

Препараты сердечно-сосудистого профиля и состояние тканей пародонта

А.И. Сабирова, <https://orcid.org/0000-0001-8055-6233>, azizasabirova@bk.ru

О.О. Каршина, <https://orcid.org/0009-0008-9077-7679>, karshinapoliklinika@mail.ru

И.С. Сабиров, sabirov_is@mail.ru

Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента РФ Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44

Резюме

Лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в основном старше 50 лет, регулярно принимают такие лекарства, как бета-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), статины и ацетилсалicyловую кислоту (АСК). Болезни тканей пародонта (БТП) встречаются в возрастной группе 35–44 лет в 60% случаев, в группе людей 65–74 лет – около 70%, т. е. в том периоде жизни, когда начинают развиваться и прогрессировать ССЗ. Некоторые кардиопротекторные препараты, такие как антигипертензивные средства, вызывают ксеростомию. Медикаментозная ксеростомия является одной из распространенных причин проблем, связанных со здоровьем полости рта у пожилых людей, которые находятся на длительной лекарственной терапии. Ксеростомия является распространенным изнурительным состоянием, которое вызывает такие проблемы, как дисфагия, потеря вкуса и боль в полости рта, а также увеличивает риск кариеса зубов и инфекции полости рта. Лекарственно-индукционное разрастание десен (ЛИРД) представляет собой патологическую гипертрофию десны, которая может быть вызвана рядом лекарственных препаратов, в т. ч. и БКК. ЛИРД характеризуется накоплением соединительной ткани, которое в первую очередь поражает передние отделы верхней и нижней челюсти, а также вызывает проблемы с поддержанием гигиены полости рта, что приводит к восприимчивости к инфекциям и заболеваниям пародонта и может привести к потере зубов. Антикоагулянты, используемые при ССЗ ввиду риска развития кровоточивости, требуют особых подходов при профилактике и терапии БТП. Рассматриваются возможности использования статинов при БТП за счет плейотропных свойств, не зависящих от гиполипидемического действия. Обзорная статья посвящена влиянию препаратов сердечно-сосудистого профиля на состояние тканей пародонта и механизмов развития побочных эффектов, а также возможностям использования статинов с учетом их плейотропных эффектов.

Ключевые слова: болезни тканей пародонта, блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа, антагонисты кальция, антиагреганты, антикоагулянты, ксеростомия, лекарственно-индукционное разрастание десен

Для цитирования: Сабирова АИ, Каршина ОО, Сабиров ИС. Препараты сердечно-сосудистого профиля и состояние тканей пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(16):317–324. <https://doi.org/10.21518/ms2024-369>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular profile drugs and the state of periodontal tissues

Aziza I. Sabirova, <https://orcid.org/0000-0001-8055-6233>, azizasabirova@bk.ru

Olesya O. Karshina, <https://orcid.org/0009-0008-9077-7679>, karshinapoliklinika@mail.ru

Ibragim S. Sabirov, sabirov_is@mail.ru

Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Eltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan

Abstract

People with CVD, mostly over 50 years of age, regularly take medications such as beta-blockers (BBs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), calcium channel blockers (CCBs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), statins and acetylsalicylic acid (ASA). Periodontal tissue disease (PTD) occurs in the age group 35–44 years in 60% of cases, in the group of people 65–74 years – about 70%, that is, in that period of life when cardiovascular disease (CVD) begins to develop and progress. Some cardioprotective drugs, such as antihypertensives, cause xerostomia. Medication-induced xerostomia is one of the common causes of oral health problems in older adults who are on long-term drug therapy. Xerostomia is a common debilitating condition that causes problems such as dysphagia, loss of taste, and oral pain, as well as increasing the risk of tooth decay and oral infections. Drug-induced gingival overgrowth is an abnormal hypertrophy of the gingiva that can be caused by a number of medications, including calcium channel blockers. Drug-induced gingival overgrowth is characterized by the accumulation of connective tissue that primarily affects the anterior regions of the upper and lower jaw, and also causes problems with oral hygiene, which leads to susceptibility to infections and periodontal disease and can lead to tooth loss. Anticoagulants used in CVD due to the risk of bleeding require special approaches in the prevention and therapy of periodontal tissue disease. The possibilities of using statins in PTD due to their pleiotropic properties, independent of hypolipidemic action. The review article is devoted to the influence of drugs of cardiovascular profile on the state of periodontal tissues and mechanisms of development of side effects, as well as the possibilities of using statins taking into account their pleiotropic effects.

Keywords: periodontal tissue diseases, angiotensin II type 1 receptor blockers, calcium antagonists, antiaggregants, anticoagulants, xerostomia, drug-induced gingival overgrowth

For citation: Sabirova AI, Karshina OO, Sabirov IS. Cardiovascular profile drugs and the state of periodontal tissues. *Meditinskij Sovet.* 2024;18(16):317–324. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-369>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

БТП обычно имеют длительное течение без интенсивной боли, к этим симптомам привыкают и не считают поводом для серьезного беспокойства. Кроме того, следует отметить, что актуальность проблемы данной патологии тканей пародонта связана и с тем, что, помимо высокой распространенности, течение БТП на ранних этапах характеризуется слабовыраженной симптоматикой, поэтому во многих случаях пациенты обращаются к стоматологу поздно, когда нет возможности обратного развития болезни. Потеря зубов, связанная с заболеванием пародонта, в 5–10 раз превышает частоту их удаления вследствие осложнений кариеса. Такая ранняя множественная потеря зубов причиняет значительные страдания пациентам, создает им социальные и бытовые неудобства, вызывает ряд нарушений деятельности пищеварительного тракта и других систем организма. Побочная реакция на лекарство определяется ВОЗ как вредный и непреднамеренный ответ на лекарственное средство, который возникает в дозах, обычно используемых у человека для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для модификации физиологических функций¹. В 2015 г. A. Bascones-Martinez et al. отмечают, что некоторые лекарства могут оказывать неблагоприятное воздействие на ткани пародонта: ксеростомия, увеличение десны, воспаление, пигментация, кровоточивость десен и остеонекроз [1].

