

# Особенности использования препарата эторикоксиба при планировании стоматологических хирургических вмешательств

**А. В. Гвоздева**, ассистент кафедры хирургической стоматологии

**А. М. Панин**, д.м.н., проф., зав. кафедрой хирургической стоматологии

**Н. Е. Кушлинский**, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики

**Л. Р. Фахрисламова**, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии

**А. М. Цициашвили**, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии

ФГБОУ ВО Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

## *Features of the use of the drug etoricoxib in the planning of dental surgery*

A. V. Gvozdev, A. M. Panin, N. E. Kushlinsky, L. R. Fahrislamova, A. M. Tsitsishvili

Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

### Резюме

Проведена оценка и корреляционный анализ между основными показателями при применении препарата эторикоксиба при удалении третьих моляров.

Ключевые слова: боль, воспаление, удаление зубов, противовоспалительные препараты, предоперационная анальгезия, цитокины.

### Abstract

An assessment and correlation analysis was performed between the main indicators when using the drug etoricoxib for the removal of third molars.

Key words: pain, inflammation, exodontia, antiinflammatory drug, preoperative analgesia, cytokines.

### Введение

Не смотря на развитие медицины в целом и стоматологии в частности, большая часть хирургических стоматологических вмешательств в пред- и послеоперационном периодах сопровождаются наличием боли большей или меньшей степени интенсивности. Борьба с болевым синдромом остается одной из актуальных проблем, так как его наличие существенно снижает качество жизни пациента, трудоспособность и удовлетворенность проведенным ему лечением. Не прекращается поиск современных препаратов и внедрение схем их применения, так как не устраненный болевой синдром, кроме всего прочего, приводит к неконтрольному приему доступных без рецепта и широко представленных на Российском рынке обезболивающих препаратов, что влечет изменение клинической картины сопутствующих заболеваний и может приводить к пагубным последствиям для организма в целом.

Наиболее обширной группой препаратов, применяемых для борьбы с болевым синдромом, является группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1, 2]. Все препараты этой группы связаны общим механизмом действия – это угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Действие препаратов этой группы не ограничивается обезболивающим. Они так же способны оказывать противовоспалительное, жаропонижающее и антиагрегантное действие. Основное различие в механизме действия заключается в способности преимущественно ингибировать ЦОГ-1 или ЦОГ-2. ЦОГ-1 в свою очередь играет важную роль в обеспечении устойчивости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к действию внешних агрессивных факторов. На Российском рынке представлено 19 не-

патентованных наименований НПВП, что в свою очередь так же может затруднить выбор подходящего препарата [5].

Стимуляцию воспалительной реакции обеспечивают такие биологически активные вещества как гистамин, интерлейкины (ИЛ), продукты метаболизма арахидоновой кислоты. Основой патогенеза повреждения тканей является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Гиперпродукция цитокинов ведет к развитию системной воспалительной реакции и может служить причиной развития ряда патологических состояний, в частности, септического шока. Баланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов является необходимым условием поддержания периоперационного иммунного гомеостаза. В некоторых исследованиях показано также, что в развитии и поддержании хронического воспаления в тканях пародонта имеет значение повышенная продукция матриксных металлопротеиназ (ММП) – группы ферментов, которые продуцируются разными клетками и микроорганизмами полости рта, участвуют в механизмах реализации иммунного ответа, расщепляют большинство белков внеклеточного матрикса и базальной мембраны [6, 7]. Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2 с выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием, обладает быстрым началом действия и продолжительным купированием болевого синдрома. Минимальное воздействие на ЦОГ-1 уменьшает нежелательные реакции со стороны ЖКТ, почек и не нарушает функцию тромбоцитов. Механизм его действия связан с подавлением активности ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты ЦОГ-2 [2, 4].

**Цель** – оценка клинико-лабораторных изменений при использовании препарата эторикоксиба в средней терапевтической дозировке в раннем предоперационном периоде в стоматологической хирургической практике.

