

# ОБЕЗБОЛИВАНИЕ В СТОМАТОЛОГИИ СОВЕТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

■ А.Л. Верткин  
■ А.В. Носова  
■ М.А. Фельдман

Кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Резюме.** Что является существенным при выборе НПВП в стоматологической практике? Как осуществить выбор препарата у пациентов с сердечно-сосудистым риском? Какие эффекты оказывают НПВП в хрящевой ткани и в сосудистом русле?  
**Ключевые слова:** зубная боль, НПВП, сердечно-сосудистый риск, протеогликаны, ингибиторы ЦОГ, коксибы, целекоксиб.

Спустя века проблема обезболивания в стоматологии и сегодня остается актуальной. Это обусловлено не только широкой распространенностью (до 95% населения испытывают зубную боль), высокой обращаемостью за медицинской помощью (до 70% из тех, кто имеет зубную боль консультируются стоматологом), но и постоянным поиском новых и надежных способов обезболивания.

**Боль** – это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим действием на ткань. Понятие «боль» включает: болезнетворный стимул, сообщающий о происшедшем или предстоящем повреждении ткани, личное восприятие вредоносного фактора, комплекс защитных ответов организма, категорию опыта, боль во время манипуляций, при инфекционно-воспалительных и онкологических заболеваниях зубочелюстной системы, лицевые боли и др.

Согласно историческим фактам одной из самых ожесточенных попыток считалось вырывание зубов. Бытует легенда, что для избавления от боли достаточно только произнести имя Аполлонии – дочери Александрийского чиновника (Фото 1).

9 февраля 249 года она была подвергнута жестокому пыткам: за то, что отказалась отречься от христианства ей вырвали все зубы, а затем угрожали заживо сжечь. Аполлония от веры не отреклась и в огонь шагнула самостоятельно. Спустя половину века Аполлонию Александрийскую канонизировали, как святую мученицу, а 9 февраля каждого года теперь отмечают Международный день стоматолога.

Согласно мнениям социологов на вопрос, какая боль самая силь-

ная, респонденты в пятерку лидеров включили боль от удаления зуба, наряду с «адскими головными болями», «болями во время родов» и при ожогах.

Зубы действительно являются чрезвычайно чувствительной частью тканей человека (Муляр А.Г., Рабинович С.А., Зорян Е.В.; 2005), ведь количество ноцицепторов на границе эмали и дентина составляет 75 тысяч (для сравнения: в дентине – их 15-30 тыс., а на 1 см<sup>2</sup> кожи – только 200).

В стоматологической практике для профилактики и лечения боли используются 4 группы лекарственных препаратов:

1. Местные анестетики – ограничивающие поступление ноцицептивной импульсации из зоны поражения в ЦНС;
2. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и неопиоидные анальгетики – подавляющие синтез и секрецию эндогенных алогенов;
3. Наркотические анальгетики, антидепрессанты, α – 2-адреномиметики – активирующие антиноцицептивную систему;
4. Общие анестетики – влияющие на мембрану нейронов и угнетающие межнейронную передачу возбуждения в ЦНС.

В рамках отдельной статьи мы не сможем остановиться на всех направлениях обезболивания, поэтому мы представим точку зрения о выборе НПВП – самой популярной группе анальгетиков.

Известно, что болевой синдром является причиной не только неприятных ощущений и эмоций (как следует из определения боли, IASP, 1992), но и сопровождается клинически значимым ответом, практически всех органов и систем организма.



К примеру, болевой синдром, активируя симпатическую нервную систему, повышает число сердечных сокращений, артериальное давление, сердечный выброс, что в свою очередь может провоцировать развитие ишемии миокарда. У больных, имеющих сердечно-сосудистую патологию это сопровождается дестабилизацией ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и т.д. Снижение венозного оттока и кровотока в конечностях при остром болевом синдроме является частой причиной тромбозов и тромбоэмболий. Симпатическая активация также способствует повышению активности мочевого сфинктера, что является причиной острой задержки мочеиспускания при острых и хронических болевых синдромах.