КСЕРОСТОМИЯ

По мнению E. Tan et al., ксеростомия увеличивает риск БТП, поскольку количество и состав слюны являются критически важными первыми линиями защиты от патогенов, а нарушения в слюноотделении способствуют инфекциям полости рта, таким как кариес и генерализованный пародонтит [2]. Дисфункцию слюнных желез не следует считать нормальным явлением в процессе старения: по мнению A. Ouapouou, ксеростомия может быть больше распространена в более старших возрастных группах из-за значительно распространенных множественных хронических заболеваний и, как следствие, большего потребления нескольких лекарств [3]. A. Ouapouou отмечает, что ксеростомия является хорошо известным побочным эффектом применения блокаторов рецепторов ангиотензина II 2-го типа (БРА), а само плохое состояние пародонта связано с гипофункцией слюны и ксеростомией [3]. K. Habbab et al. показали увеличение распространенности БТП у пациентов с артериальной гипертензией (АГ)

или метаболическим синдромом, у больных, лечившихся от ССЗ [4]. A. Eltas et al. отмечают схожие изменения со стороны тканей пародонта у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, что связано с замедлением слюноотделения [5]. J. Katz et al. отмечают, что отсутствие антител, присутствующих в слюне, может способствовать развитию БТП, вызванных бактериями, такими как *Porphyromonas gingivalis*, ключевым патогеном, встречающимся в полимикробной биопленке, связанной с хроническим пародонтитом [6]. Наряду с этим, БРА, блокируя рецепторы ангиотензина II 1-го типа в кровеносных сосудах и сердечной мышце, снижают маркеры воспаления и обычно считаются безопасными лекарственными препаратами и не имеют серьезных побочных эффектов. По мнению T. Tsutamoto et al., уменьшение слюноотделения может быть ключевым фактором взаимосвязи между применением БРА и БТП [7], однако, по данным P. Margues-Vidal et al., связь между БРА и маркерами воспаления не была подтверждена [8].

Лекарственно-индукционное разрастание десен (ЛИРД) представляет собой патологическую гипертрофию десны, характеризующуюся накоплением соединительной ткани, которая, по мнению G. Ustaoğlu et al., в первую очередь поражает передние отделы верхней и нижней челюсти [9]. Накопление коллагена с воспалительными инфильтратами является гистологическим признаком этого состояния. Помимо косметического эффекта, который является наиболее очевидным признаком, пациенты, у которых развивается ЛИРД, испытывают трудности с произношением, жеванием, а также поддержанием гигиены полости рта, что, по мнению R. Livada и J. Shiloah, приводит к восприимчивости к инфекциям и заболеваниям пародонта и может привести к потере зубов [10]. В ретроспективном исследовании H. Hatahira et al. выявлено, что в запущенных формах лекарственно-индукционная увеличенная десна может даже мешать окклюзии, что в значительной степени снижает качество жизни [11]. Вероятность развития ЛИРД увеличивается при наличии таких факторов, как мужской пол, более молодой возраст, ранее существовавшее воспаление пародонта и сопутствующее использование других препаратов, увеличивающих риск развития гипертрофии десны. Хотя в настоящее время известно более 20 различных лекарств, вызывающих ЛИРД, чаще всего это связано с блокаторами кальциевых каналов (БКК) и иммунодепрессантами [11]. M. Somacarrera et al. отмечают, что ЛИРД обычно начинается с безболезненного увеличения межзубных сосочеков и прогрессирует в сторону лицевого и язычного краев, покрывая коронки зубов. Авторы отмечают, что полностью развитый ЛИРД формирует генерализованные изменения по всему рту, больше всего поражая переднюю часть

¹ WHO. The importance of pharma covigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva, WHO 2002. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>.

десны, хотя может также встречаться как локализованное поражение. По мнению M. Somacarrera et al., возможным объяснением преобладания поражений в передних отделах может быть более высокая подверженность переднего отдела десны раздражению, вызванному зубным налетом [12]. M. Sabarudin и H. Taib отмечают, что ЛИРД изначально выглядит как розовая, дольчатая и утолщенная ткань десны без сопутствующего воспаления и без тенденции к кровотечению [13]. R. Livada и J. Shiloah указывают, что в процессе развития и прогрессирования ЛИРД ткань пародонта воспаляется с красными или синюшно-красными пятнами и частыми кровотечениями, а по мере прогрессирования патологическая гипертрофия десны распространяется как по вертикали, так и по горизонтали и влияет на жевание и речь [10].

B. Rapone отмечают, что этиология и патогенез ЛИРД многофакторны и до конца не изучены [14]. По утверждению P. Meisel, генетические факторы (цитохром Р450, полиморфизм генов HLA и MDR1) влияют на межиндивидуальные различия в реакции десен на ЛИРД-индуцирующие препараты и могут играть роль в выявлении пациентов с риском [15]. По мнению A. Dongari-Bagtzoglou et al., большинство ЛИРД-индуцирующих препаратов действуют как ингибиторы притока ионов кальция [16]. Ингибиторенный приток катионов в фибробласти вызывает снижение катионозависимого поглощения фолиевой кислоты. Фолиевая кислота необходима для правильного функционирования матриксных металлопротеиназ, которые активируют коллагеназу [16]. Без коллагеназы разрушение коллагена не происходит, и он накапливается в соединительной ткани [17]. Кроме того, ряд научных исследований продемонстрировали индуцированное лекарствами увеличение выработки гликозаминогликанов и коллагена наряду с пролиферацией фибробластов десен [17–19]. Эти изменения в основном опосредованы воспалительными цитокинами, которые являются частью воспалительной реакции на лекарства [16]. A. Dongari-Bagtzoglou et al. подчеркивают, что воспалительные инфильтраты, обнаруживаемые в деснах, в основном состоят из плазматических клеток [16]. По мнению M. Somacarrera et al., состояние пародонта является важным предиктором ЛИРД, поскольку бактериальный налет вызывает воспаление [12]. Была обнаружена значительная корреляция между бактериальным налетом и более высоким риском ЛИРД у пациентов, получавших циклоспорин или такролимус [12, 20, 21]. H. Lu et al. обнаружили в тканях десны пациентов с БКК-ассоциированным ЛИРД более высокую экспрессию рецепторов андрогенов, сопровождающую высокими концентрациями коллагена I типа, что указывает на роль андрогенов в развитии данной патологии полости рта [22].

