

УДК 616.314.17-008.1:371.3 (075.8)

Хайтович М.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Протизапальна системна фармакотерапія пародонтиту (огляд літератури)

Резюме. Проведено пошук у базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Захворювання пародонта — основна причина втрати зубів. Пародонтит — запальне захворювання, що викликається специфічною мікрофлорою і призводить до прогресуючого руйнування зв'язкового апарату зуба й альвеолярної кістки. Це супроводжується утворенням рецесії ясен, формуванням пародонтальних кишень як відокремлено, так і обопільно. Пародонтит відмічається у 9–85 % дітей, 70–90 % підлітків, більше ніж у половини дорослих людей. Активація запалення в пародонті нерозривно пов'язана із системними процесами в організмі, що супроводжуються запальною відповіддю, і тому пародонтит є супутнім фактором при ішемічній хворобі серця та цереброваскулярних захворюваннях/ішемічному інсульті, негативно впливає на травну, серцево-судинну, ендокринну та інші системи організму. Неконтрольована запальна відповідь організму в умовах мікробної біоплівки, яка щільно прилягає до поверхні зуба, призводить до руйнування тканин пародонта, втрати кісткової тканини. Якщо гостре запалення своєчасно стихає, запобігаючи деструкції, але не відбувається повного відновлення гомеостазу тканин, це призводить до пошкоджень, викликаних нейтрофілами, і хронічного запалення. Системна протизапальна терапія із використанням неселективних нестероїдних протизапальних лікарських засобів є важливим напрямом терапії пародонтиту, що забезпечує зниження інтенсивності запалення, мінімізує руйнування тканин пародонта, обмежує ресурс поживних речовин для патогенних мікроорганізмів, запобігає резорбції альвеолярної кістки. Для профілактики гастропатії доцільно в комплексі терапії застосовувати синтетичний аналог простагландину E2 мізопростол. Менеджмент взаємодії лікарських засобів доцільно проводити у випадку призначення нестероїдних протизапальних лікарських засобів пацієнту, який приймає похідні сульфонілсечовини, варфарин, антигіпертензивні лікарські засоби тощо.

Ключові слова: пародонтит; нестероїдні протизапальні лікарські засоби; огляд

У наш час доведено, що захворювання пародонта — основна причина втрати зубів [1]. Як відомо, пародонт об'єднує комплекс тканин, що оточують зуб, мають генетичну та функціональну спільність (ясна, зубоясенне з'єднання, кортикальна пластинка, губчаста альвеолярна кістка, періодонтальна зв'язка, цемент кореня, кровоносні і лімфатичні судини, нервові волокна), і забезпечує надійну фіксацію зуба в щелепних кістках [2]. Крім опорної і амортизаційної (щільно утримує зуб в альвеолі, розподіляє навантаження і тиск при жуванні), пародонт також виконує бар'єрну (перешкоджає проникненню мікроорганізмів і шкідливих речовин у ділянку кореня), трофічну, рефлекторну, пластичну (дія фібро- і остеобластів) функції тощо. Завдяки пародонту відбувається постійна регенерація тканин, втрачених у результаті фізіологічних і/або патологічних процесів [3].

Пародонтит (в англійській літературі — *periodontitis*) є запальним захворюванням, що викликається специфічною мікрофлорою і призводить до прогресуючого руйнування зв'язкового апарату зуба й альвеолярної кістки. Це супроводжується утворенням рецесії ясен, формуванням пародонтальних кишень як відокремлено, так і обопільно. Необхідно мати на увазі, що непомітний і безсимптомний перебіг пародонтиту на початку захворювання часто призводить до того, що пацієнти звертаються по допомогу на пізніх його стадіях [4].

© «Oral and General Health», 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Хайтович Микола Валентинович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: nik3061@gmail.com; контактний тел.: +380503521786

For correspondence: Mykola V. Khaitovych, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: nik3061@gmail.com; phone: +380503521786

Full list of author information is available at the end of the article.

Доведено, що активація запалення в пародонті нерозривно пов'язана із системними процесами в організмі, що супроводжуються запальною відповіддю [5]. Дослідження останніх років показали, що пародонтит є супутнім фактором при ішемічній хворобі серця та цереброваскулярних захворюваннях/ішемічному інсульті [6], негативно впливає на травну, серцево-судинну, ендокринну та інші системи організму [7]. Встановлено, що підвищений рівень С-реактивного білка знижується після лікування пародонтиту [8]. Тому тяжкість перебігу і негативний вплив пародонтиту на здоров'я людини вказують на важливість проблеми його профілактики і лікування [9].

