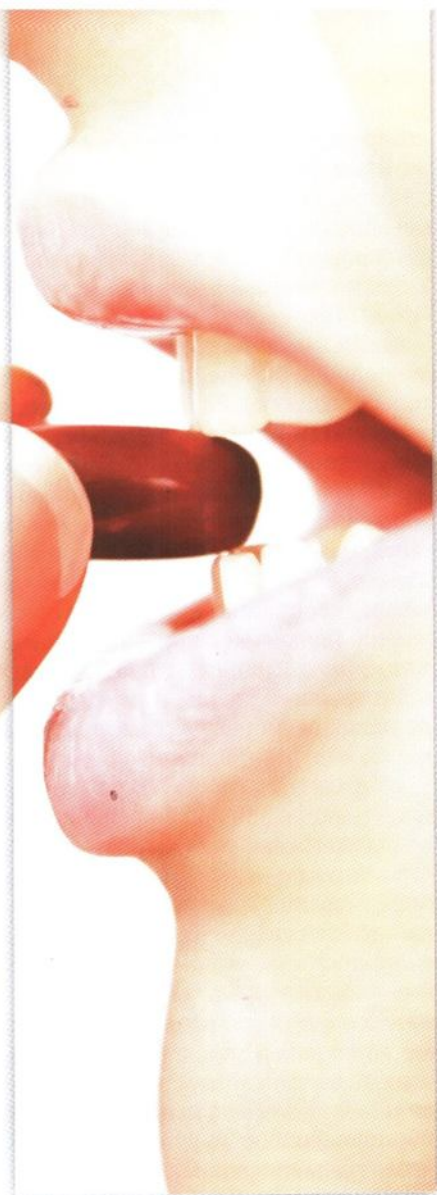


# Нестероидные противовоспалительные средства в лечении стоматологических пациентов

● Т.В. Звягинцева, д.м.н., проф., зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, акад. РАЕ. С.И. Миронченко, к.м.н., асс. каф. фармакологии и медицинской рецептуры. Е.В. Желнин, к.м.н., доц. каф. стом., Харьковский национальный медицинский университет



**И**звестно, что воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов (инфекционных, физических, химических и др.). Чрезмерно выраженная по времени и интенсивности воспалительная реакция приводит к глубоким морфологическим и функциональным нарушениям в органах и тканях, поэтому рациональное подавление процесса воспаления имеет большое практическое значение [1].

Среди стоматологической патологии воспалительные заболевания занимают второе место по своей распространенности после кариеса зубов и представляют собой одну из наиболее сложных проблем современной стоматологии. Нелеченные воспалительные заболевания могут привести к развитию тяжелых осложнений в челюстно-лицевой области, генерализации инфекции и развитию токсико-аллергических реакций, а также утрате трудоспособности на довольно длительный срок [2].

Наибольшее количество стоматологических патологий предусматривают комплексное лечение. Широкая распространенность воспалительных заболеваний определяет необходимость наличия во врачебном арсенале врача-стоматолога наряду с противомикробными средствами современных и высокоэффективных противовоспалительных средств [3, 4].

Основными препаратами, используемыми при лечении стоматологических заболеваний, в генезе которых большое значение имеет воспалительный компонент, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). НПВС относятся к наиболее распространенным лекарственным средствам, которые за счет уникального сочетания противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего эффектов применяются практически во всех областях медицины. НПВС занимают второе место по частоте клинического применения, уступая антибактериальным средствам. Ежедневно более 30 миллионов людей в мире принимают препараты данной группы, из них 40 % — в возрасте старше 60 лет. Применение НПВС постоянно увеличивается. За последние 30 лет также значительно возросло количество НПВС, и сегодня эта группа насчитывает большое число препаратов, отличающихся особенностью действия и применения. Особенностью современных НПВС является разнообразие

лекарственных форм, в частности таблетки (включая ретардные), для местного применения в виде мазей, гелей, а также свечей и препаратов для парентерального введения. В настоящее время существует большой арсенал НПВС (более 25 наименований), а в практической медицине используется для лечения более 1000 созданных на их основе лекарственных средств. На фармацевтическом рынке Украины сегодня выделяют 16 действующих веществ, на основе которых созданы 222 лекарственных средства с учетом всех лекарственных форм, кроме мазей и гелей для наружного применения [4–6].

