

К выбору противовоспалительной терапии в эндодонтии

А.В. ЗОРЯН*, к.м.н., доц.

Е.В. ЗОРЯН**, к.м.н., доц.,

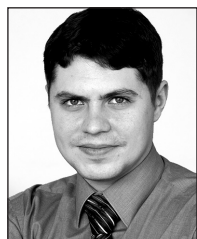
Ф.Ю. ДАУРОВА*, д.м.н., проф., зав. кафедрой

*Кафедра терапевтической стоматологии РУДН (Москва)

**Кафедра обезболивания в стоматологии МГМСУ

Thoughts about choice of anti-inflammatory therapy in endodontics

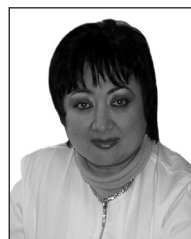
A.V. ZORYAN, E.V. ZORYAN, F.Yu. DAUROVA



А.В. ЗОРЯН



Е.В. ЗОРЯН



Ф.Ю. ДАУРОВА

Резюме: Сегодня все больше внимания уделяется не только эффективности, но и безопасности проводимого лечения. При системном назначении противовоспалительных средств в эндодонтической практике необходимо учитывать этиологию и патогенез заболевания, наличие у пациента сопутствующей патологии, а также особенности фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых препаратов. Такой подход позволит врачу осуществить персонализированный выбор фармакотерапии.

Ключевые слова: эндодонтия, фармакотерапия, противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), фармакокинетика НПВС.

Abstract: Nowadays more and more attention is paid not only to efficiency but also to safety of the treatment. When anti-inflammatory drugs are assigned to a patient, it is necessary to take into account etiology and pathogenesis of the disease, presence of concomitant pathology, as well as peculiarities of pharmacokinetics and pharmacodynamics of these medicines. With this approach dentist will be able to perform personalized choice of pharmacotherapy.

Key words: endodontics, pharmacotherapy, anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pharmacokinetics of NSAIDs.

Большинство заболеваний челюстно-лицевой области и стоматологических вмешательств сопровождается повреждением тканей, и нередко болевой синдром сохраняется, а иногда и появляется даже после успешно проведенного стоматологического лечения (Овечкин А. М., 2009).

Болезни пульпы и околокорневых тканей по большей части имеют воспалительный характер. Острые воспалительные процессы и обострение хронических заболеваний часто сопровождаются выраженной симптоматикой, в том числе сильной болевой реакцией. Кроме того, эндодонтическое лечение зубов с хроническими воспалительными процессами в периодонте может являться фактором, провоцирующим развитие их обострения. С целью купирования симптомов воспаления в эндодонтической практике наиболее широко используются противовоспалительные средства.

Основным этиологическим фактором развития воспалительных процессов в пульпе и околокорневых тка-

нях являются микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности. В полости рта человека выявляется около 700 видов микроорганизмов (Aas J. A. et al., 2005). Эндодонтическая инфекция имеет полимикробную природу с преобладанием облигатных анаэробов (Fabricius L. et al., 1982; Bouillaguet S. et al., 2003). Однако основную проблему представляют не облигатные анаэробы, а грамотрицательные факультативные анаэробные бактерии (Engström B., 1964; Haapasalo M. et al., 1983, 2005; Molander A. et al., 1990; Baumgartner J. C., Falkler W. A. Jr., 1991; Peciuliene V. et al., 2001; Chávez De Paz L. E. et al., 2003; Möller A. J. et al., 2004).

Поскольку механическая обработка не позволяет обеспечить полноценную очистку системы корневых каналов, особенно ее труднодоступных участков, таких как латеральные и дельтовидные ответвления, анастомозы между корневыми каналами, С-образные (C-shape) каналы (Peters O. A. et al., 2001, 2003; Hübscher W. et al., 2003; Peters O. A., 2004; Haapasalo M. P.

et al., 2005; Hülsmann M. et al., 2005; Versiani M. A. et al. 2013), дезинфекция корневых каналов является наиболее важным этапом эндодонтического лечения. Основная проблема состоит в том, что имеющиеся на сегодняшний день препараты и методики дезинфекции системы корневых каналов не позволяют нам добиться 100% уничтожения эндодонтопатогенных микроорганизмов, обеспечивая лишь уменьшение их количества до уровня, при котором иммунная система организма пациента будет способна самостоятельно справиться с остаточной инфекцией. Следовательно, у пациентов со сниженной иммунобиологической реактивностью прогноз проводимого эндодонтического лечения ухудшается. Опираясь на эти данные, многие стоматологи активно используют системные антибактериальные препараты для борьбы с эндодонтопатогенами и иммуномодуляторы с целью улучшения иммунной защиты (Зорян Е. В., Зорян А. В., 2009).