Епідеміологія

У наш час у всьому світі відмічається зростання поширеності захворювань пародонта. У молодому віці частіше діагностують гінгівіт, у старших вікових групах — генералізований пародонтит (95 %) [10]. Гінгівіт виявляється у 23–77 % дітей Латинської Америки [11]. У США гінгівіт відмічається у 9–17 % дітей віком 3–11 років, в Австралії, Швеції, Англії та Швейцарії — у 48–85 % дітей віком 3–6 років, серед підлітків гінгівіт діагностується у 70–90 % [12]. Обстеження на півночі Італії показало, що серед італійців віком 20–75 років тяжкий пародонтит зустрічається у 34,9 %, помірно тяжкий — у 40,8 % [13]. У Норвегії популяційне обстеження 1911 людей віком 20–79 років показало, що у 49,5 % обстежених був пародонтит, у 9,1 % — тяжкий пародонтит [14].

Етіологія та патогенез

Вважається, що пародонтит є відображенням складних динамічних взаємодій між вірусами, специфічними бактеріальними збудниками та руйнівними імунними реакціями [15].

У порожнині рота і глотці людини виявлено більше ніж 300 видів мікробів — не лише бактерії, але і віруси, гриби. Останнім часом виділяють так звані пародонтопатогенні форми мікроорганізмів, серед них грамнегативні анаеробні бактерії групи бактероїдів (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melanogenica*, спірохети, спірили), а також грампозитивні бактерії групи актиноміцетів (*Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viscosus* тощо) [16].

Доведено, що запалення провокується біоплівками бактерій [1]. Тобто основним етіологічним фактором, що індукує запалення в тканинах пародонта, є мікроорганізми біоплівки, яка щільно прилягає до поверхні зуба. Уміст мікробної біоплівки складний: білки, вуглеводи, неорганічні компоненти (кальцій, фосфор тощо). При цьому більше ніж 70 % органічного складу представлено мікроорганізмами, які відрізняються високою патогенністю, адгезією до тканин зуба за допомогою гелеподібних продуктів (білки слини, декстрини тощо), деяких компонентів ясенної рідини [16].

Мікроорганізми біоплівки виділяють ендотоксини, здатні проникати через епітелій ясенної борозни і сполучнотканинний епітелій, таким чином порушуючи бар'єрну функцію епітелію ясенної борозни і ство-

рюючи умови для порушення цілісності зубоясневого з'єднання і ураження підлеглих тканин пародонта [16]. Біоплівка також допомагає патогенним бактеріям заховатись від відповіді організму-господаря.

Але потрібно мати на увазі, що мікробний фактор може бути реалізований повною мірою лише за відсутності і/або неадекватній захисній реакції імунної системи (порушення активності поліморфноядерних лейкоцитів, моноцитів, утворення цитокінів тощо) [16].

Мікроорганізми швидше регулюють, ніж безпосередньо викликають запальні зміни в тканинах пародонта. Наприклад, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *Tr. denticola*, *Pl. intermedia* взаємодіють із комплементом різними шляхами, пригнічуючи або стимулюючи його. Ключову роль в ініціації переходу від симбіотичної структури мікробіому до дисбіотичної відіграє *P. gingivalis*, хоча сама по собі, без бактерій-коменсалів, вона не може викликати пародонтит. *P. gingivalis* продукує фактори вірулентності (гінгіпаїни, серинові фосфатази тощо), що впливають на відповідь макроорганізму, створюючи сприятливі умови для росту мікроорганізмів. Формується мікробна колонія, що не лише здатна вижити в умовах запалення, але і потребує його підтримки, оскільки запалення надає поживні речовини у вигляді продуктів тканинного руйнування (пептиди, що утворюються при деградації колагену, залізовмісних сполук).

У тканинах пародонта первинне місце виникнення запалення — ясенна борозна. Тут відбувається постійна мікробна атака і запальна відповідь на неї. Результатом цієї взаємодії є ясна рідина, кількість якої в нормі дуже мала, але при розвитку запалення різко зростає через надходження з кровеносних судин білків плазми і формених елементів крові. У під'ясневій ділянці й у пародонтальних кишнях в умовах обмеженого доступу кисню і збільшеної кількості ясенної рідини та джерел поживних речовин активуються анаероби. Інші ж мікроорганізми, яким запальне середовище несприятливе, витісняються з мікробіоценозу. Утворення біоплівки супроводжується збільшенням у слині числа нейтрофілних лейкоцитів, які, маючи високу кініноутворюючу активність, сприяють продукції вазоактивних речовин і зміні тонуусу судин, що призводить до їх короткочасної дилатації; це підвищує об'ємний кровоток у пародонті, в основному внаслідок збільшення числа функціонуючих капілярів і активації місцевого кровообігу. У подальшому зміни метаболізму тканин активують тканинні рецептори і виникають регіонарні констрикторні рефлексії, що супроводжується підвищенням судинного тонуусу, спазмом судин. Зменшується об'єм мікроциркуляторного русла, що призводить до обмеження транспорту кисню і поживних речовин у тканини пародонта, сповільнюється видалення CO₂ і продуктів метаболізму, це викликає подальше збільшення гіпоксії [5].

