

УДК 616.31 – 053.2/6 – 08 : 615.276

© Коллектив авторов, 2012.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

И.Г. Романенко, С.М. Горобец, Е.И. Коняева, Л.Н. Шеремета, Е.А. Шеремета, В.Г. Кучер, А.Ю. Рымар
Кафедра стоматологии ФПО (зав. кафедрой – проф. И.Г. Романенко), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь.

USE OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY SUBSTANCES IN PEDIATRIC DENTISTRY

I. G. Romanenko, S. M. Gorobets, E. I. Konyayeva, L. N. Sheremeta, E. A. Sheremeta, V. G. Kucher, A. Yu. Rymar

SUMMARY

A safety analysis of treating of inflammatory diseases of an oral cavity in children by NSAID, including selective inhibitors of COX-2 and COX-3, a spectrum of systemic displays of their side effects (SE) has been performed. The analysis covers medical errors in prescription of NSAID, recommendations about their rational application in child stomatology are given for diseases of mucous membrane of oral cavity.

ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОІДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ДИТЯЧІЙ СТОМАТОЛОГІЇ

І. Г. Романенко, С. М. Горобець, О. І. Коняєва, Л. М. Шеремета, О. О. Шеремета, В. Г. Кучер, О. Ю. Рymar

РЕЗЮМЕ

В статті здійснено аналіз безпеки лікування НПЗЛЗ запальних захворювань ротової порожнини у дітей, в тому числі і селективних інгібіторів ЦОГ-2 та ЦОГ-3, спектр системних проявлень їх побічних реакцій (ПР). Проаналізовані помилки лікарів при призначенні НПЗЛЗ, дані рекомендації по раціональному їх використанню в дитячій стоматології при захворюваннях слизової оболонки ротової порожнини.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-2 и ЦОГ-3), нимесулид, набуметон, парацетомол, ибупрофен, холина салицилат, осложнения фармакотерапии, гастропротекторные простагландины, побочная реакция, мероприятия прикрытия, детская стоматология, трофические заболевания слизистой оболочки полости рта.

Значительная часть заболеваний полости рта у детей в своем патогенезе имеет воспалительную реакцию. Воспаление – это комплексный, местный и общий патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение (alteratio) клеточных структур организма или действие патогенного раздражителя и проявляющийся в реакциях (exudatio и др.), направленных на устранение продуктов повреждения, а если возможно, то и агентов (раздражителей), а также приводящий к максимальному для данных условий восстановлению (proliferatio и др.) в зоне повреждения. Воспаление включает в себя три важнейших компонента: альтерацию – изменение вплоть до повреждения клеток и тканей, экссудацию – выход жидкости и клеток крови из сосудов и пролиферацию – размножение клеток и разрастание ткани. Клинически воспаление характеризуется: покраснением (гиперемия); местным повышением температуры (гипертермия); тканевым отёком (следствие гиперосмии); местным ацидозом (следствие гипоксии в области воспаления); болью (гипералгия); нарушением функции. Локальные расстройства кровоснабжения и обменных про-

цессов в зоне воспаления, как правило, сочетаются с комплексом метаболических и функциональных расстройств на уровне целостного организма.

Основными медиаторами острого воспаления являются простагландины, а также их метаболиты. Они повышают проницаемость сосудов, действуя на гипоталамус, вызывают повышение температуры тела. Кроме того, воздействуют на нервные окончания волокон типа С – именно поэтому стимулы, в норме не вызывающие болевой реакции, при воспалении провоцируют приступ боли. За выработку простагландинов и тромбоксанов из арахидоновой кислоты отвечает фермент циклооксигеназа [5].

Арахидоновая кислота в свою очередь получается из фосфолипидов клеточной стенки за счёт фермента фосфолипаза А₂.

Существуют три изоформы циклооксигеназы – циклооксигеназа-1, циклооксигеназа-2 и циклооксигеназа-3 (ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3). ЦОГ-1 является конститутивной, то есть работает практически постоянно и выполняет физиологически важные функции. ЦОГ-2 является индуцибельной, то есть начинает

функционировать при определённых ситуациях, например, при воспалении (табл. 1).

