

І.П. Мазур, І.М. Супрунович

Обґрунтування ефективності застосування ородиспергованої форми мелоксикаму у стоматологічній практиці

НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Резюме. У даній статті представлено огляд літератури про використання мелоксикаму в медичній практиці та стоматології. Використання селективного інгібітора ЦОГ-2 ослаблює розвиток небажаних побічних ефектів під час призначення нестероїдних протизапальних засобів. Представлено фармакокінетику, дозування, показання та протипоказання до призначення препарату. Всмокування препарату «Мовіксикам ОДТ» починається вже в порожнині рота, що зумовлює більш високу біодоступність, а отже, й ефективність. В огляді літератури представлені результати експериментальних і клінічних досліджень ефективності й безпечності застосування мелоксикаму в комплексній терапії у хворих на генералізований пародонтит. Дані експериментальних досліджень свідчать про те, що препарати мелоксикаму здатні покращувати клінічні параметри перебігу генералізованого пародонтиту, уповільнювати його прогресування шляхом блокування ЦОГ-2, що призводить до зниження синтезу медіаторів запалення. Препарат ефективно впливає на матричні металопротеїнази, які викликають деструкцію кісткової тканини, чим гальмує резорбцію альвеолярного відростка.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, генералізований пародонтит, матричні металопротеїнази, мелоксикам.

Пародонтит – одне з найбільш серйозних і поширених захворювань, які зустрічаються у стоматологічній практиці. Це патологічний процес у навколишніх тканинах зуба, який характеризується запаленням, прогресуючим руйнуванням тканин пародонту, що в результаті призводить до рухливості зубів та їх передчасної втрати. Інфекційно-запальний процес у тканинах пародонту провокує виникнення або загострення інших хронічних захворювань серцево-судинної системи, легенів, нирок, печінки, суглобів, може несприятливо впливати на перебіг вагітності та є чинником ризику виникнення передчасних пологів [3]. Це не тільки загальномедична, а й соціальна проблема. Різка збільшення поширеності захворювань пародонту, утрата великої кількості зубів (більш ніж при будь-якому іншому захворюванні зубощелепної системи), порушення акту жування й мови не тільки впливають на загальний стан організму, а і знижують якість життя людини. Висока поширеність захворювань пародонту зумовлює необхідність пошуку оптимальних засобів, методів профілактики та лікування з урахуванням етіологічних чинників і патогенетичних механізмів розвитку.

Відповідно до специфічної теорії виникнення пародонтиту, комбінація певних видів грамнегативних мікроорганізмів (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*) та патогенний вплив на тканини пародонту їх продуктів життєдіяльності є більш важливим етіологічним чинником, ніж просто кількість зубного нальоту [1]. Пародонтопатогенні мікроорганізми викликають анаеробний тип дихання, відрізняються високими адгезивними, інвазивними й токсичними властивостями по відношенню до тканин пародонту. Тяжкість клінічних проявів захворювання залежить від результату взаємодії патогена із клітинами імунної системи організму людини. Під впливом патогенних чинників мікроорганізмів та імунних комплексів (антиген–антитіло) з лізосомальних гранул лейкоцитів у великій кількості вивільнюються лейкоцитарні протеази (еластаза та матричні металопротеїнази), що відіграють головну роль у розвитку запального процесу, дегенеративних змін у судинах та тканинах пародонта [2].

Роль прозапальних цитокінів у розвитку запально-резорбційних процесів в альвеолярному відростку

Провідну роль у порушенні тканинних функцій при хронічному запаленні відводять групі медіаторів з високою патофізіологічною активністю – ейкозаноїдам. Першим етапом утворення ейкозаноїдів є вивільнення арахідонової кислоти із клітинних мембран поліморфноядерних лейкоцитів, що відбувається під дією різних факторів (нейромедіаторів, гормонів). Каскадний метаболізм арахідонової кислоти у свою чергу призводить до утворення великої кількості фізіологічно активних сполук – тромбоксанів, лейкотрієнів, простагландинів, простациклінів. Ця група речовин відіграє важливу роль у запуску запального процесу, регуляції просвіту і проникності кровоносних судин [6]. У патогенезі пародонтиту велике значення мають простагландини групи Е, а саме ПГЕ₂. Простагландини регулюють диференціювання остеобластів і підсилюють формування активних остеокластів, посилюють процеси резорбції кісткової тканини. ПГЕ₂ є потенційним стимулятором кісткової резорбції. ПГЕ₂ може продукуватися клітинами остеобластної лінії. Унаслідок дії механічного чинника, паратормону, ІЛ-1, ТФР-β, 1,25-дигідроксисіхолокальциферолу підвищується продукція ПГЕ₂ в кістковій тканині. ПГЕ₂ стимулює утворення кісткової мозолі в культурі клітин. Таким чином, ПГЕ₂ локально стимулює як кісткову резорбцію, так і кісткоутворення [7].