Противовоспалительные средства

Воспалительные реакции — универсальные защитно-приспособительные реакции, возникающие в ответ на воздействие повреждающих факторов и играющие важную роль в патогенезе большинства заболеваний челюстно-лицевой области. Несмотря на то что воспаление в пульпе и периодонте чаще всего имеет микробную природу, назначение только этиотропных (антибактериальных) средств не способно купировать основные его симптомы, хотя может влиять опосредованно на их интенсивность. Поэтому препаратами выбора при острых воспалительных процессах и хронических заболеваниях в стадии обострения являются противовоспалительные средства (Зорян А. В., 2009).

Расширение диапазона средств и методов, используемых местно и системно для профилактики и лечения воспалительных процессов, облегчает выбор адекватного лечения с учетом этиологии, патофизиологических характеристик имеющейся патологии, а также механизма действия, фармакокинетики, фармакодинамики и побочных эффектов рассматриваемых препаратов, повышая ответственность врача не только за эффективность, но и за безопасность назначаемой фармакотерапии.

Для профилактики и лечения воспалительных процессов в пульпе и околокорневых тканях используются стероидные (глюкокортикоиды) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Стероидные противовоспалительные средства, созданные на основе глюкокортикоидов (естественных гормонов коры надпочечников), являются активными противовоспалительными средствами. Наряду с естественными глюкокортикоидами (кортизон, гидрокортизон) используются синтетические препараты (метилпреднизолон, преднизолон, бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон).

Глюкокортикоиды действуют внутриклеточно на уровне ядерных структур, образуя гормонорецепторный комплекс со специфическими рецепторами в цитоплазме клеток-мишеней. Влияя на транскрипцию широкого спектра генов, глюкокортикоиды оказывают существенное влияние на углеводный, белковый, жировой, пуриновый обмен и водно-солевой баланс, оказывают противовоспалительное, противоаллергическое, противошоковое и иммунодепрессивное действие. В стоматологии глюкокортикоиды применяются преимущественно местно (гидрокортизон, преднизо-

лон, триамцинолон и др.) при лечении воспалительных процессов.

Глюкокортикоиды являются активными ингибиторами всех фаз воспалительной реакции. Стабилизируют мембраны клеток и органелл (особенно лизосомальных), они ограничивают выход из клетки протеолитических ферментов, тормозят образование свободных радикалов кислорода и перекисей липидов в мембранах, уменьшают отек, предупреждают деструкцию тканей. Действуя на экспрессию генов, глюкокортикоиды индуцируют биосинтез в лейкоцитах липокортинов — белковых ингибиторов фосфолипазы А2 и уменьшают образование медиаторов воспаления (простаноидов, лейкотриенов и фактора, активирующего тромбоциты). Под влиянием глюкокортикоидов в очаге воспаления уменьшается количество тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту, сужаются мелкие сосуды, снижается проницаемость капилляров, уменьшается экссудация жидкости. Глюкокортикоиды снижают накопление в очаге воспаления лейкоцитов, препятствуют адгезии нейтрофилов и моноцитов к эндотелию сосудов, ограничивают их проникновение в ткани, снижают активность макрофагов и фибробластов, подавляют лимфопоз, синтез мукополисахаридов и белков, угнетают фазу пролиферации. Таким образом, стероидные противовоспалительные средства являются активными ингибиторами всех фаз воспалительной реакции.

При хроническом воспалении глюкокортикоиды, угнетая синтез коллагена, ослабляют воспалительную реакцию, но, подавляя фагоцитоз и образование антител к чужеродным веществам, снижают иммунный ответ. При назначении глюкокортикоидов в качестве противовоспалительных препаратов следует учитывать, что, снижая иммунобиологическую реактивность организма, они могут вызывать обострение хронической инфекции, в связи с чем при лечении хронических воспалительных процессов их следует сочетать с антимикробной терапией.