D. Lederman et al. в 1984 г. описали первые случаи БКК-индуцированной ЛИРД, в первую очередь связанные с нифедипином [23]. Затем в 1999 г. R. Marshall et al. описали патологическую гипертрофию десен, связанную с использованием других БКК, таких как верапамил, дилтиазем, амлодипин и фелодипин [24]. В 2005 г. P. Meisel et al. подчеркивают, что распространенность ЛИРД, вызванной БКК, варьирует в различных исследованиях

от 10 до 20% [25]. По данным J. Ellis et al., наибольшая распространенность ЛИРД была обнаружена у пациентов, принимавших нифедипин (6,3%), что на сегодняшний день остается ведущей причиной этой патологии тканей пародонта при использовании БКК. В то же время авторы отмечают, что другие БКК, такие как амлодипин (1,7%) и дилтиазем (2,2%), обладали меньшей способностью вызывать ЛИРД [26]. Различная распространенность ЛИРД в группе БКК, по мнению J. Ellis et al., может быть следствием фармакокинетических характеристик, поскольку нифедипин более липофильен, поэтому он быстрее проходит через клеточные мембранны и имеет короткий период полувыведения, что позволяет ему достигать пиковых уровней в плазме, необходимых для запуска процессов изменений десен [26]. По данным L. Fattore, распространенность БКК-индуцированного ЛИРД для нифедипина составляет от 15 до 85% [27], что, по мнению авторов, означает наличие дополнительных факторов, влияющих на развитие патологической гиперплазии десен. Распространенность нифедипин-индуцированного разрастания десен, по данным D. Lederman, составляет от 30 до 50%, причем вероятность его развития у мужчин была в 3 раза выше [23]. По данным E. Nery, мужской пол, дозировка лекарств, курение, состояние пародонта, перенесенный инфаркт миокарда и одновременное применение диуретиков или противоэпилептических препаратов повышают риск развития данной патологии тканей пародонта [28]. Однако, по мнению W. Andrew, доза препарата зависит главным образом от фармакокинетики и фармакодинамики, считаясь ненадежным предиктором развития ЛИРД [29]. Большинство случаев БКК-индуцированной ЛИРД развиваются в первые шесть месяцев терапии, с наибольшей частотой в первый месяц, тогда как частота снижается при длительном применении. С другой стороны, исследование H. Hatahira et al. показало, что среднее время до начала заболевания составляет 262 дня, а для пациентов, у которых изменения развились позже, необходим долгосрочный мониторинг за состоянием тканей пародонта [11]. S. Pradhan подчеркивают, что ЛИРД реже возникает при использовании других антигипертензивных препаратов, таких как БРА, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-блокаторы (ББ) [30]. Вариантом лечения у пациентов с риском развития ЛИРД или у тех, у кого он уже развился, является переход на БКК с лучшим профилем безопасности или другие антигипертензивные препараты.

По данным R. Lucas, ЛИРД, вызванный нифедипином, появляется через 1–9 мес. после введения препарата, и наиболее часто поражаемые участки включают вестибулярную переднюю часть десны обеих челюстей [31]. P. Trackman и A. Kantarcı предложили многофакторный патогенез, включающий экологические, генетические, иммунологические и воспалительные факторы [32]. Межзубный сосочек становится более значительно увеличенным, за ним следует маргинальная и прикрепленная десна. M. Mishra было выдвинуто несколько гипотез, объясняющих явления разрастания десен. Взаимодействие между нифедипином и фибробластами десен, содержащими повышенное количество сульфатированных

мукополисахаридов, является предшественником основного вещества, что приводит к перепроизводству коллагена и внеклеточного основного вещества [33]. S. Barak et al. были выявлены генетически специфические предопределенные субпопуляции фибробластов, чувствительные к нифедипину и вызывающие увеличение продукции коллагена. Кроме того, доза нифедипина имела важное значение: его содержание в жидкости десневой борозды было в 15 и более раз выше, чем в плазме, что может усилить степень увеличения десны [34].

Амлодипин представляет собой дигидропиридиновый БКК третьего поколения, который используется для лечения как АГ, так и стенокардии. По данным M. Sucu et al., распространенность чрезмерного роста десен, связанного с амлодипином, составляет от 1,7 до 3,3% [35]. Хотя этиология этой нежелательной реакции не совсем ясна, уже были выдвинуты гипотезы о таких механизмах, как воспалительные и невоспалительные пути. По мнению D. Lautitano, невоспалительные механизмы включают дефектную активность коллагеназы из-за снижения поглощения фолиевой кислоты, блокаду синтеза альдостерона в коре надпочечников и последующее повышение уровня адренокортикопротонного гормона, а также активацию фактора роста кератиноцитов [36]. A. Lafzi et al. подчеркивают, что воспалительный путь развивается в результате прямого токсического воздействия концентрированного лекарственного средства на жидкость десневой борозды и бактериальные бляшки, что приводит к усилению некоторых цитокиновых факторов, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) [37]. В своей обзорной статье S. Gaur и R. Agnihotri подчеркивают, что разрастание десны обычно начинается с межзубных сосочеков и чаще обнаруживается в переднем сегменте вестибулярных поверхностей, а в последующем десневые дольки, которые развиваются, могут иметь воспаленный или фиброзный характер в зависимости от степени сопутствующих факторов [38]. Авторы подчеркивают, что обычно фиброзное разрастание ограничивается прикрепленной десной, которая может двигаться коронально и мешать эстетике, жеванию или речи [38]. Лечение разрастания десен, вызванного амлодипином, включает замену препарата и профилактику других факторов риска путем тщательного механического и химического контроля зубного налета. По мнению T. Nanda, хирургическое лечение разрастания рекомендуется в тех случаях, когда необходимо достичь эстетического и функционального результата [39].