НПВС широко используются прежде всего при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов и позвоночника (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, остеоартроз и др.); ревматизме; воспалительных заболеваниях мягких тканей; нервов (невриты, радикулиты, ишиас, люмбаго и др.); мышц (миозиты); подагре; болевом синдроме различной этиологии, в том числе головной и зубной боли, послеоперационных болях; лихорадке; почечной колике; дисменорее; для профилактики тромбозов [7–9].

В стоматологической практике такие препараты применяются не только при комплексной терапии воспалительных процессов челюстно-лицевой области, но и для медикаментозной подготовки пациентов перед вмешательствами, связанными с травмированием тканей, а также для уменьшения боли, отека и воспаления после их выполнения. Так, НПВС назначают внутрь, парентерально или местно для купирования воспаления при лихорадочных состояниях, головной и зубной боли, заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава, одонтогенных поражениях системы тройничного нерва, заболеваниях слизистой оболочки полости рта, пародонта и как составную часть премедикации [10].

Как известно, НПВС представлены следующими классами фармакологических веществ: салицилаты (ацетилсалициловая кислота и др.); пиразолидоны (фенилбутазон); производные индолуксусной кислоты (индометацин, этодолак); производные арилуксусной кислоты (диклофенак); оксикамы (пироксикам, мелоксикам, лорноксикам); производные арилпропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен); алкалоны (набуметон); производные сульфонида (нимесулид и др.); производные антралиновой кислоты (мефенамовая кислота и др.); пиразолоны (метамизол и др.); производные парааминофена (парацетамол и др.); производные гетероарилуксусной кислоты (кеторолак); коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб) [6, 8, 9].

Несмотря на определенные различия в химической структуре, все НПВС обладают общими фармакологическими (противовоспалительным, противоболевым и жаропонижающим) эффектами, подавляя развитие отека, гиперемии и боли, связанных с воспалением, уменьшая выраженность лихорадки, и побочными (поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение почечного кровотока, угнетение агрегации тромбоцитов и др.) эффектами [8, 11].

Противовоспалительное действие НПВС объясняют влиянием на процессы, протекающие в очаге воспаления: уменьшение проницаемости капилляров, понижение активности гиалуронидазы (фермента, участвующего в образовании «медиаторов воспаления»), ограничение энергетического обеспечения воспалительного процесса путем торможения образования

АТФ и др. НПВС снижают чувствительность болевых рецепторов к брадикинину, уменьшают отек тканей в очаге воспаления и ослабляют механическое сдавление ноцицепторов. Большое значение в механизме действия НПВС имеет их ингибирующее влияние на биосинтез простагландинов — биогенных веществ, играющих важную роль в развитии воспаления и болевого синдрома. Вмешиваясь в разные звенья патогенетической цепи воспаления, НПВС предотвращают денатурацию белков и обладают антикомплементарной активностью [7–9].

Анальгезирующий эффект обусловлен влиянием на центры болевой чувствительности, а также способностью НПВС уменьшать алогогенное действие брадикинина. Противовоспалительный и анальгезирующий эффект препаратов этой группы взаимосвязаны. Анальгезирующий компонент способствует облегчению течения воспалительного процесса, а уменьшение явлений воспаления является причинным элементом болеутоляющего эффекта [7–9].

Антипиритическое действие, сопровождающееся увеличением теплоотдачи из-за расширения кожных сосудов и усиленного потоотделения, связано в значительной мере с успокаивающим влиянием на гипоталамические центры терморегуляции. Особенностью жаропонижающего эффекта является то, что НПВС не снижают нормальную температуру тела, а действуют только при гипертермии [7–9].

Антиагрегантное действие связано с ингибированием тромбоцитарной циклооксигеназы, в результате чего происходит торможение процесса агрегации тромбоцитов. В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах угнетается синтез эндогенного агреганта тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегантной активностью обладает ацетилсалициловая кислота, которая необратимо угнетает способность тромбоцитов к агрегации в течение всего периода их жизни и циркуляции в крови. У других НПВС данный эффект значительно слабее и обратимый [7–9].

В арсенале врача-стоматолога имеются НПВС со слабой противовоспалительной активностью и анальгетическим действием (производные антралиновой кислоты (мефенамовая кислота); пиразолоны (метамизол); производные парааминофена (парацетамол); производные гетероарилуксусной кислоты (кеторолак) и с выраженной противовоспалительной активностью (салицилаты (ацетилсалициловая кислота); пиразолидоны (фенилбутазон); производные индолуксусной кислоты (индометацин, этодолак); производные арилуксусной кислоты (диклофенак); оксикамы (пироксикам, мелоксикам, лорноксикам); производные арилпропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен); алкалоны (набуметон); производные сульфонида (нимесулид); коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб)) [7–9].