Отже, запалення безпосередньо впливає на кількісний і якісний склад біоплівки при пародонтиті. Бактерії індукують запалення, стимулюють утворення ясенної рідини, щоб отримати необхідні поживні речовини. Високотоксичні метаболіти, які накопичуються

в ясенній рідині, викликають пошкодження ендотеліальних клітин, посилюють агрегацію тромбоцитів, що збільшує розлади мікроциркуляції, викликає розвиток набряку і замикає порочне коло. Селективне розмноження патогенних «інфламофільних» бактерій сприяє тривалому збереженню порочного кола безперервної тканинної деструкції і бактеріального росту. Тобто пародонтитасоціювана флора продовжує підтримувати розвиток запалення.

Ретельне видалення мікробної біоплівки дозволяє зупинити розвиток пародонтиту, але не забезпечує повного відновлення тканинного гомеостазу. У ситуації, коли постійно підтримується запальна відповідь, різні типи клітин (мастоцити, тромбоцити, лейкоцити) надлишково генерують медіатори запалення, цитокіни і хемокіни. Гормони, біогенні аміни, цитокіни, а також ліпополісахариди мікробних клітин викликають патологічні зміни в клітинних мембранах, активацію каскаду реакцій, що призводять до утворення ейкозаноїдів (простагландинів і лейкотрієнів), які відіграють ключову роль у розвитку запалення і деструкції тканин пародонта. У найбільшій кількості у вогнище запалення залучаються нейтрофіли, що є джерелом похідних арахідонової кислоти, оксиду азоту і активних форм кисню (АФК). Ці речовини є високоактивними регуляторами клітинних функцій. Наявні в тканинах у край низьких концентраціях, вони викликають ефекти як гормони місцевої дії, впливають на метаболізм клітин, що їх продукують за автокринним механізмом, і на оточуючі клітини — за паракринним механізмом.

Причому інтенсивність утворення вільних радикалів пов'язана скоріше не з тяжкістю захворювання, а з його активністю. Активність ліпопероксидації, вільнорадикальне окиснення не лише м'яких тканин, а й кісткової призводить до деструкції колагенових волокон і резорбції альвеолярного відростка [5].

У розвитку запалення основна роль належить простагландинам, які утворюються з арахідонової кислоти за участю циклооксигенази (ЦОГ). Існує два типи ЦОГ, що відповідають за утворення різних типів простагландинів. При цьому простагландини, що утворюються під впливом ЦОГ-1 (що синтезується в більшості клітин, вважається конституціональною), відповідають за фізіологічні функції, стимулюють репаративний потенціал і підвищують стійкість клітин до ендогенних і екзогенних ушкоджуючих факторів, зокрема беруть участь у формуванні захисного слизового шару шлунка. А простагландини, що утворюються під впливом індукцйбельної ЦОГ-2 (індукується медіаторами запалення, гормонами і факторами росту), відповідають за розвиток болю, запалення і лихоманки. Однак вона відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу основних органів і тканин.

Системна протизапальна терапія пародонтиту

Основною фармакологічною стратегією лікування пародонтиту є пригнічення запального процесу з метою запобігання руйнуванню тканин і розсмоктуван-

ню кісток. Важливими мішенями протизапальної терапії є ейкозаноїди і АФК. Мета терапії, що модулює запальну відповідь організму, полягає у відновленні балансу між прозапальними медіаторами (цитокінами, ейкозаноїдами) і деструктивними ферментами (матриксні металопротеїнази), з одного боку, і протизапальними медіаторами та інгібіторами ферментів — з іншого.

Для лікування будь-яких запальних процесів найбільш активними є стероїдні і нестероїдні протизапальні препарати. За результатами досліджень встановлено згубний вплив стероїдних протизапальних препаратів на структури пародонта [17]. Доведено, що системна стероїдна терапія є фактором пригнічення виживання зубів після терапії зубних каналів [18]. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що дексаметазон пригнічує резорбцію кістки на початковому етапі ортодонтичного процесу, однак затримує процес дозрівання колагену в матриксі кістки [19].