Верапамил как БКК из группы фенилалкиламинов является эффективным профилактическим средством в кардиологии. По мнению C. Miller и D. Damm, ЛИРД является нечастым побочным эффектом верапамила, частота его распространности, по данным C. Miller и D. Damm, составляет около 4,2% [40]. Гистологическая картина сходна с таковой, вызываемой фенитоином, циклоспорином, а также другими БКК. H. Pernu et al. подчеркивают, что гистологически увеличение десны, вызванное верапамилом, показывает выраженную васкуляризованность соединительной ткани, акантотический и утолщенный эпителий

с длинными сетчатыми штифтами, содержащими дискератотические жемчужины с различным количеством субэпителиального воспалительного инфильтрата, что схоже с картиной ЛИРД, вызванного другими группами препаратов [41]. Отмена препарата обычно приводит к полной регрессии разрастания десен.

Лечение ЛИРД может быть консервативным или хирургическим с целью обеспечения удовлетворительного косметического результата и минимизации дискомфорта и боли. Нехирургические методы являются предпочтительным лечением, включая надлежащую гигиену полости рта и механическое удаление зубного налета, наряду с обязательным исключением препарата, вызвавшего ЛИРД. O. Fardal и H. Lygre пациентам с ЛИРД, вызванным приемом БКК, рекомендуют строгий режим гигиены полости рта [42]. Авторы подчеркивают, что, если возможно, всегда следует рассматривать возможность снижения дозы препарата или перехода на лекарственное средство с более низким потенциалом побочных эффектов. В этом случае полного улучшения можно ожидать через 1–8 нед, однако стойкое ЛИРД требует хирургического лечения, которое может включать гингивэктомию или пародонтальный лоскут [42]. Хотя рецидив ЛИРД после хирургического лечения авторами был зарегистрирован примерно у 40% пациентов, они все еще лечились вызывающим заболевание препаратом [42]. O. Fardal и H. Lygre отмечают, что прогноз при ЛИРД хороший, т. к. его можно успешно лечить и разрешать проблему отменой препаратов, вызывающих гипертрофию десны [42].

КРОВОТОЧИВОСТЬ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Активация тромбоцитов является ключевым моментом, определяющим выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды), поэтому Г. Горюховская и В. Юн отмечают, что антитромбоцитарная терапия является патогенетически обоснованным инструментом коррекции и профилактики клинических проявлений атеротромбоза [43]. По данным O. Doganay et al., лица, получающие терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК), клопидогрелом, тиклопидином или тикарелором в различных терапевтических дозах, не показывали статистически значимых различий в частоте кровотечений по сравнению с субъектами, не получающими антиагреганты [44]. J. Napenas et al. подчеркивают, что двойная антитромбоцитарная терапия, чаще всего АСК в сочетании с клопидогрелом, может представлять определенный риск послеоперационных кровотечений; однако эти геморрагические события можно безопасно лечить с помощью местных гемостатических мер [45]. Таким образом, имеющиеся данные не предполагают прекращение антиагрегантной терапии перед стоматологическими процедурами независимо от типа применяемой терапии (однократная или двойная антиагрегантная терапия) или выполняемой процедуры (удаление одного или нескольких зубов, безоперационная и хирургическая пародонтальная терапия и дентальные имплантации).

Антикоагулянты (также известные как антитромботические средства) предотвращают образование или рост тромбов. Они важны для людей с фибрилляцией предсердий, т. е. нерегулярным ритмом сердца, которая часто встречается при сердечной недостаточности. Антикоагулянты имеют жизненно важное значение, поскольку они предотвращают образование сгустков крови в левом предсердии.

Анtagонисты витамина K. У пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина K (АВК) – варфарин) и подвергающихся удалению зубов, незначительным стоматологическим процедурам и установке зубных имплантатов, риск кровотечения по сравнению с пациентами, которые прекращают терапию пероральными антикоагулянтами, по мнению Q. Shi et al., а также S. Yang et al., не увеличивается [46, 47]. У пациентов, продолжающих прием варфарина и подвергающихся либо незначительной стоматологической хирургии, либо другим процедурам с большим риском, по мнению J. Biedermann et al., может быть более высокий риск постоперационного кровотечения [48], хотя C. Madrid и M. Sansz утверждают, что местные гемостатические агенты оказались эффективными [49].

Новые пероральные антикоагулянты. Данные по ведению пациентов, получающих терапию новыми пероральными антикоагулянтами (НОАК), находящихся на стоматологическом лечении, весьма ограничены. По данным исследований E. Kwak, нет необходимости в прерывании терапии НОАК при большинстве стоматологических процедур из-за низкой частоты кровотечений, которые можно успешно лечить с помощью местных гемостатических мер [50]. По данным I. Miclotte et al., более высокая частота отсроченного кровотечения (2 дня и позже) у тех пациентов, которые не прекращают терапию НОАК [51].

Были предложены различные подходы к periоперационному ведению антикоагулянтной терапии. D. Perry et al. в 2007 г. рассмотрели рекомендации по periоперационному ведению варфарина и предложили прекратить медикаментозное лечение, если международное нормализованное отношение (МНО) составляет 4 или ниже для процедур с низким или средним риском кровотечения [52]. Однако, если МНО составляет 3,5 или выше, группа экспертов рекомендует стоматологам обратиться за советом и проконсультироваться с лечащим врачом. Ведение случаев высокого тромбоэмболического риска должно осуществляться совместно с медицинским работником, ответственным за терапию АВК [53]. После изучения рекомендаций по терапии НОАК и прямым антикоагулянтом J. Steffel et al. пришли к выводу, что для пародонтальных процедур с низким риском кровотечений прекращение приема антикоагулянтов не рекомендуется [54]. Эти процедуры могут быть выполнены через 18–24 ч после последнего приема (в зависимости от оценки функции почек для рассматриваемого лекарства), а затем возобновлены через 6 ч после лечения. Если планируется пародонтальная процедура со средним риском кровотечения, прекращение терапии должно быть согласовано с врачом, ответственным за и/или

прописывающим антикоагулянтную терапию. Наконец, в случаях комбинированной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, которая относится к пациентам с самым высоким тромботическим и ишемическим риском (например, с постоянной формой фибрилляции предсердий или после острого инфаркта миокарда, а также недавнего коронарного стентирования), периодонтальные процедуры (с низким или средним риском кровотечения) и любые изменения в лекарствах следует обсудить и согласовать с ответственным медицинским специалистом [54, 55]. При плановых пародонтологических процедурах операцию следует отложить до стабилизации состояния после лечения и соответствующей консультации с врачом-специалистом.

