

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ**

**ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА  
КАТЕДРА ПАРОДОНТОЛОГИЯ**

**Ръководител: доц. д-р Хр. Попова, дм**

**Д-р Антоанета Митева Млъчкова**

**ЕФЕКТИВНОСТ  
НА НЕСТЕРОИДНИТЕ  
ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА  
В ЛЕЧЕНИЕТО НА ВЪЗПАЛИТЕЛНО-  
ДЕСТРУКТИВНИТЕ ПАРОДОНТАЛНИ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт”**

**Професионално направление: Стоматология**

**Научна специалност: Терапевтична стоматология**

**Научен ръководител:**

**Доц. д-р Христина Лазарова Попова, дм**

**Рецензенти:**

**Проф. д-р Ангелина Илиева Киселова- Янева, дмн**

**Доц. д-р Елка Вакрилова Попова, дм**

**София, 2012 г.**

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

<b>NSAID<sub>s</sub></b>	- Non-steroidal anti-inflammatory drugs
<b>НСПВС</b>	- Нестероидни противовъзпалителни средства
<b>MMP</b>	- Matrix metalloproteinases (Матрикс-металопротеинази)
<b>TIMP</b>	- Tissue inhibitors of metalloproteinases (Тъканни инхибитори на матрикс-металопротеинази)
<b>PG</b>	- Prostaglandins (Простагландини)
<b>IL</b>	- Interleukins (Интерлевкини)
<b>iPGE<sub>2</sub></b>	- Immunoreactive prostaglandin (Имунореактивен простагландин)
<b>iLTB<sub>4</sub></b>	- Immunoreactive leucotriene (Имунореактивен левкотриен)
<b>Tx</b>	- Tromboxans (Тромбоксани)
<b>LT</b>	- Leukotriens (Левкотриени)
<b>COX</b>	- Cyclooxygenase (Циклооскигеназа)
<b>LOX</b>	- Lipoxygenase (Липооксигеназа)
<b>GC</b>	- Gingival crevicular fluid (Гингивална кревикуларна течност)
<b>PMN s</b>	- Polymorphonuclear leukocytes (Полиморфонуклеарни левкоцити)
<b>MIP-1</b>	- Monocyte chemoattractant protein (Моноцитен химиоатрактант протеин)
<b>ICAM-1</b>	- Intracellular adhesion molecule (Интрацелуларни адхезионни молекули-1)
<b>t- PA</b>	- Tissue-type plasminogen activator (Тъканен плазминоген-активатор)
<b>PAI-2</b>	- Plasminogen activator inhibitor (Плазминоген-активатор инхибитор)
<b>PD</b>	- Probing depth (Дълбочина на сондиране)
<b>CAL</b>	- Clinical attachment level (Ниво на клиничен аташман)
<b>PBI<sub>s</sub></b>	- Papillary bleeding index-severity (Индекс на кръвене от папилата (тежест))
<b>PBI<sub>d</sub></b>	- Papillary bleeding index-distribution (Индекс на кръвене от папилата (разпространение))
<b>BOP</b>	- Bleeding on probing (Кървене при сондиране)
<b>GBI</b>	- Gingivae bleedig index (Индекс на гингивално кървене)
<b>QHI</b>	- Plaque index of Quigley & Hein (Плаков индекс на Куигли- Хейн)
<b>ABL</b>	- Alveolar bone loss (Алвеоларна костна загуба)
<b>AGW</b>	- Width of attachmen gingivae (Широчина на аташираната гингива)
<b>F</b>	- Furcation involment (Фуркационно увреждане)

<b>Re</b>	-	Recession (Рецесия)
<b>SRP</b>	-	Scaling and root planning (Отстраняване на ЗК и заглаждане на кореновата повърхност)
<b>HMT<sub>s</sub></b>	-	Host modulation therapy (Модулираща отговора на организма терапия)
<b>SDD</b>	-	Subantimicrobial doses doxycycline (Субантимикробни дози доксациклин)
<b>VAS</b>	-	Visual analog scale (Визуално-аналогова скала)
<b>VRS-4</b>	-	Verbal rating scale (Вербална оценъчна скала -4 степенна)
<b>EIA</b>	-	Enzymimmunoassay (Имуно-ензимен диагностичен метод)
<b>RIA</b>	-	Radioimmunoassay (Радио- имунен диагностичен метод)
<b>BMP</b>	-	Bone morphogene proteins (Костно морфогенни протеини)
<b>Real-Time-</b>	-	Real-time polymerase chain reaction
<b>PCR</b>	-	Real-time polymerase chain reaction (Полимеразна верижна реакция)
<b>SPN</b>	-	Single nucleotide polymorphisms (Полиморфизъм на единичен нуклеотид)
<b>ASA</b>	-	Acetylsalicylic acid (Ацетил-салицилова киселина)
<b>KTP</b>	-	Ketoprofen (Кетопрофен)
<b>DS</b>	-	Diclofenac sodium (Диклофенак)
<b>DBM</b>	-	Demineralized bone matrix (деминерализиран костен матрикс)
<b>RANKL</b>	-	Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (рецептор-активатор на ядрен фактор капа В лиганд)

## СЪДЪРЖАНИЕ:

<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР</b> .....	10
1. Значимост на възпалително-деструктивните пародонтални заболявания.....	10
2. Бактериална етиология на пародонталните заболявания.....	11
3. Роля на отговора на организма при гингивит, индуциран от бактериалната плака .....	12
4. Значимост на деструктивния отговор на организма в патогенезата на хроничния пародонтит .....	14
5. Проинфламаторните цитокини в регулацията на деструктивните и репаративни процеси в пародонта.....	15
5.1. Ролята на Interleukin-1 в инфламаторните и деструктивни процеси при пародонтит .....	17
5.2. Ролята на prostaglandin E <sub>2</sub> в инфламаторните и деструктивни процеси при пародонтит .....	19
6. Актуална концепция за терапията на възпалителните пародонтални заболявания.....	21
6.1. Ефективност на механичната пародонтална терапия .....	22
6.1.1. Ефективност върху възпалението .....	23
6.1.2. Ефективност върху дълбочината на сондиране .....	24
6.1.3. Ефективност в подобряване на нивата на клиничен аташман.....	27

6.1.4. Ефективност в зависимост от протокола на нехирургична терапия .....	29
6.2. Допълнителни терапии с модулиране на отговора на организма ..	30
6.2.1. Системно използвани агенти са:.....	31
6.2.2. Локално използвани агенти за третиране на отговора на тъканите .....	32
6.2.2.1. Емайл-матриксни протеини, растежни фактори и костно-морфогенни протеини.....	32
6.2.2.2. Локално прилагани нестероидни противовъзпалителни агенти. ....	32
7. Съвременни данни за ефективността на НСПВС в лечението на пародонталните заболявания .....	33
7.1. Механизмите на действие на съвременните селективни инхибитори на COX-2 като Nimesulide включват още:.....	35
7.2. Приложение на НСПВС в лечението на пародонталните заболявания. ....	36
7.2.1. Анализ на литературните обзори (таблица 1). ....	36
7.2.2. Изпитани НСПВС в модифициране на отговора на организма .....	41
и лечението на пародонталните заболявания .....	41
8. Приложение на НСПВС за третиране на симптома болка .....	59
8.1. Приложение на НСПВС за третиране на симптома болка при нехирургични интервенции.....	62
8.2. Приложение на НСПВС за третиране на симптома болка при извършване на хирургични интервенции .....	63
9. Ефективност на допълнителната терапия с НСПВС в присъствие на генетични фактори, обуславящи повишена продукция на известните проинфламаторни цитокини като IL-1B .....	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	66

<b>III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....</b>	<b>67</b>
<b>IV. ПРИЛАГАНИ МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ.....</b>	<b>68</b>
1. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 1. ....	71
2. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 2. ....	72
3. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 3. ....	73
4. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 4. ....	74
5. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 5. ....	76
6. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 6. ....	78
7. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 7. ....	79
8. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 8. ....	80
<b>V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>83</b>
1. ПО ЗАДАЧА 1 ....	83
2. ПО ЗАДАЧА 2 ....	87
3. ПО ЗАДАЧА 3 ....	93
4. ПО ЗАДАЧА 4 ....	101
5. ПО ЗАДАЧА 5 ....	111
6. ПО ЗАДАЧА 6 ....	116
7. ПО ЗАДАЧА 7 ....	120
8. ПО ЗАДАЧА 8 ....	123
<b>VI. ОБЩО ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>134</b>
<b>VII. ОБЩИ ИЗВОДИ.....</b>	<b>142</b>

VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	144
1. Приноси с оригинален характер.....	144
2. Приноси с практическа значимост.....	144
IX. КНИГОПИС .....	145
НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИТЕ И УЧАСТИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	170
УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ГРАНТОВЕ .....	171

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Многобройни изследвания в последните десетилетия убедително показва, че пародонталните заболявания се причиняват от микроорганизмите на денталния биофилм. Съвременната концепция за патогенезата на пародонталните заболявания освен това отбелязва значителен напредък **от 90-те години на миналия век** с изясняването на ролята на отговора на организма в прогресията на пародонталното заболяване. Има достатъчно съвременни доказателства, че предизвиканият от бактериалния патогенен товар отговор на пародонталните тъкани е свързан с продукцията от организма на редица проинфламаторни фактори и медиатори на деструкцията. Тези фактори интензивно се изследват в последните години, за да бъдат разбрани по-добре механизмите на регулиране на отговора на тъканите към бактериалния товар. Вече се знае, че продукцията на цитокини играе ключова роля в почти всички възпалителни процеси в човешкия организъм, включително в патогенезата на възпалително-деструктивните заболявания на пародонта. Известно е например, че **IL-1 $\beta$**  стимулира съединителнотъканната деструкция и костната резорбция и има доказан инхибиращ ефект върху формирането на костна структура. Неговата роля в пародонталните заболявания се изразява в стимулиране продукцията на матрикс-металопротеиназите (**MMP**) – желатиназа и стромелиназа, за които е известно, че са основните фактори в деструкцията на съединителната тъкан.

Някои от въввлечените във възпалително-деструктивните процеси цитокини са изучавани в детайли – като **TNF- $\alpha$** , **IL-6**, **IL-1 $\beta$** , **MMP**. Установява се, че възникването и прогресията на пародонталното заболяване са свързани с повишена продукция на проинфламаторни цитокини, медиатори на възпалението и деструктивни ензими. Пародонталната литература показва, че медирането на костната пародонтална деструкция е в зависимост от продукцията на дериватите на арахидоновата киселина (**PGE<sub>2</sub>**), които са в голяма степен отговорни за пародонталната костна загуба. Простагландините участват и в регулирането на **IL-1 $\beta$**  експресията, което отново ги въвлича в протичането на инфламаторните деструктивни процеси в пародонта.

На базата на познанията за бактериалната етиология и актуалната парадигма на патогенезата се изграждат подходите на съвременните стратегии за терапията и контрола на възпалителните пародонтални заболявания. Вече има солидни доказателства за ефективност на механичната терапия (**scaling and root planning**) в повечето от случаите на гингивит и пародонтит. Много проучвания показват, че драматичната редукция на патогенните микроорганизми от пародонталната среда чрез професионалното почистване и поддържането на продължителен добър стандарт на орална хигиена в повечето случаи рефлектира в елиминиране на възпалението при гингивит и пародонтит и стопиране на костната загуба при хроничен пародонтит.

Нарастващите познания за значимостта на отговора на организма към пародонталната инфекция в прогресията и тежестта на пародонтита доведе в последните години до развитие на допълнителни терапии за модифициране на отговора на тъканите (**host modulation**) с цел постигане на по-благоприятен оздравителен отговор с по-голяма редукция на джоба и печалба на аташман, както и продължително поддържане на стабилен пародонтален статус с предотвратяване на рецидива.

Един от изследваните подходи на модулиращата отговора на организма терапия на пародонтита е прилагане на **нестероидни противовъзпалителни средства**, показали вече добра ефективност в лечението на други възпалителни заболявания (като ревматоидния артрит) с подобна патогенеза. Нестероидните противовъзпалителни средства могат да модифицират отговора на организма при пародонтит чрез инхибиция на експресията на някои проинфламаторни цитокини и медиатори на възпалението, както и чрез инхибиция на фактори на деструкция на алвеоларната кост.

Необходими са клинични и лабораторни проучвания, които да предоставят съвременни доказателства за ефективност на допълнителната терапия с модулиране на отговора на организма в сравнение с конвенционалната терапия на възпалителните пародонтални заболявания. Нови методи за лабораторна диагностика биха могли да предоставят данни за ролята на инфламаторните медиатори в прогресията на хроничния пародонтит и доказателства за инхибицията им с определени агенти. Очаква се да се разкрият възможности за контрол на пародонталната деструкция чрез допълнителната инхибиция на продукцията на някои възпалителни цитокини с нестероидни противовъзпалителни агенти.

**Настоящият труд е базиран на съвременната концепция за патогенезата на пародонталните заболявания и е посветен на оценяване ефективността на приложението на нестероидни противовъзпалителни агенти в терапията на възпалителните заболявания на гингивата и пародонта – плак-асоцииран гингивит и хроничен пародонтит.**

## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1. Значимост на възпалително-деструктивните пародонтални заболявания

Основните пародонтални възпалителни заболявания с най-голямо разпространение и значимост за популацията са асоциираният с денталната плака гингивит и хроничният пародонтит (41). Етиологията и патогенезата на тези пародонтални заболявания са в голяма степен разгадани. Отдавна е доказана връзката на гингивалното възпаление с бактериалния биофилм (6,259). Получените по-късно познания върху причините и рисковите фактори за възникването на пародонтита са основа за създаване на съвременни терапевтични подходи, които да могат да доведат в голям брой от случаите до ефективно стопиране на възпалително-деструктивните процеси, забавяне на прогресията на заболяването и до запазване на повече зъби в популацията до по-късна възраст.

Социалната значимост на пародонталните заболявания от една страна и напредъка в молекулярните технологии в последните години оправдават интереса и усилията на много изследователи в посоката на осветляване на механизмите на развитие на заболяванията и в резултат на това – повишаване на ефективността на лечение и контрол на основните заболявания на гингивата и пародонта.

Пародонталните заболявания варират от сравнително благоприятни форми като плак-асоцииран гингивит до хронични и агресивни форми на пародонтит, които могат да застрашават не само съществуването на дентицията, но и да бъдат заплаха за общото здраве на индивида (42). Инфламаторните пародонтални заболявания са свързани с хронично възпаление, което резултира в деструкция на пародонтален лигамент и алвеоларна кост. Без лечение те водят до значително увреждане на поддържащите тъкани и загуба на зъби. Общо пародонталните заболявания са много разпространени със засягане на възрастните индивиди в популацията в **около 90% от гингивит**, в **около 60% от хроничен пародонтит** и около **5-15%** от индивидите демонстрират **агресивни форми на пародонтит** (316). Независимо, че различните форми на пародонтални заболявания показват известни хистологични и биохимични разлики в характеристиките, молекулярните медиатори, патологичните процеси и деструктивните механизми са подобни.

Смята се, че различните форми на пародонтит представят специфичен инфламаторен отговор към резидентните микроорганизми в субгингивалния биофилм. Микробиотата, свързана с пародонтално здраве и пародонтит, е била изследвана в продължение на много години от редица известни изследователи (128,137,138,139,168,196,225,234,283,383, 385,386,401,402).

Познанията за бактериалните причинители на пародонтита и техните вирулентни качества в голяма степен определят подходите на антимикробната терапия.

Терапевтични подходи от близкото минало са били насочени основно към възпалението в гингивалните тъкани, но напредъкът в разбирането на механизмите на костния метаболизъм разкрива нови възможности за влияние и върху костната загуба при пародонтит. С развитието на познанията в областта на фармакологията съвременните терапевтични подходи могат да осигурят възможности за контрол не само на възпалението в меките тъкани, но и на деструкцията на алвеоларната кост (307,411). В бъдеще пародонталната терапия ще бъде несъмнено насочена не само към инфламаторния отговор, но и ще прилага допълнителни агенти за дългосрочна превенция на костната загуба при прогресиращ пародонтит.

## 2. Бактериална етиология на пародонталните заболявания

Микробиологични проучвания в последните десетилетия ясно показват, че някои микроорганизми от пародонталната среда са с по-голяма значимост за развитие на пародонтално заболяване от други и че хроничният и агресивният пародонтит не са моноинфекции. Консорциум от определени микроорганизми – **пародонтопатогени**, живеещи в биофилм в асоциация с непатогенните микроорганизми и в средата на организма, вероятно са добре приспособени да избягват механизмите на вродения и адаптивен отговор и заедно да причиняват заболяването. Съществуващите доказателства, че пародонтални патогени често се откриват при пародонтално здрави хора и за продължителен период не причиняват увреждания, са в подкрепа на идеята, че тези микроорганизми са част от резидентната орална микробиота. Пародонталното заболяване се проявява, когато се наруши хомеостазата на организма, свързана със здраве. В този аспект микроорганизмите, причиняващи пародонтална инфекция, са опортюнистични патогени.

Специфичността на микробната флора при хроничен и агресивен пародонтит е все пак в етап на проучване. Въвлечените в двете състояния микроорганизми са идентифицирани и приети на **Работната среща по пародонтология от 1996г.** (1996 World Workshop in Periodontics) (152) и включват ***Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Campylobacter rectus*, *Eubacterium species*, *Parvimonas micra* и *Treponema spirochetes*.**

Въвеждането на нови идентификационни за микроорганизмите методи разкрива все по-голям брой микроорганизми в етиологията на пародонтита и показва, че заболяването не е само **Gram-негативна** анаеробна инфекция, но и че **Gram-позитивни** и **небактериални** микроорганизми могат да имат етиологична роля (134,166,357,385,386).

Допълнителни микробиологични сравнителни проучвания, базирани на културелни и други идентификационни методи ще допринесат за пълното разбиране на ролята на бактериите в стимулиране на деструктивните процеси за развитие на пародонталните заболявания (8,425).

Клиничната манифестация и степента на прогресия при отделните форми на пародонтит показват значителни вариации, свързвани доскоро основно с разликите в композицията на субгингивалната микробна флора. Нарастващите познания напоследък обаче сочат, че инфламаторният отговор на организма е този, който направлява тъканната деструкция и че вариациите в отговора на организма са в по-голяма степен отговорни за разликите в клиничната манифестация на пародонтита. Днес със сигурност се знае, че независимо от това, че бактериите са необходими за иницирането на заболяването, те не са достатъчни за прогресията на пародонтита ако не е налице деструктивен инфламаторен отговор от страна на податлив организъм (317).

### **3. Роля на отговора на организма при гингивит, индуциран от бактериалната плака**

В продължение на вече четири десетилетия е известна връзката на бактериалната плака и инфламаторните заболявания на гингивата и пародонта (6,259) и това познание дава основата на съвременните терапевтични подходи. Въпреки това последни епидемиологични данни показват, че плак-индуцираният гингивит продължава да превалява във всички възрасти в една популация и е най-честата форма на пародонтално заболяване със социална значимост (255). Има достатъчно данни, че разпространението и тежестта на плак-асоцираните гингивални заболявания са в пряка зависимост от персоналната оралната хигиена и професионалните профилактични процедури. С повишаването на ефективността на професионалния контрол едновременно с подобряване на грижите за общото здраве, с установяването на по-добри орално хигиенни грижи и използването на повече агенти за плак-контрол гингивитите в развитите индустриални общества през последните десетилетия намаляват, но в световен мащаб представляват все още проблем (212).

Клинични наблюдения и контролирани изследвания през **втората половина на 20-ти век** показват, че разпространението и тежестта на възпалението в гингивалните тъкани корелират с наличието и количеството на бактериалната плака по зъбните повърхности. (7,27 – Marsh and Bradshaw 1993, цит. по 212). Днес се знае освен това, че интензитетът на инфламаторната реакция в гингивалните тъкани в отговор на бактериалните отлагания в голяма степен се определя от фактори на организма. Протективният аспект на отговора на организма включва увеличаване на неутрофилните левкоцити, настъпва продуциране на антитела и освобождаване на противовъзпали-

телни цитокини като **трансформиращ растежен фактор- $\beta$**  (TGF- $\beta$ ), **IL-4**, **IL-10** и **IL-12** (202,354,412). При персистиране на бактериалния товар хомеостазата в пародонта се нарушава и това резултира в освобождаването на проинфламаторни медиатори като **IL-1 $\beta$** , **TNF- $\alpha$** , **PGE<sub>2</sub>**, които поддържат възпалението в гингивата и могат да стимулират деструкция в подлежащия аташман. Има данни, че продукцията и активността на проинфламаторните медиатори, стимулирани от бактериите в денталния биофилм, определят обема на увреждане на пародонталните тъкани (212,339,359,396,412).

Съвременното разбиране за гингивалните заболявания прави диференциация между асоциираните само с денталния биофилм гингивити и гингивални лезии, инфлуирани от допълнителни фактори или предизвикани от специфични причини, за които се знае обаче, че бактериалната плака в голяма степен определя тежестта на клиничната изява (4). Клиничната значимост на индуцирания от плаката гингивит е свързана и с факта, че се приема като прекурсор на пародонтита. Епидемиологични данни и клинични експерименти показват реверзибилност на плак-асоциираното гингивалното възпаление при липса на загуба на аташман или редуциран пародонт, когато се установи адекватен контрол на денталната плака (27,73,337,354).

Основната терапия и контрол на плак-асоциираните гингивити са свързани с редукция на количеството на бактериалната плака чрез професионално отстраняване на твърдите отлагания и бактериалния биофилм, ефективен механичен персонален контрол на плаката и допълнително прилагане на химически средства с антибактериален ефект (15,27). Реакцията на гингивалните тъкани към тази конвенционална терапия е обикновено добра, настъпва оздравяване в гингивата и елиминиране на възпалението, които варират между индивидите. Това се отдава на индивидуалните различия както в инфламаторния, така и в оздравителния отговор, детерминирани от фактори на организма и средата.

На базата на съвременните познания за патогенезата на възпалителните заболявания на гингивата и пародонта напоследък се оформят терапевтични стратегии с цел модифициране на отговора на организма в посока на редуциране на продукцията на инфламаторни и деструктивни фактори и в резултат на това по-ефективна противвъзпалителна терапия (307, 354).

Допълнителни проучвания могат да покажат влиянието на модулирането на отговора на организма с локално или системно прилагане на нестероидни противвъзпалителни агенти върху степента на елиминиране на гингивалното възпаление при плак-асоцииран гингивит и хроничен пародонтит.

#### 4. Значимост на деструктивния отговор на организма в патогенезата на хроничния пародонтит

Хроничният пародонтит е възпалително заболяване на поддържащите зъбите тъкани, свързано с присъствието в голямо количество на някои познати специфични бактерии в денталния биофилм (309,384). Заболяването води до деструкция на алвеоларна кост и поддържащи меки тъкани и загуба на зъби и така представлява значителен здравен проблем. Епидемиологичните данни от последни години в САЩ сочат, че това заболяване обхваща около **25%** от възрастната популация, като тежките форми се проявяват при **5-6%** – (310,312). Днес заболяването се смята за мултифакториално, но има достатъчно доказателства за това, че с критична важност за прогресията на заболяването са нивата на специфичните **Gram-негативни** бактерии в субгингивалния биофилм (76,396). Съществени доказателства показват, че от всички пародонтопатогени три бактериални вида – **Porphyromonas gingivalis**, **Treponema denticola** и **Tannerella forsythia**, играят най-важната роля в иницирането и прогресията на заболяването като **Porphyromonas gingivalis** се окачествява като основен етиологичен агент на хроничния пародонтит от много автори (76,105,241).

Съвременната концепция за патогенезата на пародонталните заболявания определя отговора на организма към пародонтопатогенните бактерии от субгингивалния биофилм и техните вирулентни фактори, като основна детерминанта в развитието на хроничния пародонтит. Значителен брой проучвания са показали експресия на някои маркери на отговора на организма в гингивалните тъкани и кревикуларната течност и тяхното откриване и количествено определяне се приема за валиден показател на състоянието на отговора на организма към пародонтопатогенните бактерии от пародонталната среда (299,392). Има данни например, че гингивалните тъкани и кревикуларната течност на пациенти с хроничен пародонтит съдържат значително по-високи нива на проинфламаторни цитокини като **интерлевкени (IL-1 и IL-6)**, **tumour necrosis factor (TNF)**, **receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL)**, химиокини като **IL-8**, адхезионни молекули като **интрацелуларните адхезионни молекули-1** в сравнение със здрави индивиди (74,99,173,193,199,227,229,271,338,406). Смята се, че активната експресия на катаболитни цитокини и други инфламаторни медиатори в отговор на субгингивалния патогенен биофилм стимулира алвеоларната костна резорбция и загубата на съединителна тъкан при хроничен пародонтит (51,159).

## 5. Проинфламаторните цитокини в регулацията на деструктивните и репаративни процеси в пародонта

Цитокините са разнообразна група малки протеинни молекули с мощна биологична активност в регулацията на имунния отговор, която включва основно интерлевкини, интерферони и фамилията на tumor necrosis factor. В последните години фамилията на химиокините се откроява като отделна група с активности, подобни на много интерлевкини. Освен това редица други молекули сега се оценяват като цитокини заради биологичната им активност в модифициране на имунния отговор, например растежни фактори като **transforming growth factor-beta** и адипокини (**leptin and adiponectin**). Цитокините направляват вродения имуноен отговор, който осигурява непосредствената протекция на тъканите на организма, а също сигнализируют адаптивния хуморален и клетъчен имуноен отговор. Съвременни проучвания показват, че важен аспект в етиологията и патогенезата на пародонтита е активността на цитокините в индуцирането на деструктивно възпаление в присъствието на микробна стимулация (119,120,150, 214 ). Актуализиран литературен обзор представя добре ролята на цитокините в регулирането на имунния отговор (вроден и адаптивен) към **Porphyromonas gingivalis** (299,322,391).

Експесивната продукция на редица проинфламаторни цитокини играе критична роля в патогенезата на хроничния пародонтит и има връзка с някои системни заболявания (10,11,51,148,270,311,355,360). Има съобщения за това, че **IL-1 $\alpha$**  и **IL-1 $\beta$** , както и **TNF- $\alpha$**  имат способността да участват в костната резорбция чрез стимулиране на диференциацията на прекурсорите на остеокластите с последващото им активиране (250,270,325). Освен участието им в костната резорбция, **IL-1** и **TNF- $\alpha$**  (tumor necrosis factor) играят съществена роля в индуцирането на увреждане на тъканите чрез стимулиране на експресията на **prostaglandin E<sub>2</sub>** от моноцитите и фибробластите и освобождаване на металопроотеинази, които разграждат протеините на екстрацелуларния матрикс (159,359,388 ). Знае се освен това, че **ММР – стромелизин (ММР-3)** и **желатиназа (ММР-2)** са колаген – разграждащи ензими, свързани с разрушаването на екстрацелуларния матрикс при възпалителен процес и тяхната активност се регулира основно от тъканни **инхибитори на матрикс-металопроотеиназите – (TIMP)** (125, 126). Установено е, че изявите на **ММР** и **TIMP** се модулират от цитокини от групата на **IL-1**, някои растежни фактори и хормони и установяване на дисбаланс между тях може да причинява тъканна деструкция.

Трансформиращият растежен фактор-бета (**TGF- $\beta$** ) е един от факторите, които оказват влияние на **ММР** като увеличават продукцията на **TIMP**. Познат е и като осъществяващ важна роля в тъканната регенерация като

увеличава синтеза на тъканни матриксни компоненти- **колаген тип-1, фибронектин, протеогликани, остеоонектин и остеоопонтин**. Логично е в стратегията за добро тъканно възстановяване да се съобрази необходимостта от инхибиране на локалния ефект от **IL-1** и стимулиране продукцията на **TGF- $\beta$** . Резултатите от проведени изследвания *in vitro* неоспоримо доказват, че деструктивното действие на **IL-1 $\beta$**  при пародонтит може да се ограничи чрез по-голямо продуциране на **TGF- $\beta$**  (39, 375).

Високите нива на инфламаторни цитокини имат отношение към прогресията на пародонталното заболяване, още повече че активната фаза на деструкция се характеризира с ниски нива на тъканни инхибитори на металопротеинази (**TIMP**) и високи нива на простагландини (**PG**), секретирани от: полиморфонуклеарни неутрофили, фибробласти, макрофаги и лимфоцити (126,148,360).

**Интерлевкин-6 (IL-6)** е друг проинфламаторен цитокин, за който е известно, че играе съществена роля в патогенезата на хроничния пародонтит чрез стимулиране на матурирането на **В-клетките** в имуноглобулин-продуциращи плазматични клетки. Установено е значително повишаване на този вид клетки в пародонталната лезия и **Porphyromonas gingivalis** – специфични антитела в серума на пациенти с хроничен пародонтит в сравнение със здрави индивиди (147,298). Показано е, че продуцираният от остеобластите **IL-6** индуцира костна резорбция (206). Освен това **IL-6** индуцира продукцията на **антиколаген тип I** антитела от **CD5<sup>+</sup> В-клетките**, които са установени в повишени нива при пациенти с хроничен пародонтит в сравнение със здрави (30,394).

Известни са и други **химиокини**, чиито увеличени нива са открити при пациенти с хроничен пародонтит и могат да се свържат с тъканната деструкция при пародонталните заболявания, както и с широк спектър патологични състояния при човека като ревматоидния артрит (9,175,274) или автоимунните тиреоидни заболявания (223).

С голям потенциал на химиотаксисен фактор за неутрофилите в патогенезата на пародонтита е **IL-8**. Добре документирана (406) е най-висока експресия за **IL-8** в епитела на заболелите пародонтални тъкани, прилежащи на бактериалния биофилм на мястото, където се открива изразен полиморфонуклеарен инфилтрат. Този **IL-8** медиран химиотаксис и активиране на неутрофилите във възпалената гингива може да допринесе за локалната тъканна деструкция, характерна за хроничния пародонтит (271, 311).

Други цитокини, чиято повишена експресия в тъканите при хроничен пародонтит корелира с тежестта на заболяването, са моноцитен химиотактантен протеин – 1 (**monocyte chemoattractant protein 1- MCP-1**) и интрацелуларните адхезионни молекули -1 (**intracellular adhesion molecule-1-ICAM-1**), които се определят като основен фактор в медирането на адхезивните взаимоотношения между моноцитите и ендотелните клетки (173).

Предполага се, че градиента на **ICAM – 1** в свързващия епител е важен фактор в механизмите на привличане на полиморфонуклеарите в гингивалния сулкус (407).

**Може да се обобщи, че увеличените нива на цитокини, химиокини и адхезионни молекули в гингивалните тъкани, прилежащи на бактериалния биофилм, предизвикват акумулиране и/или активиране на циркулиращи и резидентни левкоцити които, ако не бъдат редуцирани, водят до тъканна деструкция.**

Много обширни изследвания в последните десетилетия са демонстрирали кост-резорбиращата активност на **interleukin-1 alpha** и **interleukin-1 beta**. По-късно са открити и други видове интерлевкини, за които е установено, че засягат костната резорбция като някои от тях я стимулират, а други я инхибират (110).

**Някои интерлевкини действат директно върху остеобластите, гингивалните фибробласти, клетките на периодонталния лигамент, а други върху остеокластите. Малка част от изучаваните до сега интерлевкини са известни да имат ефективност върху анаболната активност на остеокластите.**

Предстоят детайлни изследвания, които да акумулират достатъчно данни за участието на различните цитокини в патогенезата на хроничния пародонтит и които биха обосנוвали допълнителни терапии с контрол на тези фактори на деструкцията.

## **5.1. Ролята на Interleukin-1 в инфламаторните и деструктивни процеси при пародонтит**

**Interleukin-1** е основен проинфламаторен цитокин, който стимулира експресията на много гени, свързани с възпалението и автоимунните заболявания (112). За пръв път е установен **in vitro** като „остеокласт-активиращ фактор”, който се освобождава от активирани левкоцити от човешка периферна кръв и показва стимулиране на костна резорбция (198). Описан е в началото като лимфоцит-активиращ фактор, ендогенен пироген и катаболен фактор, като по-късно е клониран и са открити два свързани, но различни протеини – **interleukin-1 alpha** и **interleukin-1 beta**, които са отговорни за присъщите активности. При пародонтално възпаление **interleukin-1 $\beta$**  основно се експресира от макрофагите и дендритните клетки, но гингивалните фибробласти, клетките на периодонталния лигамент и остеобластите също могат да секретират **interleukin-1 $\beta$** . Много изследователи съобщават за повишени нива на **interleukin-1 $\beta$** , както и на **interleukin-1 $\alpha$**  и **interleukin-1 рецептор антагонист** (195) при възпалителните пародонтални заболявания. Значимостта на **interleukin- 1 $\beta$**  в пародонталната деструкция се потвърждава и

от наблюденията, че функционален единичен нуклеотиден генен полиморфизъм (**functional single nucleotide polymorphism in the interleukin-1beta gene**) в гена за **interleukin-1 $\beta$**  е свързан с пародонтита. Тези наблюдения обаче са върху малък брой пациенти, което не позволява категорични заключения (204,331).

Значителен брой клинични изследвания показват важната роля на **interleukin-1 $\beta$**  във възпалителните ставни заболявания и деструкцията при ревматоиден артрит и остеоартрит, в които са били изпитвани неутрализиращи агенти (102,279,393). Само няколко са обаче изследванията върху хора, повечето са направени върху маймуни. В някои от тези изследвания маймуните са били третирани с агенти, неутрализиращи **interleukin-1 $\beta$**  и **tumor necrosis factor**, приложени локално (108,158), или системно (43). Резултатите са показали, че неутрализирането на тези цитокини води до инхибиция на алвеоларната костна загуба. Поради едновременното инхибиране на двата вида цитокини в тези проучвания обаче не е било възможно да се оцени релативната значимост на всеки поотделно – **interleukin-1 $\beta$**  и **tumor necrosis factor**. В едно от тези изследвания маймуните са били третирани единствено с рецептор инхибитор на **interleukin-1 $\beta$**  и резултатите внушават предположение, че неутрализирането на **interleukin-1 $\beta$**  може да е достатъчно за инхибиция на индуцираната при пародонтита загуба на алвеоларна кост (109).

Известни са доказателства, че ревматоидният артрит и хроничният пародонтит са възпалителни заболявания с много сходна патология (Bartold et al.2005; Mercado et al. 2000, 2001 цит. по 68). Много проучвания разкриват безспорен паралел от общи медиатори при двете заболявания: **простагландини, цитокини, ММР** и др.(Raymond et al. 2006, Cutulo et al.2004) цит. по 68). Знае се също, че и двете състояния са мултифакторни и че при пациентите с ревматоиден артрит, които обикновено получават противовъзпалителна терапия, се установява подтискане на простагландиновата продукция и ограничаване прогресията на пародонталното заболяване (162). Това може да се счита за косвено доказателство за участието на простагландините в костната загуба при пародонтит. Някои изследвания показват, че едновременното наличие на пародонтит и ревматоиден артрит има допълнителен ефект върху тежестта на двете заболявания. Проучванията са фокусирани върху оценка на корелацията между клиничното състояние и нивата на тъканен плазминоген активатор (**t-PA**), плазминоген активатор инхибитор-2 (**PAI-2**), **PGE<sub>2</sub>** и **IL-1 $\beta$**  в кревикуларната течност при групи от пациенти и с двете заболявания (68,437). Допуска се, че пародонтитът може да влияе върху протичането на ревматоидния артрит и обратно и така промяната в нивата на медиаторите на възпаление в кревикуларната течност при пациенти с ревматоиден артрит могат отчасти да обяснят вероятните механизми на взаимодействие между тези две възпалителни заболявания.

Описаните, както и други изследвания, предоставят достатъчно осно-

вания да се смята, че **interleukin-1 $\beta$**  е важен медиатор на деструкцията на съединителната тъкан на гингивата и периодонталния лигамент, както и на резорбцията на алвеоларната кост. Има съобщения, че **interleukin-1 $\beta$**  действа и като стимулатор на експресията на матриксни металпротеинази от гингивалните фибробласти и клетките на периодонталния лигамент (98,224). Налице са доказателства за това, че **interleukin-1 $\beta$**  е мощен стимулатор на костна резорбция **in vitro** и **in vivo** и е с най-голяма важност от всички цитокини и хормони (228,286). Проучвания с цел изясняване на механизмите, по които **interleukin-1 $\beta$**  стимулира резорбцията показват, че това включва повишена експресия на **RANKL** в остеобластите и индиректна стимулация на остеокластогенезата и костната резорбция (264). Друг важен механизъм, по който **interleukin-1 $\beta$**  може да влияе върху костната загуба при пародонтит, е свързан с факта, че **interleukin-1 $\beta$**  е стимулатор на формирането на **простагландин E<sub>2</sub>** в гингивалните фибробласти, клетките на периодонталния лигамент и остеобластите (248). Този механизъм, медиран от експресията на **RANKL** в остеобластите, представлява интерес, защото се знае, че **простагландин E<sub>2</sub>** стимулира костната резорбция (32). Някои изследвания показват от друга страна, че инхибицията на формирането на **простагландин E<sub>2</sub>** с нестероидни противовъзпалителни агенти намалява формирането на остеокласти и алвеоларната костна загуба при хора и в експеримент на животни (78,293,429). Освен това е установено, че едновременното стимулиране на гингивалните фибробласти, клетките на периодонталния лигамент и остеокластите с **interleukin-1 $\beta$**  и **bradykinin** резултира в супериндукция на формиране на **prostaglandin E<sub>2</sub>** и **prostaglandin I<sub>2</sub>**, който отговор е свързан със синергистичен ефект върху експресията на **RANKL** (58).

Допълнително изучаване на експресията на **interleukin-1 $\beta$**  е важно за понататъшното изясняване на ролята му в тъканната деструкция при хроничен пародонтит и в опитите за контрол на прогресията на заболяването.

## 5.2. Ролята на **prostaglandin E<sub>2</sub>** в инфламаторните и деструктивни процеси при пародонтит

**Ключовата роля** на простагландините, особено на **PGE<sub>2</sub>** е широко изследвана и обсъждана в последните две десетилетия. Ясно е демонстрирано, че възпалените пародонтални тъкани съдържат високи нива на **PGE<sub>2</sub>**, способни да индуцират гингивално възпаление и костна резорбция (67). От друга страна в експеримент на кучета инхибицията на синтеза на простагландин е довела до блокиране на костната резорбция при този модел на пародонтит. Има данни, че **PGE<sub>2</sub>** повишава пермеабилитета на кръвоносните съдове и вазодилатацията с клинична експресия на еритем и едем (303). Съединителнотъканната деструкция се индуцира от **PGE<sub>2</sub>** чрез способността му да стимулира секреция на матриксни металпротеинази от моноцитите и фибро-

бластите. Автори са показали 2-3 пъти увеличени нива на  $\text{PGE}_2$  в гингивалната течност при гингивит и пародонтит в сравнение със здрави индивиди и повишаване до 5-6 пъти на нивата в периодите на активна прогресия на заболяването (305). Изследванията внушават, че повишените нива на  $\text{PGE}_2$  в гингивалната течност при активност на заболяването могат да обосноват скринингови тестове за предиктиране на бъдещата загуба на аташман и кост при пародонтит (301).

Има данни, че  $\text{PGE}_2$  индуцира продукция на цитокини от различни клетки и е отговорен за костната и хрущялна деструкция при пациенти с ревматоиден артрит (107). Освен това  $\text{PGE}_2$  може да активира фибробластите и остеокластите да продуцират  $\text{MMP}$ ,  $\text{IL-1}\beta$  и други цитокини които имат решаваща роля за тъканната деструкция при пародонтит (305,306,438).

**В последните поне две десетилетия** опити да се редуцира лекарствено експресията на  $\text{PGE}_2$  са довели до успешен контрол на загубата на аташман и намаляване на костната загуба, следователно до забавяне на прогресията на пародонтита. Експерименти при животни и изследвания при хора с блокиране на  $\text{PGE}_2$  синтезата (с блокиране на **циклооксигеназа – COX** и **PGH – синтезата**) чрез нестероидни противовъзпалителни средства **НСПВС**, са потвърдили не само връзката между активността на пародонтита и тъканните нива на  $\text{PGE}_2$ , но и са показали, че елиминирането на този медиатор на отговора на организма води до контролиране на прогресията на заболяването (183,238,293,340,351). Има и съобщения за това, че поддържането на ниски нива на  $\text{PGE}_2$  изглежда да води до повишена продукция на антитела срещу пародонталните патогени, докато високите нива на  $\text{PGE}_2$  са супресивни (51). Изследвания, които демонстрират стойността на нивата на  $\text{PGE}_2$  в гингивалната течност като предиктивен рисков фактор за бъдеща деструкция, са показали и корелация на нивата на  $\text{PGE}_2$  с нивата на два други маркера на костната деструкция – **алкална фосфатаза** и **остеокалцин** (287). Изследвания в последните години на миналия век показват освен това, че нивата на  $\text{PGE}_2$  в гингивалната течност на някои пациенти с висок риск за костна загуба като тези, които демонстрират рефрактерност, пациенти с агресивни пародонтити или диабет, са съществено по-високи в сравнение с тези при пациенти с хроничен пародонтит. Още повече – клинично здравите места при такива пациенти показват значително по-високи нива на  $\text{PGE}_2$  в сравнение с подобни места при пациенти с хроничен пародонтит или здрави индивиди (151).

Следователно интерпретацията на нивата на  $\text{PGE}_2$  в гингивалната течност или гингивалните тъкани при рисковите пациенти трябва да се съобразява в повече детайли за целите на диагнозата и предикцията на пародонталната деструкция. Допуска се, че локален тъканен отговор с повишени нива на  $\text{PGE}_2$  може да е свързано с наличие на **моноцитен свръхрегулирущ фенотип** (149,151,363,367,377). В такъв случай дори ниски нива на дразнене

от страна на ендотоксина от бактериалния товар може да индуцират висока степен на секреция на  $\text{PGE}_2$  на тези места, което може да обясни и високите нива на простагландин в здравите пародонтални места на някои пациенти. Тези находки внушават, че нивата на  $\text{PGE}_2$  отразяват по-скоро общия отговор на пародонта на пациента, който представлява системен отговор към локална инфекция.

