



В лечении постменопаузального остеопороза особенно важна уверенность в результате

- **ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ОТВЕТА**
Увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на уровне поясничного отдела позвоночника и бедра через 2 года у более 93% женщин¹
- **БЫСТРОЕ НАСТУПЛЕНИЕ ЭФФЕКТА**
Увеличение МПКТ и нормализация биохимических маркеров остеопороза уже через 3 месяца²
- **ДОКАЗАННАЯ ЗАЩИТА ОТ ПЕРЕЛОМОВ**
— снижение риска переломов позвоночника через 3 года на 62%³
— снижение риска внепозвоночных переломов в группе высокого риска через 3 года на 69%³
- **УДОБСТВО ПРИЕМА** 1 таблетка в месяц^{1,2}
- **БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРЕНОСИМОСТИ**²

Литература

1. BONVIVA Summary of Product Characteristics.
2. Reginster JY et al. Ann Rheum Dis 2006; 65: 654–661.
3. Chesnut CH et al. J Bone Miner Res 2004; 19: 1241–1249.

Информация о лекарственном средстве приведена в сокращенном виде. Краткая инструкция по применению препарата БОНВИВА® размещена на с. 72.
Р. с. № UA/5164/01/01.

Медицинская информация о лекарственном средстве для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов, Для использования в рамках научно-практических конференций, съездов, конгрессов, семинаров, в специализированных изданиях.
Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства.

Применение ибандроновой кислоты в комплексном лечении при генерализованном пародонтите в стадии обострения

И.П. Мазур, П.В. Леоненко

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Цель исследования: изучить эффективность применения ибандроновой кислоты в лечении при генерализованном пародонтите. **Объект и методы исследования.** В исследование включены 194 пациента с генерализованным пародонтитом (средний возраст — 46,7±6,3 года). Пациентов распределили на две группы — контрольную (n=85), получавшую традиционное пародонтологическое лечение, и основную (n=109), дополнительно применявшую ибандроновую кислоту в дозе 150 мг/мес в течение 3 мес и препараты кальция III поколения в течение 6 мес. **Результаты и их обсуждение.** Применение ибандроновой кислоты в комплексном лечении при генерализованном пародонтите повышает эффективность лечения. Обострений заболевания в течение 1-го года в основной группе не отмечено, в группе контроля — отмечено у 16 (18,8%) пациентов ($p<0,005$). По результатам рентгеноморфометрических исследований показатель потери высоты альвеолярного отростка до лечения в основной группе составил $4,13\pm1,21$ мм, в группе контроля — $4,11\pm1,17$ мм. Установлено, что применение ибандроновой кислоты замедляет прогрессирование резорбции альвеолярного отростка. Расстояние между эмалево-цементной границей и маргинальным краем сохраненного альвеолярного отростка в основной группе после лечения было меньшим ($3,18\pm1,19$ мм) по сравнению с группой контроля ($4,41\pm1,31$ мм). Ибандроновая кислота нормализовала метаболизм костной ткани у пациентов с пародонтитом. Концентрация дезоксипиридинолина после лечения ибандроновой кислотой в основной группе была достоверно ниже по сравнению с исходным состоянием ($6,42\pm0,76$ нмоль) и группой контроля после пародонтологического лечения ($6,73\pm0,57$ нмоль) ($p<0,05$). Концентрация остеокальцина ($27,52\pm0,29$ нг/мл) была достоверно выше в группе лечения ибандроновой кислотой по сравнению с исходным состоянием ($21,17\pm0,43$ нг/мл) и группой контроля после пародонтологического лечения ($19,36\pm0,82$ нг/мл) ($p<0,05$). **Выводы.** Применение ибандроновой кислоты в комплексном лечении при генерализованном пародонтите снижает активность процессов резорбции, нормализует метаболизм костной ткани, улучшает формирование костной ткани, способствует длительной ремиссии заболевания и получению более прогнозируемых результатов лечения.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, ибандроновая кислота, Бонвива®.

Введение

Генерализованный пародонтит — распространенное заболевание, частота которого повышается с возрастом, характеризующееся воспалительным и резорбтивно-деструктивным процессом в тканях пародонта. Прогрессирующая убыль альвеолярного отростка у лиц с заболеваниями пародонта обусловлена воздействием как местных факторов, так и общим состоянием организма, наличием системных заболеваний (Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000; Lindhe J. et al., 2008). Проведенные исследования продемонстрировали взаимосвязь структурно-функционального состояния костной системы и заболеваний пародонта (Мазур И.П., 2006).

Альвеолярный отросток находится в постоянном взаимодействии с другими органами и системами. Костная ткань альвеолярного отростка как составная часть опорного скелета реагирует на экзо- и эндогенные факторы, воздействующие на организм. На метаболизм костной ткани альвеолярного отростка оказывают влияние системные гормоны, регулирующие обмен кальция — паратгормон, кальцитонин, кальцитриол, эстрогены, тироксин,

глюкокортикоиды (Корж Н.А. и соавт. (ред.), 2002). Состояние костной ткани скелета определяется минеральной плотностью, а также активностью метаболических процессов, происходящих в ней (Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. III, 2000).

Возрастные изменения в организме также связаны с убылью высоты альвеолярного отростка, преждевременной потерей зубов, что существенно ухудшает функционирование зубочелюстной системы и негативно влияет на пережевывание пищи, пищеварение, ухудшает качество питания. Активные резорбтивно-деструктивные процессы в альвеолярном отростке у больных генерализованным пародонтитом сопряжены с ускоренными темпами потери костной массы скелета, нарушением метаболизма костной ткани, разбалансировкой процессов ремоделирования, преобладанием резорбции над остеосинтезом (Поворознюк В.В., Мазур И.П., 2004).

Это обуславливает необходимость применения системных остеотропных препаратов в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом с целью нормализации белково-минерального обмена в костной ткани (Мазур И.П., 2006).

На сегодняшний день в комплексном лечении при заболеваниях пародонта применяют лекарственные средства, регулирующие гомеостаз кальция — препараты кальция III поколения, антирезорбенты (бисфосфонаты), кальцитонин. Клиническая практика диктует необходимость применения препаратов, стимулирующих костеобразование. Вместе с тем препараты фтора (как универсальные для стимуляции остеогенеза) практически не применяют как в остеологии, так и в стоматологии, поскольку их прием сопровождается болью в желудке. Из этой группы лекарственных средств применяют препараты витамина D — альфакальцидол (Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. III, 2000; Корж Н.А. и соавт. (ред.), 2002).

Среди препаратов, ингибирующих костную резорбцию, наиболее широко применяют бисфосфонаты. Данный класс лекарственных средств синтезирован на основе неорганических пиррофосфатов (Fleisch H., 1998). По химической структуре молекула бисфосфоната отличается от пиррофосфата тем, что атом кислорода заменен на атом углерода в цепи P—C—P. В структуре боковых цепей бисфосфоната присутствуют два радикала, один из кото-

рых обеспечивает физико-химическое связывание с гидроксиапатитом, другой — биологическое действие на костную ткань. Селективное влияние бисфосфонатов на костную ткань связано с их высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита и способностью откладываться в местах вновь образованной костной ткани (Fleisch H., 1998).