СТАТИНЫ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Семейство статинов является безопасным и эффективным терапевтическим средством для лечения атеросклеротических ССЗ. Благодаря широкому спектру преимуществ для здоровья, а также их свойствам снижать уровень холестерина, статины в последнее время привлекли значительное внимание в качестве новой стратегии лечения ряда состояний, не связанных напрямую с нормализацией липидного профиля и профилактикой ССЗ. Статины оказывают разнообразное благотворное влияние на различные аспекты здоровья полости рта, включая их положительное влияние на костный метаболизм, их противовоспалительные и антиоксидантные свойства, а также их потенциальное влияние на эпителизацию и заживление ран. На протяжении последних десятилетий значимые результаты достигнуты с помощью статинов, подавляющих активность фермента – ГМГ-КоА-редуктазы, катализирующего начальную реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА, которые в современной клинической практике являются одной из наиболее часто называемых групп липидснижающих средств. Значительное увеличение частоты использования статинов стало возможным благодаря их высокой липидснижающей активности, способности оказывать влияние на снижение риска ССО. D. Rosenberg et al. в своей обзорной статье подчеркивают, что статины помимо липидснижающего действия обладают плейотропными (множественными) свойствами, включая противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты, а также способность стимулировать образование новой кости [56]. Недавно внимание пародонтологов привлек тот факт, что на фоне системного применения статинов увеличивалась минеральная плотность кости, снижалось количество переломов. Это, по мнению A. Cicek et al., происходило за счет торможения костной резорбции (блокада мевалонат-пути) и стимуляции остеогенеза кости путем повышения экспрессии костного морфогенетического белка (BMP-2) и, как следствие, остеобластической дифференцировки при формировании кости, усиления внутриклеточной мобилизации кальция, ускорения ангиогенеза. Эти возможности статинов открыли новое направление пародонтальной регенерации, т. к. используемые до

этого бифосфонаты лишь тормозили резорбцию кости и не способствовали костному ремоделированию [57]. В дальнейшем были выявлены противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный эффекты статинов, которые проявлялись независимо от гиполипидемии. K. Bertl et al. обнаружили, что статины снижают также и биомаркеры заболеваний пародонта [58]. По мнению F. Muniz et al., дополнительная терапия статинами улучшает эффект пародонтологического лечения [59]; однако часть этих данных основана на исследованиях на животных с экспериментально индуцированной БТП [58]. При исследовании на людях в основном использовали местный статин (гель) и имели короткий период наблюдения. В нескольких исследованиях была предпринята попытка оценить эффект перорального лечения низкими или средними дозами статинов. Однако они проводились небольшими группами, а время наблюдения не превышало пару месяцев [59]. Результаты ретроспективного когортного исследования B. Saver et al., свидетельствующие о том, что терапия статинами предотвращает потерю зубов, не были подтверждены после поправки на искающие факторы [60]. В большом поперечном исследовании T. Saxlin et al. в Финляндии прием статинов был связан с повышенной вероятностью наличия зубов с углубленными пародонтальными карманами среди субъектов без кровоточивости десен и в меньшей степени среди субъектов без зубного налета, хотя была также обнаружена слабая отрицательная связь между приемом статинов и пародонтальной инфекцией у субъектов с зубным налетом или кровоточивостью десен [61]. По мнению P. Gomez-Fernandez, помимо первичного гиполипидемического действия статинов, известны следующие плейотропные свойства, не зависящие от гипохолестеринемического действия: 1) противовоспалительное и иммуномодулирующее, 2) антитромботическое и антипролиферативное, 3) уменьшение эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и др. [62]. Поскольку статины ингибируют активацию медиаторов воспалительной реакции, таких как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), логичным является использование этих препаратов для лечения различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний. По данным R. Paumelle et al., статины снижают уровень металлопротеиназ и индуцируемый фермент синтазы оксида азота (iNOS) [63]. По мнению U. Balli et al., все эти действия связаны со способностью статинов модулировать пути передачи сигнала, которые активируют провоспалительные факторы транскрипции, такие как ядерный фактор каппа β (NF- $\kappa\beta$). Более того, статины могут способствовать дифференцировке остеобластов путем стимуляции костного морфогенетического белка 2 (BMP-2) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), помогая стимулировать образование костной ткани [64]. T. Maeda et al. подчеркивают, что остеобlastы дифференцируются в ответ на несколько факторов, включая VEGF [65]. При экспрессии в остеобластах VEGF индуцирует активность щелочной фосфатазы и улучшает чувствительность к паратормону [65]. По мнению

