

Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р., Хасанов Р.А.

## Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения кетопрофена в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения

Кафедра фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа; НИИ пересадки зубов «Витадент», г.Уфа

Samigullina L.I., Tamindarova R.R., Khasonov R.A.

## Clinical and immunological evaluation of efficiency of ketoprofen in patients with exacerbation of chronic periodontitis

### Резюме

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности применения кетопрофена в комплексной терапии ХГП в стадии обострения на основании изучения динамики клинических показателей и уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-а в ротовой жидкости. 53 человека с ХГП были разделены на 2 группы. Участники 1-й группы получали традиционную пародонтальную терапию. Во 2-й группе с момента ее начала пациенты принимали кетопрофен по 200 мг перорально в течение 14 дней. Было показано, что 14-ти дневное применение кетопрофена в комплексном лечении пациентов с ХГП имеет преимущества перед традиционной пародонтальной терапией, что клинически проявляется в виде редукции глубины пародонтальных карманов и более выраженном противовоспалительном эффекте по индексу РМА, а иммунологически - снижением в ротовой жидкости повышенной концентрации ИЛ-1 и ФНО-а.

**Ключевые слова:** кетопрофен, хронический пародонтит, пародонтальная терапия

### Summary

The purpose of the present research was to assess the efficiency of ketoprofen in patients with exacerbation of chronic periodontitis by studying the dynamics of clinical parameters and levels of proinflammatory cytokines IL-1 and TNF- $\alpha$  in oral fluid. 53 patients with chronic periodontitis were separated into 2 groups. Patients of the first group served as a control and received traditional periodontal therapy. Patients of the second group were administered adjunctive ketoprofen 200 mg orally for 14 days after initial periodontal treatment. It was shown that 14-day use of ketoprofen in the complex treatment of patients with CGP has advantages over traditional periodontal therapy, which is clinically manifested in the form of a reduction of the depth of periodontal pockets and more pronounced anti-inflammatory effect on the index PMA, and immunologically - in decreasing of elevated levels of proinflammatory cytokines IL-1 and TNF- $\alpha$  in oral fluid.

**Key words:** ketoprofen, chronic periodontitis, periodontal treatment

### Введение

Поиск путей повышения эффективности пародонтальной терапии на протяжении многих лет остается актуальной задачей стоматологии [1,2,3,4,5,6,7,]

Анализируя литературные источники в поиске потенциально перспективных средств для лечения хронического генерализованного пародонтита (ХГП), наше внимание привлек кетопрофен.

С одной стороны, он является одним из наиболее безопасных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в плане риска возникновения нежелательных лекарственных реакций, с другой стороны, в ряде работ сообщается о поло-

жительном влиянии местного применения кетопрофена на течение экспериментального пародонтита у лабораторных животных [8] и улучшении некоторых клинических показателей лечения пациентов с ХГП [9,10,11, 12]

Данных о влиянии системной терапии кетопрофеном на результаты лечения больных с ХГП в доступной нам литературе мы не нашли.

Цель данного исследования заключалась в изучении клинической и иммунологической эффективности системного применения кетопрофена в комплексной терапии пациентов с ХГП легкой и средней степени тяжести в стадии обострения.

## Материалы и методы

Критерии включения пациентов: лица обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с ХГП легкой и средней степеней тяжести (ХГПЛС и ХГПСС) в стадии обострения, минимум 18 сохранившихся зубов за исключением 3-х моляров, отсутствие общесоматической патологии, беременности и лактации; отсутствие пародонтальной, а также системной антибактериальной и противовоспалительной терапии в течение последних 6 месяцев, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для проведения наблюдений пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (контрольную) вошли 26 человек, которым проводилась традиционная пародонтальная терапия, во 2-ю 27 человек, которые после пародонтального лечения принимали кетопрофен (по 200 мг в день) в течение 14 дней (начиная со дня вмешательства).

Клиническое обследование всех наблюдаемых проводилось по традиционной методике с применением опроса, осмотра, определения кровоточивости десен и измерения глубины пародонтальных карманов. Состояние тканей пародонта оценивали с помощью индексов: гигиенического (ОНИ-S, Green J.C., Vermillion J.R., 1964), пародонтального (PI, Russel A., 1956) и папиллярно-маргинально-альвеолярного (РМА, Patma G., 1960).