Джон Роберт Вейн

Описанные выше ответы на болевой синдром со стороны систем организма в совокупности с долгосрочной «болевым памятью» мозга являются основной причиной хронизации боли.

Врач в реальной терапевтической практике ориентирован, в первую очередь, на анальгетическую активность обезболивающего препарата. Это по сути является решением проблемы хронизации и пролонгации, как неприятных ощущений и эмоций, так и патологических изменений в системах организма.

Следует согласиться с данной точкой зрения, однако не стоит забывать и о безопасности препаратов данной группы. Поэтому выбор НПВП должен быть обдуманным и взвешенным с оценкой соотношения риска и пользы для конкретного препарата и больного.

В 1982 году J.Vane выдвинул гипотезу, согласно которой, механизм обезболивающего эффекта НПВП обусловлен блокадой синтеза изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ), в частности ЦОГ-2, которая ответственна за синтез провоспалительных цитокинов – триггерных факторов активации болевых рецепторов. Отметим, что блокада изофермента ЦОГ-1 большинством неселективных НПВП определяет ряд побочных эффектов этих препаратов. При этом, как правило, практический врач забывает, что блокада синтеза этого изофермента (ЦОГ-1) является причиной резкого снижения синтеза лейкотриенов, которые стимулируют

синтез эндогенных опиоидов. В свою очередь, отсутствие снижения концентрации динорфина и -эндорфина в крови и тканях могло бы приводить к увеличению анальгетической активности.

Обобщенно этапы воспалительного ответа заключаются в следующем: 1-повреждение ткани, 2-высвобождение химических медиаторов (образование простагландинов происходит под воздействием ЦОГ1/ЦОГ2), 3-расширение кровеносных сосудов, приводящих к гиперемии и гипертермии, 4-повышение проницаемости сосудистой стенки, приводящей к отеку, 5-привлечение воспалительных клеток к месту повреждения, 6-чувствительность болевых рецепторов повышена и химические медиаторы вызывают боль.

По данным Tilo Grosser, Susanne Fries, Garret A. FitzGerald, между основными точками приложения НПВП, ЦОГ1 и ЦОГ2 имеется существенная разница. ЦОГ1 отвечает за физиологические реакции и не играет значимой роли в процессе воспаления, в отличие от ЦОГ2, которая накапливается только в очагах воспаления. В направлении повышения селективности в отношении ЦОГ2 и шла вся эволюция НПВП. Сегодня существуют ЦОГ2 – специфические НПВП (коксибы), обладающие высокой обезболивающей и противовоспалительной активностью (Tilo Grosser, Susanne Fries, Garret A.FitzGerald Published in Volume 116, Issue 1 J Clin Invest. 2006).

Согласно исследованиям, проведенных в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) в

США, селективным является класс коксибов, одобренным представителем которого является только целекоксиб (Целебрекс).

Показаниями для назначения НПВП в стоматологии являются: воспалительные заболевания, преднаркотическая аналгезия, медикаментозная подготовка перед выполнением операций, уменьшение послеоперационной зубной боли, противоотечная терапия (Грудянов А.И., 1997).

Существуют три основных правила выбора оптимального анальгетика в стоматологии:

- **Правило №1:** умеренная боль требует применения ненаркотических анальгетиков (ацетиминофен) и НПВП.
- **Правило №2:** боль средней интенсивности должна быть купирована наркотическими анальгетиками с невысокой активностью (кодеин) и их комбинацией с НПВП.
- **Правило №3:** сильная боль требует использования высокоактивных опиоидов (морфин, фентанил), их сочетание с НПВП и психотропными средствами.

В ходе РКИ 171 больной, испытывающей умеренную или выраженную боль после экстракции 3-го моляра, однократно получил целекоксиб 400мг, ибупрофен 400 мг или плацебо. Оба НПВП демонстрировали значительное превосходство над плацебо – в частности, после приема препаратов облегчение боли в среднем было отмечено через 28 и 26 минут соответственно. При этом целекоксиб действовал намного дольше.