## Материалы и методы

В исследование было включено 68 пациентов, мужчины и женщины в возрасте от 20 до 35 лет с диагнозами: ретенция зубов (K01.0), дистопия зубов (K07.3), проходивших обследование и лечение в отделении кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

В 1-ю подгруппу исследуемой группы вошли пациенты без соматической патологии, не принимающие сторонние лекарственные препараты, не имеющие патологии со стороны тканей пародонта; им проводились плановые амбулаторные хирургические вмешательства – удаление дистопированных третьих моляров с назначением препарата эторикоксиба 90 мг по схеме: по 1 таблетке в сутки за 2 дня до хирургического вмешательства, 1 таблетка в день хирургического вмешательства и в последующие дни при наличии боли по 1 таблетке в сутки.

Во 2-й подгруппе исследуемой группы и контрольной группе №1 проводилось удаление ретенированных третьих моляров, назначали антибиотикотерапию и прием антигистаминных препаратов. Дополнительно пациентам 2-й подгруппы исследуемой группы назначался препарат эторикоксиба 90 мг по схеме: по 1 таблетке в день за 2 дня до хирургического вмешательства, 1 таблетка в день хирургического вмешательства и в последующие дни при наличии боли по 1 таблетке в сутки. В контрольной группе №1 назначали препарат нимесулида по 100 мг по таблетке 2 раза в день.

На 1-е, 3-е, 5-е и 7-е сутки после вмешательства проводили клиническую оценку отека и гиперемии слизистой оболочки послеоперационной области по следующей шкале:

- 0 (отека нет) – 1 балл;
- 1 (слабо выраженный отек) – 2 балла;
- (выраженный отек) – 3 балла.

Клиническую оценку выраженности гиперемии проводили по аналогичной шкале:

- 0 (гиперемии нет) – 1 балл;
- 1 (слабо выражена гиперемия) – 2 балла;
- (выраженная гиперемия) – 3 балла.

На 1-е, 2-е, 3-и и 5-е сутки после вмешательства пациентам было предложено оценить болевые ощущения по визуальной аналоговой шкале от 0 «боль отсутствует» до 10 «боль, которую невозможно терпеть» (рис. 1).

Так же, пациентам 1-й подгруппы исследуемой группы и пациентам 2-й контрольной группы (без стоматологической и соматической патологии) проводился сбор и лабораторное исследование смешанной слюны с определением уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФРЭС ММП-2, ММП-8) с использованием стандартизированных иммуноферментных методов. Сбор смешанной слюны без стимуляции проводили трижды по следующей схеме: первый сбор за 2 дня до хирургического вмешательства, далее пациентам назначали препарат эторикоксиб в дозе 90 мг по 1 таблетке

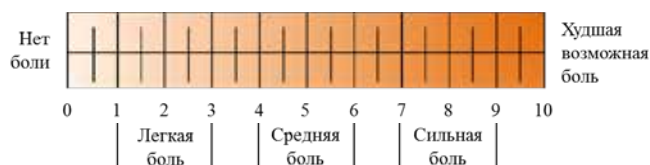


Рисунок 1. Визуальная аналоговая шкала оценки боли

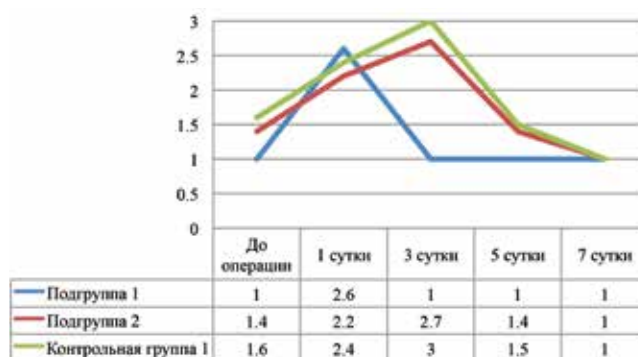


Рисунок 2. Динамика отека слизистой оболочки послеоперационной области у пациентов исследуемой группы и контрольной группы № 1

в сутки, второй сбор в день операции (до проведения вмешательства), третий сбор на 7-е сутки после вмешательства.

Сбор смешанной слюны проводили в утренние часы, натощак в 1 и 3 сбор и спустя от 2 часов во второй сбор, в градуированные пробирки. В лаборатории пробирки центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 10 минут при температуре 4 °С, после чего образец слюны замораживали и хранили при -80 °С до исследования. Для определения биологических маркеров в смешанной слюне использовали наборы реактивов для прямого иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя. С учетом полученных показателей между ними проводили корреляционный анализ.