A. Yamaguchi et al., BMP-2 является одним из наиболее мощных индукторов и стимуляторов дифференцировки остеобластов и формирования кости [66]. Авторы отмечают, что BMP-2 не только стимулирует дифференцировку клеток-предшественников остеогенеза в остеобласты, но и индуцирует дифференцировку неостеогенных клеток в клетки клона остеобластов [66]. По мнению T. Maeda et al., статины увеличивают транскрипцию BMP-2 и VEGF в остеобластах путем ингибирования пренилирования белков, тем самым способствуя образованию костей [65]. Из-за плейотропного, негиполипидемического действия статинов эти препараты потенциально могут быть использованы в качестве дополнительных терапевтических средств для лечения заболеваний пародонта [67]. Таким образом, традиционный подход к лечению пародонта может быть дополнен статинами для уменьшения воспаления пародонта и стимуляции образования костной ткани. Для достижения терапевтического эффекта лекарственные средства, действующие местно, должны обладать способностью проникать через биологические мембранны. Полярность препаратов определяет их способность получать доступ к рецепторам. L. Bracht et al. подчеркивают, что в этом отношении липофильные статины, такие как симвастатин и аторвастатин, обладают большей способностью проникать через клеточные мембранны путем пассивной диффузии и, таким образом, достигать своей цели [68]. Напротив, по мнению A. Pradeep et al., гидрофильные статины, такие как розувастатин, нуждаются в специфических переносчиках для проникновения в клетки [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При назначении лекарственной терапии пациентам с кардиоваскулярными заболеваниями необходимы междисциплинарный подход и сотрудничество интернистов, кардиологов, врачей общей практики со специалистами по стоматологии для предупреждения развития нежелательных лекарственных реакций со стороны тканей пародонта, что, в свою очередь, может стимулировать развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, в т. ч. и атеросклеротического генеза. Лечение лекарственно-индуцированной патологии тканей пародонта включает прекращение приема препарата и переход на препарат с лучшим профилем, улучшение гигиены полости рта и хирургическое удаление разросшихся тканей. Признание способности часто используемых лекарств кардиоваскулярного профиля вызывать патологические изменения со стороны тканей пародонта и их влияние на здоровье пациентов необходимо для раннего выявления и адекватного лечения этих осложнений, которые, в свою очередь, могут усугублять ССЗ. Наличие плейотропных эффектов у статинов и возможности их использования при БТП требуют дальнейших научных исследований.



Поступила / Received 22.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2024