Одним з головних медіаторів генералізації патологічного процесу в пародонті є інтерлейкін-1, який має дві форми (ІЛ-1α і ІЛ-1β). Інтерлейкін-1, прикріплюючись до специфічних рецепторів на поверхні клітин, стимулює ендотеліальні клітини до вироблення адгезивних молекул, унаслідок чого відбуваються прикріплення поліморфноядерних лейкоцитів і моноцитів і перехід цих клітин у вогнище запалення. Інтерлейкін-1 сприяє продукції колагенази фібробластами, стимулює резорбцію кісткової тканини та затримує утворення колагену. Рівень ІЛ-1 в ясенній рідині і тканинах ясен значно зростає при прогресуванні хронічного генералізованого пародонтиту [13]. Дерегуляція цитокінів та імуноглобулінів у тканинах пародонту призводить до

деструктивних змін альвеолярного відростка. Підвищена секреція ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- α в ясенній рідині провокує розвиток процесів, які викликають руйнування тканин пародонту внаслідок хімічних реакцій. ІЛ-1 і ФНП- α активують остеокласти, ІЛ-1 підвищує синтез колагеназ, ІЛ-6 активує диференціацію В-клітин на плазматичні клітини із секрецією ІgG, який сприяє фіксуванню комплементу й виділенню хемотаксичних компонентів [14]. Цитокини, що утворюються, мають ушкоджувальний вплив на тканини пародонту і призводять до резорбції альвеолярного відростка [15]. Токсичну дію цитокінів на тканини пародонту передусім пов'язують з їх несприятливою дією на тканинну репарацію, особливо із пригніченням нормального процесу ресинтезу сполучної тканини фібробластами. Особливу роль у цьому процесі відіграють не тільки інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, а і простагландини Е та F_{2 α} , причому дія цих медіаторів проявляється навіть при їх дуже низьких концентраціях [16].

Як відомо, нормальний стан кісткової тканини визначається балансом кістковоутворюючої функції остеобластів і кістково-руйнівною функцією остеокластів. Ряд цитокінів, особливо при хронічному впливі на кісткову тканину, порушує цей баланс, посилюючи диференціацію та активацію остеокластів. Виявлено прямий зв'язок між накопиченням цитокінів і ступенем дегенеративно-деструктивних уражень альвеолярного відростка при пародонтиті [17].

Імунна система «контролює» мікроорганізми зубо-ясенної борозни за допомогою клітинних і гуморальних механізмів. Ясенна борозна – ключова герметизуюча структура, завдяки якій забезпечується здоров'я всього пародонтального комплексу [4] – вузький простір у формі щілини між зубами та яснами, заповнений ясенною рідиною. Ясенна рідина – фізіологічне середовище організму, містить воду, білки, імуноглобуліни, ферменти, електроліти, десквамовані епітеліальні клітини, лейкоцити та мікроорганізми. При запаленні ясен унаслідок підвищення проникності кровоносних судин також підвищується утворення ясенної рідини. У результаті впливу продуктів життєдіяльності мікроорганізмів при запаленні тканин пародонту збільшується кількість мігруючих в ясенну рідину лейкоцитів, які є джерелом лізосомальних ферментів [5].

Важливим елементом неспецифічної захисної системи організму є поліморфноядерні лейкоцити. Унаслідок стимуляції поверхні лейкоцитів у них виникає спалах окислювальних реакцій і відбувається накопичення великої кількості активних метаболітів кисню (H₂O₂), які мають виражену бактерицидну дію. Крім того, гранули поліморфноядерних лейкоцитів містять низькомолекулярні катіонні поліпептиди та катіонні білки, лактоферин, лізоцим і широкий спектр гідролаз, достатній для деградації всіх або багатьох ліпідів, полісахаридів і білків бактерій. Вироблення гідролітичних ферментів (таких, як протеази, пептидази, оксидази, дезоксирибонуклеази та ліпази) призводить до деструкції мікроорганізмів у лічені години [8].

Однак ферменти, що вивільняються лейкоцитами, здатні мати літичну дію не тільки на мікроорганізми, а й на сполучнотканинний каркас пародонту (колагеназа, протеаза), епітеліальні структури (кератаза), поверхневі структури клітин (нейрамінідаза). Ці ферменти належать до групи матричних металопротеїназ (ММП), оскільки вони є відповідальними за руйнування екстрацелюлярних молекул основної речовини (матриксу). У даний час відомо близько 20-ти представників цього сімейства [9, 10]. За деградацією еластину й колагену відповідальні три лейкоцитарні протеїнази – еластаза, матрична металопротеїназа-8 і матрична металопротеїназа-9 [18].