От особен интерес е промяната на нивата на  $\text{PGE}_2$  с настъпване на оздравяването в пародонталните тъкани и стабилизирането на пародонталния статус. Има проучвания, които показват, че лечението на пациенти с хроничен пародонтит със **scaling and root planing** резултира в намаляване на нивата на  $\text{PGE}_2$  в гингивалната течност до нивата на здрави индивиди дори и когато дълбочината на джоба и загубата на аташман персистира при реоценка на **6-тата седмица** след терапията (87,293). Това показва, че системният и локален инфламаторен отговор бързо се променя с редуцирането на бактериалния товар и потвърждава факта, че нивата на  $\text{PGE}_2$  рефлексират пародонталния статус. Освен това внушава целесъобразност на търсене на допълнителни терапии с цел инхибиция на  $\text{PGE}_2$  и така постигане на подобър оздравителен отговор.

## **6. Актуална концепция за терапията на възпалителните пародонтални заболявания**

Съвременните терапевтични стратегии на гингивита и пародонтита са базирани на актуалната концепция за етиологията и патогенезата на възпалителните пародонтални заболявания и включват основно антимикробен подход. Пародонталното лечение се планира обикновено в няколко последователни фази, които имат различна продължителност в зависимост от диагнозата и индивидуалните клинични характеристики и често нямат резки граници. Основната инициална пародонтална терапия се състои в механично пародонтално почистване, което включва **супра- и субгингивално премахване на калкулус и плака** и инструкции и обучение в персонален ефективен плакконтрол с цел елиминиране на бактериите и техните продукти от оралната среда и пародонталния джоб с нехирургичен или хирургичен подход. Продължителността и обема на процедурите на почистване са в зависимост от тежестта на заболяването и локалния статус. Следва реоценка, при която се оценява ефективността на нехирургичната терапия и на базата на постигнатото подобрене в инициалната терапия се планират процедурите на допълнителното третиране на пародонталния джоб с хирургични техники. **В условията на елиминирано възпаление и активност на джоба, при стабилни нива на аташман и кост се извършват ресторативните процедури за рехабилитация на дентицията.** Поддържащата пародонтал-

на терапия е интегрална част от лечението на възпалителните пародонтални заболявания, продължава до края на живота на дентицията и цели запазване на статуса на стабилен аташман чрез регулярен контрол на етиологичните и рискови фактори (36).

### **6.1. Ефективност на механичната пародонтална терапия**

Механичната терапия с премахване на плака и калкулус и персонален ефективен плак-контрол се счита за основна и ефективна конвенционална терапия на хроничния пародонтит (5,52,93,219). Антиинфекциозната нехирургична терапия е насочена основно към елиминиране на хроничното бактериално предизвикателство от субгингивалните микроорганизми и промяна в композицията на субгингивалната флора чрез механични подходи – **scaling and root planing (SRP)**. Пародонталното инструментирание включва машинно и ръчно третиране на зъбните повърхности за премахване на отлаганията и контрол на денталния биофилм. Публикувани са много изследвания, резултатите от които сравняват ефективността на машинното (с ултразвуков апарат с водно охлаждане или с абразивна суспенсия) и ръчно инструментирание (46,48,50,80,123,260). Данните показват, че и двата вида третиране на кореновите повърхности може да доведе до успешна механична пародонтална терапия. Съвременни автори предоставят доказателства, че ултразвуковото инструментирание е достатъчно ефективно в отстраняване на ендотоксина от кореновите повърхности и демонстрира по-висока ефективност на отстраняване на калкулус и разрушаване на биофилма в областите на засегнатите фуркации (89,94,117).

Като резултат на отстраняването на калкулуса и плаката, както и бактериалните продукти от пародонталната среда оздравяването се манифестира с подобряване на измерваните клинични параметри – **елиминира се или се редуцира възпалението** (кървене при сондиране), **намалява дълбочината на пародонталните джобове, редуцира се загубата на аташман** (печалба на аташман) и се **стопира загубата на поддържаща кост**. Оценката на резултатите, постигнати с инициалната терапия, е от критична важност за планиране на следващите етапи на пародонталното лечение. Обикновено реоценката с измервания на клиничните параметри се извършва поне 4 седмици или по-добре **3 месеца** след приключване на инициалната терапия (50, 290). Регистрацията на зъбната плака, кървене при сондиране, супурация, дълбочина на сондиране и загуба на аташман, измерени в шест места около всеки зъб, се сравняват с инициалните стойности за оценка на оздравяването в резултат на механичната терапия.

### 6.1.1. Ефективност върху възпалението

Има консенсус в литературата, че механичното отстраняване на плаката и калкулуса в повечето случаи на плак-асоцииран гингивит е ефективно за елиминиране на гингивалното възпаление до постигане на здрави гингивални тъкани при пародонт без загуба на аташман или до пародонтално здраве при редуциран пародонт (169,324). В активната фаза на лечение често механичният контрол на плаката е асистиран от химически агенти за инхибиция на плаката, което повишава ефективността на механичната терапия, особено в случаите на тежък гингивит и невисока ефективност на персоналното почистване в процеса на лечението. Изпитвани са и противовъзпалителни средства за допълнителна терапия с различни данни за тяхната ефективност (174).

Съществен клиничен параметър в оценката на резултатите от механичната терапия и като индикатор на резидуална активност при пародонтит е **кървенето при сондиране** (29,84,89,243,387). Има данни от различни проучвания, които варират по отношение на редукцията на кървящите при сондиране места в края на инициалната терапия. **Консенсусен доклад на Работна среща по Пародонтология от 1996г.** съобщава за редукция на местата с кървене при сондиране след механичната терапия – приети са критерии от **40% до 60%** (92). Даните от изследвания, в които се третират места с инициална дълбочина на сондиране между **4 mm** и **7 mm** с нехирургичен подход демонстрират средна редукция на кървенето при сондиране приблизително **50%** от инициалните стойности (54, 94, 118, 167, 170, 217, 222, 251, 323, 341, 370). По-нови данни показват, че е възможно и необходимо да се постигне **до 80% редукция** на кървящите при сондиране места след инициалната терапия (290). Ако се пренебрегне дълбочината на джоба, средната редукция на кървенето при сондиране от изследванията е **57%** в сравнение с инициалните стойности (89). В различните проучвания обхващат на данните за редукция на кървенето при сондиране варира от **6% до 64%** след първия месец, **12-80%** на третия месец и **12-87%** на 6-ия месец, като достига **37-87%** на 12-ия месец. **Широкият обхват и вариациите на данните в литературата внушават необходимост от допълнителни проучвания за ефективността на нехирургичната терапия върху гингивалното възпаление при пародонтит, оценена чрез редукцията на кървенето при сондиране.**

Клиницистите традиционно използват кървенето при сондиране за определяне на активността на пародонтита. Въпреки, че някои изследвания показват, че честото кървене при сондиране може да бъде използвано за предиктиране на бъдеща загуба на клиничен аташман, установена е слаба корелация между кървенето при сондиране и локалната прогресия на пародонтита (50). **Badarsten et al.** (50) съобщават за **13%** от местата, които показват кървене при сондиране при най-малко **75%** от **поддържащите визити**

в продължение на **12 месеца** след нехирургичната терапия, демонстриращи допълнителна загуба на аташман. В **60-месечен период** обаче **29%** от местата със **75%** честота на кървене при сондиране, показват загуба на клиничен аташман в сравнение с **14%** от всички изследвани места в същия интервал от време. Някои изследователи установяват коефициент на корелация между загубата на клиничен аташман (**повече от 2mm**) и повтарящо се кървене при сондиране по време на контролните визити в поддържащата терапия в **5-годишен период**, който варира между **0.2 и 0.4** (87,242). Поради установената слаба корелация между повтарящото се кървене при сондиране и загубата на аташман **Lang et al.** (215,243) приемат, че по-скоро липсата на кървене може да бъде критерий за стабилност отколкото присъствието на кървене при сондиране може да е достоверен индикатор за активност на заболяването и загуба на аташман. Засега изследванията не показват категорично установена корелация между кървенето при сондиране и риска от бъдеща загуба на клиничен аташман.

**Вижда се, че нехирургичната пародонтална терапия предиктивно редуцира нивата на възпаление и кървенето при сондиране. Това се приема за достоверен маркер на успеха на нехирургичната терапия при хроничен пародонтит.**

### **6.1.2. Ефективност върху дълбочината на сондиране**

Измерването на дълбочината на пародонталните джобове традиционно се използва в диагностиката на пародонталните заболявания. Дълготрайните промени в дълбочината на **PD** могат да са в резултат от промяна на нивото на гингивалния ръб и/или в резултат на промените, които настъпват в тъканите в дъното на джоба. **В последните години се смята, че е по-подходящо диагностиката да се фокусира върху събитията в дъното на джоба като ефект от лечението.** В резултат на щателното почистване на кореновите повърхности и стриктен персонален контрол на плаката от страна на пациента се наблюдава редукция на дълбочината на сондиране. С редуцирането на пародонталните джобове се променя средата по посока на по-малко благоприятна за реколонизация на пародонтопатогените в субгингивалното пространство. Освен това редуцираните пародонтални джобове създават условия за по-добро поддържане с професионалното почистване и по-добри възможности за персонален контрол на плаката в поддържащата фаза от терапията (142,178,253,372,379,435).

Редукцията на джобовете с нехирургичен подход е резултат от промени в тъканите, които настъпват с оздравяването в апикалната част на пародонталния джоб и в маргиналната гингива.

Хистологичните промени с редуциране на едема и васкуларизацията в маргиналната гингива рефлектират в ретракция на гингивалния ръб. Фено-

менът на редукция на инфламаторния инфилтрат и фиброзиране в съединителната гингивална тъкан води до повишена резистентност на тъканите в дъното на джоба и едновременно с формирането на дълъг свързващ епител се манифестира с коронарно преместване на нивото на сондиране (53, 146).

Много проучвания свързват степента на редукция на дълбочината на сондиране и печалбата на ниво на клиничен аташман с инициалните стойности на тези важни параметри. Този факт се демонстрира в повечето изследвания с разграничаване на степента на редукция на джобовете при инициална дълбочина на сондиране **1 – 3 mm** (плитки джобове), **4 – 6 mm** (умерени джобове) и **7 mm** и повече (дълбоки джобове), свързани с нефуркационни места (89,90,435). В много от проучванията, които отчитат ефективността на нехирургичната пародонтална терапия, са negliжирани факторите на връзката на джобовете с фуркационните места и пушенето, което може да обясни в известна степен вариациите в резултатите между отделните съобщения.

Оценката на клиничните промени в резултат на нехирургичната терапия би трябвало да се направи **не по-рано от 4 седмици** след края на терапията (103,216). Повечето изследвания показват, че по-големи промени в различните клинични параметри настъпват **в началните 1-3 месеца** след завършването на нехирургичната пародонтална терапия (49,100,216,341). Дълготрайни проучвания до **12-ия месец** са показали, че в резултат на дълготрайно матуриране на тъканите е възможно да настъпят малки подобрения в клиничните параметри и след третия месец, но остава непотвърдена клиничната значимост на тези подобрения.

**Прието е дълбоките резидуални джобове заедно с параметрите на възпалението да се използват при реоценката като индикатор за необходимост от по-нататъшно лечение на място-специфично ниво.** Едновременно с това в много изследвания се подлага на съмнение значимостта на тези индикатори в решенията за допълнителното третиране на джобовете и се препоръчва анализ в детайли. Например установените при **реоценката дълбоки джобове  $\geq 6$  mm** може да не са показател за неуспех от проведеното лечение, ако приблизително **75%** от тези места са показали намаляване на измерената дълбочината **с  $\geq 1$  mm** след извършеното инструментирание (83). Според някои проучвания предиктивната стойност на дълбоките резидуални джобове е **по-малка от 30%** при дълбочина на **PD  $\geq 7$  mm** (50,84). Този процент на предиктивност може да се увеличи **до 50%**, когато оценката на резидуалните джобове продължи и в поддържащата фаза на лечение т.е. извършва се през **следващите 3,5 – 5 г.** **Повечето автори са на мнение, че увеличаването на дълбочината на сондиране в кратки интервали има лоша до умерена предиктивна стойност.**

Установено е, че предиктивността на кървенето при сондиране, оценявано чрез често повтарящи се изследвания през **първите 12м.** след инициалната терапия, също е невисока – **само около 20%**, но ако честотата

на кървене при сондиране се комбинира или с голяма резидуална дълбочина, или с увеличаване на дълбочината на джоба в **следващите 3 години** след инициалната терапия, се установява предиктивна стойност от **50% до 70%**. Всъщност изглежда, че присъствието на тези традиционно използвани признаци в реоценката са с ограничена стойност при предиктирането на загубата на аташман. От друга страна е демонстрирано, че липсата на кървене може да е приложим предиктор за пародонтално здраве (243). Съществуват ограничени изследвания за това, доколко високият процент от остатъчните дълбоки джобове при реоценката може да корелира с висок процент на места с продължаваща загуба на аташман сред пациентите (86,266) В серия от изследвания на **Kalkwarf et al.** (217,218,220,221) с използване на дизайн на проучване с разделяне на устата (**split-mouth design**) е оценен отговора към четири различни модалности на лечение, включващи **scaling and root planning**. Получените клинични данни обобщават или потвърждават получени резултати от предишни обследвания след активна пародонтална терапия и период на поддържане от две години, и може да се сравняват с тях. Авторите заключават, че: **джобове  $\geq 5\text{mm}$** , свързани с еднокоренови зъби, показват по-голяма редукция на дълбочината на джоба и нивото на клиничен аташман в сравнение с джобовете на многокореновите зъби; обемът на редукция на дълбочината на джоба при сондиране е пряко свързан с измерената инициална дълбочина на джоба; местата с фуркационни увреждания в изследвания двегодишен период показват по-голямо увеличаване на дълбочината на джоба и загуба на аташман с сравнение с останалите места/зъби; очаква се местата при еднокоренови зъби да имат по-слаба тенденция към кървене в сравнение с многокореновите зъби, местата с по-голямата дълбочина на джобовете и местата с по-голямо натрупване на микробната плака; предполага се, че вестибуларните и лингвални повърхности на еднокореновите зъби ще демонстрират по-малко количество супрагингивална зъбна плака в сравнение с интерпроксималните или местата около многокореновите зъби.

Продължителните проучвания показват, че механичната нехирургична терапия репродуцируемо показва ефективност в редукцията на умерено дълбоки джобове (**4 до 6 mm**) и на дълбоки джобове  **$\geq 7\text{mm}$** . Обобщавайки данните от направените изследвания, средната редукция на джоба при умерено дълбоките джобове е **1.29 mm**, срещу **2.16 mm** при дълбоките джобове, като нивото на клиничен аташман и степента на отговора по отношение на редукция на дълбочината на джоба са директно свързани с инициалната дълбочина на джоба (46, 54, 170, 191, 251, 295, 326,327,347).

Въпреки, че някои изследвания съобщават за инициално по-голяма редукция на дълбочината при умерени до дълбоки джобове с хирургичен подход на почистване, тази редукция може и е била постигната и чрез **scaling and root planing**, като диференцирането между двата начина на третира-

не на джобовете загубва своята сигнификантна значимост във времето (191,251,252,253,327).

В резултат на дългогодишни наблюдения **Lindhe и Nyman (253,254,331)** внушават, че критичната детерминанта на пародонталната терапия не е избора на модалност на третиране на джобовете. **Авторите смятат, че ефективността на инициалната терапия се определя по-скоро от щателната обработка на кореновата повърхност и от нивото на лична орална хигиена на пациентите.**

Трябва да се подчертае, че повечето изследвания за ефективността на нехирургичната пародонтална терапия сравняват резултатите по фреквентност на данните или с промените в средните стойности на клиничните параметри, при който анализ в известна степен се загубват вариациите в индивидуалните места на всеки пациент. Следователно в планирането на дизайна на проучванията изборът за сравняване на данните от контролираните проучвания трябва да се направи между два подхода – **сравнение на база пародонтални места или на сравнение база пациенти.** (87,160,161).

### **6.1.3. Ефективност в подобряване на нивата на клиничен аташман**

Нехирургичната пародонтална терапия индуцира благоприятни промени в пародонталните тъкани, които се изразяват клинически в редукия на гингивалното възпаление, редукия на дълбочината на пародонталните джобове и печалба на клиничен аташман. Има данни, че степента на тези промени е свързана с параметрите на инициалните пародонтални дефекти (инициално измерената дълбочина на джобовете, вида на третираните зъби (премолари или молари), както и от присъствието на допълнителни фактори от средата като ниво на орална хигиена на пациентите и пушене. **Трябва да се знае също, че промените в дълбочината на джобовете и нивото на аташман в края на инициалната терапия са придружени от промени в позицията на маргиналната гингива и известна промяна в кристалната област на прилежащата алвеоларна кост.**

След като измерванията на основните пародонтални параметри с пародонтална сонда е основен метод за категоризиране на тежестта на пародонталното заболяване и оценка на отговора към терапията, основните съображения на клинициста са насочени към репродуцируемостта на тези измервания. Изследванията, съобразявайки репродуцируемостта на измерванията на нивата на клиничен аташман, показват, че разликите между повтарящите се отчитания могат да варират **между 1 mm и 2 mm (45, 47,79).** Това показва, че съществуват грешки в измерванията с пародонтална сонда, което означава, че данните трябва да бъдат внимателно интерпретирани, особено когато се регистрират малки промени в дълбочината на сондиране и нивата на клиничен аташман.

Въпреки, че измерванията на загубата на аташман с калибрирана пародонтална сонда е все още предпочитаният метод за оценка на пародонталната деструкция и отговора към лечението, промените в клиничните параметри в резултат на терапията трябва да се интерпретират в контекста на цялата клинична находка преди да се съобразят решенията за екстензиране на пародонталното лечение (57,85,209).

**В пародонталната литература са реферирани голям брой изследвания между 1979 и 2002г.** (89,90,410,414), които имат за обект оценка на ефективността на нехирургичната терапия на пародонтита. Използвани са традиционно прилаганите критерии на редукция на дълбочината на джоба и печалба на клиничен аташман за представяне на благоприятните промени в гингивата и периодонциума. Анализът диференцира данните за оздравяването за областта на немоларните и моларни места.

Резултатите от тези проучвания показват, че в премоларните области с инициална дълбочина на джоба **между 4 и 6 mm** нехирургичната пародонтална терапия води до средна редукция на дълбочината на джоба от **1.29 mm**, придружена със средна стойност на печалба на клиничен аташман от **0.55 mm** (79,164,170,207,216,251,262,295,326,378). Средната дълбочина на редукция на джоба варира от **0.30 mm** (409) до **2.1 mm** (207).

Средната стойност на промени в нивата на клиничен аташман в местата с инициална умерена дълбочина на джоба варира от загуба от **0.07mm** (191) до печалба от **1.20mm** (420). Периода на проследяване е от **1** (192) до **68 месеца** (170).

На местата с по-голяма инициална дълбочина на джоба ( $\geq 7\text{mm}$ ) нехирургичната пародонтална терапия резултира в редукция на дълбочината на джоба от **2.16 mm** (82,170,191,216,245,251,261,262,295, 326,353,378). В тези места авторите отчитат средна печалба на ниво на клиничен аташман **1.19 mm**. Средната редукция на дълбочината на джоба варира между **1.38 mm** (285) и **2.85 mm** (34), при средна печалба на аташман между **0.55 mm** (191) и **2.50 mm** (245) в същия период на наблюдение.

Резултатите показват, че в областта на моларите с диагностицирани  $F_2$  **фуркационни увреждания** и умерена инициална дълбочина на джоба **между 4 и 6 mm** нехирургичната пародонтална терапия води до средна редукция на дълбочината между **0.00 mm** (262) и **1.02 mm** (84,172). Средната стойност на промени в нивата на клиничен аташман в местата с инициална умерена дълбочина на джоба варира от загуба от **0.80 mm** до печалба от **0.28 mm** (262). Периода на проследяване е от **3** до **42 месеца**.

Повечето от изследванията показват, че на местата с по-голяма инициална дълбочина на джоба ( $\geq 7\text{mm}$ ) нехирургичната пародонтална терапия резултира в редукция на дълбочината на джоба от **0.00 mm** до **1.52 mm** (220). Средната стойност на промени в нивата на клиничен аташман варира между загуба от **0.50 mm** (295) до печалба от **0.84 mm** (220). Данните показват, че промените

в пародонталните тъкани след нехирургична пародонтална терапия са по-малко предвидими в местата на установени фуркационни увреждания при моларите в сравнение с премоларите. Пародонталният статус след нехирургично лечение в апроксималните области при моларите е отрицателно повлиян от наличието на дълбоки фуркационни дефекти в близост в сравнение с останалите места около многокореновите зъби (21,124). Този факт съвпада с данни от предишни изследвания, показващи неблагоприятна дълготрайна прогноза по отношение на местата с фуркационни увреждания при моларите (347,436).

Може да се направи заключение, че след провеждане на нехирургична пародонтална терапия, която е приета за **«златен стандарт»** при лечението на хроничния пародонтит, **се наблюдава редукция на гингивалното възпаление, редукция на дълбочината на пародонталните джобове и печалба на клиничен аташман**. Степента на тези промени е свързана с големината на наличните инициални дефекти и корелира с инициалната дълбочина на джоба и нивото на аташман; оздравяването се характеризира с промяна в позицията на маргиналната гингива и печалба на аташман.

Необходимо е да се отбележи, **че на място-специфично ниво използваните при реоценката клинични критерии имат ограничена диагностична значимост по отношение на предиктивност за бъдеща загуба на аташман**. Тези клинични критерии са по-полезни по време на дълъг период на проследяване на пародонталното заболяване. На ниво пациент може да се каже, че присъствието на високи пропорции на джобове с голяма резидуална дълбочина при реоценката показва предразположеност към бъдеща деструкция на пародонтални структури.

#### **6.1.4. Ефективност в зависимост от протокола на нехирургична терапия**

В последните години някои проучвания с обект ефективност на нехирургичната терапия сравняват резултатите от инициалното пародонтално лечение при почистване на плака и калкулус по метода на работа по квадранти с резултати, получени от лечение, базирано на хипотезата на пълното почистване на цялата уста (**“full mouth disinfection”**) (343). Концепцията на този протокол на механична терапия е базирана на находки, които показват, че оздравяването при последователното третиране на квадранти може да бъде компрометирано от реинфекция от нетретираните места (71,72). Авторите, които поддържат хипотезата за по-висока ефективност на механичната терапия с **“full mouth disinfection”**, изследват и допълнителния ефект на хлорхексидина в редукцията на микробния товар в инициалната терапия. Клиничните и микробиологични данни не са категорични в това, че приложението на хлорхексидина има голям допълнителен ефект при пациенти с добър стандарт на персонално почистване и препоръчват употребата му при

пациенти, които не постигат високо ниво на орална хигиена за целите на инициалното оздравяване (171,281,344).

Механичното почистване в цяла уста (**full-mouth scaling**), дезинфекция на цялата уста (**full-mouth disinfection**) и почистване по квадранти – всички подходи на механична терапия са показали приблизително еднаква ефективност в лечението на хроничния пародонтит (122). При всички подходи терапията на хроничния пародонтит е базирана на механичното отстраняване и контрол на субгингивалните бактерии от инфектираните коренови повърхности с цел да се стопира и контролира загубата на поддържаща кост и тъкани. Резултати от анализи на публикациите показват скромно предимство на механичното почистване в цяла уста и дезинфекцията на цяла уста в сравнение с конвенционалния **scaling and root planing** по квадранти (72,100,169). В клиничната практика решенията могат да се базират и на целесъобразността на лечебния график.

Днес обаче добре се познават ограниченията на самостоятелната нехирургична терапия при пародонтит. Знаят се проблемите при елиминиране на патогенните бактерии от пародонталната среда само чрез механичните подходи. Заедно с това доказателствата за бързо настъпваща реколонизация и фактът, че за по-голямата част от загубата на аташман и алвеоларна кост е отговорен организма чрез свръхпродукцията на деструктивни ензими и медиатори, **обосновават необходимостта от създаване на допълнителни терапии с цел подобряване на клиничния отговор към лечението.**

## 6.2. Допълнителни терапии с модулиране на отговора на организма

Модулиращата пародонтална терапия (**Host modulatory therapy**) се базира на концепцията, че е възможно да се редуцира тъканната деструкция и да се стабилизира пародонта чрез ограничаване или модифициране на деструктивните аспекти и/или стимулиране на протективните или регенеративни компоненти на отговора на организма (61,90,113,237,296,354). Модулиращата отговора на организма терапия включва системни или локални медикаменти, които са част от пародонталното лечение и се прилагат като допълнение към конвенционалната терапия със **scaling and root planing (SRP)**, или като част от хирургичното лечение. Интересът към използването на **HMT<sub>s</sub>** в лечението на пародонтита идва от по-доброто разбиране на патогенезата на пародонтита и осъзнаване на важността на отговора на организма в податливостта към заболяването и неговата прогресия (187,267,342). Прилагането на **HMT<sub>s</sub>** предлага придвижване на пародонталната лечебна стратегия към използване на нови лечебни методи за повишаване на ефективността на пародонталното лечение.

Понастоящем повечето терапевтични подходи са фокусирани върху това как отговора на организма може да бъде насочен в посока на контрол върху преко-

мерно изразеният локален инфламаторен процес. Много от аспектите на отговора на организма могат да бъдат обект на този вид терапия: например модифициране действието на протеолитичните ензими, като **матрикс-металопротеинази**, влияние **върху клетъчната активност**, както и промени в **екстрацелуларния матрикс**. Вероятно е в бъдеще повечето ефективни терапевтични подходи да включват сложни и синергистични модулиращи отговора на организма терапии в комбинация с конвенционалното лечение, имащо за прицел микробната етиология. Модулиращата отговора на организма терапия може да постави на ново ниво терапевтичните стратегии при пародонтит и да направи резултатите от лечението в по-голяма степен оптимални, предиктивни и стабилни.

Концепцията на модулиращата отговора на организма терапия при пародонтит предполага инхибиране на свръхпродукцията на деструктивни и проинфламаторни медиатори, при което се очаква модифициране на деструкцията на пародонталните тъкани (17,351,404). В модулиращата отговора на организма терапия (**host modulation therapy – HMT**) са изпитвани разнообразни системни и локални агенти: субантимикробни дози **doxycycline (SDD)** в продължение на три месеца са показали добри резултати в комбинация с **root planing**; използване на **бифосфонати**, които да инхибират активността на остеокластите като тяхната по-дълга употреба се дискутира, защото нараства рискът от костна некроза на големи участъци от алвеоларната кост; използването **системно или локално на НСПВС, емал-матриксни протеини, растежни фактори и костно-морфогенни протеини** (28,37,96,211,249).

### 6.2.1. Системно използвани агенти са:

**6.2.1.1. Бифосфонати** – действието им е насочено към подтискане на костната резорбция чрез нарушаване на остеокластната активност. Точният им механизъм на повлияване не е изяснен, но изследванията показват, че бифосфонатите се намесват в остеобластния метаболизъм и секрецията на лизозомни ензими (380,423). По-скорошни изследвания внушават, че бифосфонатите притежават антиколагеназни свойства (288). Способността им да модулират остеокластната активност е важно условие да се използват като допълнителна терапия в лечението на пародонтита. Изследванията са още в ранен стадий, но при експериментално предизвикан пародонтит на кучета, третирани с **бифосфонат – алендронат**, се установява сигнификантно увеличаване на костната плътност в сравнение с кучетата третирани с плацебо, доказва се и инхибиране на алвеоларната костна резорбция (129,350,380). При хора използването им резултира в подобряване на състоянието на костта и на нейната плътност (129).

**6.2.1.2. Doxycycline** в субантимикробни дози (**SDD**) е сравнително най-изученият агент в подходите на модулиращата терапия при пародонтит. **Periostat (doxycycline hyclate)** съдържа **20 mg doxycycline** и е одобрен за

допълнителна терапия към конвенционалната терапия със **scaling and root planing** при хроничен пародонтит. Медикаментът се приема 2 пъти дневно за 3 до 9 месеца на постоянна дозировка. Назначената доза от **20mg** има изразен терапевтичен ефект върху ензимите, цитокините и в остеокластната инхибиция. Направените изследователски проучвания не установяват анти-микробен ефект на **SDD** върху оралната флора или бактериалната флора в други части на човешкият организъм, но е идентифицирана клинична полза от използването му като допълнителна терапия към конвенционалното нехирургично лечение на пародонтита (154,155).

**6.2.1.3. Нестероидни противовъзпалителни медикаменти (НСПВС).** Установено е, че **НСПВС** подтискат простагландините, включително и **PGE<sub>2</sub>**, които се продуцират от неутрофилите, макрофагите, фибробластите и гингивалните епителни клетки в отговор на присъствието на липополизахаридите (**LPS**) от клетъчната стена на **Грам-отрицателните** микроорганизми като по този начин редуцират тъканното възпаление. Те намират своето приложение при третиране на болката, острите възпаления и различни хронични възпалителни състояния. Направени досега изследвания показват, че системното приемане на **НСПВС** като **indomethacin, flurbiprophen** и **naproxen** в тригодишен период сигнификантно забавят загубата на алвеоларна кост в сравнение с плацебо (81,375,417,432,433).

## **6.2.2. Локално използвани агенти за третиране на отговора на тъканите са:**

### **6.2.2.1. Емайл-матриксни протеини, растежни фактори и костно-морфогенни протеини.**

Тези модулиращи отговора на организма агенти са проучени по отношение на използването им при хирургични процедури не само за подобряване на оздравяването на хирургичната рана, но и за стимулиране регенерирането при костна загуба, периодонтален лигамент, цемент и възстановяване на цялостния пародонтален поддържащ апарат. Към тези агенти са включени емайл-матриксните протеини с представител **Emdogain**, костно-морфогенните протеини (**BMP-2** и **BMP-7**), растежни фактори като (**тромбоцитен растежен фактор, инсулино-подобен растежен фактор**) и тетрациклините.

### **6.2.2.2. Локално прилагани нестероидни противовъзпалителни агенти.**

Противовъзпалителното локално действие на **НСПВС benzydamine hydrochloride** не е напълно изяснено, предполага се стабилизиране на клетъчните мембрани и редукция на простагландиновата синтеза. Има данни, че

приложен локално, **benzydamine hydrochloride** се концентрира във възпалените тъкани като стабилизира клетъчните мембрани и инхибира освобождаването на отговорните за стимулирането на възпалителния процес медиатори. Известно е, че **benzydamine hydrochloride** редуцира продукцията на простагландини, индуцирани от **IL-1 $\beta$**  и **TNF- $\alpha$**  в гингивалните тъкани, и така намалява интензитета на гингивалното възпаление, което оправдава интереса към този агент като допълнително лечение при плак-асоциираните гингивити.

Данните от проведени изследвания доказват добър ефект на **НСПВС ketorolac** като активно вещество във вода за уста и способността му сигнификантно да инхибира прогресирането на костната загуба при хроничен пародонтит. Доказана е при клинични изследвания добра локалната абсорбция и на **НСПВС Flurbiprofen**. Аплицирането му 2 пъти дневно за период от 17 дни може да инхибира тежестта на възпалението при експериментален гингивит. Установено е, че при използването на **0.3% acidum acetylsalicylicum** топикално при експериментален гингивит на хора се отчита сигнификантно значима редукция на гингивалното възпаление и на количеството кревикуларна течност.

## 7. Съвременни данни за ефективността на НСПВС в лечението на пародонталните заболявания

Едновременно с натрупването на доказателства за важността на отговора на организма в развитието на пародонталните заболявания в литературата се намират данни за ефективност на нестероидните противовъзпалителни средства в превенцията и забавянето на загубата на пародонтални тъкани при животни и хора с пародонтит. Обсъжда се потенциалната апликация на тези агенти в клинични проучвания с цел да се получат достатъчно доказателства за тяхната ефективност и последващо включване в конвенционалната терапия на хроничния пародонтит.

Нестероидните антиинфламаторни медикаменти имат способността да инхибират продукцията на простагландини от резидентните и инфламаторни клетки, включително **простагландин E<sub>2</sub>**, който се приема като ключов медиатор в деструкцията на алвеоларната кост при пародонтит (133,303,400,405).

Много епидемиологични и клинични проучвания показват добър ефект от допълнителното приложение на **НСПВС** в лечението на възпалително – деструктивните заболявания на пародонта (13,55, 56,185,186,202, 356, 419).

Намалените нива на проинфламаторни медиатори след употреба на **НСПВС** могат да ограничат модулираната от организма костна деструкция, наблюдавана при пародонтита. При пациенти на такава медикация са регистрирани по-ниска степен на гингивално възпаление, редуциране дълбочината на пародонталните джобове, ограничена загуба на аташман, ефективно подтискане загубата на алвеоларна кост, нормализиране на локалните нес-

пецифични защитни фактори и намаляване на рецидивите след лечение в сравнение с пациенти, които не са приемали **НСПВС** по време на пародонталната терапия (56,61,62,197,268,364,366).

Днес съществуват **повече от 50 вида** нестероидни противовъзпалителни средства. На Световния фармацевтичен пазар **НСПВС** заемат **IV място** след антибиотиците, сърдечно-съдовите и психотропни медикаменти (12). **НСПВС** се откриват в циркулацията между 30-60 мин. от приемането им, като повечето достигат максималната си концентрация на 2-ия до 4-ия час. След резорбцията в стомашно-чревния тракт, те се свързват обратимо главно с албуминовата фракция на белтъчните молекули (специално киселите **НСПВС** се свързват с лизил-амино групата). Поради това те могат да изместят от местата им за свързване други медикаменти, което води до значително увеличаване на несвързаната им активна част и предизвика усилване на клиничния ефект или проява на странични действия от предозиране. Такава възможност съществува при прилагането на **НСПВС** и: кумаринови антикоагуланти, сулфонамиди, нелидиксова киселина, орални антидиабетични средства и др. (3,25).

**НСПВС** действат предимно върху механизма на т.нар. **”каскада на арахидоновата киселина”**. Ефективността им се реализира в огнището на възпаление, като директно се блокира ензима **циклооксигеназа (COX)**, отговорен за превръщането на арахидоновата киселина в ендопероксиди (**PGG<sub>2</sub>**, **PGH<sub>2</sub>**), а от тях и получаването на медиаторите на възпаление – простагландини (**PGE<sub>2</sub>**), простациклин (**PGI<sub>2</sub>**), тромбосани (**TxA<sub>2</sub>**, **B<sub>2</sub>**), а под действието на ензима **липооксигеназа (LOX)** – левкотриени (**LTB<sub>4</sub>**) и други медиатори, като тумор-некротичен фактор- $\alpha$  (**TNF –  $\alpha$** ), интерлевкин (**IL-6**) и др. (12,127,143,284,305,315).

През последните години се използват **НСПВС**, селективно подтискащи един от 2-та изоензима на циклооксигеназата (**COX-1** или **COX-2**). Циклооксигеназа-1 (**COX-1**) участва във физиологичната продукция на метаболитите на арахидоновата киселина, хомеостазата на стомашната лигавица и на тромбоцитите, докато циклооксигеназа-2 (**COX-2**) е активна след стимулиране на различни цитокини, растежни фактори и липополизахариди, като така индуцира продукцията на големи количества простагландини, което води до увеличаване на съдовия пермеабилитет, локален оток и болка. Поради това инхибирането на **COX-2** чрез селективни **COX-2 НСПВС**, резултира в по-голяма редуция на възпалението. Изследователите обсъждат, че използването на **селективни COX-2 инхибитори** предлага възможности за повлияване на пародонталното възпаление без причиняване на странични ефекти за организма, наблюдавани след по-дълга употреба на неселективните **НСПВС**. Има и предварителни проучвания, които идентифицират, че **селективните COX-2 инхибитори** могат да забавят алвеоларната костна загуба при животински модели на пародонтит и да модифицират продукцията на простагландини в човешките пародонтални тъкани. Налице са данни, че съвременните **селектив-**

ни **COX-2** инхибитори **Aulin<sup>®</sup>** и **Meloxicam** осигуряват допълнително подтискане на колагеназа-2 (**MMP-8**) в кревикуларната течност, което намалява риска от прогресиране на пародонталното заболяване (75).

**Действието на НСПВС се проявява основно чрез следните фармакологични механизми:**

- стабилизиране на лизозомните мембрани;
- инхибиране на хиалуронидазата (най-изразено при профените и по-слабо при пиразолиновите производни);
- подтискане миграцията и адхезията към ендотела на кръвоносните съдове на полиморфоядрените неутрофили и моноцити ;
- подтискане на фагоцитозата;
- антагонизиране действието на цитокините, биогенните амини и други медиатори на възпалението – тромбоксани, простаглицлини и левкотриени (12,202,405).

**7.1. Механизмите на действие на съвременните селективни инхибитори на COX-2 като Nimesulide включват още:**

- подтискане продукцията на супероксидни йони, получени от неутрофили и моноцити чрез подтискане на **протеин-киназа С** и **фосфодиестераза тип-IV**. **Nimesulide** не въздейства върху **протеин-киназа С**, но ако се добави към неутрофилните левкоцити преди стимулирането им, подтиска преминаването ѝ през плазмените мембрани (60,131,190,313,345).
- **Nimesulide** има способност значимо да редуцира синтеза на колагенази (**MMP**) в кревикуларната течност при възпаление и при стимулация *in vitro* с **IL-1** (55,56,247).
- **Nimesulide** предотвратява брадикинин- и цитокин-индуцираната хипералгезия чрез подтискане на **tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )** (55,60,300,345). Установено е, че брадикинин-индуцираната хипералгезия се потенцира от **TNF- $\alpha$** , който води до освобождаването и на други цитокини. **Nimesulide** няма директен ефект върху брадикинин- и цитокин-индуцираната хипераналгезия, но подтиска освобождаването на **TNF- $\alpha$** , отговорен за освобождаването на тези медиатори.
- редуцира освобождаването на хистамин и тромбоксан в кръвта, както и на **тромбоцит активирация фактор** – мощен медиатор, водещ до засилване на възпалителния отговор, включващ левкоцитите. Инхибирането им от **Nimesulide** се свързва с подтискане на **фосфодиестераза тип IV**. **Nimesulide** инхибира освобождаването на хистамин от мастните клетки, в следствие на което е по-малко алергогенен и удобен за

приложение при свръхчувствителни пациенти. (318,416).

- има данни за осъществяване на редуция на ефекта на левкотриените –  $LTB_4$ . Факт е, че тяхната продукция се влияе от продукцията на хистамин, който се инхибира от **Nimesulide** (318).

За **COX-2** инхибитора **Nimesulide** е характерно, че принадлежи към класа химични съединения, известни като **сулфонанилиди**.

Химичната му формула е **(N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)-methane sulfonanilide)**, и неговият активен метаболит е **(4-nitro-2-(4'-hydroxyphenoxy)-methan sulfonanilide** (55,56,60,381).

При употребата на **класическите НСПВС** са установени някои странични прояви, свързани с улцерогенното им действие и намаления протективен ефект на простагландините от **група Е** върху стомашната лигавица. Най-често срещаните прояви от страна на стомашно-чревния тракт са: гадене, диспепсия, диария. По-рядко се наблюдава миелотоксичност и хепатотоксичност (2,26,35,116,330). Ето защо не е препоръчително тяхното приложение при чернодробни заболявания, хеморагична диатеза, язвена болест и колит (2). Описани са и фоточувствителни реакции, водещи до намаляване на количеството хемоглобин в еритроцитите (25). Понякога е възможно да се наблюдават и кожни прояви – от слаб обрив, сърбеж и уртикария до по-сериозни алергични реакции.

Усилията на изследователи от различни специалности са насочени към изпитване на агент, който да достави ефективната доза от **НСПВС** с минимални странични ефекти. Прегледът на литературата показва наличие на експериментални и клинични изследвания, които проучват ефекта от **системното и локално приложение на НСПВС** при гингивит и пародонтит. Различни представители на **НСПВС** са изпитвани за ефективност по отношение на гингивалното възпаление при гингивит и пародонтит, както и за допълнителна ефективност в стопирането на костната загуба и прогресията на пародонтита. Публикуваните в тази област обзори, експериментални и клинични изследвания са реферирани в таблици, като са представени резултатите от досегашното приложение на **НСПВС** в лечението на гингивита и пародонтита.

## **7.2. Приложение на НСПВС в лечението на пародонталните заболявания.**

### **7.2.1. Анализ на литературните обзори (таблица 1).**

**Таблица 1** представя публикувани литературни обзори върху подхода на модулиране на отговора на организма и обосновка на приложението на **НСПВС** в лечението на пародонталните заболявания.

Таблица 1	Литературни обзори върху подхода на модулиране на отговора на организма и обосновка на приложението на НСПВС в лечението на пародонталните заболявания	
Автори	Литературен източник	Резултати
Vane R.	Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. <i>Nature</i> , 1971; 231-232 (413).	Прилаган е неселективния <b>COX</b> инхибитор – <b>Ibuprofen</b> . Установява се, че <b>Ibuprofen</b> повлиява кининовата и хистаминовата система на възникналата възпалителната реакция. Доказва се ролята на <b>Ibuprofen</b> при възпрепятстване на окислителното фосфорилиране на митохондриите, като ефекта от това се изразява в подтискане на възпалението вследствие редукция на енергията, необходима за неговото поддържане.
Waite IM., CA. Saxton, A. Young, M. Corbet	The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti – inflammatory drugs. <i>J Periodontal Res</i> , 1981; 100-108 (419).	Изследването сравнява пародонталния статус на индивиди с ревматологични заболявания, приемащи нестероидни противовъзпалителни средства за период от 1 година ( <b>тест група</b> от 22 човека), с индивиди, неприемащи <b>НСПВС (контролна група</b> също от 22 човека). В <b>тест групата</b> са установени сигнификантно значими по-ниски стойности на гингивалният индекс и по-плитки джобове в сравнение с контролната група. Наблюдава се и тенденция към по-малка загуба на аташман в тест групата в сравнение с контролната група. По-малката загуба на аташман в тест групата може да се отнася до подтискане на простагландиновата синтеза от нестероидните противовъзпалителни средства.
Yazdi M., S. Cobble, ME. Nimni, SE. Schonfeld	Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on demineralized bone-induced bone formation. <i>J Periodont Res</i> 1992; 27:28-33 (439).	Последен е отговора към прилагането на различни дози <b>НСПВС</b> при ектопично костно образуване, индуцирано след имплантиране на деминерализиран костен матрикс ( <b>DBM</b> ) при плъхове. Наблюдава се увеличено костно образуване при използването на <b>Acetaminophen</b> (50mg/kg), <b>Acetylsalicylic acid</b> (50 mg/kg) и <b>Ibuprofen</b> (50mg/kg). <b>Indomethacin</b> (4mg/kg) и <b>Piroxicam</b> (4mg/kg) показват инхибиращ ефект. <b>Flurbiprofen</b> не показва сигнификантно значимо повлияване на костното образуване. От друга страна при плъховете, третиран с <b>НСПВС</b> , след имплантирането на <b>DBM</b> не се наблюдава ефект върху образуването на кост.