Принята в печать / Accepted 28.08.2024

Список литературы / References

1. Bascones-Martinez A, Munoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. Side effects of drugs on the oral cavity. *Medicina Clínica*. 2015;144(3):126–131. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.025>.
2. Tan ECK, Lexomboon D, Sandborgh-Englund G, Haasum Y, Johnell K. Medications That Cause Dry Mouth As an Adverse Effect in Older People: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(1):76–84. <https://doi.org/10.1111/jgs.15151>.
3. Ouanounou A. Xerostomia in the Geriatric Patient: Causes, Oral Manifestations, and Treatment. *Compend Contin Educ Dent*. 2016;37(5):306–311. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27213776>.
4. Habbab K, Moles D, Porter S. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. *Oral Dis*. 2010;16:769–773. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01686.x>.
5. Eltas A, Kartalcı S, Eltas S, Dündar S, Uslu M. An assessment of periodontal health in patients with schizophrenia and taking antipsychotic medication. *Int J Dent Hyg*. 2013;11(2):78–83. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2012.00558.x>.
6. Katz J, Michalek S. Effect of immune T cells derived from mucosal or systemic tissue on host responses to Porphyromonas gingivalis. *Oral Microbiol Immunol*. 1998;13:73–80. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.1998.tb00716.x>.
7. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):714–721. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00594-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00594-x).
8. Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waerber G. Angiotensin receptor blockers are not associated with reduced inflammatory markers in the general population. *J Hypertens*. 2015;33:2173–2178. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000683>.
9. Ustaoğlu G, Erdal E, Karas Z. Influence of different anti-hypertensive drugs on gingival overgrowth: A cross-sectional study in a Turkish population. *Oral Dis*. 2021;27(5):1313–1319. <https://doi.org/10.1111/odi.13655>.
10. Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens*. 2014;28(1):10–14. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.47>.
11. Hatahira H, Abe J, Hane Y, Matsui T, Sasaoka S, Motooka Y et al. Drug-induced gingival hyperplasia: a retrospective study using spontaneous reporting system databases. *J Pharm Health Care Sci*. 2017;3:19. <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0088-5>.
12. Somacarrera M, Hernández G, Acero J, Moskow B.S. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol*. 1994;65(7):671–675. <https://doi.org/10.1902/jop.1994.65.7.671>.
13. Sabarudin M, Taib H. Drug-influenced Gingival Enlargement: Overview of the Clinical Features and Assessment Methods. *J Dentists*. 2019;7:1–7. <https://doi.org/10.12974/2311-8695.2019.07.1>.
14. Rapone B, Ferrara E, Santacroce L, Cesarano F, Arazzi M, Liberato LD et al. Periodontal Microbiological Status Influences the Occurrence of Cyclosporine-A and Tacrolimus-Induced Gingival Overgrowth. *Antibiotics*. 2019;8(3):124. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030124>.
15. Meisel P, Giebel J, Kunert-Keil C, Dazerl P, Kroemer H, Kocher T. MDR1 gene polymorphisms and risk of gingival hyperplasia induced by calcium antagonists. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(1):62–71. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2005.09.008>.
16. Dongari-Bagtzoglou A. Research, Science and Therapy Committee, American Academy of Periodontology. Drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol*. 2004;75(10):1424–1431. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.10.1424>.
17. Bajkovec L, Mrzljak A, Likic R, Alajbeg I. Drug-induced gingival overgrowth in cardiovascular patients. *World J Cardiol*. 2021;13(4):68–75. <https://doi.org/10.4330/wjc.v13.i4.68>.
18. Duncan M, Berman B. Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin-6. *J Invest Dermatol*. 1991;97(4):686–692. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12483971>.
19. Goriuc A, Foia L, Minea B, Luchian A, Surdu A, Toma V et al. Drug-induced gingival hyperplasia – experimental model. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(4):1371–1376. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29556630>.
20. Deliliers G, Santoro F, Polli N, Bruno E, Fumagalli L, Riscitelli E. Light and electron microscopic study of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*. 1986;57(12):771–775. <https://doi.org/10.1902/jop.1986.57.12.771>.
21. Ellis J, Seymour R, Taylor J, Thomason J. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol*. 2004;31(2):126–131. <https://doi.org/10.1111/j.0303-6979.2004.00459.x>.
22. Lu HK, Tseng CC, Lee YH, Li CL, Wang LF. Flutamide inhibits nifedipine- and interleukin-1 beta-induced collagen overproduction in gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2010;45(4):451–457. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2009.01255.x>.
23. Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman P. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;57(6):620–622. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(84\)90283-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(84)90283-4).
24. Marshall R, Bartold P.A clinical review of drug-induced gingival overgrowths. *Aust Dent J*. 1999;44(4):219–232. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1999.tb00224.x>.
25. Meisel P, Schwahn C, John U, Kroemer H, Kocher T. Calcium antagonists and deep gingival pockets in the population-based SHIP study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(5):552–559. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02485.x>.
26. Ellis J, Seymour R, Steele J, Robertson P, Butler T, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol*. 1999;70(1):63–67. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.1.63>.
27. Fattore L, Stablein M, Bredfeldt G, Semla T, Moran M, Doherty-Greenberg JM. Gingival hyperplasia: a side effect of nifedipine and diltiazem. *Spec Care Dentist*. 1991;11(3):107–109. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.1991.tb00828.x>.
28. Nery EB, Edson RG, Lee KK, Pruthi VK, Watson J. Prevalence of nifedipine-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol*. 1995;66(7):572–578. <https://doi.org/10.1902/jop.1995.66.7.572>.
29. Andrew W, Evelyn W, Francis M, Mark J, Mark C. Pattern of Gingival Overgrowth among Patients on Antihypertensive Pharmacotherapy at a Nairobi Hospital in Kenya. *Open J Stomatol*. 2014;4(4):169–173. <https://doi.org/10.4236/ojs.2014.44025>.
30. Pradhan S, Mishra P. Gingival enlargement in antihypertensive medication. *JNMA*. 2009;48(174):149–152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20387357>.
31. Lucas R, Howell L, Wall B. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: A histopathological and ultrastructural study. *J Periodontol*. 1985;56(4):211–215. <https://doi.org/10.1902/jop.1985.56.4.211>.
32. Trackman P, Kantarcı A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res*. 2015;94(4):540–546. <https://doi.org/10.1177/0022023415571265>.
33. Mishra M, Khan Z, Mishra S. Gingival overgrowth and drug association: A review. *Indian J Med Sci*. 2011;65(2):73–82. <https://doi.org/10.4103/0019-5359.103971>.
34. Barak S, Engelberg I, Hess J. Gingival hyperplasia caused by nifedipine. Histopathologic findings. *J Periodontol*. 1987;58(9):639–642. <https://doi.org/10.1902/jop.1987.58.9.639>.
35. Sucu M, Yuce M, Davutoglu V. Amlodipine-induced massive gingival hypertrophy. *Can Fam Physician*. 2011;57(4):436–437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3076474>.
36. Lauritano D, Lucchesi A, Di Stasio D, Della F, Cura F, Palmieri A, Carinci F. Molecular Aspects of Drug-Induced Gingival Overgrowth: An In Vitro Study on Amlodipine and Gingival Fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):2047. <https://doi.org/10.3390/ijms20082047>.
37. Lafazi A, Farahani R, Shoja M. Amlodipine-induced gingival hyperplasia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11(6):E480–E482. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17072250>.
38. Gaur S, Agnihotri R. Is dental plaque the only etiological factor in Amlodipine induced gingival overgrowth? A systematic review of evidence. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(6):e610–e619. <https://doi.org/10.4317/jced.54715>.
39. Nanda T, Singh B, Sharma P, Arora K. Cyclosporine A and amlodipine induced gingival overgrowth in a kidney transplant recipient: Case presentation with literature review. *BMJ Case Report*. 2019;12(5):e229587. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229587>.
40. Miller C, Damm D. Incidence of verapamil-induced gingival hyperplasia in a dental population. *J Periodontol*. 1992;63(5):453–456. <https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.5.453>.
41. Pernu H, Oikarinen K, Hietanen J, Knuutila M. Verapamil-induced gingival overgrowth: A clinical, histologic, and biochemical approach. *J Oral Pathol Med*. 1989;18(7):422–425. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1989.tb01576.x>.
42. Fardal Ø, Lygre H. Management of periodontal disease in patients using calcium channel blockers – gingival overgrowth, prescribed medications, treatment responses and added treatment costs. *J Clin Periodontol*. 2015;42(7):640–646. <https://doi.org/10.1111/jcp.12426>.
43. Гороховская ГН, Юн ВЛ. Антипротромбиновая терапия: современное представление и комплексный подход к проблеме атеротромбоза. *РМЖ*. 2013;(34):1737. Режим доступа: www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Antitrombocitarnaya_terapiya Sovremennoe_predstavlenie_i_kompleksnyy_podhod_k_probleme_aterotromboza/#ixzz7dAwgDDZF. Gorokhovskaya G, Yun V. Antiplatelet therapy: a modern view and an integrated approach to the problem of atherothrombosis. *breast cancer. RMJ*. 2013;(34):1737. (In Russ.) Available at: www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Antitrombocitarnaya_terapiya Sovremennoe_predstavlenie_i_kompleksnyy_podhod_k_probleme_aterotromboza/#ixzz7dAwgDDZF.
44. Doganay O, Atalay B, Karadag E, Aga U, Tugrul M. Bleeding frequency of patients taking ticagrelor, aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy after tooth extraction and minor oral surgery. *J Am Dent Assoc*. 2018;149(2):132–138. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.09.052>.
45. Napenas J, Hong C, Brennan M, Furney S, Fox P, Lockhart P. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy. *J Am Dent Assoc*. 2009;140(6):690–695. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.025>.
46. Shi Q, Xu J, Zhang T, Zhang B, Liu H. Post-operative Bleeding Risk in Dental Surgery for Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Meta-analysis of Observational Studies. *Front Pharmacol*. 2017;8:58. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00058>.