Саме ці ферменти викликають деструкцію тканин пародонту. Запальні процеси, що відбуваються у тканинах пародонту у хворих на генералізований пародонтит, порушують рівновагу між процесами резорбції та кісткоутворення в бік посилення катаболічних процесів [11]. Процес секреторної дегрануляції нейтрофілів з вивільненням еластази та матричних металопротеїназ запускається ліпополісахаридами пародонтопатогенних мікроорганізмів через прозапальні цитокини (ІЛ-1 і ІЛ-6, ІЛ-8), фактор некрозу пухлин (ФНП- α) та простагландин Е₂ (ПГЕ₂) [12].

Процеси деструкції тканин пародонту зумовлені дією медіаторів запалення, які спочатку призначені для реалізації захисної запальної реакції організму на всі види ушкодження. Ці медіатори представлені цитокинами, протеїназами та простагландінами. Найбільш важливу роль у патогенезі захворювань пародонту відіграють лейкоцити, які продукують цитокини, хемокіни та інші медіатори й таким чином викликають відповідь організму-господаря, запалення тканин і деструкцію кістки.

Механізм дії НПЗП на прозапальні цитокини

Актуальною є проблема болю, що турбує пацієнтів не тільки на етапі стоматологічного втручання, а найчастіше й після його завершення. Больовий синдром у кріслі стоматолога, як правило, ефективно контролюється за допомогою місцево-анестезуючих засобів, у той час як у превенції болю, що виникає після завершення маніпуляцій та дії анестезії, основна роль належить нестероїдним протизапальним засобам системного застосування. Вони повинні зменшувати відчуття гострого больового нападу досить швидко, забезпечувати тривалий ефект і відповідати вимогам безпеки.

НПЗП відрізняються силою дії, швидкістю настання і тривалістю анальгетичного ефекту, а також здатністю викликати побічні ефекти. При виборі НПЗП для зняття болю запального генезу необхідно враховувати, що вираженість безпечного ефекту не завжди співпадає з їх протизапальною активністю й за швидкістю розвитку протизапальної дії відстає від анальгезуючого ефекту. При гострому болю, в основі якого лежить місцевий патологічний процес, включаються комплекси захисних реакцій, спрямованих на усунення дії аллогенного фактора. Нерідко больовий синдром зберігається або з'являється навіть після успішно проведених стоматологічних маніпуляцій. Хронічний біль зберігається після періоду загоєння і триває більше трьох місяців, що не тільки значно виснажує фізіологічні та емоційні ресурси, а і сприяє розвитку нових патологічних процесів, порушує регуляцію гомеостазу, пригнічує психіку, викликає депресію, порушення сну, є причиною імунної недостатності, перетворюється на ушкоджуючий фактор, часто індукує генералізовані процеси, які становлять небезпеку для організму, й, набуваючи статус самостійної хвороби, має негативний вплив на якість життя пацієнта.

Відомо дві основні ізоформи циклооксигенази: циклооксигеназа-1 і циклооксигеназа-2. У нормі ізоформа ЦОГ-2 присутня у тканинах головного мозку й нирок, у підшлунковій залозі, яєчниках, матці, судинному ендотелії. Проте в більшості тканин цей фермент починає експресуватись лише під впливом прозапальних стимулів (цитокінів, факторів росту). Ефективність і токсичність нестероїдних протизапальних препаратів визначаються їх низькою селективністю, тобто нестероїдні протизапальні препарати мусять однаковою мірою пригнічувати активність обох ізоформ ЦОГ. Інгібування ЦОГ-2 розглядається як один з найважливіших механізмів протизапальної, анальгетичної та антипиретичної

активності. При призначенні нестероїдних протизапальних препаратів розвиток системних побічних ефектів пов'язаний із блокадою ЦОГ-1. Серед багатьох несприятливих наслідків блокади цієї ізоформи ЦОГ велике значення має дефіцит простагліну I₂, що сприяє погіршенню кровотоку у стінці шлунка. При призначенні нестероїдних протизапальних препаратів небажані побічні ефекти, які виникають при цьому, не обмежуються тільки ураженням шлунково-кишкового тракту (шлункова й кишкова диспепсія, ерозивний гастрит, виразки, кровотеча, перфорації) й серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, дистрофія міокарда, гостра коронарна недостатність). Досить часто виникає патологія нирок (інтерстиціальний нефрит) і печінки (токсичний гепатит). Відзначаються зміни гемопоєзу (аплазія й гіпоплазія кісткового мозку) та центральної нервової системи, розвиваються алергічні реакції у вигляді шкірного висипу. До факторів ризику розвитку небажаних ефектів відносять похилий вік, наявність виразкового анамнезу, прийом високих доз нестероїдних протизапальних засобів або одночасний прийом кількох препаратів цієї групи, тяжкі супутні захворювання, уживання глюкокортикостероїдів та антикоагулянтів [20].

