

Рекомендована д. мед. наук, проф. Я. П. Нагірним

УДК 616.314.17-008.1-085.242:546.41

ЗАСТОСУВАННЯ ОСТЕОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА

©С. І. Бойцанюк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: стаття присвячена актуальній проблемі стоматології – лікуванню захворювань пародонта. Розглянуто застосування різних груп остеотропних засобів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

Ключові слова: генералізований пародонтит, остеотропні препарати.

Проблема захворювань пародонта є однією з провідних у сучасній стоматології, що пов'язано зі значним їх поширенням. Генералізовані ураження тканин пародонта характеризуються неухильним прогресуванням деструктивно-запального процесу, що з віком призводить до повного руйнування утримувального апарата і передчасної втрати зубів [2, 4]. Результати численних досліджень свідчать про тісний взаємозв'язок між структурно-функціональними порушеннями кісткової тканини і дистрофічно-резорбтивними процесами, що відбуваються в альвеолярному паростку при генералізованих захворюваннях пародонта [3, 8]. Підвищення ефективності лікування захворювань пародонта шляхом корекції дистрофічних змін альвеолярного паростка є одним із актуальних завдань сучасної стоматології та основним напрямком у лікуванні та профілактиці генералізованого пародонтиту [6,12].

При комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту доволі часто застосовується потужна медикаментозна терапія. Застосування остеотропних препаратів дозволяє досягти ефективних результатів при лікуванні хворих з генералізованими захворюваннями пародонта, зупинити прогресуючий спад альвеолярного паростка та стимулювати процеси репаративної регенерації. Необхідно зазначити, що найбільш прискорені темпи ремоделювання і резорбції альвеолярного гребеня спостерігаються в період загострення захворювання. Саме в цей період втрачається не тільки кісткова маса, але і спостерігаються кістково-деструктивні процеси, що сприяють структурному порушенню цілісності альвеолярної кістки [11,16].

Патогенетичне лікування генералізованих уражень тканин пародонта полягає у:

- протизапальному лікуванні;
- впливі на місцеві регулюючі чинники резорбції кісткової тканини альвеолярного паростка та системні регулюючі чинники резорбції кісткової тканини;

- забезпеченні оптимальних умов для репаративної регенерації тканин пародонта;
- стимулюванні процесів репаративної регенерації тканин пародонта [1, 9].

У сучасній пародонтології з метою поліпшення метаболізму кісткової тканини альвеолярного паростка застосовують препарати, які коригують білково-мінеральний обмін у кістковій тканині. Засоби з остеопротекторними властивостями призначають в комплексі загального лікування захворювань пародонта, що дає змогу коригувати метаболічні порушення в кістковій тканині як альвеолярного паростка, так і опорного скелета [5, 9].

Виділяють такі групи препаратів з остеотропною дією:

- препарати, що регулюють гомеостаз кальцію, сприяють позитивному балансу ремоделювання кісткової тканини («Кальцемін», «Остеїн», «Альфакальцидол» та ін.);
- препарати з антирезорбційною дією, які гальмують процеси резорбції кісткової тканини («Фосамакс», «Міакальцик» та ін.);
- препарати, що стимулюють процеси остеогенезу (утворення кісткової тканини) – анаболічні стероїди, препарати фтору [9].

Кальцій – головний негормональний засіб, що застосовується для корекції білково-мінеральних порушень у хворих на генералізований пародонтит [1, 8]. Щоденна доза кальцію складає 1000 – 1200 мг/добу.

Препарати кальцію, що застосовуються для лікування та профілактики захворювань пародонта, поділяють на три основні групи:

- препарати кальцію першого покоління – прості солі кальцію (карбонат кальцію, гліцерофосфат кальцію, глюконат кальцію);
- препарати кальцію другого покоління – комплекси кальцію та вітаміну D₃;
- препарати кальцію третього покоління – комплекси кальцію, вітаміну D₃ та мікроелементів.

Перевагу надають останній групі препаратів, оскільки вони мають найбільш виражену остеопротекторну дію.

До першого покоління належать прості солі кальцію: глюконат, гліцерофосфат, хлорид, лактат та ін. Термін курсового лікування складає 1–1,5 місяця. Вміст елементарного кальцію в різних солях варіює. Це необхідно враховувати, щоб знати, скільки кальцію насправді отримує пацієнт, приймаючи той або інший препарат.