Глюкокортикоиды угнетают белковый синтез и при повторном применении могут провоцировать развитие атрофических процессов в слизистой оболочке полости рта и подслизистом слое, затрудняют процесс регенерации (в том числе, остеорегенерации при деструктивных процессах в околокорневых тканях). При системном назначении кортикостероидов влияют на водно-электролитный обмен: задерживают натрий и воду, увеличивают выведение калия и кальция, что сопровождается появлением отеков, повышением артериального давления, нарушением сердечного ритма, развитием миокардиодистрофии, мышечной слабости, нарушением кальциево-фосфорного обмена, снижением синтеза и увеличением распада белка мышечной и костной ткани, что в конечном итоге может приводить к остеопорозу и спонтанным переломам.

При длительном системном применении кортикостероидов возможны осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, развитие стероидного диабета, синдрома Иценко–Кушинга, гипертонии, гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности, повышение массы тела.

Глюкокортикоиды противопоказаны при гиперчувствительности, тяжелых инфекциях, вирусных и системных грибковых заболеваниях, туберкулезе (активная форма), СПИДе, сифилисе, опухолях кожи, беременности.

Несмотря на высокую противовоспалительную активность, применение глюкокортикоидов в повседнев-

ной эндодонтической практике не рекомендуется из-за возможных серьезных побочных эффектов.

Сегодня препаратами первого выбора при воспалительных процессах и боли являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Этим объясняется наличие на фармацевтическом рынке большого количества лекарственных препаратов данной группы, различающихся по химической структуре, особенностям фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности, что позволяет осуществлять персонализированный выбор НПВС в соответствии с особенностями патогенеза заболевания и соматического состояния пациента.

Несмотря на различия химического строения, в основе механизма действия всех НПВС лежит блокада циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, играющего фундаментальную роль в метаболизме арахидоновой кислоты, регулирующего синтез из ненасыщенных жирных кислот простагландинов (ПГ), простаглицлина (ПГ₂) и тромбосана (ТхА₂). Блокируя синтез ПГ, они снижают проницаемость сосудистой стенки, уменьшают отек тканей в очаге воспаления, ослабляют механическое сдавление ноцицепторов, снижают чувствительность болевых рецепторов к медиаторам боли (брадикинину, серотонину, гистамину и т.д.). Кроме того, они тормозят свободнорадикальные реакции, стабилизируют мембраны, препятствуя выходу лизосомальных ферментов, предотвращают активацию иммунокомпетентных клеток на ранних этапах воспаления, снижают энергетический обмен, деление фибробластов и синтез коллагена, что препятствует развитию пролиферативных процессов. НПВС уменьшают выраженность гиперергического воспаления, гиперемии, отек, боль, степень деструкции тканей. Препараты данной группы оказывают влияние на течение важнейших патологических процессов (болевой синдром, воспаление, лихорадка, агрегация тромбоцитов, апоптоз) и обладают болеутоляющим, противовоспалительным, жаропонижающим и антиагрегантным действием (Барер Г. М., Зорян Е. В., 2006; Зорян Е. В., Рабинович С. А., 2008; Овечкин А. М., 2009; Сохов С. Т. и соавт., 2011; Seymour R. A., Kelly P. J., Hawkesford J. E., 1996; Jeske A. H., 1999; Yagiela J. A. et al, 2004; Dumitrescu A. L., 2011 и др.).

Угнетая в очаге воспаления синтез простагландинов, в том числе ПГЕ₂ и ПГ₂, НПВС снижают чувствитель-

ность болевых рецепторов к эндогенным алгогенам (брадикинин, серотонин, гистамин, субстанция Р, молочная кислота и т.д.), понижают их концентрацию в поврежденных тканях, уменьшают экссудацию и отек тканей, снижая механическое давление на ноцицепторы в очаге воспаления, уменьшают афферентный ноцицептивный поток в структуры спинного и головного мозга. НПВС относят к препаратам преимущественно периферического действия, анальгетический эффект которых проявляется в большей степени при боли легкой и умеренной интенсивности, особенно обусловленной воспалительным процессом, они тормозят развитие вторичной гипералгезии, предотвращают формирование болевой памяти и препятствуют хронизации болевого синдрома, но не влияют на психоэмоциональную оценку боли (Овечкин А. М., 2009; Шостак Н.А., 2009; Сохов С.Т. и соавт., 2011; Рабинович С. А., Зорян Е. В., 2015; White P., 2008).