НПЗП слід призначати з обережністю [21]:

- пацієнтам старше 65-ти років;
- пацієнтам, в анамнезі в яких виразкова хвороба шлунка;
- пацієнтам, які приймають кортикостероїди та антикоагулянти;
- пацієнтам, які приймають аспірин.

Механізм селективного інгібування ЦОГ-2 є ключовим моментом у розумінні небажаних ефектів, які виникають при цьому. Саме вплив на обидві ізоформи (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) обумовлює підвищений ризик виникнення побічних явищ, бо ЦОГ-1, будучи структурним ферментом, регулює продукцію простагландинів, що беруть участь у забезпеченні нормальної (фізіологічної) функціональної активності клітин. З точки зору практичної медицини найбільший інтерес серед НПЗП представляють сучасні препарати, які здатні пригнічувати переважно ЦОГ-2 – фермент, який бере участь у синтезі простагландинів саме в зоні запалення.

Застосування мелоксикаму в терапевтичній практиці

Мелоксикам, препарат, похідний класу енолієвої кислоти, широко використовується як у терапевтичній, так і у стоматологічній практиці. Препарат пригнічує біосинтез простагландинів шляхом селективного інгібування ЦОГ-2. Має протизапальну, анальгетичну та антипиретичну дію. До мелоксикаму відноситься препарат «Мовіксикам ОДТ», зареєстрований в Україні та визнаний у 35-ти країнах світу.

Мелоксикам добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту при пероральному застосуванні. Абсолютна біодоступність препарату становить 89 %. Після разового застосування мелоксикаму максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 5–6-ти годин. При багаторазовому дозуванні стабільні концентрації досягаються на 3–5-у добу. Мелоксикам дуже сильно зв'язується з білками плазми, головним чином з альбуміном (99 %). Середній період напіввиведення становить близько двадцяти годин.

Спосіб застосування Мовіксикаму ОДТ – для перорального застосування. Добову дозу застосовують одно-

разово. Таблетку слід покласти на язик і почекати, доки вона повністю не розчиниться (10–20 секунд). Таблетку не розжовувати й не ковтати. Після розчинення можна запити водою.

Клінічна ефективність і безпечність мелоксикаму підтверджені численними дослідженнями, причому найбільша кількість робіт, включаючи рандомізовані багаточентрові плацебо-контрольовані дослідження, проведена в пацієнтів з остеоартрозом (ОА). Зокрема, ефективність мелоксикаму вивчалась у дослідженнях MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) і SELECT (Safety and Efficacy Largescale Evaluation of COX inhibiting Therapies), в яких взяли участь близько двадцяти тисяч хворих на остеоартрит. Терапевтична активність мелоксикаму (7,5 мг/добу) порівнювалася з активністю диклофенаку (100 мг/добу) або піроксикаму (20 мг/добу). Мелоксикам за ефективністю виявився еквівалентним зазначеним НПЗП, при цьому спостерігалися зниження інтенсивності болю в суглобах, покращення загального стану й ослаблення об'єктивних ознак ураження суглобів. Відміна препарату у зв'язку з його низькою ефективністю в усіх трьох групах була незначною і її частота не перевищувала 1,7 % [20].

Застосування мелоксикаму у стоматології

Метаболізм лікарської речовини до потрапляння в системний кровотік при проходженні через шлунково-кишковий тракт і печінку називають ефектом першого проходження. Ступінь метаболізму лікарських засобів при першому проходженні визначається метаболічною ємністю ферментів – цитохромів, що відповідають за біотрансформацію лікарського засобу СYP 3A4 та СYP 2C9 для даного препарату, швидкістю метаболічних реакцій та абсорбції (всмоктування). Якщо лікарську речовину застосовують перорально в невеликій дозі, а ємність її ферментів і швидкість метаболізму значні, то більша частина препарату метаболізується, за рахунок чого знижується її біодоступність. Всмоктування Мовіксикаму ОДТ починається вже в порожнині рота, вплив ферментів на метаболізм – СYP 3A4, який в основному міститься у стінці кишечника і СYP 2C9, який знаходиться в печінці, значно нижче, ніж при використанні традиційних таблеток, що у свою чергу свідчить про більш високу біодоступність, а отже, й ефективність Мовіксикаму.ОДТ

Вплив мелоксикаму на стан пацієнтів з генералізованим пародонтитом у стадії загострення:

- сприяє динамічному зниженню рівня в ротовій рідині підвищеної концентрації прозапальних цитокинів IL-1β і TNF-α;
- підвищує ефективність терапії при хронічному генералізованому пародонтиті;
- запобігає розвитку запального процесу на ранніх етапах, а отже, знижує ризик розвитку рецесії ясен після пародонтологічного лікування;
- уповільнює резорбцію альвеолярного відростка.