Основное фармакологическое влияние бисфосфонатов на костную ткань — снижение активности процессов резорбции. По своей антирезорбтивной активности бисфосфонаты разделяют на следующие группы (Поворознюк В.В., 2007):

- 1x — этидроновая кислота (Ксидифон);
- 10x — клодроновая кислота (Бонифос®), тилудроновая кислота (Скелид);
- 100x — памидроновая кислота (Аредиа®);
- 1000x — алендроновая кислота (Фосамакс®);
- 10 000x — ризедроновая кислота, ибандроновая кислота (Бонвива®), золедроновая кислота (Зомета®, Акласта).

Эффективность бисфосфонатов в отношении ингибирования костной резорбции определяется наличием в их структуре атома азота. Бисфосфонаты I поколения (этидроновая кислота, клодроновая кислота, тилудроновая кислота), не содержащие в своей структуре атома азота, метаболизируются остеокластами и менее эффективны. Азотсодержащие бисфосфонаты снижают образование мевалоната, необходимого для поддержания нормальной цитоархитектоники и жизнедеятельности остеокласта, и являются более эффективными ингибиторами остеокластов (Fleisch H., 1996; Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. III, 2000; Reginster J.Y. et al., 2006; Поворознюк В.В., 2007).

Фармакологическое действие ибандроновой кислоты

Ибандроновая кислота (Бонвива®, «F. Hoffmann-La Roche Ltd», Швейцария) относится к группе азотсодержащих бисфосфонатов и обладает мощным антирезорбтивным действием и сродством к костной ткани. Препарат снижает темпы ремоделирования костной ткани, угнетает процессы резорбции костной ткани и незначительно снижает костеобразование (Barrett J. et al., 2004; Russell R.G. et al., 2008). Ибандроновая кислота подавляет образование и дифференцировку предшественников остеокластов — преостеокластов — в остеокласты, а также созревание и метаболизм последних, воздействует на цитоскелет остеокластов и стимулирует их апоптоз. Остеобласты также являются потенциальными мишенями для бисфосфонатов. Под влиянием ибандроновой кислоты остеобласты снижают секрецию остеокластстимулирующего фактора, что уменьшает миграцию остеокластов в участки резорбции и их созревание (Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. III, 2000).

Высокое сродство ибандроновой кислоты к гидроксиапатиту способствует де-

понированию препарата в костной ткани. До 50% всосавшегося активного вещества депонируется в костях, в местах активной перестройки костной ткани. Наибольшее количество препарата депонируется в губчатой костной ткани, метаболически более активной (Fleisch H., 1996; 1998).

Длительное применение препарата улучшает микроархитектонику кости, увеличивает толщину трабекул, повышает прочностные характеристики, минеральную плотность костной ткани. Бисфосфонаты положительно влияют на гомеостаз локальных цитокинов — регуляторов ремоделирования костной ткани. Под их воздействием уменьшается секреция матричных металлопротеиназ, что весьма актуально в пародонтологии, ввиду важной роли данных цитокинов в патогенезе воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта.

В табл. 1 представлено основное фармакологическое воздействие ибандроновой кислоты на костную ткань, механизмы ее действия и биологические эффекты

ты (Fleisch H., 1998; Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. III, 2000; Поворознюк В.В., 2007).

Основным показанием к применению ибандроновой кислоты является потеря минеральной плотности костной ткани в период постменопаузы, профилактика и лечение эстрогенобусловленной потери костной массы, угнетение процессов резорбции костной ткани. Во многочисленных исследованиях продемонстрировано, что при приеме ибандроновой кислоты (Бонвива®) в дозе 150 мг 1 раз в месяц повышается минеральная плотность ткани поясничных позвонков на 1-м ($p=0,002$) и 2-м ($p<0,001$) году исследования (Reginster J.Y. et al., 2006; Поворознюк В.В., 2007; Russell R.G. et al., 2008).

У женщин в период постменопаузы пероральный прием препарата Бонвива® приводил к биохимическим изменениям, характерным для дозозависимого ингибирования костной резорбции, в том числе снижению концентрации биохимических маркеров расщепления костного

Таблица 1

Фармакологическое воздействие ибандроновой кислоты на костную ткань, механизмы ее действия и биологические эффекты

Воздействие на костную ткань	Механизмы действия	Биологические эффекты
Влияние на ремоделирование костной ткани	Снижает темпы ремоделирования костной ткани путем существенного угнетения резорбции костной ткани и незначительного уменьшения костеобразования	Угнетение резорбции, восстановление позитивного костного баланса, повышение минеральной плотности костной ткани
Влияние на клетки костной ткани — остеокласты	Ингибирует процесс модификации белков в остеокластах, способствует специфическим изменениям в структуре клетки и ядра, апоптозу остеокластов	Угнетение резорбции путем усиления апоптоза остеокластов
Влияние на клетки костной ткани — остеокласты	Подавление активности протонного насоса остеокластов	Снижение активности остеокластов
Влияние на клетки костной ткани — остеокласты	Снижение образования и дифференцировки преостеокластов в остеокласты, созревания остеокластов	Угнетение резорбции путем уменьшения популяции остеокластов
Влияние на клетки костной ткани — остеобласты, остеоциты	Блокирование апоптоза остеобластов, стимуляция образования новой костной ткани	Анаболический эффект на костную ткань
Влияние на клетки костной ткани — остеобласты	Снижение секреции остеокластстимулирующего фактора остеобластами, торможение процессов остеокластогенеза	Угнетение резорбции, образование менее глубоких гаушиповых (резорбционных) лакун
Аффинитет к костной ткани	Взаимодействие свободных радикалов молекулы бисфосфоната с кристаллами гидроксиапатита. Инкорпорация препарата в местах активной перестройки костной ткани	Образование более устойчивой к воздействию остеокластов костной ткани. При последующей резорбции высвобождение бисфосфонатов вызывает апоптоз остеокластов
Аффинитет к костной ткани	Большая инкорпорация губчатой костной тканью, метаболически более активной	Усиление микроархитектоники костной ткани, механических характеристик кости. Повышение минеральной плотности костной ткани
Аффинитет к костной ткани	Незначительное тормозящее влияние на процессы минерализации	—
Влияние на локальный гомеостаз цитокинов	Снижение секреции матричных металлопротеиназ	Снижение активности процессов резорбции
Влияние на гомеостаз кальция	Опосредованное снижение содержания кальция в крови	Замедление резорбции, индуцированной паратиреоидным гормоном, кортикостероидами и др.
Аффинитет к костной ткани	Взаимодействие свободных радикалов молекул бисфосфонатов с кристаллами гидроксиапатита. Инкорпорация препарата в местах активной перестройки костной ткани	Образование более устойчивой к воздействию остеокластов костной ткани. При последующей резорбции высвобождение бисфосфонатов вызывает апоптоз остеокластов

коллагена (дезоксипиридинолина, С-терминального и N-телопептидов коллагена I типа) в моче. После прекращения лечения происходило возвращение к отмечавшемуся до лечения повышенному уровню костной резорбции, характерному для постменопаузального остеопороза. Гистологический анализ костных биоптатов, взятых у женщин в период постменопаузы на 2-м и 3-м году лечения, показал наличие нормальной костной ткани, а также отсутствие дефектов минерализации (Reginster J.Y. et al., 2006; Russell R.G. et al., 2008).