Тому оптимальним класом препаратів для системної протизапальної терапії є нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ) [1]. Вони поділені за селективністю до ЦОГ-2: неселективні НПЛЗ (інгібітори як ЦОГ-2, так і ЦОГ-1 — диклофенак, кеторолак, кетопрофен, ібупрофен, індометацин, напроксен); помірно селективні НПЛЗ (мелоксикам, німесулід, етодолак); високоселективні НПЛЗ (коксиби).

Питання про те, які НПЛЗ є кращими, досі залишається відкритим. Оскільки за негативні прозапальні ефекти простагландинів відповідає ЦОГ-2, інгібування цієї ізоформи стало головною мішенню для протизапальної терапії, і тому впроваджувались у клінічну практику НПЛЗ, що селективно пригнічують синтез ЦОГ-2. Однак їх широке застосування призвело до негативних впливів на серцево-судинну систему: підвищення ризику інфарктів, ішемічних інсультів. Це пояснюється, по-перше, блокуванням вазопротекторного простагландину I₂. По-друге, пригнічення ЦОГ-2 викликає зниження продукції простагландину D₂, що теж призводить до зростання ризику серцево-судинних захворювань, оскільки у периферичних тканинах простагландин D₂ стимулює вазодилатацію і пригнічує агрегацію тромбоцитів, а також виявляє нейропротекторну дію щодо клітин головного мозку. Простагландин D₂ існує протягом дуже короткого періоду часу і перетворюється на простагландин J₂, що виявляє протизапальну дію: він вимикає синтез прозапального простагландину E₂, тобто є регулятором запальної реакції за зворотним зв'язком. По-третє, при фізіологічному перебігу запальної реакції каскад утворення прозапальних медіаторів на певному етапі перемикається на синтез із арахідонової кислоти протизапальних молекул, ліпоксинів. Цей процес вимагає спільної участі ЦОГ-2 і двох ізоформ ліпоксигенази [20]. Крім негативного впливу на серцево-судинну систему, селективні інгібітори ЦОГ-2 порушують формування кісток, зокрема інгібують цей процес навколо ортопедичних імплантатів [21]. Доведено більш високий ризик порушень консолідації перелому у па-

цієнтів, які приймають селективні інгібітори ЦОГ-2 [22]. Це пояснюють різними впливами на диференціювання фібробластів, остеобластів та інших клітин-попередників у культурі мезенхімальних клітин людини [20].

Результати останніх досліджень доводять, що не-селективні НПЛЗ прискорюють усунення запалення у пацієнтів із мікробною біоплівкою [23], а при тривалому застосуванні зменшують резорбцію альвеолярної кістки [24].

Частіше в стоматологічній практиці використовують кеторолак, кетопрофен і німесулід [25]. Порівняльна протизапальна та анальгезуюча дія НПЛЗ наведена в табл. 1, однак потрібно мати на увазі ризик побічних ефектів, особливо з боку шлунково-кишкового тракту [1], при застосуванні неселективних НПЛЗ. Для гастропротекторного ефекту разом із НПЛЗ призначають лікарські засоби, що захищають слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Є тенденції призначати з цією метою омепразол — інгібітор протонного насоса, однак треба зважати на те, що омепразол справляє інгібуючий вплив і на ізоферменти цитохрому Р-450 і цим самим може порушувати метаболізм НПЛЗ. Найбільш доцільно для гастропротекції застосовувати мізопростол — синтетичний аналог простагландину Е2.

Відомо, що дія ацетилсаліцилової кислоти залежить від дози. У малих дозах (30–325 мг на добу) лікарський засіб викликає зниження агрегації тромбоцитів, у середніх (1,5–2 г) — анальгетичний і жарознижувальний ефект, великі дози (4–6 г) асоціюються із протизапальною дією. Результати клінічних досліджень показали ефективність нової стратегії в лікуванні швидкопрогресуючого пародонтиту: після професійної гігієни щоденний прийом усередину омега-3-поліненасичених жирних кислот і 81 мг ацетилсаліцилової кислоти. Це призводило до значного зменшення глибини пародонтальної кишені і висоти зубосяеневого прикріплення. Прийом ацетилсаліцилової кислоти відмінюють за 1 тиждень до оперативного втручання, щоб уникнути кровотечі [26].

Напроксен і кетопрофен доцільно використовувати в комплексній терапії швидкопрогресуючого пародонтиту, оскільки ці лікарські засоби здатні значною мірою гальмувати кісткову резорбцію, пригнічуючи синтез обох деструктивних типів простагландинів (Е2

і F2α). Протизапальна активність кетопрофену вища за активність ібупрофену і фенілбутазону відповідно в 20 і 80 разів [27].