Як свідчить багаторічний досвід використання простих солей кальцію, для повноцінного засвоєння їх необхідно комбінувати з вітаміном D або його активними метаболітами. За словами доктора медичних наук Л. Рожинської (Ендокринологічний науковий центр РАМН), солі кальцію належать до слабких антирезорбтивних препаратів, а препарати вітаміну D – до речовин багатопланової дії, які одночасно і непрямим чином знижують кісткову резорбцію і проявляють пряму дію щодо кісткоутворення. Це сприяло розробці препаратів другого покоління – комплексів солей кальцію з вітаміном D. В результаті підвищилася як біодоступність кальцію, так і ефективність лікування. Проте використання цих препаратів вимагає зваженого підходу відносно тривалості прийому [10, 21].

Препарати третього покоління, до складу яких разом з вітаміном D входять мікроелементи, що дублюють його кальціезберігальні функції: перш за все бор, цинк, мідь і марганець. Цинк забезпечує активність більше 200 ферментів, зокрема лужної фосфатази. Мідь бере участь у процесі синтезу колагену і еластину, перешкоджає демінералізації кісткової тканини. Марганець нормалізує синтез глікозоаміногліканів, необхідних для формування кісткової і хрящової тканини. Бор регулює активність паратиреоїдного гормону, що відповідає за обмін кальцію, магнію, фосфору. Введення перерахованих мікроелементів до складу лікарського засобу дозволяє знизити вміст вітаміну D, підвищити безпеку препарату при тривалому прийомі та розширити сферу застосування [19, 20].

На фармацевтичному ринку України препаратами третього покоління є «Кальцемін» та «Кальцемін Адванс» (Sagmel Inc. США). «Кальцемін» випускається в таблетках, покритих оболонкою, кожна пігулка якого містить 250 міліграм елементарного кальцію (842 міліграми кальцію цитрату і 202 міліграми кальцію карбонату), 50 МО вітаміну D, 2 міліграми цинку, 0,5 міліграма марганцю, 0,5 г міді, 50 мкг бору.

На ефективності застосування «Кальцеміну» в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит наголошується в роботі українських вчених [14]. Стабілізація дистрофіч-

них процесів в альвеолярному відростку, подовження термінів ремісії до 14 міс. спостерігали на тлі приймання «Кальцеміну». Особливо ефективним є його призначення при плануванні хірургічних методів лікування.

«Кальцемін Адванс» містить кальцію цитрат 217 мг, кальцію карбонат 1312 мг, вітамін D₃ (холекальциферол) 200 МО, магнію 40 мг, цинк 7,5 мг, мідь 1 мг, марганець 1,8 мг, бор 250 мкг.

До складу цих препаратів входить дві форми іонізованого кальцію – карбонат та цитрат. Ці сполуки належать до солей з найбільшим вмістом елементарного кальцію: один грам карбонату містить 400 мг іонізованого кальцію, а один грам цитрату – відповідно 270 мг. Біодоступність цитрату кальцію вища, оскільки його всмоктування не залежить від стану шлунково-кишкового тракту. Цитрат кальцію гальмує секрецію паратиреоїдного гормону, а отже, збільшує антирезорбційний потенціал «Кальцеміну». Цитрат кальцію, який входить до складу «Кальцеміну» та «Кальцеміну Адванс», знижує ризик виникнення нефролітіазу в нирках. Вітамін D₃, що входить до складу препарату, покращує всмоктування кальцію в кишечнику. Мікроелементи, що входять до складу «Кальцеміну», покращують метаболізм кісткової тканини. Високі дози кальцію, вітаміну D₃ та мікроелементів у препараті «Кальцемін Адванс» зумовлюють призначення цього препарату на початку курсового лікування протягом 1-2 місяців по 1 таблетки 2 рази на день у хворих на генералізований пародонтит та з хронічним катаральним гінгівітом. Після чого призначають «Кальцемін» по 1 таблетці 2 рази на день протягом 2–5 місяців. Препарат практично не має протипоказань та побічних ефектів, а кількість кальцію та вітаміну D₃, що входить до складу «Кальцеміну», унеможлиблює їх передозування. Препарат приймають до або під час їжі.

До препаратів з антирезорбційною дією належать «Фосамакс», «Міакальцик».