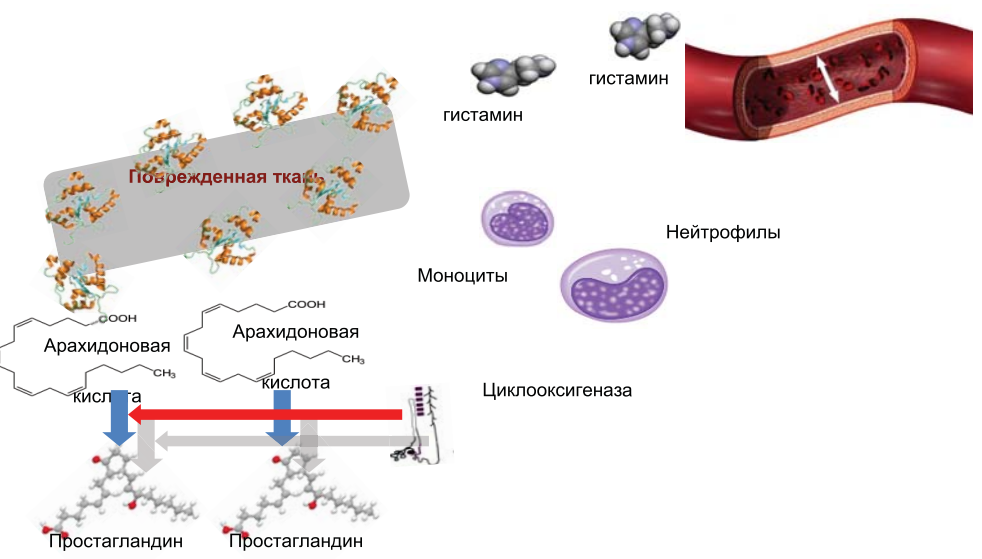


Рис.1. Синтез медиаторов повреждения

При купировании зубной боли после экстракции 3-го моляра Целекоксиб в дозировке 400 мг сохранял свои обезболивающие свойства более 24 часов, что говорит о более длительном обезболивающем действии.

Особое место в выборе НПВП является оценка его влияния на хрящевую поверхность сустава. По сути дела, хрящ представляет из себя орган, с функционально активными клетками, синтезирующими клеточные и матричные компоненты уникальной структуры хряща. В тоже время, как и любой другой орган, хрящ нуждается в профайле белков, углеводов и жиров, кислорода и прочих структурно-функциональных медиаторах и ко-ферментах. Что естественно зависит от микроциркуляторного русла.

С другой стороны, хрящ окружает ряд других анатомических элементов – кость, мышцы, сухожилия, нервная ткань и пр. При этом необходимо понимать, что нарушение анатомической геометрии и физиологической целостности, приводящие к повреждению указанных анатомических элементов, также будет отражаться и на физиологически-анатомической целостности хряща.

При инициальном повреждении из мембран органелл и клеток матричного и структурного компонентов хрящевой ткани начинает освобождаться арахидоновая кислота. Из которой, при участии ЦОГ-2, синтезируются простагландины и иные медиаторы повреждения (Рис. 1).

Одновременно угнетается нормальный синтез матрикса хондроцитами. На молекулярном уровне это выражается в снижении содержания протеогликанов в матриксе, разрушении сшивок между гликозаминогликанами и коллагеном II типа и увеличении содержания воды в матриксе. Подобные биохимические изменения хрящевого матрикса уменьшают его прочность на сжатие и растяжение, ухудшают амортизирующую функцию хряща, препятствуют поддержанию гомеостаза хондроцитами, защите субхондральной кости.

В то же время большинство известных и часто назначаемых НПВП угнетают хрящевую ткань. Вместе с тем применение целекоксиба сопровождается увеличением образования молекул протеогликанов и тем самым способствует снижению кон-

центрации провоспалительных медиаторов в тканях пародонта и уменьшению боли и воспаления.

Эти данные необходимо иметь в виду при назначении НПВП у больных, к примеру, с дисфункцией ВНЧС. До 80% населения старше 30 лет страдают данной патологией. Процессы деградации хряща начинаются с первых симптомов дисфункции ВНЧС. После 50 лет дисфункция ВНЧС резко нарушает качество жизни.