Німесулід застосовують приблизно в 50 країнах світу [25], даний лікарський засіб є збалансованим інгібітором ЦОГ-1, ЦОГ-2 та 5-ліпоксигенази (5-ЛОГ), що забезпечує виражений протизапальний, знеболювальний та жарознижувальний ефект. Німесулід є єдиним із НПЛЗ, що пригнічує 5-ЛОГ, зменшуючи синтез прозапальних лейкотрієнів. Має добрий профіль гастроінтестинальної безпеки завдяки подвійній блокаді ЦОГ та 5-ЛОГ.

Для підвищення ефективності лікування одонтогенних запальних захворювань, що супроводжуються почуттям болю середньої та високої інтенсивності, використовують курс послідовного застосування НПЛЗ. У перші дві доби призначають кеторолаку трометамін 10 мг кожні 4–6 годин для досягнення вираженого знеболюючого ефекту, а з 3-ї доби — німесулід 100 мг усередину 2 рази на добу протягом 3–6 діб [20].

Встановлено, що застосування мелоксикаму викликає значне зниження бактеріального обмінення. Таким чином, на бактеріальну інфекцію можна вплинути, взявши запалення під контроль (забезпечуючи мінімальний рівень руйнування тканин пародонта і, отже, обмежений ресурс поживних речовин для патогенних мікроорганізмів). Мелоксикам значно слабше пригнічує ЦОГ-1, за протизапальною активністю він не поступається диклофенаку і напроксену, але виявляє набагато меншу гастротоксичність.

Важливо для мінімізації ризиків застосування НПЛЗ мати на увазі взаємодію лікарських засобів, зокрема їх використання у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, варфарин та похідні сульфонілсечовин.

Доведено, що НПЛЗ порушують утворення судинорозширюючих простагландинів і зменшують ефекти антигіпертензивних лікарських засобів у такій послідовності: інгібітори ангіотензину II > діуретики > бета-адреноблокатори > антагоністи кальцію або альфа-адреноблокатори. За даними французьких дослідників, які проаналізували 11 442 повідомлення про побічні реакції на лікарські засоби у пацієнтів, які отримували пероральні антигіпертензивні засоби в період між 2008 і 2010 роками, 517 (4,5 %) із них (переважно жінки) отримували НПЛЗ. У 24,2 % (125 па-

Таблиця 1. Порівняльна протизапальна та анальгезуюча дія нестероїдних протизапальних лікарських засобів

	Протизапальна дія	Анальгезуюча дія
Max	Індометацин Флурбіпрофен Диклофенак натрію Піроксикам Кетопрофен Напроксен Ібупрофен Ацетилсаліцилова кислота	Кеторолак Кетопрофен Диклофенак натрію Індометацин Флурбіпрофен Піроксикам Напроксен Ібупрофен Ацетилсаліцилова кислота
Min		

цієнтів) взаємодія антигіпертензивних препаратів та НПЛЗ була причиною побічної реакції на лікарські засоби. Частіше повідомлялося про гостру ниркову недостатність (20,7 %), що була викликана взаємодією між НПЛЗ та інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторами рецепторів ангіотензину II або діуретиками [28]. Результати останніх досліджень підтверджують цю закономірність: виявлено підвищення в амбулаторних умовах артеріального тиску у пацієнтів, які на фоні антигіпертензивної терапії почали вживати НПЛЗ [29]. НПЛЗ навіть при однократному прийомі викликали гіпертонічний криз у пацієнтів із артеріальною гіпертензією [30].

НПЛЗ можуть підвищувати концентрацію вільної фракції в крові варфарину та похідних сульфонілсечовини, збільшуючи ризик виникнення відповідно кровотечі [31] або гіпоглікемії [32].

Оскільки НПЛЗ не справляють пригнічуючого впливу на пародонтопатогенну мікрофлору, їх слід застосовувати в комплексі з ефективними антимікробними засобами [20]. Доведено, що при лікуванні агресивного пародонтиту корисні системні антибіотики (метронідазол, амоксицилін), що збільшують ефективність місцевої терапії [33].

Системні антибактеріальні препарати впливають на пародонтопатогенні мікроорганізми, стафілококи і стрептококи та інші патогенні мікроорганізми, вірогідно знижують мікробну забрудненість пародонтальних кишень, що сприяє зниженню інтенсивності запальних явищ у тканинах пародонта [10].

Один із перспективних напрямів лікування пародонтиту — пригнічення матриксних металопротеїназ при застосуванні субантимікробних доз доксицикліну [24]. У пацієнтів, яким застосували доксициклін у β -циклодекстрині, була меншою глибина періодонтального зондування та більше зростання рівня клінічного прикріплення [34].

