

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК [616.127-005.8-004-005.4+616.314.17-008.1]-085.272.4:612.017.1

*О.М. Гоєнко, Є.М. Рябоконт, Ю.А. Черепінська, О.С. Волкова,
Н.П. Божко*, Д.О. Донцова*

Харківський національний медичний університет

** ДП «Клінічний санаторій «Роца» ЗАТ лікувально-оздоровчих закладів профспілок
України «Укрпрофоздоровниця»*

**ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАТИНІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ
НА ФОНІ ПОСТІНФАРКТНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ**

Системне застосування статинів (аторвастатину, розувастатину) та локальна аплікація рослинного бальзаму істотно підвищують ефективність лікування генералізованого пародонтиту хронічного перебігу у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом. Це проявлялося у клінічному поліпшенні, зниженні рівнів прозапальних цитокінів, метаболітів перекисного окиснення ліпідів, скороченні тривалості лікування тощо. За такої поєднаної патології у подальшій перспективі доцільним можуть бути розробка методик і випробування локального (інтраорального, під'ясенного, ін'єкційних та інших) застосування статинів.

Ключові слова: генералізований пародонтит, постінфарктний кардіосклероз, запалення, оксидативний стрес, лікування, статини.

Впродовж багатьох років перед лікарями загальної практики, стоматологами і кардіологами стоїть складне питання вибору тактики лікування хворих, у яких розвинулися ускладнення на тлі атеросклерозу коронарних артерій, особливо після перенесеного гострого інфаркту міокарда. Інвазивне стоматологічне втручання таким хворим у перші місяці після гострого інфаркту міокарда протипоказане [1]. Тому пацієнтам, які мають значні патологічні зміни в тканинах пародонта, ендодонтичне лікування або хірургічну санацію ротової порожнини або не проводять в повному обсязі, або відкладають на незначений період через важкий соматичний статус і ризик погіршення загального стану. Враховуючи стовідсоткову розповсюдженість захворювань тканин пародонта у хворих даної категорії, важкість перебігу, високу інтенсивність запальних і оксидативних процесів, інтоксикацію та сенсibiliзацію організму, а також недостатню ефективність препаратів, які застосовуються, необхідно було розробити і в подальшому вдосконалити методи консервативного лікування генералізованого

пародонтиту у хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарда [2, 3]. У разі застосування традиційних методів лікування генералізованого пародонтиту з використанням протизапальних і протимікробних препаратів виявляється недостатньо ефективним [4, 5]. Це обумовлює необхідність пошуку і використання адекватних лікарських засобів і розробки сучасних комбінованих методів стоматологічної та загальної терапії, які, окрім високої ефективності, були б простими в застосуванні, мали б гарну переносимість з мінімумом протипоказань і побічних ефектів.

Останнім часом багато дослідників обґрунтовують використання в стоматологічній практиці, крім традиційних, інших груп фармакологічних препаратів, що вже довели свою ефективність і безпеку при лікуванні захворювань серцево-судинної системи. Відомо, що захворювання серцево-судинної системи мають спільні патогенетичні ланки з патологією тканин пародонта [2]. Серед препаратів з антиоксидантними, протизапальними та імуномодулюючими властивостями

© О.М. Гоєнко, Є.М. Рябоконт, Ю.А. Черепінська та ін., 2015

перспективним виявляється застосування інгібіторів 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA редуктази, тобто статинів [6–8].

Доведено, що пацієнти з гіперліпідемією, яка також визначається у хворих на гострий інфаркт міокарда, більш схильні до пародонтиту, і лікування статинами має позитивний вплив на стан тканин пародонта – зменшується глибина пародонтальних кишень і індекс гінгівіту (GI Loe) [9]. Це може бути обумовлено стабілізуючим впливом указаних препаратів на метаболізм тканин пародонта, у тому числі збалансуванням факторів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту тощо [10].