Забор ротовой жидкости (РЖ) у всех участников исследования осуществлялся в первой половине дня без стимуляции слюноотделения через 10 минут после полоскания рта 0,9%-м раствором натрия хлорида. Перед процедурой рекомендовалось воздержаться от приема пищи, курения и гигиены ротовой полости. Материал собирали в 1,5-миллилитровые микропробирки «Эппендорф». Полученные образцы РЖ немедленно замораживались и хранились до момента исследования не более 4-х месяцев.

Определение уровня ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  в РЖ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (г.Новосибирск).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета лицензионных программ «Statistica 10.0» общепринятыми методами вариационной статистики. Нормальность распределения признаков определяли методом Колмогорова-Смирнова. Количественные и порядковые данные представлены в виде средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки (m). Для оценки достоверности различий между средними величинами использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В результате проведенных лечебных мероприятий положительные результаты были достигнуты в обеих группах сравнения. Достоверное снижение пародонтальных индексов отмечалось у пациентов как 1-й, так и 2-й группы. В сравнительном аспекте было отмечено, что уменьшение ОНИ-S и PI было равноэффективным в обе-

их группах, РМА- более выраженным у лиц, получавших кетопрофен: при ХГПЛС ОНИ-S-на 1,25 б и 1,25 б, PI- на 1,23 б и 1,27 б, РМА- на 12,81% и 14,72%, при ХГПСС ОНИ-S-на 1,78 б и 1,86 б, PI- на 1,11 б и 1,14 б, РМА- на 28,63% и 31,46% соответственно. Очень важным различием между группами, на наш взгляд, явилось состояние пародонтальных карманов: у лиц, получавших только традиционную пародонтальную терапию после лечения их глубина не менялась, в то время как среди участников исследования, дополнительно получавших кетопрофен, регистрировалось ее уменьшение (таблица 1). При этом у пациентов с большей глубиной карманов снижение данного показателя было более выражено. Так, при ХГП легкой степени, глубина ПК через месяц после проведенного лечения снижалась на 0,24 мм, а при ХГП средней степени- на 0,64 мм.

При изучении динамики уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  в РЖ пациентов с ХГП был выявлен ряд закономерностей.

Так, изначальное содержание ИЛ-1 $\beta$  в РЖ пациентов с ХГПЛС было повышено относительно значения лиц с интактным пародонтом.

Традиционная терапия ХГПЛС сопровождалась статистически значимым ростом концентрации ИЛ-1 $\beta$  к 7-му дню наблюдения с последующим снижением до исходных значений к 14-му дню. К концу лечения, таким образом, содержание данного цитокина в ротовой жидкости было сопоставимо с параметрами до его начала и оставалось выше соответствующего показателя участников исследования без патологии пародонта. Увеличение содержания ИЛ-1 $\beta$  к 7-му дню наблюдения указывает на то, что манипуляции на пародонте, ввиду травматизации тканей, сами сопровождаются флогогенными явлениями, которые могут усугублять деструктивные эффекты уже имеющегося воспалительного процесса, тормозя тем самым процесс репаративной регенерации поврежденных структур.

В группе пациентов, которые после традиционного пародонтального лечения в течение 14 дней принимали кетопрофен уровни ИЛ-1 $\beta$  в РЖ в различные сроки наблюдения были статистически значимо ниже исходной концентрации (но не достигали показателей здоровых лиц). На 7-й день его содержание было меньше первоначального в 1,4 раза, а на 14-й- в 2,1 раза (рис.1).

То есть включение кетопрофена в комплекс лечебных мероприятий при обострении ХГПЛС способствовало снижению повышенного уровня ИЛ-1 $\beta$  на протяжении всего периода лечения (14 дней). Также можно сделать заключение о том, кетопрофен оказывал превентивное действие в отношении воспаления, индуцируемого пародонтальной терапией.

Аналогичная закономерность была зарегистрирована в группах пациентов с ХГПСС.