З іншого боку, використання антибіотика у монотерапії часто недостатньо ефективне, тому додатково застосовують НПЛЗ, інгібітори матриксних металопротеїназ і агенти із кістковоінтегруючою дією. Поєднання даних засобів у комбінації дозволяє знизити дозу та частоту побічних ефектів і покращує прихильність до лікування і його ефективність (4D-підхід) [35].

Серед сучасних нових напрямів протизапальної системної терапії пародонтиту — використання статинів, бісфосфонатів, пробіотиків, антицитокінових засобів тощо.

Так, доведено, що аторвастатин у дозі 80 мг/добу виявляє протизапальні ефекти, зменшуючи пародонтальне запалення, і цей вплив корелює із інтенсивністю змін каротидного запалення [36]. Пробіотики, антихемокіни, ліпідні медіатори, біоактивні жирні кислоти модулюють імунну відповідь і викликають антиоксидантну дію [37]. Бісфосфонати пригнічують активність остеокластів, зв'язуються з кристалами гідроксиапатиту і запобігають їх розчиненню, збільшують щільність кістки. При місцевому застосуванні бісфосфонати суттєво знижують післяопераційну втрату кісткової тканини, а також стимулюють остеогенез при внутрішньокісткових дефектах. Але застосування

бісфосфонатів обмежується, тому що описано випадки пов'язаного із вживанням бісфосфонатів остеонекрозу щелеп [38]. Антицитокінова терапія активно розвивається при лікуванні ревматоїдного артриту, патогенез якого має багато спільного із патогенезом пародонтиту [24], і тому вважається одним із перспективних напрямів протизапальної терапії при пародонтиті.

Отже, неконтрольована запальна відповідь організму в умовах мікробної біоплівки, яка щільно прилягає до поверхні зуба, призводить до руйнування тканин пародонта, втрати кісткової тканини. Якщо гостре запалення своєчасно стихає, запобігаючи деструкції, але не відбувається повного відновлення гомеостазу тканин, це призводить до пошкоджень, викликаних нейтрофілами, і хронічного запалення.

Тому системна протизапальна терапія із використанням нестероїдних протизапальних лікарських засобів є важливим напрямом терапії пародонтиту, що забезпечує зниження інтенсивності запалення, мінімізує руйнування тканин пародонта, обмежує ресурс поживних речовин для патогенних мікроорганізмів, запобігає резорбції альвеолярної кістки.

Для профілактики гастропатії доцільно в комплексі терапії використовувати синтетичний аналог простагландину E2 мізопростол. Менеджмент взаємодії лікарських засобів доцільно проводити у випадку призначення НПЛЗ пацієнту, який приймає похідні сульфонілсечовини, варфарин, антигіпертензивні лікарські засоби тощо.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Gugliandolo E., Fusco R., D'Amico R., Militi A., Oteri G., Wallace J.L., Di Paola R., Cuzzocrea S. Anti-inflammatory effect of ATB-352, a H2S-releasing ketoprofen derivative, on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. *Pharmacol. Res.* 2018. Vol. 132. P. 220-231.
- Чижевский И.В., Моисейцева Л.А., Ермакова И.Д., Забышный А.А. Воспалительные заболевания пародонта у детей. Часть I. Клиника, дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний пародонта. *Здоров'я дитини.* 2008. 12(3). <http://www.mif-ua.com/archive/article/5866>.
- Гончарик П.В., Кравченко А.В., Панасюк Г.Д. Заболевания пародонта. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. 37 с.
- Карданова Л.В., Тхазаплизева М.Т., Балкаров А.О. Некоторые аспекты местного лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта. *Современные проблемы науки и образования.* 2014. № 6. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15777>.
- Романенко И.Г., Крючков Д.Ю. Генерализованный пародонтит и метаболический синдром. *Единство патогенетических механизмов развития. Крымский терапевтический журнал.* 2011. Т. 1. С. 60-67.
- Fifer K., Subramanian S., Fontanez S., Figueroa A., Brady T.J., Tawakol A. High periodontal disease activity is associated with subsequent carotid artery stenosis progression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. E1571.