Применение бисфосфонатов в пародонтологии

Бисфосфонаты применяют для уменьшения процессов остеокластической резорбции в альвеолярном отростке. Первые такие экспериментальные исследования проведены М.А. Brunsvold и соавторами (1992) на обезьянах. Для определения эффективности алендроновой кислоты у 27 взрослых обезьян моделировали пародонтит путем наложения на шейки зубов шелковой лигатурной нити, инфицированной *Porphyromonas gingivalis*, после чего изучали клиническое, пародонтологическое и рентгенологическое состояние тканей пародонта. Полученные результаты свидетельствуют, что алендроновая кислота достоверно замедляет темпы потери высоты альвеолярного отростка, повышает минеральную плотность его костной ткани, но практически не влияет на клиническое течение заболевания и активность воспалительного процесса в пародонте.

По данным А. Sharma, A.R. Pradeep (2012), бисфосфонаты замедляют активность деструктивно-резорбтивных процессов в тканях пародонта. М.С. Reddy и соавторы (1995) изучали влияние алендроновой кислоты на течение естественной модели пародонтита у собак. Для моделирования воспалительного процесса накладывали им на зубы лигатуру из шелковой нити. Наблюдения в течение 6 мес продемонстрировали, что алендроновая кислота не оказывала противовоспалительного эффекта на ткани пародонта, при этом повышая минеральную плотность костной ткани альвеолярного отростка.

По мнению некоторых авторов, антирезорбционные свойства алендроновой кислоты более выражены по сравнению с заместительной гормональной терапией (ЗГТ), применяемой с целью профилактики постменопаузального остеопороза (Otomo-Corgel J., 2000).

Сравнительный анализ применения алендроновой кислоты и ЗГТ на состояние тканей пародонта у овариоэктомированных крыс, проведенный Р.М. Duarte и соавторами (2004), выявил более высокую эффективность применения первой, что дало авторам основание утверждать, что алендроновая кислота, в отличие от ЗГТ, предотвращает потерю высоты альвеолярного отростка.

В ряде исследований бисфосфонаты применяли для местного лечения при пародонте

(Tenenbaum H.C. et al., 2002; Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007). Экспериментальные исследования на крысах продемонстрировали эффективность локального применения тетрациклина и алендроновой кислоты в низких дозах в лечении эндотоксин-индуцированного пародонтита (Yaffe A. et al., 2003). Под влиянием этих препаратов снижается уровень простагландина E_2 и $F_{2\alpha}$, лейкотриена B_4 и фактора-активатора тромбоцитов в тканях пародонта. Локальное применение алендроновой кислоты также эффективно при проведении хирургических вмешательств с целью уменьшения костных дефектов (Buduneli E. et al., 2007). Сочетание алендроновой кислоты и доксициклина при местной терапии заболеваний пародонта тормозит экспрессию матричных металлопротеиназ-8, повышает уровень тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ в ткани десны (Buduneli E. et al., 2007), а также уровень остеокальцина в плазме крови и замедляет липополисахарид-индуцированную резорбцию альвеолярного отростка.

Результаты анализа исследований применения бисфосфонатов в пародонтологии, проведенных Н.С. Tenenbaum и соавторами (2002), М.С. Reddy (2001), дают основания говорить о перспективности применения антирезорбентов в комплексном лечении при заболеваниях пародонта (Otomo-Corgel J., 2000).

Первые клинические исследования по изучению эффективности применения алендроновой кислоты в комплексном лечении при заболеваниях пародонта у лиц с сопутствующей патологией и остеопенией проведены в 1998 г. Определены показания к назначению бисфосфонатов при заболеваниях тканей пародонта (Поворознюк В.В., Мазур И.П., 2004).

Клинические исследования, проведенные У.М. El-Shinnawi, С.И. El-Tantawy (2003) по изучению эффективности алендроновой кислоты при заболеваниях пародонта, также продемонстрировали повышение минеральной плотности костной ткани альвеолярного отростка. На протяжении 6 мес 12 больных генерализованным пародонтитом получали алендроновую кислоту в дозе 10 мг/сут. Полученные результаты свидетельствовали о достоверном отличии минеральной плотности альвеолярного отростка у пациентов, получавших антирезорбенты, по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). При этом влияния алендроновой кислоты на клинические показатели пародонтального статуса не выявлено.

В пилотном 6-месячном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании М. Rocha и соавторы (2001) применяли алендроновую кислоту у 40 больных генерализованным пародонтитом с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Результаты показали уменьшение экскреции N-телопептида в моче, повышение минеральной плотности костной ткани межзубных перегородок и увеличение высоты альвеолярного отростка на фоне терапии. Рандомизированное плацебо-контролируемое 12-месячное

клиническое исследование по применению бисфосфонатов в консервативном лечении при пародонтите проведено N. Lane и соавторами (2005). Отмечено повышение плотности ткани альвеолярного отростка, улучшение клинического состояния тканей пародонта, что позволило достичь прогнозируемых отдаленных результатов лечения. М.К. Jeffcoat (2006) продемонстрировано повышение минеральной плотности костной ткани нижней челюсти и увеличение высоты межзубных перегородок спустя 2 года применения алендроновой кислоты (в дозе 70 мг еженедельно) по сравнению с исходными данными. Ряд исследователей свидетельствуют, что применение бисфосфонатов в комплексном лечении при заболеваниях пародонта должно составлять не >6 мес.

Приведенные данные научных исследований подтверждают перспективность применения остеотропных препаратов в комплексном лечении при заболеваниях пародонта. Актуальным является изучение механизмов действия этих лекарственных средств на течение генерализованного пародонтита, а также определение показаний и противопоказаний к их применению.

В ряде исследований изучена эффективность местного применения бисфосфонатов в пародонтологии. В эксперименте доказано противовоспалительное действие бисфосфонатов на ткани пародонта. S.P. Ozdemir и соавторы (2012) исследовали эффективность применения клодроновой кислоты в монотерапии и в сочетании с доксициклином в лечении лигатуроиндуцированного пародонтита у крыс, которым моделировали сахарный диабет. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования продемонстрировали корреляционную связь между убылью высоты альвеолярного отростка и высокими показателями экспрессии провоспалительных цитокинов. Достоверное снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкин- 1β и матричных металлопротеиназ-9) в течение 7 дней отмечено как при монотерапии клодроновой кислоты, так и при ее применении в сочетании с доксициклином.

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности местного применения 1% геля алендроновой кислоты в консервативном лечении при агрессивных формах пародонтита, проведенного А. Sharma, A.R. Pradeep (2012), продемонстрировали достоверное уменьшение глубины пародонтальных карманов, повышение показателя клинического прикрепления десны, улучшение состояния костной ткани на фоне лечения.

Итак, в современной научной литературе вопрос влияния метаболических нарушений костной системы на течение заболеваний пародонта остается недостаточно освещенным, представленные же результаты исследований довольно противоречивы (Geurs N.C. et al., 2000; Otomo-Corgel J., 2000). Изучение взаимосвязи между метаболическими нарушениями костной системы и заболеваниями пародон-

донта необходимо для определения роли системных факторов регулирования костного метаболизма и обоснования фармакологической коррекции дистрофически-деструктивных процессов в альвеолярном отростке. Перспективно дальнейшее изучение применения лекарственных средств, обладающих остеопротекторными свойствами, которые корригируют метаболические нарушения костной системы.