## Результаты и их обсуждение

В исследуемой группе отек слизистой оболочки послеоперационной области в наибольшей степени был выражен на третьи сутки после операции, на пятые сутки было отмечено их снижение более чем в 90%, а на седьмые сутки отсутствие отека в 100% (рис. 2). Анализ показал, что степень отека в первые сутки после операции статистически значимо ( $p=0,033$ ) отличалась между 1-й и 2-й подгруппами исследуемой группы, при этом в 1-й подгруппе данный показатель был на 18% выше. На третьи сутки после операции были выявлены статистически достоверные различия по шкале выраженности отека между всеми анализируемыми группами. Наиболее высокая степень выраженности отека была характерна в контрольной группе №1 у пациентов, не получавших эторикоксиб – у всех пациентов был выраженный отек 3 балла по принятой шкале), что достоверно превышало значения 1-й и 2-й подгрупп исследуемой группы.

Анализ статистических различий изменений по шкале выраженности гиперемии показал, что степень гиперемии в 1-е сутки после хирургического вмешательства достоверно ( $p=0,04$ ) отличалась между 1-й и 2-й подгруппами

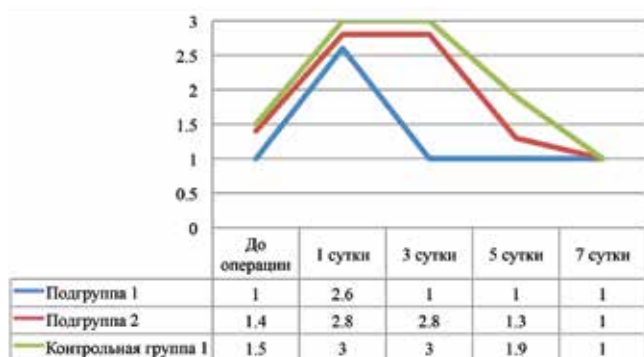


Рисунок 3. Динамика гиперемии слизистой оболочки послеоперационной области у пациентов исследуемой группы и контрольной группы № 1

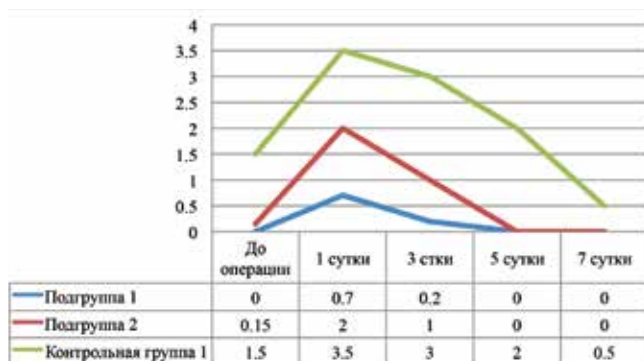


Рисунок 4. Динамика болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале у пациентов исследуемой группы и контрольной группы № 1

исследуемой группы, данный показатель был на 7,8% выше во 2-й подгруппе. На третьи сутки после хирургического вмешательства были выявлены статистически достоверные различия по шкале выраженности гиперемии между всеми обследованными группами (рис. 3).

При оценке боли по визуальной аналоговой шкале выраженность болевого синдрома в первые сутки после хирургического лечения достоверно различалась между всеми изучаемыми группами. В 1-й подгруппе исследуемой группы всеми пациентами было отмечено выраженное обезболивающее действие препарата Эторикоксиб и отсутствие необходимости приема препарата начиная с третьих суток после операции (рис. 4).

При изучении уровней провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ (ММП) и фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), интерлейкинов (ИЛ) в смешанной слюне пациентов [8] и последующем анализе корреляционных взаимосвязей (табл. 1) нами была установлена адекватная динамика данных показателей при назначении препарата эторикоксиб 90 мг у пациентов при проведении хирургических стоматологических вмешательств, отражающая в целом фармакокинетику и фармакодинамику препарата эторикоксиб. Достоверные данные были отмечены в 1-й подгруппе исследуемой группы при сопоставлении ММП-8 и ИЛ-6 ( $R=0,74$  ( $p=0,01$ )) и в контрольной группе № 2 между ФРЭС и ИЛ-6 ( $R=0,67$  ( $p=0,003$ )).