Таблица 1

Функциональная активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2

ЦОГ-1: Конститутивная	ЦОГ-2: Регулируемая
<ul style="list-style-type: none"> • Гомеостатическая: - цитопротекция - активация тромбоцитов - функция почек • Патологическая: - воспаление 	<ul style="list-style-type: none"> • Патологическая - воспаление - боль - лихорадка - нарушение пролиферации • Репарация тканей • Физиологическая: - репродукция - функция почек - ремоделирование кости - поджелудочная железа - сосудистый тонус

Подобно другим ферментам из группы ЦОГ, ЦОГ-3 тоже участвует в синтезе простагландинов и играет роль в развитии боли и лихорадки, но в отличие от ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ЦОГ-3 не участвует в развитии воспаления [15].

В случае развития острого воспаления слизистой оболочки полости рта (особенно при тяжелых формах язвенно-некротического, герпетического, афтозного стоматитов, многоформной экссудативной эритемы, некоторых симптоматических поражениях полости рта при гриппе, кори и т.д.) необходимы препараты, уменьшающие боль, лихорадку и воспаление. К ним относятся нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС). Основным механизмом действия НПВЛС заключается в угнетении фермента циклооксигеназы (ЦОГ), ответственной за синтез простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов, играющих основную роль в развитии воспалительного процесса. Основные фармакологи-

ческие эффекты НПВЛС включают в себя:

- противовоспалительный – обусловленный уменьшением проницаемости сосудистой стенки и снижением ее чувствительности к гистамину, серотонину, брадикинину, которые вызываются простагландинами;

- антипиретический (жаропонижающий) – вследствие снижения чувствительности гипоталамических центров к действию вторичных пирогенных веществ, например интерлейкина-1;

- анальгетический (обезболивающий) – вследствие увеличения порога болевой чувствительности ноцицепторов.

Большинство препаратов этой группы являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы, подавляя действие обеих его разновидностей ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Активность ЦОГ-3 ингибируется парацетамол, который оказывает слабое влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [11].

Таблица 2

Классификация НПВЛС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы

А. Селективные ингибиторы ЦОГ-1	низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Б. Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	большинство НПВЛС
В. Селективные ингибиторы ЦОГ-2	нимесулид, мелоксикам, этодолак
Г. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, люмирококсиб
Д. Ингибиторы ЦОГ-3	парацетамол

В зависимости от химической структуры и характера активности НПВЛС классифицируются следующим образом:

Кислоты

§ Салицилаты: ацетилсалициловая кислота (аспирин), дифлунизал, лизинмоноацетилсалицилат.

§ Пиразолидины: фенилбутазон.

§ Производные индолуксусной кислоты: индо-

метацин, сулиндак, этодолак.

§ Производные фенилуксусной кислоты: диклофенак, ацеклофенак.

§ Оксикамы: пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам.

§ Производные пропионовой кислоты: ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота.

Некислотные производные

§ Алканоны: набуметон.

§ Производные сульфонида: нимесулид, це-лекоксиб, рофекоксиб.

Для применения в детской практике (для детей с 6 мес.) эксперты ВОЗ рекомендуют два препарата, эффективность и безопасность которых для этой возрастной группы доказаны – парацетамол и ибупрофен. При этом в первые два месяца жизни ребенка разрешено использование только парацетамола. Соответственно, эти лекарственные средства имеют детские формы: сиропы, суспензии, свечи.

Поскольку механизм действия парацетамола связан с блокадой циклооксигеназы ЦОГ-3 в ЦНС, он лишен противовоспалительного эффекта и обладает жаропонижающей и обезболивающей активностью. В связи с этим он не показан при воспалительных заболеваниях [19].

Ибупрофен (в детской форме – нурофен) является неселективным ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и, следовательно, ему свойственно и противовоспалительное действие.

Нурофен для детей выпускается в виде суспензии для перорального применения 100мг/5мл в пакетиках и флаконах 100мг/5мл.

После приема внутрь быстро абсорбируется в пищеварительном тракте. Максимальная концентрация активного вещества в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема. Ибупрофен метаболизируется в печени, выводится с мочой в неизменённом виде и в виде метаболитов. Период полувыведения – около 2 часов.

При лихорадке и болевом синдроме назначают: детям в возрасте от 6 до 12 мес. – по 2,5 мл 3-4 раза в сутки, от 1 года до 3 лет – по 5 мл 3 раза в сутки, от 4 до 6 лет – по 7,5 мл 3 раза в сутки, от 7 до 9 лет – по 10 мл 3 раза в сутки, от 10 до 12 лет – по 15 мл 3 раза в сутки.