47. Yang S, Shi Q, Liu J, Li J, Xu J. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0278-9>.
48. Biedermann J, Rademacher W, Hazendonk H, van Dieren D, Leebeek F, Rozema F, Kruij M. Predictors of oral cavity bleeding and clinical outcome after dental procedures in patients on vitamin K antagonists. A cohort study. *Thromb Haemost.* 2017;117(7):1432–1439. <https://doi.org/10.1160/TH17-01-0040>.
49. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research.* 2019;20(4):96–106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01770.x>.
50. Kwak E, Nam S, Park K., Kim S, Huh J, Park W. Bleeding related to dental treatment in patients taking novel oral anticoagulants (NOACs): a retrospective study. *Clin Oral Investig.* 2019;23(1):477–484. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2458-2>.
51. Miclotte I, Vanhaeverbeke M, Agbaje J, Legrand P, Vanassche T, Verhamme P, Politis C. Pragmatic approach to manage new oral anticoagulants in patients undergoing dental extractions: a prospective case-control study. *Clinical Oral Investigations.* 2017;21(7):2183–2188. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-2010-1>.
52. Perry D, Noakes T, Helliwell P. British Dental Society. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *British Dental Journal.* 2007;203:389–393. <https://doi.org/10.1038/bdj.2007.892>.
53. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, Collet J, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):34–78. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx334>.
54. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace.* 2018;20(8):1231–1242. <https://doi.org/10.1093/europace/euy054>.
55. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330–1393. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehy136>.
56. Rosenberg D, Vega M, Chaparro A, Kernitsky J, Andrade C, Violant D, Nart J. Association between the use of statins and periodontal status: a review. *Clin Periodontia Implant Rehabil.* 2019;12(1):36–42. <https://doi.org/10.4067/S0719-0107201900100041>.
57. Cicek A, Ilarslan Y, Erman B, Sarkarati B, Tezcan I, Karabulut E et al. Statins and IL-1 β , IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results. *Inflammation.* 2016;39:1547–1557. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0390-7>.
58. Bertl K, Steiner I, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos A. Statins in nonsurgical and surgical periodontal therapy. A systematic review and meta-analysis of preclinical in vivo trials. *J Periodontal Res.* 2018;53(3):267–287. <https://doi.org/10.1111/jre.12514>.
59. Muniz FWMG, Taminski K, Cavagni J, Celeste RK, Weidlich P, Rösing CK. The effect of statins on periodontal treatment—a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Clin Oral Investig.* 2018;22(2):671–687. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2354-9>.
60. Saver B, Hujoel P, Cunha-Cruz J, Maupome G. Are statins associated with decreased tooth loss in chronic periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2007;34(3):214–219. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01046.x>.
61. Saxlin T, Suominen-Taipale L, Knuutila M, Alha P, Ylöstalo P. Dual effect of statin medication on the periodontium. *J Clin Periodontol.* 2009;36(12):997–1003. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01484.x>.
62. Gómez-Fernández P. Estatinas y efectos beneficiosos. *Medicina Clinica.* 2005;125(15):578–579. <https://doi.org/10.1157/13080660>.
63. Paumelle R, Blanquart C, Briand O, Barbier O, Duham C, Woerly G et al. Acute antiinflammatory properties of statins involve peroxisome proliferator-activated receptor-alpha via inhibition of the protein kinase C signaling pathway. *Circ Res.* 2006;98(3):361–369. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202706.70992.95>.
64. Balli U, Keles GC, Cetinkaya BO, Mercan U, Ayas B, Erdogan D. Assessment of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in the periodontium of rats treated with atorvastatin. *J Periodontol.* 2014;85(1):178–187. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130018>.
65. Maeda T, Kawane T, Horiochi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology.* 2005;144(2):681–692. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220682>.
66. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev.* 2000;21(4):393–411. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0403>.
67. Liu C, Wu Z, Sun H. The effect of simvastatin on mRNA expression of transforming growth factor-beta1, bone morphogenetic protein-2 and vascular endothelial growth factor in tooth extraction socket. *Int J Oral Sci.* 2009;1(2):90–98. <https://doi.org/10.4248/ijos.08011>.
68. Bracht L, Caparroz-Assef SM, Magon T, Ritter A, Cuman R, Bersani-Amado C. Topical anti-inflammatory effect of hypocholesterolaemic drugs. *J Pharm Pharmacol.* 2011;63(7):971–975. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01302.x>.
69. Pradeep A, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Guruprasad C, Kumaraswamy K. Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2015;86(6):738–745. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140631>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.И. Сабирова

Написание текста – А.И. Сабирова

Сбор и обработка материала – А.И. Сабирова, О.О. Каршина, И.С. Сабиров

Редактирование – О.О. Каршина, И.С. Сабиров

Утверждение окончательного варианта статьи – О.О. Каршина, И.С. Сабиров

Contribution of authors:

Concept of the article – Aziza I. Sabirova

Text development – Aziza I. Sabirova

Collection and processing of material – Aziza I. Sabirova, Olesya O. Karshina, Ibragim S. Sabirov

Editing – Olesia O. Karshina, Ibragim S. Sabirov

Approval of the final version of the article – Olesya O. Karshina, Ibragim S. Sabirov

Информация об авторах:

Сабирова Азиза Ибрагимовна, к.м.н., доцент, кафедра хирургической стоматологии, Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента РФ Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44; azizasabirova@bk.ru
Каршина Олеся Олеговна, старший преподаватель, кафедра терапии №2, специальность «Лечебное дело», Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента РФ Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44; karshinapoliklinika@mail.ru
Сабиров Ибрагим Самижонович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2, специальность «Лечебное дело», Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента РФ Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44; sabirov_is@mail.ru

Information about the authors:

Aziza I. Sabirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Operative Dentistry, Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Eltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan; azizasabirova@bk.ru
Olesya O. Karshina, Senior Lecturer, Department of Therapy No. 2, Specialty "General Medicine", Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Eltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan; karshinapoliklinika@mail.ru
Ibragim S. Sabirov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Therapy No. 2, Specialty "General Medicine", Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Eltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan; sabirov_is@mail.ru