. Несколько продольных исследований, с различными периодами оценки, были направлены на оценку эффекта НПВС у пациентов с деструктивными заболеваниями пародонта.

Williams et al. оценивали влияние флурбипрофена 50 мг дважды в день на скорость рентгенографической потери альвеолярной кости и индекс десны в течение двух с половиной лет и сравнивали с группой плацебо. Было показано, что в обеих группах наблюдалось снижение потери костной ткани [50]. С другой стороны, у пациентов, принимавших флурбипрофен, воспаление десны было меньше. Скорость потери костной ткани в группе плацебо значительно улучшилась через 6 и 12 месяцев после терапии по сравнению с исходным уровнем. В группе флурбипрофена наблюдалось значительное улучшение через 6, 12 и 18 месяцев. В конце 24 месяца не было обнаружено различия в скорости потери альвеолярной кости между группами теста и плацебо, что указывает на то, что использование Флурбипрофена, связанное с пародонтологической терапией, имеет ограниченный эффект для предотвращения рентгенографической потери альвеолярной кости.

Что касается сравнения различного применения НПВС (местно и системно), Jeffcoat et al. показали, что в группах, получавших НПВС, наблюдалась меньшая потеря костной ткани и снижение уровня PG E2 в десневой щелевой жидкости по сравнению с группой плацебо [51]. Кроме того, предполагается, что полоскание рта с Кеторолаком сохранило больше костной ткани по сравнению с системным приемом Флурбипрофена. Этот результат указывает на то, что использование Кеторолака принесет дополнительные преимущества в лечении заболеваний пародонта.

Jeffcoat et al. в течение трех месяцев оценивали эффективность напроксена у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом [37]. Было показано, что, по сравнению с группой плацебо, в испытываемой группе значительно уменьшилась потеря костной ткани и увеличилось соотношение зубов с приростом костной ткани, оцененное методом цифровой рентгенографической. Указывается, что применение напроксена в качестве вспомогательного средства при пародонтологической терапии способствует дополнительному улучшению. Некоторые исследования, например, проведенные Taiyeb & Waite и Sekino et al. [52, 53], оценивали воспаление десневого края в сочетании с процедурами SRP и экспериментальной моделью гингивита, соответственно. Результаты показали, что ибупрофен оказывает дополнительные преимущества при профессиональном контроле биопленки и при экспериментальном гингивите, индуцированном зубным налетом. Однако препарат не влиял на образование нового зубного налета и контроль воспаления в течение более длительного времени.

Применение НПВС в эндодонтии

Согласно обзору литературы зарубежных авторов наиболее эффективными препаратами для устранения болевого синдрома как до эндодонтического вмешательства, так и после эндодонтического лечения являются нестероидные противовоспалительные препараты (Хольштейн А., Кеннет М., Харгривз и Ричард Нирман) [54].

В исследовании Zanj M. et al., 2020, на основании метаанализа сделали вывод, что после нехирургического эндодонтического лечения наиболее подходящими препаратами для снижения постэндодонтической боли у пациентов с необратимыми формами пульпита и периодонтита являются НПВС. Кортикостероидные препараты и наркотические анальгетики снижают боль незначительно [55].

Большое количество клинических исследований посвящено апробации ибупрофена. Именно этот препарат

зарекомендовал себя как наиболее безопасный и эффективный препарат при лечении осложненного кариеса. Продолжительность действия составляет 4-6 часов. Систематический обзор показал, что 800 мг ибупрофена значительно снижают острую боль в первые 4-6 часов. Кроме того, выявлена корреляционная связь между болью перед эндодонтическим вмешательством и после эндодонтического лечения. Чем сильнее выражена боль в доклиническом периоде, тем меньшую боль испытывает пациент после эндодонтического вмешательства, и наоборот. Данные исследования показывают, что относительный контроль боли можно проводить при помощи медикаментов [21]. В то же время в клинических исследованиях Jorge-Araújo A.C.A., Bortoluzzi M.C. et. Al., 2018, установлено, что эндодонтическая боль пациентов может значительно отличаться и это зависит от наличия соматической патологии или ее отсутствия и возраста пациента. Кроме того, на уровень боли влияет наличие деструктивных изменений в периапикальных тканях зуба и форма пульпита (обратимая и необратимая). Большое количество исследований показало, что ибупрофен эффективен в снижении острого необратимого пульпита в различных дозах (от 150 мг до 800 мг), особенно в дозах 600-800 мг [56].