Є свідчення, що статини зменшують вивільнення багатьох прозапальних цитокінів, оптимізують васкуляризацію та компенсують дисфункцію ендотелію [11].

Доведено *in vitro*, що статини мають здатність пригнічувати явища запалення апікального періодонтиту, подовжують період ремісії за рахунок зниження рівня фактора некрозу пухлин α в остеобластах і, таким чином, послабляють агресивну імунну відповідь, що захищає періапікальні тканини від руйнування, імовірно, внаслідок активації протизапальних механізмів [12]. Крім того, один із механізмів впливу статинів на тканини пародонта – це стимулювання остеобластів, що призводить до зменшення втрати (резорбції) альвеолярної кісткової тканини [13]. Отже, наявність спільних механізмів розвитку патології серцево-судинної системи і генералізованого пародонтиту та багатофакторний спектр дії статинів дозволяють використовувати їх для попередження резорбції альвеолярного гребеня при видаленні безнадійних зубів цим хворим.

Мета дослідження – визначення ефективності прийому статинів у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит на фоні постінфарктного кардіосклерозу.

Матеріал і методи. У проспективному лонгітудному когортному рандомізованому дослідженні загалом обстежено 60 пацієнтів чоловічої статі з генералізованим пародонтитом II – III ступеня тяжкості хронічного перебігу з наявністю постінфарктного кардіосклерозу в піврічному анамнезі. Медіана віку склала 54 роки з верхнім і нижнім квантилями 52 та 57 років відповідно.

Пацієнтів було розподілено на три групи по 20 осіб у кожній: 1-ша – пацієнти, що не

приймали препаратів групи статинів; 2-га – пацієнти, які приймали статини (аторвастатин, розувастатин) в індивідуально підібраній кардіологом дозі 20–80 мг на добу перорально; 3-тя – пацієнти групи 2, які приймали статини (аторвастатин, розувастатин) в індивідуально підібраній кардіологом дозі і яким додатково місцево під час чищення зубів застосовували бальзам на рослинних компонентах (олії гірчичній, екстрактах лаванди, корені лепехи, кори дубу, шавлії, деревію, троянди, календули, ромашки, ефірних оліях м'яти, волошки, анісу, лимона). Усі групи були порівнянні за гендерно-віковою характеристикою, кардіологічним і стоматологічним статусами, заходами пародонтологічного й загальнотерапевтичного лікування.

Згідно дизайну дослідження проводили комплексне обстеження з акцентом на тканини пародонта із визначенням клінічних і параклінічних показників, похідних індексів; біохімічним методом оцінювали оксидантний баланс за рівнями малонового діальдегіду, дієнових кон'югат у протиставленні активності супероксиддисмутази і каталази; визначали загальний рівень холестерину та за фракціями ліпопротеїдів; за допомогою імуноферментного методу судили про інтенсивність запального процесу за рівнем цитокінів: інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-4, фактора некрозу пухлин α . Окрім первинного обстеження, призначення та контролю застосування терапії, проводили проміжні контрольні обстеження через 14 днів, 1 міс, 3 міс, 6 міс, 9 міс, 1 рік.

Попередня оцінка характеру розподілу показників візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро–Уїлка (Shapiro-Wilk W test) виявила, що він істотно відрізняється від нормального, тому в подальшому використовували засоби непараметричної статистики. При аналізі кількісних показників для характеристики центральної закономірності і варіабельності ознак в групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) і міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього, 25% квартиля (LQ) та верхнього, 75% квартиля (UQ), результат для стислості виражали у вигляді Me (LQ; UQ). Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні, у залежних групах – Вілкоксона. Параметри зв'язку показників оцінювали методом парної рангової кореляції за Спірменом. Значення вважали критичним при $p=0,05$.

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Проведення дослідження дозволено комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету.