Вероятно критична е продължителността на използване на съответните агенти, като се знае че ранните стадии на образуването на кост могат да се повлияват и променят от метаболитите на арахидоновата киселина.

<p><b>Howell TH, RC. Williams</b></p>	<p><b>Non steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. Critical Reviews in Oral Biology and Medicine, 1993; 4(2): 177-196 (202).</b></p>	<p>Този обзор разглежда механизмите на първите имуноинфламаторни отговори на организма, въвлечени в пародонталното заболяване. При пародонталното заболяване <b>простагландини</b>, <b>простациклинит</b> и <b>тромбоксани</b> и <b>левкотриени</b>, са тясно свързани с гингивалното възпаление и алвеоларната костна резорбция (El Attar 1978; Williams 1987,1990; Seymour and Heasman 1988). Разгледаният обзор се разделя на три основни части. <b>Първата част</b> включва проучвания от почти две десетилетия относно ролята на простагландините в патогенезата на пародонталните заболявания. Данните са събрани от изследвания на тъканни култури и от измервания на нивата на простагландините в гингивалните тъкани. <b>Втората част</b> е от последното десетилетие и е свързана с проучване на ефекта от приложението на <b>НСПВС</b> като инхибитори на простагландините при естествен и експериментален пародонтит на животни и при клинични изследвания на хора. <b>В третата част</b> е отделено внимание на бъдещите перспективи, свързани с приложението (системно и топикално) на <b>НСПВС</b> в терапията на пародонталните заболявания.</p>
<p><b>Johnson NW, MA. Curtis</b></p>	<p><b>Preventive therapy for periodontal diseases. Adv Dent Res, 1994; 8(2):337-348 (212).</b></p>	<p><b>НСПВС</b> са инхибитори на простагландиновата синтеза. Повишените нива на <b>PGE<sub>2</sub></b> в криварната течност се приемат за предиктор на последваща загуба на аташман. Ефективността на <b>НСПВС</b> при пародонтит е изследвана в експерименти с животни и в клинични изследвания при хора. Установено е при модел на пародонтит на кучета, че синтезата на простагландините може да се подтисне чрез системно назначаване на <b>Ibuprofen</b> 4 mg/kg и <b>Flurbiprofen</b> 0.3 mg/kg (Williams et al.1988), което забавя загубата на алвеоларна кост. Проведените клинични изследвания на хора са също толкова окуражаващи, както при животните. Още през 1980г. е установено, че при пациенти с ревматологични заболявания, получаващи регулярно <b>НСПВС</b>, се отчита по-малка загуба на аташман и алвеоларна кост в сравнение с контролна група хора (Waite et al.1981; Feldman et al. 1983). Системното приемане на <b>Flurbiprofen</b> (100 mg/дневно) подтиска развитието на експериментален гингивит на хора (Heasman and Seymour 1989), а използването на <b>Flurbiprofen</b> в по-високи дози (800mg/дневно) подобрява отговора на пациентите към <b>scaling and root planing</b>. Съответстващо на резултатите, получени при изследванията на животни, по продължителните изследвания при хора с хроничен пародонтит показват по-малка загуба на алвеоларна кост при системно приемане на <b>Flurbiprofen</b> (Jeffcoat et al.1988).</p>

<p><b>Dionne RA., Ch. Berthold</b></p>	<p>Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. Crit Rev Oral Biol Med, 2001; 12(4):315-330 (116).</p>	<p>Отразен е интересът към използването на различни фармакотерапевтични агенти като допълнение към лечението на пародонталните заболявания. <b>НСПВС се използват за модифициране на отговора на организма в патогенезата на пародонталните заболявания.</b> Акцентуира се върху факта, че простагландините са свързани с гингивалното възпаление и алвеоларната костна загуба. Метаболитите на арахидоновата киселина са потенциалните стимулатори на костната резорбция (Raisz et al.1979; Dewhirst 1984; Neuman and Raisz 1984). Цитирани са проучвания които показват, че <b>НСПВС</b> могат да ограничават костната загуба при пародонтит сигнификантно, както при модел на животни, така и в клинични изследвания при хора (Williams et al.1989; Jeffcoat et al.1995; Puette et al.1997). Както системното приемане на <b>НСПВС</b>, така и топикалното им използване води до редукция на тежестта на гингивалното възпаление и намаляване на нивата в кревикуларната течност на <b>простагландин E<sub>2</sub></b> и <b>левкотриен В<sub>4</sub></b> по пътя на инхибиране на <b>СОХ-1</b> и <b>СОХ-2</b> ензимите (Johnson et al.1990; Neasman et al.1993). Подкрепена е хипотезата, че продуктите, получени от метаболизма на арахидоновата киселина, имат значение за патогенезата на гингивалното възпаление и алвеоларната костна загуба. Медиаторите, отговорни за възпалението в меките тъкани и прилежащите костни структури, могат да бъдат подтиснати от <b>НСПВС</b> с възможност да се влияе върху клиничните изяви на пародонталното заболяване.</p>
<p><b>Tipton DA, JC. Flynn, SH. Stein, M. Dabbous</b></p>	<p>Cyclooxygenase-2 inhibitors decrease interleukin-1β stimulated prostaglandin E<sub>2</sub> and IL-6 production by human gingival fibroblasts. J Periodontol 2003; 74:1754-1763 (405).</p>	<p>Обект на това изследване е ефекта на <b>СОХ-2</b> инхибиторите върху количествата на <b>PGE<sub>2</sub></b> и <b>IL-6</b>, получени при стимулирането на гингивалните фибробласти чрез <b>IL-1β</b>. Изследвани са гингивални фибробласти от здрави пациенти и от пациенти с тежък генерализиран пародонтит, култивирани с или без <b>IL-1β</b> за 24 часа. Добавени са още неселективният <b>СОХ-1</b> инхибитор <b>Indomethacin</b> и селективните <b>СОХ-2</b> инхибитори <b>Celecoxib</b>, <b>Rofecoxib</b> и <b>NS-398</b>. Установява се, че всички <b>СОХ</b> инхибитори притежават дозо-зависимо подтискане на количеството на стимулирания от <b>IL-1β</b> <b>PGE<sub>2</sub></b>, при повече от <b>90%</b> от всички клетъчни линии (<math>p \leq 0.0001</math>). Селективните <b>СОХ-2</b> инхибитори имат около <b>60%</b> дозо-зависимо подтискане на стимулирания от <b>IL-1β</b> <b>IL-6</b> при всички клетъчни линии (<math>p \leq 0.0003</math>). Резултатите от това изследване показват, че прилагането на <b>СОХ-2</b> инхибиторите има значение за контролирането на продукцията на <b>IL-6</b> и <b>PGE<sub>2</sub></b> от фибробластите при пациенти с тежък пародонтит.</p>

<p>Research, science and therapy committee of the Americ Academy of Periodontology</p>	<p>Informational Paper: Modulation of the host response in periodontal therapy. Academy report. J Periodontol 2002; 73 (4): 460-470 (354).</p>	<p>Реферирани са статии от литературата, които показват съвременните познания за важността на отговора на организма на развитието на възпалителните пародонтални заболявания. Акцентуира се върху изследваните съвременни подходи на третиране с цел модулиране на инфламаторния отговор на организма и редукция на деструктивните процеси. Цитирани са статии с резултати от приложението на различни видове нестероидни прогиповъзпалителни агенти, които предоставят доказателства за ефективност на различни фармацевтични форми – топикално и системно, в редукцията на възпалението и костната загуба при животни и хора.</p>
<p>Van Dyke TE. &amp; CN. Serhan</p>	<p>Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. J Dent Res, 2003; 82(2) 82-90 (411).</p>	<p>Ацетил-салицилова киселина поддържа простагландините (PG) и дава начало на ендогенното генериране на 15-епимерен липоксин (15-epi-LXA4) по пътя на ацетилизирането на COX-2, който липоксин е с доказано <i>in vivo</i> противовъзпалително и анти-пролиферативно действие в местата с възпаление.</p>
<p>Salvi GE., NP. Lang</p>	<p>The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. Current Pharmaceutical Design, 2005; 11:1757-1769 (366).</p>	<p>Обект на този обзор, в който са включени публикувани статии на английски от декември 2003г., са неселективните и селективни НСПВС и ефекта от използването им в лечението на пародонталните заболявания. От групата на неселективните COX-1 инхибитори са разглеждани Aspirin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Naproxen и Piroxicam. Селективните COX-2 инхибитори са представени от нова група фармацевтични продукти, наречени coxibs, която включва Meloxicam, Etorolac, Celecoxib и Nimesulid. Получените данни от експериментите с животни и клиничните изследвания установяват, че неселективните и селективни НСПВС водят до стабилизиране на пародонталното състояние чрез редукция на загубата на алвеоларна кост като ефектът от прилагането намалява след прекратяване на използването им. Въпреки обещаващите резултати от използването на НСПВС, засега няма категорични данни от по-продължителни изследвания. Бъдещи проучвания ще са от полза за детерминиране на терапевтичния ефект от допълнителното им използване в лечението на пародонтита.</p>

7.2.2. Изпитани НСПВС в модифициране на отговора на организма и лечението на пародонталните заболявания		Резултати
Група НСПВС	Литературен източник	Режим на при- ложение
Производ- ни на сали- циловата киселина (салицила- ти)	<b>David K., K. Koszeghy R. Vadovinas, T.Kawai, T. Howell, N.Karimbux.</b> The effect of Aspirin on gingival crevicular fluid levels of inflammatory and anti-inflammatory mediators in patients with gingivitis. J Periodontol 2007; 78: 1620- 1626(106).	<b>1 път дневно по 81mg или 1 път дневно по 325 mg за 7 дни</b>
Производ- ни на сали- циловата киселина (салицила- ти)	<b>Flemming TF, Rumetsch M., Klaiber B.</b> Efficacy of systemically administered acetylsalicylic acid plus scaling of periodontal health and elastase alpha-1 proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid. J. Clin. Periodontal 1996, 23(3);Pt.1: 153-159 (141).	<b>3 пъти по 500 mg Aspirin за 21 дни</b>

Установено, че повечето от медиаторите на възпаление в **GCF** не показват сиг-  
нификантно доловима промяна след използването на **Aspirin** в 2-те различни кон-  
центрации за период от 1 седмица, но тенденцията на нарастване на количеството на  
асоциираният с **Aspirin-15-epi-LXA<sub>4</sub>** в **GCF** може да е обяснение за нарастването на  
кървенето при сондиране (**ВОР**).

Изследвани са 30 пациента с нелекуван умерен до тежък генерализиран хроничен  
пародонтит в продължение на три месеца. Използвани са 4 режима на лечение: 1)  
каузална механична терапия и приемане на **500 mg acetylsalicylic acid (SRP и ASA)**;  
2) каузална механична терапия и приемане на **placebo** таблетки (**SRP и placebo**); 3)  
приемане само на **ASA – 500 mg** и 4) само **placebo** (контрола). Стойностите на **PI, GI,  
ВОР, CAL** и концентрация на **elastase- $\alpha_1$ -proteinase** инхибитор в **GCF ( $\mu\text{g/ml}$ )** са с  
малки разлики между отделните групи пациенти. **Сигнификантна редукция** на ко-  
личеството зъбна плака се отчита в групата, получаваща лечение чрез **SRP** и групата,  
получаваща **ASA** и **SRP (p<0.001)**. Регистрирането на гингивалното възпаление във  
всички групи без контролната показва редукция на средните стойности на **GI** и **ВОР**  
за периода на изследването.

Във всички групи без контролната се отчита редукция на **PD** и на загубата на агаш-  
ман. Ефектът от използването на **ASA**, както и ефекта от механичната терапия се  
състои в **сигнификантно значима редукция** на дълбочината на **PD (p<0.001)**. Ефек-  
та само на **SRP** показва сигнификантно значимо повишаване на измерените нива на  
клиничен агашман (**p<0.001**). Установеният допълнителен ефект на **ASA** се изразява  
в постигането на **сигнификантно значима редукция** на концентрацията на **еласта-  
за  $\alpha_1$ - протеиназен** инхибитор в кревikuларната течност (**p<0.01**).

Производни на салициловата киселина (салицилати)	<p><b>Flemming GF., Z.Funkenhauser, M.Newman, K.Korffman, B.Klaiber.</b> Adjunctive supragingival irrigation with acetylsalicylic acid in periodontal supportive therapy. J Clin Periodont 1995;22(6):427-433(140).</p> <p><b>Reiff RL., CL. White, DN. Deines.</b> Clinical evaluation of gingival inflammation following use of buffered aspirin and buffer-only rinses. Quintessence Int, 1988; 19: p.33( 352).</p> <p><b>Nyman S., H. Schroeder, J. Linde.</b> Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. J Periodontol 1979; 50(9): 450-461(297).</p>	<p><b>0.3% acidum acetylsalicylicum 2 пъти дневно за 3-4 седмици</b></p>	<p>Това внушава, че сигнификантно повишени нива на <b>PGE<sub>2</sub></b> (Offenbacher et al.1986) и на <b>еластаза</b> (Palkanis et al.1992; Armitage et al.1994) в кревикуларната течност са <b>индикатор на активност на пародонталното заболяване и прекурсори на бъдеща загуба на агашман.</b></p> <p>Комбинирането на различни терапевтични подходи с подтискане на деструктивните компоненти на имунният отговор посредством допълнителното използване на <b>НСПВС (acetylsalicylic acid системно)</b> може да резултира в по-висока ефективност на лечението на пациенти с умерен и тежък генерализиран пародонтит.</p>
Производни на салициловата киселина (салицилати)	<p><b>0.3% acidum acetylsalicylicum 2 пъти дневно за 3-4 седмици</b></p>	<p><b>0.3% acidum acetylsalicylicum 2 пъти дневно за 3-4 седмици</b></p>	<p>Оралните иригации с вода или <b>0.3% на ASA (acetylsalicylic acid)</b> показват благоприятен ефект върху параметрите на пародонтита, но не са получени убедителни доказателства за допълнителна ефективност на <b>ASA</b> върху пародонталното здраве в поддържащата терапия.</p>
Производни на салициловата киселина (салицилати)	<p><b>0.3% acidum acetylsalicylicum 2 пъти дневно за 3-4 седмици</b></p>	<p><b>0.3% acidum acetylsalicylicum 2 пъти дневно за 3-4 седмици</b></p>	<p>Авторите установяват, че при експериментален гингивит на хора използването на <b>0.3% acidum acetylsalicylicum</b> топикално се отчита сигнификантна редукция на гингивалното възпаление и на количеството кревикуларна течност.</p>
Производни на индолетната киселина	<p><b>0.3% acidum acetylsalicylicum 2 пъти дневно за 3-4 седмици</b></p>	<p><b>indomethacin 1.0 mg/kg 2 пъти дневно за 28 дни</b></p>	<p><b>Indomethacin</b> при експериментален пародонтит на животни инхибира освобождаването на простагландини от активираните <b>PMN</b>, левкоцити и макрофаги, което се манифестира като редукция на остеокластната активност и рефлектира в редукция на костната резорбция. Установен е <b>in vivo</b> ефект от прилагането на високи дози <b>Indomethacin</b>, изразяващ се в редукция на едема на тъканите чрез инхибиция на някои от съдовоактивните медиатори. При експериментален пародонтит на кучета <b>Indomethacin</b> инхибира степента на възпалителната реакция и намалява загубата на агашман и алвеоларна кост.</p>

Производни на индолоцетната киселина	<p><b>Williams RC., S. Offenbacher, MK. Jeffcoat, TH. Howell, CM. Hall, P. Goldhaber.</b> Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: effect on crevicular fluid arachidonic acid metabolites compared with effect on alveolar bone loss. J Periodont Res <b>1988</b>; 23:134-138(429) &amp;</p> <p><b>Offenbacher S., RS. Williams, MK. Jeffcoat, TH. Howell, MA. Smith.</b> Effect of NSAID<sub>s</sub> on beagle crevicular fluid, cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. J Periodontal Res, 1992; 27: 207-213(304).</p>	<p><b>indomethacin</b> <b>1.0 mg/kg за 12 месеца</b></p>	<p><b>Indomethacin</b>, използван системно при животни, показва статистически значима инхибиция на нивата на <b>PGE<sub>2</sub></b>, <b>PGF<sub>2α</sub></b> и тромбоксан <b>TrB<sub>2</sub></b> в кревикуларната течност. Едновременно с това се установява рентгенографски по – малка загуба на кост.</p>
Производни на индолоцетната киселина	<p><b>Weaks-Dybvig M., F. Sanavi, BR. Rifkin.</b> The effect of indomethacin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. J Periodont Res <b>1982</b>; 17: 90-100 (422).</p>	<p><b>indomethacin</b> <b>5.0 mg/kg за 14 дни</b></p>	<p>При използването на <b>Indomethacin 5mg/kg</b> за 2 седмици в експериментален модел на пародонтит на маймуни се наблюдава сигнификантна инхибиция на загубата на алвеоларна кост и подтискане нарастването на остеокластна плътност при групата животни, третирана с <b>Indomethacin</b> в сравнение с контролната група животни.</p>
Производни на пропионовата киселина (профени)	<p><b>Rosin M., S. Kähler, M.Hessler, A. Kuhr, T. Kocher.</b> The effect of dexibuprofen mouth rinse on experimental gingivitis in humans. J Clin Periodontol <b>2005</b>; 32: 617-621(358).</p>	<p><b>1.5% 15 ml 3 пъти дневно за 1 мин. за 8 дни</b></p>	<p>Установен е статистически достоверно по-добър орално-хигиенен статус при третираните с <b>Dexibuprofen</b> пациенти в сравнение с плацебо-групата. Отчетеният индекс за плака (<b>QHI</b>) е със сигнификантно по-ниски стойности (<b>p=0.019</b>) в групата с <b>Dexibuprofen</b>. Авторите не установяват статистически значима разлика в гингивалния статус между групата с <b>Dexibuprofen</b> и плацебо-групата (<b>p=0,240</b>).</p>

Производни на пропионовата киселина (профени)	Hersh VE., FB.Hammond & AA.Fleury. Antimicrobial activity of flurbiprofen and ibuprofen in vivo against six common periodontal pathogens. Journal of Clinical Dentistry, 1991; 3:1-5(188).	125-500 µg	Авторите потвърждават установения антиплаков ефект на <b>Ibuprofen</b> . Те доказват <b>антимикробен ефект на Ibuprofen</b> към <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Wolinella recta</i> и <i>Eikenella corrodens</i> в <b>доза от 125-500 µg</b> .
Производни на пропионовата киселина (профени)	Taiyeb TB, IM. Waite. The effect of systemic ibuprofen on gingival inflammation in humans J Clin Periodontol 1993; 20:723-728(399).	<b>ibuprofen</b> <b>200 mg 4 пъти дневно за 14 дни</b>	Съобщава се за статистически значима редукция на гингивалното възпаление при системна допълнителна терапия с <b>Ibuprofen</b> . Гингивалният индекс в групата на <b>Ibuprofen</b> от <b>0.74</b> се редуцира до <b>0.26</b> докато в контролната група средните стойности на <b>GI</b> от <b>0.91</b> се редуцират до <b>0.31</b> . Измерените средни стойности на <b>PD</b> в групата с <b>Ibuprofen</b> в края на периода са <b>2.2-2.5 mm</b> , съпоставени с измерени средни стойности на <b>PD</b> в контролната група от <b>2.8-3.0 mm</b> . Получените данни от това изследване са в подкрепа на предишни такива по отношение на ползата от прилагането на <b>НСПВС</b> системно. <b>Демонстрирана е тенденция към разрешаване на възпалението и редукция на дълбочината на пародонталните джобове през периода на приемане на протигивовъзпалителния агент.</b>
Производни на пропионовата киселина (профени)	Williams RC., МК. Jeffcoat, TH. Howell, MS. Reddy, HG. Johnson, P. Goldhaber. Ibuprofen: an inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. J Periodont Res 1988;23:225-229(431).	<b>4mg/kg 1 път дневно; 0.4mg/kg 1 път дневно за 6 месеца</b>	В групите кучета с <b>4 mg/kg Ibuprofen</b> нивото на костна загуба през периода на лечение е сигнификантно по-малка в сравнение с периода на нелечение. В групата, третирана с <b>0.4 mg/kg Ibuprofen</b> нивото на костна загуба също е намалено, но не е сигнификантно по-малко в сравнение с периода на нелечение. При кучетата, не получаващи лечение, се отчита нарастване на костна загуба и авторите отчитат загуба на <b>10 зъба</b> , докато в групите с <b>4 mg/kg и 0.4 mg/kg Ibuprofen</b> загубените зъби са <b>6</b> . Групата кучета с <b>4 mg/kg Ibuprofen</b> във вид на препарат с продължително излъчване, в този период има <b>само 2</b> загубени зъба.
Производни на пропионовата киселина (профени)	Williams RC., МК. Jeffcoat, TH. Howell, MS. Reddy, P. Goldhaber. Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles J Periodont Res, 1988; 23: 166-169(430).	<b>flurbiprofen 0.3 mg/ml gel 1 път дневно за 13 месеца</b>	Контролната и експерименталната група кучета преди третирането имат идентични нива на загуба на кост за месец <b>-1.07%</b> за контролната и <b>1.17%</b> за експерименталната, без сигнификантна разлика. Рентгенографски се доказва статистически значимо <b>намаляване</b> на размера на костна загуба от <b>71%</b> в сравнение с изходните данни, докато в контролната група се отчита <b>38% нарастване</b> на костната загуба. В групата кучета с локално прилагане на <b>Flurbiprofen</b> -гел, на 1-ия месец средната загуба на кост <b>сигнификантно намалява</b> и е <b>0.34%</b> , докато в контролната група средната загуба на кост за месец <b>нараства с 0.33%</b> . Авторите отбелязват, че в контролната група животни се отчита загуба на <b>10 зъба</b> по време на експеримента, а в тест-групата ( <b>Flurbiprofen</b> - гел <b>0,3 mg/ml</b> ), се отчита загуба само на <b>1 зъб</b> .

<p>Производни на проионовата киселина (профени)</p>	<p><b>Williams RC, МК. Jeffcoat, WJ. Wechter, HG. Jonson, P. Goldhaber</b> Non-steroidal anti-inflammatory drug treatment of periodontitis in beagles. J Periodontal Res, 1984; 19: 633-637(427).</p>	<p><b>flurbiprofen 0.02mg/kg 1 път дневно за 12 месеца</b></p>	<p>Разследваните групи животни са: <b>placebo</b> – капсули без пародонтална хирургия; <b>placebo</b> и пародонтална хирургия; само с <b>Flurbiprofen</b> и <b>Flurbiprofen</b> и пародонтална хирургия. В групата с <b>placebo</b> без пародонтална хирургия нивото на костна загуба в края на периода не е по-малко в сравнение с периода на нелечение: от <b>0.78±0.10</b> в началото до <b>0.73±0.18</b> в края. В групата с <b>placebo</b> и пародонтална хирургия има статистически значимо подтискане на костната загуба през 9-ия и 12-ия месец в сравнение с периода на нелечение: от <b>0.39±0.07</b> до <b>0.23±0.12</b>. В групата само с <b>Flurbiprofen</b> се установява подтискане на костната загуба в сравнение с периода на нелечение от: <b>0.69±0.13</b> до <b>0.13±0.16</b> в края на 12-ия месец. Същото се отнася и за групата с <b>Flurbiprofen</b> и пародонтална хирургия от <b>0.66 ± 0.14</b> до <b>0±0.14</b> в края на 12-ия месец. Доказва се <b>16%</b> нарастване на костната загуба над очакваната в групата на <b>placebo</b> без пародонтална хирургия и <b>24%</b> по-голяма костна загуба от очакваната в групата с <b>placebo</b> и пародонтална хирургия. Противоположно на това в групата кучета, третирани само с <b>Flurbiprofen 0.2mg/kg</b>, се установява <b>66%</b> подтискане на костната загуба, а в групата, третирана с <b>Flurbiprofen</b> и пародонтална хирургия – <b>91%</b>.</p> <p>Данните получени от проведеното изследване внушават, че прилагането на <b>НСПВС Flurbiprofen 0.2mg/kg дневно при естествен пародонтит на кучета показва висок потенциал на инхибиция на костната загуба.</b></p>
<p>Производни на проионовата киселина (профени)</p>	<p><b>Williams RC., МК. Jeffcoat, TN. Howell, P. Goldhaber et al.</b> Indomethacin or Flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: comparison of effect on bone loss. J Periodontal Res 1987; 22: 403-407(428).</p>	<p><b>0.02mg/kg flurbiprofen и 1.0mg/kg indomethacin 1 път дневно за 12 месеца</b></p>	<p>През периода на нелекуване в контролната група кучета средната костна загуба е <b>0.53 ± 0.07%</b> за месец. Тази степен на костна загуба се удвоява (<b>p&lt;0.001</b>) през периода на получаване на <b>placebo</b> до <b>1.00±0.08%</b> за месец. През периода на нелекуване групата кучета, получила след това <b>Flurbiprofen</b>, показва средна костна загуба от <b>0.42±0.08%</b> за месец. След приемането на медикамента степента на костна загуба <b>намалява сигнификантно до 0.17±0.07%</b> за месец (<b>p&lt; 0.01</b>). Кучетата, получили <b>Indometacin</b>, показват по-малка костна загуба през периода на лечение (<b>0.4±0.08%</b>) в сравнение с периода на нелечение (<b>0.5±0.07%</b>), но без статистическа значимост. През периода на лечение контролната група кучета показва значимо нарастване на степента на костна загуба от <b>92.8%</b> в сравнение със степента на началната костна загуба. Противоположно групата кучета, третирани с <b>Flurbiprofen</b>, покава <b>62.8%</b> редукция на костната загуба в сравнение с началната, а групата с <b>Indometacin</b> демонстрира <b>23.8%</b> редукция на костна загуба. При групата с <b>Indometacin</b> се доказва, че степента на загуба на кост е по-малка на 6-ия месец в сравнение с нивото на загубата на кост на 3-ия месец. <b>Това изследване установява, че и двата медикамента (Flurbiprofen и Indometacin) показват ефективност в инхибиране загубата на кост при кучета, но Indometacin има по-изразен ефект, който продължава и след приключване на 6-месечния период на лечение.</b></p>

<p>Производни на пропионовата киселина (профени)</p>	<p><b>Heasman PA., RA. Seymour, PF. Boston.</b> The effect of a topical non-steroidal anti-inflammatory drug on the development of experimental gingivitis in man. J Clin Periodontol 1989; 16: 353-358(181).</p>	<p><b>flurbiprofen 0.24% 100 ml буферен разтвор 2 пъти дневно за 17 дни</b></p>	<p>В първата част на това изследване (до 17-ия ден) няма статистически значими разлики в стойностите на <b>GI</b> за квадратите с <b>Flurbiprofen</b> (средна стойност е <b>0.71</b>) и за <b>placebo</b> (средна стойност е <b>0.61</b>), както и статистически значима разлика в <b>PI</b> – за квадратите с <b>Flurbiprofen</b> (средна стойност <b>1.38</b>) и за <b>placebo</b> (средна стойност <b>1.45</b>). Статистически значима промяна не се установява и в измерената средна дълбочина на джобовите (<b>PD</b>) за квадратите с <b>Flurbiprofen</b> (средна стойност <b>0.21 mm</b>) и за <b>placebo</b> (средна стойност <b>0.18 mm</b>). Получените резултати от втората част на изследването (след 15-ия ден) и направените три допълнителни иригации с <b>100 ml</b> разтвор на <b>Flurbiprofen</b> през интервал от 2 дни са в потвърждение на факта, че част от медикамента се абсорбира в кръвната циркулация. Извършеният биохимичен анализ на кръв от пациентите показва нарастване на плазмената концентрация на <b>Flurbiprofen</b> от <b>0,22 до 3.2 µg/ml</b>. Предполага се, че такава концентрация 6 месеца след използването на разтвора може да има превантивно действие върху загубата на аташман и появата на кървене при сондиране. В третата част се отчита, че средните стойности на <b>PI</b> от <b>1.33</b> се променят на <b>1.36</b>; средните стойности на <b>GI</b> се променят от <b>0.63</b> на <b>0.87</b>; средните стойности на <b>PD</b> се променят от <b>0.02 mm</b> до <b>0.33 mm</b>. Тези данни показват, че ефектите от абсорбирания системно медикамент върху възпалението в по-късен етап зависи от прогресията на заболяването и е трудно да се детерминира.</p> <p>Изводът от проведеното изследване е, че локалната абсорбция на <b>Flurbiprofen</b> е добра и аплицирането му 2 пъти дневно в концентрация <b>0.24%</b> за период от <b>17 дни</b> може да инхибира тежестта на възпалението при експериментален гингивит.</p>
<p>Производни на пропионовата киселина (профени)</p>	<p><b>Yewey GL., AJ. Tipton, EM. Menardi, JA. Jensen, AM. Polson.</b> Evaluation of a biodegradable subgingival delivery system for flurbiprofen. J Dent Res, 1991; vol. 70, (special issue); abstract of papers №468; p.324(440).</p>		<p>Излъчването на <b>Flurbiprofen</b> от <b>Artigel™</b> (биодegradабилната система) <b>in vitro</b> се измерва чрез количеството на медикамента във буферирана слюнка, а <b>in vivo</b> се изследва чрез поставяне на <b>Artigel™</b> системата в пародонталните джобове или инжектиране директно във възпалените гингивални тъкани на кучета и измерване на количеството в кревикулярна течност за период от седем дни. Резултатите от <b>in vitro</b> експеримента показват, че <b>Flurbiprofen</b> има постоянно ниво на излъчване за проследения период от време. Резултатите от <b>in vivo</b> изследването, показват че пробите от кревикулярна течност (<b>GCF</b>) показват пикова концентрация <b>912-654 µg/ml</b> 6 часа след третирането на тест местата чрез субгингивално поставяне на <b>Artigel™</b> системата, или инжектирането ѝ директно. Установената концентрация на <b>Flurbiprofen</b> в <b>GCF</b> след 4 дни е <b>80-425 µg/ml</b>. При клиничната оценка на местата с локално използване на <b>Flurbiprofen</b> в биодegradабилен носител след 28 дни авторите съобщават за</p>

Производни на проионовата киселина (профени)	<p><b>Offenbacher S., HG. Johnson, M. Hall, JL. Orkin, MD. Green, VM. Odle.</b> The effects of flurbiprofen on the progression of periodontitis in Macaca mulatta. J Periodontol Res, 1987; 22: 473-481(302).</p>	<p><b>flurbiprofen</b>  <b>0.27 mg/kg и</b>  <b>0.71 mg/kg 1</b>  <b>път дневно за</b>  <b>6 месеца</b></p>	<p>редукция на средната дълбочината на пародонталните джобове от <b>0.8 mm</b> и редукция на кръвенето при сондиране от <b>50 %</b>. Авторите заключават, че локалното и контролирано излъчване на <b>Flurbiprofen</b> в биодеградабилен носител <b>Artigel™</b> има потенциал за приложение на агента в лечението на пародонталните заболявания.</p>
Производни на проионовата киселина (профени)	<p><b>Heasman PA., P. Kelly, D. Aitken.</b> The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease. J Clin Periodontol 1993; 20 (6):457-464 (184).</p>	<p><b>flurbiprofen</b>  <b>1% паста за</b>  <b>зъби 2 пъти</b>  <b>дневно за 12</b>  <b>месеца</b></p>	<p>Пациентите, използващи с паста за зъби, съдържаща <b>1% Flurbiprofen</b>, показват статистически значимо подобряване на клиничните параметри в края на 12-месечния период – средните стойности на количеството плака <b>HI</b> от <b>45%</b> си променят до <b>13%</b> (<b>p&lt;0.001</b>). Средните стойности на <b>PBI</b> (разпространение) от <b>42%</b> в началото, се редуцират до <b>7%</b> (<b>p&lt;0.001</b>). Измерената дълбочина на джобовете (<b>PD</b>) е значимо по-малка в сравнение с изходните стойности, но не се намира сигнификантно значима разлика между групите. Стойностите на <b>CAL</b> в края на 12-ия месец не показват тенденция за печалба на аташман, но <b>се установява запазване на нивото</b>. Средното количество <b>GCF</b> от <b>60 (periotron units)</b> сигнификантно намалява до <b>14</b> в края на 12 месечния период (<b>p&lt;0.001</b>). Групата използваща <b>1% Flurbiprofen</b>, има <b>8%</b> места на спечелено ниво на кост в сравнение с <b>placebo</b> групата, където процентът е <b>3.3%</b>. <b>Получените данни показват малка, но статистически значима разлика между групите по отношение на местата с повишено ниво на кост в полза на Flurbiprofen.</b></p>
Производни на проионовата киселина (профени)	<p><b>Heasman PA., RA. Seymour.</b> The effect of a systemically-administered non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen on experimental gingivitis in humans J Clin Periodontol, 1989; 16:551-556 (182).</p>	<p><b>flurbiprofen</b>  <b>100 mg 1 път</b>  <b>дневно за 1</b>  <b>седмица</b></p>	<p>Изследвани са три групи пациенти на 21-ия ден след преустановяване на орално-хигиенните си грижи. На първата група пациенти е назначен <b>100mg Flurbiprofen</b> един път дневно за 7 дни, едновременно с провеждане на лична орална хигиена; втората група получава <b>placebo tabl.</b> и орална хигиена; третата група получава само <b>100mg Flurbiprofen</b>. Оралнохигиенният им статус (<b>PI</b> на <b>Silness &amp; Loe</b>), гингивалният статус (<b>GI</b> на <b>Loe &amp; Silness</b>) и количеството на <b>GCF</b> са определени в началото на лечението, на 7-ия ден, на 14-ия ден и 28-ия ден. Измерените количества <b>GCF</b> показват значима редукция между 22-ия и 28-ия ден. Групата, приемаща 100 mg</p>

Производни на пропионовата киселина (профени)	<p><b>Williams RC. МК. Jeffcoat, TH. Howell, MS. Reddy, P. Goldhaber.</b> Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. J Periodontol, 1989; 60:485-490 (432).</p>	<p><b>flurbiprofen</b> 50mg 2 пъти дневно за 24 месеца</p>	<p><b>F lurbiprofen</b> и поддържаща добра орална хигиена, демонстрира редукция на гингивалното възпаление – <b>GI</b> от <b>1.0</b> се редуцира до <b>0.5</b>, а <b>PI</b> – от <b>1.6</b> до <b>0.5</b>. В групата, получила <b>placebo</b> и поддържаща лична орална хигиена, стойностите на <b>GI</b> от <b>1.0</b> се редуцират до <b>0.8</b>, а на <b>PI</b> – от <b>1.5</b> до <b>0.4</b>. В групата, получила само <b>Flurbiprofen</b> стойностите на <b>GI</b> от <b>1.3</b> се редуцират до <b>0.8</b>, а стойностите на <b>PI</b> от <b>1.8</b> се редуцират до <b>1.6</b>. Достигнатата серумна концентрация на <b>Flurbiprofen</b> след 6-ия час от <b>4,4±1,6 µg/ml</b> води до постигане на противовъзпалителен ефект. <b>Резултатите показват, че Flurbiprofen системно, като допълнителна терапия в лечението на пациенти с експериментален гингивит, може да редуцира гингивалното възпаление.</b></p>
Производни на 2 акрилпропионовата киселина	<p><b>Raquette DW. G. Martuscell, TH. Howell, DS. Reasner, RC. Williams.</b> Enantiospecific inhibition of ligature-induced periodontitis in beagles with topical (S)-ketoprofen. J Clin Periodontol 1997; 24: 521-528 (319).</p>	<p><b>ketoprofen</b> 0.3% (S)- паста; 3.0 % (S)-паста; 10.0 mg(S)-капсули 2 пъти дневно за 60 дни</p>	<p>Пациентите, получили <b>placebo-tablet</b>, показват костна загуба, сигнификантно по-малка на 6-ия и 12-ия месец в сравнение с първоначалните измервания (<b>p&lt;0.05</b>), но не и след 18-ия месец. Пациентите, получили системно <b>Flurbiprofen</b>(2x50 mg дневно), показват сигнификантно намаляване на загуба на алвеоларна кост, еднaкво на 6-ия,12-ия и 18-ия месец (<b>p&lt;0.05</b>). Данните, получени от рентгенографските изследвания показват, че <b>Flurbiprofen</b> – редуцира загубата на алвеоларна кост при хора. <b>Това предполага, че този агент, чисто действие е да модулира отговора на организма при развитието на възпалителен процес, може да се използва като допълнително средство за контрол на костната загуба при пародонтит.</b></p> <p>Кучета с индуциран с лигагура пародонтит, третиран с <b>(S)-ketoprofen (0.3% или 3,0% в паста за зъби) и 10 mg (S)- ketoprofen</b> капсули, показват сигнификантно по-ниски стойности на загуба на кост в сравнение с третирани с плацебо кучета. (<b>p&lt;0.05</b>). Отчетени са статистически разлики в промените в гингивалните индекси (<b>p&lt;0.05</b>). Животните, третирани с <b>0.3% или 3.0% (S)-ketoprofen</b> паста за зъби показват статистически значима редукция на <b>GI</b> в сравнение с третирани с <b>placebo</b> животни. Кучетата, третирани с <b>0.3% или 3.0% (S)-ketoprofen</b> паста за зъби показват <b>93-94%</b> редукция на костната загуба, а кучетата, третирани с <b>10 mg (S)- ketoprofen – 67%</b> редукция. <b>Данните са доказателствени за това, че допълнителна терапия с (S)-ketoprofen, топикално или системно, може да редуцира прогресията на пародонталното заболяване в модел на животни.</b></p>

<p>Производни на 2 акрилпропионовата киселина</p>	<p>Lawrence HP., DW. Raquette, R. Wilder, T. Binder, M. Friedman, S. Offenbacher. Pharmacokinetic and safety evaluations of ketoprofen gels in subjects with adult periodontitis. J Dent Res, 1998; 77(11):1904-1912 (246) &amp; Raquette DW., HP. Lawrence, R. Wilder, TA. Binder, M. Annett M. Friedman, P. Smith, S. Offenbacher. Pharmacodynamic effects of ketoprofen on crevicular fluid prostanooids in adult periodontitis. J Clin periodontol 2000; 27:558-566 (320).</p>	<p>ketoprofen 0.5%, 1.0% и 2.0%-гел 2 пъти дневно за 15 дни и 25 mg капсули 2 пъти дневно за 15 дни</p>	<p>В групите пациенти, използващи 0.5% и 2.0% ketoprofen гел и 25 mg ketoprofen измерените нива на PGE<sub>2</sub> остават ниски след 1-ия час от прилагането му до края на 6-ия час през 1-ия ден. В групата пациенти, приемащи 25 mg ketoprofen средната редукция на нивата на PGE<sub>2</sub> в GCF е 29.2% през 1-ия ден. В групите пациенти, използващи 2.0% и 0.5% ketoprofen – гел установената редукция на нивата на PGE<sub>2</sub> в GCF съответно са 28.2% и 26.9% за същият период от време. В групата пациенти, приемаща 25 mg ketoprofen се установяват намалени средни нива на PGE<sub>2</sub> в GCF на 8-ия и 15-ия ден след приемането на медикамента. На 22-ия ден от изследването (една седмица след приключване на активната терапия с ketoprofen) нивата на PGE<sub>2</sub> в GCF се увеличават в сравнение с изходните в групите пациенти приемащи 1.0% ketoprofen – гел и 1.0% ketoprofen – алтернативен гел. Паралелно на редукцията на PGE<sub>2</sub> в GCF при всички групи пациенти, използващи ketoprofen, се установява нарастване количеството на LTB<sub>4</sub> в сравнение с първоначалните нива – изключение прави групата, използваща 25 mg ketoprofen. Общо изследваното количество LTB<sub>4</sub> в GCF се увеличава с 31.1% за групата, използваща 1.0% ketoprofen – алтернативен гел и с 71.6% за групата, използваща 1.0% ketoprofen – гел. За всички групи пациенти, прилагащи ketoprofen–гел установената редукция на PGE<sub>2</sub> в GCF средно е 8.2-28.1% срещу 33.7% в групата, използваща 25 mg капсули ketoprofen. Изследването установява, че при отделните групи, използващи топикално или системно ketoprofen намаляването на нивата на PGE<sub>2</sub> в GCF е равностойно и е за ограничен период от време. Редукцията на нивата на PGE<sub>2</sub> в GCF след използването на ketoprofen е по-изразена при пациентите, които са имали по-високи изходни нива на този медиатор. Тези данни са в подкрепа на факта, че съществуват различия в индивидуалния отговор на организма спрямо действията на различни терапевтични агенти, използвани като допълнителни средства в лечението на пародонталните заболявания.</p>
<p>Производни на карбоксилатната киселина (пирили)</p>	<p>Jeffcoat MK., MS. Reddy, W. Buchanan, SL. Nelson, MB. Goodale, KR. Wehmyer. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen and placebo for inhibition of bone loss in adult periodontitis. J Periodontol, 1995; 66:329-338 (210).</p>	<p>0.1% ketorolac 1 път дневно за 6 месеца и 50 mg flurbiprofen 1 път дневно за 6 месеца</p>	<p>В края на 6-ия месец групата пациенти с назначен 0,1% ketorolac демонстрира значимо намаляване на дълбочината на PD от 5.7 mm до 4.84 mm (средно с 0.86 mm), в групата на placebo дълбочината на PD се променя от 5.4 mm до 4.3 mm (средно с 1.10 mm), а в групата на flurbiprofen редукцията е от 5.2 mm до 4.13 mm (средно с 1.07 mm). По отношение на нивото на клиничен агашман и в трите групи се установява тенденция за печалба на агашман през периода на изследването. В групата с ketorolac средната печалба на агашман е 0.47 mm (p=0.79), в групата с flurbiprofen средната печалба на агашман е 0.38 mm (p=0.19), за групата на placebo средната печалба на агашман е 0.45 mm (p=0.54).</p>