На фоне традиционного пародонтального лечения ХГПСС к 7-му дню наблюдения отмечался рост концентрации ИЛ-1 $\beta$ , которая к 14-му дню возвращалась к первоначальным цифрам.

В группе пациентов, получавших адьювантную

Таблица 1. Динамика клинических параметров пациентов с ХГП в стадии обострения до и после лечения

| Показатель         | Степень тяжести ХГП       | Группы пациентов с ХГП в стадии обострения |               |                                      |                                      |
|--------------------|---------------------------|--|---------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                    |                           | I (n=26)                                   |               | II (n=27)                            |                                      |
|                    |                           | до лечения                                 | после лечения | до лечения                           | после лечения                        |
|                    | 1                         | 2  | 3             | 4                                    | 5                                    |
| ОНИ-S, баллы       | легкая (I-n=13; II-n=14)  | 1,80±0,05<br>P <sub>2,3</sub> <0,05        | 0,55±0,03     | 1,80±0,04<br>P <sub>4,5</sub> <0,05  | 0,55±0,02<br>P <sub>5,3</sub> >0,05  |
|                    | средняя (I-n=13; II-n=13) | 2,55±0,11<br>P <sub>2,3</sub> <0,05        | 0,77±0,05     | 2,58±0,05<br>P <sub>4,5</sub> <0,05  | 0,72±0,02<br>P <sub>5,3</sub> >0,05  |
| PI (Russel), баллы | легкая (I-n=13; II-n=14)  | 2,32±0,02<br>P <sub>2,3</sub> <0,05        | 1,09±0,03     | 2,32±0,01<br>P <sub>4,5</sub> <0,05  | 1,06±0,02<br>P <sub>5,3</sub> >0,05  |
|                    | средняя (I-n=13; II-n=13) | 3,96±0,04<br>P <sub>2,3</sub> <0,05        | 2,85±0,06     | 3,94±0,01<br>P <sub>4,5</sub> <0,05  | 2,80±0,03<br>P <sub>5,3</sub> >0,05  |
| РМА, %             | легкая (I-n=13; II-n=14)  | 25,79±0,66<br>P <sub>2,3</sub> <0,05       | 12,98±0,60    | 25,76±0,66<br>P <sub>4,5</sub> <0,05 | 11,04±0,43<br>P <sub>5,3</sub> <0,05 |
|                    | средняя (I-n=13; II-n=13) | 45,56±0,96<br>P <sub>2,3</sub> <0,05       | 16,93±0,77    | 44,25±0,65<br>P <sub>4,5</sub> <0,05 | 12,79±0,35<br>P <sub>5,3</sub> <0,05 |
| Глубина ПК, мм     | легкая (I-n=13; II-n=14)  | 3,43±0,06<br>P <sub>2,3</sub> >0,05        | 3,24±0,09     | 3,33±0,06<br>P <sub>4,5</sub> <0,05  | 3,09±0,06<br>P <sub>5,3</sub> >0,05  |
|                    | средняя (I-n=13; II-n=13) | 4,72±0,13<br>P <sub>2,3</sub> >0,05        | 4,38±0,14     | 4,75±0,12<br>P <sub>4,5</sub> <0,05  | 4,12±0,17<br>P <sub>5,3</sub> >0,05  |

