

## **ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА РЕЗОРБЦИЮ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ**

**Самигуллина Л. И., Таминдарова Р. Р.**

*НИИ «Стоматология» Башкирского государственного медицинского университета», Уфа, Россия (450000, Уфа, ул.Ленина,3), e-mail: liana\_sam@inbox.ru*

---

Целью настоящей работы явилось изучение данных литературы о действии нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) на пародонтит-индуцированную потерю костной ткани. Большинство источников свидетельствуют о том, что различные препараты группы способны улучшать клинические параметры заболевания, замедлять его прогрессирование и тормозить убыль альвеолярной кости. Однако в настоящий момент малоизученными являются вопросы, касающиеся механизмов антирезорбтивного действия НПВС в условиях воспаления пародонта, зависимости или независимости его от ингибирования ЦОГ, схем лечения, дозировок препаратов и многие другие. Вышеизложенное определяет необходимость дальнейшего более углубленного и детального изучения вопросов применения НПВП в комплексной терапии у больных с хроническим пародонтитом.

---

Ключевые слова: НПВС, резорбция альвеолярной кости, хронический пародонтит.

## **THE EFFECT OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON ALVEOLAR BONE RESORPTION IN CHRONIC PERIODONTITIS**

**Samigullina L. I., Tamindarova R. R.**

*Scientific Research Institute «Stomatologiya» of the Bashkir State Medical University, Ufa, Russia (450000, Ufa, street Lenina, 3), e-mail: liana\_sam@inbox.ru*

---

The purpose of the present study was to review the literature on the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the alveolar bone resorption in chronic periodontitis. Most of the research indicate that various drugs of the group are able to improve clinical parameters of the disease, delay its progression and reduce bone loss. However, mechanisms of anti-resorptive activity of NSAIDs in cases of periodontal inflammation, the role of COX-dependent and COX-independent mediators in this process, accurate duration of therapy, doses of drugs and etc. are not fully understood. The above determines the need for further more in-depth and detailed study of the issues of NSAIDs in the treatment of patients with chronic periodontitis.

---

Key words: NSAIDs, alveolar bone resorption, chronic periodontitis.

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) является серьезной медико-социальной проблемой, занимая второе место в структуре стоматологической патологии. Уже на ранних стадиях заболевания начинается резорбция альвеолярной кости, которая наряду с деструкцией матрикса десны рассматривается в качестве одного из основных факторов риска потери зубов. Именно поэтому предотвращение убыли и восстановление утраченной костной ткани фигурируют среди главных целей в терапии ХГП. Однако традиционные методы лечения, как известно, не всегда позволяют достичь желаемого результата. В связи с этим актуальной задачей остается поиск эффективных способов борьбы с пародонтит-ассоциированной потерей альвеолярной кости. Возможным вариантом решения данной проблемы может стать применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В 1983 году впервые появилось сообщение R. S. Feldman и др. о том, что аспирин и индометацин тормозят резорбцию альвеолярной кости [13]. При ретроспективном изучении

дентальных рентгенограмм авторы отметили, что у пациентов с артритом, длительно (более 5 лет) принимавших ацетилсалициловую кислоту, наблюдалась меньшая потеря костной ткани по сравнению с группой здоровых добровольцев. Такой же эффект был показан у лиц, получавших аспирин совместно с индометацином.

К настоящему времени накоплено значительное количество литературных данных, свидетельствующих о способности некоторых НПВП замедлять прогрессирование патологии пародонта, в частности, подавлять убыль кости.