		<p>Групата на <b>ketorolac</b> демонстрира сигнификантна редукция на <b>PI</b> от <b>1.7</b> до <b>1.4</b> (<math>p=0.17</math>), в групата на <b>placebo</b> установената редукция на <b>PI</b> също е сигнификантно значима от <b>1.6</b> до <b>1.3</b> (<math>p=0.029</math>), докато в групата на <b>flurbiprofen</b> значима редукция на количеството зъбна плака не се установява. Гингивалният индекс (<b>GI</b>) за групата на <b>ketorolac</b> показва редукция от <b>1.7</b> до <b>1.3</b> (<math>p&lt;0.002</math>), за групата на <b>placebo GI</b> се редуцира от <b>1.6</b> до <b>1.28</b> (<math>p&lt;0.010</math>) и за групата на <b>flurbiprofen</b> от <b>1.54</b> до <b>1.23</b> (<math>p=0.021</math>).</p> <p>Редукция на нивата на <b>PGE<sub>2</sub></b> в <b>GCF</b>, отчетена при пациентите от групата на <b>ketorolac</b>, е от <b>3.7</b> до <b>2.8</b> в края на 3-ия месец (<math>p&lt;0.001</math>). В контраст пациентите от групата на <b>placebo</b> демонстрират значимо повишаване на <b>PGE<sub>2</sub></b> от <b>3.2</b> до <b>3.7</b> в края на 3-ия месец (<math>p=0.012</math>). В групата на <b>flurbiprofen</b> не се отчита сигнификантна разлика в нивото на <b>PGE<sub>2</sub></b> – от <b>2.9</b> до <b>2.8</b> в края на 3-ия месец (<math>p=0.72</math>). Групата на <b>ketorolac</b> на 6-ия месец продължава да демонстрира сигнификантна редукция на нивата на <b>PGE<sub>2</sub></b> – от <b>3.7</b> първоначално до <b>3.1</b> в края на изследването (<math>p=0.068</math>), групата на <b>placebo</b> демонстрира повишаване на средните стойности на нивата на <b>PGE<sub>2</sub></b> от <b>3.2</b> до <b>3.9</b> в края на 6-ия месец (<math>p=0.023</math>), а в групата на <b>flurbiprofen</b> не се отчита статистическо значимо нарастване на нивата на <b>PGE<sub>2</sub></b> от първоначалните <b>2.9</b> до <b>3.1</b> в края на 6-ия месец (<math>p=0.136</math>).</p> <p>Налице е зависимост между по-голямата редукция на нивата на <b>PGE<sub>2</sub></b> в <b>GCF</b> и по-малката загуба на алвеоларна кост – групата на <b>ketorolac</b>; в групата на <b>placebo</b> увеличените нива на <b>PGE<sub>2</sub></b> в кревикуларната течност са свързани с установена по-голяма загуба на алвеоларна кост. Нивата на <b>IL-1<math>\beta</math></b> в <b>GCF</b> при трите групи пациенти не показват значими разлики. Рентгенографското отчитане на нивото на алвеоларната кост в групата на <b>placebo</b> установява промяна от <b>-0.38<math>\pm</math>0.11mm</b> на 3-ия месец и до <b>-0.63<math>\pm</math>0.11mm</b> (<math>p&lt;0.001</math>) в края на 6-ия месец. В групата, получаваща <b>flurbiprofen</b>, средната загуба на височина на алвеоларната кост за шестмесечния период не е сигнификантно значима – <b>0.10<math>\pm</math>0.12mm</b> (<math>p=0.40</math>), докато в групата, приемаща <b>ketorolac</b>, се наблюдава нарастване на височината на алвеоларната кост от <b>+0.21<math>\pm</math>0.08mm</b> до 3-ия месец (<math>p=0.07</math>).</p> <p><b>Данните от проведеното изследване доказват добър ефект на НСПВС ketorolac във вода за уста и способността му сигнификантно да инхибира прогресирането на костната загуба при хроничен пародонтит.</b></p>
--	--	--

<p>Производни на еноловата киселина (оксиками)</p>	<p><b>Howell TH., J. Fiorelini, HP. Weber, RC. Williams.</b> Effect of the NSAID piroxicam, topically administered on the development of gingivitis in beagle dogs. J Periodont Res, 1991;26;180-183 (200).</p>	<p><b>piroxicam 1.0 ml 2 mg/ml гел, 1 път дневно за 16 седмици</b></p>	<p>В проведеното клинично изследване при кучета с експериментален гингивит в края на 2-та седмица, отчетените средни стойности на гингивалния индекс <b>GI</b> (Gingivitis) в групите, третиран с <b>piroxicam-гел</b> и <b>piroxicam-течност</b>, съответно са <b>0.88</b> и <b>0.90</b> и са сигнификантно по-малки в сравнение с групата пациенти на <b>placebo</b>, в която средната стойност на <b>GI</b> е <b>1.13</b>. Броят на местата с кървене също са по-малък в групите, третирани с <b>piroxicam</b> в сравнение с <b>placebo</b> като това продължава и след приключване на изследването. Използването на <b>piroxicam</b> не оказва влияние върху акумулирането на зъбна плака при експериментален гингивит на кучета. <b>Въпреки наличието на плака в групата кучета, където е приложено топикално piroxicam, се наблюдава сигнификантно подтискане на гингивалното възпаление.</b></p>
<p>Производни на еноловата киселина (оксиками)</p>	<p><b>Nassar CA., PO. Nassar, PM.Nassar,LC.Spolidório.</b> Selective clooxugenase-2 inhibition prevents bone resorption. Braz Oral Res, 2005; 19(1); 36-40 (289).</p>	<p><b>meloxicam 15 mg /kg 1 път дневно за 5 до 15 дни</b></p>	<p>Животни (пльхове) с експериментален пародонтит са третирани за период между 5 и 15 дни. Експерименталната група, третирана с <b>Meloxicam</b>, след 5-ия ден показва сигнификантно по-малка костна загуба (<b>p&lt;0.05</b>) в сравнение с контролната група пльхове. От друга страна не се установяват сигнификантни различия по отношение на подтискане на костната загуба след 15-ия ден от прилагането на агента между експерименталната и контролната група животни (<b>p&gt;0.05</b>). Данните от проведеното изследване показват, че системното прилагане на <b>Meloxicam</b> може да <b>модифицира прогресията на експериментално индуциран пародонтит на пльхове само в периода на инициалната фаза</b>. Намалването на действието на агента след определен период от време може да се обясни с акумулирането на дентален биофилм и свързаното с това активизиране на инфламаторните процеси.</p>
<p>Производни на еноловата киселина (оксиками)</p>	<p><b>Pablos AB., B. König, C. Furuse, PR. Cury.</b> Effect of meloxicam and diclofenac sodium on peri-implant bone healing in rats. J Periodontol 2008; 79: 300-306 (314).</p>	<p><b>meloxicam 0.2mg/kg един път дневно за пет дни; diclofenac sodium 1.07mg/kg два пъти дневно за пет дена.</b></p>	<p>Изследваните животни са разпределени в три групи: контролна група <b>control group (CG)</b> – не получаващи медикамент;<b>diclofenac sodium group (DSG)</b> – получаваща <b>1.07mg/kg DS</b> (2x1за 5 дни), и група с назначен <b>meloxicam group (MG)</b> – <b>0.2mg/kg</b> (1x1 за 5 дни). Животните са обезглавени на 28-ия ден след поставянето на импланти. Установява се, че костното оздравяване в групата с <b>diclofenac sodium (DS)</b> се забавя през първите 14 дни след поставянето на имплантите. Процентът на костта, асоциирана с импланта (<b>BIC</b>) за групата с <b>DS</b> е <b>49.6%±21.9%</b>; за групата с <b>meloxicam</b> е <b>67.1%±22.8%</b>, а за контролната – <b>68.1%±22.8%</b>. Процентът на костния кортикалис, асоцииран с имплант (<b>CBA</b>) за групата с <b>DS</b> съответно е <b>63.7%±21.2%</b>; за групата с <b>meloxicam</b> е <b>82.7%±12.4%</b> и за контролната група е <b>84.9%±10.6%</b>. Установява се, че в групата на <b>DS</b> процентът на костта и процентът на костният кортикалис, асоциирани с импланта, е по-нисък в сравнение с групата с <b>meloxicam</b> и</p>

			<p>контролната група животни (<math>p &lt; 0.001</math>). Може да се обобща, че <b>DS</b> забавя перимплантно-то костно оздравяване и намалява процента на (<b>ВКС</b>), докато при <b>meloxicam</b> не се отчита негативен ефект върху перимплантното оздравяване. Има и други изследвания които демонстрират, че някои от неселективните <b>НСПВС</b> – <b>indomethacin, naproxen, ibuprofen</b> и <b>aspirin</b> подтискат перимплантното оздравяване, а други като <b>flurbiprofen, rofecoxib</b> и <b>meloxicam</b> имат протективно действие. При приемането на <b>flurbiprofen 100 mg</b> два пъти дневно за период от три месеца след поставяне на титаниеви импланти при хора се наблюдава нарастваща костна плътност около имплантите, а при кучета приемането на <b>flurbiprofen 0.02 mg/kg</b> подтиска нивото на перимплантна загуба.</p>
<p>Производни водни на еноловата киселина (оксиками)</p>	<p><b>Buduneli N., S. Vardar, T. Sorsa, H. Baylas.</b> Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. J Periodontol 2002; 73: 103-109 (75).</p>	<p><b>7,5 mg meloxicam</b> един път дневно за 10 дни</p>	<p>В изследването са включени 12 пациенти с генерализиран хроничен пародонтит и 10 пациенти контролна група. Приложението на <b>meloxicam</b> се комбинира с <b>SRP</b> и защитна процедура на кюретаж по индикации, завършени на 3-я ден от приемането на медикамента. Нивото на <b>MMP-8</b> в кревикуларната течност се измерва в началото и на 10-ия ден чрез имунофлуоресценция. Сравняват се орално-хигиенен статус (<b>PI</b>) на <b>Silness- Løe</b>) – средни стойности между <b>1.0-1.5</b> и <b>PBI</b> средни стойности между <b>1.75 – 2.0</b> между групата пациенти с <b>meloxicam</b> и <b>placebo</b>, с групата от клинично здрави пациенти, при които средните стойности на <b>PI</b> и <b>PBI</b> е <b>0.5</b>. Наблюдава се статистически значимо намаляване количеството на <b>MMP-8</b> в кревикуларната течност на 10-ия ден в групата с приложен <b>meloxicam</b>, което се доближава до количеството при клинично здравите индивиди (<math>p &gt; 0,05</math>), както и статистически значима редукция на <b>PI</b> в групата с <b>meloxicam</b> – средни стойности <b>0-0.5</b> и на <b>PBI</b> средни стойности <b>0-0.05</b>. Направените клинични и лабораторни измервания са в подкрепа на факта, че <b>нивата на MMP-8 значимо намаляват след каузална терапия и допълнително назначаване на селективния COX-2 инхибитор Meloxicam в лечението на хроничен генерализиран пародонтит.</b></p>
<p>Производни на антрацилиновата киселина</p>	<p><b>Korngan KS., RF. Blodgett, M. Brunsvold, SC. Holt.</b> Effects of topical applications of meclofenamic acid and ibuprofen on bone loss, subgingival microbiota and gingival PMN response</p>	<p><b>5%</b> <b>meclofenamic acid</b> по 1.0 ml, <b>5</b> пъти седмично за <b>20</b> седмици;</p>	<p>На примати с експериментален пародонтит са измерени изходни средни стойности за <b>PI = 1</b>, и средни стойности за <b>GI &gt; 1.0</b>. Направени са рентгенографски изследвания чрез субтракционна техника и микробиологични проби за оценка на <b>% спирохети</b>, ниво на чернопродуциращи <b>Bacteroides</b>, и наличие на анаеробни и факултативни микроорганизми. Оценен е хемитоксиса на <b>PMN</b>, чрез измерване на количеството им в гингивалния сулкус. Авторите демонстрират, че прилагането на <b>meclofenamic acid</b> и <b>ibuprofen</b> подтискат костната загуба без да повлияват клиничните признаци на гингивално възпаление. <b>Meclofenamic acid</b> повишава костната плътност, води до</p>

	<p>in the primate Macaca fascicularis. J Periodont Res 1990; 25: 300-307 (235).</p>	<p><b>8% ibuprofen</b> по 1.0 ml, 5 пъти седмично за 20 седмици</p>	<p>статистически значимо подтискане на костната загуба и повишаване на локалното ниво на PMNs, докато <b>ibuprofen</b> не оказва ефект върху нивото на PMNs, но <b>инхибира значимо загубата на костна структура</b>. И двата медикамента не оказват сигнификантно значима промяна върху наличната субгингивална микрофлора. В случая топикалното прилагане на <b>meclofenamic acid</b> и <b>ibuprofen</b> не повлияват прогресията на алвеоларната костна загуба равномерно. <b>Наблюдаваните повишени нива на PMN<sub>s</sub> в местата, където не се установява загуба на кост, помагат за по-добро разбиране на механизмите на иницииране на пародонтита при приматите.</b></p>
<p>Производни на антра- ниловата киселина</p>	<p><b>Reddy MS., KS. Palcanis, S. Haigh, CH. Charles, MK. Jeffcoat.</b> Efficacy of meclofenamate sodium (Meclofen<sup>®</sup>) in the treatment of rapidly progressive periodontitis J Clin Periodontol 1993; 20: 635-640 (349).</p>	<p><b>50 mg</b> <b>meclofen 2</b> пъти дневно за <b>6 месеца</b> и <b>100 mg</b> <b>meclofen 2</b> пъти дневно за <b>6 месеца</b></p>	<p>Проведено е 6-месечно контролирано изследване на 22-ма пациенти за доказване на ефективността от използване на <b>meclofen (meclofenamate sodium)</b>, заедно със <b>SRP</b> и закрита процедура на кюретаж по индикации, при лечението на агресивен пародонтит. Пациентите след проведеното конвенционално лечение, се разделят на три групи. На първата група е назначен <b>50 mg meclomen<sup>®</sup></b> 2 пъти дневно, на втората група е назначен <b>100 mg meclomen<sup>®</sup></b> 2 пъти дневно, на третата група са назначени <b>placebo</b>-таблетки. Използвана е субтракционна Rö-графия. <b>Placebo</b>-групата показва средна загуба на костна структура <b>0,42±0.06 mm</b>, в групата с <b>50 mg meclomen</b> средното ниво на печалба на кост е <b>0.07±0.05 mm</b>, а за групата с <b>100 mg meclomen</b> печалбата е <b>0,20±0.07mm</b> независимо след приключване на терапията. Установената разлика между групите, по-малка е при <b>meclofen</b> и <b>placebo</b>-групата има голяма статистическа значимост (<b>p&lt;0.001</b>). Направените клиничните измервания на дълбочината на пародонталните джобове (<b>PD</b>) на 3-ия и 6-ия месец след проведеното лечение показват статистически значима редукция на стойностите на <b>PD</b> средно с <b>2 ± 0.05</b> в групите с назначен <b>meclofen</b> от <b>50</b> и <b>100 mg</b> Изходните средни стойности на <b>CAL</b> в групата с <b>50 mg meclomen</b> са <b>4.95±0.34mm</b>, на 6-ия месец средните стойности на <b>CAL</b> са <b>4.61±0.34mm</b>. Групите демонстрират сигнификантно намаляване на средните стойности на <b>PD</b>, но не се отчита статистическа значима разлика между тях. Изходните средни стойности на <b>CAL</b> в групата с <b>100 mg meclomen</b> са <b>5.47±0.38mm</b>, на 6-ия месец средните стойности на <b>CAL</b> са <b>4.61±0.43mm</b>. Групите демонстрират тенденция към повишаване на нивото на аташман през периода на изследването, <b>най-голяма печалба се отчита при групата пациенти, приемащи 100mg meclomen</b>. И при 3-те групи пациенти средните стойности на гингивалния индекс (<b>GI</b>) се променят сигнификантно през разглеждания период (<b>p=0.046</b>), но не се отчитат сигнификантни разлики между тях. <b>Резултатите от проведеното изследване демонстрират, че допълнителното използване на meclomen може да има потенциално значимо място в режима на лечение при пациенти с агресивен пародонтит.</b></p>

<p><b>Производни на</b> (1бензил-3-(3-диметиламино)пропокси-1Н индазол)</p>	<p><b>Атанасов Б.</b> Приложение на бензидамин в стоматологичната практика. Стоматолог, 2004;5: 31-35 (1).</p>	<p><b>benzudamine hydrochlorid</b> <b>0.15 %, 15 ml, 30 сек., през 4 часа</b></p>	<p>Локалното приложение на <b>benzudamine hydrochlorid</b> редуцира гингивалното възпаление и болката при пациенти с хирургично лечение и в известна степен води до намаляване на нагрупването на зъбната плака през периода на приложението му. Точните механизми на противвъзпалително действие на <b>benzudamine</b> не са напълно известни, предполага се стабилизиране на клетъчните мембрани и редукция на <b>PG</b> синтеза. Известно е, че средството инхибира продукцията на провъзпалителни цитокини в човешки ендотелни клетки, която е предизвикана от действието на липополизахаридите. Приложен локално, <b>benzudamine</b> се концентрира във възпалителните тъкани като стабилизира клетъчните мембрани и инхибира освобождаването на отговорните за стимулирането на възпалителния процес медиатори. <b>Benzudamine</b> ускорява оздравителния процес, има значимо антимикробно действие, бързо облекчава болката при възпаления в устната кухина и оказва инхибиращ ефект върху образуването на зъбна плака. Способността на <b>benzudamine hydrochlorid</b> да редуцира продукцията на <b>PG</b>, индуцирани от <b>IL-1<math>\beta</math></b> и <b>TNF-<math>\alpha</math></b> в гингивалните тъкани, и така да <b>влие върху интензитета на гингивалното възпаление, оправдава интереса към този агент като допълнително лечение при плак-асоциирани гингивити.</b></p>
<p><b>Производни на</b> напроксен</p>	<p><b>Howell TH., MK. Jeffcoat, P. Goldhaber, H. Johnson, RC. Williams.</b> Inhibition of alveolar bone loss in beagles with the NSAID naproxen. J Periodontal Res, 1991; 26: 498-501 (201).</p>	<p><b>naproxen 2mg/kg за 1 месец и 0.2 mg/kg за 6 месеца</b></p>	<p>Отчита се сигнификантно по-малка костна загуба през периода на прилагането на <b>naproxen</b> в експериментална група животни в сравнение с <b>placebo</b> група. В контролната група е отчетено <b>38%</b> нарастване на загубата на кост, а в експерименталната <b>61%</b> подтискане на костната загуба. Данните за нивото на костна загуба са сигнификантно значими само за първите 4 месеца от изследването. По-ниската доза <b>naproxen 0.2 mg/kg</b> се оказва по-малко ефективна по отношение на инхибиране на нивото на костна загуба. Допълнително се отчита, <b>че броят на активните места с костна загуба намалява сигнификантно</b> при кучетата, третирани с <b>naproxen</b> независимо от прилаганата доза в сравнение с кучетата, неприяемащи <b>naproxen</b>.</p>
<p><b>Производни на</b> напроксен</p>	<p><b>Jonson RH.GC. Armitage, C. Francisco, RC. Page.</b> Assessment of the efficacy of a nonsteroidal antiinflammatory drug Naprosin® in the treatment of gingivitis. J Periodont Res 1990;25:230-235 (213).</p>	<p><b>naprosyn® 500 mg, 2 пъти дневно за 30 дни</b></p>	<p>Оценява се ефекта на системното използване на <b>НСПВС Naprosyn®</b> върху гингивалното възпаление в сравнение с група на <b>placebo</b>. Не се отчитат сигнификантно значими разлики в стойностите на <b>PI</b> между двете групи. Средната изходна стойност на <b>GI</b> в тест групата е <b>1.80</b>, на 28-ия ден е <b>1.75</b>, на 30-ия ден е <b>1.37</b>. Средната изходна стойност на <b>GI</b> в <b>placebo</b> групата е <b>1.79</b>, на 28-ия ден е <b>1.77</b>, на 30-ия ден след механичната каузална терапия е <b>1.46</b>. Установява се, че и при двете групи до 28-ия ден стойностите на <b>GI</b> не се променят значимо, получените средни стойности на <b>GI</b> са в полза на групата с <b>Naprosyn® (p&lt;0.04)</b>. По отношение на модифицираният сулфула-</p>

			<p>рен индекс на кървене (SBI), се наблюдават по-незначими промени и в двете изследвани групи, но на 30-ия ден, се установява значима промяна свързана с намаляване на местата с кървене в полза на групата пациенти с <b>Nargosun®</b>. Изследваните групи показват <b>статистически значима разлика за лингвалните повърхности (p=0.04)</b>, но не и за букалните повърхности на изследваните зъби (p=0.30).</p> <p>Изводите са, че <b>НСПВС Nargosun®</b> не повлиява значимо механизмите на <b>възпалителната реакция, отключваща се не само от метаболитите на арахидоновата киселина-PG, но и от левкотриени, цитокини, продукти на комплемента и др.</b> Въпреки това се забелязва, че след механично отстраняване на биофилма се редуцира гингивалното възпаление в групата с <b>Nargosun®</b>, но степента на това действие няма клинична значимост.</p>
<p><b>Производни на напроксен</b></p>	<p><b>Hamit A., G. Güncü, A. Berberoğlu, K. Kılınc.</b> Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid.J Periodontol 2007;78: 868-873 (40).</p>	<p><b>naproxen sodium 275 mg, един път дневно за 6 седмици</b></p>	<p>В изследването са включени 34 пациента с хроничен генерализиран пародонтит. На пациентите и от двете групи е извършена механична терапия (<b>SRP</b>) и мотивация за лична орална хигиена. Нивата на ензимите (<b>миелопероксидаза и еластаза</b>) се изследват чрез <b>спектрофотометричен метод</b> в началото и в края на клиничното изследване. Всички клинични параметри, с изключение на (<b>GBI</b>), са с по-ниски стойности в групата с допълнително приложен <b>naproxen sodium (p &lt; 0.05)</b>. В началото на изследването и в края не се установяват сигнификантни различия между пациентите, приемачи <b>naproxen sodium и placebo</b> по отношение на нивата на <b>миелопероксидаза и еластаза (p &lt; 0.05)</b>. Измерената средна концентрация на <b>еластаза (p=0.002)</b> в кревикуларната течност в края на 6 седмичното изследване в групата с <b>naproxen sodium</b> и измереното цяло количество на <b>еластаза (p=0.003)</b> в кревикуларната течност показва значимо намаление в групата с <b>naproxen</b>. В групата с <b>naproxen</b> се отчита и редукция на <b>миелопероксидаза</b>. Въпреки това <b>константна ясна зависимост между нивата на изследваните ензими в GCF и проследените клинични параметри не е установена</b>. Резултатите от изследването <b>потвърждават, че използването на НСПВС naproxen като допълнителна терапия при третирането на пародонталното заболяване има положителен ефект върху проследените клинични параметри и може значимо да повлиява нивата на ензимите (миелопероксидаза и еластаза).</b></p>
<p><b>Производни на напроксен</b></p>	<p><b>Jeffcoat MK., R. Page, M. Reddy.</b> Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment</p>	<p><b>naproxen 500mg, един път дневно за 3 месеца</b></p>	<p>Проследен е ефекта от системното прилагане на неселективния <b>COX-2</b> инхибитор <b>naproxen</b> за 3-месечен период при 15 пациенти с агресивен пародонтит. На пациентите, е извършена каузална терапия и закрыта процедура на кюретаж по индикатори, след което на 7 от тях е назначен <b>500 mg naproxen</b> на 12 часа, а на останалите <b>8 placebo</b>-таблетки. Установена е статистически значима по-малка загуба на кост-</p>

	of rapidly progressive periodontitis. J Periodont Res 1991; 26:415-421 (208).		на структура в групата, приемаща <b>паргохен (0,35±0,05)</b> след 3-месечния период, в сравнение с плацебо-групата ( <b>0,85±0,05</b> ), както и пропорционално съответстваща апозиция на костно вещество, доказано чрез субтракционна <b>Rö графия</b> . <b>Действието на паргохен се демонстрира чрез скъсяване на оздравителния период и в инхибиция на костната деструкция.</b>
Пронизводни на напроксен	<p><b>Bichara J., C. Drisko, T.M. Vest, J. Yancey, J. Goldsmith, G. Rebitski.</b> The effect of postsurgical paroxetine and a bioabsorbable membrane on osseous healing in intrabony defects. J Periodontol 1999; 70: 869-877 (63).</p>	<p><b>паргохен 500 mg, два пъти дневно за 1 седмица</b></p>	<p>В изследването са включени 24 пациента с доказан генерализиран пародонтит и наличие на 2, 3-стенни или комбинирани костни дефекти поне около един зъб. Всички дефекти са третираны с полилактидна биорезорбируема мембрана. От оперираниите пациенти произволно е избрана тест-група, приемаща <b>2x1</b> следоперативно <b>500 mg паргохен (GPN)</b> за 1 седмица, и контролна група, която не приема <b>паргохен</b> следоперативно (<b>GA</b>). Средната стойност на <b>PI</b> в групата с <b>паргохен (GPN)</b> е <b>0.71±0.40</b>, и се редуцира до <b>0.43±0.39</b> в края на 9-ия месец. За групата без <b>паргохен (GA)</b> средната стойност на <b>PI</b> се редуцира от <b>1.07±0.49</b> първоначално, до <b>0.56±0.54</b> в края на 9-ия месец. Между двете групи не се установява статистически значима разлика. Гингивалният индекс показва статистически значима редукция и при двете групи пациенти. Средната стойност на <b>GI</b> при <b>GPN</b> групата е <b>0.91±0.29</b>, и се редуцира до <b>0.60±0.26</b>, а <b>GA</b> групата средните стойности на <b>GI</b> се редуцират от <b>1.20±0.28</b> до <b>0.72±0.26</b> в края на 9-ия месец (<b>p&lt;0.05</b>). Индексът на кървене при сондиране (<b>ВОР</b>) показва статистически значима редукция и за <b>GPN</b> групата, и за <b>GA</b> групата. Не се установяват статистически значими разлики в измерените първоначални стойности на параметрите за <b>PD</b> и <b>R</b> при пациентите и от двете групи, сагитически значими разлики има само по отношение на параметъра <b>CAI</b>. В групата с <b>GA</b> се установява печалба на агашман от <b>1.00±1.72mm</b>, което няма статистическа значимост.</p> <p>Първоначално измерената средна дълбочина на костните дефекти в групата, приемаща <b>паргохен</b>, е <b>4.75±0.87mm</b>, като в края на 9-ия месец средната измерена дълбочина е <b>1.29±1.50mm</b>. Тези измервания, направени при извършването на втората хирургична интервенция, показват статистически значимо (<b>p &lt;0.05</b>) средно запълване на костните дефекти за групата с <b>паргохен</b> следоперативно от <b>1.96±1.27mm</b> при <b>1.50±1.15mm</b> резорбция на алвеоларна кост. В групата без <b>паргохен</b> средното запълване на костните дефекти е <b>2.04±1.71mm</b> при <b>1.42±0.85mm</b> резорбция на алвеоларна кост. Тези разлики между двете групи не са със статистическа значимост (<b>p&gt;0.05</b>). Запълване на костните дефекти от <b>≥50%</b> се наблюдават в 6 от местата (<b>50%</b>) в групата с <b>паргохен</b> следоперативно, и в 5 от местата (<b>42%</b>) в групата без <b>паргохен</b>. Следоперативното</p>

			<p>назначаване на паргохен за една седмица не индуцира по-добро костно оздравяване в сравнение с използването самостоятелно на биорезорбируема полилактидна мембрана при хирургичното лечение на вертикални костни дефекти.</p>
<p><b>Коксиди</b></p>	<p><b>Azoubel MC., AM. Menezes, D. Bezerra, RA. Ribeiro, GA. Brito.</b> Comparison of etoricoxib and indomethacin for the treatment of experimental periodontitis in rats. <i>Braz J Med Biol Res</i>, 2007; 40(1):117-125 (44).</p>	<p>3-9mg/kg etoricoxib 1 път дневно 6 дни; 5 mg/kg indomethacin 1 път дневно 6 дни</p>	<p>Авторите сравняват ефекта от приложението на <b>etoricoxib</b> и <b>indomethacin</b> системно при третирането на експериментален пародонтит на плъхове, оценката е извършена на 5-ия ден. Установено е, че <b>3 mg/kg etoricoxib</b> редуцира костната загуба с <b>1.89±0.26mm</b>, <b>9 mg/kg etoricoxib</b> редуцира костната загуба с <b>1.02±0.14 mm</b>, а <b>5mg/kg indomethacin</b> редуцира костната загуба с <b>0.64±0.15mm</b>. <b>Хистологично в пародонталните структури се установява, че и двата медикамента от групата на НПВС третира възпалителната компонента, загубата на ниво на алвеоларна кост, както и деструкцията на колагенови влакна и цемент.</b> Доказва се още, че <b>etoricoxib</b> е по-ефективен от <b>indomethacin</b> и е с по-слабо изразени странични ефекти.</p>
<p><b>Коксиди</b></p>	<p><b>Holzhausen M., C.Rossa, PO.Nassar,DM.Spolidório, LC. Spolidório.</b> Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. <i>J Periodontol</i> 2002; 73: 1030-1036 (197).</p>	<p>celexcoxib 10mg/kg и 20mg/kg 1 път дневно за 30 дни</p>	<p>Авторите оценяват прилагането на селективния <b>COX-2</b> инхибитор в третирането на експериментален пародонтит на плъхове. Прилагането на <b>celexcoxib</b> забавя началото на костна загуба до 5-ия ден. В следващите дни (10, 18 и 30) не се установяват сигнификантно нови места с костна загуба в групата, приемаща <b>20mg/kg celexcoxib</b>, докато в групата, приемаща <b>10 mg/kg celexcoxib</b> прогресия на костна загуба се установява между 18-ия и 30-ия ден. Експерименталните групи с назначен <b>celexcoxib</b> показват сигнификантно по-малка костна загуба в сравнение с контролната група (<b>p &lt; 0.0001</b>). <b>Тези данни дават доказателства, че системното назначаване на celexcoxib модифицира прогресията на експериментално предизвикан пародонтит при плъхове.</b></p>
<p><b>Сулфонанилиди</b></p>	<p><b>Vardar S., H. Baylas, A. Huseyinov.</b> Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E<sub>2</sub> and prostaglandin F<sub>2α</sub> and clinical parameters of chronic periodontitis. <i>J Periodontol</i> 2003; 74: 57-63 (415).</p>	<p>nimesulide -100mg, 2 пъти дневно за 10 дни; naproxen sodium-275 mg, 2 пъти дневно за 10 дни и placebo табл. 2 пъти дневно за 10 дни.</p>	<p>Проследен е ефекта от използването на селективния <b>COX-2</b> инхибитор <b>nimesulide</b> и на <b>неселективния COX-2</b> инхибитор <b>naproxen</b> като допълнителна терапия в хирургичното лечение на пациенти с хроничен пародонтит. Включени са 30 пациенти с генерализиран хроничен пародонтит. Проби от гингивалните тъкани са взети преди приемането на медикаментите и на 10-ия ден. Нивата на <b>PGE<sub>2</sub></b> са търсени чрез имуно-ензимни методи (<b>EIA</b>), а на <b>PGF<sub>2α</sub></b> чрез радиоимуни методи (<b>RIA</b>). След лечението на 10-ия ден и на третия месец стойностите на <b>PI</b> и <b>PBI</b> са намалени в сравнение с изходните (<b>p &lt; 0.02</b>). Средната стойност за <b>PI</b> в групата с <b>nimesulide</b> от <b>1.0</b> се редуцира до <b>0.4±0.39</b>, в групата с <b>naproxen</b> от <b>1.0</b> се редуцира до <b>0.4±0.39</b>, а в <b>placebo</b> групата <b>PI</b> от <b>1.5</b> достига до <b>0.45±0.36</b>. В групата с назначен <b>nimesulide</b> сред-</p>

ната изходната стойност на **PBI** от **2.20 ±0.98**, на 10-ия ден се редуцира до **0.1±0.21**, а на третия месец до **0.55±0.36**. В групата с **naproxen** средната стойност на **PBI** от **2.10±1.05**, на 10-ия ден е **0.25±0.43**, а на третият месец е **0.90±0.39**. В групата на **placebo** средната изходна стойност за **PBI** от **2.55±1.17**, на 10 ден е **0.70±0.53**, а на третия месец е **1.1±0.51**. И в трите групи пациенти средните стойности на **PD** и **CAL** показват статистически значима редкция на третия месец за **PD** (**p<0.02**) и за **CAL** (**p<0.05**). Тези стойности показват, че **nimesulide** подтиска по-изразено гингивалното възпаление, макар и за относително кратък период. Нивата на **PGE<sub>2</sub>** и **PGF<sub>2α</sub>** в групите с назначен **nimesulide** и **naproxen** намаляват на 10-ия ден, докато в **placebo** групата се увеличават.

Заклучението, което може да се направи от проведеното изследване е, че **nimesulide** подтиска статистически значимо гингивалното възпаление и показва допълнителен инхибиращ ефект върху **PGF<sub>2α</sub>** (**p<0.05**) в първата седмица след инициалната пародонтална терапия и няма ефект върху нивата на **PGE<sub>2</sub>** в гингивалната тъкан, докато **naproxen** показва статистически значима редкция на **PGE<sub>2</sub>** в гингивалните тъкани (**p>0.05**).

Представените в таблици **реферирани обзори и статии** върху допълнителния ефект на нестероидните противовъзпалителни средства при лечението на пациенти с гингивит, хроничен генерализиран пародонтит и агресивен пародонтит, естествено развиващи се или експериментално предизвикани, показват в повечето случаи **ефективност в редуцията на степента на гингивално възпаление и редуцията на пародонталния джоб** в сравнение с плацебо, **както и по-висока степен на печалба на аташман**. Има и данни за малки разлики в параметрите при сравнение на самостоятелна конвенционална терапия с допълнена с различни антиинфламаторни агенти. Отчетени са значителни вариации в резултатите от допълнителната терапия за модулиране на отговора на организма между различните противовъзпалителни медикаменти. На ниво лабораторни изследвания някои резултати показват, че приложението на нестероидни противовъзпалителни агенти води **до редуциране на проинфламаторни цитокини** в кревикуларната течност и гингивалните тъкани. **Положителните резултати от литературата са окуражаващи за по-нататъшно проучване в тази посока. Има необходимост от повече категорични доказателства за ефективността на определени антиинфламаторни агенти в лечението на пародонталните заболявания с прилагане на клинични измервания и съвременни лабораторни методи. Нови данни за ефективността на допълнителни агенти, модифициращи отговора на организма, биха направили по-ефективна терапията на тези значими заболявания и биха дали възможност за създаване на алгоритъм на приложение на НСПВС в ежедневната клинична практика за лечение на хроничния пародонтит.**

## **8. Приложение на НСПВС за третиране на симптома болка**

Публикувани са известен брой клинични изследвания, които са фокусирани върху ефективността на **неселективните COX-2**, и **селективните COX-2** инхибитори в контрола на болката при хирургичното и нехирургичното лечение на пародонталните заболявания. Възприятието за болка е много субективно и много фактори могат да влияят върху силата на болката при хирургичните пародонтални процедури. Продължителността и обема на дадена хирургична интервенция, някои психологични аспекти – стрес и безпокойство, както и степента на освобождаване на медиаторите на възпаление в резултат на тъканното увреждане, причинено от хирургичната интервенция, имат ефект върху изразеността на болката след пародонтална хирургия. Третирнето на болката след хирургия в пародонталното лечение е важен проблем, тъй като касае мотивацията на пациента и готовността към следване на пълния план на лечение на пародонтита.

Изпитвани са голям брой агенти за третиране на болката след пародонтал-

на хирургия с различен успех (282,329,408,441). Нестероидните противовъзпалителни агенти са известни със своя аналгетичен ефект. Установено е, че **НСПВС** се намесват в метаболизма на арахидоновата киселина чрез конкурентно инхибиране на ензимите от циклооксигеназния път, редуцирайки медиаторите на възпаление, главно **простагландините**. Сред тях **простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)** е медиатор и с хипералгезично действие. Ефектът му върху периферните кръвоносни съдове предизвиква вазодилатация и се засилва от синергичното действие и на други медиатори като: **брадикинин, отцепени фрагменти на комлемента и хистамин**. С хипералгезията, отключена от **PGE<sub>2</sub>** и **брадикинин**, се обяснява в голяма степен следоперативната болка при пародонтална хирургия (115,176,177). Известни са изследвания, доказващи, че **НСПВС** освен аналгетичното си действие имат и други функции като инхибиране на свободни формации и радикали, синтез на цитокини, водещи до отключване на сигнални клетъчни пътища, имащи връзка с възпалителния отговор, който от своя страна обуславя болков синдром. Данните от литературата показват, че независимо от това, че **НСПВС** подтискат освобождаването на **PG**, използването им е частично ефективно в контрола на следоперативната болка (33, Seymour et al. 1983 цит. по 408), както и в превенцията на началото на болковата симптоматика и дискомфорта, който се наблюдава при преминаване действието на локалната анестезия. Има основания **НСПВС** да се назначават преоперативно и да се разчита, че абсорбцията и разпространението на медикаментите може да стане преди началото на тъканната травма, произтичащата от това синтеза на **PG**, и последващия възпалителен отговор (101,114,397).

Според някои проучвания **70%** от пациентите възприемат болката след пародонтална хирургия като **слаба до умерена**; **44%** съобщават за **умерена** болка и **46%** – за **силно изразена** болка (269, 329). Установено е, че мукогингивалната хирургия има връзка с усещането за болка **3,5 пъти повече** в сравнение с хирургични интервенции, свързани с обработване на кост, и **6 пъти повече** в сравнение с хирургични интервенции само на меките тъкани (426). Познати са много изследвания, които доказват, че използването на нестероидните противовъзпалителни агенти (**НСПВА**) успешно повлияват и контролират следоперативната болка (59,136, 346,441).

Публикувани са клинични изследвания, които оценяват ефективността на преоперативното приемане на **НСПВС** с цел превенция на продукция на компонентите на възпаление, индуцирани от хирургичното лечение. (346, 418). Повечето данни показват отдалечаване на началото на болковата симптоматика след хирургичната процедура, забавяне на пика на болковата интензивност и ограничаване на необходимостта от допълнителното прилагане на други аналгетици следоперативно (144, 408).

Проблемът за момента на прилагане на аналгетични медикаменти при пародонтална хирургия е третиран в литературата. Група изследователи (300,

403) проследяват времето на отговор на медиаторите на възпаление към пародонталната хирургия като се отчитат нивата на имунореактивен  $iPGE_2$  и имунореактивен  $iLTB_4$  в пародонталните тъкани 4 часа след провеждане на хирургичната интервенция. Установени са увеличени тъканни нива на  $iPGE_2$  след пародонтална хирургия, които могат да се дължат както на съществуващото хронично пародонтално заболяване, така и на хирургичната травма. Видът на извършената хирургична интервенция също има отношение към обема на хирургичната травма и съответно степента на болка. За появата и интензитета на болката има значение дали са извършени процедури с ламба за достъп, свободна гингивална присадка, апикално позиционирани ламба, резективна или регенеративна пародонтална хирургия. Резултатите от такова клиничното проучване демонстрират, че приемането на НСПВС **Ibuprofen**<sup>®</sup> сигнификантно подтиска средното ниво на  $iPGE_2$  в пародонталните тъкани за период от 4 часа, когато е приет в доза от **400mg** непосредствено следоперативно, но не може да се предположи дали повторното приемане на същия агент за периода след това ще може да поддържа същото ниво на подтискане на  $iPGE_2$ . Противоположно влиянието на **Ibuprofen**<sup>®</sup> върху средното тъканно ниво на  $iLTB_4$  няма инхибиращ ефект върху болката. Липсата на асоцииране между нивото на този медиатор и степента на болковото усещане предполага и липса на значимост на  $iLTB_4$  при отговора на болка. Установява се, че по-важна е ролята на простагландините (PG) в отговора на болката след пародонтална хирургия, което се подкрепя от съществуващата връзка между високото средно тъканно ниво на  $iPGE_2$  с високото средно ниво на следоперативна болка (измерено по VAS) при placebo групата, както и със сигнификантното подтискане на тъканното ниво на  $iPGE_2$  и намаляване на следоперативната болка в група, приемаща **Ibuprofen**<sup>®</sup>.

Друго изследване предоставя данни, че **Ibuprofen**<sup>®</sup> има бързо абсорбиране след орален прием и се установява високо ниво на плазмена концентрация 2 часа след приемане на първата доза (177). Резултатите потвърждават, че кинетиката на **Ibuprofen**<sup>®</sup> е силно зависима от наличието на генен полиморфизъм за чернодробния ензим **цитохром P450** и при пациенти, имащи **CYP-2C8** и **CYP-2C9** полиморфизъм се наблюдава намалена възможност за метаболизиране на медикамента и съответно се наблюдава нарастване на страничните му ефекти. Въпреки това **Ibuprofen**<sup>®</sup> показва ниска токсичност и сравнително най-слабо проявени странични действия в сравнение с останалите НСПВС и се възприема като подходящо средство на избор при необходимост от продължителна аналгетична терапия (69, 358).

Известни са и други изследвания на НСПВС **Ibuprofen**<sup>®</sup> (132,362), при които се демонстрира връзка между плазмената му концентрация и аналгетичната му активност. След приема само на **200 mg Ibuprofen**<sup>®</sup> е възможно да се достигне до максималната средна концентрация на медикамента на 4-ия час, но след това не се получава необходимият терапевтичен ефект, до-

като при приема на **600 mg Ibuprofen®** се достига по-бързо до максималната му концентрация, при която **50%** от пациентите показват елиминиране на болката. Освен това се установява, че достигането на максимална серумна аналгетична концентрация при здрави индивиди не е достатъчно ефективна в инхибицията на болката. Има данни, че използването на локална анестезия с адреналин 1: 100000 два часа преди приемането на **Ibuprofen®** е възможно да доведе до значимо намаляване на абсорбцията му.

Ограничени в литературата са данните за приложението на **Aulin®** в третирането на болката при нехирургични и хирургични процедури за лечение на пародонтит, което обосновава необходимост от клинични проучвания, които да сравнят действието на **Aulin®** с други нестероидни противовъзпалителни агенти с цел въвеждане на средството в протокола на постхирургичния контрол на пациенти с пародонтална хирургия.