Останні повідомлення вказують, що додавання кальцію (0,5–1,5 г/день) зменшує постменопаузальну втрату кісткової тканини, принаймні компактної кістки [16,19]. Адекватна кількість кальцію та вітаміну D у фактичному раціоні харчування є необхідною для розвитку і підтримання нормального стану скелета. Зважаючи на їхню важливу роль у гомеостазі кістки, кальцій і вітамін D впродовж багатьох років широко використовували в профілактиці та лікуванні білково-мінеральних порушень кісткової тканини [23]. У лонгітудинальних контрольованих дослідженнях показано, що додавання кальцію зменшує пов'язану з віком втрату кісткової тканини на 50 % [24]. Препарати кальцію є базо-

вою терапією при призначенні антирезорбентів та стимуляторів формування кісткової тканини, оскільки забезпечують повноцінну мінералізацію утвореної кісткової тканини [13].

На сьогодні в клінічній практиці застосовують метаболіти вітаміну D – кальцитріол [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] і альфакальцидол (альфа-D3-Тева). Альфакальцидол (1 α -гідроксихолекальциферол) – біохімічний попередник кальцитріолу, що швидко трансформується в печінці у $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [7,10].

Перевага «Альфакальцидолу» перед «Кальцитріолом» полягає в тому, що для прояву специфічної дії в організмі він потребує гідроксилювання в печінці з утворенням вже натуральної для організму форми $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. «Альфакальцидол» суттєво не впливає на абсорбцію кальцію до перетворення його на кальцитріол, а швидкість даної реакції регулюється фізіологічними потребами організму, що запобігає розвитку гіперкальціємії та кальційурії [5]. Після застосування *per os* «Кальцитріолу» відмічається негайне підвищення рівня кальцію в крові із закономірним зростанням кальційурії, що може обмежувати застосування препарату.

«Кальцитонін» – препарат, що впливає на фосфорно-кальцієвий обмін, який застосовується для лікування остеопорозу, єдина речовина, для молекули якої знайдено специфічний рецептор на остеокласті. Фізіологічна роль «Кальцитоніну» визначається участю в регуляції обміну кальцію і фосфатів в організмі; його дія здійснюється за участю паратгормону (гормону парашитоподібної залози) і активованої форми вітаміну D₂.

Препарат пригнічує активність остеокластів (розсмоктуючи клітин кісткової тканини) і стимулює утворення і активність остеобластів (клітин кісткової тканини, що беруть участь у формуванні кістки), пригнічує остеоліз (розсмоктування ділянки кістки), знижуючи підвищений вміст кальцію в сироватці крові. Крім того, посилює виділення кальцію, фосфору і натрію з сечею за рахунок зниження їх реабсорбції (зворотного всмоктування) в ниркових каналцях. Терапевтичний ефект «Кальцитоніну» пояснюється головним чином здатністю перешкоджати резорбції і стимулювати процеси відкладення кальцію та фосфатів у кістковій тканині.

У клінічній практиці використовують чотири види «Кальцитоніну»: природний кальцитонін свині («Кальцитрин», «Кальцитар»), синтетичний людини («Сибакальцин»), синтетичний лосося («Міакальчик», «Кальсинар») і синтетичний вугра («Елкатонін»). В наш час у більшості країн світу, в тому числі й в Україні, надають перевагу «Міакальцику» у двох лікарських формах – ампулах по 50 або 100 МО для підшкірного, внут-

рішньому'язового або внутрішньовенного введення та у флаконах у вигляді аерозолі для інтраназального введення. Було доведено, що різні лікувальні режими використання інтраназального кальцитоніну лосося у комбінації з кальцієвими додатками сприяли припиненню втрати кісткової тканини скелета упродовж першого року після менопаузи. Низка досліджень показує, що «Кальцитонін» підвищує вміст мінеральних речовин як у кортикальній, так і в трабекулярній кістковій тканині при діагностованому остеопорозі [15, 22]. «Кальцитонін» має значний анальгезуючий ефект. Знеболювальний ефект кальцитоніну пояснюється двома механізмами: центральним – через взаємодію з опіатними системами і місцевим – за рахунок пригнічення синтезу простагландину E₂ і тромбоксану. Тривале підшкірне застосування кальцитоніну є безпечним і не спричиняє побічних явищ. Позитивний ефект кальцитонінів знижується в разі тривалого застосування, однак механізм цього феномену не з'ясовано.