Експериментальні дослідження застосування мелоксикаму у стоматології

Обґрунтування застосування мелоксикаму при генералізованому пародонтиті проводив Gurgel В.С. разом з іншими дослідниками у 2004 році [22], які вивчали вплив селективного інгібітора циклооксигенази-2 (мелоксикаму) на втрату кісткової тканини при пародонтиті, викликаній накладанням лігатури, та віддалений лікувальний ефект після її зняття на 75-ти щурах. Після анестезії на перший моляр нижньої щелепи була накладена бавовняна лігатура, у той час як зуб із протилежного боку залишався

незміненим. Тварини рандомізовано розподілили в одну з наступних п'яти груп лікування (15 тварин у кожній) за щоденними підшкірними ін'єкціями: 1) сольовий розчин протягом 15 днів; 2) сольовий розчин протягом 45 днів; 3) 3 мг/кг мелоксикаму протягом 15 днів; 4) 3 мг/кг мелоксикаму протягом 45 днів або 5) 3 мг/кг мелоксикаму протягом 15 днів з подальшим фізіологічним розчином протягом 30-ти днів. Після виведення експериментальних тварин з дослідження на гістологічних препаратах вивчали втрату альвеолярного відростка. Порівняльний аналіз продемонстрував уповільнені темпи пародонтит-асоційованої втрати кісткової тканини альвеолярного відростка у групі дослідження пацієнтів, яким призначали мелоксикам протягом 15-ти діб (група 3 – $5,83 \pm 2,04$). Однак цей ефект був менш очевидним, коли препарат вводили протягом більш короткого періоду (група 4 – $3,59 \pm 1,57$). Крім того, після відміни прийому препарату не спостерігались побічні ефекти ($6,86 \pm 3,59$; $6,09 \pm 2,66$, групи 2 та 5 відповідно). Автори дійшли висновку, що селективні інгібітори циклооксигенази-2 зменшують утрату кісткової тканини, пов'язану з експериментальним пародонтитом. Згідно з результатами, отриманими дослідниками, ефект пародонтит-асоційованої втрати кісткової тканини був менш вираженим при короткостроковій терапії (15 днів) порівняно з довгостроковою (45 днів).

Ефективність впливу мелоксикаму на матричні металопротеїнази була досліджена Buduneli N. та іншими вченими (2002) [23]. Проведене дослідження було спрямовано на оцінку впливу мелоксикаму на рівень матричної металопротеїнази-8 (ММР-8) в ясенній рідині зубоясенної борозни на початковій стадії пародонтиту. У це дослідження входили всього 12 пацієнтів з генералізованим пародонтитом. Пацієнти отримували 7,5 мг мелоксикаму й 10 пацієнтів отримували таблетки плацебо разом з первинним пародонтологічним лікуванням протягом 10-ти днів. Первинне пародонтологічне лікування проводилось на 3-й день прийому лікарських засобів. Рівні ММР-8 у зразках ясенної рідини отримані до й на 10-й день прийому препарату визначали за допомогою індексу імунофлуоресценції. Були визначені індекс зубного нальоту (PI), індекс кровоточивості ясенних сосочків (РВІ) і рівень матричної металопротеїнази ММР-8 в ясенній рідині зубоясенної борозни. Обидва препарати мелоксикам і плацебо показали статистично значне зниження індексу зубного нальоту (PI), індексу кровоточивості ясенних сосочків (РВІ) та рівня матричної металопротеїнази ММР-8 в ясенній рідині зубоясенної борозни на 10-й день порівняно з вихідним рівнем. Рівень матричної металопротеїнази ММР-8 в ясенній рідині зубоясенної борозни на 10-й день у групі пацієнтів, які приймали мелоксикам, достовірно відрізнявся від рівня в контрольній групі. Позитивні кореляції виявили між рівнем матричної металопротеїнази ММР-8 в ясенній рідині й загальною сумою балів індексу кровоточивості ясенних сосочків (РВІ) на вихідному рівні та на 10-й день прийому. Мелоксикам продемонстрував тенденцію до зниження рівня матричної металопротеїнази (ММР-8) в ясенній рідині зубоясенної борозни

протягом перших 10-ти днів, коли він використовується в якості додаткового лікування на початковій фазі лікування пародонту. Грунтуючись на цих висновках, автори припустили, що додаткове застосування селективного інгібітору ЦОГ-2 є ефективним при лікуванні хворих на хронічний пародонтит.