НПВС достаточно широко используются для купирования постпломбировочной боли, которые возникают в 25-40% случаев от всех эндодонтических вмешательств (Pochapski M.T., Sydney G.B., 2009). Для выбора оптимальной схемы использования НПВС при постэндодонтическом дискомфорте на основании проведенного метаанализа было выявлено, что для снятия постэндодонтической боли более эффективен ибупрофен в дозе 600 мг, чем плацебо в первые 6 часов, использование комбинации препаратов 60 мг ибупрофена и 1000 мг ацетаминафена более эффективно, чем плацебо, но значительной разницы при назначении только 600 мг ибупрофена и сочетания 600 мг ибупрофена и 1000 мг ацетаминафена не обнаружено [57].

Применение 500 мг напроксена или 50 мг кетопрофена в устранении постэндодонтической боли в первые 6 часов более эффективно, чем применение 600 мг ибупрофена, но не значительно и требуют дальнейших клинических наблюдений [57].

В настоящее время большое внимание уделяется высокоселективным препаратам ЦОГ-2 поскольку данные препараты сопоставимы по анальгетической активности с традиционными НПВС, но в меньшей степени оказывают неблагоприятное воздействие на ЖКТ и не влияют на агрегацию тромбоцитов. К той группе препаратов относится Эторикоксиб (аркоксиа) и целекоксиб.

Так, Cheung R. и соавт. (2007) в клиническом исследовании сравнили эффективность анальгетического воздействия целекоксиба (400 мг) и ибупрофена (400 мг) после экстракции зубов. Обезболивающий эффект целекоксиба наступал быстрее и сохранялся дольше [58]. Эффективность целекоксиба в качестве средства для превентивной анальгезии и для снятия острой послеоперационной боли подтверждена и другими авторами (Каратеев А.Е., 2018; Derry S., Barden J., McQuay H., Moore R., 2009) [59,60]. К данной группе препаратов относится Эторикоксиб (аркоксиа), который в нашей стране в нашей стране разрешен с 2013 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из этих результатов, очевидно, что нестероидные противовоспалительные препараты обладают потенциалом для изменения воспалительной реакции, вызванной бактериальным вызовом у человека. С другой

стороны, эти результаты непредсказуемы в более длительные периоды и не оправданы для использования в качестве терапевтического средства. Тем не менее, пародонтологическая литература нуждается в дальнейших исследованиях с большим контролем таких переменных, как курение и диабет, чтобы объяснить реальный эффект НПВС в этиопатогенезе деструктивных заболеваний пародонта. Вышеприведенные исследования подтвердили эффективность НПВС в торможении потери костной ткани при заболеваниях пародонта и, независимо от того, назначаются НПВП системно или местно, они являются мощным средством для лечения заболеваний тканей пародонта. Следовательно, важно выяснить, будут ли другие способы применения НПВС, например местная доставка, эффективны для предотвращения или замедления прогрессирования пародонтита.

В настоящее время НПВС могут применяться в диспергируемой форме. Впервые такая форма появилась

в 1996 году в США. Преимущества диспергируемых форм – высокая биодоступность (быстрое всасывание), растворение лекарственных форм происходит в полости рта. Нет необходимости запивать таблетки водой. Прием таблеток возможен у пациентов с нарушениями в акте глотания (дисфагией). К таким препаратам относится Кетанов МД. Кетанов впервые был зарегистрирован в США в 1989 году. Обладает выраженным обезболивающим действием. По силе анальгезирующего действия превосходит другие ПНВП и сопоставим с морфином. В отличие от наркотических анальгетиков не угнетает дыхательный центр и не вызывает лекарственную зависимость. Кеторолак в стандартных дозах и кратковременном использовании достаточно эффективен и может рассматриваться как препарат выбора при купировании острой боли. Анальгетический эффект кеторолака наступает через 20-30 минут и длится 4-6 часов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami JA. Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143-150.
doi: 10.14336/AD.2017.0306
2. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of Cox 2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006;116(1):4-15.
doi: 10.1172/JCI27291
3. Hernandez-Diaz S, Lorenzo V, Rodriguez GL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98(3):266-274.
doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_302.x
4. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclo-oxygenase. *JAMA.* 2006;296(13):1633-1644.
doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60011
5. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(9):e1001098.
doi: 10.1371/journal.pmed.1001098
6. Scheiman JM., Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther.* 2010;32(4):667-677. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.009
7. Rostom A, Muir K, Dube C, Lanis A, Jolicoeur E, Tugwell P. of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and cox-2 inhibitors. *Drug Healthcare Patient Safety.* 2009;1:47-71.
doi: 10.2147/dhps.s4334
8. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low dose aspirin? *Lancet.* 2007;370(9605):2138-2151.
doi: 10.1016/S0140-6736(07)61909-6
9. Garcia Rodriguez L, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(20):1628-1636.
doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.041
10. Fokunang CN, Fokunang ET, Frederick K, Ngameini B, Ngadjui B. Overview of non-steroidal anti-inflammatory

drugs (nsaids) in resource limited countries. *MOJ Toxicol.* 2018;4(1):5-13.

doi: 10.15406/mojt.2018.04.00081

11. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA., Bombardier C, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769-79.
doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9

12. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012;11:52-64.
doi: 10.2174/187152312803476255.