### 8.1. Приложение на НСПВС за третиране на симптома болка при нехирургични интервенции

Болката и дискомфортът са често срещани и при нехирургичното отстраняване на зъбна плака и зъбен камък (194,233,273,328,369). Идеалният аналгетичен агент трябва да има бързо начало на действие, достатъчно време на действие и минимум странични ефекти. НСПВС притежават повечето от тези критерии и ефективността от използването им в денталното лечение е доказано в клинични проучвания. За сега няма неоспорими доказателства, че някои от неселективните COX-2 НСПВС са по-ефективни при повлияване на неспецифичната болка, но **Ibuprofen®** понастоящем се счита за добър избор (361). Съществува хипотеза, че **Ibuprofen – arginin** (spedifen) поради бързото си начало на действие, продължителността на действие, добрия профил на безопасност, лесен прием **per os** непосредствено преди стоматологичната процедура е надежден агент по отношение повлияването на болката по време и след провеждане на механична терапия (**scaling and root planing**) (70, 145).

Проведено е клинично изследване, имащо за цел да проследи аналгетичната ефективност и толеранс към **Ibuprofen – arginin** (Spedifen) по време и след каузална механична терапия при пациенти с хроничен лек до умерен пародонтит (130). Назначават се **800 mg Ibuprofen – arginin** (Spedifen) или **placebo** 30 мин. преди началото на клиничната процедура. В края на изследването се установява, че при пациенти с лек до умерен пародонтит третирането с единична доза от **800 mg Ibuprofen – arginin**, дадена 30 мин. преди началото на денталната процедура е достатъчно ефективна и безопасна за постигане на максимален комфорт при пациентите. Все пак общо се приема, че процедурите в нехирургичното пародонтално лечение се възприемат от повечето пациенти без необходимост от медикаментозно аналгетично третиране.

## 8.2. Приложение на НСПВС за третиране на симптома болка при извършване на хирургични интервенции

Извършването на хирургични процедури в лечението на пародонталните заболявания поставя по-високи изисквания по отношение на третиране на симптома болка.

Проведено е клинично изследване (329), в което се оценява действието на **специфичния COX-2 инхибитор Celecoxib** след мукопериостална хирургия с рефлектиране на ламба за достъп за почистване и заглаждане на кореновата повърхност в най-малко три квадранта през 4 седмичен интервал. Проследени са 20 пациенти с умерен до тежък пародонтит, като за всеки квадрант се определя един от следните протоколи за третиране на постоперативната болка: **placebo-таблетки, 4 mg Dexamethasone** един час преди хирургията и на 8-ия час след първата доза и **200 mg Celecoxib** един час преди и на 12-ия час след първата доза. Следоперативната болка се оценява през **първите 8 часа** и през следващите **три дни**, като пациентите използват **визуално-аналоговата скала (VAS)** и четири точковата оценъчна класификация (**VRS-4**) (389). Резултатите от изследването показват, че и **Celecoxib** и **Dexamethasone** намаляват следоперативната болка през първите 8 часа, но само **Celecoxib** показва статистически значима разлика в сравнение с placebo-групата през първите 4 часа по **VAS (p = 0.01)**. Според **VRS-4** различия между двете групи се установяват на 1-ия, 3-ия, 4-ия и 7-ия час. Тези данни показват, че използването на **Celecoxib** преди и след хирургична интервенция е достатъчно ефективно за контрол на следоперативната болка при хирургични интервенции с ламба за достъп.

Данни за подобен аналгетичен ефект след дентална хирургия има и за друг селективен **COX-2 инхибитор Rofecoxib**, чието действие се оказва най-ефективно до **8-ия час след първия прием** (282).

Проследен е и ефекта върху следоперативната болка на **COX-2 инхибитор Lumiracoxib** (441). Авторите доказват, че при използването на **Lumiracoxib** в дози **100 mg** или **400 mg** се наблюдава бърз и ефективен аналгетичен контрол върху следоперативната болка при хирургични процедури, свързани с екстракция на мъдреци.

Оценен е също ефекта от предоперативното приемане на **Ketorolac – thrometamine** върху болковата симптоматика след провеждане на пародонтална хирургия (408). Тест-групата пациенти приема **20 mg Ketorolac** непосредствено преди хирургичната интервенция, а контролната група приема **placebo** таблетки. Следоперативната болка се оценява в деня на хирургичната интервенция на всеки час през първите 10 часа, а на 1-ия и 2-ия ден следоперативно по 4 пъти дневно по **визуално-аналоговата скала (VAS)**. Получените резултати показват, че използването на **20 mg Ketorolac** непосредствено преди пародонтална хирургия е достатъчно ефективно по отношение на превенцията на ранната следоперативна болкова симптоматика.

Проследените неголям брой изследвания, налични в литературата, показват, че **нестероидните противовъзпалителни агенти** проявяват ефективност върху следоперативната болка както при нехирургичните, така и при различните хирургични процедури в лечението на пародонталните заболявания. Преоперативното приемане на **НСПВС** има за цел превенция на компонентите на възпаление, индуцирани от провеждането на нехирургичното и хирургично лечение. Повечето данни сочат отдалечаване на началото на болката след хирургичната процедура, забавяне на пика на болковата интензивност и ограничаване на необходимостта от допълнителното прилагане на други аналгетици за подтискане на следоперативната болка след пародонтална хирургия.

**За създаване на по-точен протокол на приложение на агентите от групата на нестероидните противовъзпалителни средства с оглед редуциране на постоперативната болка са необходими допълнителни изследвания с изпитване на различни агенти.**

## **9. Ефективност на допълнителната терапия с НСПВС в присъствие на генетични фактори, обуславящи повишена продукция на известните проинфламаторни цитокини като IL-1B**

Съществени разкрития в патогенезата на хроничния пародонтит са формирали съвременното разбиране, че **пародонтитът е мултифакториално заболяване**, чието инициране и прогресия се влияе значително и от генетични фактори и компоненти на средата (95,275).

Днес се приема, че два основни и свързани компонента съставляват етиологията на хроничния пародонтит – пародонтопатогенните бактерии над и под маргиналната гингива, и медираният от организма деструктивен отговор към специфичните каузални бактерии и техните метаболити (227, 412).

От друга страна има доказателства, че определени генетични вариации (**генетични полиморфизми**) влияят върху отговора на организма чрез експресията на рецептори и секрецията на проинфламаторните цитокини (64, 179, 240). Има данни за това, че генетични фактори вероятно са важни детерминанти на риска от пародонтални заболявания като се предполага, че тези заболявания са по-скоро полигенни отколкото моногенни. Сложните взаимодействия между механизмите на отговора на организма и пародонтопатогените прави трудна оценката на влиянието на генетичните фактори в податливостта към заболяването (165, 180, 239, 321).

Данни от проведени изследвания показват, че различните алели на цитокините гени и факторите, определящи тяхната експресия, могат да се

свържат с предразположеност към развитието на пародонталното заболяване и да влияят върху клиничната картина (31,156,230,236,395). Невъзможността за регулиране на експресията на някои цитокини може да е причината за голяма част от протичащите възпалителни промени в тъканите, характерни и за пародонталните заболявания (38,121,157,231,232,390).

Изследвания за влиянието на наследствеността върху пародонталните заболявания показва, че **от 38% до 82%** в популациите наличието на гингивално възпаление, дълбоки джобове и загуба на аташман може да се отдаде на генетични фактори, които предопределят свръхпродукция на проинфламаторни медиатори (275,276,277,373).

Съществуват **три IL-1 гена** в групата на човешките хромозоми **2q13** (291). Два от гените кодират проинфламаторните протеини (**IL-1A** и **IL-1B**), продуциращи съответно (**IL-1 $\alpha$**  и **IL-1 $\beta$** ), докато третият ген (**IL-1RN**) кодира протеин, който свързва IL-1-рецепторите, но действа като рецептор антагонист (**IL-1ra**). Интерлевкин-1 (**IL-1ra**) рецептор антагонист принадлежи на фамилията на **IL-1** и неговата единствено позната функция е да свързва **IL-1 рецептори**, блокиращи **IL-1** и така да предотвратява активирането на таргетните клетки (111,203,368).

Съобщава се, че тоталният сбор от **IL-1 $\alpha$**  и **IL-1 $\beta$**  и съотношението **IL-1/IL-1ra** корелират със загуба на костна структура при пародонтит (205,398). Въз основа на резултатите от свое изследване от **1997г.** върху полиморфизмите на гените, кодиращи **IL-1 $\alpha$**  (**IL-1A**), **IL-1 $\beta$** (**IL-1B**) и **IL-1ra** (**IL-1RN**) **Kornman et al.** внушават, че генотип, включващ носителство на по-редкия алел 2 (\*2) в **IL-1A<sup>-889</sup>** и **IL-1B<sup>+3954</sup>**, може да е **генетичен маркер** за тежестта на заболяването при пациенти с хроничен пародонтит( 189,236 398).

Предполага се, че едновременното носителство на алели **IL-1A\*2**, **IL-1B\*2** и **IL-1RN\*2** може да обуславя predisпозиция на индивида към развитието на пародонтално заболяване, чрез свръхпродукцията на **IL-1 $\beta$**  протеин и недостатъчната продукция на **IL-1ra** протеин (239,332).

Данни от литературата свързват позитивирането на комплексен генотип с по-високи стойности на някои от измерените клинични параметри на пародонтита като загуба на аташман (**CAL**), кървене при сондиране (**ВОР**) (генотип положителните индивиди показват 98.66% кървящи места в сравнение с генотип отрицателните – 67.25% ), както и повишена подвижност на зъбите (244). При обсъждането на клиничните решения в лечебния план съобразяването на ролята на **IL-1 генотипа** е неустановено – засега няма сериозни основания за това, че генотип-положителни пациенти трябва да се третират различно от тези, които са генотип-отрицателни. Оценка на ролята на **IL-1** генотипа за терапевтичните резултати може да бъде направена в по-продължителни изследвания, свързани с прогресията на заболяването ( 272).

Концепцията за генетично предопределената податливост към пародонтални заболявания, свързана с полиморфизми на гени за продукцията на ин-

фламаторни медиатори налага създаването на нови терапевтични стратегии, които са фокусирани върху контролиране на механизмите на деструкция, произлизащи от отговора на тъканите към причинителите на възпалително-деструктивния процес (66,104,111,365).

Използването на допълнителни антиинфламаторни агенти в основната антимикробна терапия може да модулира отговора на тъканите с цел редуциране на деструкцията на съединителнотъканен аташман и кост. Развитие-то на такъв интегриран подход с въвеждане на фармакотерапия, таргетна за отговора на организма, може да доведе до установяване на по-ефективна и предиктивна терапия и продължителен контрол на пародонтита включително и при наличие на **генен полиморфизъм за IL-1В**.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение може да се каже че **НСПВС** могат да въздействат на възпалителния отговор на пародонта чрез намаляване концентрацията на **интерлевкини и простагландини в тъканите**. Всъщност известно е, че възникването на пародонтално заболяване е свързано със свръхпродукция на цитокини и други медиатори на възпалението като: **простагландини, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$**  и др. Високите нива на цитокини са свързани и с прогресията на заболяването, докато активната фаза на пародонтита се характеризира с ниски нива на тъканни инхибитори на металопротеинази и високи нива на простагландини, секретирани от полиморфонуклеарни неутрофили, фибробласти, макрофаги и лимфоцити. Констатирано е, че инхибирането на синтеза и активирането на интерлевкини и простагландини не само потиска възпалението в меките тъкани, но редуцира и загубата на костна структура.

**НСПВС** са показали противовъзпалително действие при пародонтит като подтискат проинфламаторните медиатори и продукцията и активността на колагеназите, от друга страна стимулират обновяването на колаген и така могат да доведат до редукция на дълбочината на пародонталния джоб (**PD**), до намаляване загубата на аташман (**CAL**), да **стимулират протеиновата синтеза**, да подобряват васкуларизацията на малките кръвоносни съдове и да **намаляват загубата на костна структура**

**Въвеждането на НСПВС като системни или локални средства в лечението на хроничния пародонтит може да има положителен ефект върху крайния резултат от нехирургичната пародонтална терапия и да допринесе за предотвратяване или отдалечаване на рецидива на заболяването. НСПВС могат да добавят ефективност и в третирането на плак-асоциирания гингивит.**

### III. ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Целта на настоящия дисертационен труд е да се получат данни за ефективността на допълнителни терапевтични подходи със системно и локално прилагане на НСПВС при третиране на пародонталните заболявания с възпалително-деструктивен характер – плак-индуциран гингивит и хроничен пародонтит.

#### ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Да получат данни за ефективността на допълнителното приложение на НСПВС (Tantum Verde) в лечението на плак-индуциран гингивит (пилотно проучване).
2. Да се оцени в клиничен експеримент ефективността на допълнителното локално приложение на НСПВС (Tantum Verde) в лечението на асоцииран с бактериалната плака гингивит в сравнение с третирането му само с конвенционална терапия .
3. Да се оцени в клиничен експеримент ефективността на конвенционалната нехирургична терапия на хроничния пародонтит.
4. Да се оцени чрез клинични измервания ефективността на допълнителното системно приложение на НСПВС (Aulin®) в лечението на хроничния пародонтит в сравнение с третирането му само чрез конвенционална терапия.
5. Да се получат данни за промените в нивата на експресия на IL-1 $\beta$  и PGE<sub>2</sub> в гингивална тъкан на пациенти с хроничен пародонтит преди и след терапия с нестероидни противовъзпалителни средства в сравнение с конвенционална терапия.
6. Да се получат данни за присъствието на полиморфизми за IL-1B при пациенти с хроничен пародонтит във връзка с тежестта на пародонтита.
7. Да се оцени ефективността на допълнителната терапия с НСПВС в случаите на присъствие на полиморфизми за IL-1B, обуславящи повишена продукция на IL-1 $\beta$  .
8. Да се оцени ефективността на приложението на НСПВС (Aulin®) в контрола на болката при хирургично лечение на пародонталните заболявания (различни техники) в сравнение с Ibuprofen®.

## IV. ПРИЛАГАНИ МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

**1. Анкетни методи:** дневник за регистриране на болката след пародонтална хирургия (**Pain diary**) – 45 пациента.

**2. Клинични методи:** изследвани са общо **155** пациента с гингивит и генерализиран хроничен пародонтит чрез:

**2.1.** Оценка на хигиенния статус с индекс за плака върху всички зъби **Hygiene index (HI)** – (256,308).

**2.2.** Оценка на гингивалния статус с гингивален индекс – **Papillary bleeding index (PBI)**, за оценка на възпалението по разпространение и тежест (371).

**2.3.** Оценка на пародонталния статус с измервания на дълбочина при сондиране (**Pocket depth (PD)**) и загуба на клиничен аташман (**Clinical attachment level (CAL)**) – с пародонтална сонда **UNC15** (Hu- Friedy) с точност на измерванията 0.5 мм в 6 места за всеки зъб от дентицията (257).

**2.4.** Степен на фуркационно увреждане – **Furcation involment (F)** при хоризонтално сондиране – по класификацията на **Hamp** (172) – 60 пациента.

**2.5.** Оценка на подвижността на зъбите от **1 до 3 (Miller's mobility index)** (278) – 60 пациента.

**3. Образни методи:** оценката на загубата на алвеоларна кост се прави върху конвенционални ортопантомографии.

**4. Лабораторни методи:** Лабораторните изследвания са извършени в лаборатория „Проген ООД“ под ръководството на д-р Мая Кичева, доктор и екип през 2008г. и 2010г.

**4.1. TaqMan Real Time-PCR** (полимеразна верижна реакция в реално време) за анализ на генна експресия за **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>**.

**4.2.** Real Time-PCR метод за идентифициране на два единични нуклеотида (**SPN – single nucleotide polymorphisms**), в генотипа на **IL-1B C [3953/4] T (rs1143634)** и **IL-1B T [-511] C (rs16944)** (97,258,263).

**5. Използвани лечебни методи:**

**5.1. Конвенционална нехирургична терапия** – супрагингивално ултразвуково отстраняване на calculus и плака, субгингивален **scaling и root planning (SRP)**.

**5.2. Медикаментозна терапия при пародонтит** – **Aulin<sup>®</sup>** – (2 пъти дневно 100 mg за 14 дни).

**5.3. Медикаментозна аналгетична терапия с НСПВС след хирургично пародонтално лечение** – **Aulin<sup>®</sup>** (2 пъти дневно 100 mg за 4 дни) или **Ibuprofen<sup>®</sup>** (2 пъти дневно 200 mg за 4 дни).

## 6. Методи за статистически анализ:

**6.1. Дескриптивен анализ** – за честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

**6.2. Вариационен анализ** – за изчисляване на оценките на централната тенденция на разсейване.

**6.3. Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

**6.4. Дисперсионен анализ –за повтарящи се измервания** (repeated measures ANOVA)- за проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки и непараметричен (тест на Friedman).

**6.5. Корелационен анализ** – метод за установяване/доказване на взаимовръзка между 2 или повече показателя. **Корелационен индекс (R)** е степента, в която две променливи са взаимно свързани. R има стойност от (-1) до 1:

$0 < R < 0,3$  – слаба корелация

$0,3 < R < 0,5$  – умерена корелация

$0,5 < R < 0,7$  – значителна корелация

$0,7 < R < 0,9$  – висока корелация

$0,9 < R < 1,0$  – много висока корелация

Когато R е с положителен знак има права зависимост между двете променливи (т.е. при по-висока стойност на 1 показател имаме (може да очакваме) по-висока стойност на 2-ия показател). Когато знакът е отрицателен, има обратна зависимост (т.е. при по-висока стойност на 1-ия показател имаме по-ниска на 2-ия показател).

**За установяване на статистическа зависимост, представена в табличен вид, се използваха следните критерии:**

- **Непараметричен тест на Wilcoxon** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
- Точният критерий на Фишер (**Fisher's exact test**) и **тест  $\chi^2$**  – за проверка на хипотези за наличие на връзка между дълготрайни променливи.
- **Тест на Shapiro-Wilk** – за проверка на вида на разпределението.
- **T- тест на Student** – параметричен тест за проверка на хипотези за различие между две независими извадки – прилага се когато има нормално\*(Гаусово) разпределение – най-голям брой стойности са средните и постепенно броят на по-високите и по-ниските стойности намалява.
- **Непараметричен тест на Mann-Whitney Rank Sum test (Mann-Whitney U test)** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки. Този тест е алтернативата на **t-test** и се прилага

в случаите, когато няма нормално\*(Гаусово) разпределение на стойностите в извадката. Има по-малка мощност от **t-test** (т.е. има по-голяма вероятност да не се докаже наличието на по-малки различия, въпреки че такива съществуват).

**Статистическата обработка на данните е извършена със статистически пакет SPSS 17.0.1., статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0. и вариант (SPSSv15.0), със средна стойност и стандартно отклонение по t- критерий.**

## 1. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 1.

**Цел на методиката:** Получаване на данни за ефекта от допълнителната локална терапия с НСПВС (**Tantum Verde**) – вода за уста, съдържаща **benzydamine hydrochloride 1,5 mg** в лечението на плак-асоцииран гингивит при инструктирано приложение за 8 дни в условия на поддържане на добра лична орална хигиена.

### Материал и методи:

- **Селекция на пациентите:** В изследването са включени **25 пациенти** на възраст от 16 до 25г., в добро общо здраве, с умерен до тежък генерализиран плак-асоцииран гингивит. Всички пациенти са мотивирани и инструктирани в подходящ механичен контрол на плаката с нова четка и интердентално почистване с конци за зъби. Извършено е професионално пълно отстраняване на супрагингивалните твърди отлагания и плака, както и субгингивални, където е индицирано. В периода на третиране (8 дни) всички пациенти използват допълнително **Tantum Verde (benzydamine hydrochloride 1,5 mg)** за изплакване – по 15 мл два пъти дневно след четкане.
- **Методи на изследване:** Диагнозата и оценката на отговора към лечението и степента на оздравяването в 8-дневния клиничен експеримент се извършваше по следните приети клинични параметри:
  - Оценка на гингивалния статус – **Papillary bleeding index (PBI)** включващ данни за разпространението и тежестта на възпалението;
  - Оценка на присъствието на супрагингивална плака – **Hygiene index (HI)** с данни за процента на свободните от плака повърхности и
  - Дълбочина на сулкуса/джоба (**PD**) – измерванията на дълбочината на гингивалния джоб преди и след лечението дава възможност за оценка на редукцията на гингивалния джоб в резултат на оздравяването.

Редукцията на гингивалното възпаление (**PBI**) се оценява на **4-ия** и **8-ия** ден едновременно с оценка на количеството на плаката (**HI**), измерва се и дълбочината на гингивалния сулкус/джоба (**PD**).

В края на **1-ия** месец от началото на лечението е направена оценка на ефекта от терапията на плак-асоциирания гингивит отново по същите клинични параметри.

Резултатите са представени като средни стойности на индекса за плака и на индекса за гингивално възпаление в оценката на тежест на гингивалното възпаление, както и като процент на позитивните места в оценката на разпространение на гингивалното възпаление.

- **Графично представяне на резултатите във вид на диаграми.**

## 2. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 2.

**Цел на методиката:** Да се получи информация за допълнителната ефективност на локалното приложение на нестероидното противовъзпалително средство (**Tantum Verde – benzydamine hydrochloride 1,5 mg**) в лечението пациенти с генерализиран умерен плак-асоцииран гингивит в сравнение с конвенционалното лечение на гингивита включващо професионално почистване на супрагингивалните твърди отлагания и плака (**scaling**), както и субгингивални където е индицирано и подобряване на оралната хигиена.

### Материал и методи:

- **Селекция на пациентите:** В изследването са включени **50 пациенти** на възраст 20-28 години с умерен генерализиран плак-асоцииран гингивит. Пациентите са подбрани според критерия на **PBI** за тежест (при стойности на **PBI** от **2 до 3**, гингивита се приема за **умерен**), а според критерия на **PBI** за разпространение за генерализиран се приема гингивит, при който **PBI** е със стойност над **30%** за обхват. Според тези критерии, пациентите са разпределени в следните групи:
  - **контролна група** – 25 пациенти с умерен гингивит, при които е приложена конвенционална терапия с **механичен професионален и персонален контрол на плаката** и
  - **тест група** – 25 пациенти с умерен гингивит, на които е приложена освен конвенционална, и допълнителна терапия с **Tantum Verde (benzydamine hydrochloride 1,5 mg)**.
- **Методи на изследване:** Диагнозата (**0-ия ден**) и оценката на отговора към лечението и степента на редукция на възпалението на **4-ия** и **8-ия ден** е извършена по приетите клинични параметри:
  - **Оценка на гингивалния статус – Papillary bleeding index (PBI)** (Saxer & Muhleman 1975) с данни за разпространение и тежест на възпалението;
  - **Оценка на присъствието на супрагингивална плака – Hygiene index (HI)** (O'Leary et al. 1972) с данни за процента на свободните от плака повърхности и
  - **Дълбочина на сондиране (PD)** – измерванията на **PD** чрез сондиране преди и в хода на лечението дава възможност за оценка на редукцията на дълбочината на гингивалния джоб в резултат на оздравяването.

Пациентите и от двете групи са получили инструкции и обучение в орално-хигиенни грижи, включващи използването на еднакви четки за зъби, паста, методи на четкане и използване на интердентални конци.

Извършено е професионално пълно отстраняване на супрагингивалните твърди отлагания и плака, както и субгингивални където е индицирано. В периода на лечение (**8 дни**) пациентите от тест групата използват допълнително **Tantum Verde (benzydamine hydrochloride 1,5 mg)** за изплакване – по 15 мл за 30 секунди два пъти дневно след четкане, което е стандартизирано за всички пациенти в експеримента.

- **Статистически методи:** Резултатите са представени като средни стойности за двете групи на индекса за плака, индекс за тежест на гингивалното възпаление, както и индекс за разпространение на гингивалното възпаление. Данните, получени от клиничните измервания, са въведени и обработени със **статистически пакет SPSS 17.0.1**. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано  **$p < 0.05$** .

### 3. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 3.

**Цел на методиката:** оценка на ефективността на конвенционалната нехирургична терапия (**scaling and root planning**) в третирането на хроничния пародонтит чрез основните параметри на пародонтита, измерени преди и в края на инициалната терапия (**при реоценката**).

#### Материал и методи:

- **Селекция на пациентите:** В изследването са включени 30 пациента на възраст между 33 и 77г., без системни заболявания, от които 14 жени и 16 мъже с **умерен хроничен пародонтит**.
- **Методи на изследване:**

**Клинични:** регистрирани са стойностите на измервания на пародонталните параметри при **601 пародонтални единици** (3606 пародонтални места) като са използвани критериите на следните индекси за **стандартизиране на пациентите:**

- **Оралнохигиенен статус** – средни изходни стойности на Oral hygiene index (ОИ) – **2.2**, което показва разпространение на зъбната плака до

- ½ от клиничната корона и средна стойност на Hygiene index (HI) – **13.9%** т.е. малко свободни от плака повърхности.
- **Гингивален статус** – изходни средни стойности на Papillary bleeding index (PBI) – тежест (**2.31**), което показва умерено изразено възпаление при всички изследвани пациенти и (PBI)- разпространение (**86.46%**), което означава генерализирано разпространение на гингивалното възпаление.
  - Измерената дълбочина на джобовете (**Probing pocket depth -PPD**) със стойност < **3mm** отчетена в 1783 места(**49.45%**), със стойност **3-5 mm** в 1690 места(**46.80%**) и > **5mm** в 133 места (**3.69%**).
  - **Загубата на аташман (Clinical attachment level – CAL)** със стойност **1-2mm** отчетена в 1008 места (**27.95%**); със стойност **3-4mm** в 1679 места (**46.56%**) и >**5mm** загуба на аташман в 919 места (**25.49%**). Представените измервания на дълбочината на пародонталните джобове и загубата на аташман показват стандартизиране на изследваните пациенти **с умерен** и на места или при част от пациентите **с тежък** хроничен пародонтит.

Пациентите са лекувани с методите на нехирургичната пародонтална терапия (орално-хигиенни инструкции и контрол на плаката и ретензивните фактори, **SRP** и закрыта процедура на пародонтален кюретаж по индикации). Супра- и субгингивалното инструментирание е извършено както с ултразвукови, така и с ръчни и машинни инструменти. Пациентите се обучават в поддържане на добра лична орална хигиена, включваща използването на средства за интердентална хигиена (конци, четки) и вода за химически плак-контрол, съдържаща **chlorhexidine gluconate (Corsodyl) 0.2%** за 3-4 седмици два пъти дневно. Обемът на инструментирането и интервалите между процедурите във фазата на механичната терапия са детерминирани от локалните фактори (плака, калкулус и ретензивни места) и от индивидуалното ниво на мотивация и умения на пациентите за плак-контрол.

Продължителността на инициалната нехирургична терапия за повечето пациенти продължава **1.5-2 месеца**. Реоценката **8-10 седмица** след края на инициалната терапия включва оценка на оралнохигиенния статус, степента на гингивално възпаление, дълбочината на пародонталните джобове и нивото на клиничен аташман.

- **Графичен анализ на резултатите във вид на диаграми.**

#### **4. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 4.**

**Цел на методиката:** Оценка на ефективността на допълнителното системно приложение на **НСПВС (Aulin®)** в лечението на хроничен генерали-

зиран пародонтит в сравнение с третирането му само чрез конвенционална терапия.

### Материал и методи:

- **Селекция на пациентите:** извършена е на базата на клинични и рентгенографски диагностични критерии – пациенти с умерен и тежък пародонтит (загуба на аташман – **4-6мм**, дълбочина на джобовете **4-6мм**, загуба на алвеоларна кост – **4-6мм**, измерено на конвенционална ортопантомография), без провеждана пародонтална терапия в последните 6 месеца, **без системни заболявания и медикация в последните 6 месеца**, с минимум 20 зъба. Пациентите са разделени в две групи:
  - **Тест-група пациенти** с хроничен генерализиран пародонтит (**20**), на които е проведена механична пародонтална терапия плюс назначаване на нестероидна противовъзпалителна терапия (**Aulin®** за 14 дни два пъти дневно по **100mg**).
  - **Контролна група пациенти** с хроничен генерализиран пародонтит (**10**), на които е проведена механична пародонтална терапия без допълнително приложение на нестероидна противовъзпалителна терапия.
  
- **Методи на изследване:**
  - **Клинични** – пародонталният статус на пациентите е регистриран чрез **следните клинични параметри: HI** (индекс за плака), **PBI** (индекс за гингивално възпаление), клинично измерена дълбочина на джоба в мм (**PD**), загуба на аташман в мм (**CAL**), ширина на прикрепената гингива в мм (**AGW**), гингивална рецесия в мм (**R**), фуркационни лезии при хоризонтално сондиране в мм (**F**) (класификация на **Hamp 1975**) и подвижност на зъбите в степени **от 1 до 3 (Miller's mobility index-1950)**. Статусът на всички пациенти е повторно регистриран **на 6-та седмица** от началото на терапията, като са отчетени същите клинични параметри – **HI, PBI**, дълбочина на джоба в мм (**PD**), загуба на аташман в мм (**CAL**), ширина на прикрепената гингива в мм (**AGW**), наличие на рецесии (**R**), фуркационни лезии (**F**) и подвижност на зъбите в **3 степени**. Данните на всеки пациент са въведени в създадената за целите на изследването **анкетна карта**.
  - **Лабораторни** – проследяване нивото на експресия на гените, кодиращи **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** в гингивална тъкан преди и след провеждане на нехирургичното пародонтално лечение.

На всички пациенти, включени в изследването, е проведена цялостна нехирургична терапия – **SRP** и корекция на налични плак-ретентивни фактори, инструктиране за стриктен ежедневен персонален контрол на плаката – използване на интердентални средства за лична орална хигиена (интердентални четки и конци) и вода за химически плак-контрол, съдържаща chlorhexidine gluconate (**Corsodyl**) **0.2%**. В участъците с **PD ≥ 5 мм** и кървене при сондиране след инструментрането е извършена закрыта процедура на пародонтален кюретаж. При пациентите от тест групата заедно с извършването на каузалната терапия (на 5-ия ден от началното инструментирание) е назначена нестероидна противовъзпалителна терапия (**Aulin®** за 14 дни два пъти дневно по **100mg**)

- **Статистически методи:** Данните от проведеното изследване са въведени и обработени със статистически пакет **SPSS 17.0.1**. За ниво на значимост при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано **p<0.05**.

## 5. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 5.

**Цел на методиката:** Получаване на данни за промените в нивата на експресия на **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** в гингивална тъкан на пациенти с умерен и тежък генерализиран хроничен пародонтит с цел оценка на отговора на организма към терапия с допълнително приложение на нестероидни противовъзпалителни средства в сравнение с конвенционална терапия.

### Материал и методи:

- **Селекция на пациентите:** пациенти с умерен и тежък пародонтит, включени в изследването по **задача 4**.
- **Методи на изследване:**
- **Лабораторни – използван е TaqMan Real-Time PCR** метода, на апарат **AB 7500 Real -Time PCR System**:

При **TaqMan Real-Time PCR** метода за разлика от класическия **PCR**, се използва флуоресцентно белязана специфична **TaqMan сонда** и една двойка небелязани праймери. Посредством 5'-3' екзонуклеазната активност на **Taq-полимеразата** по време на амплификацията **Taq-полимеразата** срязва специфичната **TaqMan сонда** и се отделя флуоресценция. Амплификация се наблюдава само при едновременната хибридизация на праймерите и сондата. Това прави **TaqMan Real-Time PCR** метода по-специфичен от класическия **PCR**. При **TaqMan Real-Time PCR** анализа данните се снемат в експоненциалната фаза на процеса (**PCR**) когато факторите на средата не са лимитиращи и не се налага постаплификационна детекция на резултата

(20,65,153,226,434). **TaqMan Real – Time PCR** може да се прилага при качествен, абсолютен или сравнителен количествен анализ. При абсолютния количествен анализ се използва стандартна крива по която се определя точния брой **копия ДНК**, а при сравнителния количествен анализ се отчита нивото на генна експресия. За целите на настоящото проучване сравнителният количествен анализ е предпочетен поради по-големите си възможности и по-широко съвременно приложение.

В настоящото проучване е изолирана **обща РНК** от гингивална тъкан, ексцизирана след поставяне на локална анестезия. Изрязаната интерпроксимално тъкан за проба е с размери не по-малко от **3/3 мм<sup>3</sup>**, която се поставя веднага в стерилни епруветки с капачета на винт от 1.5мл, за да се транспортира за съхранение на **-80°C**, до извършване на лабораторният анализ. Взимането на тъкан преди лечение се извършва от вестибуларно на интерденталните гингивални тъкани, а след лечение от палатинално/лингвално на същото място. Използван е **кит “Ribopure”** – Applied Biosystems. **Общата РНК** се транскрибира до **кДНК** посредством **RT PCR (Reverse Transcript PCR)** метод. Получената **кДНК** се амплифицира със специфични праймери и флуорисциращи сонди за **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** и посредством **TaqMan PCR** реактиви и **RQ-software** се извършва количествен анализ.

- **Изследват се нивата на експресия на простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) и интерлевкин – 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) в гингивалните тъкани на 10 пациенти с хроничен пародонтит преди и след конвенционална механична терапия.**
- **Изследване на нивата на експресия на PGE<sub>2</sub> и IL-1 $\beta$  в гингивалните тъкани на 20 пациенти с хроничен пародонтит преди и след механична терапия и допълнително медикаментозно третиране със селективни циклооксигеназа-2 (COX-2) инхибитори (Aulin®)**
- **Сравняване на нивата на експресия на PGE<sub>2</sub> и IL-1 $\beta$  в гингивалните тъкани на стандартизирани групи пациенти с хроничен пародонтит, които получават самостоятелна механична терапия (контролна група) и механична терапия с допълнително медикаментозно третиране с НСПВС (тест-група).**
- **Статистически методи:** Данните от изследването са обработени на софтуер **Sigma Stat**, извършен е корелационен непараметричен анализ (**Spearman's**). За ниво на значимост при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано **p<0.05**.

**Използвани елементи на дескриптивната (описателна) статистика:**

- **Медиана – централна средна величина, която разполовява статистическия ред- тя е 50-тия перцентил (стойността, която разделя извадката от стойности на 2 равни части – по 50%)!**
- **Перцентил – това е дадена стойност на показателя, под която са установени определен процент от наблюденията.**

Пример 1: 90-ти перцентил – стойността на показателя, под която са 90% от наблюдаваните стойности – имаме 20 пациента, изследвани за **IL-1 $\beta$**  при лечение с **Aulin<sup>®</sup>** – 90-ти перцентил е тази стойност на  $\Delta\Delta\text{Ct}$ , под която са 90% от стойностите (т.е.  $\Delta\Delta\text{Ct}$  на 18 пациента).

Пример 2: 10-ти перцентил – стойността на показателя под която са 10% от наблюдаваните стойности – имаме 20 пациента изследвани за **IL** при лечение с **Aulin<sup>®</sup>** – 10-ти перцентил е тази стойност на  $\Delta\Delta\text{Ct}$ , под която са 10% от стойностите (т.е. под този перцентил са  $\Delta\Delta\text{Ct}$  на 2 пациента).

## 6. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 6.

**Цел на методиката:** Да се получат данни за присъствието на **IL-1B** ген полиморфизъм при пациенти с умерен и тежък хроничен пародонтит с цел установяване на връзка между присъствието на **IL-1B** полиморфизъм и тежестта на заболяването.

### Материал и методи:

- **Селекцията на пациентите** е направена на базата на клинични и рентгенографски (ортопантомографии и сегментни снимки) диагностични критерии. Пациентите са класифицирани с умерен **CAL 3-4 mm** (контролна група- **37.98%**; експериментална група- **42.82%**) и тежък пародонтит **CAL>5m** (контролна група-**62.52%**; експериментална група – **56.99%**), дълбочина на джобовете **4 до 6 mm**, загуба на алвеоларна кост от **4 до 7mm**, измерена на конвенционална рентгенография, без провеждана пародонтална терапия в последните **6 месеца**, без системни заболявания и медикация в последните **6 месеца**, с минимум **20 зъба**.
- **Клинична оценка на пародонталния статус** на пациентите е направена чрез следните клинични параметри: **Hygiene index – HI**, **Papillary bleeding index – PBI**, дълбочина на джоба при сондиране в mm (**Pocket depth – PD**), ниво на клиничен аташман в mm (**Clinical attachment level – CAL**), ширина на прикрепената гингива в mm (**Attached gingival width -AGW**), гингивална рецесия в mm (**Gingival recession – GR**), фуркационни лезии при хоризонтално сондиране (**Furcation involvement – F**) по класификацията на **Hamp 1975** и квалифициране на подвижността на зъбите **от 1 до 3**.

- **Методи на изследване:**
  - **Лабораторни методи – Real Time-PCR метод** за идентифициране на два единични нуклеотида (**SPN – single nucleotide polymorphisms**), в генотипа на **IL-1B C [3953/4] T (rs1143634)** и **IL-1B T [-511] C (rs16944)**.

Обект на проучването е гингивална тъкан – **5мг**, съхранявана в стерилни епруветки с капачета на винт при – **80°C** и е изолирана **ДНК**. Методът е приложим само за известни точкови мутации и позволява да се разграничат промени в даден ген, като е достатъчно наличието само на една променена база и се основава на замяната на една база с друга. В случая с един **SNP** се изследва една замяна, като се използват комплект праймери и сонди, специално разработени, за да могат да се откриват и двата варианта на гена (когато една база е заменена). За всеки пациент се подготвят по две проби. Преди изолирането пробите се размразяват и претеглят на аналитична везна (изследваните проби трябва да са с тегло, близко до горната граница на допустимост за изолиране на ДНК, а именно 5мг – 10мг). Изолирането се извършва с кит **QIAamp® DNA Micro**.

- **Статистически методи:** Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет **IBM SPSS Statitics 19.0**. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано **p < 0.05**. Анализът на данните показва връзката на присъствието на генен полиморфизъм с тежестта на хроничния пародонтит.

## 7. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 7.

**Цел на методиката:** Да се оцени ефективността на два вида терапия – конвенционална и с допълнително приложение на **НСПВС (Aulin®)**, при пациенти с хроничен пародонтит в присъствието на **IL-1B** генен полиморфизъм, чрез клиничните параметри и промяната в експресията на **IL-1β** в гингивалните тъкани.

### Материал и методи:

- **Селекцията на пациентите:** в изследването са включени 30 пациенти с умерен (загуба на аташман от 2 до 4мм) и тежък пародонтит (загуба на аташман от 4 до 6мм, дълбочина на джобовете 4-6мм, загуба на алвеоларна кост от 4 до 7мм, без провеждана пародонтална терапия в последните 6 месеца, без системни заболявания и без медикация в последните 6 месеца, с минимум 20 зъба.

- За **клинична оценка на пародонталния статус** са измервани следните параметри: **Hygiene index – HI**, **Papillary bleeding index – PBI**, дълбочина на джоба при сондиране в мм (**Pocket depth – PD**), загуба на клиничен аташман в мм (**Clinical attachment level – CAL**), ширина на прикрепената гингива в мм (**Attached gingival width –AGW**), гингивална рецесия в мм (**Gingival recession – GR**), фуркационни лезии при хоризонтално сондиране (**Furcation involvement – F**) по класификацията на **Hamp 1975** и квалифициране на подвижността на зъбите в степени от **1 до 3**.
- Пациентите са групирани в зависимост от вида на прилаганата терапия в **контролна група (SRP)**, и **експериментална група (SRP)** и допълнително прилагане на нестероидно противовъзпалително средство (**Aulin®** – два пъти дневно по **100 mg** за 14 дни).
- **Методи на изследване:**
  - **Лабораторни** – извършен е **анализ на нивата на генна експресия на IL-1 $\beta$**  в гингивата на пациентите преди лечението и след провеждане на нехирургичната терапия (**SRP**) – самостоятелна за контролната група или с допълнително прилагане на **НСПВС**; отчетена е промяната в генната експресия за **IL-1 $\beta$**  в резултат на терапията. За този анализ е използван **PCR метод (полимеразна верижна реакция) – TagMan RT – PCR**.
  - **изследване на генен полиморфизъм в материал от гингивални тъкани** на пациенти с пародонтит от двете групи чрез метода на полиморфизъм на единичен нуклеотид (**SNP**). Прилага се **PCR** метод за детекция на полиморфизъм на даден ген.
  - **статистически методи** – данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет **IBM SPSS Statistics 19.0**. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано **p < 0.05**.

## 8. ПО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ЗАДАЧА 8.

**Цел на методиката:** Оценка на ефективността на **селективния COX-2** инхибитор от нов клас **Aulin®** в контрола на болката при хирургично лечение на пародонталните заболявания (различни техники) в сравнение с **неселективния COX-2** инхибитор **Ibuprofen®**.

### Материал и методи:

- **Селекция на пациентите:** В изследването са включени **45 пациента** между 25-65г. с индикации за хирургично пародонтално лечение с приложение на различни хирургични техники. От изследването са изключени пациенти с данни за системни заболявания като: диабет, неконтролирана хипертония, гастро-интестинални проблеми (язва и улцеративен колит), прекаран ендокардит и бременни.

### Пациентите се разделят на две групи:

- **1-ва група** пациентите, които са инструктирани да приемат **НСПВС (Aulin®)** два пъти дневно по **100 mg** и
  - **2-ра група** пациенти, които приемат (**Ibuprofen®**) **200 mg** по следната схема: На 1-ия час след хирургичната интервенция, пациентите приемат първата доза, както и на 12-ия час след това, а през следващите три дни медикаментите се приемат два пъти дневно през 12 часа.
- **Методи на изследване:**
    - **клинични методи:** извършена е оценка на интензитета на болката, като е използвана 4 точковата оценъчна скала (**VRS-4**), чрез която пациентите самостоятелно оценяват степента на болка както следва: **със стойност 3** – силно изразена, **стойност 2** – умерена, **стойност 1**-слаба (дискомфорт) и **стойност 0** – липсваща. За целите на изследването пациентите самостоятелно попълват изработен дневник за болковото усещане (**Pain diary**) на всеки час през **първите 8 часа** след хирургичната интервенция и **три пъти дневно** през следващите три дни – дневникът е представен на стр. 82.
  - **Графичен анализ на резултатите във вид на диаграми.**
  - **Статистически методи:** за обработка на данните е използван вариант (**SPSSv15.0**), със стандартно отклонение **t-критерий** и приета статистическа значимост на **p < 0.05**.