Для детей суточная доза составляет 20 мг/кг в 3-4 приема.

Нестероидные противовоспалительные препараты необходимо принимать строго после еды для снижения риска побочных эффектов (побочные реакции встречаются достаточно редко: проблемы кровеносной, сердечно-сосудистой системы, почек, небольшие расстройства нервной системы (сонливость или возбуждение), возможны проблемы желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции).

Для детей с 12 лет возможно применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, например, мелоксикама и нимесулида [17]. Механизм действия связан с угнетением ферментативной активности ЦОГ-2, участвующей в синтезе простагландинов в очаге воспаления, что уменьшает риск развития побочного действия на верхние отделы ЖКТ и незначительно влияет на ЦОГ-1, фермента, участвующего в выработке защитных простагландинов. Применение суспензии

нимесулида у детей из-за высокой частоты побочных реакций со стороны кожи и лекарственных гепатитов было запрещено Государственным фармцентром Украины в 2006 году. Мелоксикам обладает более выраженными противовоспалительными свойствами, меньшей токсичностью и хорошо переносится детьми.

Во время исследования механизма действия мелоксикама у детей была изучена фармакокинетика препарата в дозах, применявшихся из расчета 0,25 мг/кг. При сравнении показателей у детей разного возраста (2-6 лет, n=7 и 7-14 лет, n=11) установлена тенденция к более низкой максимальной концентрации (уменьшение на 34%) у детей младшего возраста, а клиренс препарата (с поправкой на массу тела) у этой группы детей был более высоким. Концентрации мелоксикама в плазме у детей старшего возраста и взрослых сходны. У детей обеих возрастных групп период полувыведения мелоксикама из плазмы был одинаковым и составлял 13 час., но несколько короче, чем у взрослых – 15-20 час.

Назначение НПВЛС без учёта риска развития побочных реакций (ПР), а также пренебрежение мерами профилактики «прикрытия» (ингибиторы протонной помпы, мизопростол) приводят к развитию нежелательных ПР (преимущественно НПВЛС-гастропатий). Причины возникновения ПР, как и факторы риска разнообразны. Значительная роль принадлежит патологии ЖКТ в анамнезе, связанная с приёмом высоких доз НПВЛС [8].

Хотя ulcerогенность НПВЛС проявляется в результате системного действия, то есть блокады ЦОГ-1 и снижения синтеза гастропротекторных простагландинов в слизистой желудка, рационально детям в возрасте 10-14 лет, после тщательного сбора анамнеза и изучения состояния системы ЖКТ, назначать препарат в виде суппозиториев, или же в дозе, в 2 раза меньше взрослой, однократно, в случае тяжелой клинической ситуации курсом не более 7 дней.

Для местного применения, внимания заслуживают холина салицилат – неселективный ингибитор ЦОГ (например, гель «Холисал»). Показания к применению: инфекционно-воспалительные, язвенно-некротические, трофические заболевания слизистой оболочки полости рта, афтозный стоматит, боль при прорезывании зубов у детей – в составе комплексной терапии. Возможно применение для детей в возрасте от 1 года. Также, бензидамин («Тантум-Верде»). В отличие от других нестероидных противовоспалительных препаратов, бензидамин не ингибирует циклооксигеназу или липооксигеназу и, предположительно, не вызывает соответствующих побочных эффектов. По данным разработчика препарата, уменьшает проницаемость капилляров, стабилизирует лизосомальные мембраны, тормозит выработку АТФ, других макроэргических соединений в процессах окислительного фосфорилирования, тормо-

зит синтез или инактивирует простагландины, гистамин, брадикинины, цитокины, факторы комплемента и другие неспецифические эндогенные «повреждающие факторы». Блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления. При местном применении хорошо всасывается через слизистые оболочки и быстро проникает в воспаленные ткани. Показания: воспалительные заболевания полости рта – гингивит, глоссит, стоматит, кандидоз (в составе комбинированной терапии). Для детей младшего возраста удобна лекарственная форма в виде аэрозоля – в связи с неспособностью полоскать рот или же рассасывать таблетки. Детям 6-12 лет – 4 дозы, детям младше 6 лет – по 1 дозе на каждые 4 кг массы тела (максимально – 4 дозы) каждые 1,5-3 часа. Данные препараты («Тантум Верде», «Холисал») возможно применять для детей младшей возрастной группы, они удобны, благодаря наличию лекарственных форм в виде геля и аэрозоля.