13. Birmingham B., Buvanendran A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Acetaminophen, and COX-2 inhibitors. In: Turk DC, Argoff CE, Hurley RW, editors. *Practical Management of Pain. Philadelphia: Elsevier;* 2014:553-568.
doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.0010

14. Zidar N, Odar K, Glavac D, Jerse M, Zupanc T, Stajer D. Cyclooxygenase in normal human tissues-is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? *J Cell Mol Med.* 2009;13:3753-63.
doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00430.x

15. Consalvi S, Biava M, Poce G. COX inhibitors: a patent review (2011–2014). *Expert Opin Ther Pat.* 2015;25:1357-71.
doi: 10.1517/13543776.2015.1090973.2015

16. Liu J, Gao H.Y, Wang XF. The role of the Rho/ROCK signaling pathway in inhibiting axonal regeneration in the central nervous system. *Neural Regen Res.* 2015;10:1892-6.
doi: 10.4103/1673-5374.170325

17. Tsujimoto S, Kishina M, Koda M, Yamamoto M, Tanaka Y, Harada K, Yoshida Y, et al. Nimesulide, a cyclooxygenase-2 selective inhibitor, suppresses obesity-related non-alcoholic fatty liver disease and hepatic insulin resistance through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Int J Mol Med.* 2016;38:721-8.
doi: 10.3892/ijmm.2016.2674

18. Lee CH, Yoo KY, Choi JH, et al. Cyclooxygenase-2 immunoreactivity and protein level in the gerbil hippocampus during normal aging. *Neurochem Res.* 2010;35:99-106.
doi: 10.1007/s11064-009-0037-2

19. Yagami T, Koma H, Yamamoto Y. Pathophysiological roles of cyclooxygenases and prostaglandins in the central nervous system. *Mol Neurobiol.* 2016;53:4754-71.
doi: 10.1007/s12035-015-9355-3

20. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114147. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147
21. Орехова ЛЮ, Шайда ЛП, Вашнева ВЮ, Сычева ЮА, Рахова ВН, Петров АА, Качалов АБ. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при лечении осложнения кариеса у пациентов с сопутствующей соматической патологией. *Эндодонтия Today.* 2021;19(1):45-52. [Orekhova LYu, Shayda LP, Vashneva VYu, Sycheva YuA, Rakhova VN, Petrov AA, Kachalov AB. Peculiarities of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of complicated caries in patients with concomitant somatic pathology. *Endodontics Today.* 2021;19(1):45-52. (In Russ.).] doi: 10.36377/1683-2981-2021-19-1-45-52
22. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med.* 2019;8(8):1135. doi:10.3390/jcm8081135
23. Katusic ZS, Santhanam AV, He T. Vascular effects of prostacyclin: does activation of PPAR δ play a role? *Trends Pharmacol Sci.* 2012;33(10):559-564. doi:10.1016/j.tips.2012.05.005
24. Yao C, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2019;176(3):337-354. doi:10.1111/bph.14530
25. Dewhirst F, Moss D, Offenbacher S, Goodson J. Levels of prostaglandin E2, thromboxane, and prostacyclin in periodontal tissues. *Journal of Periodontal Research.* 2006;18:156-163. doi: 10.1111/j.1600-0765.1983.tb00348.x
26. Weinberg E, Zeldich E, Weinreb M, Moses O, Nemcovsky C, Weinreb M. Prostaglandin E-2 Inhibits the Proliferation of Human Gingival Fibroblasts Via the EP2 Receptor and Epac. *Journal of cellular biochemistry.* 2009;108:207-215. doi: 10.1002/jcb.22242
27. Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med.* 1990;322:373-382. doi: 10.1056/NEJM199002083220606
28. Golub LM, Suomalainen K, Sorsa T. Host modulation with tetracyclines and their chemically modified analogues. *Curr Opin Dent.* 1992;2:80-90. PMID: 1325849
29. Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2006;40:144-163. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00145.x
30. Ryan ME. Host modulation: conceptualization to clinical trials and integration into clinical practice. *J. Candian Assoc.* 2002;6:1-8. PMID: 12005373
31. Honibald EN., Mathew S, Padmanaban IJ., Sundaram E, Ramamoorthy RD. Periosteal: Matrix metalloproteinase inhibitors as an adjunctive therapy for inflammatory periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4:417-21. doi: 10.4103/0975-7406.100315
32. Ryan M.E. Nonsurgical approaches for the treatment of periodontal diseases. *Dent Clin N Am.* 2005;49:611-636. doi:10.1016/j.cden.2005.03.010
33. Serhan CN. A search for endogenous mechanisms of anti-inflammation uncovers novel chemical mediators: missing links to resolution. *Histochem Cell Biol.* 2004;122:305-321. doi: 10.1007/s00418-004-0695-8
34. Salvi GE, Lang NP. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. *Curr Pharm Des.* 2005;11(14):1757-69. doi: 10.2174/1381612053764878. PMID: 15892673
35. Jeffcoat MK, Page R, Reddy M, Wannawisute A, Waite P, Palcanis K, Cogen R, et al. Use of Digital Radiography to Demonstrate the Potential of Naproxen as an Adjunct in the Treatment of Rapidly Progressive Periodontitis. *Periodontol Res.* 1991; 26:415-421. doi: 10.1111/j.1600-0765.1991.tb01731.x
36. Waite IM, Saxton CA, Young A, Wagg BJ, Corbett M. The Periodontal Status of Subjects Receiving Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Periodontol. Res.* 1981;16:100-108. doi:10.1111/j.1600-0765.1981.tb00953.x
37. Jeffcoat MK, Williams RC, Reddy MS, English R, Goldhaber P. Flurbiprofen Treatment of Human Periodontitis: Effect on Alveolar Bone Height and Metabolism. *Periodontol. Res.* 1988;23:381-385. doi: 10.1111/j.1600-0765.1988.tb01617.x
38. Heasman PA, Seymour RA. An Association Between Long-Term Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy and the Severity of Periodontal Disease. *J. Clin. Periodontol.* 1990;17:654-658.
39. Heasman PA, Ward A, Barrett AW, Seymour RA, Edwards G. Flurbiprofen in Human Crevicular Fluid Analyzed by High Performance Liquid Chromatography. *J. Periodontol. Res.* 1990;25:88-92. doi:10.1111/j.1600-0765.1990.tb00897.x
40. Johnson RH, Armitage GC, Francisco C, Page RC. Assessment of the Efficacy of a Nonsteroidal Antiinflammatory Drug, Naprosyn®, in the Treatment of Gingivitis. *J. Periodontol. Res.* 1990;25:230-235. doi: 10.1111/j.1600-0765.1990.tb00909.x
41. Del Puente A, Shlossman M, Arevalo A, Knowler WC, Genco RJ. Relationship of Rheumatoid Arthritis and Periodontal Disease. *J. Dent. Res.* 1988;2064 (Abstr.) doi: 10.1177/10454411930040020301
42. Heasman PA, Seymour RA. The Effect of a Systemically-administered Nonsteroidal Antiinflammatory Drug (Flurbiprofen) on Experimental Gingivitis in Humans. *Clin. Periodontol.* 1989;16:551-556. doi:10.1111/j.1600-051x.1994.tb00298.x
43. Lasfarques JJ, Saffar JL. Effect of Indomethacin on Bone Destruction During Experimental Periodontal Disease in the Hamster. *Periodontol. Res.* 1983;18:110-117. doi:10.1111/j.1600-0765.1983.tb00342.x
44. Vogel RI, Copper SA, Schneider LG, Goteiner D. The Effects of Topical Steroidal and Systemic Non-steroidal Antiinflammatory Drugs on Experimental Gingivitis in Man. *J. Periodontol.* 1984;55:247-251. doi:10.1902/jop.1984.55.4.247
45. Su B, O'Connor JP. NSAID therapy effects on healing of bone, tendon, and the enthesis. *J Appl Physiol (1985).* 2013;115(6):892-899. doi:10.1152/jappphysiol.00053.2013
46. Xie Y, Pan M, Gao Y, Zhang L, Ge W, Tang P. Dose-dependent roles of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in abnormal bone remodeling and skeletal regeneration. *Cell Biosci.* 2019;9:103. doi:10.1186/s13578-019-0369-9
47. Betancourt JW, Kupp LI, Jasper SJ, Farooqi OA. Efficacy of ibuprofen-hydrocodone for the treatment of post-operative pain after periodontal surgery. *J Periodontol.* 2004;75(6):872-876. doi: 10.1902/jop.2004.75.6.872
48. Srinivas M, Medaiah S, Girish S, Anil M, Pai J, Walvekar A. The effect of ketoprofen in chronic periodontitis: A clinical double-blind study. *J Indian Soc Periodontol.* 2011;15(3):255-259. doi:10.4103/0972-124X.85670
49. Winnett B, Tenenbaum HC, Ganss B, Jokstad A. Perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might impair dental implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(2):1-7. doi: 10.1111/clr.12493

50. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW, Reddy MS et al. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol.* 1989;60(9):485-90.

doi: 10.1902/jop.1989.60.9.485

51. Zavarella MM, Gbemi O, Walters JD. Accumulation of non-steroidal anti-inflammatory drugs by gingival fibroblasts. *J Dent Res.* 2006;85(5):452-456.

doi:10.1177/154405910608500511

52. Taiyeb ATB, Waite IM. The effect of systemic ibuprofen on gingival inflammation in humans. *J Clin Periodontol.* 1993;20(10):723-8.

doi: 10.1111/j.1600-051X.1993.tb00697.x

53. Sekino S, Ramberg P, Lindhe J. The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model. *J Clin Periodontol.* 2005;32(2):182-187.

doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00671.x

54. Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod.* 2013;39(3):30-43.

doi: 10.1016/j.joen.2012.11.025

55. Zanjir M, Sgro A, Laghapour Lighvan N, Yarascavitch C, Shah P, Costa B, Azarpazhooh A. Efficacy and safety of post-operative medications in reducing pain following non-surgical endodontic treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Endodontics.* 2020;46(10).

doi:10.1016/j.joen.2020.07.002

56. Jorge-Araújo ACA., Bortoluzzi MC, Baratto-Filho F, Santos FA, Pochapski MT. Effect of Premedication with Anti-inflammatory Drugs on Post-Endodontic Pain: A Randomized Clinical Trial. *Braz Dent J.* 2018;29(3):254-260.

doi: 10.1590/0103-6440201801786.

57. Pochapski MT, Santos FA, de Andrade ED, Sydney GB. Effect of pretreatment dexamethasone on postendodontic pain. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Endodontics.* 2009;108(5):790-795.

doi:10.1016/j.tripleo.2009.05.014

58. Cheung R, Krishnaswami S, Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29:2498-2510.

doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.008

59. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП, Алексеева ЛИ. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56:1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, Alekseeva LI. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:1-29. (In Russ.).]

doi:10.14412/1995-4484-2018-1-29

60. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 7;(4):CD007355.

doi: 10.1002/14651858

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 21.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2021

Принята к публикации / Accepted 02.09.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Орехова Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: prof_orekhova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8026-0800>

Лобода Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.loboda@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1094-7209>

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пародонтологии Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, вице-президент Российской пародонтологической ассоциации, Москва, Российская Федерация

E-mail: atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Косова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: kosova.ev@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3433-3623>

Вашнева Вероника Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: veronicakrylova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5548-4389>

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Петров Александр Александрович, аспирант кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: paa_stom@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-4577>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Liudmila Yu. Orekhova, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Operative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: prof_orekhova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8026-0800>

Ekaterina S. Loboda, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Operative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: ekaterina.loboda@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1094-7209>

Victoria G. Atrushkevich, DMD, PhD, DSc, Professor, Department of periodontology, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

E-mail: atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Elena V. Kosova, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Operative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: kosova.ev@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3433-3623>

Veronica Yu. Vashneva, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Operative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: veronicakrylova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5548-4389>

Corresponding author:

Alexander A. Petrov, DMD, PhD student, department of Operative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: paa_stom@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-4577>

Юбилей «Пародонтологии»!

В ЭТОМ ГОДУ ЖУРНАЛУ ИСПОЛНЯЕТСЯ

25 ЛЕТ!

Научно-практический журнал «Пародонтология» основан в 1996 году в Санкт-Петербурге

«ПАРОДОНТОЛОГИЯ» СЕГОДНЯ – ЭТО:

- Более 20 лет входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ
- Издается Российской Пародонтологической Ассоциацией (ассоциированный член Европейской Федерации Пародонтологии)
- Распространяется в электронном (www.parodont.ru) и печатном виде
- Статьи в журнале публикуются на русском и английском языках
- С 2019 года индексируется в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science
- Импакт-фактор РИНЦ – 2,114

25 ЛЕТ

РАБОТАЕМ ДЛЯ РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ НАУКИ

ЧЕТВЕРТЬ ВЕКА! ВМЕСТЕ С ВАМИ !