Для обеспечения эффективного и безопасного лечения врач должен принимать во внимание особенности фармакокинетики, фармакодинамики, побочные эффекты различных НПВС, показания и противопоказания к их назначению, а также уметь осуществлять выбор препарата, его дозы и способа применения с учетом особенностей течения воспалительного процесса, соматического и психоэмоционального состояния пациента, тщательно взвешивая ожидаемую пользу и риск возникновения потенциальных осложнений. При наличии в анамнезе сопутствующей патологии необходимо также учитывать, что НПВС могут взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, применяемыми пациентом для ее лечения.

При острой боли целесообразно начинать лечение с использования высокой дозы быстро и короткодействующего анальгетика, снижая ее при достижении эффекта, в то время как при упорной хронической боли преимущество имеют препараты длительного действия, применяемые 1–2 раза в день. Обезболивающий эффект наступает уже через 0,5–2 часа после однократного применения, в то время как противовоспалительный эффект развивается только через 3–4 дня при регулярном применении препарата (Вебер В. Р., Мороз Б. Т., 2003).

Проведенные исследования показали, что выраженность болеутоляющего эффекта НПВС не всегда со-

Таблица 1. Особенности фармакокинетики и рекомендуемые дозы НПВС

Международное непатентованное название	Т _{max} , часы	Т ½, часы	Разовая доза, мг	Частота приема в сутки, раз
Декскетопрофен	0,25–0,5	1,5–2,4	25–50	1–3
Диклофенак натрия	2–3	1–3	25–50	2–3
Ибупрофен	0,5–2	2	200–400	3–4
Индометацин	2	4–9	25–50	3–4
Кеторолак	40–50 мин	4–6	10–30	4
Кетопрофен	1–5	1,5–2,0	50–100	2–3
Лорноксикам	1–2	8–16	4–8	2
Мелоксикам	5–6	20	7,5–15	1–2
Напроксен	1–3	9–15	250–500	1–2
Нимесулид	1–2,5	2–5	100–200	1–2
Пироксикам	3–5	36–45	20–40	1
Целекоксиб	2–3	8–12	100–200	1–2
Эторикоксиб	1	22	60–120	1

впадает с их противовоспалительной активностью (Зорян Е. В., Рабинович С. А., 2008; Каратеев А. Е. и соавт., 2009; Сохов С. Т. и соавт., 2011; Рабинович С. А., Зорян Е. В., 2015; Brooks P. M., Day R. O., 1993; McCormack K., 1994; Yagiela J. A., Dowd F. J., Neidle E. A., 2004 и др.). НПВС различаются по скорости наступления и длительности анальгетического эффекта. При повышении дозы препарата эффект усиливается, развивается быстрее и длительнее сохраняется (Ong K. S., Seymour R. A., 2008). Выраженным болеутоляющим действием обладают кеторолак, кетопрофен, декскетопрофен и лорноксикам. Наиболее высокой анальгетической активностью обладает кеторолак, используемый при умеренной или сильной боли после операций в челюстно-лицевой области в качестве альтернативы наркотическим анальгетикам, в тоже время противовоспалительная эффективность его невысока (Busley M., Brogden R., 1990).

При выборе препарата необходимо также учитывать, что из-за особенностей фармакокинетики скорость наступления и длительность эффекта у разных препаратов неодинакова (табл. 1). Так, например, кеторолак действует быстро, но коротко, поэтому его назначают каждые 4–6 часов (длительность лечения не должна превышать 5 дней), ибупрофен, индометацин — 3–4 раза в сутки, диклофенак, кетопрофен, декскетопрофен — 2–3 раза в сутки, лорноксикам, целекоксиб — 2 раза в сутки, а пироксикам, мелоксикам, нимесулид — 1–2 раза в сутки, эторикоксиб — 1 раз в сутки.

Иногда врачи для снятия боли при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области применяют парацетамол. Однако этот препарат, относящийся к неопиоидным (ненаркотическим) анальгетикам, не обладает противовоспалительной активностью и чаще применяется в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средства, особенно в детской практике.