Длительное или регулярное применение АСК и других неселективных НПВП у чувствительных больных приводит к целому ряду характерных побочных эффектов, среди которых поражения ЖКТ являются наиболее опасными. Основной механизм патогенеза НПВП-гастропатии: нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке желудка вследствие резкого уменьшения синтеза физиологического пула простагландинов, к которому приводит вызванная неселективными НПВП необратимая блокада фермента циклооксигеназы I типа. В этих условиях толерантность гастродуоденальной слизистой оболочки к повреждающему действию соляной кислоты, ишемии желудка и компонентов пищи резко уменьшается и происходит образование множественных повреждений: острых язв или эрозий слизистой оболочки.

В целом, симптоматические побочные эффекты поражения ЖКТ на фоне терапии НПВП наблюдаются у 30–40% больных и в 5–15% случаев могут являться причиной отмены лечения уже в течение первых 6 месяцев. В остальных случаях диспепсия не сопровождается эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной слизистой, хотя и снижает толерантность слизистой оболочки и существенно увеличивает риск кровотечения. Нередко НПВП-гастропатия вообще не сопровождается развитием каких-либо жалоб, предшествующих тяжелому поражению ЖКТ или кровотечению. Таким образом, наибольшее клиническое значение имеет ассоциированное с НПВП эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ — желудка или ДПК (НПВП-гастропатия), которое может стать причиной ЖКК и летального исхода.

Одним из последних из крупных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению безопасности с-НПВП, стало

12-недельное SUCCESS-1, в котором сравнивались целекоксиб 200 и 400 мг/сут (n = 8800) и два н-НПВП: напроксен 1000 мг/сут и диклофенак 100 мг/сут (n = 4394). Результаты показали существенно меньшее количество опасных ЖКТ-осложнений на фоне приема целекоксиба: два случая (0,1 на 100 пациенто-лет) против семи (0,8 на 100 пациенто-лет) на фоне препаратов сравнения (p = 0,008).

Также одним из известных фактов является то, что длительный прием НПВП приводит к клинически значимому повышению АД. В одном из исследований, проводившемся в 1994г., показано, что их прием повышает АД на 5 мм рт. ст., по крайней мере, в течение нескольких недель, что, как указывалось выше, может быть вполне достаточно для развития кардиоваскулярных осложнений. Прием НПВП способствует некоторому приросту АД и у нормотензивных пациентов, но менее выраженному, чем у гипертоников. В основе прогипертензивного действия НПВП лежит усиление отрицательного влияния ренин-ангиотензиновой системы, физиологических эффектов ЦОГ-1, симпатoadrenalовой системы, усиление вазоконстрикторных влияний, а так же, как указывалось выше, задержка натрия и воды в организме. В результате прием НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) снижает эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков, б-блокаторов, приводит к дестабилизации АД, ранее успешно контролировавшегося этими препаратами.

По данным анализа 50 клинических исследований, включавших 13 000 пациентов, который провели Whelton и соавт. в 2000 г. частота повышения АД на фоне приема целекоксиба не отличалась от таковой при приеме плацебо и была ниже, чем при приеме неселективных НПВП.

**Таким образом, целекоксиб (Целебрекс) является универсальным представителем класса НПВП и обладает высокой клинической эффективностью и безопасностью, что позволяет его рекомендовать в широкой стоматологической практике.**

Министерство здравоохранения РФ  
Российская академия медицинских наук  
Департамент здравоохранения г. Москвы  
Общероссийская федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

при поддержке Совета Федерации Федерального Собрания РФ и Государственной Думы РФ



Общероссийская общественная организация  
**Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи**

I Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи

# Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи

Москва, 27-29 мая 2013 года

проспект Вернадского, д. 84, корп. 2  
Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Основная тема конгресса

## Опухоли головы и шеи

Тематика направлений

нейрохирургия  
офтальмология  
оториноларингология  
челюстно-лицевая хирургия  
стоматология  
эндокринология

дерматология  
пластическая хирургия  
онкология  
анестезиология  
нутрициология

Технический организатор конгресса

ООО «КСТ Интерфорум»  
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57  
электронная почта: mail@interforum.pro  
www.headneck.pro