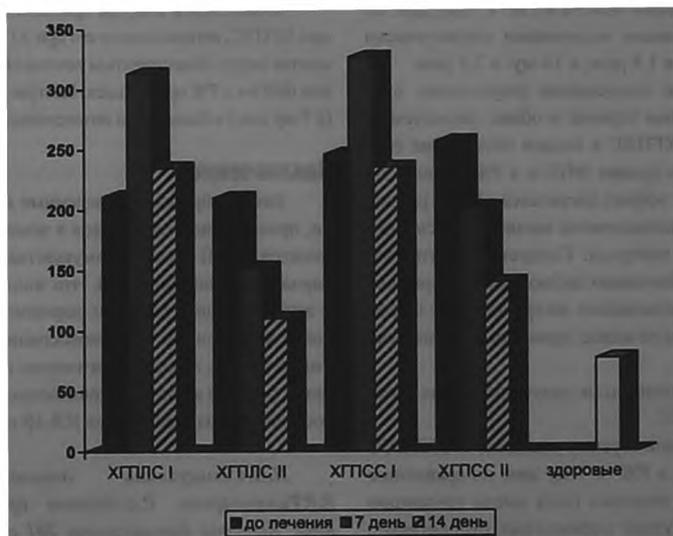


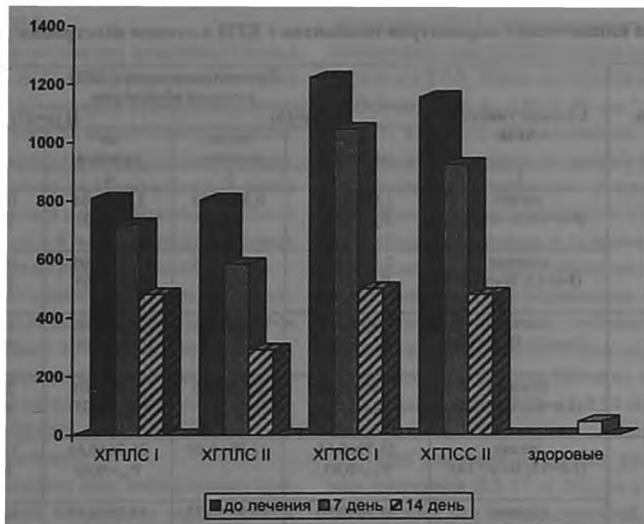
Рис.1 Динамика ИЛ-1β (пг/мл) в ротовой жидкости пациентов с ХГП в зависимости от метода терапии I- пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, получавшие традиционную пародонтальную терапию. II- пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, которые помимо традиционной пародонтальной терапии принимали кетопрофен (200 мг перорально в течение 14 дней). \* - различие достоверно (p<0,05) по отношению к показателям до лечения \*\* - различие достоверно (p<0,05) по отношению к показателям здоровых лиц.

терапию кетопрофеном, содержание ИЛ-1β в РЖ в различные сроки наблюдения было статистически значимо ниже исходного: на 7-й день в 1,3 раза, на 14-й - в 1,8 раза.

При оценке содержания ФНО-α в РЖ также было установлено, что изначальная его концентрация у всех пациентов была выше по сравнению с таковой у здоровых участников исследования.

На фоне традиционной терапии у пациентов с ХГПЛС уровень ФНО-α в РЖ к 7-му дню по сравнению с исходным не менялся (хотя имел тенденцию к снижению), а к 14-м суткам уменьшался относительно него в 1,68 раза (рис.2).

В группе пациентов, которые после традиционного пародонтального лечения в течение 14 дней принимали



**Рис.2** Динамика ФНО-а (пг/мл) в ротовой жидкости пациентов с ХГП в зависимости от метода терапии I- пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, получавшие традиционную пародонтальную терапию. II- пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, которые помимо традиционной пародонтальной терапии принимали кетопрофен (200 мг перорально в течение 14 дней). \* - различие достоверно ( $p < 0,05$ ) по отношению к показателям до лечения  
\*\* - различие достоверно ( $p < 0,05$ ) по отношению к показателям здоровых лиц

кетопрофен концентрация ФНО-а в РЖ к 7-му дню по сравнению с изначальными величинами статистически значимо была меньше в 1,4 раза; к 14-му - в 2,8 раза.

То есть, согласно полученным результатам, проведенная пародонтальная терапия в обеих исследуемых группах пациентов с ХГПЛС в стадии обострения способствовала снижению уровня ФНО-а в РЖ. Однако на фоне кетопрофена этот эффект достигался в более ранние сроки (к 7-му дню) и статистически значимо был сильнее относительно группы контроля. Следует заметить, что у всех пациентов к окончанию наблюдения содержание ФНО-а в РЖ хоть и уменьшалось по сравнению с исходными параметрами, тем не менее, превышало показатели здоровых лиц.

Аналогичные данные были получены в ходе лечения пациентов с ХГПСС.

После традиционной терапии у пациентов с ХГПСС концентрация ФНО-а в РЖ к 7-му дню по сравнению с исходным уровнем не менялась (хотя имела тенденцию к снижению), к 14-м суткам уменьшалась относительно него в 2,4 раза.