Широкое применение НПВС выявило у них наличие однотипных побочных эффектов. В результате проведенных исследований было обнаружено, что это обусловлено тем, что применяемые НПВС действуют на две основные изоформы ЦОГ. Развитие этих осложнений обусловлено блокадой ЦОГ-1, участвующей в синтезе ПГ, регулирующих многие физиологические процессы (в том числе сосудистый тонус, функцию почек и желудочно-кишечного тракта, свертывания крови, овуляции и т.д.). В то же время, противовоспалительное действие НПВС связано с блокадой ЦОГ-2, участвующей в синтезе провоспалительных ПГ, вовлеченных в процесс воспаления, деструкции и пролиферации, и образование которой значительно увеличивается под влиянием воспалительных стимулов

(Астахова А. В., 1998; Вебер В. Р., 2004; Барер Г. М., Зорян Е. В., 2006; Евсеев М. А., Круглянский Ю. М., 2008; Vane J., 1994, DuBois R. et al., 1995; Gardner G. C., Simkin P. A., 2000; Simon D. L. et al., 2004; Warner T. D., Mitchel J. A., 2004). Это открытие позволило создать НПВС, влияющие преимущественно на ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам), и высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб) (Warner T. D., Giuliano F., Vojnovic I. et al., 1996).

НПВС, избирательно блокирующие ЦОГ-2, сохраняют присущие другим НПВС противовоспалительный и болеутоляющий эффекты, но меньше влияют на физиологические функции, реже вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и меньше влияют на гемостаз.

При выборе НПВС следует также учитывать, что риск осложнений увеличивается у пациентов старше 65 лет, имеющих в анамнезе язвенную болезнь, принимающих глюкокортикоиды, ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты, метотрексат, алкоголь, длительно принимающих НПВС, имеющих в анамнезе сопутствующую патологию (сердечно-сосудистые заболевания, болезни печени, почек, сахарный диабет, ревматоидный артрит).

Для уменьшения риска развития осложнений следует принимать НПВС во время еды, избегать длительного использования НПВС, применять только в период усиления боли короткими курсами по 5–7 дней, применять только один препарат, не комбинировать НПВС с глюкокортикоидами. При наличии в анамнезе пациента заболеваний ЖКТ совместно с НПВС рекомендуется назначать препараты, снижающие секрецию желудочного сока (омепразол, ранитидин, мизопростол, антациды и др.).

Не рекомендуется использовать большинство НПВС у детей до 6 лет, ибупрофен — до 6 месяцев, детские формы нимесулида (найз, нимесил) — до 2 лет, пироксикам — до 14 лет, мелоксикам — до 15 лет, кеторолак, эторикоксиб — до 16 лет, кетопрофен, лорноксикам, целекоксиб — до 18 лет.

Таким образом, только определив причину и особенности патогенеза заболевания и выявив наличие у пациента сопутствующей патологии, врач может подобрать эффективное и безопасное лечение.

Поступила 11.02.2016

Координаты для связи с авторами:

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Российский университет дружбы народов

Медицинский институт

Кафедра терапевтической стоматологии

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахова А. В. Побочные реакции, вызываемые нестероидными противовоспалительными средствами. Безопасность лекарств. Бюл. 2. — 1998. — С. 3–8.
Astahova A. V. Pobochnye reakcii, vyzyvayemye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami. Bezopasnost' lekarstv. Bjul. 2. — 1998. — S. 3–8.
2. Барер Г. М., Зорян Е. В. (общ. ред.) Рациональная фармакотерапия в стоматологии. Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2006.
Barer G. M., Zoryan E. V. (obshch. red.) Racional'naja farmakoterapija v stomatologii. Rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. — M.: Litterra, 2006.

3. Вебер В. Р., Мороз Б. Т. Клиническая фармакология для стоматологов: Учебное пособие — СПб.: Изд-во «Человек», 2003. — 352 с.
Veber V. R., Moroz B. T. Klinicheskaja farmakologija dlja stomatologov: Uchebnoe posobie — SPb.: Izd-vo «Chelovek», 2003. — 352 s.
4. Вебер В. Р. Клиническая фармакология. — СПб.: Изд-во «Человек», 2004. — 448 с.
Veber V. R. Klinicheskaja farmakologija. — SPb.: Izd-vo «Chelovek», 2004. — 448 s.
5. Евсеев М. А., Круглянский Ю. М. НПВС-индуцированная энтеропатия: особенности эпидемиологии, патогенеза и клинического течения // Русский медицинский журнал. 2008. №16 (7). С. 523–528.

