DOI: 10.17117/na.2016.05.03.319

<http://ucom.ru/doc/na.2016.05.03.319.pdf>

Поступила (Received): 16.05.2016

Мордасов Н.А., Иванюта И.В.**Сравнительное исследование двух антирезорбтивных препаратов с разным механизмом действия при лечении хронического генерализованного пародонтита на фоне вторичного остеопороза****Mordasov N.A., Ivanyuta I.V.****A comparative study of two antirezorbtivnyh drugs with different mechanism of action in the treatment of chronic generalized periodontitis on the background of secondary osteoporosis**

При проведении комбинированной фармакотерапии хронического пародонтита на фоне вторичного остеопороза, помимо базисных препаратов, необходимо включение лекарственных средств, уменьшающих резорбцию и стимулирующих синтез костной ткани челюстей. Важен индивидуальный подбор антиостеопоротических средств, основанный на результатах комплексного обследования стоматологического больного. Актуален индивидуальный режим дозирования этих препаратов с учётом степени тяжести резорбции костной ткани

Ключевые слова: остеопороз, лечение, деносумаб, генерализованный пародонтит

Мордасов Николай Александрович

Кандидат медицинских наук, ассистент
Ставропольский государственный медицинский университет

г. Ставрополь, ул. Мира, 310

Иванюта Ирина Владимировна

Кандидат медицинских наук, ассистент
Ставропольский государственный медицинский университет

г. Ставрополь, ул. Мира, 310

When conducting combined pharmacotherapy of chronic periodontitis on the background of secondary osteoporosis, in addition to the basic preparations needed to enable medicines that reduce the resorption and stimulating synthesis of the jaw bone. Important individual selection of antiosteoporotic funds, based on the results of a comprehensive survey of the dental patient. Relevant individual dosage of these drugs with taking into account the severity of bone resorption

Key words: osteoporosis, treatment, denosumab, generalized periodontitis

Mordasov Nikolay Alexandrovich

Candidate of Medical Sciences, Assistant
Stavropol state medical university
Stavropol, Mira st., 310

Ivanyuta Irina Vladimirovna

Candidate of Medical Sciences, Assistant
Stavropol state medical university
Stavropol, Mira st., 310

Синтетические глюкокортикоиды широко используются в терапии многих заболеваний воспалительной этиологии, однако их применение ассоциируется с рядом побочных эффектов и осложнений [1]. Одним из наиболее

серьезных состояний, ассоциированных с длительной глюкокортикоидной терапией, является вторичный остеопороз, который приводит к значительным социальным и экономическим потерям, снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Длительный прием глюкокортикоидов должен рассматриваться врачами стоматологами как значимый фактор, способствующий снижению костной массы и развитию хронического генерализованного пародонтита, требующий проведения профилактических и лечебных мероприятий [5].

Точные механизмы влияния глюкокортикоидов на костную ткань не известны. Установлено, что глюкокортикоиды снижают абсорбцию кальция в кишечнике, увеличивают экскрецию кальция с мочой, повышают секрецию или активность паратгормона, уменьшают продукцию гонадотропинов и половых гормонов, вызывают снижение мышечной массы, деградацию коллагена. Глюкокортикоиды оказывают влияние на внутриклеточные регуляторные системы моделирования и ремоделирования костной ткани, в том числе Wnt-сигнальный путь, систему RANKL/OPG (лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора κ B/остеопротегерин). Выше перечисленные механизмы стимулируют активность остеокластов и увеличивают резорбцию кости, нарушают микроархитектонику. Не менее значимым является эффект, оказываемый на остеобласты: снижение активности остеобластов, усиление апоптоза, подавление репликации или нарушение дифференцировки преостеобластов в зрелые клетки [6].

Для профилактики и терапии хронического генерализованного пародонтита на фоне вторичного остеопороза применяют препараты с антирезорбтивным (антикатаболическим) эффектом или с анаболическим (повышающим костеобразование) действием. Антирезорбтивные препараты включают бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, ризедронат, золедроновая кислота), эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен), кальцитонин лосося. Анаболические препараты представлены терипаратидом и рекомбинантным человеческим паратиреоидным гормоном. Стронция ранелат обладает как антирезорбтивным, так и анаболическим эффектами [7]. Деносумаб является принципиально новым антирезорбтивным лекарственным средством, обладающим прямым воздействием на ключевую систему RANK/RANKL/OPG, регулирующую костную резорбцию. Деносумаб – это полностью человеческое моноклональное антитело (изотип иммуноглобулина IgG) к RANKL, механизм действия которого заключается в связывании с RANKL и предотвращении взаимодействий RANK/RANKL [8].