Самігулліна Л.І., Таміндарова Р.Р. (2014) [24] досліджували щільність кісткової тканини альвеолярного відростка (ВМД) верхньої й нижньої щелеп у хворих на генералізований пародонтит до та після лікування. У дослідженні взяли участь 44 пацієнти з генералізованим пародонтитом легкого та середнього ступенів тяжкості у стадії загострення, які протягом дослідження були розділені на дві групи. У 1-у групу (контрольну) увійшли 26 осіб, яким проводилось «традиційне» пародонтологічне лікування, в 2-у – 18 осіб, які після пародонтологічного лікування отримували мелоксикам (по 7,5 мг один раз на день) протягом 14-ти днів (починаючи із дня маніпуляції). Стан кісткової тканини щелеп оцінювали за допомогою рентгенологічних методів дослідження. Для цього в пацієнтів з генералізованим пародонтитом до й через місяць після пародонтологічного лікування проводилась ортопантомографія щелеп. Кількісна оцінка ступеня тяжкості деструктивних процесів у кістковій тканині альвеолярних відростків здійснювалась на підставі показників індексу резорбції альвеолярного відростка нижньої щелепи та щільності кісткової тканини альвеолярних відростків верхньої й нижньої щелеп. Індекс резорбції (АВР) розраховувався як відношення відстані нижньої межі нижньої щелепи до краю альвеолярного відростка → до відстані від нижньої межі нижньої щелепи → до центра ментального отвору. Оптичну щільність альвеолярного відростка нижньої щелепи вимірювали в шести точках і розраховували середнє значення. Таким чином даний показник визначали й на верхній щелепі. Результати дослідження показали, що мелоксикам гальмує пародонтит-асоційовану втрату кісткової тканини альвеолярного відростка.

Результати аналізу даних літератури свідчать про ефективність і безпечність застосування нестероїдних протизапальних препаратів у хворих на генералізований пародонтит. Спираючись на результати досліджень більшості авторів, можна зробити висновок, що призначення Мовіксикаму ОДТ знижує клінічні прояви запальних процесів у хворих на генералізований пародонтит шляхом блокування ЦОГ-2 та синтезу медіаторів запалення, уповільнює прогресування патологічних процесів. Препарат ефективно впливає на матричні металопротеїнази, які викликають деструкцію кісткової тканини, та гальмує резорбцію альвеолярного відростка. Використання Мовіксикаму ОДТ селективного інгібітора ЦОГ-2 знижує розвиток небажаних побічних ефектів порівняно з іншими нестероїдними протизапальними засобами. Ородиспергуємий Мовіксикам ОДТ відрізняється від традиційних таблеток тим, що розчиняється в ротовій порожнині. ОДТ поєднує в собі переваги як таблеток, так і суспензій завдяки покращеній біологічній засвоюваності. Мовіксикам ОДТ – ефективність, безпека та зручність застосування у стоматології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Loesche W.J., Grossman N.S. Periodontal disease as a specific, albeit chronic infection: Diagnosis and treatment / Loesche W.J., Grossman N.S. // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2001. – Vol. 14, N 4. – P. 727–752.
2. Casey H. PerioPathways etiology fast-forwarded: The host-bacterial interaction theory and the risk continuum / Casey H. // *Contemporary Oral Hygiene*. – 2004. – P. 16–20.
3. Robert J. Ray C. Periodontal Disease and Overall Health: A Clinician's Guide [Text] / Robert J. Ray C. – Yardley, PA: Professional Audience Communications, 2010. – 319 p.

4. Грудянов А.И. Заболевания пародонта / Грудянов А.И. – М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2009. – 336 с.
5. Пародонтит / Л.А. Дмитриева, А.В. Алимский, С.М. Будылина и др. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 504 с.
6. Иванюшко Т.П., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Т.П. Иванюшко, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук и др. // *Стоматология*. – 2000. – № 4. – С. 13–16.