Останнім часом зріс інтерес до можливості використання в лікуванні порушень метаболізму кісткової тканини бісфосфонатів [20]. Останні характеризуються подвійним вуглець-фосфатним зв'язком. Подвоєні бісфосфонати спільно використовують той самий атом вуглецю (P-C-P), є аналогами пірофосфатів (P-O-P) і мають з ними низку спільних властивостей. Найбільш ефективний із бісфосфонатів – «Алендронат», що запобігає резорбції кістки без порушення її мінералізації. «Алендронат» – один із подвоєних амінобісфосфонатів, інгібітор кісткової резорбції. Являє собою негормональний специфічний інгібітор остеокластичної кісткової резорбції (з групи амінобісфосфонатів – синтетичних аналогів пірофосфату, що зв'яже гідроксіапатиту кістки), пригнічує остеобласти, стимулює остеогенез, відновлює позитивний баланс між резорбцією та відновленням кістки, прогресивно збільшує мінеральну щільність кісток (регулює фосфорно-кальцієвий обмін), сприяє формуванню кісткової тканини з нормальною гістологічною структурою.

Як і «Кальцитонін», бісфосфонати здатні пригнічувати розсмоктування кісткової тканини, тому їх широко використовують у лікуванні захворювань кісткової тканини, що характеризуються підвищенням резорбції, а саме генералізованого пародонтиту. Розрізняють пряму взаємодію між бісфосфонатами, фіксованими на кістковій матриці, і остеокластами, втягнутими в резорбцію цієї матриці, а також вплив бісфосфонатів на формування і диференціацію попередників остеокластів, або запобігання доступу преостеокластів до кісткової тканини. Отже, бісфосфона-

ти можна розглядати як ефективні препарати в профілактиці і лікуванні порушень метаболізму кісткової тканини [19, 23].

Перші клінічні дослідження щодо застосування «Фосамаксу» в комплексному лікуванні захворювань пародонта, а також у хворих з супутньою патологією – остеопенією, були в 1998 році проведені І. П. Мазур та В. В. Поворознюком [8]. Пілотні шестимісячні клінічні дослідження з вивчення ефективності «Алендронату» у лікуванні захворювань пародонта проведені М. Rocha et al. [17]. «Алендронат» застосовували у хворих на генералізований пародонтит, супутнім захворюванням яких був цукровий діабет 2 типу. Було проведено рандомізоване з плацебо-контролем дослідження у 20 чоловіків та 20 жінок. Результати дослідження засвідчили, що на тлі терапії «Алендронатом» зменшується екскреція N-телопептиду в сечі, збільшується мінеральна щільність кісткової тканини міжзубних перетинків та висота альвеолярного паростка.

На думку деяких авторів, антирезорбційні властивості «Алендронату» є вищими, порівняно з замісною гормональною терапією, яку призначають для профілактики постменопаузального остеопорозу [12, 22, 24].

Аналіз здійснених досліджень із застосування бісфосфонатів у пародонтології, проведе-

ний в літературних оглядах, дають підстави стверджувати про перспективність застосування антирезорбентів у комплексному лікуванні захворювань пародонта.

Таким чином, дистрофічно-деструктивні процеси в тканинах пародонта, обмінні процеси в кістковій тканині альвеолярного гребеня тісно взаємопов'язані зі структурно-функціональним станом кісткової системи, а також з активністю метаболічних процесів та інтенсивністю внутрішньої перебудови (ремоделювання) кісток скелета. Тому в комплекс загальних лікувальних заходів хворим на генералізований пародонтит для зменшення деструктивно-резорбтивних процесів необхідно включати препарати, що регулюють білково-мінеральний обмін в кістковій тканині в поєднанні з антирезорбентами та стимуляторами формування кісткової тканини. Наведені дані наукових джерел свідчать про перспективність застосування остеотропних засобів в комплексному лікуванні захворювань пародонта. Важливим є вивчення механізму дії цих засобів на перебіг генералізованого пародонтиту, визначення показань та протипоказань до їх застосування. Перспективним є подальше вивчення застосування засобів з остеопротекторними властивостями, які коригують метаболічні порушення кісткової системи.