Бисфосфонаты и дентальная имплантация

Убыль высоты альвеолярного отростка, обусловленная воспалительно-деструктивным процессом в тканях пародонта или преждевременным удалением зубов, негативно сказывается на таком методе реабилитации зубочелюстной системы, как имплантация. В клинических ситуациях дефицита костной ткани используют остеопластические оперативные вмешательства с применением костнозамещающих препаратов, что существенно повышает риск осложнений. Для успешной имплантации важны такие составляющие, как количество и качество костной ткани. Качество костной ткани взаимосвязано с ее метаболизмом. Поэтому на сегодняшний день в пародонтологии и имплантологии все больше внимания уделяют вопросам структуры и метаболизма костной ткани (Lindhe J. et al., 2008).

Бисфосфонаты широко применяют у лиц старшего возраста с целью профилактики и лечения остеопороза (Fleisch H., 1996; Russell R.G. et al., 2008). Их назначают длительно, на протяжении ≥ 10 лет. Вместе с тем с возрастом уменьшается количество зубов и резко возрастает потребность данного контингента пациентов в восстановлении целостности зубных рядов путем применения дентальной имплантации. Интерес стоматологов к бисфосфонатам возрос с повышением частоты случаев развития остеонекроза челюстей после применения их внутривенных форм (золедроновая кислота, памидроновая кислота) у больных онкологического профиля (Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007). На сегодняшний день, по данным литературы, нет единого мнения относительно того, является ли применение бисфосфонатов противопоказанием к проведению дентальной имплантации.

В экспериментальном исследовании G. Gigo и соавторы (2011) изучали влияние дентальной имплантации у овариоэктомизированных крыс на метаболизм костной ткани по биохимическим маркерам костного ремоделирования — остеокальцину и дезоксипиридинолину, а также состояние костной ткани вокруг имплантата. Отмечена высокая эффективность применения ЗГТ и алендроновой кислоты с целью профилактики убыли минеральной плотности костной ткани и рассогласования процессов ремоделирования костной ткани. У экспериментальных животных, получавших алендроновую кислоту, от-

мечено улучшение показателей метаболизма костной ткани; по результатам микроскопического исследования — улучшение качества костной ткани вокруг имплантата.

C. Madrid, M. Sanz (2009) представлен обзор одного проспективного и трех ретроспективных исследований эффективности дентальной имплантации у пациентов, принимавших в течение < 5 лет бисфосфонаты в таблетированной форме. Результаты показали, что прием бисфосфонатов не влияет на «выживаемость» имплантатов в течение 1–4 лет. В более позднем исследовании J.K. Yip и соавторов (2012) по изучению эффективности дентальной имплантации у 337 женщин в постменопаузальный период проведен подробный анализ влияния различных системных и местных факторов на исход дентальной имплантации. Результаты продемонстрировали сильную корреляционную связь между приемом бисфосфонатов и потерей имплантатов верхней челюсти. При этом не представлены характеристика структурно-функционального состояния костной ткани и ее метаболизма, данные о длительности применения бисфосфонатов и дополнительного приема препаратов кальция и витамина D, наличии перерыва в применении бисфосфонатов в период проведения дентальной имплантации.

Результаты последних исследований по изучению метаболизма костной ткани у пациентов, принимавших бисфосфонаты, продемонстрировали существенное (на 50–80%) снижение резорбции костной ткани и незначительное (на 15–20%) замедление процессов костеобразования. При приеме бисфосфонатов в таблетированной форме нежелательный эффект в виде торможения процессов костеобразования не имеет клинических проявлений и может быть компенсирован последующим применением препаратов кальция III поколения (Мазур I.П., 2006). Замедление процессов ремоделирования и костеобразования при длительном (> 6 мес) приеме бисфосфонатов может негативно сказаться на процессах остеоинтеграции дентального имплантата. По данным J. Lindhe и соавторов (2008), применение бисфосфонатов, как и остеопороз, являются факторами риска при проведении дентальной имплантации.

При применении нами на протяжении 17 лет бисфосфонатов, а именно алендроновой кислоты, в комплексном лечении при генерализованном пародонтите отмечены высокая клиническая эффективность, стабилизация патологического процесса в альвеолярном отростке, длительная ремиссия. Тем не менее, поиск новых препаратов группы бисфосфонатов и обоснование их клинической эффективности в пародонтологии актуальны и сегодня.

Так, на протяжении 5 лет на базе кафедры стоматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (Киев) проводятся клинические исследования по применению ибандроновой кислоты в комплексном лечении при генерализованном пародонтите.

Цель данного исследования — изучение эффективности применения ибандроновой кислоты (препарат Бонвива®) в комплексном лечении пациентов с агрессивным течением генерализованного пародонтита, прогрессирующей резорбцией костной ткани и деструкцией альвеолярного отростка.

Объект и методы исследования

Нами проведены клинико-рентгенологическое и лабораторное исследования у 194 пациентов (96 мужчин и 98 женщин, средний возраст — $46,7 \pm 6,3$ года) с генерализованным пародонтитом II–III степени в стадии обострения.

Стоматологическое и клиническое обследование выполняли по общепринятым методикам. Проводили опрос пациентов в соответствии с анкетой-опросником общего состояния здоровья и стоматологического здоровья.

Пародонтологическое обследование включало определение гигиенического состояния полости рта (индекс Ю.А. Федорова, В.В. Володкиной) (Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000).

Интенсивность воспалительного процесса в тканях пародонта определяли по папиллярно-маргинально-альвеолярному индексу. При обследовании тканей пародонта измеряли глубину пародонтальных карманов (в 6 точках) и характер экссудата. Кровоточивость десен определяли в соответствии с индексом кровоточивости сосочков. Степень тяжести рецессии десен оценивали по классификации Миллера и вносили в пародонтальную карту показатель расстояния от эмалево-цементной границы до клинического уровня десны. Определяли уровень клинического прикрепления десен — показатель, состоящий из уровня рецессии десневого края и глубины пародонтального кармана. Поражение тканей пародонта с включением фуркаций оценивали в соответствии с классификацией S.E. Hamr и соавторов (1975). Результаты исследования вносили в пародонтальную карту.

Исследование проводили с применением электрического пародонтального зонда «Florida Probe» (США). Для определения тяжести воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта применяли комбинированный индекс Russel и Ramfjord (Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., 2000; Lindhe J. et al., 2008).

Состояние зубов, костной ткани альвеолярного отростка и челюстей оценивали с помощью ортопантомографии (ортопантомограф «Planmeca PM 2002 EC Ploline Panoramic X-ray unit») и радиовизиографии (аппарат «Trophy»).

На ортопантомограммах изучали тип деструкции альвеолярного отростка (вертикальный, горизонтальный, смешанный). Тяжесть течения заболеваний пародонта оценивали по степени резорбции межзубных костных перегородок, наличию костных карманов. Для определения активности резорбтивно-деструктивных процессов в тканях пародонта определяли степень потери высоты альвеолярного отростка —

расстояние от эмалево-цементной границы до вершины межзубной перегородки, где сохранена периодонтальная связка за вычетом биологической ширины (2 мм) (Björn H. et al., 1969). Полученный результат умножали на коэффициент дисторсии, определенный для каждого типа ортопантомографа.

Минеральную плотность костной ткани изучали при помощи метода ультразвуковой (аппарат «Achilles») и двухфотонной денситометрии. Определяли скорость распространения ультразвука, широкополостное ультразвуковое ослабление, индекс прочности костной ткани, T-критерий в величинах стандартных отклонений от пиковой костной массы и Z-критерий — в величинах стандартных отклонений от минеральной плотности костной ткани здорового человека того же возраста, пола и этнической группы (Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. III, 2000; Корж Н.А. и соавт. (ред.), 2002).