Так, индометацин в экспериментах на крысах при введении в дозах по 0,5, 1 или 2 мг/кг подкожно в течение 7 дней после индукции пародонтита угнетал резорбцию альвеолярной кости и гистологические изменения в тканях, включая значительную мононуклеарную инфильтрацию и увеличение числа остеокластов [7]. Об аналогичных результатах сообщают и М. С. Azoubdel (2007): использование препарата по 5 мг/кг per os, начиная с 5-го дня после инициирования воспаления пародонта у крыс, подавляло воспалительную клеточную инфильтрацию его структур, потерю альвеолярной кости, а также деструкцию волокон коллагена и цемента [6]. Уменьшение резорбции кости при экспериментальном пародонтите на фоне применения высоких доз индометацина (6 мг/кг/день) наблюдали также у хомяков [10]. В. К. Choi и др. (2005) на культуре клеток показали, что индометацин ингибировал на 88 % образование остеокластов, индуцированное такими пародонтопатогенами, как *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Treponema socranskii*; на 80 % угнетал экспрессию RANKL в остеобластах, инициированную *Treponema denticola* и *Treponema socranskii*, на 59 % – вызванную *Porphyromonas gingivalis*; полностью восстанавливал до нормального уровня экспрессию OPG в остеобластах, подавленную *Treponema denticola* и *Treponema socranskii*, на 67 % – ассоциированную с *Porphyromonas gingivalis* [12]. А. Tilakarante и М. Soory (2001) на культуре периостальных и десневых фибробластов человека продемонстрировали способность индометацина оказывать модулирующее влияние на анаболические процессы, повышая экспрессию стероидметаболизирующих ферментов в этих клетках [30].

Кетопрофен в виде 1 %-го крема при нанесении по 1,8 мл однократно в день в течение 6 месяцев на область десен резус-макак с пародонтитом способствовал восстановлению альвеолярной кости и значительно снижал в зубодесневой жидкости уровни ПГЕ<sub>2</sub> и ЛТ В<sub>4</sub> (через 2 и 3 месяца лечения) [25]. Эффективность геля на основе кетопрофена в лечении лиц с патологией пародонта показал А. В. Зорян (2004) [2]. Препарат в виде 2 %-го геля при нанесении на десны пациентов с хроническим пародонтитом дополнительно к инструментальной терапии способствовал значительному уменьшению глубины зондирования [14]. При сравнении влияния местного (по 1 мл 0,5 %-, 1 %- и 2 %-го геля) и

системного (по 25 мг per os 2 раза в день) применения кетопрофена в течение 14.5 дней на уровень простаноидов в ЗДЖ лиц с воспалением пародонта было показано, что все варианты терапии равноэффективно снижают концентрацию ПГЕ<sub>2</sub> [28]. S-кетопрофен при местном (0,3- и 3 %-е средство для гигиены полости рта) и системном (капсулы по 10 мг) применении по 2 раза в день в течение 60 дней после индукции экспериментального пародонтита у собак замедлял прогрессирование заболевания по показателям потери костной ткани и основным десневым индексам [27].

Назначение ибупрофена лицам с хроническим пародонтитом через 14 дней сопровождалось значительно более выраженным уменьшением кровоточивости и гиперемии десен, а также глубины пародонтальных карманов по сравнению с группой без фармакотерапии. После отмены препарата его эффект был не столь очевиден [29]. Тем не менее авторы считают целесообразными дальнейшие исследования НПВП в качестве средств, дополнительных к традиционной терапии данной нозологии.

Флурбипрофен при системном введении собакам с хроническим пародонтитом существенно подавлял резорбцию альвеолярной кости [31]. При оценке результатов местного применения препарата в составе зубной пасты (дважды в день в течение 12-ти месяцев) дополнительно к консервативной терапии пародонтита было показано, что препарат оказывает незначительное, но существенное положительное влияние на метаболизм костной ткани в отсутствие каких-либо очевидных эффектов на клинические параметры заболевания [18]. Назначение флурбипрофена пациентам с хроническим пародонтитом по 50 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев сопровождалось меньшей потерей костной ткани по сравнению с плацебо [23]. По наблюдениям же U.Brägger и др. (1997), флурбипрофен (50 мг 3 раза в день в течение 30 дней) не показал преимуществ перед группой плацебо при приеме в послеоперационном периоде у лиц со средней и тяжелой степенью заболевания по показателям минеральной плотности костной ткани, глубины пародонтальных карманов и степени прикрепления [8]. На наш взгляд, при оценке данных противоречий, следует принять во внимание различие в дозах и схемах терапии препаратом, а также ситуаций, при которых он использовался: в первых случаях – при консервативном лечении пародонтита, в последнем же – при хирургическом.

Кеторолак в виде 0,1 %-го раствора для полосканий при применении в течение 6 месяцев у лиц с хроническим пародонтитом вызывал меньшую потерю костной ткани по сравнению с плацебо, способствовал сохранению большего объема альвеолярной кости, чем системный прием флурбипрофена [23], а также приводил к значительному снижению в зубодесневой жидкости уровней ПГЕ<sub>2</sub> и ИЛ-1 $\beta$  [11].