Задачей данного исследования является сравнение эффективности терапевтического комплекса мероприятий лечения хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести на фоне вторичного остеопороза путем применения генно-инженерного препарата человеческого антитела к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κ B – деносумаб и бисфосфоната – алендронат.

Материалы и методы. В основу работы положено комплексное стоматологическое обследование и лечение 82-х больных, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести на фоне вторичного остеопороза. В зависимости от метода комплексного лечения пациенты были

разделены на две группы, которым вне зависимости от исследования провели традиционную комплексную терапию: после устранения вредно действующих факторов использовали местно, под индивидуальную каппу, гель «Метрогил-дента» и «Парагель». Для нормализации тканевого обмена окислительно-восстановительных процессов и усиления способности тканей к регенерации применяли метацил [2].

В I группе (41 человек) дополнительно к традиционной терапии назначали препарат алендронат 70 мг по 1 таблетке 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Больным II группы (41 человек), дополнительно к традиционной терапии назначали препарат деносумаб 60 мг в виде подкожной инъекции 1 раз каждые 2 месяца в наружную поверхность плеча в течение 6 месяцев.

Рентгенологические исследования проводили методом прицельной рентгенографии и ортопантомографии, с последующим вычислением индекса активности остеопороза. Проводилась периферийная двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (пДЭРА) для определения минеральной плотности костной ткани челюстей. Параллельно с этим были проведены биохимические исследования маркеров костной резорбции (перекрёстно-связанного N-телопептида в моче и C-терминального телопептида в сыворотке крови).

Результаты. Индекс активности остеопороза в среднем составил $16,2 \pm 1,4$ балла. Минеральная плотность костной ткани челюстей в обеих группах до начала лечения в среднем составляла $347 \pm 10 \text{ mg/cm}^3$ (Т – показатель -2.8 ± 0.5). Анализ маркеров костного метаболизма у больных обеих групп до начала лечения выявил существенные изменения параметров: повышение уровня перекрёстно-связанного N-телопептида в моче в среднем на 50 нмоль (160 ± 10 нмоль); увеличение содержания C-терминального телопептида в сыворотке крови в среднем на 0.5 нг/мл (1.4 ± 0.5 нг/мл).

Ближайшие результаты эффективности используемых лечебных комплексов у больных I–II групп оказались идентичными [3]. Ликвидация воспалительного процесса в пародонте после лечения достигнута у 87,5% и у 90,6 % пациентов. Вместе с тем, несмотря на положительные клинические результаты, позитивная динамика показателей уровня минеральной плотности костной ткани челюстей и маркеров костного ремоделирования по завершении лечения отмечена лишь у пациентов II группы.

Проведенное клинико-лабораторное обследование через 6 месяцев свидетельствовало, что наибольшее количество лиц с клинико-рентгенологической стабилизацией патологического процесса в пародонте зафиксировано у лиц II группы (у 87,5 % чел.), минимальное у пациентов I группы (в 61,8 % случаев). Индекс активности остеопороза в II группе снизился до $8,4 \pm 1,3$ балла против $13,2 \pm 1,4$ балла у лиц I группы. Среднее процентное изменение минеральной плотности костной ткани в общем показателе за 6 месяцев с начала исследования у принимавших деносумаб составило 3,5%, у принимавших алендронат – 2,6% ($p < 0,0001$). Максимальное снижение составило в первый месяц для маркеров костной резорбции СТХ-1 89% против 61% для алендроната ($p < 0,0001$), к третьему месяцу – 89% против 66% ($p < 0,0001$). Снижение показателей мар-

кером костного формирования аминотерминального пропептида протоколлагена I типа (P1NP) также было более значимо в группе деносумаба ($p < 0,0001$). Содержание P1NP в группе принимавших деносумаб в первый месяц снизилось на 26% против 11% для принимавших алендронат. Максимальное снижение P1NP было зарегистрировано через 3 месяца – на 76% в группе деносумаба против 56% в группе алендроната и сохранялось на протяжении 6 месяцев лечения (72% против 65% на алендронате) [4].