Для выявления нарушений метаболизма костной ткани проводили лабораторные исследования: определяли уровень основных кальцийтропных гормонов (паратгормона, кальцитонина), кальция в крови и биохимических маркеров метаболизма костной ткани. Для оценки показателей применяли иммуноферментный анализ с использованием стандартных коммерческих наборов, разработанных компаниями «Metra Biosystems» (США) и «ELISA» (Дания). Определяли биохимические маркеры костного ремоделирования — костный изофермент щелочной фосфатазы, остеокальцин, С-терминальный телопептид коллагена I типа в плазме крови. Маркер резорбции костной ткани — дезоксипиридинолин — определяли по соотношению к креатину в моче (Delmas P.D. et al., 2000; 2004).

Клинические, рентгенологические и лабораторные исследования выполняли до начала лечения и спустя 12 мес.

Пациентам проведено комплексное лечение генерализованного пародонтита. В комплекс мероприятий первичного пародонтологического лечения входили профессиональная гигиена полости рта, системная антибактериальная терапия, ультразвуковой скейлинг, сглаживание поверхности корней кюретами Грейси, кюретажи медикаментозное лечение пародонтальных карманов. Поддерживающее пародонтологическое лечение проводили 1 раз в 3 мес.

Пациентов распределили на две группы — контрольную (n=85) и основную, с применением ибандроновой кислоты (n=109).

Критерии включения в группу исследования:

- пациенты с генерализованным пародонтитом II–III степени в стадии обострения, агрессивное течение, характеризующееся ускоренными темпами костного ремоделирования;
- уровень кальция в крови >2,3 ммоль/л;
- уровень паратгормона в крови >40 пг/мл;
- уровень дезоксипиридинолина в моче >4,5 нмоль;
- уровень С-терминального телопептида коллагена I типа в крови >0,3 нг/мл.

Критерии исключения пациентов из группы исследования:

- тяжелый эзофагит (Delmas P.D. et al., 2004; Поворознюк В.В., 2007);
- декомпенсированная форма хронической почечной недостаточности (Поворознюк В.В., 2007);
- генерализованный пародонтит II–III степени в стадии хронического течения;
- уровень кальция в крови <2,3 ммоль/л, гипокальциемия;
- уровень паратгормона в крови <40 пг/мл;
- уровень дезоксипиридинолина в моче <4,5 нмоль;
- уровень С-терминального телопептида коллагена I типа в крови <0,2 нг/мл.

Пациенты основной группы на этапе корригирующей терапии принимали ибандроновую кислоту (Бонвива®) по 150 мг 1 раз в месяц в течение 3 мес, а также комплексные препараты кальция III поколения с витамином D и микроэлементами по 1 таблетке 2 раза в день в течение 6 мес.

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев (Стьюдента, Фишера), а также сложных методов статистики — пошагового регрессионного, дисперсионного и факторного анализов. Для анализа применяли пакеты программ «Statgraphics» та «Statistika 6.0».

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования клинико-рентгенологического состояния тканей

пародонта продемонстрировали стабилизацию патологического процесса на фоне лечения. В основной группе пациентов, принимавших системную остеотропную терапию, спустя 12 мес не выявлено обострения заболевания. Десна плотная, бледно-розового цвета, подвижность зубов отсутствовала либо была незначительной, на ортопантомограммах преобладал горизонтальный тип деструкции альвеолярного отростка. Спустя 12 мес у 16 (18,8%) пациентов группы контроля диагностировано обострение генерализованного пародонтита.

Сравнительный анализ индекса потери высоты альвеолярного отростка у пациентов группы контроля до и спустя 12 мес лечения продемонстрировал убыль высоты альвеолярного отростка как у мужчин, так и у женщин. За период клинического наблюдения (12 мес) высота альвеолярного отростка в группе контроля уменьшилась в среднем на 0,2 мм (табл. 2). В основной группе пациентов, применявших ибандроновую кислоту и препараты кальция III поколения, улучшилось состояние альвеолярного отростка, отмечено увеличение его высоты в среднем на 0,78 мм.

Результаты исследования минеральной плотности костной ткани у пациентов обеих групп не выявили достоверных изменений индекса плотности костной ткани (p>0,05). Отмечена лишь тенденция к его снижению в группе контроля. О нормализации минерального обмена, гомеостаза кальция в основной группе иссле-

Таблица 2 Сравнительный анализ индекса потери высоты альвеолярного отростка у пациентов основной группы, применявших ибандроновую кислоту, и группы контроля до и спустя 12 мес лечения

Группа	n	До лечения, мм	После лечения, мм	p
Основная:	109	4,13±1,21	3,18±1,19	–
мужчины	48	5,18±0,24	4,26±0,19	<0,05
женщины	61	3,07±0,43	2,43±0,21	<0,05
Контрольная:	85	4,11±1,17	4,41±1,31	–
мужчины	41	5,13±0,32	5,24±0,26*	–
женщины	44	3,02±0,15	3,13±0,31**	–

*p<0,05 – в сравнении с мужчинами основной группы; **p<0,05 – в сравнении с женщинами основной группы.

Таблица 3 Динамика показателей кальцийтропных гормонов и метаболизма костной ткани у мужчин основной группы, применявших ибандроновую кислоту, и группы контроля, до и спустя 12 мес лечения, M±m

Показатель	До лечения	После лечения	p	Референтные значения
Паратгормон, пг/мл				
Группа: основная	45,39±0,94	38,12±0,78	<0,05	16–62
контрольная	47,18±0,83	44,14±0,67		
Кальцитонин, пг/мл				
Группа: основная	5,49±0,97	8,49±0,53	<0,05	0,68–30,26
контрольная	5,57±0,46	4,95±0,43		
Кальций, ммоль/л				
Группа: основная	2,39±0,05	2,40±0,09*	–	–
контрольная	2,41±0,07	2,45±0,06		
Остеокальцин, нг/мл				
Группа: основная	19,71±0,78	26,27±0,14*	<0,05	5,0–55,8
контрольная	20,54±0,37	21,12±0,33		
Костноспецифическая щелочная фосфатаза, МЕ/л				
Группа: основная	20,54±1,32	25,86±0,87*	<0,05	15,0–41,3
контрольная	22,38±1,13	21,57±1,35		
Дезоксипиридинолин, нмоль				
Группа: основная	5,94±0,41	3,44±0,32*	<0,05	2,3–5,4
контрольная	5,86±0,61	4,94±0,89		
С-терминальный телопептид коллагена I типа, нг/мл				
Группа: основная	0,723±0,05	0,233±0,09**	<0,05	0,142–0,522
контрольная	0,693±0,11	0,584±0,06		

*p<0,05 – в сравнении с мужчинами группы контроля; **p<0,01 – в сравнении с мужчинами группы контроля.