Имеются сообщения о благоприятном влиянии на течение заболевания напроксена. В экспериментах на собаках с пародонтитом препарат демонстрировал способность значительно подавлять резорбцию костной ткани [21]. При пероральном приеме по 500 мг на протяжении 3-х месяцев пациентами с быстро прогрессирующим процессом он показал более выраженное уменьшение резорбции костной ткани относительно группы плацебо, и, кроме того, увеличивал долю зубов, прибавивших ее массу [24].

Мелоксикам в экспериментах на крысах в дозах по 0.75, 1.5 или 3 мг/кг внутрибрюшинно в течение 7 дней после индукции пародонтита угнетал резорбцию альвеолярной кости и гистологические изменения в тканях пародонта (значительную мононуклеарную инфильтрацию и увеличение числа остеокластов) [7]. В. С. Gurgel и др. (2004) вводили препарат крысам-самцам подкожно по 3 мг/кг/день в течение разных периодов после иницирования воспаления пародонта. Согласно полученным ими результатам, эффект пародонтит-ассоциированной потери костной ткани был менее выражен при краткосрочной терапии (15 дней) по сравнению с долгосрочной (45 дней). Действие после отмены мелоксикама не сохранялось [16]. В исследованиях С. А. Nassar и др. (2005) препарат применялся у крыс (пол не указан) перорально по 15 мг/кг/день. Торможение резорбции альвеолярной кости авторы наблюдали в начальном (после 5 дней), но не позднем (после 15 дней) периоде развития экспериментального пародонтита [26]. У пациентов с хроническим воспалением пародонта 10-дневный пероральный прием 7.5 мг мелоксикама дополнительно к инструментальной терапии приводил к снижению в зубодесневой жидкости концентрации металлопротеиназы-8 [9].

Т. Н. Howell и др. (1991) в экспериментах на собаках наблюдали превентивное влияние геля пироксикама на развитие воспаления десен [21]. Положительный опыт применения 1 %-го крема препарата в составе пародонтальных повязок описывают О. Н. Сечко и др. (1998) [3]. Авторы также наблюдали благоприятное терапевтическое воздействие ацетилсалициловой кислоты в виде 3 %-й мази и диклофенака натрия в виде 3 %-й мази и 1 %-го эмульгеля.

Имеются сведения о замедлении костной резорбции при экспериментальном пародонтите у крыс (пол не указан) на фоне перорального приема целекоксиба [19]. При введении препарата в дозах 10 и 20 мг убыль кости становилась значимой только через 10 дней, в то время как в группе контроля – через 5. Эффект был время-зависимым.

Лумиракоксиб, применяемый по 1 мг/кг/день подкожно в течение 3-х дней в дополнение к инструментальной терапии, ингибировал пародонтит-ассоциированную потерю костной ткани у крыс [15].

Подавление потери костной ткани в условиях индуцированного воспаления пародонта крыс (пол не указан) показано также для эторикооксиба в дозах 6 и 12 мг/кг/день per os [20]. Пероральный прием препарата крысами-самками по 3 и 9 мг/кг/день, начиная с 5-го дня от инициирования пародонтита, тормозил воспалительную клеточную инфильтрацию пародонта, резорбцию альвеолярной кости, а также деструкцию волокон коллагена и цемента [6]. Однако, назначая эторикооксиб (по 120 мг/кг в течение 7 дней) пациентам с агрессивной формой заболевания дополнительно к механотерапии, эти же авторы не заметили улучшения клинических параметров, констатируя тем не менее значительное уменьшение в зубодесневой жидкости уровня ПГЕ<sub>2</sub> [5].

Положительный эффект в комплексной терапии пародонтита и гингивита описан для бензидамина в виде раствора для полосканий [4].

Целесообразность включения НПВС в программу лечения воспалительно-деструктивных процессов пародонта обоснована в диссертационной работе И. В. Багдасаровой [1]. Автором показана эффективность при указанных состояниях мазей на основе ацетилсалициловой кислоты, бутадиона и индометацина, а также раствора кетопрофена соли лизина в виде различных вариантов местного применения. Применение препаратов способствовало нормализации клинических параметров заболевания, также снижению повышенных уровней простагландинов E<sub>2</sub> и F<sub>2α</sub> в сыворотке крови, смешанной слюне и биоптатах десны.