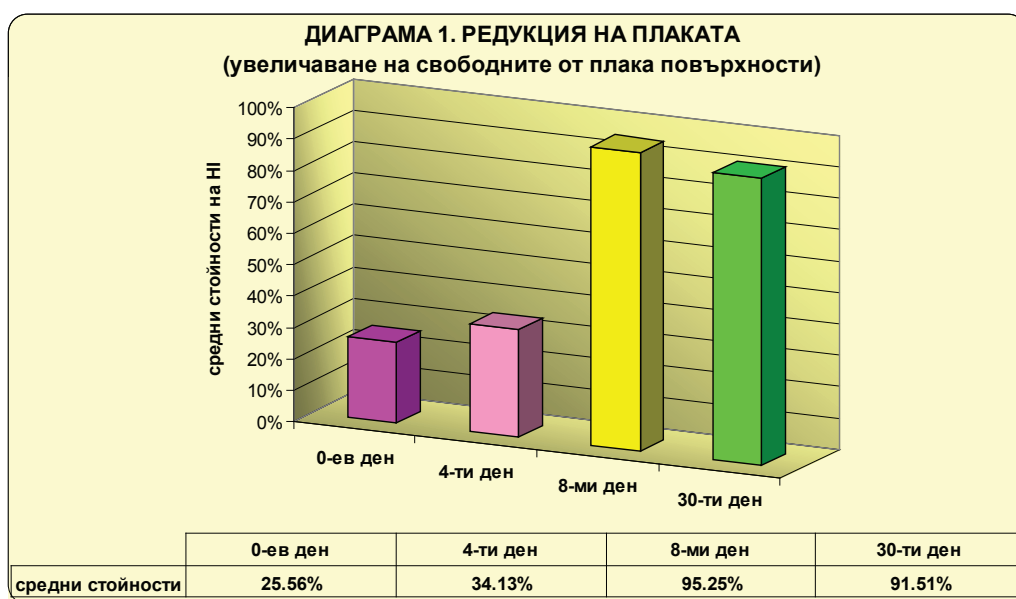


## V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 1. ПО ЗАДАЧА 1:

Получените данни от проучването върху третирането на плак-асоциирания гингивит с механична терапия и допълнително прилагане на **Tantum Verde** - разтвор за изплакване са показани на **диаграми 1-4**.

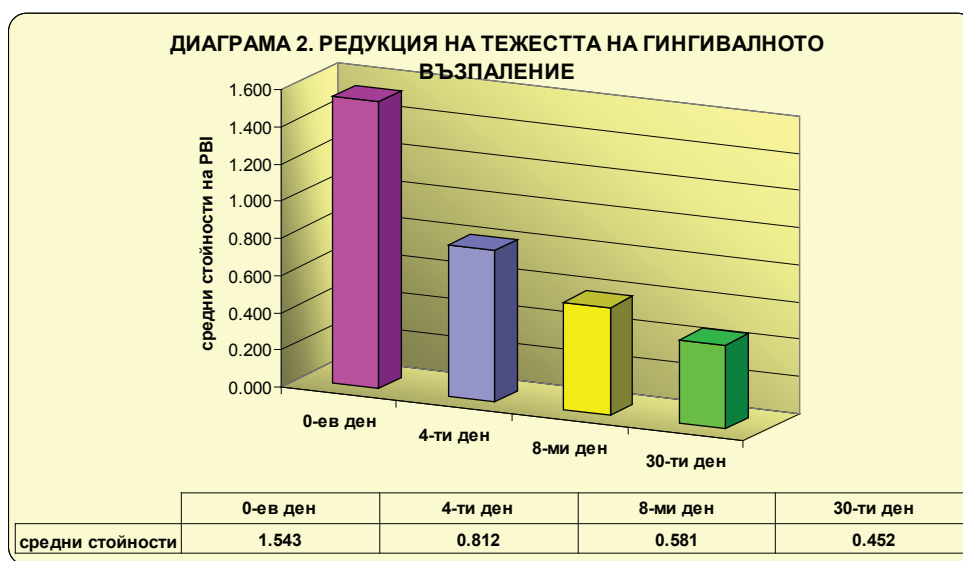
**Диаграма 1** отразява промените в оралнохигиенния статус на пациентите в изследвания период. Инициалните средни стойности на групата за **HI** показват само **25.56%** свободни от плака повърхности, което е характерно за плак-асоциираните гингивити. След инструкции, професионално почистване и **3 дни** употреба на изследвания разтвор стойностите на **HI** не показват драстично подобряване – свободните от плака повърхности са **34.13%**, обяснението за което може да е недостатъчното време за усвояване на препоръчаните техники на персонален контрол на плаката и/или недостатъчната им ефективност поради все още наличното гингивално възпаление. Значимо по-високи стойности на свободните от плака повърхности са отчетени на **8-ия ден** от проучването – **95.25%**, които отразяват висока степен на контрол на плаката в периода на активната терапия с използване на **Tantum Verde** за изплакване. Много добър контрол на плаката е отчетен и на **30-ия ден** от проследяването на включените в клиничното проучване пациенти – **91.51%**. Стойностите на индекса за плака на **8-ия ден** и на **30-ия ден** от проучването показват висок стандарт на орална хигиена, предполагащ здрави гингивални тъкани.





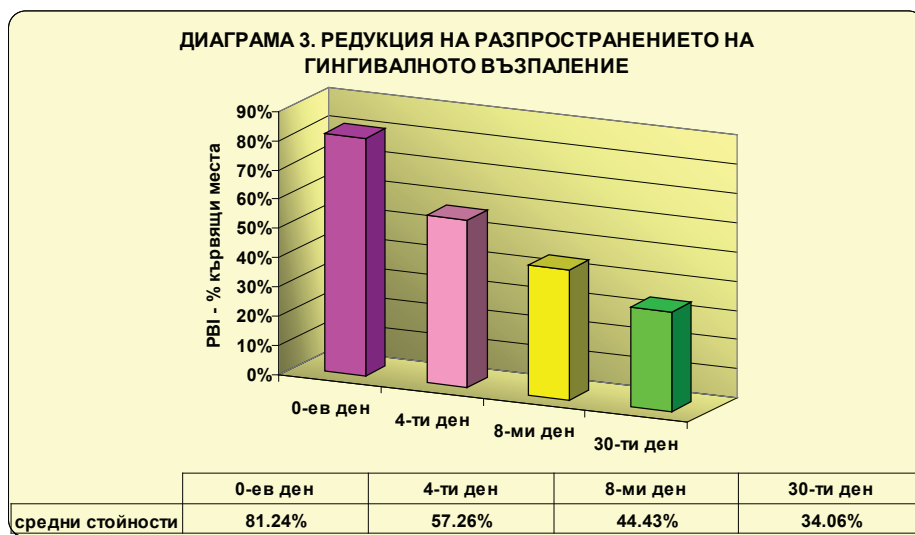
**Фиг. 1** Инициален клиничен вид на пациент с плак-асоциран гингивит при зъбночелюстна деформация

**Диаграма 2** представя средните стойности на **РВИ** за изследвания период, които отразяват тежестта на гингивалното възпаление. Инициалните стойности от **1.54** показват умерено гингивално възпаление общо за групата пациенти. **На 4-ия** ден от приложената терапия средните стойности на **РВИ** вече са редуцирани почти наполовина и показват стойност за групата **0.81** - все още в границите на стойности, приети да означават гингивит. **На 8-ия** ден средната стойност е редуцирана до **0.58** – близо до приетите стойности за здрава гингива, което говори за успешно третиране на гингивалното възпаление с почистване и допълнително изплакване с **Tantum Verde**. **На 30-ия** ден стойността от **0.45** показва общо здрава гингива с отделни места на кървене при папиларно стимулиране. Средните стойности на гингивалното възпаление в края на изследвания период рефлектират единични места на гингивално възпаление, асоциирани в повечето случаи с дистални области на ретенция на зъбната плака.



На **диаграма 3** са представени средните за групата стойности на **процента на кървящите места по РВИ**, които показват разпространението на

гингивалното възпаление в изследвания период. Инициалните средни стойности от **81.24%** показват генерализиран гингивит. **На 4-ия ден** от третирането средните стойности за разпространението на гингивалното възпаление показва редукция до **57.26%**, на **8-ия ден** процентът на кървящите места е **44.43%**, които стойности продължават да се редуцират до **30-ия ден** на отчитането, когато се измерват **34.06%** кървящи места.



Сравнителен поглед върху **диаграми 2 и 3**, които показват стойностите за тежест и разпространение на гингивалното възпаление открива, че редукцията на тежестта на гингивалното възпаление на пациентите в това изследване е по-изразена в сравнение с редукцията на кървящите места. Този факт е обясним като се съобразят механизмите на противовъзпалителния локален агент (**benzydamine hydrochloride 1.5 mg**), който се прилага като допълнителна терапия (280). От едно **локално** прилагано нестероидно противовъзпалително средство (**НСПВС**), се очаква да влияе в по-голяма степен върху интензитета на инфламаторния отговор на гингивалните тъкани в сравнение с разпространението на гингивалното възпаление.

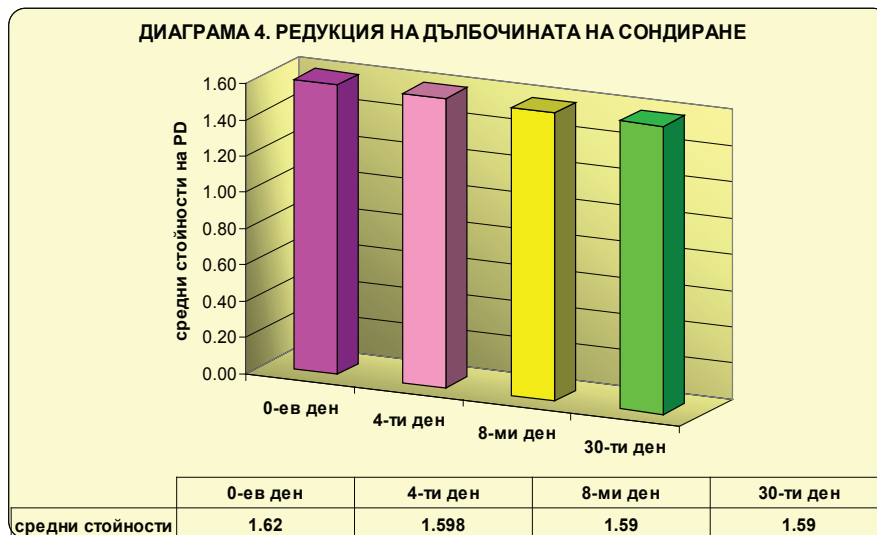


**Фиг. 2.** Клиничен вид на пациента на 4-ия ден. Вижда се редукция на клиничните белези на гингивално възпаление



**Фиг. 3.** На 8-ия ден е видима настъпилата редукция на обема, еритема и кървенето при стимулиране

Получените резултати са убедителни, че **Tantum Verde**-разтвор за изплакване редуцира степента на гингивалното възпаление успешно в **8-дневния период** на активното лечение и така постигнатото състояние се задържа успешно до **30-ия** ден след началото на лечението.



Представените на **диаграма 4** средни стойности за дълбочина на гингивалния джоб (**PD**) в изследвания период показва стабилни нива на дълбочината на сулкуса, характерни за плак-асоциираните гингивити. Инициалните стойности отразяват минимално увеличаване на дълбочината на сулкуса при гингивит, което е разбираемо като се познава патоморфологичната характеристика на повърхностната инфламаторна лезия. Разликите в стойностите обаче от **0-ия до 30-ия ден** са толкова малки, че могат да се приемат в границите на присъщите на сондирането грешки при отчитане. В края на изследването и на контролните измервания на **30-ия ден** стойностите на дълбочината на джоба (**PD**) са съвместими с тези на здрава гингива.

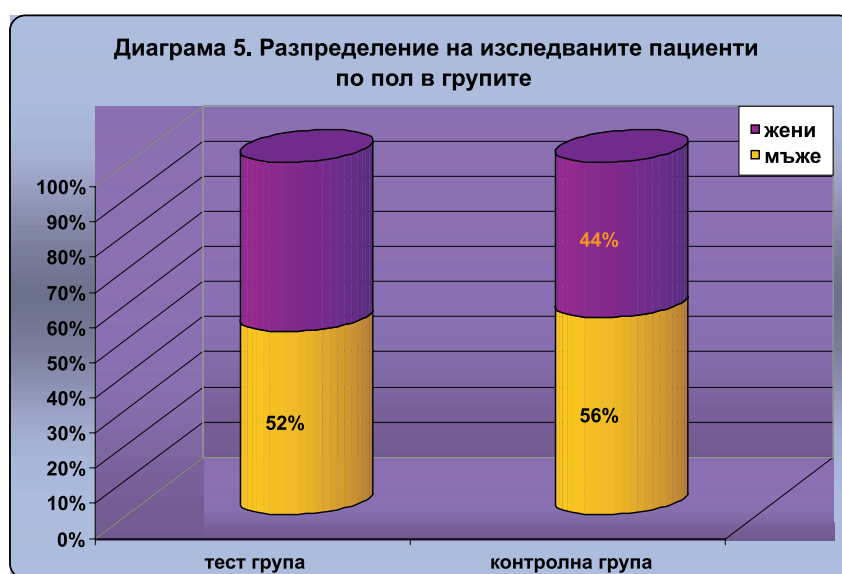
**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** В рамките на предварителното проучване за ефективността на топикалното приложение на **Tantum Verde (benzydamine hydrochloride 1,5 mg)** е демонстрирана успешна редукция на плак-асоциираното гингивално възпаление в периода на активно лечение, която се запазва един месец след началото на лечението (**18,19**). Резултатите внушават целесъобразност на приложението на **НСПВС benzydamine hydrochloride 1,5 mg** в активната терапия на плак-асоциирани гингивити, особено с по-голяма тежест на гингивалното възпаление, както и в инициалното лечение на пародонтити с изразено гингивално възпаление.

## 2. ПО ЗАДАЧА 2:

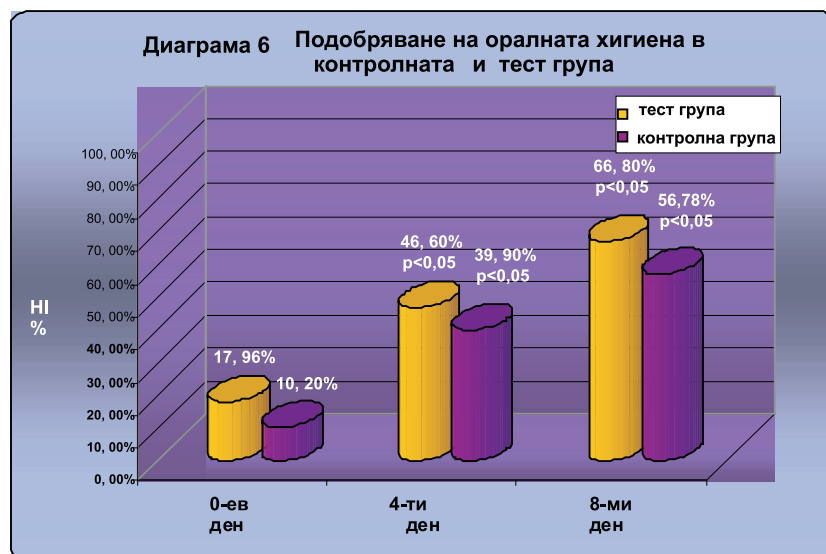
### Клиничен контингент

Изследваният контингент се състои от **50 пациенти**, разделени по равно в две групи – тестова и контролна. Мъжете в извадката са **27 (54%)**, а жените **23 (46%)**. Разпределението на двете групи по полова принадлежност е показано на **диаграма 5**. Средната възраст на участниците в проучването е **23,86±2,11** години в интервала от **20 до 28 години**.

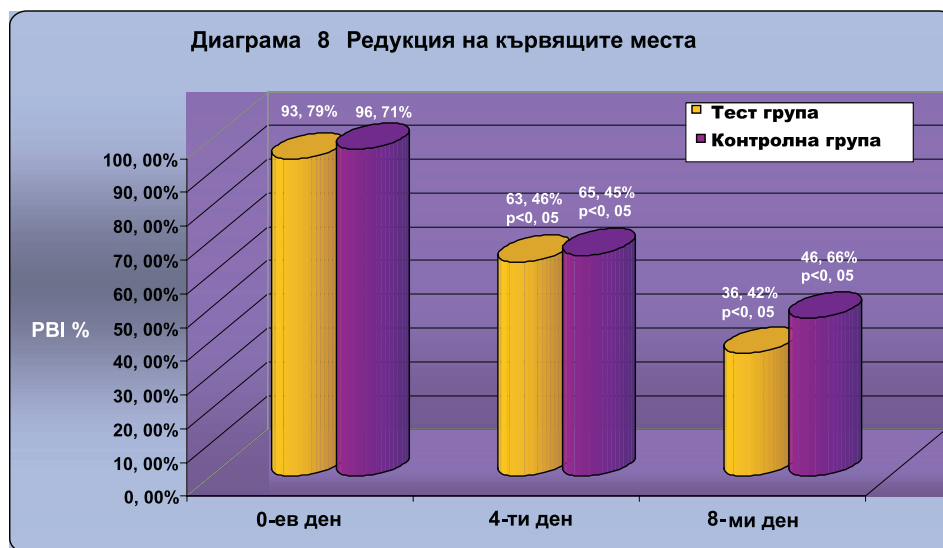
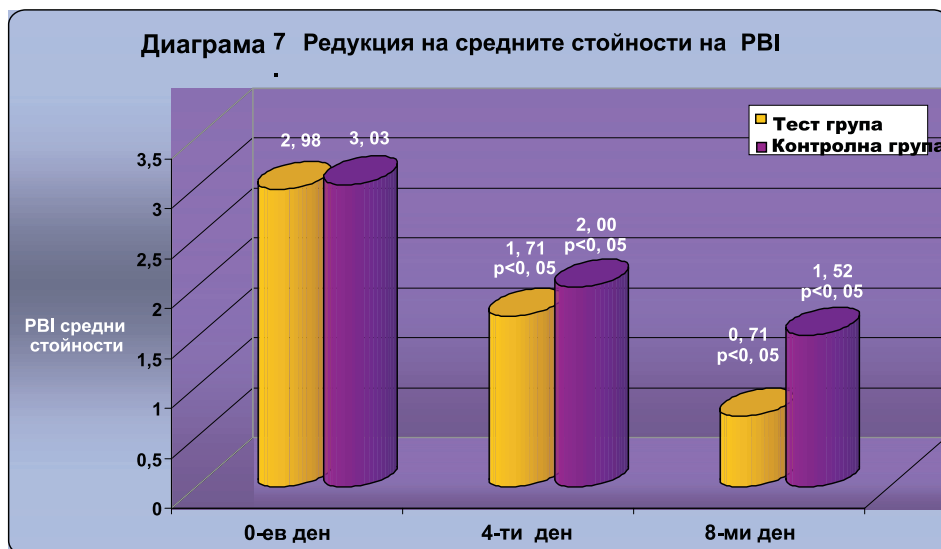
Двете изследвани групи са **статистически изравнени** по известните замъгляващи фактори пол и възраст, което е необходима предпоставка за коректност на последващите сравнения.



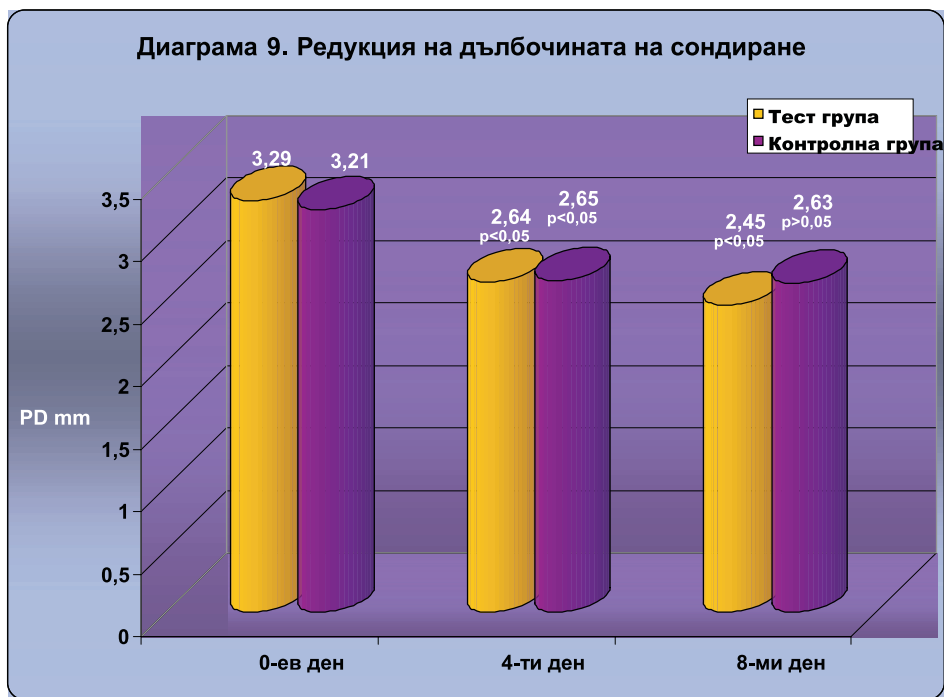
Представените на **таблица 3** данни показват промените в проучваните показатели в двете изследвани групи поотделно в хода на терапията. И в двете групи статистически достоверно се подобрява оралната хигиена ( $p < 0.05$ ) при съществуващите известни разлики в инициалните стойности на **HI** между двете групи. В контролната група инициалните **10,20%** свободни от плака повърхности се увеличават достоверно на **39,90%** на **4-ия** ден и достигат на **8-ия** ден **56,78%**, като разликите отново са статистически значими ( $p < 0.05$ ). В същото време стойностите на **HI** в тест групата се променят статистически достоверно съответно от **17,96%** до **46,60%** на **4-ия** ден и до **66,80%** на **8-ия** ден ( $p < 0.05$ ) (диаграма 6).



Статистически достоверни са разликите в хигиенния статус (**HI**) на пациентите от контролната и тест група както в инициалния статус, така и в двете последващи оценки – на **4-ти** и **8-ми** ден (таблица 4). В същото време няма достоверни разлики в инициалния гингивален статус на пациентите от двете групи, което от една страна потвърждава стандартизирането на пациентите по отношение на третирувания проблем, а от друга – този може да се интерпретира като израз на вариациите в отговора на организма, който се демонстрира с идентични нива на гингивално възпаление при разлики в количеството на денталната плака при инициалната диагноза. В **контролната група** средните стойности на **PVI**, които са приети за показател на тежестта на гингивита, от инициалните **3.03** статистически достоверно се променят на **4-ия** ден до **2,0** и до **1,52** на **8-ия** ден (таблица 3 и 4, диаграма 7). В **тест групата** средните стойности също достоверно се редуцират от инициалните **2,98** до **1,71** на **4-ия** ден и до **0,71** на **8-ия** ден. Получените данни за редукция на тежестта на гингивита в двете групи показват категорично оздравяване и при двете групи пациенти, но е видна **по-голямата редукция** на стойностите в **тест групата**. При липсата на статистически достоверни разлики в инициалните стойности за тежест на гингивита разликите в средните стойности между двете групи на **4-ия** и **8-ия** ден са статистически достоверни ( $p < 0.05$ ), което говори в полза на допълнителна ефективност на изпитваната терапия с **Tantum Verde** в тест групата (таблица 3 и 4, диаграма 7).



Представените на **таблица 3** и **диаграма 8** данни показват оздравяването в двете групи и чрез редукция на местата, които кървят при папиларното стимулиране. Инициалните стойности на процента на кървящите папили в двете групи са много близки – **96,71%** за контролната група и **93,79%** за тест групата и потвърждават диагнозата генерализиран гингивит. И в двете групи поотделно настъпва статистически достоверна редукция ( $p<0.05$ ) на разпространението на гингивалното възпаление на **4-ия** ден до **65,45%** за контролната и до **63,46%** за тест групата. Стойностите се редуцират достоверно и до **8-ия** ден, съответно до **46,66%** за контролната и до **36,42%** за тест групата. **Таблица 4** показва, че стойностите на **4-ия** ден за двете групи не са статистически значимо различни, но на **8-ия** ден има статистически достоверни разлики ( $p<0.05$ ) в разпространението на местата с кървене **в полза на тест групата**, което показва по-високата ефективност на допълнителната терапия с НСПВС (benzylamine hydrochloride) в при идентичност на инициалния статус за двете групи.



**Таблица 3. Сравнителен анализ на изследваните показатели по дни на измерване поотделно в двете групи**

Група	Показател	n	Дни на измерване					
			0-ев		4-ти		8-ми	
			$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
Тест група	HI	25	17,96 <sup>a</sup>	7,05	46,60 <sup>b</sup>	4,68	66,80 <sup>c</sup>	3,18
	PBI – тежест	25	2,98 <sup>a</sup>	0,24	1,71 <sup>b</sup>	0,19	0,71 <sup>c</sup>	0,17
	PBI -разпространение	25	93,79 <sup>a</sup>	8,06	63,46 <sup>b</sup>	10,03	36,42 <sup>c</sup>	4,92
	PD	25	3,29 <sup>a</sup>	0,18	2,64 <sup>b</sup>	0,15	2,45 <sup>c</sup>	0,20
Контролна група	HI	25	10,20 <sup>a</sup>	4,92	39,90 <sup>b</sup>	4,69	56,78 <sup>c</sup>	3,59
	PBI – тежест	25	3,03 <sup>a</sup>	0,20	2,00 <sup>b</sup>	0,20	1,52 <sup>c</sup>	0,23
	PBI -разпространение	25	96,71 <sup>a</sup>	6,10	65,45 <sup>b</sup>	5,87	46,66 <sup>c</sup>	3,39
	PD	25	3,21 <sup>a</sup>	0,18	2,65 <sup>b</sup>	0,11	2,63 <sup>b</sup>	0,11

\* - еднаквите букви по хоризонталите указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Таблица 4. Сравнителен анализ на показателите между двете групи в различните дни на измерване

Показател	Дни на измерване														
	0-ев				4-ти				8-ми						
	Контролна група		Тест група		p	Контролна група		Тест група		p	Контролна група		Тест група		p
$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$		SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$		SD	$\bar{x}$	SD		
HI	10,20	4,92	17,96	7,05	<0,001	39,90	4,69	46,60	4,68	<0,001	56,78	3,59	66,80	3,18	<0,001
PVI – тежест	3,03	0,20	2,98	0,24	n.s.	2,00	0,20	1,71	0,19	<0,001	1,52	0,23	0,71	0,17	<0,001
PVI - разпрос-транение	96,71	6,10	93,79	8,06	n.s.	65,45	5,87	63,46	10,03	n.s.	46,66	3,39	36,42	4,92	<0,001
PD	3,21	0,18	3,29	0,18	n.s.	2,65	0,11	2,64	0,15	n.s.	2,63	0,11	2,45	0,20	0,001

Показаните на **диаграма 9** средни стойности на дълбочината на сондиране илюстрират редуцията на дълбочината на гингивалния джоб в резултат на оздравяването. Промените в контролната група показват статистически достоверни разлики в стойностите на **4-ия ден** – от **3,21** до **2,65** ( $p < 0.05$ ), но разликите в стойностите от **4-ия** до **8-ия ден** (**2,63**) ( $p > 0.05$ ) не са статистически значими. В **тест групата** редуцията на средните стойности на дълбочината на сондиране е статистически значима както на **4-ия ден** (от **3,29** в инициалния статус до **2,64** ( $P < 0.05$ )), така и на **8-ия ден** - до **2,45** ( $p < 0.05$ )). Разликите в средните стойности на дълбочината на сондиране между двете групи не са статистически значими на **0-ия ден** (n.s.) и на **4-ия** (n.s.) ден, но са статистически достоверни на **8-ия ден** в **полза на тест-групата**.

Резултатите за редуцията на гингивалния джоб също са в подкрепа на по-високата ефективност на допълнителното приложение на нестероидното противовъзпалително средство **НСПВС benzydamine hydrochloride** в състава на течност за изплакване **Tantum Verde** в терапията на **плак-асоциирания гингивит (22)**.

Получените данни от това сравнително проучване са в съгласие с публикувани резултати за ефективност на нестероидните противовъзпалителни агенти в третиране на гингивалното възпаление (**1,140,181,280,294,352,358,430**). Налице е ефективна редуция на клиничните признаци на възпалението в гингивалните тъкани. Във връзка с известните механизми на намеса на тези агенти в инфламаторната реакция и в резултат на получените в това проучване резултати при гингивит може да се предположи, че третирането на гингивалното възпаление чрез модифициране на отговора на организма води до по-добро оздравяване. Модулирането на възпалението при гингивит с нестероидни противовъзпалителни агенти може и да редуцира случаите на прогресия на гингивита в пародонтит. Бъдещи проучвания биха били полезни в получаването на доказателства за подобна връзка.

### **ИЗВОДИ:**

1. И двата вида проучвана терапия на плак-асоциирания гингивит показва статистически достоверна редуция на плаката в изследвания период ( $p < 0.05$ ).
2. Допълнителната терапия с **НСПВС benzydamine hydrochloride** показва статистически достоверно по-голяма редуция на тежестта на гингивалното възпаление в сравнение с конвенционалната терапия ( $p < 0.05$ ).
3. Проучването показва по-висока ефективност на допълнителната терапия с **НСПВС (benzydamine hydrochloride)** при идентичност на инициалния статус за двете групи чрез регистрирани **на 8-ия ден**

статистически достоверни разлики ( $p < 0.05$ ) в разпространението на местата с кървене **в полза на тест групата**.

4. Редукцията на дълбочината на сондиране е статистически достоверно по-голяма на **8-ия ден** от проучването **в полза на тест-групата** ( $p < 0.05$ ).

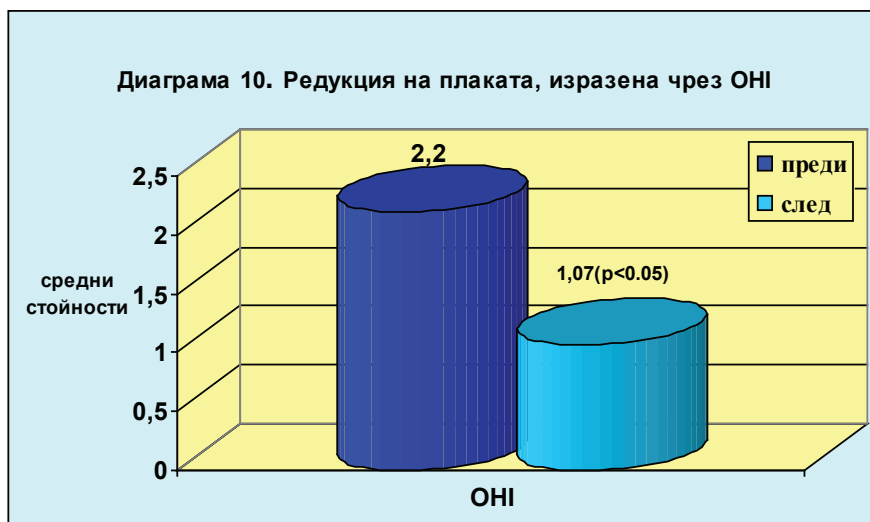
**Заклучение:** Получените резултати от това проучване, съпоставящо ефективността от използването на **Tantum-Verde** при лечението на плак-индуцирани гингивити със самостоятелната конвенционална терапия, показва достоверно по-висока ефективност на допълнителното използване на **НСПВС (benzydamine hydrochloride)** в третирането на плак-асоциирани гингивити. Допълнителната терапия с вода за уста **Tantum - Verde** може да доведе до по-успешно лечение при гингивит, както и по-ефективно третиране на възпалението при пародонтит.

### 3. ПО ЗАДАЧА 3:

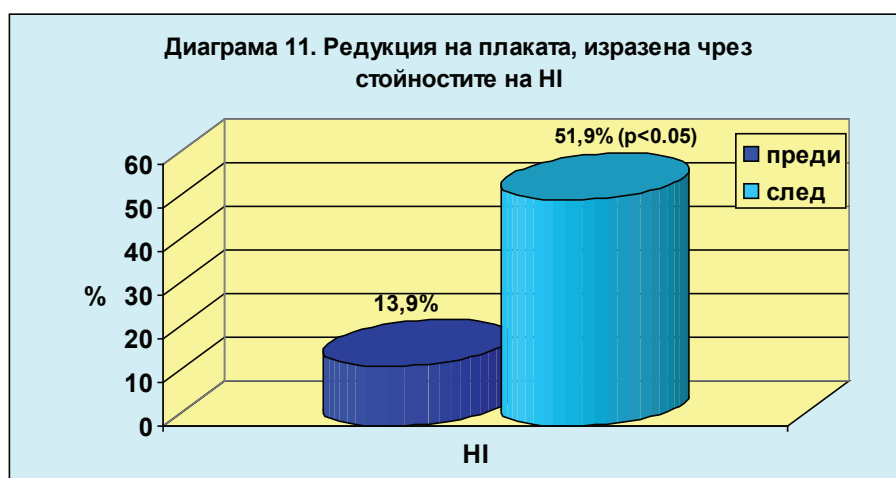
Проучвания от последните десетилетия акцентуират върху механичната терапия при хроничен пародонтит като терапия, показваща ефективност в повечето от случаите. Настоящото проучване е планирано да покаже промените в основните параметри на хроничния пародонтит в резултат на **конвенционалната нехирургична терапия**.

Изследвани са промените в оралнохигиенния статус, гингивалния статус и параметрите на пародонталния джоб като се сравняват данните от инициалната диагноза със стойностите при реоценката два месеца след терапията.

Нивото на оралната хигиена на пациентите след терапията, оценено чрез Oral hygiene index (**ОИИ**), показва средна стойност **1,07**. Сравнението с инициалната стойност за този индекс (**2,2**) показва статистически достоверна редукция на количеството плака от **49%** ( $p < 0.05$ ). Индексът отчита количеството плака по видимите зъбни повърхности и както се вижда от регистрираните стойности преди и след лечение, разпространението на зъбната плака ефективно намалява след извършване на инструментирането и осъществяване на добър оралнохигиенен режим от пациента. Получената редукция на разпространението на плаката отразява ефективност на професионалния и персонален контрол на плаката в изследвания период (**диаграма 10**).



За оценка на нивото на оралната хигиена на пациентите е приложен и **Hygiene index (HI)**. Получените при реоценката средни стойности за **HI** са **51,9%** свободни от плака повърхности в сравнение с инициалните **13,9%** (табл. 5). Увеличаването на средните стойности на свободните от плака повърхности в изследвания период е статистически достоверно ( $p<0.05$ ) и демонстрира подобряването на оралната хигиена с акцент върху свободните от плака повърхности. Средният процент на редукция на индекса за плака е **38%**, което е израз на ефективността на механичната терапия и повишаване на оралнохигиенния стандарт на пациентите с хроничен пародонтит в периода на нехирургичната терапия. Увеличаване на свободните от плака повърхности в инициалната терапия при хроничен пародонтит е необходимото условие за настъпване на оздравяване в пародонталния джоб (диаграма 11).

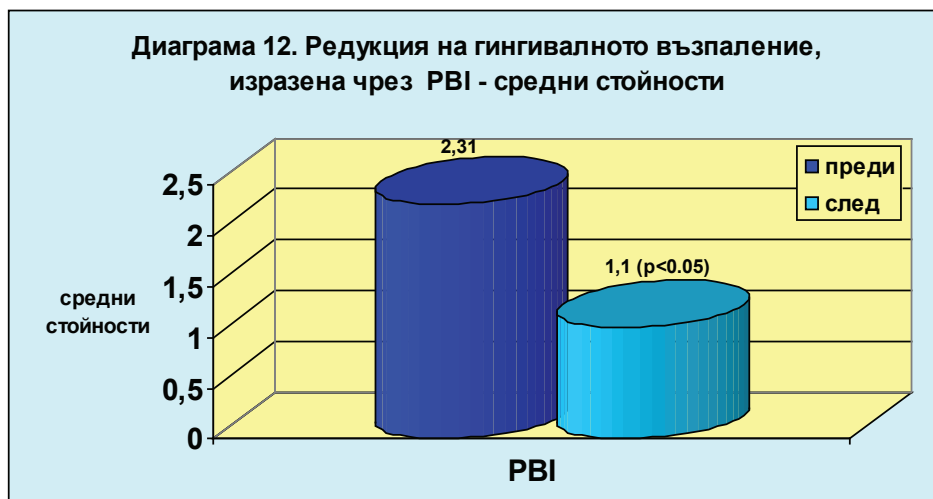


**Таблица 5. Ефективност на нехирургичната терапия на хроничен пародонтит чрез подобряване на оралната хигиена и редуцията на възпалението**

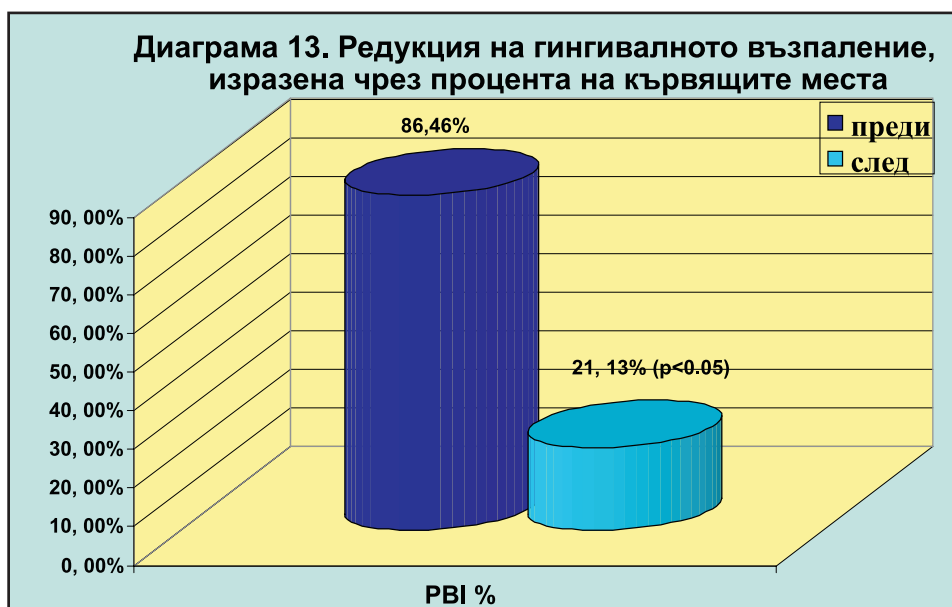
Показател	Инициални стойности	Реоценка	Редукция	Статистическа достоверност (p)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
<b>ОHI</b> n=30	2.2 ± 1.1	1.07 ± 0.63	1.13 ± 0.72	p<0.05
<b>HI</b> n = 30	13.9% ± 4.7%	51.9% ± 8.6%	38.0% ± 3.8%	p<0.05
<b>PBI</b> - средни стойности n = 30	2.31 ± 1.16	1.1 ± 0.82	1.20 ± 0.67	p<0.05
<b>PBI</b> - раз- пространение n = 30	86.46% ± 11.57%	21.13% ± 7.28%	65.31% ± 8.76%	p<0.05

### **Гингивален статус:**

Индекси за гингивално възпаление, които се основават на оценка на провокираното кървене при сондиране на гингивалния/пародонталния джоб, се приемат днес като достатъчно чувствителни и с добра репродуцируемост. Индексът **PBI** (Papillary bleeding index) предоставя възможности за обективна и диференцирана диагноза на гингивалното възпаление както в тежест, така и в разпространение. С този индекс е възможно и прецизно да се оценява оздравителния резултат (**50,84,371**). На **таблица 5** и **диаграма 12** са представени стойностите на редукция на гингивалното възпаление след терапията. Получените в това проучване резултати при реоценката показват значителна редукция на тежестта на възпалението, която корелира с редуцията на плаката, отчетена с индекса за плака (**HI**). В сравнение с инициалните стойности на **PBI** (**2,31**) е отчетена редукция от **52,4%** (**p<0.05**) (**диаг. 12**). При реоценката след активната терапия средните стойности на **PBI**, с които се диагностицира и контролира тежестта на гингивалното възпаление са **1,1**.



**Диаграма 13** представя редукция на гингивалното възпаление, изразена чрез разпространението (процент на кървящите места). В резултат на успешния контрол на плаката в периода на механичната терапия при всички пациенти е постигната редукция на разпространението на гингивалното кървене (**PBI-distribution**) – от **86.46%** в оценката на инициалния статус стойностите при реоценката са **21,13%** ( $p<0.05$ ). Постигната е редукция на кървящите места от **65.31%**, която е адекватна на постигнатия контрол на плаката от около **51.9%** свободни от плака повърхности при реоценката.



### Пародонтален статус:

**Таблица 6** и **диаграма 14** и **15** представят стойностите за редукцията на пародонталния джоб и печалбата на аташман след терапията. В началото на провежданата терапия от всички изследвани места **3.69%** имат клинично

измерена дълбочина **PD>5mm** и **25.49%** от местата имат загуба на аташман **CAL>5mm**. С извършването на инициалната терапия тези стойности се променят както следва: измерените пародонтални джобове при реоценката **PD>5mm** са **3.19%** без да е регистрирана статистически достоверна редукция (**p>0.05**) вероятно поради по начало малкия процент на местата с най-голяма измервана дълбочина. Загуба на аташман **CAL>5mm** се наблюдава в **15.53%** от местата при реоценката - отчетена е статистически значима редукция от **9.35%** (**p<0.05**).