Таблица 4 Динамика показателей кальцитропных гормонов и метаболизма костной ткани у женщин основной группы, применявших ибандроновую кислоту, и группы контроля, до и спустя 12 мес лечения, М±п

Показатель	До лечения	После лечения	p	Референтные значения
Паратгормон, пг/мл			<0,05	16–62
Группа: основная	48,41±2,97	36,53±0,12*		
контрольная	47,23±0,65	45,34±0,64		
Кальцитонин, пг/мл			<0,05	0,07–12,97
Группа: основная	1,96±0,70	4,56±0,63*		
контрольная	2,04±0,44	2,05±0,47		
Кальций, ммоль/л			–	–
Группа: основная	2,41±0,05	2,40±0,06		
контрольная	2,45±0,04	2,43±0,07		
Остеокальцин, нг/мл			<0,05	4,9–48,3
Группа: основная	20,49±0,75	28,34±0,32*		
контрольная	21,24±0,45	22,15±0,37		
Костноспецифическая щелочная фосфатаза, МЕ/л			<0,05	11,6–42,7
Группа: основная	22,34±1,64	29,56±0,47*		
контрольная	25,36±1,94	24,51±1,39		
Дезоксипиридинолин, нмоль			<0,05	3,0–7,4
Группа: основная	8,25±0,55	4,45±0,32**		
контрольная	8,46±0,54	7,94±0,89		
С-терминальный телопептид коллагена I типа, нг/мл			<0,05	0,251–0,476
Группа: основная	0,405±0,05	0,245±0,09**		
контрольная	0,398±0,11	0,434±0,06		

*p<0,05 и **p<0,01 – в сравнении с женщинами группы контроля.

дования свидетельствует уменьшение секреции паратгормона и повышение уровня эндогенного кальцитонина — гормона щитовидной железы. Результаты исследования показателей секреции основных кальцийрегулирующих гормонов продемонстрировали достоверное снижение уровня секреции паратгормона в основной группе по сравнению с исходным состоянием и данными контрольной группы. Достоверное повышение уровня секреции кальцитонина отмечено в группе пациентов, получавших системную остеотропную терапию. Изменения уровня кальция в крови недостоверны. Вместе с тем данный показатель играет важную роль при назначении остеотропной терапии: низкий уровень кальция в крови является противопоказанием к применению бисфосфонатов (табл. 3 и 4).

В период обострения генерализованного пародонтита отмечено рассогласование процессов ремоделирования костной ткани. Дистрофически-резорбтивные процессы в тканях пародонта наблюдаются на фоне повышенных темпов резорбции костной ткани и снижения костеобразования. Высокие темпы резорбции костной ткани, повышение секреции паратгормона, незначительное повышение уровня кальция в крови являлось показанием к назначению антирезорбентов, а именно ибандроновой кислоты. Курс лечения ибандроновой кислотой в дозе 150 мг 1 раз в месяц в течение 3 мес и препаратами кальция III поколения в течение 6 мес позволило нормализовать процессы метаболизма в костной ткани. Спустя 12 мес от начала лечения отмечено достоверное снижение уровня дезоксипиридинолина почти на 46% у пациентов основной группы, а также С-терминального телопептида коллагена I типа. В контрольной группе достоверных изменений этих показателей не отмечено, поскольку традиционное пародонтологическое лечение

не оказывает влияния на метаболизм костной ткани.

Длительное применение препаратов кальция III поколения, витамина D и микроэлементов улучшило процессы костеобразования в костной ткани, о чем свидетельствует достоверное повышение показателей биохимических маркеров костного ремоделирования в основной группе исследования.

Переносимость и побочные эффекты препарата

В целом переносимость препарата нами оценена как удовлетворительная. Необходимость его отмены у пациентов, проходивших курсовое лечение, отсутствовала. Побочные реакции при применении ибандроновой кислоты отмечены у 19 (17%) пациентов основной группы, однако они носили слабовыраженный характер и не требовали отмены препарата. Побочные явления выражались незначительным недомоганием, легким ознобом, повышением температуры тела до 37 °С, гриппоподобной реакцией. Данные явления наблюдали в 1-е сутки после приема 1-й таблетки, характеризовались слабой или умеренной степенью выраженности, небольшой продолжительностью и разрешились самостоятельно без коррекции терапии. При приеме последующих доз препарата нежелательные явления отсутствовали, больные чувствовали себя хорошо, были довольны лечением. Снижения частоты осложнений и побочных явлений можно достичь путем строгого соблюдения показаний к применению препарата и после проведения полного обследования уровня кальция, паратгормона, биохимических маркеров костного ремоделирования.

Выводы

Проведенные клинико-рентгенологическое и лабораторное исследования

продемонстрировали, что прогрессирование дистрофически-деструктивного процесса в тканях пародонта обусловлено структурно-функциональным нарушением метаболизма костной ткани, гомеостаза кальция. Применение бисфосфонатов, а именно ибандроновой кислоты, в комплексном лечении при генерализованном пародонтите в стадии обострения нормализует метаболизм костной ткани скелета и альвеолярного отростка, тормозит резорбцию межзубных костных перегородок путем снижения активности остеокластов, стимулирует процессы реосификации и минерализации костной альвеолярного отростка, способствует клинической стабилизации патологического процесса в тканях пародонта.

Нами отмечено неравнозначное влияние терапии ибандроновой кислоты на минеральную плотность костной ткани различных отделов скелета. Структурно-функциональное состояние опорного скелета, согласно показателям ультразвуковой денситометрии и двухфотонной денситометрии, достоверно не изменялось, поскольку применяемые дозы препарата недостаточны для повышения минеральной плотности костей скелета. Костная ткань альвеолярного отростка лучше и быстрее, нежели костная ткань скелета, отреагировала на антирезорбтивную терапию ибандроновой кислотой. Антирезорбтивный эффект ибандроновой кислоты реализуется путем подавления функции остеокластов за счет прямого действия на их рецепторы. Также известно об избирательном действии препарата на губчатую костную ткань. В губчатом веществе присутствует наибольшее количество активно функционирующих клеток, которые, как правило, имеют большее количество рецепторов. Ускоренные темпы ремоделирования костной ткани в альвеолярном отростке в период обострения генерализованного пародонтита сопряжены с большим количеством активно функционирующих остеокластов. Взаимодействие ибандроновой кислоты с большим числом рецепторов остеокластов губчатого вещества альвеолярного отростка обеспечивает избирательность действия препарата. Можно предположить, что высокий терапевтический эффект ибандроновой кислоты на дистрофически-деструктивный процесс в тканях пародонта связан с угнетением активности остеокластов и уменьшением их количества, с одной стороны, и избирательным действием на губчатую костную ткань, которая преобладает в альвеолярном отростке, с другой.

Нормализация метаболизма костной ткани, гомеостаза кальция под воздействием бисфосфонатов блокирует системное влияние структурно-функциональных нарушений скелета на патогенез остеодеструктивных процессов в альвеолярном отростке. Взаимодействие бисфосфонатов со специфическими рецепторами остеокластов альвеолярного отростка, высокая степень их сродства (аффинитет) тормозит активность деструктивных процессов и обуславливает избирательное антирезорб-

тивное действие ибандроновой кислоты на ткани пародонта. Данные проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности применения ибандроновой кислоты в комплексном лечении при генерализованном пародонтите в стадии обострения и позволяют достичь более прогнозируемых результатов лечения.