7. Wilson T.G., Kornman K.S. Fundamentals of periodontics [Text] / Wilson T.G., Kornman K.S. – Tokyo: Quintessence Publishing Co., 1996. – 564 p.
8. Логинова Н., Воложин А.И. Патология пародонта. Учебно-методическое пособие / Логинова Н., Воложин А.И. – М.: ВИА, 1996. – 108 с.
9. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases / Birkedal-Hansen H. // J. Periodontol. – 1993. – Vol. 64, № 5. – P. 474–484.
10. Gurkan A., Emingil G., Saygan B.H. Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and tissue inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis: gingival crevicular fluid MMP-8 and TIMP-1 levels and outcome of periodontal therapy / Gurkan A., Emingil G., Saygan B.H. // J. Periodontol. – 2014. – Vol. 85, № 8. – P. 1070–1080.
11. Мазур І.П. Локальні фактори регуляції ремоделювання кісткової тканини / Мазур І.П. // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2009. – № 2 (14). – С. 15–22.
12. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. // Вестн. новых мед. технологий. – Тула. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86–89.
13. Барер Г., Григорян С., Постнова Н. Роль интерферона и других цитокинов в возникновении и развитии заболеваний пародонта / Барер Г., Григорян С. // Cathedra. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 54–60.
14. Berdeli A., Emingil G., Gurkan A. Association of the IL-1 RN2 allele with periodontal diseases / Berdeli A., Emingil G. // Clin. Biochem. – 2006. – Vol. 39. – P. 357–362.
15. Барер Г.М., Григорян С.С., Суражев Б.Ю., Постнова Н.В. Сравнительная оценка местного применения иммуномодуляторов при пародонтите / Барер Г.М., Григорян С.С., Суражев Б.Ю., Постнова Н.В. // Матер. Всеросс. науч.-практ. конф., посв. 105-летию со дня рождения проф. Е.Е. Платонова. ГОУ ВПО МГМСУ. – М.: 2006. – С. 21–25.
16. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии / Дмитриева Л.А. – М.: МЕДпресс, 2001. – 128 с.
17. Noguchi K., Ishikawa I. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in periodontal disease / Noguchi K., Ishikawa I. // Periodontology-2000. – 2007. – Vol. 43. – P. 85–101.
18. Buchmann R., Hasilik A., Nunn M.E., Van T.E. et al. Dyke PMN responses in chronic periodontal disease: evaluation by gingival crevicular fluid enzymes and elastase-alpha-1-proteinase inhibitor complex / Buchmann R., Hasilik A., Nunn M.E., Van T.E. et al. // J. Clin. Periodontol. – 2002. – Vol. 29, № 6. – P. 563–572.
19. Зорян Е.В., Рабинович С.А. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных средств / Зорян Е. В., Рабинович С.А. // Стоматология для всех. – 2012. – № 1. – С. 36–40.
20. Стрюк Р.И. Клиническая эффективность и безопасность мелоксикама в терапевтической практике / Р.И. Стрюк // Фарматека. – 2011. – № 9. – С. 45–49.
21. Мазур І.П., Ставская Д.М. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии / Мазур І.П., Ставская Д.М. // Современная стоматология. – 2015. – № 3. – С. 30–37.
22. 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 / Gurgel B.C., Duarte P.M., Nociti F.H. Jr. et al. // J. Periodontol. – 2004. – Vol. 75, № 12. – P. 1613–1618.
23. 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 / Buduneli N., Vardar S., Atilla G. et al. // J. Periodontol. – 2002. – Vol. 73, № 1. – P. 103–109.
24. Самигулина Л.И., Таминдарова Р.Р. Влияние мелоксикама на состояние альвеолярной костной ткани пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения / Самигулина Л.И., Таминдарова Р.Р. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–2. – С. 347–349.

Обоснование эффективности применения ородиспергированной формы мелоксикама в стоматологической практике

И.П. Мазур, И.М. Супрунович

Резюме. В данной статье представлен обзор литературы об использовании мелоксикама в медицинской практике и стоматологии. Использование селективного ингибитора ЦОГ-2 уменьшает развитие нежелательных побочных эффектов при назначении нестероидных противовоспалительных средств. Представлены фармакокинетика, дозировка, показания и противопоказания к назначению препарата. Всасывание препарата «Мовиксикам ОДТ» начинается уже в полости рта, что приводит к более высокой биодоступности, а значит, и эффективности. В обзоре литературы представлены результаты экспериментальных и клинических исследований эффективности и безопасности применения мелоксикама в комплексной терапии у больных генерализованным пародонтитом. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что препарат мелоксикам способен улучшать клинические параметры течения генерализованного пародонтита, замедлять его прогрессирование путем блокирования ЦОГ-2, что приводит к ослаблению синтеза медиаторов воспаления. Препарат эффективно влияет на матричные металлопротеиназы, которые вызывают деструкцию костной ткани, в результате чего тормозится резорбция альвеолярного отростка.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, генерализованный пародонтит, матриксные металлопротеиназы, мелоксикам.