Механизм противовоспалительного действия НПВС связан с угнетением ими активности циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты и, как следствие, снижением синтеза простагландинов (ПГ). Так, в начале 90-х годов XX ст. Дж. Вейном было установлено, что в организме существует две изоформы фермента ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), имеющие разные функции. Первая (ЦОГ-1) является структурным ферментом, синтезируется в большинстве клеток организма (исключая эритроциты) и катализирует образование физиологических

ПГ, тромбксана и простаглицлина, которые занимают важное место в регуляции ряда физиологических процессов в организме, таких как защита слизистой ЖКТ, обеспечение почечного кровотока, регуляция сосудистого тонуса, свертывания крови, костный метаболизм, рост нервной ткани, беременность, процессы регенерации и апоптоза. ЦОГ-2 синтезируется только при повреждении тканей, обеспечивая синтез провоспалительных ПГ, обуславливая развитие воспалительного процесса [8, 11].

Предполагается также существование еще одной изоформы ЦОГ — ЦОГ-3, которая экспрессируется в головном мозге, также влияет на синтез ПГ и играет роль в развитии боли и лихорадки. Однако, в отличие от других изоформ, не оказывает влияния на развитие воспаления. Активность ЦОГ-3 ингибируется ацетаминофеном (парацетамолом), который оказывает слабое влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [8, 9, 11].

Противовоспалительное действие НПВС также связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом, уменьшением образования АТФ (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов, угнетением синтеза, взаимодействием с рецепторами, инактивацией других медиаторов воспаления (брадикинин, лимфокины, лейкотриены и др.) [8, 9].

Согласно принятой концепции, угнетение ЦОГ-2 является важнейшим аспектом механизма противовоспалительного действия НПВС, а подавление ЦОГ-1-зависимого синтеза ПГ связано с основными побочными эффектами НПВС (поражение ЖКТ, нарушения почечного кровотока и агрегации тромбоцитов и др.). Различные представители НПВС отличаются не только по химическому строению и особенностям фармакодинамики, но и по степени влияния на различные изоформы ЦОГ.

По влиянию на ЦОГ препараты классифицируют на следующие группы: селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты); неселективные ингибиторы ЦОГ — большинство НПВС (кетопрофен, диклофенак, ибупрофен, индометацин, пироксикам и др.); селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид); высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб) [8, 9, 11].

Сегодня внимание специалистов обращено на НПВС нового поколения, имеющие селективное действие, избирательно влияющие на ЦОГ-2 — фермент, участвующий в синтезе простагландинов, вовлеченных в процесс воспаления и пролиферации. Важно, что данная группа препаратов не оказывает значительного воздействия на ЦОГ-1 — фермент, который постоянно присутствует в большинстве клеток и который необходим для образования простагландинов, участвующих в регуляции гомеостаза, влияющих на трофику и функциональную активность клеток. Такая избирательность действия НПВС позволяет избежать негативных органных поражений, при сохранении противовоспалительного эффекта и болеутоляющих свойств. Важным является и то обстоятельство, что препараты, избирательно блокирующие ЦОГ-2, при курсовом применении лучше переносятся, в том числе и пациентами группы риска, в анамнезе которых значится язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, поражения почек или нарушение свертываемости крови и пр. [8, 9].

Но даже кратковременный прием НПВС в небольших дозах в ряде случаев может привести к развитию побочных эффектов, которые встречаются примерно в 25% случаев, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни. Особенно высок риск побочных эффектов у лиц пожилого возраста, которые составляют более 60% потребителей НПВС. Необходимо также отметить, что при многих заболеваниях существует необходимость длительного приема НПВС [12–14].

Спектр побочных эффектов НПВС достаточно широкий. К наиболее частым и опасным побочным эффектам относятся желудочно-кишечные осложнения. Известно, что побочные реакции со стороны ЖКТ в виде диспепсии могут возникать у 30–40 % пациентов, регулярно принимавших НПВС. При длительном приеме эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки могут возникнуть у 20 % пациентов. Кровотечения и перфорации язвы — у 2–5 % пациентов. Большие желудочно-кишечные кровотечения и перфорации желудка наблюдаются у лиц, принимающих НПВС, приблизительно в 5 раз чаще, чем у тех, которые их не принимают [12–14].