Обсуждение и заключение. В результате проведенных клинических исследований было доказано, что назначение деносумаба эффективно подавляет костную резорбцию, увеличивает минеральную плотности костной ткани. Деносумаб не повреждает остеокласты, но уменьшает их количество, в то время как алендронат ингибирует функционирование остеокластов и повреждает их цитоскелет. Деносумаб продемонстрировал более мощное и быстрое снижение маркеров костной резорбции по сравнению с алендронатом. Воздействие его на костный метаболизм было полностью обратимо и происходило относительно быстро в сравнении с продолжительным действием алендроната. Быстрое связывание Деносумаба с лигандом RANK позволяет получить быстрый антирезорбтивный ответ. Алендронат, в отличие от Деносумаба, сначала включается в костный матрикс и только потом поглощаются остеокластами. Этим замедляется его антирезорбтивный эффект, а также не достигается равномерного распределения по всему скелету. Остеокласты успевают резорбировать значительное количество костной ткани, прежде чем достигнут матрикса, содержащего Бисфосфонаты, что объясняет задержку в снижении уровней маркеров костной резорбции.

Патогенетическая терапия с целевым воздействием на ключевой процесс активации и выживаемости остеокластов – сигнальный путь RANKL/RANK/OPG – многообещающая стратегия преодоления многих недостатков существующих схем лечения заболеваний пародонтита фоне вторичного остеопороза.

Список используемых источников:

1. Караков К.Г., Хачатурян Э.Э., Сирак А.Г., Новиков С.В., Мордасов Н.А., Лавриненко В.И., Еременко А.В. *Терапевтическая стоматология Информационный справочник (расписание, критерии оценки)*. Ставрополь. Изд. СтГМУ, 2015. 158 с.
2. Караков К.Г., Ерёменко А.В., Мордасов Н.А., Цурова М.А. *Преимущества системы «Флорида проуб» в формировании мотивации к профилактике и лечению заболеваний пародонта // Современные тенденции развития науки и технологий. Белгород 2015. № 7. Ч. I. С. 85-88.*
3. Караков К.Г., Ерёменко А.В., Мордасов Н.А., Бичегкуева В.Е., Саркисов А.А. *Возможности системы «Флорида Проуб» в диагностике воспалительных заболеваний пародонта // Русская цивилизация: наука, образование, общество. Ставрополь. 2011. № 7. С. 26-28.*
4. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В., Ерёменко А.В., Хачатурян Э.Э., Мордасов Н.А., Цурова М.А., Сеираниду З.А. *Приоритетный подход в пародонтальной терапии // Научный альманах. 2015. N 10-3(12). С. 329-334.*
5. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В., Мордасов Н.А. *Оценка результатов терапии хронического генерализованного пародонтита у больных, длительно принимающих глюкокортикоиды с применением препарата стронция ранелат // Маэстро стоматологии. №3 (59). 2015. С. 92-94.*
6. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В., Мордасов Н.А. *Оценка результатов комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита у больных, длительно принимающих глюкокортикоиды // Медицинский алфавит. 22 (263). 2015. Т. №4. С. 15-17.*

7. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В., Хачатурян Э.Э., Мордасов Н.А., Хачатурян А.Э., Саркисов А.А. Терапевтический подход к лечению хронического генерализованного пародонтита на фоне системного остеопороза // Медицинский алфавит. №9 (272). 2016. Т. №2. С. 12-16.
8. Караков К.Г., Мордасов Н.А., Лысова М.М., Иванюта И.В. Ингибитор RANKL Деносумаб – новый терапевтический подход к лечению хронического генерализованного пародонтита на фоне системного остеопороза // Научный медицинский вестник. 2016. №1(3). С. 8-13.

© 2016, Мордасов Н.А., Иванюта И.В.

Сравнительное исследование двух антирезорбтивных препаратов с разным механизмом действия при лечении хронического генерализованного пародонтита на фоне вторичного остеопороза

© 2016, Mordasov N.A., Ivanyuta I.V.

A comparative study of two antiresorbtivnyh drugs with different mechanism of action in the treatment of chronic generalized periodontitis on the background of secondary osteoporosis