Для контроля безопасности применения НПВЛС необходимы регулярное определение ряда лабораторных показателей – СОЭ, показателей общего анализа крови и мочи, анализа кала на скрытую кровь, клиренса креатинина, трансаминаз, функциональных проб печени и почек, определение кислотности желудочного сока; проведение инструментальных методов исследования – фиброгастроскопии, спирографии, УЗИ почек и органов брюшной полости; наблюдение за появлением отеков и артериальным давлением.

Таким образом, при назначении НПВЛС в детском возрасте необходим учет всего спектра действия этой группы лекарственных средств. Благоприятный профиль переносимости и адекватная эффективность НПВЛС позволяют оптимизировать подходы к их применению в детской стоматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б. Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: Мелоксикам (Мовалис) / Ю. Б. Белоусов, А. Н. Грацианская // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – № 4. – С. 57–60.
2. Борисенко А. В. Практична пародонтологія / Борисенко А. В., Антоненко М. Ю., Сідельнікова Л. Ф. – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – 472 с. – (Серія «Бібліотека Здоров'я України»).
3. Воспалительные заболевания пародонта у детей. Ч. II: Лечение воспалительных заболеваний пародонта в детском возрасте / И. В. Чижевский, Л. А. Моисейцева, И. Д. Ермакова, А. А. Забышный // Здоровье ребенка. – 2008. – № 4. – С. 90–91.
4. Есяян З. В. Индивидуальная гигиена полости рта в системе профилактики тяжелых поражений пародонта у подростков / З. В. Есяян // Український стоматологічний альманах. – 2007. – № 4. – С. 40–42.
5. Зайчик А. Ш. Патофизиология: в 3 т. / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – М.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – Т. 1: Общая патофизиология с основами иммунопатологии. – 2008. – 656 с.
6. Каминский Ю. В. Учебно-методическое пособие по патологической анатомии и биопсийно-секционному курсу / Каминский Ю. В. – М., 2005. – С. 58–60.
7. Каратеев А. Е. Критерии оценки безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов / А. Е. Каратеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 1. – С. 74–80.
8. Катеренчук І. П. Побічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів та їх оптимальний вибір у практиці сімейного лікаря / І. П. Катеренчук // Сімейна медицина. – 2010. – № 1. – С. 19–28
9. Козачок Н. Н. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в современной клинической практике / Н. Н. Козачок, М. Н. Селюк // Лікарська справа. – 2004. – № 1. – С. 66–75.
10. Лоуренс Д. Р. Клиническая фармакология: [в 2 т.] / Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт [пер. с англ.]. – М.: Медицина, 1991. – 656 с.
11. Мороз Г. З. Нестероїдні протизапальні препарати: безпечне використання в амбулаторній практиці (лекція) / Г. З. Мороз // Сімейна медицина. – 2009. – № 2. – С. 93–97.
12. Пародонтит / под ред. проф. Л. А. Дмитриевой. – М.: МЕДпресс-ПІ8 информ., 2007. – С. 54–68.
13. Рациональная фармакотерапия в стоматологии / под ред. Г. М. Барера, Е. В. Зоряна. – М.: Литтерра, 2006. – 189 с.
14. Савичук Н. О. Современные подходы к первичной профилактике заболеваний тканей пародонта у детей / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2008. – № 3. – С. 53–57.
15. Страчунский Л. С. Нестероидные противовоспалительные средства: метод. Пособие / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – Смоленск, 2000. – 35 с.
16. Тасса М. Д. Мелоксикам-нестероидные противовоспалительные средства с избирательным подавлением изофермента циклооксигеназы-2: клиническая эффективность / М. Д. Тасса, Р. Колуччи, М. Формачи // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2010. – № 5-6. – С. 27–36.
17. Терапевтическая стоматология: учебник в 3 ч. / под ред. Г. М. Барера. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Ч. 2: Болезни пародонта. – 2008. – 224 с.
18. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic / antipyretic drugs: cloning, structure, and expression / N. V. Chandrasekharan, H. Dai, K. L. Roos [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99, № 13. – P. 13926–13931.
19. Graham G. G. Tolerability of paracetamol / G. G. Graham, K. F. Scott, R. O. Day // Drug Saf. – 2005. – Vol. 28, № 3. – P. 227–240.