7. Супрун Э.В., Пиминов А.Ф., Ролик С.Н. Заболевания пародонта: современные подходы к рационализации местной терапии в рамках комплексного лечения воспалительных заболеваний полости рта. Антека. 2013. № 44(915). <https://www.apteka.ua/article/259575>.
8. Rastogi P., Singhal R., Sethi A., Agarwal A., Singh V.K., Sethi R. Assessment of the effect of periodontal treatment in patients with coronary artery disease: A pilot survey. *J. Cardiovasc. Dis. Research.* 2012. Vol. 3. P. 124-127.
9. Малютіна А.Ю., Трифонов Б.В., Жилікова Е.Т. та ін. Новий погляд на проблему профілактики і лікування захворювань пародонта. Науковий результат. Медицина і фармація. 2016. Т. 2. № 3. С. 64-69.
10. Мазур І.П., Хайтович М.В., Голопихо Л.І. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в стоматології: навчальний посібник. 2-ге вид. К.: Медицина, 2019. 376 с.
11. Botero J.E., Rösing C.K., Duque A., Jaramillo A., Contreras A. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. *Periodontol.* 2000. 2015. Vol. 67. № 1. P. 34-57.
12. Holm-Pederson P., Muller F., Lang N. Pathology and Treatment of Gingivitis in the Aging Individual. *Textbook of Geriatric Dentistry. Textbook of Geriatric Dentistry.* 3. John Wiley & Sons; Jun 19, 2015. P. 211-223.
13. Aimetti M., Perotto S., Castiglione A., Mariani G.M., Ferrarotti F., Romano F. Prevalence of periodontitis in an adult population from an urban area in North Italy: findings from a cross-sectional population-based epidemiological survey. *J. Clin. Periodontol.* 2015. Vol. 42. № 7. P. 622-631.
14. Holde G.E., Oscarson N., Trovik T.A., Tillberg A., Jönsson B. Periodontitis Prevalence and Severity in Adults: A Cross-Sectional Study in Norwegian Circumpolar Communities. *J. Periodontol.* 2017. Vol. 88. № 10. P. 1012-1022.
15. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol.* 2000. 2017. Vol. 75. № 1. P. 7-23.
16. Денисова Е.Г. Заболевания пародонта у детей. Учебное пособие для врачей-интернов стоматологического профиля. Харьков, 2008. С. 113.
17. Cavagni J., Muniz F.M.G., Rösing C.K. The effect of inflammatory response modulator agents on gingivitis and periodontitis. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia.* 2016. Vol. 64. № 3. P. 312-319.
18. Ng Y.-L., Mann V., Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: part 2: tooth survival. *Int. Endod. J.* 2011. Vol. 44. № 7. P. 610-25.
19. Knop L.A.H., Shintcovsk R.L., Retamoso L.B., Ribeiro J.S., Tanaka O.M. Non-steroidal and steroidal anti-inflammatory use in the context of orthodontic movement. *Eur. J. Orthod.* 2012. Vol. 34. № 5. P. 531-535.
20. Ушаков Р.В., Герасимова Т.П., Ушакова Т.В., Коркин В.В. Противовоспалительная терапия в пародонтологии. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. 88 с.
21. Etikala A., Tattan M., Askar H., Wang H.-L. Effects of NSAIDs on Periodontal and Dental Implant Therapy. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2019. Vol. 40. № 2. e1-e9.
22. Wang Z., Bhattacharyya T. Trends of non-union and prescriptions for non-steroidal anti-inflammatory drugs in the United States, 1993–2012. *Acta Orthopaedica.* 2015. Vol. 86. № 5. P. 632-637.
23. Stephen J.M. Gingivitis. 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/763801-overview>
24. Preshaw P.M. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol.* 2000. 2018. Vol. 76. № 1. P. 131-149.
25. Самигуллина Л.И. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторных назначений НПВС в хирургической стоматологии. Фундаментальные исследования. 2012. № 4 (часть 1). С. 112-115.
26. El-Sharkawy H., Aboelsaad N., Eliwa M. et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 Fatty acids and low-dose aspirin. *Periodontol.* 2010. Vol. 81. № 11. P. 1635-1643.
27. Маланьин И.В., Бондаренко И.С., Павлович О.А., Голуб Ю.Н. Опыт применения нового препарата «Кетопрофен» при лечении воспалительных заболеваний пародонта. Фундаментальные исследования. 2006. № 9. С. 104-105.
28. Fournier J.P., Sommet A., Durrieu G. et al. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Fundam. Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 28. № 2. P. 230-235.
29. Floor-Schreuder A., De Smet P.A., Buurma H. et al. NSAID-antihypertensive drug interactions: which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015. Vol. 22. № 1. P. 91-99.
30. Wallbach M., Lach N., Stock J. et al. Direct assessment of adherence and drug interactions in patients with hypertensive crisis. A cross-sectional study in the Emergency Department. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2019. Vol. 21. № 1. P. 55-63.
31. Crader M.F., Johns T., Arnold J.K. Warfarin Drug Interactions. *StatPearls [Internet].* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441964/>
32. May M., Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 7. № 2. P. 69-83.
33. Rabelo C.C., Feres M., Gonçalves C., Figueiredo L.C., Favari M., Tu Y.-K., Chambrone L. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* 2015. Vol. 42. № 7. P. 647-57.
34. Trajano da C.V.C., Brasileiro C.B., Henriques J. et al. Doxycycline encapsulated in β -cyclodextrin for periodontitis: a clinical trial. *Braz. Oral Res.* 2020. Vol. 33. e112.
35. Jain P., Mirza M.A., Iqbal Z.A. 4-D approach for amelioration of periodontitis. *Med. Hypotheses.* 2019. Vol. 133. 109392.
36. Subramanian S., Emami H., Vucic E. et al. High Dose Atorvastatin Reduces Periodontal Inflammation: A Novel Pleiotropic Effect of Statins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. № 25. P. 2382-2391.
37. Sulijaya B., Takahashi N., Yamazaki K. Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Arch. Oral Biol.* 2019. Vol. 105. P. 72-80.
38. Aghaloo T.L., Kang B., Sung E.C. et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26. № 8. P. 1871-82.