Список использованной литературы

- Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В.** (2000) Заболевания пародонта. Здоров'я, Киев, 464 с.
- Корж Н.А., Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Зупанц И.А.** (ред.) (2002) Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Золотые страницы, Харьков, 648 с.
- Мазур І.П.** (2006) Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань пародонта при порушенні системного кісткового метаболізму та їх корекція. Дис. ... докт. мед. наук, Одеса, 339 с.
- Поворознюк В.В.** (2007) Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза. Здоров'я України, 5: 57–58.
- Поворознюк В.В., Мазур І.П.** (2004) Костная система и заболевания пародонта. Экспрес, Киев, 446 с.
- Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. III** (2000) Остеопороз: этиология, диагностика, лечение (Пер. с англ.). Издательство БИНОМ, Невский диалект, Санкт-Петербург, 560 с.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons** (2007) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J. Oral. Maxillofac. Surg. Mar., 65(3): 369–376.
- Barrett J., Worth E., Bauss F., Epstein S.** (2004) Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. J. Clin. Pharmacol., 44(9): 951–965.
- Björn H., Halling A., Thyberg H.** (1969) Radiographic assessment of marginal bone loss. Odontol. Revy., 20(2): 165–179.
- Brunsvold M.A., Chaves E.S., Kornman K.S. et al.** (1992) Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. J. Periodontol., 63(10): 825–830.
- Buduneli E., Vardar S., Buduneli N. et al.** (2004) Effects of combined systemic administration of low-dose doxycycline and alendronate on endotoxin-induced periodontitis in rats. J. Periodontol., 75(11): 1516–1523.
- Buduneli E., Vardar-Sengül S., Buduneli N. et al.** (2007) Matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, and laminin-5 gamma2 chain immunolocalization in gingival tissue of endotoxin-induced periodontitis in rats: effects of low-dose doxycycline and alendronate. J. Periodontol., 78(1): 127–134.
- Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al.; Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation** (2000) The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int., 11 Suppl. 6: S2–S17.
- Delmas P.D., Recker R.R., Chesnut C.H. 3rd et al.** (2004) Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. Osteoporos Int., 15(10): 792–798.
- Duarte P.M., de Assis D.R., Casati M.Z. et al.** (2004) Alendronate may protect against increased periodontitis-related bone loss in estrogen-deficient rats. J. Periodontol., 75(9): 1196–1202.
- Ei-Shinnawi U.M., El-Tantawy S.I.** (2003) The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). J. Int. Acad. Periodontol., 5(1): 5–10.
- Fleisch H.** (1996) The bisphosphonate ibandronate, given daily as well as discontinuously, decreases bone resorption and increases calcium retention as assessed by ⁴⁵Ca kinetics in the intact rat. Osteoporos. Int., 6(2): 166–170.
- Fleisch H.** (1998) Bisphosphonates: mechanisms of action. Endocr. Rev., 19: 80–100.
- Geurs N.C., Lewis C.E., Jeffcoat M.K.** (2000) Osteoporosis and periodontal disease progression. Periodontol., 32: 105–110.
- Giro G., Coelho P.G., Pereira R.M. et al.** (2011) The effect of oestrogen and alendronate therapies on postmenopausal bone loss around osseointegrated titanium implants. Clin. Oral. Implants Res., 22(3): 259–264.
- Hamp S.E., Nyman S., Lindhe J.** (1975) Periodontal treatment of multirrooted teeth. Results after 5 years. J. Clin. Periodontol., 2(3): 126–135.
- Jeffcoat M.K.** (2006) Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. Int. J. Oral. Maxillofac. Implants., 21(3): 349–353.
- Lane N., Armitage G.C., Loomer P. et al.** (2005) Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. J. Periodontol., 76(7): 1113–1122.
- Lindhe J., Lang N.P., Karring T.** (2008) Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Blackwell Munksgaard, 1340 p.
- Madrid C., Sanz M.** (2009) What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. Clin. Oral. Implants. Res., 20 Suppl. 4: 87–95.
- Otomo-Corgel J.** (2000) Osteoporosis and osteopenia: implications for periodontal and implant therapy. Periodontol., 59(1): 111–139.
- Ozdemir S.P., Kurtiş B., Tüter G. et al.** (2012) Effects of low-dose doxycycline and bisphosphonate clodronate on alveolar bone loss and gingival levels of matrix metalloproteinase-9 and interleukin-1 β in rats with diabetes: a histomorphometric and immunohistochemical study. J. Periodontol., 83(9): 1172–1182.
- Reddy M.S.** (2001) Osteoporosis and periodontitis: discussion, conclusions, and recommendations. Ann. Periodontol., 6(1): 214–217.
- Reddy M.S., Weatherford T.W. 3rd., Smith C.A. et al.** (1995) Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. J. Periodontol., 66(3): 211–217.
- Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P. et al.** (2006) Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann. Rheum. Dis., 65(5): 654–661.
- Rocha M., Nava L.E., Vázquez de la Torre C. et al.** (2001) Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. J. Periodontol., 72(2): 204–209.
- Russell R.G., Watts N.B., Ebetino F.H., Rogers M.J.** (2008) Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos. Int., 19(6): 733–759.
- Sharma A., Pradeep A.R.** (2012) Clinical efficacy of 1% alendronate gel in adjunct to mechanotherapy in the treatment of aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. J. Periodontol., 83(1): 19–26.
- Takaishi Y.** (2003) Treatment of periodontal disease, prevention and bisphosphonate. Clin. Calcium., 13(2): 173–176.
- Tenenbaum H.C., Shelemay A., Girard B. et al.** (2002) Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. J. Periodontol., 73(7): 813–822.
- Yaffe A., Herman A., Bahar H., Binderman I.** (2003) Combined local application of tetracycline and bisphosphonate reduces alveolar bone resorption in rats. J. Periodontol., 74(7): 1038–1042.
- Yip J.K., Borrell L.N., Cho S.C. et al.** (2012) Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. J. Clin. Periodontol., 39(4): 408–414.

Застосування ібандронової кислоти в комплексному лікуванні пародонтиті у стадії загострення

І.П. Мазур, П.В. Леоненко

Резюме. Мета дослідження: вивчити ефективність застосування ібандронової кислоти в лікуванні при генералізованому пародонтиті. Об'єкт і методи дослідження. До дослідження залучено 194 пацієнти з генералізованим пародонтитом (середній вік — 46,7 \pm 6,3 року). Пацієнтів розподілили на дві групи — контрольну (n=85), де отримували традиційне пародонтологічне лікування, та основну (n=109), де додатково застосовували ібандронову кислоту в дозі 150 мг/міс протягом 3 міс та препарати кальцію III покоління протягом 6 міс. Результати та їх обговорення. Застосування ібандронової кислоти в комплексному лікуванні при генералізованому пародонтиті підвищує ефективність терапії. Загострень захворювання протягом 1-го року в основній групі не зареєстровано, у групі контролю — відзначено у 16 (18,8%) пацієнтів (p<0,005). За результатами рентгеноморфометричних досліджень показник втрати висоти альвеолярного відростка до лікування в основній групі становив 4,13 \pm 1,21 мм, у групі контролю — 4,11 \pm 1,17 мм. Встановлено, що застосування ібандронової кислоти сповільнює прогресування резорбції альвеолярного відростка. Відстань між емалево-цементною межею та маргінальним краєм збереженого альвеолярного відростка в основній групі після лікування була меншою (3,18 \pm 1,19 мм) порівняно з групою контролю (4,41 \pm 1,31 мм). Ібандронова кислота нормалізувала метаболізм кісткової тканини у пацієнтів із пародонтитом. Концентрація дезоксипіридиноліну після лікування ібандроновою кислотою в основній групі була вірогідно нижчою порівняно з початковим станом (6,42 \pm 0,76 нмоль) та групою контролю після пародонтологічного лікування (6,73 \pm 0,57 нмоль) (p<0,05). Концентрація остеокальцину (27,52 \pm 0,29 нг/мл) була вірогідно вищою у групі лікування ібандроновою кислотою порівняно з початковим станом (21,17 \pm 0,43 нг/мл) та групою контролю після пародонтологічного лікування (19,36 \pm 0,82 нг/мл) (p<0,05). Висновки. Застосування ібандронової кислоти в комплексному лікуванні при генералізованому пародонтиті знижує активність процесів резорбції, нормалізує метаболізм кісткової тканини, поліпшує формування кісткової тканини, сприяє тривалій ремісії захворювання та отриманню більш прогнозованих результатів лікування.