Выделяют отдельный синдром НПВС-гастропатия. Термин «NSAID-gastropathy», введенный в 1986 г. S.H. Roth, означает эрозивно-язвенные гастроинтестинальные поражения на фоне приема НПВС. НПВС-гастропатиям свойственны некоторые особенности: появления язв на фоне приема НПВС, острые множественные эрозии и язвы, локализация язв в антральном отделе желудка, мало- или асимптоматическое течение, частые манифестации, исчезновение после отмены препарата. Существуют несколько факторов, способствующих повышению риска НПВС-гастропатий: возраст старше 60 лет, женский пол, наличие в анамнезе патологии ЖКТ, курение, злоупотребление алкоголем, терапия глюкокортикоидами, иммуносупрессантами, антикоагулянтами, антиагрегантами, длительная терапия НПВС, высокие дозы или одновременный прием двух и более препаратов этой группы. Наибольшей гастротоксичностью обладают ацетилсалициловая кислота, индометацин и пироксикам [15, 16].

Существует несколько путей улучшения переносимости НПВС и профилактики гастропатий: одновременный прием препаратов, которые защищают слизистую оболочку ЖКТ (мизопростол, омега-3); использование препаратов, которые имеют высокоселективное влияние на провоспалительную ЦОГ-2; комбинация системных и местных НПВС, что позволяет уменьшить дозу и длительность приема системных НПВС [15, 16].

Также для НПВС характерен ряд других проявлений побочного действия. Нарушение функции почек может быть обусловлено как ингибирующим влиянием НПВС на синтез сосудорасширяющих простагландинов, так и их нефротоксическим действием. Блокада синтеза ПГ-E2 и простаглицлина в почках приводит к сужению сосудов, ухудшению почечного кровотока, развитию ишемических изменений, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате нефротоксического действия происходит нарушение водно-электролитного обмена: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, возрастание уровня креатинина в сыворотке крови, повышение артериального давления. Кроме того, в результате прямого воздействия на паренхиму почек возможны интерсти-

циальный нефрит и так называемая «анальгетическая нефропатия». Факторами риска нефротоксичности являются возраст старше 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение объема циркулирующей крови, подагра, атеросклероз, длительный прием НПВС, сопутствующий прием диуретиков, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия. Наибольшей нефротоксичностью среди НПВС обладают индометацин, фенилбутазон, ибупрофен, фенпрофен, пироксикам. Эти препараты не рекомендуется назначать больным с нарушениями функции почек. В этих случаях может быть рекомендовано применение препаратов с умеренной нефротоксичностью, например, мелоксикама, нимесулида [12–14].

Опасное действие — гематотоксичность характеризуется развитием апластической анемии, агранулоцитозом и тромбоцитопенией. Наиболее выраженное угнетающее действие на систему кроветворения имеют парацетамол, индометацин, ацетилсалициловая кислота, метамизол натрия, фенпрофен [12–14].

НПВС также уменьшают агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения образования протромбина в печени, что может приводить к возникновению кровотечений, чаще желудочно-кишечных (коагулопатии) [12–14].

Гепатотоксическое действие может колебаться от незначительного увеличения уровня трансаминаз до тяжелого токсического гепатита. К факторам риска гепатотоксичности НПВС относят пожилой возраст, нарушение функции почек, употребление алкоголя, прием других гепатотоксических препаратов [12–14].

Необходимо указать, что существует еще ряд возможных осложнений, связанных с приемом НПВС:

- аллергические реакции (крапивница, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона), которые чаще возникают при применении ацетилсалициловой кислоты, индометацина, фенилбутагона;
- бронхоспазм, «аспириновая» астма (синдром Видала), развивается чаще всего при приеме ацетилсалициловой кислоты и ее производных;
- ототоксичность (вызывают салицилаты);
- пролонгация беременности и замедление родов, связанное со стимуляцией миометрия простагландинами (преимущественно неселективные НПВС за счет влияния на ЦОГ-1);
- тератогенность, в частности, преждевременное закрытие артериального протока у плода. Наибольшим тератогенным действием обладают индометацин, салицилаты, аминофеназон [12–14].