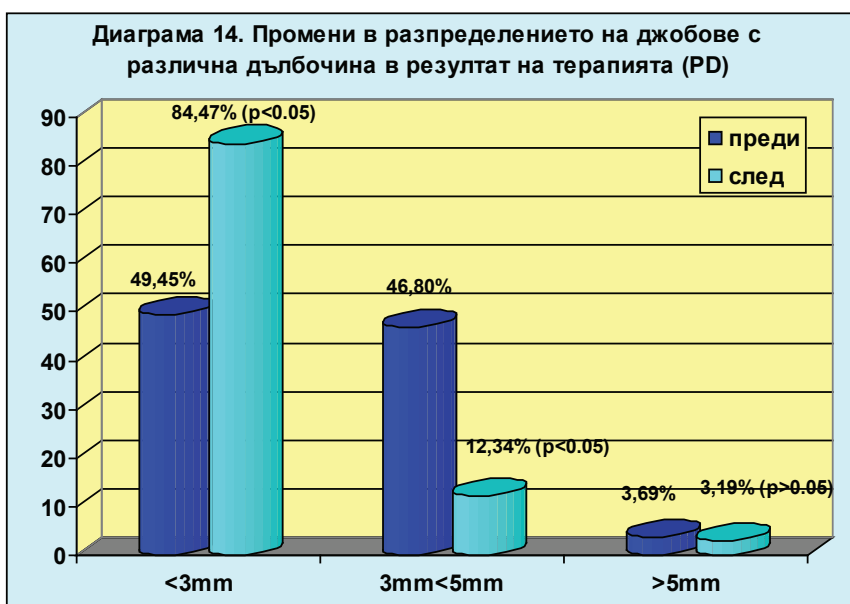
**Таблица 6. Ефективност на нехирургичната терапия на хроничен пародонтит чрез редукцията на пародонталния джоб и печалбата на аташман**

Показател	Инициални стойности	Реоценка	Промяна	Статистическа достоверност (p)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
<b>PD &lt;3mm</b>	49.45% ± 5.20%	84.47% ± 6.43%	35.00% ± 2.46%	p<0.05
<b>PD 3-5mm</b>	46.80% ± 4.90%	12.34% ± 4.74%	34.46% ± 3.68%	p<0.05
<b>PD &gt;5mm</b> n = 30	3.69% ± 1.70%	3.19% ± 1.3%	0.50% ± 1.60%	p>0.05
<b>CAL 1-2mm</b>	27.95% ± 3.88%	32.36% ± 6.87%	4.40% ± 2.89%	p>0.05
<b>CAL 3-4mm</b>	46.56% ± 5.38%	52.11% ± 8.46%	5.55% ± 3.41%	p>0.05
<b>CAL &gt;5mm</b> n=30	25.49% ± 4.61%	15.53% ± 2.26%	9.35% ± 2.67%	p<0.05

Редукцията на пародонталния джоб е основна цел на всяка пародонтална терапия. Много проучвания фокусират върху ефективността на механичната терапия, оценена чрез редукция на пародонталния джоб в резултат на контрола на субгингивалния биофилм и настъпилото оздравяване в пародонталния джоб (**83,88,90**). Установената в това изследване статистически значима редукция на процента места с дълбочина на пародонталния джоб **PD 3>5mm** от **46.80%** до **12.34%** (**p<0.05**) в края на изследването (промяна от **34.46%**) показва категорично ефективност на проведената нехирургична терапия. Резидуалното разпространение на местата с **PD 3>5mm** в **12.34%** може да бъде интерпретирано като ефективност на терапевтичния подход от една страна, и от друга страна като обстоятелство, което може да позволи успешно поддържане на пациентите с хроничен пародонтит след края на механичната терапия.

Данните за разпределението на джобовете дълбочина **PD-1-3 mm** в края на нехирургичната терапия показват налични 3046 (**84.47%**) места в сравнение с 1783 места (**49.45%**) преди терапията от общо 3606 изследвани места. Увеличаването на местата с най-малка дълбочина на сондиране е резултат от провежданата терапия и показва ефективността на прилагания терапевти-

чен подход. Местата с **PD - 3-5mm** се редуцират до резидуалните 445 места (**12.34%**) в сравнение с 1690 места (**46.80%**) в инициалната диагноза. Местата с **PD>5mm** показват промяна до 115 места (**3.19%**) в сравнение с 133 места (**3.69%**) преди терапията (**диаграма 14**). Тези резултати показват, че след механичната терапия е настъпило значително увеличаване на броя на джобовете с дълбочина, близка до тази на гингивалния сулкус при значителна редуция на броя на джобовете с патологична дълбочина. Тези резултати биха могли да се интерпретират като възможности на нехирургичната терапия да редуцира необходимостта от резективни терапевтични подходи по отношение на пародонталния джоб. Решенията за нехирургичен или хирургичен подход на редуция на джоба са от съществена важност в естетичната област - проблем, който интензивно се обсъжда в съвременната пародонтална литература (**45,49,88,92,327,331**).

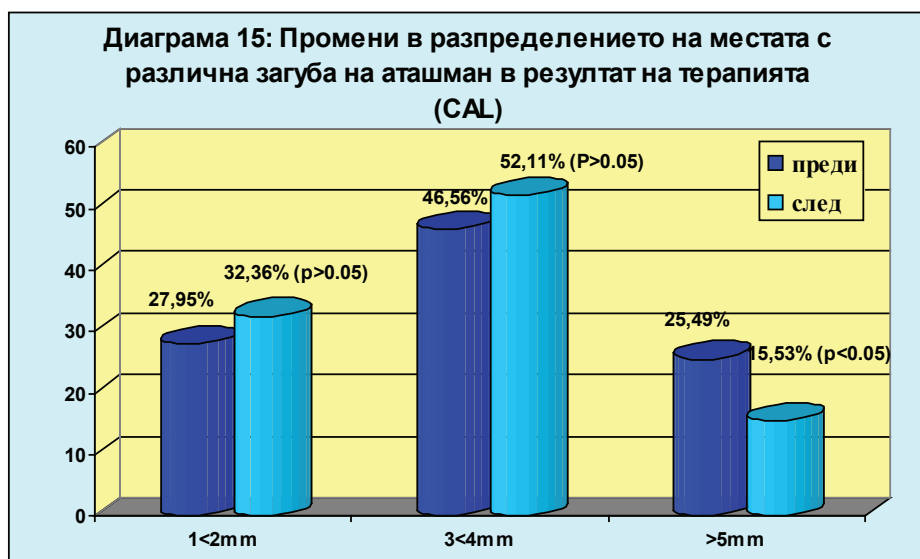


Получената в това проучване редуция на пародонталните джобове е съизмерима с резултати, публикувани в литературен обзор върху ефективността на механичната терапия от **Claffey N. et al. (84)**. Например в едно от реферираните изследвания 2-годишното проследяване върху 45 пациенти е показало средна редуция от **2-3mm** при джобовете с най-голяма дълбочина.

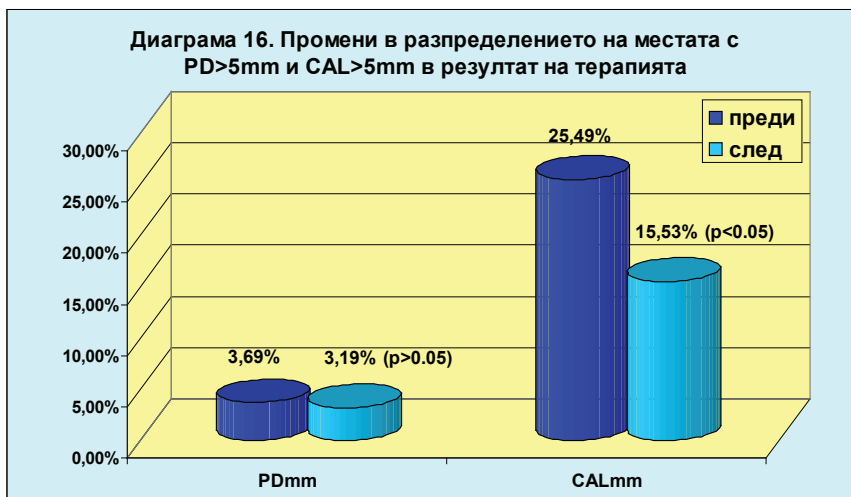
Промените в средните стойности на нивата на клиничен аташман след инициалната терапия са представени на **диаграма 15**. Получените при реценката данни показват увеличаване на броя на местата със загуба на клиничен аташман от **CAL 1-2mm** (1167 места = **32,36%** в сравнение с 1008 места = **27,95%** преди терапията) без разликата да е статистически значима (**p>0.05**). Незначителни са промените в броя на местата с ниво на клиничен аташман от **CAL 3-4mm** (1679 = **46,56%** преди терапията и 1879 места = **52,11%** след терапията) (**p>0.05**). Най-добре са изразени промените в броя на местата със

загуба на аташман **CAL>5mm** (919= **25.49%** преди терапията и 560=**15.53%** след терапията) при статистическа значимост на разликата (**p<0.05**).

Данните за редуцията на загубата на аташман говорят за това, че в резултат на отстраняване на супра- и субгингивалната плака, контрол на ретензивните фактори и персонален хигиенен режим оздравяването в пародонталния джоб на пациентите с умерен хроничен пародонтит е довело до известно коронарно позициониране на нивото на епително прикрепване – това е печалбата на аташман. Получените в това проучване резултати са в подкрепа на данните от публикувани в литературата обзорни статии, които внушават, че оздравяването в пародонталния джоб вследствие нехирургичната пародонтална терапия се осъществява с редуциране на дълбочината на джоба вследствие и на печалба на клиничен аташман освен получената ретракция на гингивата вследствие на елиминиране на възпалението (**16,49,86,93**).



На **диаграма 16** са представени промените в разпределението на местата с най-голяма регистрирана дълбочина на джоба и загуба на аташман при изследваните пациенти. Диаграмата е информативна по отношение на промените, настъпващи в най-тежко засегнатите от деструкцията места в резултат на терапията и по отношение на степента на ограничаване на допълнителните терапии във връзка с критичната дълбочина на джоба (5mm) и напредналата загуба на клиничен аташман (над 5mm). По-малко демонстративни са промените в местата с голяма дълбочина (**PD>5mm**) поради инициално малкото разпространение на тези места в групата. Статистически значимите промени в нивата на клиничен аташман при **CAL>5mm** обаче отразяват благоприятния ход на оздравяването в пародонталните джобове с получаване на печалба на аташман вследствие на фиброзиране в дъното на пародонталните джобове.



Сравняването на резултатите, получени в настоящото изследване, с публикувани в литературата данни, поддържа разбирането, че нехирургичната терапия е ефективна в контрола на плаката и контрола на гингивалното възпаление; тази терапия е ефективна в редуцирането на дълбочината на пародонталния джоб и може да доведе до известна печалба на клиничен аташман в резултат на оздравяване в апикалната част на пародонталния джоб (45,49,88,90,92).

Получените резултати в това изследване за ефективността от инициалната нехирургична терапия при хроничен умерен пародонтит дават основание за следните

### ИЗВОДИ:

1. Нехирургичната пародонтална терапия ефективно подобрява оралната хигиена на пациенти с хроничен пародонтит (**p<0.05**).
2. Тежестта на гингивалното възпаление се редуцира значимо в корелация с редуцията на плаката (**p<0.05**).
3. Механичната терапия при хроничен пародонтит е ефективна в редуцията на разпространението на гингивалното възпаление (**p<0.05**).
4. Механичната терапия при хроничен пародонтит рефлектира в значително увеличаване на броя на джобовете с дълбочина, близка до тази на гингивалния сулкус при редукция на относителния брой на джобовете с патологична дълбочина.
5. Получените резултати за редуцията на загубата на аташман отразяват благоприятния ход на оздравяването в пародонталните джобове с получаване на фиброзиране в дъното на джоба и отчетена печалба на аташман.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

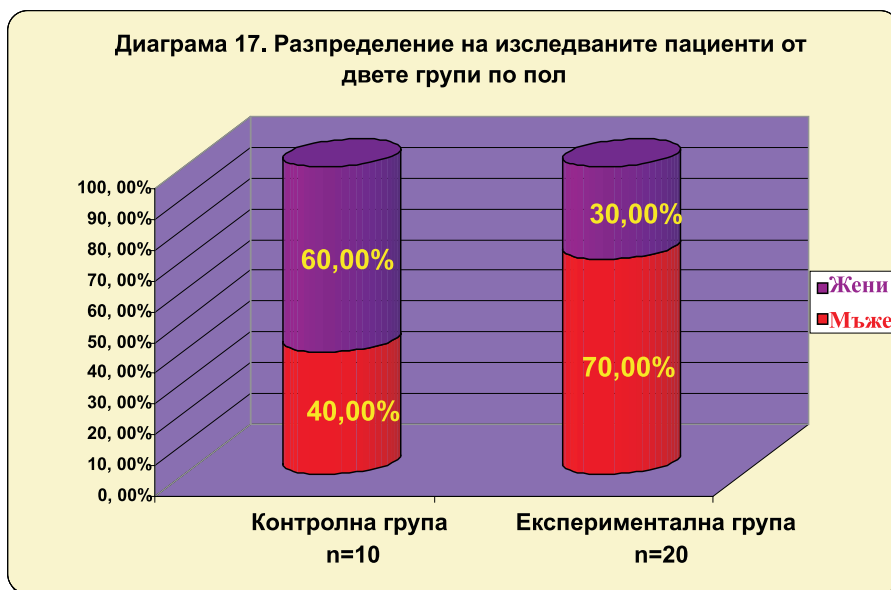
Нехирургичното пародонтално лечение при пациенти с умерен и на места с тежък пародонтит е основна и **в повечето случаи ефективната пародонтална терапия**. Този терапевтичен подход, който представлява задължителната част от пародонталното лечение, е успешен в редуциране на възпалението, води до намаляване дълбочината на джобовете и стабилност и/или известна печалба на ниво на аташман. Адекватната нехирургична терапия предполага стриктно изпълнение на процедурите на **scaling and root planing** и е съпътствана с добро коопериране от страна на пациентите. Оздравяването на пародонталните тъкани след механичната терапия може в много от случаите да редуцира индикациите за хирургична терапия на джоба и да промени пародонталната среда така, че да се поддържа пародонталното здраве в дълъг период.

## **4. ПО ЗАДАЧА 4:**

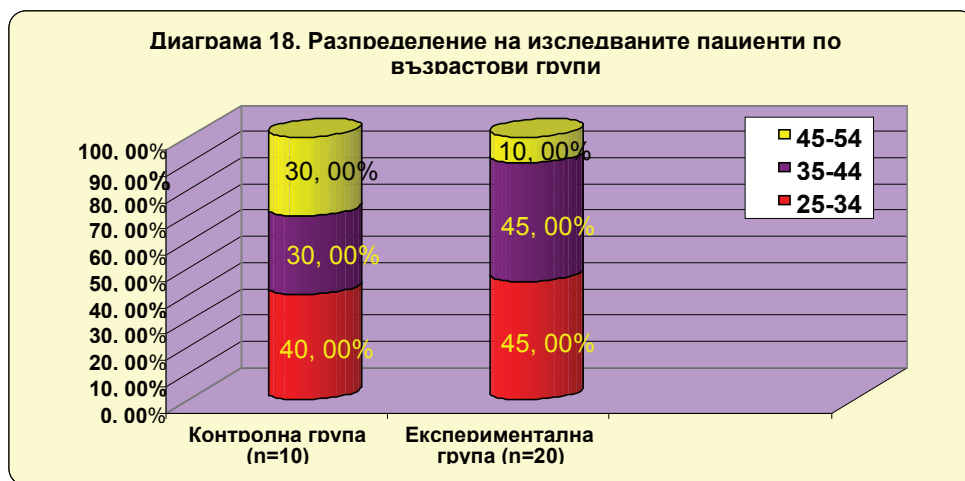
Проучването е планирано да сравни ефективността на конвенционалната нехирургична терапия на хроничния пародонтит със същата терапия с допълнително приложение на **НСПВС Aulin®** за модулиране на възпалителния отговор на организма.

### **Разпределение на изследваните пациенти по пол и възраст**

Изследвани са **30 пациенти** с умерен до тежък хроничен пародонтит, отговарящи на критериите за включване в проучването, от които **20 пациенти (тест група)** са лекувани чрез механична пародонтална терапия плюс назначаване на допълнително перорално медикаментозно третиране със селективни **COX-2** инхибитори (**Aulin®** за 14 дни два пъти дневно по **100 mg**) за модулиране на отговора на организма, и **10 пациенти (контролна група)** са лекувани чрез **SRP** без допълнително приложение на **COX-2** инхибитори (**Aulin®**). На **диаграма 17** е представено честотното разпределение на изследваните пациенти по пол. В алгебричен план при експерименталната група преобладават мъжете, а при контролната – жените, но приложеният **екзактен тест на Фишер** показва липса на статистически значима разлика по този показател (**p > 0.05**).



Възрастта на изследваните участници в проучването варира от **26 до 54 години**. Разпределението на изследваните пациенти по възрастови групи е показано на **диаграма 18**. От диаграмата се вижда, че при експерименталната група с най-голям относителен дял са пациентите от възрастовите групи 25-34 и 35-44 години (**по 45%**), следвани от 45-54 години (**10%**), а при контролната – съответно 25-34 (**40%**), следвани от 35-44 и 45-54 години (**по 30%**).



## Изследване и сравнение на демографската характеристика на пациентите

Основно изискване при сравняване въздействието върху групите на изследването е те да са уеднаквени статистически по известните замъгляващи фактори **пол и възраст**. Предварителният анализ показва, че двете групи

действително не се различават сигнификантно по тези фактори – **табл. 7**. Това означава, че е изпълнено необходимото изискване за коректен анализ на останалите фактори, влияещи върху изхода от терапевтичния подход.

**Таблица 7: Демографски характеристики на изследваните пациенти**

Показател	Контролна група (n=10)	Експериментална група (n=20)	p	Тест
Средна възраст $\pm$ SD (години)	38,70 $\pm$ 6,52	36,00 $\pm$ 6,48	0,292	T-test of Student
Пол – брой (%)				
мъже	4 (40,0)	14 (70,0)	0,139	Fisher's exact test
жени	6 (60,0)	6 (30,0)		

Допълнително условие за коректност на сравнението на постигнатите терапевтични резултати е еднаквата тежест на пародонталното заболяване на пациентите преди лечението в двете групи на изследването. От най-голяма значимост за определяне на тежестта на пародонтита е клиничният параметър загуба на клиничен аташман (**CAL**), следвано по значимост за тежест във връзка с подходите на пародонталната терапия от дълбочината на джоба (**PD**), тежестта на гингивалното кървене (**PBI**) и оралнохигиенния статус (**HI**) във връзка със значимостта на локалните етиологични фактори за хроничния пародонтит.

Приложеният статистически анализ (**табл. 8**) показва, че изследваните групи не се различават значимо по нито един от разглежданите признаци (параметрите на пародонтита), което показва, че е налице стандартизиране на пациентите от двете групи. Инициалното стандартизиране на пациентите по изследваните клинични параметри позволява в по-голяма степен коректно сравняване на постигнатите стойности на параметрите при реоценката за определяне на ефективността на двата вида терапия.

Таблица 8: Сравнителен анализ на изследвания контингент по изследваните показатели в началото на проучването

Показател	Контролна група			Експериментална група			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
HI	10	8,66	8,57	20	5,61	5,30	0,475
PBI-severity	10	3,17	0,41	20	3,44	0,36	0,077
PBI-distribution	10	100,00	0	20	100,00	0	1,000
PD < 3 mm	10	22,57	11,37	20	28,21	9,69	0,155
PD 3-5 mm	10	70,90	10,77	20	65,79	7,83	0,148
PD > 5 mm	10	6,53	5,17	20	6,01	4,92	0,619
CAL 1-2 mm	10	0	0	20	0	0	1,000
CAL 3-4 mm	10	37,98	6,83	20	42,82	14,24	0,321
CAL > 5 mm	10	62,52	6,43	20	56,99	14,31	0,256

### Анализ на клиничните резултати от приложеното лечение

Статистическият анализ на данните при **реоценката** показва ефективността и на двата вида пародонтална терапия. В резултат на приложеното лечение са постигнати статистически значими промени при всеки един от признаците. Това е демонстрирано чрез значима редукция на количеството плака (**HI**) в края на терапията в сравнение с инициалните стойности - **57,65%** свободни от плака повърхности при реоценката в сравнение с инициалните **6,62%**. На **табл. 9** са показани данните от сравнителния анализ на всички пациенти и за останалите клинични параметри. Освен сигнификантно повишение на средните стойности за **HI (процента на свободните от плака повърхности)** в края на изследването се наблюдава и статистически достоверна промяна в процентите на джобове с дълбочина <3mm (**PD<3 mm**) - **26,33%** в инициалната диагноза и **62,54%** в края на приложената терапия (**p<0,001**). Джобовете с дълбочина 3-5mm (**PD 3-5 mm**) от **67,49%** в оценката при селекцията на всички пациенти показват стойност от **36,73%** на разпространение в края на приложената терапия, което е критерий за клинически демонстрирано подобряване на пародонталния статус. При всички пациенти в началото на изследването са регистрирани ниски стойности на разпространение на джобовете с дълбочина >5mm (**PD>5 mm**) - **6,18%** (**p<0.001**), които в края на терапията се редуцират до **0,85%**, което е еквивалент на постигане на ситуация с единични джобове с дълбочина, която се категоризира като критична. Резултатите от терапията фактически показват, че в голяма степен са елиминирани индикациите за по-нататъшни подходи на третиране на джоба. Постигнатият статус на почти пълна липса на джобове с критична дълбочина показва, че при хроничния пародонтит

механичната терапия е ефективният подход на стабилизиране на пародонталния статус и осигурява условия за успешно поддържане.

Сигнифактна е разликата в показателя загуба на клиничен аташман 1-2mm (CAL 1-2 mm) - **0%** в инициалната терапия и **1,15%** в края ( $p < 0.001$ ), местата със загуба на аташман 3-4mm (CAL 3-4 mm) се променят от **41,20%** на **68,75%** ( $p < 0.001$ ), местата със загуба на аташман  $> 5$ mm (CAL  $> 5$  mm) статистически значимо се редуцират от **58,83%** на **29,77%** ( $p < 0.001$ ), което ясно илюстрира печалбата на аташман при пациентите с пародонтит. Това категорично говори за успешна нехирургична пародонтална терапия при всички пациенти.

В резултат на успешния контрол на плаката в периода на механичната терапия при всички пациенти е постигната редукция на разпространението на папиларното кървене при стимулиране (**PBI-distribution**) - процентът на кървящите папили от **100,00%** в оценката на инициалния статус се редуцира до **57,65%** ( $p < 0.001$ ) при реоценката. Резидуалното разпространение на гингивалното кървене в места от около **40%** е адекватно на постигнатата мотивация и контрол на плаката от около **60%** свободни от плака повърхности при пациентите от двете групи. Оценката на тежестта на гингивалното възпаление обаче чрез средните стойности на индекса за гингивално възпаление (**PBI-severity**) показва освен статистически значими разлики между инициалния статус и реоценката от **3.35** до **1.32** ( $p < 0.001$ ) и това, че резидуалните места на кървене показват най-ниските стойности за тежест на гингивално възпаление, в повечето случаи свързани с джобове с по-голяма дълбочина. И в двете групи нехирургичната терапия се оценява като ефективна съобразно този критерий, защото се знае, че основна цел на инициалната каузална терапия е именно значителна редукция на възпалението.

**Таблица 9: Сравнителен анализ на изследваните показатели в началото и края на проучването (цяла извадка)**

Показател	n	Инициален статус		Реоценка		p
		$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
HI	30	6,62	6,58	57,65	4,61	<0,001
PBI-severity	30	3,35	0,40	1,32	0,22	<0,001
PBI-distribution	30	100,00	0	57,65	5,20	<0,001
PD < 3 mm	30	26,33	10,44	62,54	15,52	<0,001
PD 3-5 mm	30	67,49	9,06	36,73	14,67	<0,001
PD > 5 mm	30	6,18	4,92	0,85	1,99	<0,001
CAL 1-2 mm	30	0	0	1,15	2,53	0,028
CAL 3-4 mm	30	41,20	12,36	68,75	11,95	<0,001
CAL > 5 mm	30	58,83	12,41	29,77	12,66	<0,001

С много по-голяма значимост за оценка на резултатите в смисъла на поставените цел и задачи на настоящото изследване е разглеждането на промените в клиничните параметри отделно за тест-групата в сравнение с контролната група. Подробният анализ на резултатите от сравняваните терапии по групи на изследване е показан на табл. 10 и 11.

Таблица 10 показва ефективността на механичната терапия, приложена самостоятелно, оценена чрез промените в параметрите, използвани за инициалната диагноза и при реоценката. Висока статистическа значимост показва редуцията на почти всички прилагани критерии. Статистически се намалява дълбочината на джобовете, изразена чрез редуцията на броя на джобовете с по-голяма дълбочина и увеличаване на относителния дял на джобовете с малка дълбочина ( $p < 0.05$ ). Статистически значимо в контролната група се намалява процентът на местата със загуба на аташман  $> 5\text{mm}$  и също сигнификантно се увеличава разпространението на местата с мо-малка загуба на аташман - CAL 3-4mm ( $p < 0.001$ ). Данните представят ефективността на самостоятелната механична терапия при хроничен пародонтит и са в подкрепа на литературните данни в тази посока.

Таблица 10: Сравнителен анализ на изследваните показатели в началото и края на проучването (контролна група)

Показател	n	Инициален статус		Реоценка		p
		$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
HI	10	8,66	8,57	56,50	4,19	<0,001
PBI-severity	10	3,17	0,41	1,40	0,24	<0,001
PBI-distribution	10	100,00	0	58,43	3,86	0,005
PD < 3 mm	10	22,57	11,37	49,00	8,25	0,005
PD 3-5 mm	10	70,90	10,77	49,80	6,87	<0,001
PD > 5 mm	10	6,53	5,17	1,20	2,83	0,005
CAL 1-2 mm	10	0	0	0	0	1,000
CAL 3-4 mm	10	37,98	6,83	61,92	11,78	<0,001
CAL > 5 mm	10	62,52	6,43	38,08	11,78	<0,001

Таблица 11 показва резултатите от изпитваната терапия чрез промяната на изследваните параметри. Статистическият анализ показва статистически достоверни промени при всички измервани параметри. Сигнификантно се увеличават повърхностите, свободни от плака в края на терапията в сравнение с началната диагноза ( $p < 0,001$ ), достоверно се редуцира гингивалното възпаление, изразено чрез редуция на средните стойности на индекса за гингивално възпаление ( $p < 0,001$ ), както и се редуцира броя на кървящите места ( $p < 0,005$ ). Промените в разпределението на пародонталните джобове с различна дълбочина показва категорично увеличаване на относител-

ния дял на джобовете с дълбочина, близка до нормалната – от **28,2% до 69,3%** ( $p < 0,005$ ). В края на експерименталната терапия джобове с дълбочина **3-5mm** остават само в **30,2%** от началния **65,79%** ( $p < 0,001$ ). Джобовете с дълбочина **>5mm** в края на терапията са **само 0,68%** в сравнение с инициалния относителен дял на **6,01%** ( $p < 0,005$ ). Получените резултати за статистически достоверната промяна в разпределението на плитките и дълбоки джобове в пародонталните места на пациентите от тест-групата в сравнение с контролната показват много висока ефективност на механичната пародонтална терапия с допълнително модулиране на отговора на организма чрез двуседмичното системно приложение на **НСПВС Aulin® (23,335,415)**.

Промените в данните за загубата на аташман показват, че от инициалния статус до реоценката местата със загуба на аташман **>5mm** се редуцират почти наполовина, което отразява всъщност печалбата на аташман в резултат на експерименталната терапия – от **56,99% местата** с най-голяма загуба на аташман се намаляват до **25,6%** ( $p < 0,001$ ). Едновременно с това се увеличава относителния дял на местата с по-малка загуба аташман – от **42,8%** местата с **CAL 3-4 mm** нараства на **72,2%** ( $p < 0,001$ ). Тези цифри най-добре илюстрират ефективността на изследваната допълнителна терапия, тъй като критерият печалба на аташман се приема като най-показателен и верен индикатор на настъпващите оздравителни процеси в пародонталните тъкани от гледна точка на съвременното разбиране за благоприятни резултати от една пародонтална терапия. (**49, 75, 88, 90, 92, 297, 302**).

**Таблица 11: Сравнителен анализ на изследваните показатели в началото и края на проучването (експериментална група)**

Показател	n	Начало		Край		p
		$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
HI	20	5,61	5,30	58,23	4,81	<0,001
PBI-sev	20	3,44	0,36	1,28	0,20	<0,001
PBI-dist	20	100,00	0	57,27	5,82	<0,001
PD < 3 mm	20	28,21	9,69	69,32	13,80	<0,001
PD 3-5 mm	20	65,79	7,83	30,20	13,09	<0,001
PD > 5 mm	20	6,01	4,92	0,68	1,46	<0,001
CAL 1-2 mm	20	0	0	1,72	2,96	0,028
CAL 3-4 mm	20	42,82	14,24	72,17	10,74	<0,001
CAL > 5 mm	20	56,99	14,31	25,6%	4,81	<0,001

## **Сравнителен анализ на постигнатите клинични резултати при експерименталната и контролна група в края на проучването**

Целта на настоящото изследване е сравнителен анализ на ефективността на нехирургична пародонтална терапия на хроничен пародонтит по отношение на същата пародонтална терапия, допълнена с модулиране на отговора на тъканите посредством перорално двуседмично приемане на нестероидно противовъзпалително средство **Aulin®**. Работната хипотеза е основана на данни за механизма на въздействие на изследвания агент, както и на съвременните познания за патогенезата на възпалително-деструктивните пародонтални заболявания. Очаква се допълнителна ефективност на терапията в експерименталната група на базата на успешна инхибиция на продукцията на проинфламаторните цитокини **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>**, за които се знае, че в повишени количества в гингивалните тъкани могат да стимулират деструкция в гингивалната съединителна тъкан и алвеоларната кост (67,195,198,286,293,301).

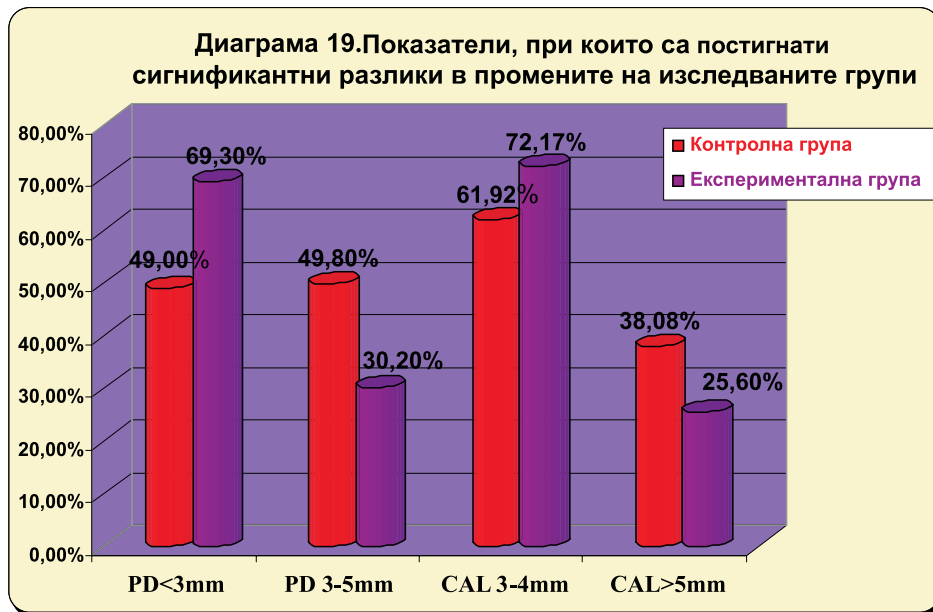
На **таблица 12** са представени постигнатите стойности на проследяваните критерии в контролната и експериментална групи, при сравняването на които може да се направи сравнителна оценка на ефективността на двата вида терапия. Установяват се сигнификантни разлики за четири от показателите, а именно – **PD<3 mm**, **PD 3-5 mm (p<0.001)**, **CAL 3-4 mm (p<0.05)** и **CAL>5 mm (p<0.05)**. Това означава, че в края на лечението значимо по-голям процент места с дълбочина <3mm имат пациентите от експерименталната група. Същото се отнася и за пародонталните джобове с дълбочина - **PD 3-5mm**. Дълбоките пародонтални джобове се редуцират идентично и в двете групи, статистически значими разлики не са отчетени и това би могло да се отдаде на инициално малкия дял на такива пародонтални места в двете групи пациенти.

Сигнификантни разлики между групите се наблюдават при показателите загуба на клиничен аташман **3-4mm** и **>5mm**. Статистически достоверно в края на терапията пациентите от експерименталната група имат по-голям процент на места с редуцирана загуба на аташман от порядъка на **3-4mm** и статистически достоверно пациентите от експерименталната група демонстрират в края на терапията по-малък процент на местата със загуба на аташман **>5mm**.

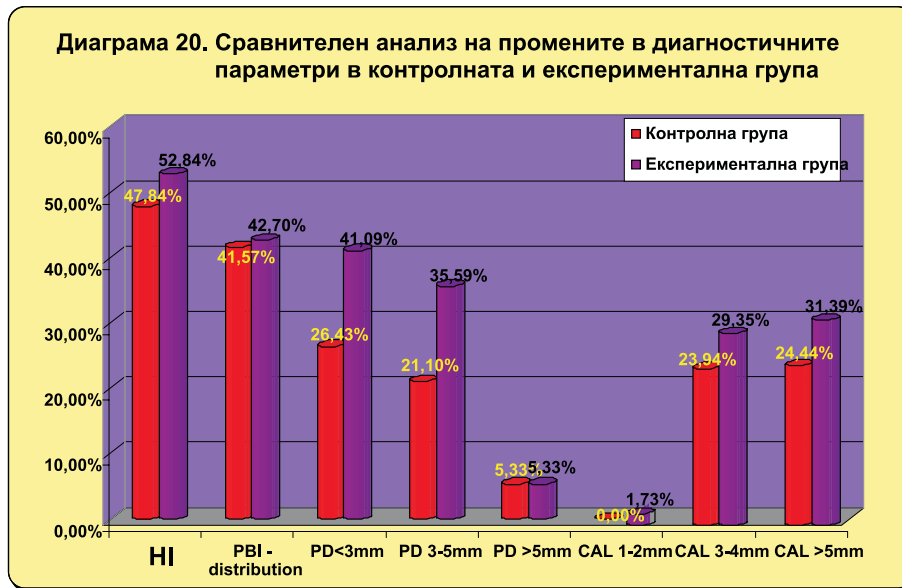
**Сравнителният анализ на постигнатите подобрения в клиничните показатели говори в полза на изследваната терапия – демонстрират се по-благоприятни процеси на оздравяване в пародонталните тъкани на пациентите с допълнителна терапия в инициалната фаза, измерени с приетите клинични параметри и особено със стойностите на печалба на аташман.**

Таблица 12: Сравнителен анализ на изследвания контингент по изследваните показатели

Показател	Контролна група			Експериментална група			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
HI	10	56,50	4,19	20	58,23	4,81	0,343
PBI-severity	10	1,40	0,24	20	1,28	0,20	0,155
PBI-distribution	10	58,43	3,86	20	57,27	5,82	0,572
PD < 3 mm	10	49,00	8,25	20	69,32	13,80	<0,001
PD 3-5 mm	10	49,80	6,87	20	30,20	13,09	<0,001
PD > 5 mm	10	1,20	2,83	20	0,68	1,46	0,948
CAL 1-2 mm	10	0	0	20	1,72	2,96	0,198
CAL 3-4 mm	10	61,92	11,78	20	72,17	10,74	0,024
CAL > 5 mm	10	38,08	11,78	20	25,6	4,81	0,008



Диаграма 19 илюстрира графично параметрите, при които се отчитат статистически достоверните разлики между групите в края на терапията и те са в полза на експерименталната група. Данните означават тенденция за по-добра ефективност на допълнената с Aulin® терапия на хроничния пародонтит.



**Диаграма 20** демонстрира благоприятните промени в изследваните параметри в резултат на двата вида сравнявани терапевтични подхода. Цифрите поотделно за двете групи показват редуция или нарастване в зависимост от изследвания параметър. Редуцира се нивото на плаката чрез увеличаване на процента на свободните от плака повърхности с **47,84%** в контролната група и с **52,60%** в експерименталната. Съответно на контрола на плаката се редуцират и местата с гингивално кървене – с **41,57%** за контролната и **42,7%** за експерименталната група. Големи разлики в постигнатата редукция на гингивалното възпаление не се отчитат – гингивалното възпаление се редуцира адекватно на редукцията на плаката при двете групи.

Крайните резултатите за промените в разпределението на пародонталните джобове с различна дълбочина показват значително по-благоприятни резултати за експерименталната група – по-голямо нарастване на джобовете с дълбочина **<3mm**, по-висока степен на нарастване на процента джобовете с дълбочина **3-5mm** за експерименталната група. В най-голяма степен убедителни са данните за печалбата на аташман в резултат на изпитваната терапия – по-голямо увеличение на процента на местата със загуба на аташман **3-4mm** за сметка на значителната редукция на местата със загуба на аташман **>5mm**.

**Показаните резултати от проучването внушават, че допълнителната терапия на хроничният пародонтит с Aulin® може да е в по-голяма степен ефективна в редукцията на възпалението, дълбочината на джоба и загубата на аташман (335).** Вероятно намаляването на концентрацията на простагландините в тъканите с НСПВС с модулиране на възпалителният отговор води до успешно стабилизиране на пародонталния статус.

**ИЗВОДИ:**

1. Сравнителното проучване върху ефективността на механичната пародонтална терапия - самостоятелно приложена или с допълнително приемане на **НСПВС (Aulin®)** разкрива, че и двата вида терапия водят до статистически достоверно оздравяване чрез подобряване на клиничните параметри за оценка на пародонталния статус.
2. Статистически достоверните разлики в клиничните параметри в полза на експерименталната група за редуция на пародонталните джобове потвърждава хипотезата за тенденция за по-висока ефективност на допълнената с **Aulin®** нехирургична пародонтална терапия в сравнение с конвенционалната механична терапия.
3. Статистически достоверните разлики в регистрираната печалба на аташман в полза на експерименталната група категорично говорят за по-благоприятен вид оздравяване в инициалната фаза на лечение на хроничния пародонтит когато се прилага **Aulin®** като допълнителна терапия за модулиране на отговора на организма.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Клиничните резултати от това проучване потвърждават ефективността на нехирургичната пародонтална терапия при умерен и тежък пародонтит. Допълнително приложение на нестероидни противовъзпалителни агенти прави по-ефективна инициалната фаза на лечение при този вид пародонтални заболявания.

**5. ПО ЗАДАЧА 5:**

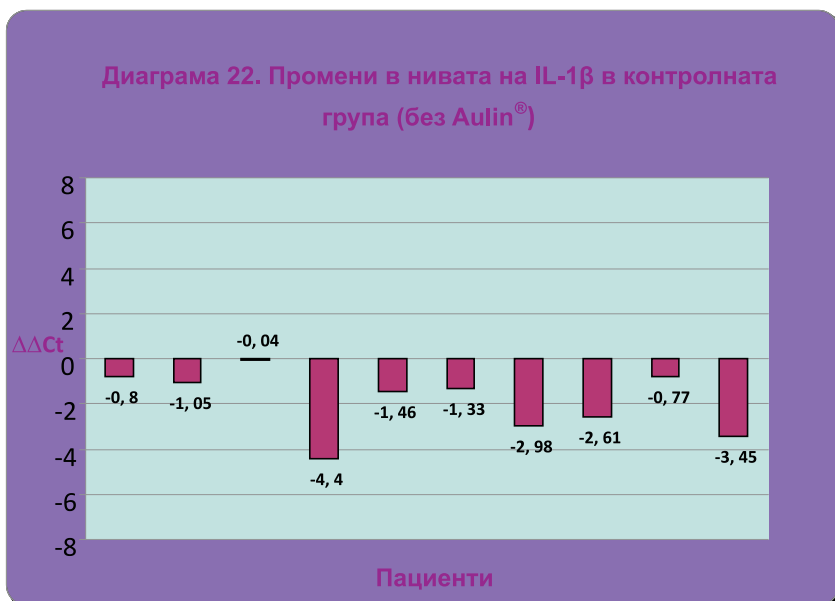
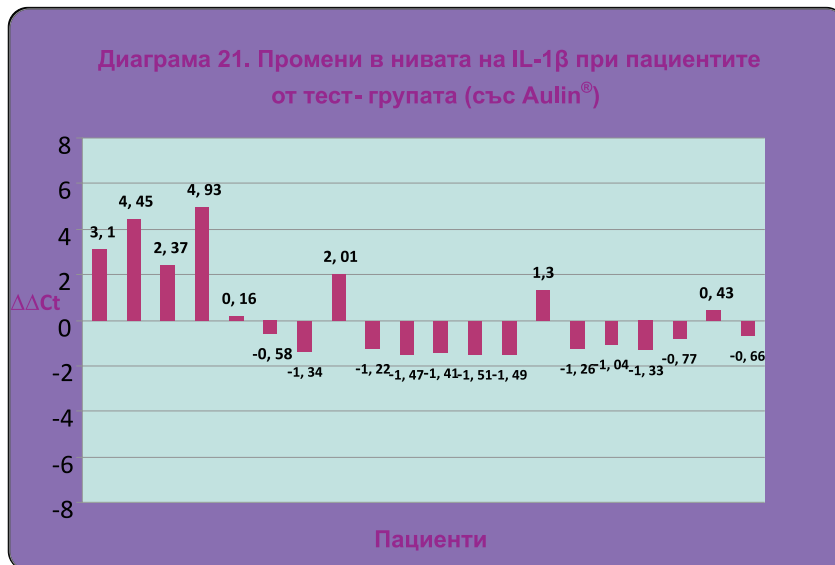
Направен е анализ на резултатите за **гена експресия на основни про-инфламаторни цитокини** в гингивата на пациентите от експерименталната и контролна група с цел обективна оценка на резултатите от прилаганите терапии.

Изследвана е **генната експресия на IL-1 $\beta$  и PGE<sub>2</sub>** в гингивална тъкан на пациенти с хроничен пародонтит. Контролната група пациенти е подложена на конвенционална механична терапия. Експерименталната група пациенти е лекувана чрез конвенционална механична терапия с допълнително медикаментозно третиране със селективен **COX-2 инхибитор (Aulin®)**.