Література

1. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / [А. С. Григорьян, А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина, О. А. Фролова]. – М. : МИА, 2004. – 320 с.
2. Вишняк Г. Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтит, пародонтит) / Г. Н. Вишняк. – Киев, 1999. – 216 с.
3. Генерализованный пародонтит / [Заболотный Т. Д., Борисенко А. В., Марков А. В., Шилівський І. В.]. – Львів : ГалДент, 2011. – 240 с.
4. Грудянов А. И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко. – ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 96 с.
5. Дифференцированное остеотропное лечение в комплексном лечении генерализованного пародонтита / С. П. Ярова, А. А. Бессмертный, Т. С. Осипенкова [и др.] // Современная стоматология. – 2004. – № 3. – С. 56–58.
6. Куцевляк В. Ф. Диагностика і фармакологічна корекція остеопенічного стану у хворих на пародонтит та пародонтит / В. Ф. Куцевляк, В. В. Варакута // Матеріали І (VIII) з'їзду Асоціації стоматологів України. – К., 1999. – С. 214.
7. Мазур І. П. Костная система и заболевания пародонта / И. П. Мазур // Современная стоматология. – 2002. – № 2. – С. 27–32.
8. Мазур І. П. Порушення кісткового метаболізму у

хворих на генералізований пародонтит та шляхи корекції / І. П. Мазур // Журнал практичного лікаря. – 2005. – № 6 – С. 14–22.

9. Особливості застосування остеотропних засобів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / Ю. М. Принда, Л. В. Голод, О. В. Голод [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2008. – № 4. – С. 43–46.

10. Оцінка ефективності остеотропної терапії генералізованого пародонтиту / А. В. Борисенко, С. Магомедов, І. М. Федянович [та ін.] // Імплантологія, пародонтологія, остеологія. – 2006. – № 1. – С. 86–88.

11. Павленко О. В. Планування лікувально-профілактичної допомоги хворим на генералізований пародонтит на основі оцінки ризику ураження пародонту / О. В. Павленко, М. Ю. Антоненко, П. В. Сідельников // Современная стоматология. – 2009. – № 1. – С. 56–60.

12. Перспективи застосування лікарських середників для остеотропної терапії в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих із супутнім остеопорозом / В. І. Герелюк, Н. В. Нейко, Л. Ю. Плав'юк [та ін.] // Архів клінічної медицини. – 2004. – № 1. – С. 77–78.

13. Поворознюк В. В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур. – Донецк : Книга плюс, 2004. – 446 с.

14. Сидельников П. В. Эффективность применения «Кальцемина» в комплексном лечении генерализованного пародонтита / П. В. Сидельников // Современная стоматология. – 2002. – № 3. – С. 63–65.
15. Шварц Г. Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты действия / Г. Я. Шварц // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 3. – С. 2-6.
16. Bozic M. Osteoporosis and mandibles / M. Bozic, N. I. Hren // Dentomaxillofacial Radiology. – 2005. – № 35. – P. 178–184.
17. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial / M. Rocha, L.E. Nava, C. Vazquez de la Torre [et al.] // J. Periodontol. – 2001. – 72(2). – P. 204–209.
18. Drisko C.H. Nonsurgical periodontal therapy / C. H. Drisko // Periodontology – 2001. – № 25. – P.77–88.
19. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys / M.A. Brunsvold, E.S. Chaves, K.S. Kornman [et al.] // J. Periodontol. – 1992. – 63(10). – P.825–30.
20. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass / C. F. Hildebolt, T. K. Pilgram, M. Dotson [et al.] // J. Periodontol. – 2004. – № 75. – P. 811–816.
21. Gallagher J. C. Calcium and Vitamin D. / J. C. Gallagher // Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management. Eds B. L. Riggs, L. J. III Melton. – Second edh. – Philadelphia: Lippincott–Raven Publisher, 1995 – P. 371–389.
22. Gera I. Osteoporosis: a risk for periodontal disease / I. Gera // Fogory Sz. – 2002. – Vol. 95(2). – P. 49–54.
23. Gomi K. The effect of bisphosphonates by systemic administration for periodontal treatment / K. Gomi, T. Arai // Clin Calcium. – 2003. – № 13, Vol. 5. – P. 612–617.
24. Pilgram T. K. Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: data from healthy postmenopausal women. / T. K. Pilgram, C. F. Hildebolt // Journal of Periodontology. – 2002. – 73(3). – P. 298–301.

ПРИМЕНЕНИЕ ОСТЕОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

С. И. Бойцанюк

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: статья посвящена актуальной проблеме стоматологии — лечению болезней пародонта. Рассмотрено применение различных групп остеотропных средств в комплексном лечении генерализованного пародонтита.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, остеотропные препараты.

APPLICATION OF OSTEOTROPIC DRUGS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF PARODONTAL DISEASE

S. I. Boytsanyuk

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the article deals with the topical problem of dentistry — the treatment of parodontal diseases. The application of the different groups of osteotropic agents in the complex treatment of generalized parodontitis was considered.

Key words: generalized parodontitis, osteotropic drugs (medication).