Также длительный прием НПВС может приводить к развитию осложнений со стороны нервной системы. Психические и неврологические расстройства наблюдаются в 1 % случаев при лечении НПВС. Наиболее характерны при использовании ацетилсалициловой кислоты и индометацина, которые могут вызывать головную боль, головокружение, расстройства внимания, тремор рук, депрессию и даже психозы, поэтому их не рекомендуется назначать людям, профессия которых требует повышенного внимания и быстрых реакций [12–14].

Не менее значимыми являются кардиоваскулярные эффекты НПВС. В настоящее время установлено, что длительное применение препаратов данной группы у лиц старше 60 лет — независимый фактор возник-

новения артериальной гипертензии (АГ), а у больных с АГ значительно ухудшают течение заболевания. Возникновение данных побочных эффектов непосредственно связывают с их влиянием на синтез простагландинов, что приводит к нарушению почечного кровотока и задержки жидкости; активацией ренин-ангиотензиновой системы, увеличением высвобождения норадреналина из нервных окончаний; увеличением секреции эндотелина; минералокортикоидной активностью ряда НПВС (например фенилбутагона) [12–14].

Необходимо соблюдать осторожность при назначении специфических ингибиторов ЦОГ-2 (особенно рофекоксиба) у больных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений гемостаза, так как в последние годы у этой группы НПВС была обнаружена способность вызывать кардиоваскулярные и цереброваскулярные осложнения. Это связано с угнетением синтеза простагландина в эндотелии сосудов. Продукция тромбосана при этом не снижается, и возникает дисбаланс в системе тромбосан-простагландин (в пользу тромбосана). К побочным реакциям, обусловленным применением ингибиторов ЦОГ-2, относятся артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, стенокардия, нарушения сердечного ритма, тромбоэмболические явления, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные кровотечения и другие. По клинической значимости данные побочные эффекты могут быть сопоставимы с НПВС-гастропатиями. Считается целесообразным отказаться от применения специфических ингибиторов ЦОГ-2 у пациентов, склонных к тромбозам, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения [17–19].

Факторами риска гипертензивного действия НПВС являются пожилой возраст, застойная сердечная недостаточность, реноваскулярная гипертензия, цирроз печени. Таким больным не следует назначать пироксикам, фенилбутазон, индометацин, рофекоксиб; рекомендуется использование кетопрофена, ибупрофена, мелоксикама [17–19].

Необходимо отметить, что все НПВС имеют высокую степень сродства к белкам плазмы крови — альбуминам. Являясь органическими кислотами, НПВС способны вытеснять другие препараты из соединения с белками, занимая их место, что приводит к увеличению в крови концентрации его фармакологически активной свободной фракции. Эту особенность НПВС нужно учитывать, назначая препараты данной группы особенно у пожилых пациентов, которые обычно принимают целый комплекс препаратов (антигипертензивных, сахароснижающих и др.) [7–9].

При использовании НПВС следует учитывать возможность их взаимодействия с другими лекарственными средствами, особенно с непрямыми антикоагулянтами, антиагрегантами (склонность к кровотечениям), диуретиками, антигипертензивными препаратами (снижение эффективности антигипертензивных препаратов). У больных хронической сердечной недостаточностью НПВС могут повышать частоту декомпенсаций вследствие уменьшения терапевтического действия ингибиторов АПФ и диуретиков [7–9].

Противопоказаны НПВС при индивидуальной непереносимости, язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, в период беременности и кормления грудью, при тяжелом поражении почек.

Ацетилсалициловая кислота противопоказана детям в возрасте до 12 лет (опасность развития синдрома Рея) [7–9].

Таким образом, врач-стоматолог сегодня имеет широкие возможности выбирать НПВС, обладающие выраженной противовоспалительной активностью, с особым механизмом действия, фармакокинетики и фармакодинамики, что позволяет осуществить выбор эффективного и безопасного препарата для пациента, с учетом его соматического состояния и специфики течения воспалительного процесса. Однако значительный рост осложнений при использовании лекарственных препаратов, в частности, НПВС, вызывает все большее беспокойство врачей, что повышает его ответственность за правильный выбор терапии и указывает на необходимость строгого контроля при назначении любого препарата.