В некоторых литературных источниках можно найти сведения об отсутствии преимуществ включения НПВП в лечение патологии пародонта. Например, Р. А. Neasman и R. A. Seymour (1990) в ходе 9-ти летнего наблюдения пациентов с пародонтитом, длительно принимавшими НПВП и не получавшими их совсем, не выявили разницы между клиническими параметрами изучаемых групп, включая десневой индекс, глубину карманов, убыль прикрепления, рецессию десны и потерю альвеолярной кости [17]. Но, к сожалению, проанализировать эти данные не представляется возможным ввиду отсутствия информации о том, какие НПВП и в каких дозировках принимали пациенты.

Опираясь же на результаты исследований большинства авторов, можно сделать заключение о том, что НПВП способны улучшать клиническое течение пародонтита и тормозить индуцированную им потерю альвеолярной кости. Однако в настоящий момент малоизученными являются вопросы, касающиеся механизмов антирезорбтивного действия НПВП в условиях воспаления пародонта, зависимости или независимости его от ингибирования ЦОГ, схем лечения, дозировок препаратов и многие другие.

Вышеизложенное определяет необходимость дальнейшего более углубленного и детального изучения вопросов применения НПВП в комплексной терапии у больных с хроническим пародонтитом.

### Список литературы

1. Багдасарова И. В. Значение ПГЕ<sub>2</sub> и ПГФ<sub>2α</sub> в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта и обоснование использования ингибиторов ПГ в комплексной терапии гингивита и пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 22 с.
2. Зорян А. В. Сравнительная оценка эффективности местного применения различных групп противовоспалительных препаратов при катаральном гингивите и пародонтите легкой степени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с.
3. Сечко О. Н., Зорян А. В., Цветкова М. С., Шарагин Н. В. Сравнительная эффективность нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении заболеваний пародонта // *Стоматология*. – 1998. – № 3. – С. 22–24.
4. Чумакова Ю. Г., Трояненко Л. Н., Голубкова Н. Н. Оценка эффективности препарата «Тантум Верде» в комплексном лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта // *Современная стоматология*. – 2010. – № 3. – С.55-58.
5. Azoubel M. C., Sarmiento V. A., Cangussú V. et al. Adjunctive benefits of systemic etoricoxib in non-surgical treatment of aggressive periodontitis: short-term evaluation // *J. Periodontol.* –2008. – Vol.79, № 9. – P. 1719-1725.
6. Azoubel M. C., Menezes A. M., Bezerra D. et al Comparison of etoricoxib and indomethacin for the treatment of experimental periodontitis in rats // *Braz. J. Med. Bio. I Res.* – 2007. – Vol.40, № 1. – P.117-125.
7. Bezerra M. M., de Lima V., Alencar V. B. et al Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol. 71, № 6. – P.1009-1014.
8. Brägger U., Mühle T., Fourmoussis I. et al. Effect of the NSAID flurbiprofen on remodelling after periodontal surgery // *J. Periodontal Res.* – 1997. – Vol.32, № 7. – P. 575-582.
9. Buduneli N., Vardar S., Atilla G. et al Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy // *J. Periodontol.* – 2002. – Vol.73, № 1. – P.103-109.
10. Carter-Bartlett P., Dersot J. M., Saffar J. L. Periodontal and femoral bone status in periodontitis-affected hamsters receiving a high dose indomethacin treatment // *J. Biol. Buccale.* – 1989. – Vol.17, № 2. – P. 93-101.