Отримано/Received 09.12.2020

Рецензовано/Revised 21.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 29.12.2020 ■

Information about authors

M.V. Khaitovych, MD, PhD, professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nik3061@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

M.V. Khaitovich

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Anti-inflammatory systemic pharmacotherapy of periodontitis (a literature review)

Abstract. A search was conducted in the databases Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Periodontal disease is the main cause of tooth loss. Periodontitis is an inflammatory disease caused by a specific microflora and leads to the progressive destruction of the ligaments of the tooth and alveolar bone. This is accompanied by the formation of the gums recession, the formation of periodontal pockets, both separately and mutually. Periodontitis is observed in 9–85 % of children, 70–90 % of adolescents, more than half of adults. Activation of inflammation in the periodontium is inextricably linked with systemic processes in the body, which are accompanied by an inflammatory response, and therefore periodontitis is a concomitant factor in coronary heart disease and cerebrovascular disease/ischemic stroke, adversely affects the digestive, cardiovascular, endocrine and other systems. Uncontrolled inflammatory response of the body in the conditions of microbial biofilm, which is tightly adjacent to the tooth surface, leads to the

destruction of periodontal tissues, bone loss. If the acute inflammation subsides in time, preventing destruction without the complete return of tissues to homeostasis, it leads to damage caused by neutrophils and chronic inflammation. Systemic anti-inflammatory therapy with the use of non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs is an important direction of periodontitis therapy, which reduces the intensity of inflammation, minimizes the destruction of periodontal tissues, limits the resource of nutrients for pathogenic microorganisms, prevents resorption of alveolar bone. For the prevention of gastropathy, it is advisable to use a synthetic analogue of prostaglandin E2 misoprostol in the complex therapy. The management of drug interaction should be used when prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs to a patient taking sulfonylureas, warfarin, antihypertensive drugs, and the like.

Keywords: periodontitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; review

Хайтович М.В.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Противовоспалительная системная фармакотерапия пародонтита (обзор литературы)

Резюме. Проведен поиск в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Заболевания пародонта — основная причина потери зубов. Пародонтит — воспалительное заболевание, которое вызывается специфической микрофлорой и приводит к прогрессирующему разрушению связочного аппарата зуба и альвеолярной кости. Это сопровождается образованием рецессии десны, формированием пародонтальных карманов как отдельно, так и обоюдно. Пародонтит отмечается у 9–85 % детей, 70–90 % подростков, более чем у половины взрослых людей. Активация воспаления в пародонте неразрывно связана с системными процессами в организме, сопровождающимися воспалительным ответом, и потому пародонтит является сопутствующим фактором при ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваниях/ишемическом инсульте, негативно влияет на пищеварительную, сердечно-сосудистую, эндокринную и другие системы организма. Неконтролируемый воспалительный ответ организма в условиях микробной биопленки, которая плотно прилегает к поверхности зуба, приводит к разрушению тканей пародонта, потере костной ткани. Если острое

воспаление своевременно стихает, предотвращая деструкцию, но не происходит полного восстановления гомеостаза тканей, это приводит к повреждениям, вызванным нейтрофилами, и хроническому воспалению. Системная противовоспалительная терапия с использованием неселективных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств является важным направлением терапии пародонтита, что обеспечивает снижение интенсивности воспаления, минимизирует разрушение тканей пародонта, ограничивает ресурс питательных веществ для патогенных микроорганизмов, предупреждает резорбцию альвеолярной кости. Для профилактики гастропатии целесообразно в комплексе терапии применять синтетический аналог простагландина E2 мизопростол. Менеджмент взаимодействия лекарственных средств целесообразно проводить в случае назначения нестероидных противовоспалительных лекарственных средств пациенту, который принимает производные сульфонилмочевины, варфарин, антигипертензивные лекарственные средства и др.

Ключевые слова: пародонтит; нестероидные противовоспалительные лекарственные средства; обзор