#### ● Литература

1. Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) // В.В. Серов, А.Б. Шехтер. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
2. Руденко В.В. До проблеми запальних захворювань порожнини рота / В. В. Руденко. — Український медичний часопис. — 2005. — №2(46). — С. 15–18.
3. Сидельникова Л.Ф. Системная противовоспалительная терапия на этапах лечения больных генерализованным пародонтитом / Л.Ф. Сидельникова, Ю. Г. Коленко, О.В. Линовичка // Современная стоматология. — 2007. — №1. — С. 55–59.
4. Грудянов А. И. Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии / А. И. Грудянов, В.В. Овчинникова, Н.А. Дмитриева. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 80 с.
5. Фармакоепідеміологічний аналіз використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів в практиці лікаря невролога / О. П. Вікторов, О.В. Макаренко, В.Н. Мамчур, Н.В. Журавель // Рациональная фармакотерапия. — 2010. — №2. — С. 58–60.
6. Яковлева Л.В. Аналіз фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних засобів / Л.В. Яковлева, Г.Л. Литвиненко // Клінічна фармація. — 2010. — Т. 14, №3. — С. 20–24.
7. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) / Е.Л. Насонов. — М.: «Анко», 2000. — 143 с.
8. Страчунский Л.С. Нестероидные противовоспалительные средства (методическое руководство). / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов // Смоленск: СГМУ, 2000. — 54 с.
9. Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. / Г.Я. Шварц. — М.: «Реафарм», 2002. — 40 с.
10. Современные подходы к использованию нестероидных противовоспалительных средств при лечении стоматологических пациентов / medobzor.net. Стоматология.
11. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / В. Мамчур, Е. Подплетняя, О. Макаренко [и др.]. // Вісник фармакології і фармації. — 2005. — №4. — С. 3–17.
12. Вікторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? / А.П. Вікторов. // Укр. мед. часопис. — 2003. — №1. — С. 79–89.
13. Ушкалова Е.А. Нестероїдні протизапальні лікарські засоби — новий погляд на ефективність і безпеку / Е.А. Ушкалова / Фарматека. — 2006. — №7 (85). — С. 31–36.
14. Астахова А.В. Нестероидные противовоспалительные средства: спектр побочных реакций / А.В. Астахова // Безопасность лекарств. — 2000. — Бюллетень №1. — С. 26–30.
15. Профілактика та фармакотерапія гастропатій, пов'язаних із застосуванням нестероїдних, протизапальних засобів (методичні рекомендації) / О. П. Вікторов, Н.В. Харченко [та ін.]. — Київ, 2005. — 30 с.
16. Свинцицкий А.С. НПВС-гастропатии у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики и лечения // Науч.-практ. ревматол. — 2002. — №3. — С. 26–31.
17. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors / L.J. Crofford, P.E. Lipsky, P. Brooks [et al.]. // Arthr. Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 4–13.
18. Deray G. Renal and cardiovascular effects of non-steroidal and selective cox 2 inhibitors / G. Deray // Presse Med. — 2004. — Vol. 33(7) — P. 483–489.
19. McGettigan P. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase / P. McGettigan, D. Henry // JAMA. — 2006. — Vol. 296, №13. — P. 1–12.

Якщо герпес докучає,  
**ГЕРПЕКОН** допомагає!  
оригінальний рослинний препарат  
з широким спектром противірусної дії

#### Застосовується:

- профілактика та зняття "симптомів герпесу" (курс 2-3 дні);
- не виявляє побічної дії;
- не токсичний.



ПАТ «ХФЗ«Червона зірка». Тел.: (057)764-83-21, (-22),  
www.zvezda.kharkov.ua



**Цукровому  
діабету — ні!**

Добавка дієва. Не є лікарським засобом.  
Дозвіл МОЗ України № 66085 від 25.10.2009 р.

Склад: стулки плодів квасолі звичайної, трава галеги лікарської або листя шовковиці, плоди топінамбуру, трава приворотню, насіння льону звичайного, коріння цикорію звичайного, листя лавру благородного

**Сприяє зменшенню вмісту цукру у сироватці крові та протекції підшлункової залози. Рекомендовано для нормалізації обмінних процесів в організмі.**

Тел.: (057) 764-83-21, (22) www.fitocaps.com  
fitocaps@mail.ru

Україна, г. Харьков, ул. Гордиенковская, 1 Тел./факс: (057) 733-15-36 www.zvezda.kharkov.ua



**ФИТОДЕНТ®**

Комплексный растительный препарат для лечения и профилактики заболеваний полости рта, пародонта и верхних дыхательных путей