Substantiation of efficiency of using meloxicam in dental practice

I. Mazur, I. Suprunovich

Summary. This article gives an overview of the literature on the use of meloxicam in medical practice and dentistry. The use of the selective inhibitor of COX-2 reduces the development of unwanted side effects during the prescription of NSAIDs. There are presented pharmacokinetics, dosing, indications and contraindications for prescribing the drug. The absorption of the drug Movixicam begins in the mouth, which leads to a higher bioavailability and hence effectiveness. The literature provides an overview of the results of experimental studies and clinical efficacy and safety of the use of meloxicam in the treatment of patients with generalized periodontitis. These experimental studies indicate that the drug meloxicam is able to improve the clinical parameters of generalized periodontitis, slow down its progression by blocking COX-2, which reduces the synthesis of inflammatory mediators. The drug is highly effective by influencing matrix metalloproteinases that causes bone destruction, there are by slowing down the alveolar bone resorption.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, generalized periodontitis, matrix metalloproteinases, meloxicam.

Мазур Ирина Петровна – д-р мед. наук,

профессор кафедры стоматологии Института стоматологии НМАПО им. П.Л. Шутика.

Адрес: г. Киев, ул. Пимоненка, 10-а, Институт стоматологии НМАПО им. П.Л. Шутика.

Тел.: +38 (044) 486-00-22.

И.М. Супрунович – клінічний ординатор кафедри стоматології НМАПО імені П.Л. Шутика.



- Єдиний інноваційний** **швидке усунення запалення і болю**
швидкість досягнення максимальної пікової концентрації в плазмі крові на 20% вище, ніж у традиційних таблеток²
- ородиспергуємий мелоксикам в Україні**¹ **доведена безпека**³⁻⁵
з боку ССС, ШКТ, печінки, нирок
- розчиняється без води** **зручність застосування**
особливо у пацієнтів з розладами ковтання
- просто покласти на/під язик** **приємний смак лісових ягід**

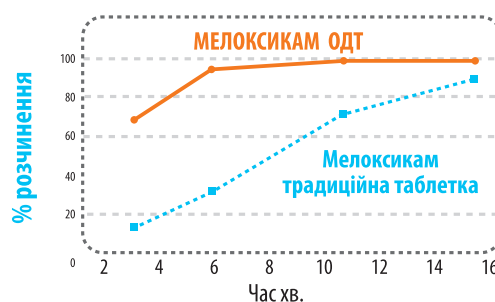
ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ НОВОЇ ОРОДИСПЕРГУЄМОЇ ТАБЛЕТКИ МЕЛОКСИКАМУ В ПОРИСТІЙ МАТРИЦІ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ОДНІЄЇ ДОЗИ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ²

Пікова концентрація Мовіксикам® ОДТ в плазмі крові досягається на 20% швидше порівняно з традиційною таблеткою

склад	C _{max} (нг/мл)	t _{max} (год.)	t _{1/2} (год.)
Мовіксикам® ОДТ	1,637.3 ± 232,8	3,8 ± 2,0	22,9 ± 8,8
Мелоксикам, традиційна таблетка	1,443.5 ± 258,7	4,8 ± 1,6	23,7 ± 10,3

C_{max} (нг/мл) – максимальна пікова концентрація в плазмі крові
t_{max} (год.) – час досягнення максимальної пікової концентрації в плазмі крові
t_{1/2} (год.) – період напіввиведення

Швидкість розчинення Мовіксикам® ОДТ в 3 рази вища, ніж у традиційних таблеток



Склад: мелоксикам 7,5 мг №20 або 15 мг №10, №20

Спосіб застосування. Таблетку покласти на язик і зачекати, поки вона повністю розчиниться. Після розчинення запити водою. Таблетку не розжовувати і не ковтати цілою.

1. За даними Proxima Research на грудень 2016.

2. Bioequivalence study of a novel orodispersible tablet of meloxicam in a porous matrix after single-dose administration in healthy volunteers. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 51 - No. 3/2013 (234-243)

3. Singh G, Triadafilopoulos G. Meloxicam has a low risk of serious gastrointestinal complications: pooled analysis of 27,039 patients. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2001; Prague, Czech Republic, abstract SAT0085.

4. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am J Med. 2004;117(2):100-6.

5. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports. Clin Ther. 2006;28(8):1123-1132

РП UA/13585/01/02 від 29.04.2014

РП UA/13585/01/01 від 29.04.2014

Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.

**ТОВ «Мові Хелс», Київ, пр-т Академіка Глушкова, 12А.
Тел.: (044) 500-71-40.**

www.movi-health.com.ua