Evseev M. A., Krugljanskij Ju. M. NPVS-inducirovannaja enteropatija: osobennosti epidemiologii, patogenez a i klinicheskogo techenija // Russkij medicinskij zhurnal. 2008. №16 (7). S. 523–528.

6. Евсеев М. А. Нестероидные противовоспалительные препараты и пищеварительный тракт. — М.: ООО «Компания Боргес», 2008. — 194 с.

Evseev M. A. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty i pishhevaritel'nyj trakt. — М.: ООО «Компания Боргес», 2008. — 194 с.

7. Зорян А. В. Повторное эндодонтическое лечение: современные стандарты и технологии // Эндодонтия today. 2009. №4. С. 40–48.

Zoryan A. V. Povtornoe endodonticheskoe lechenie: sovremennye standarty i tehnologii // Endodontija today. 2009. №4. S. 40–48.

8. Зорян Е. В., Зорян А. В. Основные направления фармакотерапии осложнений кариеса зубов // Эндодонтия today. 2009. №3. С. 8–16.

Zoryan E. V., Zoryan A. V. Osnovnye napravlenija farmakoterapii oslozhnenij kariesa zubov // Endodontija today. 2009. №3. S. 8–16.

9. Зорян Е. В., Рабинович С. А. Основные направления профилактики и устранения боли в амбулаторной стоматологии // Российская стоматология. Научно-практический журнал. 2008. Т. 1. №1. С. 22–28.

Zoryan E. V., Rabinovich S. A. Osnovnye napravlenija profilaktiki i ustranenija boli v ambulatornoj stomatologii // Rossijskaja stomatologija. Nauchno-prakticheskij zhurnal. 2008. T. 1. №1. S. 22–28.

10. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. — М.: ЭКО-ПРЕСС, 2009. — 178 с.

Karateev A. E., Jahno N. N., Lazebnik L. B. i dr. Primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. Klinicheskie rekomendacii. — М.: ЕКО-РЕСС, 2009. — 178 с.

11. Овечкин А. М. Нестероидные противовоспалительные средства в анестезиологии и хирургии // Региональная анестезия и лечение острой болью — 2. 2009. Т. 3. №2. С. 5–14.

Ovechkin A. M. Nesteroidnye protivovospalitel'nye sredstva v anesteziologii i hirurgii // Regionarnaja anestezija i lechenie ostroj bol'ju — 2. 2009. T. 3. №2. S. 5–14.

12. Рабинович С. А., Зорян Е. В. Индивидуальный выбор нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стоматологической практике // Стоматолог-практик. 2015. №7 (257). С. 12–15.

Rabinovich S. A., Zoryan E. V. Individual'nyj vybor nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (NPVP) v stomatologicheskoi praktike // Stomatolog-praktik. 2015. №7 (257). S. 12–15.

13. Сохов С. Т., Аксамит Л. А., Виха Г. В., Воробьева Е. И., Цветкова А. А. Применение нестероидных противовоспалительных средств для лечения стоматологических заболеваний. — М., 2011. — 96 с.

Sohov S. T., Aksamit L. A., Viha G. V., Vorob'eva E. I., Cvetkova A. A. Primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv dlja lechenija stomatologicheskix zabolevanij. — М., 2011. — 96 с.

14. Шостак Н. А. Комплексные болевые синдромы в практике врача-интерниста: диагностика. Лечение // Современная ревматология. 2009. №1. С. 8–13.

Shostak N. A. Kompleksnye bolevye sindromy v praktike vracha-internista: diagnostika. Lechenie // Sovremennaja revmatologija. 2009. №1. S. 8–13.

15. Aas J. A. et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity // J. Clin. Microbiol. 2005. №43. P. 5721–5732.

Baumgartner J. C., Falkler W. A. Jr. Bacteria in the apical 5 mm of infected root canals // J. Endod. 1991. Aug. №17 (8). P. 380–383.

17. Bouillaguet S. et al. Microtensile bond strength between adhesive cements and root canal dentin // Dent Mater. 2003. May. №19 (3). P. 199–205.

18. Brooks P. M., Day R. O. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities // N. Engl. J. Med. 1993. №324. P. 1716–1725.