11. Cavanaugh P. F., Meredith M. P., Buchanan W. et al. Coordinate production of PGE<sub>2</sub> and IL-1 beta in the gingival crevicular fluid of adults with periodontitis: its relationship to alveolar bone loss and disruption by twice daily treatment with ketorolac tromethamine oral rinse // *J. Periodontol. Res.* – 1998. – Vol. 33, № 2. – P.75-82.
12. Choi B. K., Moon S. Y., Cha J. H. et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> is a main mediator in receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand-dependent osteoclastogenesis induced by *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Treponema socranskii* // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol.76, № 5. – P. 813-820.
13. Feldman R. S., Szeto B., Chauncey H. H., Goldhaber P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss // *J. Clin. Periodontol.* – 1983. – Vol.10, № 2. – P.131-136.
14. Funosas E. R., Escovich L., Maestri L. The use of topical subgingival gels of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as an adjunct to non-surgical management of chronic periodontitis // *Acta Ortodontol.Latinoam.* – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 215-219.
15. Garcia V. G., Takano R. Y., Fernandes L. A. et al. Treatment of experimental periodontal disease by a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 with scaling and root planing (SRP) // *Inflammopharmacology.* – 2010. – Vol.18, № 6. – P.293-301.
16. Gurgel B. C., Duarte P. M., Nociti F. H. Jr. et al. Impact of an anti-inflammatory therapy and its withdrawal on the progression of experimental periodontitis in rats // *J. Periodontol.* – 2004. – Vol.75, № 12. – P.1613-1618.
17. Heasman P. A., Seymour R. A. An association between long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and the severity of periodontal disease // *J. Clin.Periodontol.* – 1990. – Vol.17. – P. 654-658.
18. Heasman P. A., Benn D. K., Kelly P. J. The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease // *J. Clin. Periodontol.* – 1993. – Vol.20, № 6. – P.457-464.
19. Holzhausen M., Rossa Júnior C., Marcantonio Júnior E. et al. // Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats // *J. Periodontol.* – 2002. – Vol. 73, № 9. – P. 1030-1036.
20. Holzhausen M., Spolidorio D. M., Muscará M. N. Protective effects of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in experimental periodontitis in rats // *J. Periodontal Res.* – 2005. – Vol. 40, № 3.– P.208-211.
21. Howell T. H., Fiorellini J., Weber H. P., Williams R. C. Effect of the NSAID piroxicam, topically administered, on the development of gingivitis in beagle dogs // *J. Periodontal Res.* – 1991. – Vol.26, №3 (Pt 1). – P.180-183.

22. Howell T. H., Jeffcoat M. K., Golghaber P. et al. Inhibition of alveolar bone loss in beagles with NSAID naproxen // J.Periodontal Res. – 1991. – Vol.26, № 6. – P.498-501.
23. Jeffcoat M. K., Reddy M. S., Haigh S. et al. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis // J. Periodontol. – 1995. – Vol.66, № 5. – P.329-338.
24. Jeffcoat M. K., Page R., Reddy M. et al. Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis // J. Periodontal Res. – 1991. – Vol.26, № 5. – P.415-421.
25. Li K. L., Vogel R., Jeffcoat M. K. et al. The effect of ketoprofen creams on periodontal disease in rhesus monkeys // J. Periodontal Res. – 1996. – Vol.31, № 8. – P.525-532.
26. Nassar C. A., Nassar P. O., Nassar P. M., Spolidorio L. C. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents bone resorption // Braz. Oral Res. – 2005. – Vol.19, № 1. – P.36-40.
27. Paquette D. W., Fiorellini J. P., Martuscelli G. et al. Enantiospecific inhibition of ligature-induced periodontitis in beagles with topical (S)-ketoprofen // J. Clin. Periodontol. – 1997. – Vol.24, № 8. – P.521-528.
28. Paquette D. W., Lawrence H. P., McCommbs G. B. et al. Pharmacodynamic effect of ketoprofen on crevicular fluid prostanois in adult periodintitis // J. Clin.Periodontol. – 2000. – Vol. 27, № 8. – P.558-566.
29. Taiyeb Ali T. B., Waite I. M. The effect of systemic ibuprofen on gingival inflammation in humans // J.Clin.Periodontol. – 1993. – Vol.20, № 10. – P.723-728.
30. Tilakaratne A., Soory M. Modulatory effects of indomethacin on androgen metabolism in human gingival and oral periosteal fibroblasts // Steroids. –2001. – Vol.66, № 12. – P.857-863.
31. Williams R. C., Jeffcoat M. K., Howell T. H. et al. Flurbiprofen: a potent inhibitor of alveolar bone resorption in beagles // Science. – 1985. – Vol. 227, № 4687. – P.640-642.

**Рецензенты:**

Аглетдинов Э. Ф., доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.

Биккинина Г. М., доктор медицинских наук, доцент курса клинической фармакологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.