Результати та їх обговорення. Пацієнти 3-ї групи (у яких застосовано статини та локально бальзам) продемонстрували найкращі показники в найкоротші терміни за динамікою клінічних симптомів запалення (кольором, контурами, консистенцією ясен, середнім значенням глибини пародонтальних кишень, ураженням фуркації, рухомістю зубів за Міллером, середнім значенням рецесії, появою і загоєнням нориць, абсцесів), а також параклінічних – індексом кровоточивості при зондуванні ВОР (Ainamo Bay, 1975), розповсюдженістю запального процесу за індексами РМА (Parma C., 1960), ОНІ-S (Грін-Вермілліон), гігієнічним індексом за Федоровим-Володкіною, спрощеним індексом зубного нальоту PI (O'Leary et al., 1972). Нівелювання встановлено на початку лікування збільшення концентрації дієвих кон'югат і малонового діальдегіду із пригніченням активності антиоксидантних ферментів, дисбаланс про- і протизапальної ланки цитокінової системи та чисельні сильні патологічні кореляційні зв'язки між показниками пероксидації ліпідів і прозапальними цитокинами ($|R| > 0,75$; $p < 0,05$) було зареєстровано вже під час проміжного обстеження через 3 місяці після початку лікування. В динаміці також відмічено позитивну динаміку кардіологічного статусу пацієнтів у пізньому постінфарктному періоді.

Друге рангове місце за інтегральною ефективністю лікування зайняли пацієнти 2-ї групи (отримували терапію статинами). Звертало на себе увагу те, що динаміка як пародонтологічного, так і кардіологічного статусів була хоча і позитивною, але не такою стрімкою, як у пацієнтів 3-ї групи. Якщо клінічний стан пацієнтів вже з 3-го місяця відповідав такому у пацієнтів 2-ї групи, то

патогенетичні маркери оксидантного й цитокінового балансу демонстрували більш високу активність патологічного процесу аж до 9-го місяця.

У пацієнтів 1-ї групи (пацієнти не отримували статини) встановлено найгірші результати із істотною ретардацією лікування генералізованого пародонтиту, гіршою динамікою кардіологічного стану; нормалізації оксидативно-антиоксидантного балансу, цитокінової системи, показників ліпідного обміну не відбулося і через рік. Більше того, лише в цій групі протягом року загострення ІХС, що потребувала госпіталізації, було значно частішим і у двох пацієнтів розвинувся повторний інфаркт міокарда.

Висновки

1. Системне застосування статинів (аторвастатину, розувастатину) та локальна аплікація рослинного бальзаму істотно підвищують ефективність лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на фоні постінфарктного кардіосклерозу внаслідок нормалізації клінічних і параклінічних показників, показників оксидативно-антиоксидантного балансу, цитокінової системи, ліпідного обміну.

2. Підвищення ефективності лікування пародонтиту на фоні постінфарктного кардіосклерозу із системним застосуванням статинів полягає в поліпшенні клінічних показників – зменшенні глибини пародонтальних кишень та параклінічних показників (індексів кровоточивості при зондуванні ВОР (Ainamo), зменшенні розповсюдженості запального процесу за індексами РМА (Parma C), зниженні рівнів прозапальних цитокинів, метаболітів перекисного окиснення ліпідів, скороченні тривалості лікування тощо.

3. У перспективі доцільним є випробування локального (інтраорального, під'ясенного) застосування статинів у хворих за наявності поєднання пародонтиту і післяінфарктного кардіосклерозу.

Література

1. Periodontitis in patients with coronary artery disease: an 8-year follow-up / C.S. Johansson, N. Ravald, C. Pagonis, A. Richter // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 417–425.
2. The relationship between acute myocardial infarction and periodontitis / M. Khosravi Samani, F. Jalali, S. M. Seyyed Ahadi, et al. // *Caspian J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 667–671.
3. Oral health status and the occurrence and clinical course of myocardial infarction in hospital phase: a case-control study / B. Wozakowska-Kaplon, M. Wlosowicz, I. Gorczyca-Michta, R. Gorska // *Cardiol. J.* – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 370–377.