Ключові слова: генералізований пародонтит, ібандронова кислота, Бонвіва®.

Application of ibandronic acid in complex treatment of generalized periodontitis during exacerbation

I.P. Mazur, P.V. Leonenko

Summary. *The aim of this study was to investigate the effectiveness of ibandronic acid in treatment of periodontal diseases. Methods.* The 194 patients (mean age — 46.7±6.3 years) with generalized periodontitis were randomly selected on 2 groups — control group (n=85) received basic initial periodontal treatment, main group (n=109) — additionally prescribed ibandronic acid 150 mg/month during three-month course and calcium supplement during six-month course of treatment. **Results.** The application of ibandronic acid in the treatment of periodontitis definitely improved the efficiency of treatment. Among 100% of patients in the main group was not revealed any exacerbation of

disease, among 16 (18,8%) persons (p<0,005) in the control group exacerbation of periodontitis was revealed. According to the data from radioostometry baseline index of alveolar bone level in the main group was 4.13±1.21 mm and in control group was 4.11±1.17 mm. Our results suggested that Ibandronic acid can inhibit the progression of alveolar bone resorption. The distance between the cemento-enamel junction and the most coronal alveolar bone level was much less in the Ibandronic group (3.18±1.19 mm) than control group (4.41±1.31 mm). The application of ibandronic acid has normalized bone tissue metabolism of patients affected with periodontitis. The concentration of deoxy pyridinoline in the urine in the Ibandronic-treated group (4.64±0.49 nmol) was persistently low compared with the baseline value (6.42±0.76 nmol), and than in the control group (6.73±0.57 nmol) after periodontal treatment (p<0.05). The serum concentration of osteocalcin (27.52±0.29 ng/ml) was signifi-

cantly higher in the Ibandronic group than the baseline level (21.17±0.43 ng/ml) and in the control group (19.36±0.82 ng/ml) (p<0.05). Conclusions. The application of ibandronic acid in complex therapy of periodontitis can inhibit the progression of alveolar bone resorption, normalization bone metabolism, decrease of processes of resorption of bone tissue and increase bone formation, and may produce a more predictable outcome of the periodontal treatment, prolonged remission of disease.

Key words: generalized periodontitis, ibandronic acid, Bonviva®.

Адрес для переписки:

Мазур Ирина Петровна
04050, Киев, ул. Пимоненко, 10 А
Институт стоматологии
НМАПО имени П.Л. Шупика,
кафедра стоматологии

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Бонвива®

Р.с. № UA/5164/01/01 от 06.09.2011 г. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг ибандроновой кислоты в форме 168,75 мг натрия ибандроната моногидрата. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. **Код АТС.** M05BA06. **Фармакологические свойства.** Ибандроновая кислота — высокоактивный азотсодержащий бисфосфонат, ингибитор костной резорбции и активности остеокластов. Предупреждает костную деструкцию, вызванную блокадой функции половых желез, ретиноидами, опухолями и экстрактами опухолей *in vivo*. Селективное действие ибандроновой кислоты на костную ткань обусловлено ее высоким сродством к гидроксиапатиту, что составляет минеральный матрикс кости. Дозозависимо подавляет костную резорбцию и не оказывает прямого влияния на формирование костной ткани.

У женщин в период менопаузы снижает повышенную скорость обновления костной ткани до уровня репродуктивного возраста, что приводит к прогрессивному увеличению костной массы, снижению показателей расщепления костного коллагена в моче и плазме крови, частоте переломов и повышению минеральной плотности костей. **Показания.** Постменопаузальный остеопороз, с целью предупреждения переломов. **Побочные эффекты.** Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; со стороны желудочно-кишечного тракта: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диарея, боль в животе, диспепсия, метеоризм и др.; со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, ангионевротический отек, крапивница; со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: артралгия, миалгия и др.; общие нарушения: гриппоподобный синдром, слабость.

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по медицинскому применению.

Реферативна інформація

Изменения на ЭКГ при применении антидепрессантов



Как известно, фатальные аритмии, включая пируэтную тахикардию, могут возникать вследствие пролонгации желудочковой реполяризации, вызванной применением различных препаратов. На рынке присутствует достаточно большое количество лекарственных средств, которые потенциально могут удлинять интервал Q–T, снижая, тем самым, выживаемость пациентов. Таким эффектом, по данным научных исследований, обладают некоторые антидепрессанты, однако эта информация нуждается в дополнительном подтверждении.

Доктор Виктор Кастро (Victor Castro) и соавторы в своей новой научной работе, опубликованной в январе 2013 г. в журнале «British Medical Journal», изучали влияние различных антидепрессантов на длительность желудочковой реполяризации (в виде интервала Q–T). Данные о пациентах получены из медицинских записей клиник США, входящих в «Partners HealthCare system». Спектр изучаемых препаратов включал циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин, амитриптилин, бупропион, дулоксетин, миртазапин, нортриптилин, венлафаксин и опиоид метадон. Для первичного анализа отбирали пациентов, принимавших 1 или более из указанных препаратов, и прошедших электрокардиографическое исследование в пери-

од не менее 14, но не более 90 дней после начала применения препарата.

Всего критериям включения соответствовали 38 397 пациентов. Удлинение интервала Q–T отмечали у 20,4% индивидов из всей выборки. Доза препарата была значимым предиктором пролонгации Q–T при применении циталопрама (p<0,01), эсциталопрама (p<0,001) и амитриптилина (p<0,001). Как и ожидалось, метадон также был ассоциирован с удлинением Q–T (p<0,001). Повышение дозы бупропиона достоверно укорочило Q–T (p<0,05).

Значимым предиктором увеличения времени Q–T было повышение дозы циталопрама с 10 до 20 мг и с 40 до 60 мг, эсциталопрама — с 5 до 10 мг и с 10 до 20 мг, амитриптилина — с 10 до 20 мг и с 25 до 50 мг. У 13,1% пациентов группы циталопрама при нормальном исходном Q–T регистрировали Q–T за пределами нормы при повышении дозы этого препарата.

Как отмечают авторы, в данной работе такие антидепрессанты, как эсциталопрам, циталопрам и амитриптилин при повышении дозы достоверно увеличивали интервал Q–T. Однако величина эффекта в данном случае была малой, и процент пациентов с Q–T за пределами нормы был схожим при приеме различных антидепрессантов. Также, в отличие от других подобных работ, ученые не выявили дозозависимого укорочения Q–T при приеме миртазапина и подтвердили этот эффект у бупропиона.

Castro V.M., Clements C.C., Murphy S.N. et al. (2013) QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*, 346: f288.

Виталий Безшейко