19. Buckley M., Brogden R. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential // Drugs. 1990. V. 39. P. 86–109.

20. Chávez De Paz L. E. et al. Bacteria recovered from teeth with apical periodontitis after antimicrobial endodontic treatment // Int Endod J. 2003. Jul. №36 (7). P. 500–508.

21. DuBois R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and sporadic colorectal adenomas // Gastroenterology. 1995. №108. P. 1310–1314.

22. Engström B. The significance of enterococci in root canal treatment // Odontol. Revy. 1964. №15. P. 87–106.

23. Fabricius L. et al. Predominant indigenous oral bacteria isolated from infected root canals after varied times of closure // Scand. J. Dent. Res. 1982. Apr. №90 (2). P. 134–144.

24. Gardner G. C., Simkin P. A. Adverse effects of NSAIDs // Pharm. Ther. 2000. №16. P. 750–755.

25. Haapasalo M. et al. Facultative gram-negative enteric rods in persistent periapical infections // Acta Odontol. Scand. 1983. №41 (1). P. 19–22.

26. Haapasalo M. P. et al. Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigant solutions // Endodontic Topics. 2005. №10. P. 77–102.

27. Hübscher W. et al. Root-canal preparation with FlexMaster: canal shapes analysed by micro-computed tomography // Int. Endod. J. 2003. Nov. №36 (11). P. 740–747.

28. Hülsman M. et al. Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means // Endodontic Topics. 2005. №10. P. 30–76.

29. Jeske A. H. COX-2 inhibitors and dental pain control. J // Gt. Host Dent. Soc. 1999. Nov. №71 (4). P. 39–40.

30. McCormack K. The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects // Drugs. 1994. 47 (suppl 5). P. 28–45.

31. Molander A. et al. Microbiological evaluation of clindamycin as a root canal dressing in teeth with apical periodontitis // Int. Endod. J. 1990. Mar. №23 (2). P. 113–118.

32. Möller A. J. et al. Apical periodontitis development and bacterial response to endodontic treatment. Experimental root canal infections in monkeys with selected bacterial strains // Eur J Oral Sci. 2004. Jun. №112 (3). P. 207–215.

33. Peciuliene V. et al. Isolation of yeasts and enteric bacteria in root-filled teeth with chronic apical periodontitis // Int Endod J. 2001. Sep. №34 (6). P. 429–434.

34. Peters O. A. et al. Changes in root canal geometry after preparation assessed by high resolution computed tomography // Int. Endod. J. 2001. Jan. №27. P. 1–6.

35. Peters O. A. et al. Effects of four Ni-Ti preparation techniques on root canal geometry assessed by micro computed tomography // Int. Endod. J. 2001. Apr. №34 (3). P. 221–230.

36. Peters O. A. et al. ProTaper rotary root canal preparation: effects of canal anatomy on final shape analysed by micro CT // Int Endod J. 2003. Feb. №36 (2). P. 86–92.

37. Peters O. A. Challenges and concepts in preparation of root canal systems // J. Endod. 2004. №30. P. 559–567.

38. Seymour R. A., Kelly P. J., Hawkesford J. E. The efficacy of ketoprofen and paracetamol (acetaminophen) in postoperative pain after third molar surgery // Br. Clin. Pharmacol. 1996. №41. P. 581–585.

39. Simon D. L., Botting R. M., Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthensis and inhibition // Pharmacol. Rev. 2004. №56. P. 387–437.

40. Vane J. Towards a better aspirin // Nature. 1994. №367. P. 215–216.

41. Versiani M. A. et al. Micro-computed tomography study of oval-shaped canals prepared with the self-adjusting file, Reciproc, WaveOne, and ProTaper universal systems // J. Endod. 2013. Aug. №39 (8). P. 1060–1066. — doi: 10.1016/j.joen.2013.04.009. Epub 2013 May 22.

42. Warner T. D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1999. June. №96. P. 7563–7568.

43. Warner T. D., Mitchel J. A. Cyclooxygenase: new isoforms, new inhibitors and new lessons from clinics // FASEB J. 2004. №18. P. 790–804.

44. White P. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. Curr. Opin. Invest. Grugs. 2008. №9 (1). P. 76–82.

45. Yagiela J. A., Dowd F. J., Neidle E. A. (ed). Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. 5-th ed. — Mosby Inc., 2004. — P. 331–364, 565–572.