4. Diaz-Gonzalez F. NSAIDs: learning new tricks from old drugs / F. Diaz-Gonzalez, F. Sanchez-Madrid // Eur. J. Immunol. – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 679–686.
5. Berchier C.E. The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: a systematic review / C.E. Berchier, D.E. Slot, G.A. Van der Weijden // J. Clin. Periodontol. – 2010. – № 37. – P. 829–839.
6. Short-term effects of 2% atorvastatin dentifrice as an adjunct to periodontal therapy: a randomized double-masked clinical trial / D.R. Rosenberg, C.X. Andrade, A.P. Chaparro, et al. // J. Periodontol. – 2015. – Vol. 86, № 5. – P. 623–630.
7. Cholesterol, C reactive protein, and periodontitis: HMG-CoA-reductase inhibitors (statins) as effect modifiers / P. Meisel, T. Kohlmann, H. Wallaschofski, et al. // Dent. – 2011. – P. 125–168.
8. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis – a systematic review / I.M. Estanislau, I.R. Terceiro, M.R. Lisboa, et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2014. – DOI: 10.1111/bcp.12564.
9. Sangwan A. Periodontal status and hyperlipidemia: statin users versus non-users / A. Sangwan, S. Tewari, H. Singh // J. Periodontol. – 2013. – Vol. 84, № 1. – P. 3–12.
10. Nitric oxide production, systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: possible gender aspect / O. Andrukhov, H. Haririan, K. Bertl, et al. // J. Clin. Periodontol. – 2013. – № 40. – P. 916–923.
11. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions / M.A. Saffi, M.V. Furtado, C.A. Polanczyk, et al. // World J. Cardiol. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 26–30.
12. Pradeep A.R. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial / A.R. Pradeep, M.S. Thorat // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81, № 2. – P. 214–222.
13. Statins and alveolar bone resorption: a narrative review of preclinical and clinical studies / E. de Mones, S. Schlaubitz, S. Catros, J. C. Fricain // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. – 2015. – Vol. 119, № 1. – P. 65–73.

Е.Н. Гоенко, Е.Н. Рябоконт, Ю.А. Черепинская, О.С. Волкова, Н.П. Божко, Д.А. Донцова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАТИНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО
ПАРОДОНТИТА НА ФОНЕ ПОСТИНФАРКТНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА

Системное применение статинов (аторвастатина, розувастатина) и локальная аппликация растительного бальзама значительно повышают эффективность лечения генерализованного пародонтита хронического течения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Это проявлялось в улучшении клинических показателей, снижении уровней провоспалительных цитокинов, метаболитов перекисного окисления липидов, сокращении длительности лечения. При такой объединенной патологии в дальнейшей перспективе уместным могут быть разработка методик и испытание локального (внутриротового, поддесневого, инъекционного и других) применения статинов.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, постинфарктный кардиосклероз, воспаление, оксидантный стресс, лечение, статины.

E.N. Goyenko, E.M. Ryabokon, Y.A. Cherepinska, O.S. Volkova, N.P. Bozhko, D.A. Dontsova
EFFICACY OF STATINS IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS
ON THE BACKGROUND OF POST-INFARCTION CARDIOSCLEROSIS

Systemic use of statins (atorvastatinum, rosuvastatinum) and local application of herbal balm significantly improves the effectiveness of treatment of patients with chronic generalized periodontitis on the background of post-infarction cardiosclerosis. It was manifested by clinical improvement, decrease of pro-inflammatory cytokines level, lipid peroxidation metabolites, shortening of treatment duration etc. For such combined pathology, it is reasonable to conduct a trial with local (intraoral, subgingival, injective etc.) delivery of statins in further perspective.

Key words: generalized periodontitis, post-infarction cardiosclerosis, inflammation, oxidative stress, treatment, statins.

Поступила 28.08.15