Таблица 1. Анализ корреляционных взаимосвязей между биохимическими маркерами

Биохимические маркеры	Исследуемая группа (подгруппа 1)	Контрольная группа 2
ММП-8 и ММП-2	$R=-0,28$ ; $p=0,41$	$R=-0,13$ ; $p=0,61$
ММП-8 и ФРЭС	$R=0,06$ ; $p=0,86$	$R=0,06$ ; $p=0,82$
ММП-8 и ИЛ-6	$R=0,74$ ; $p=0,01$	$R=0,39$ ; $p=0,12$
ММП-2 и ФРЭС	$R=0,24$ ; $p=0,48$	$R=-0,0025$ ; $p=0,99$
ММП-2 и ИЛ-6	$R=-0,06$ ; $p=0,87$	$R=-0,05$ ; $p=0,85$
ФРЭС и ИЛ-6	$R=0,22$ ; $p=0,52$	$R=0,67$ ; $p=0,003$

В ходе исследования, нами было отмечено выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие препарата Эторикоксиб в средней терапевтической дозировке. Так же следует отметить отсутствие осложнений у пациентов в послеоперационном периоде.

Таким образом, клинические и лабораторные показатели у пациентов, которым проводили операцию удаления третьего моляра демонстрируют более динамичное снижение признаков воспаления в операционной области (отек и гиперемия слизистой оболочки), более выраженное снижение болевого синдрома в 1-й подгруппе исследуемой группы, что свидетельствует о высокой противовоспалительной и анальгетической активности препарата эторикоксиб 90 мг. При сохранении динамики результатов в дальнейших исследованиях использование препарата эторикоксиб может быть рекомендовано в дозировке 90 мг 1 раз в сутки по схеме: за 2 суток до планируемого оперативного вмешательства с целью достижения адекватного противовоспалительного, анальгезирующего эффектов и для снижения медикаментозной нагрузки у пациентов в послеоперационном периоде.

#### Список литературы

- Атрушкевич В.Г., Пихлак У.А. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов кеторола и найз в пародонтологической практике // Клиническая стоматология. – 2005. – № 1. – С. 34–36.
- Бадокин В.В. Селективные ингибиторы циклооксигеназы в терапии остеоартроза. // Consilium medicum. – 2010. – № 10. – С. 3–6.
- Зорян Е.В., Рабинович С.А. Индивидуальный выбор НПВП с стоматологической практике // Стоматолог-практик № 3. – 2015. – №7(257). – С. 3–6.
- Пахомова И.Г., Павлова Е.Ю. Нестероидные противовоспалительные средства: фокус на безопасность при выборе препарата. // Consilium medicum «Неврология/ревматология». – 2014. – № 1. – С. 30–34.
- Евсеев М.А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением. Русский медицинский журнал. 2006;(15): 1099–107
- Кушлинский Н.Е., Соловых Е.А., Караогланова Т.Б., Баяр У., Герштейн Е.С., Трошин А.А., Костылева О.И., Гринин В.М., Максимовская Л.Н., Янушевич О.О. Содержание матриксных металлопротеиназ 8-го и 9-го типа в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом. Бюл. эксп. биол. мед., 2011, т. 152, № 8, с.201–206.
- Кушлинский Н.Е., Соловых Е.А., Караогланова Т.Б., Баяр У., Герштейн Е.С., Трошин А.А., Максимовская Л.Н., Янушевич О.О. Матриксные металлопротеиназы и воспалительные цитокины в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами. Бюл. эксп. биол. мед., 2012, т. 153, № 1, с.82–87.
- Gvozdeva V. A., Panin A. M., Gerstein E. S., Tsitsiashvili A. M., Kushlinsky N. E. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of the application of nonsteroid anti-inflammatory preparation of the coxib group. Archiv euromedica. 2019, vol.9, num 2, p.160–164.

Для цитирования: Гвоздева А.В., Панин А.М., Кушлинский Н.Е., Фахрисламова Л.Р., Цицашвили А.М. Особенности использования препарата эторикоксиб при планировании стоматологических хирургических вмешательств. Медицинский алфавит. 2020;(12):51–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-12-51-53>

For citation: Gvozdev A.V., Panin A.M., Kushlinsky N.E., Fahrslamova L.R., Tsitsiashvili A.M. Features of the use of the drug etoricoxib in the planning of dental surgery. Medical alphabet. 2020; (12):51–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-12-51-53>