У пациентов, которые принимали кетопрофен, содержание ФНО-а в РЖ к 7-му дню по сравнению с изначальными показателями статистически значимо было меньше в 1,2 раза; к 14-му - в 2,4 раза.

То есть, как и в случае применения кетопрофена в терапии ХГПЛС, использование его при ХГПСС выявило преимущества перед общепринятым лечением: снижение концентрации ФНО-а в РЖ происходило быстрее, чем в группе контроля (к 7-му дню) и было более интенсивным относительно нее

## Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, применение кетопрофена в комплексном лечении пациентов с ХГП имеет преимущества перед традиционной пародонтальной терапией, что клинически проявляется в виде редукции глубины пародонтальных карманов и более выраженном противовоспалительном эффекте по индексу РМА, а иммунологически - в динамичном снижении в ротовой жидкости повышенной концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО-а.■

*Л.И. Самизуллина* доцент, канд.мед.наук,  
*Р.Р.Таминдарова, Р.А.Хасанов* профессор, докт.мед.наук, Кафедра фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа; НИИ пересадки зубов «Витадент», г.Уфа; Автор, ответственный за переписку - Самизуллина Лиана Искадаровна, г.Уфа 450076, ул.Пушкина 54, кв.63, liana\_sam@inbox.ru

## Литература:

1. Непомнящая Н.В. Повышение эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита (клинико-биохимическое исследование)[автореф. дис. ... канд.мед.наук]. Самара; 2009; 32 с.
2. Машчилиева М.М. Исследование эффективности использования ирригаций сероводородных и йодобромных минеральных вод в комплексной терапии пародонтита [автореф. дис. ... канд.мед.наук]. Мо-

- сква; 2011; 23 с.
3. Касимова Г.В. Повышение эффективности консервативного лечения пародонтита путем применения антиоксидантов на фоне лазерной фотодинамической системы «Helbo» [автореф. дис. ... канд.мед. наук]. Краснодар; 2013; 22 с.
  4. Таминдарова Р.Р., Самигулина Л.И. Клиническая эффективность применения мелоксикама в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения. Уральский медицинский журнал. 2015; 1(124):27-29.
  5. Самигулина Л.И., Таминдарова Р.Р. Влияние мелоксикама на содержание провоспалительных цитокинов ил-1 $\beta$  и фно- $\alpha$  в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения. Фундаментальные исследования. 2015; 1(2):356-360.
  6. Jung G.U., Kim J.W., Kim S.J. Effects of adjunctive daily phototherapy on chronic periodontitis: a randomized single-blind controlled trial. J. Periodontal Implant Sci. 2014; 44(6):280-287.
  7. Zare D., Haerian A., Molla R., Vaziri F. Evaluation of the effects of diode (980 nm) laser on gingival inflammation after nonsurgical periodontal therapy. J. Lasers Med. Sci. 2014; 5(1):27-31.
  8. Li K.L., Vogel R., Jeffcoat M.K. et al. The effect of ketoprofen creams on periodontal disease in rhesus monkeys. J. Periodontal Res. 1996; 31(8): 525-532.
  9. Багдасарова И.В. Значение ПГЕ2 и ПГФ2 $\alpha$  в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта и обоснование использования ингибиторов ПГ в комплексной терапии гингивита и пародонтита [автореф. дис. ... канд.мед.наук]. Москва; 2004; 22 с.
  10. Зорян А.В. Сравнительная оценка эффективности местного применения различных групп противовоспалительных препаратов при катаральном гингивите и пародонтите легкой степени [автореф. дис. ... канд.мед.наук]. Москва; 2004; 23 с.
  11. Fornos E.R., Escovich L., Maestri L. The use of topical subgingival gels of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as an adjunct to non-surgical management of chronic periodontitis. Acta Odontol. Latinoam. 2009; 22(3): 215-219.
  12. Srinivas M., Medaiah S., Girish S. et al. The effect of ketoprofen in chronic periodontitis: A clinical double-blind study. J. Indian Soc. Periodontol. 2011; 15(3): 255-259.