Отрицателните стойности за  $\Delta\Delta Ct$  както в тест-групата, така и в контролната група пациенти отразяват по-ниската степен на подтискане на генната експресия. На **диаграма 21 и фиг.1 (първата колонка)** е представена промяната в нивата на генна експресия на **IL-1 $\beta$**  в гингивални тъкани на пациенти от

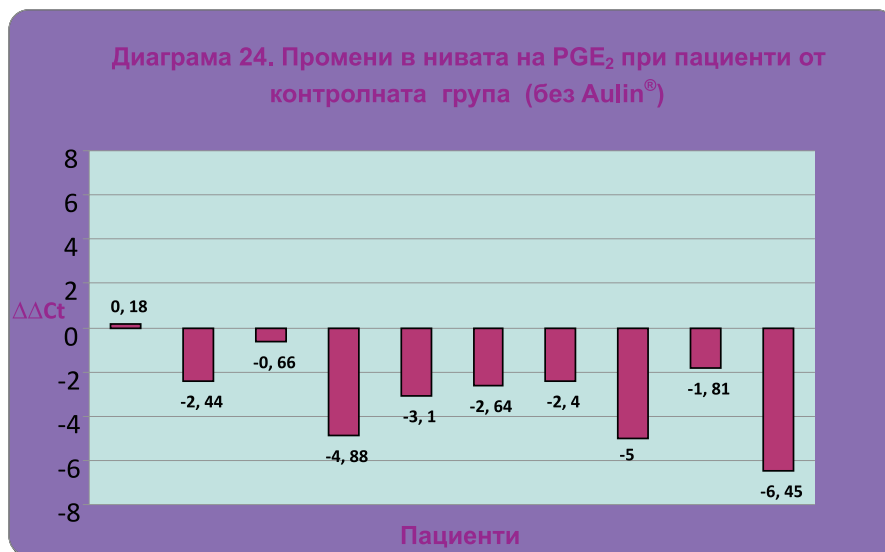
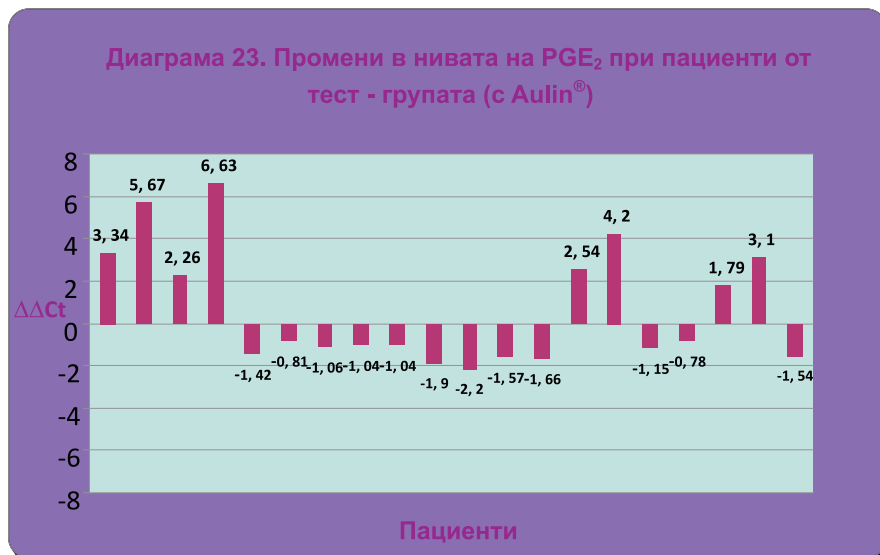
тест групата, третирани допълнително с НСПВС **Aulin®**. При **8 (40%)** от пациентите е установена промяна в генната експресия с положителни стойности с обхват от 0.16 до 4.93, **12 (60%)** от пациентите показват промяна в генната експресия с отрицателни стойности с обхват от - 0.58 до - 1.49.

На **диаграма 22 фиг.1 (втората колонка)** е представена промяната в генната експресия на **IL-1 $\beta$**  при пациентите от контролната група - без допълнително прилагане на **Aulin®**. При всички пациенти, включени в групата, е отчетена промяна в генната експресия с отрицателни стойности и обхват от - 0.04 до - 4.4. При сравняване на двете групи се вижда, че при всички пациенти от контролната група промяната е с отрицателен знак, което се отчита като по-ниска степен на подтискане на експресията на **IL-1 $\beta$**  в резултат на прилаганата конвенционална терапия. При **40%** от пациентите от тест-групата се отчита промяна с положителна стойност, което означава по-висока степен на подтискане на генната експресия в резултат на допълнителното приложение на **Aulin®**.



На диаграма 23 и фиг. 1 (трета колонка) е представена промяната в нивата на генна експресия на  $PGE_2$  при пациенти от тест групата - третирани допълнително с НСПВС Aulin®. При 8 от изследваните пациенти (40%) стойностите на промяната в генната експресия са положителни с обхват от 1.79 до 6.63, което се приема като висока степен на подтискане на генната експресия; при 12 от пациентите (60%) са отчетени стойности на промяна в генната експресия с отрицателен знак с обхват от - 0.78 до - 2.2, което се приема за по-ниска степен на подтискане на генната експресия.

На диаграма 24 и фиг.1 (четвърта колонка) е представена промяната в генната експресия на  $PGE_2$  при пациентите от контролната група. Промяна с положителен знак се наблюдава само при един от пациентите от групата - отчетената генната експресия е 0.18. При останалите пациенти промяната в генната експресия е с отрицателен знак с обхват от - 0.66 до - 6.45, което се оценява като по-ниска степен на подтискане на генната експресия на  $PGE_2$  като резултат от конвенционалната терапия в сравнение с допълнителното прилагане на Aulin®.



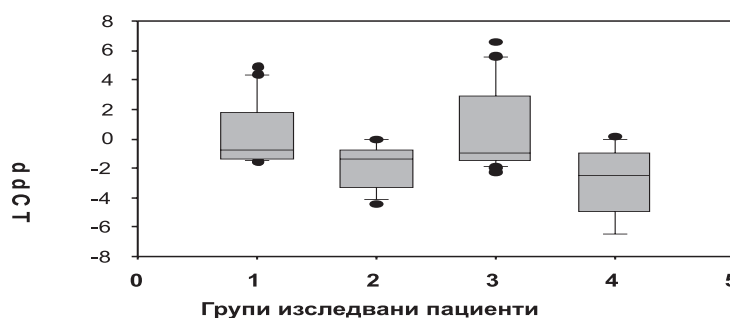
В табл. 13 е сравнена промяната в нивата на флуоресценция ( $\Delta\Delta Ct$ ) в експресията на **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** между двете групи пациенти. Може да се отбележи, че при пациентите, приемали допълнително НСПВС **Aulin<sup>®</sup>**, инхибирането на експресията на **PGE<sub>2</sub>** е по-силно от това на **IL-1 $\beta$** , което е логично като се има предвид, че **PGE<sub>2</sub>** влияе върху експресията на **IL-1 $\beta$** , предхождайки го в сигналната верига от медиатори на възпалителния процес. При пациентите, които не са приемали **Aulin<sup>®</sup>**, експресията на **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** се подтиска в много по-ниска степен (24, 336).

Таблица13: Сравнителен анализ на промяната в генната експреси на **IL1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>**

Показател	Контролна група (без Aulin)			Експериментална група (с Aulin)			p
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
$\Delta\Delta Ct$ ( <b>IL-1<math>\beta</math></b> )	10	-1,862	1,461	20	0,191	2,033	0,016
$\Delta\Delta Ct$ ( <b>PGE<sub>2</sub></b> )	10	-3,014	2,242	20	0,563	2,729	0,002

Установени са статистически достоверни различия между групата пациенти, лекувана с **Aulin<sup>®</sup>** и групата, лекувана без **Aulin<sup>®</sup>**. Получените корелационни коефициенти при **Spearman** анализа са съответно  $t = -0.72$  за **IL-1 $\beta$**  ( $p < 0.05$ ) и  $t = 0.81$  за **PGE<sub>2</sub>** ( $p < 0.05$ ).

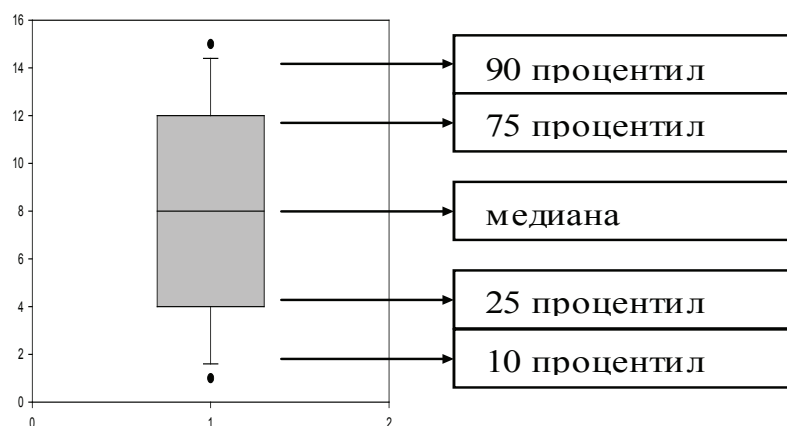
При сравняване на експерименталните данни на база средно-аритметични стойности и медиани (Фиг. 2) се наблюдават малки различия между двете групи пациенти. Независимо от това промяната в генната експресия за **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** е по-голяма при пациентите, лекувани допълнително с **Aulin<sup>®</sup>**.



Фиг. 4. Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на двете групи изследвани пациенти:

1. Промяна на генната експресия на **IL-1 $\beta$**  при пациенти, лекувани с **Aulin<sup>®</sup>**
2. Промяна на генната експресия на **IL-1 $\beta$**  при пациенти, лекувани без **Aulin<sup>®</sup>**
3. Промяна на генната експресия на **PGE<sub>2</sub>** при пациенти, лекувани с **Aulin<sup>®</sup>**

#### 4. Промяна на генната експресия на $\text{PGE}_2$ при пациенти, лекувани без Aulin®



**Фиг. 5.** Пояснения за приложените бокс-плотове: **медиана** – централна средна величина, която разполовява статистическия ред - тя е 50-тия процентил (стойността, която разделя извадката от стойности на 2 равни части – по 50%); **процентил** – това е дадена стойност на показателя, под която са установени определен процент от наблюденията.

Резултатите от дескриптивната статистика, направена с анализ със софтуер SigmaStat, **показват статистически достоверни различия** в генната експресия за  $\text{IL-1}\beta$  и  $\text{PGE}_2$  в полза на експерименталната група и в полза на работната хипотеза на проучването.

#### ИЗВОДИ:

1. Малките, но сигнификатни разлики, отчетени в **генната експресия** на основни проинфламаторни медиатори -  $\text{IL-1}\beta$  и  $\text{PGE}_2$ , отново фаворизиращи експерименталната група, показват допълнителна ефективност на изпитваното средство **Aulin®** в нехирургичната пародонтална терапия.
2. Отчетеното разнообразие в промените в генната експресия на  $\text{IL-1}\beta$  и  $\text{PGE}_2$  както в експерименталната, така и в контролната група внушава необходимост от проучвания на допълнителни фактори, които могат да влияят върху индивидуалната продукция на изследваните цитокини в гингивалните тъкани в отговор на бактериалния товар.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Извършените лабораторните изследвания на гингивална тъкан от пациенти с хроничен пародонтит показват инхибиция на генната експресия на

основни проинфламаторни цитокини (**IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>**) след инициалната терапия. Този факт е в подкрепа на подхода на модулиране на отговора на организма в постигане на по-добро оздравяване.

Оправдано е да се планират бъдещи изследвания, които биха могли да потвърдят в още по-голяма степен, ползата от използването на **Aulin<sup>®</sup>** като допълнителна терапия в инициалната фаза при хроничен пародонтит. Необходими са и проучвания, които да фокусират върху фактори, регулиращи **индивидуалната генна експресия** на основните медиатори на възпалението и костната деструкция.

## 6. ПО ЗАДАЧА 6:

Пародонтитът като широко разпространено и социално значимо заболяване, за което вече е известно, че може да застрашава общото здраве, се нуждае от прецизни изследвания за допълнително изясняване на етиологията, патогенезата и механизмите на оздравяване след терапия. Някои от факторите от средата като инфекция с високи нива на специфични бактерии, пушене и лошо контролиран диабет, са значително изучени, но клиничната практика показва съществуване на потенциална мултигенетична предиспозиция, която изисква научни проучвания за идентификация на локусите на податливост към пародонтит.

Изследвани са общо **30 пациенти** за наличие на генен полиморфизъм за **IL-1B** във връзка с **тежестта на хроничния пародонтит**, оценена със средните стойности на параметъра загуба на клиничен аташман (Clinical attachment level – **CAL**). Данните за тежестта на пародонтита в двете групи (тест-група и контролна група по отношение на допълнително приложение на **НСПВС** в инициалната терапия) са представени на **таблица 14**. От таблицата се вижда, че няма статистически разлики в процента на тежките (**62.52%**) и умерените (**37.98%**) пародонтити в контролната и експерименталната група (**56.99%** и съответно **42.82%**), което се приема за нормално стандартизиране на двете групи, необходимо за оценка на изследваните показатели.

**Таблица 14. Разпределение на изследваните пациенти в двете групи в зависимост от тежестта на пародонтита**

Показател	Контролна група			Експериментална група			p
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
CAL 1-2 mm	10	0	0	20	0	0	1,000
CAL 3-4 mm	10	37,98	6,83	20	42,82	14,24	0,321
CAL > 5 mm	10	62,52	6,43	20	56,99	14,31	0,256

Таблица 15. Работни данни за изследваните пациенти с представяне на тежестта на пародонтита, промяната в генната експресия на IL-1 $\beta$ , допълнителната терапия и генотипа

Проба №	Пациент	Тежест на пародонтита	С Aulin	Без Aulin	Генотип по rs_16944 IL1B T[-511]C	Генотип по rs_1143634 IL1B C[3953/4]T	Промяна в генната експресия на IL-1 $\beta$
1	И. Г.	тежък	х		С	С	3,1
2	Р. П.	умерен	х		С	T/C	4,45
3	Г. К.	умерен	х		С	С	2,37
4	Б.Д.	тежък		х	С	T/C	-0,8
6	Г. Б.	тежък	х		С	С	4,93
7	Й. П.	тежък		х	С	С	-1,05
8	А. М.	тежък	х		T/C	T/C	0,16
9	В. М.	тежък	х		T/C	С	-0,58
10	В. Г.	умерен	х		T/C	T/C	-1,34
11	С. Т.	умерен	х		С	T/C	2,01
12	М. П.	умерен		х	С	T	-0,04
13	Е. Р.	тежък	х		T/C	T/C	-1,22
14	А. П.	тежък		х	С/T	С	-4,4
15	А. Р.	тежък	х		С	T	-1,47
16	Р. Р.	тежък	х		С	С	-1,41
17	М. У.	тежък		х	T/C	T/C	-1,46
18	Е.К.	умерен	х		T/C	T/C	-1,51
19	К. З.	тежък	х		T	С	-1,49
20	И. Л.	тежък	х		T/C	T	1,3
21	Л. В.	тежък		х	T/C	С	-1,33
22	С. Б.	тежък		х	T	С	-2,98
23	С. С.	умерен	х		T/C	T/C	-1,26
24	Д. Г.	тежък	х		T/C	T/C	-1,04
25	Х. Х.	тежък	х		T	С	-1,33
26	М. Х.	тежък	х		С	T/C	-0,77
27	И. Г.	тежък		х	T/C	С	-2,61
28	Е. В.	тежък		х	С	С	-0,77
29	Й. А.	тежък	х		С	С	0,43
30	И. Й.	умерен	х		T/C	T/C	-0,66
31	И. С.	тежък		х	T/C	С	-3,45

Таблица 15 представя всички събрани данни за изследваните в това проучване пациенти – с оценка на тежестта на пародонтита на базата на инициалните данни, вида на проведената терапия, промяната в генната експресия за IL-1 $\beta$  и определяне на генотипа на пациентите по отношение на rs\_16944 IL1B T[-511]C и rs\_1143634 IL1B C[3953/4]T. Тези данни са обработени статистически за определяне на зависимостите на промяната в генната експресия за IL-1 $\beta$  и генотипа на пациентите с тежък и умерен пародонтит при провеждана конвенционална терапия или допълнена с инхибитор на продукцията на IL-1 $\beta$  – известен цитокин, свързан с по-висока степен на пародонтална деструкция и по-голяма тежест на пародонталното заболяване. Търси

се корелация между наличието на генен полиморфизъм за **IL-1B** и загубата на клиничен аташман (тежест на пародонтита).

**Таблица 16** представя зависимостта на тежестта на пародонтита от наличието на генотип по **rs\_16944 IL-1B T[-511]C**. Пациентите с хомозиготност и хетерозиготност с умерен пародонтит по отношение на този генотип са по равно (**50.00%**). Пациентите с тежък пародонтит показват в по-голям процент хомозиготност по отношение на този генотип (**54.50%**) без да е налице статистически достоверна разлика с пациенти с хетерозиготност (**45.50%**). Представените на **таблица 16** данни показват, че няма сигнификантна връзка между вида на генотип **IL-1B T[-511]C** и тежестта на пародонтита (**p>0.05**). Получените резултати в това проучване не показват еднозначно, че хомозиготност по отношение на генотип **rs\_16944 IL-1B T[-511]C** е свързана с по-голяма тежест на хроничния пародонтит. Резултати от метаанализ в литературата (**292**) показват, че само две от анализиранията проучвания са установили повишен риск от хроничен пародонтит, свързан **IL-1B T[-511]C** полиморфизъм (**rs\_16944**) - **T** алел (OR:1.987). Метаанализът показва също, че пациентите с хетерозиготност (**ТС**) и (**СС**) хомозиготност имат умерено изразен риск от развитие на хроничен пародонтит (OR:1.438). Всъщност получените в настоящото проучване резултати показват подобни на литературата данни, а именно, че рискът от тежък хроничен пародонтит е умерен при наличие на **IL-1B T[-511]C** полиморфизъм (**rs\_16944**) - хомозиготност по алел **С** (**СС**).

**Таблица 16: Анализ на връзката между генотип по rs\_16944 IL-1B T[-511]C и тежестта на пародонтита (p>0.05)**

Вид на генотипа	Статистика	Тежест на пародонтита		Общо
		Умерен	Тежък	
Хомозиготен	Брой	4	12	16
	%	50,0	54,5	53,3
Хетерозиготен	Брой	4	10	14
	%	50,0	45,5	46,7
Общо	Брой	8	22	30
	%	100,0	100,0	100,0

При другия генотип - **rs\_1143634 IL-1B C[3953/4]T** (**таблица 17**) се установява наличие на статистически значима връзка с тежестта на пародонтита, изразяваща се в по-голям относителен дял на тежките пародонтити (**72,7%**) и по-малък дял на умерените пародонтити (**25,0%**) (**p<0.05**) при хомозиготен вид на генотипа (**по алел С**). При пациентите с хетерозиготност по този генотип е налице статистически значимо по-висок процент на умерения пародонтит (**75,0%**) и значително по-нисък процент на тежките пародонтити (**27,3%**) (**p<0.05**). Данните внушават, че хомозиготност по отношение на ге-

нотип rs\_1143634 **IL-1B C[3953/4]T** (алел **C**) е свързана с **по-голяма тежест на хроничния пародонтит**. Получените в това проучване резултати са подобни на повечето изследвания, публикувани в литературата под формата на метаанализ на 53 статии (292), който анализ показва, че носителството на **T** алел по този генотип се свързва с **45%** относително увеличаване на риска от хроничен пародонтит в бялата раса (OR: 1,447) и увеличаване на повече от два пъти на риска от пародонтит за жълтата раса. Метаанализът (292) предоставя доказателства за връзка между полиморфизма за **IL-1B C[3953/4]T** и хроничния пародонтит. Получените в това проучване данни подкрепят връзката между **IL-1B C[3953/4]T** полиморфизъм и тежестта на хроничния пародонтит (156,236,272,277).

Таблица 17: Анализ на връзката между генотип по rs\_1143634 **IL-1B C[3953/4]T** и тежестта на пародонтита ( $p < 0.05$ )

Вид на генотипа	Статистика	Тежест на пародонтита		Общо
		Умерен	Тежък	
Хомозиготен	Брой	2	16	18
	%	25,0	72,7	60,0
Хетерозиготен	Брой	6	6	12
	%	75,0	27,3	40,0
Общо	Брой	8	22	30
	%	100,0	100,0	100,0

### ИЗВОДИ:

1. Установена е статистически достоверна връзка между **IL-1B C[3953/4]T** (алел **C**) полиморфизъм и тежестта на хроничния пародонтит.
2. Установен е умерен риск от тежък хроничен пародонтит при наличие на **IL-1B T[-511]C** полиморфизъм (rs\_16944) – хомозиготност по алел **C**.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

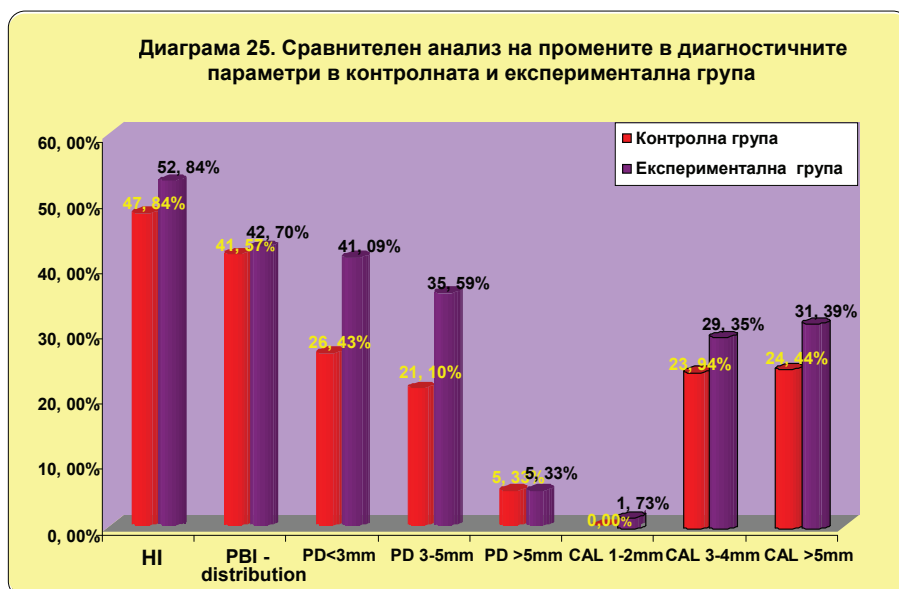
Данните от това проучване служат за допълване на съвременното разбиране за патогенезата на пародонтита и в клиничната практика за идентифициране на рисковете за развитие на тежък хроничен пародонтит при отделни индивиди. В конкретните клинични случаи това ще рефлектира във възможност за изработване на профилактични и терапевтични стратегии. Генетични тестове, определящи присъствието на генен полиморфизъм за **IL-1B** в клиничната практика могат да са полезни и в оценката на податливост към

пародонтит, както и в разбирането на индивидуалните причини за тежестта на заболяването.

## 7. ПО ЗАДАЧА 7:

Проучването търси връзка между степента на клинично оздравяване в инициалната фаза при хроничен пародонтит (при конвенционална и допълнителна терапия с **Aulin**<sup>®</sup>) и присъствието на генен полиморфизъм за **IL-1B** (повишена продукция на **IL-1β**).

На **диаграма 25** са представени отново резултатите от терапията на двете групи пациенти, лекувани чрез механична пародонтална терапия плюс назначаване на допълнително перорално медикаментозно третиране със селективен циклооксигеназа-2 (**COX-2**) инхибитор **Aulin**<sup>®</sup>. Представянето на клиничните резултати чрез параметрите **HI**, **PBI**, **PD**, **CAL** има за цел да демонстрира оздравяването в двете групи, което да се свърже с наличието на генен полиморфизъм за **IL-1B**.



Оценката на ефективността на двата вида терапия в това проучване е извършена и чрез сравняване на промяната в генната експресия за **IL-1β**. **Таблица 18** показва промяната в генната експресия на **IL-1β** в зависимост от прилаганата терапия – конвенционална или допълнена с нестероиден антиинфламаторен агент – **Aulin**<sup>®</sup>.

Таблица 18: Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на IL-1 $\beta$  в контролната и експериментална група.

Показател	Контролна група			Експериментална група			p
	(без Aulin)			(с Aulin)			
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
$\Delta\Delta Ct$ (IL1 $\beta$ )	10	-1,862	1,461	20	0,191	2,033	0,016

Сравнена е промяната ( $\Delta\Delta Ct$ ) в експресията на IL-1 $\beta$  между двете групи пациенти. При пациентите, лекувани допълнително с Aulin<sup>®</sup>, се регистрира подтискане на експресията на IL-1 $\beta$ . Сравнителният анализ на генната експресия при пациентите, приемали и неприятели Aulin<sup>®</sup> показва, че приемалите Aulin<sup>®</sup> имат значимо по-висока средна стойност на промяна в генната експресия спрямо нелекуваните с този медикамент (табл. 18) ( $p < 0.05$ ). Отрицателните стойности за  $\Delta\Delta Ct$  при контролната група пациенти отразяват по-ниската степен на подтискане на генната експресия. Следователно при пациентите, които не са приемали Aulin<sup>®</sup>, експресията на IL-1 $\beta$  се подтиска в много по-ниска степен.

При сравняване на генната експресия на IL-1 $\beta$  в зависимост от присъствието на генен полиморфизъм за IL-1B T[-511]C с гранична сигнификантност ( $p = 0.07$ ) се оказва разликата между промяната в генната експресия при хомозиготност и хетерозиготност за IL-1B T[-511]C. Значимо по-висока е средната стойност на промяната при имащите хомозиготен вид на генотипа (табл. 19).

Таблица 19: Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на IL-1 $\beta$  според генотип IL-1B T[-511]C

Хомозиготен			Хетерозиготен			p
n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
16	0,32	2,34	14	-1,39	1,41	0.070

При втория изследван генотип за IL-1B C[3953/4]T не се установи статистически достоверна разлика между промените в генната експресия на IL-1 $\beta$  при сравняване на пациенти с хомозиготност и хетерозиготност по този генотип ( $p = 0.568$ ) (табл. 20).

Таблица 20: Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на IL-1 $\beta$  според генотип IL-1B C[3953/4]T

Хомозиготен			Хетерозиготен			p
n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
18	-0,60	2,35	12	-0,29	1,78	0.568

На **таблици 21 и 22** са представени резултатите от сравнителния анализ на промените в генната експресия на **IL-1 $\beta$**  по алели. В анализа не участва алел Т поради недостатъчната си представителност (само 3 случая).

От **таблица 21** се вижда, че пациентите с **алел С** (генотип по **IL-1В Т[-511]С**) имат **сигнификантно по-висока промяна** в генната експресия на **IL-1 $\beta$**  от тези с алели **Т** и **Т/С** ( $p < 0.05$ ). Тези данни внушават по-добър оздравителен отговор към терапията и са в съгласие с показан сравнително нисък риск на тези пациенти от развитие на тежък пародонтит (**таблица 16**). Резултатите от настоящото проучване показват, че пациенти с **алел С** (генотип по **IL-1В Т[-511]С**) са с умерен риск от развитие на тежък хроничен пародонтит и с добър отговор към терапията, оценено чрез промяната в генната експресия за **IL-1 $\beta$** .

**Таблица 21: Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на IL-1 $\beta$  според генотип IL-1В Т[-511]С**

Алели	n	$\bar{X}$	SD
С	13	0,84 <sup>a</sup>	2,26
Т	3	-1,93	0,91
Т/С	14	-1,39 <sup>b</sup>	1,41

\*- различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ( $p < 0.05$ )

При генотип **IL-1В С[3953/4]Т** разликата между промените в генната експресия на **IL-1 $\beta$**  при пациентите с алел **С,Т** и **Т/С** няма сигнификантен характер ( $p > 0.05$ ) (**таблица 23**).

**Таблица 22: Сравнителен анализ на промяната в генната експресия на IL-1 $\beta$  според генотип IL-1В С[3953/4]Т**

Алели	n	$\bar{X}$	SD
С	15	-0,70 <sup>a</sup>	2,52
Т	3	-0,07	1,39
Т/С	12	-0,29 <sup>a</sup>	1,78

\*- еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика ( $p > 0.05$ )

Резултатите от проучването показват по-висока ефективност на допълнителната терапия с антиинфламаторен агент (**Aulin<sup>®</sup>**) в сравнение с конвенционалната нехирургична терапия при пациенти с показан **IL-1В** генен полиморфизъм **С[3953/4]Т** и **IL-1В** генен полиморфизъм **Т[-511]С** (**14, 156,204**).

**ИЗВОДИ:**

1. Установена е **по-висока ефективност на допълнителната терапия** с антиинфламаторен агент (**Aulin®**) в сравнение с сравнение с конвенционалната нехирургична терапия при пациенти с хроничен пародонтит и показан **IL-1B** полиморфизъм **C[3953/4]T** и **IL-1B** полиморфизъм **T[-511]C** чрез демонстрирана **по-висока степен на промяна в генната експресия на IL-1β (p<0.05)**.
2. Доказан е добър отговор към инициалната пародонтална терапия при пациенти с алел **C** (**IL-1B** генотип **T[-511]C** в сравнение с тези с алели **T** и **T/C** (**p <0.05**).
3. Резултатите не показват статистически достоверна разлика между промените в генната експресия на **IL - 1β** в отговор на терапията при сравняване на пациенти с **IL-1B C[3953/4]T** хомозиготност и хетерозиготност.

**Заклучение:** Познанията върху генетичните детерминанти, включително настоящото проучване, позволяват **по-добро и по-дълбоко разбиране на механизмите на развитие на мултифакториалното заболяване пародонтит**. Генетични тестове с комбиниране на няколко генетични вариации дори и с предполагаемо умерен ефект, могат **съществено да подобрят способността на клинициста да предиктира риска от пародонтит и прогресията на заболяването**, което обосновава клиничната полезност на генетични проучвания върху пародонтита. Идентифицирането на локуси с потвърден ефект върху риска от пародонтит и свързани с по-голяма тежест на пародонтита при отделни пациенти в клиничната практика е полезно при **планирането на пародонталната терапия и в разбирането на отговора към терапията**.

**8. ПО ЗАДАЧА 8:**

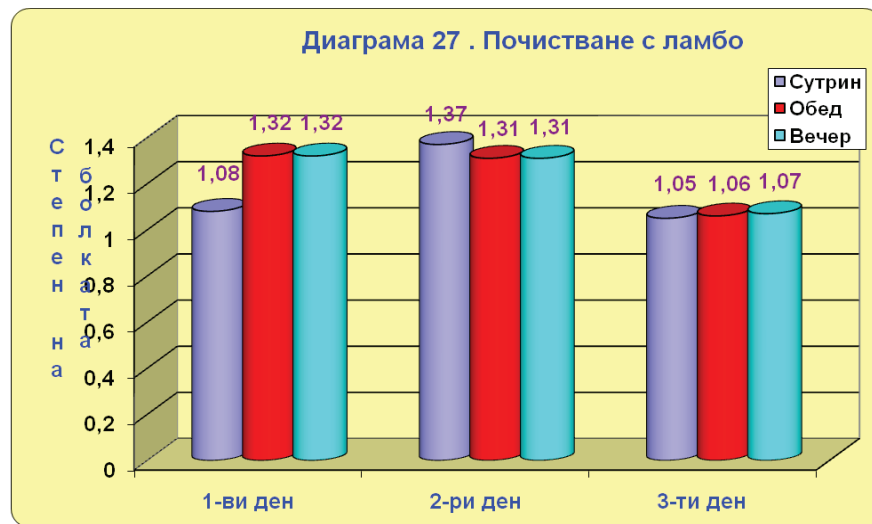
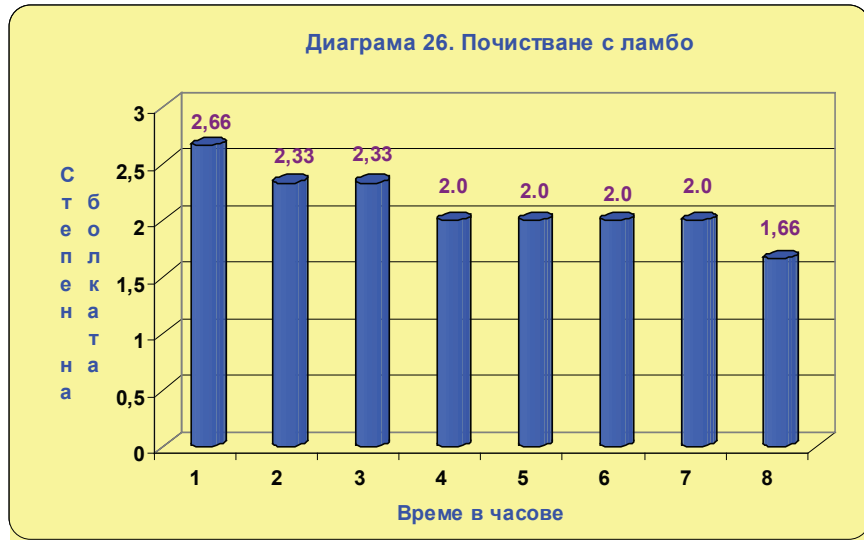
Известно е, че възприятието на болката сред пациентите е много субективно. При хирургични процедури болката се дължи основно на освобождаването на **медиаторите на възпаление** в резултат на тъканното увреждане, причинено от хирургичната интервенция. Известни са много фактори, които могат да влияят върху степента на възприемане на болката при хирургични процедури за лечение на пародонталните заболявания: **продължителността и обема на хирургичната интервенция**, някои психологични аспекти - **стрес и безпокойство** и др. Проучванията в литературата докладват за успешен контрол на болката след пародонтална хирургия с различни медикаменти, включително нестероидни противовъзпалителни средства.

Установено е, че **НСПВС** се намесват в метаболизма на арахидоновата киселина чрез конкурентно инхибиране на ензимите от циклооксигеназния път, редуцирайки медиаторите на възпаление - главно простагландините. Сред тях простагландин  $E_2$  ( $PGE_2$ ) е медиатор и с хипералгезично действие. Ефектът му върху периферните кръвоносни съдове предизвиква вазодилатация и се подсилва от синергистичното действие и на други медиатори като брадикинин, отцепени фрагменти на комлемента и хистамин. С хипералгезията, отключена от  $PGE_2$  и брадикинин, се обясняват основни механизми на следоперативната болка при пародонталната хирургия. Известен е ефектът на **неселективните COX-2, и селективните COX-2 инхибитори** в контрола на болката. Публикувани са клинични изследвания в различни медицински области, които показват ефективност на тези агенти в третиране на болката, включително при хирургичното лечение на пародонталните заболявания (115,177,329,441). Действие, на което се разчита при приложението на **НСПВС Aulin®**, обект на настоящото изследване: са инхибиция на цитокин-индуцираната хипералгезия чрез подтискане на **TNF- $\alpha$**  и  $PGE_2$ , инхибиция на **хистамин** и продукцията на **супероксидни йони**, получени от неутрофили и моноцити чрез подтискане на **протеин-киназа C**, както и супресия върху синтеза на протеиназни ензими – **MMP(265,346,374)**.

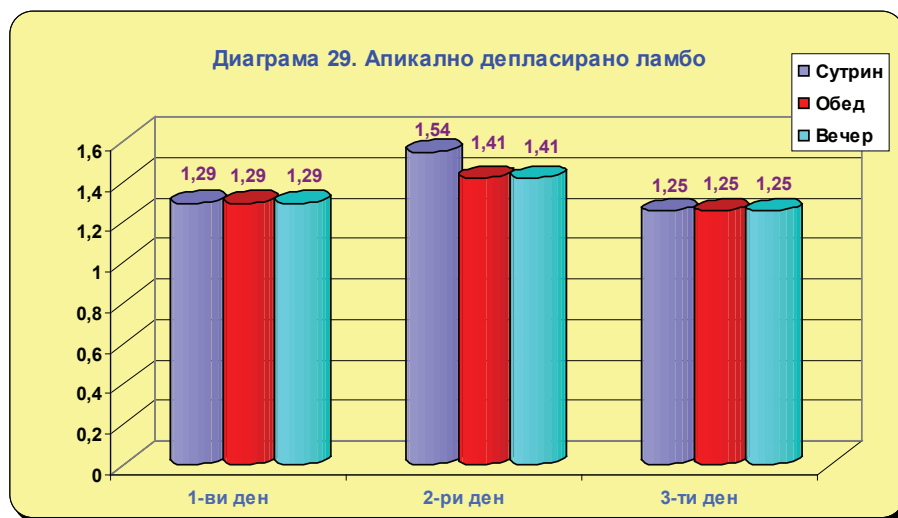
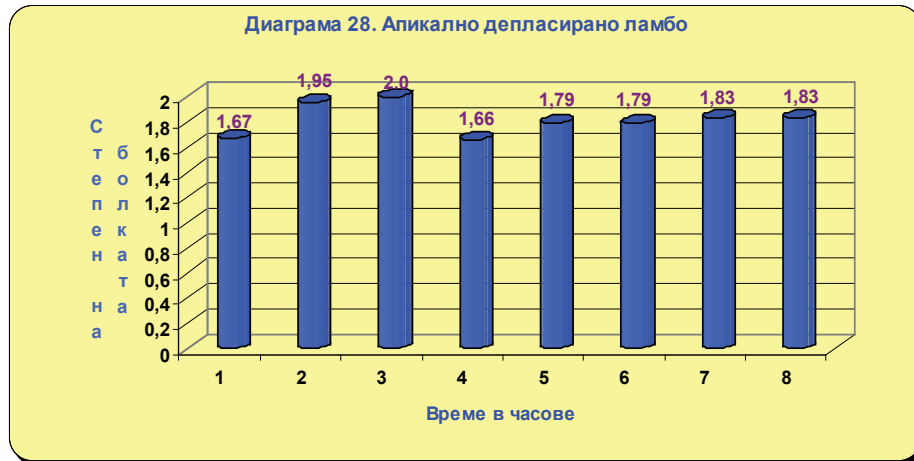
Настоящото проучване цели детайлна оценка на болката след пародонтална хирургия с приемане на **НСПВС Aulin® (селективен COX-2 инхибитор)** или **Ibuprofen® (неселективен COX-2 инхибитор)**. Прилаган е **Aulin®** за третиране на следоперативната болка при различни техники на пародонтална хирургия при **30 пациенти** – почистване с ламбо, апикално депласирани ламба за редукция на джоба при запазване на аташираната гингива, резективна / регенеративна терапия при костни дефекти и свободни гингивални присадки за увеличаване на аташираната гингива.

Резултатите за ефектите на **Aulin®** в третиране на постоперативната болка са представени графично със средните стойности за силата на болката при прилагане на **скалата на VRS-4** в първите 8 часа след преминаване на анестетичния ефект при хирургията (**диаграми 26, 28, 30 и 32**) и в първия, втория и третия ден след деня на хирургичната терапия. Отчита се степента на болката сутрин, обед и вечер в едни и същи часове – 8 часа, 14 часа и 20 часа (**диаграми 27, 29, 31 и 33**).

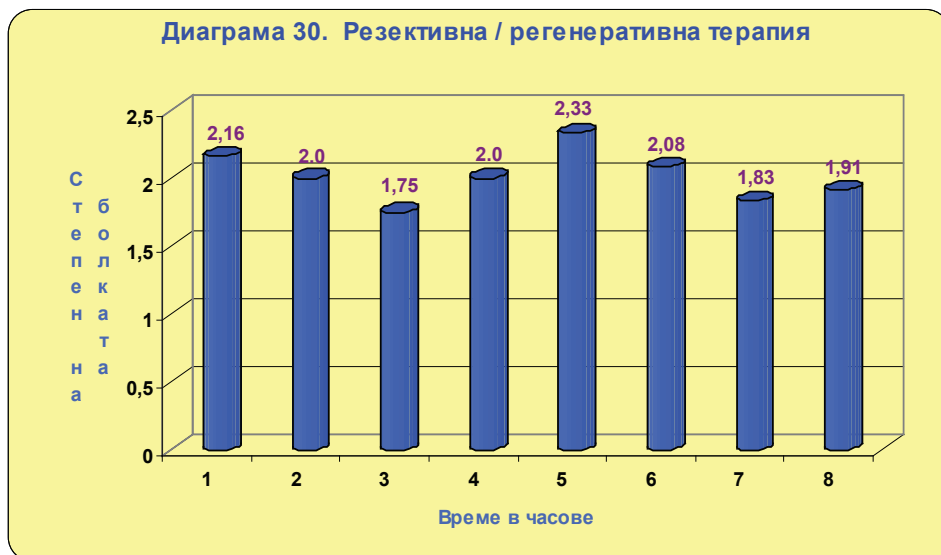
Данните показват, че при хирургичната процедура **почистване с ламбо** силата на болката през **първите 8 часа** след хирургията не надвишава **средната стойност 2.66** по скалата на **VRS-4** (което отговаря на умерено изразена болка), а през следващите **3 дни** на проследяване болката намалява - на **3-я ден** след интервенцията регистрираната болка е със **средна стойност, близка до 1**, което съответства на слабо изразена болка (**диаграми 26 и 27**).



В случаите на техники с **апикално позиционирани ламба** през първите **8 часа** регистрираната степен на болка е в границите на средни стойности между **1.66** и **2.0** - това съответства на слабо изразена до умерена болка. В следващите три дни след процедури с апикално депласирани ламба общо средните стойности за степента на болката не надвишават **1.5** (между дискомфорт и слабо изразена болка). За първия ден най-високата регистрирана средна стойност е **1.29**, за втория ден сутрешната болка е малко по-високо степенна (**1.54**), като обедните и вечерните стойности са **1.41** и на **3-я ден** след интервенцията-регистрираните средни стойности са **1.25** за целия ден (диаграми 28 и 29).

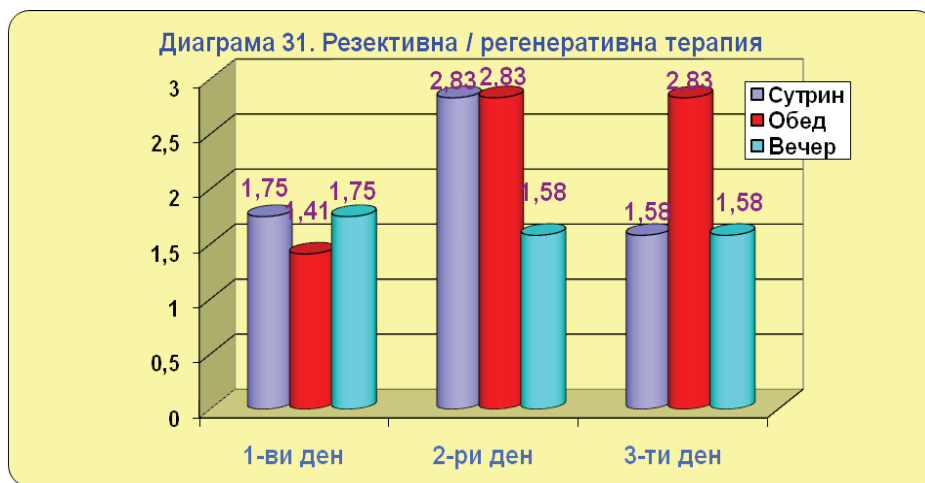


При резективните/регенеративни хирургични процедури (дијаграми 30 и 31) през първите 8 часа след интервенцията болката има най-силна изразеност до 5-ия час - регистрирана е най-висока средна стойност 2.33 (което отговаря на умерено изразена болка).

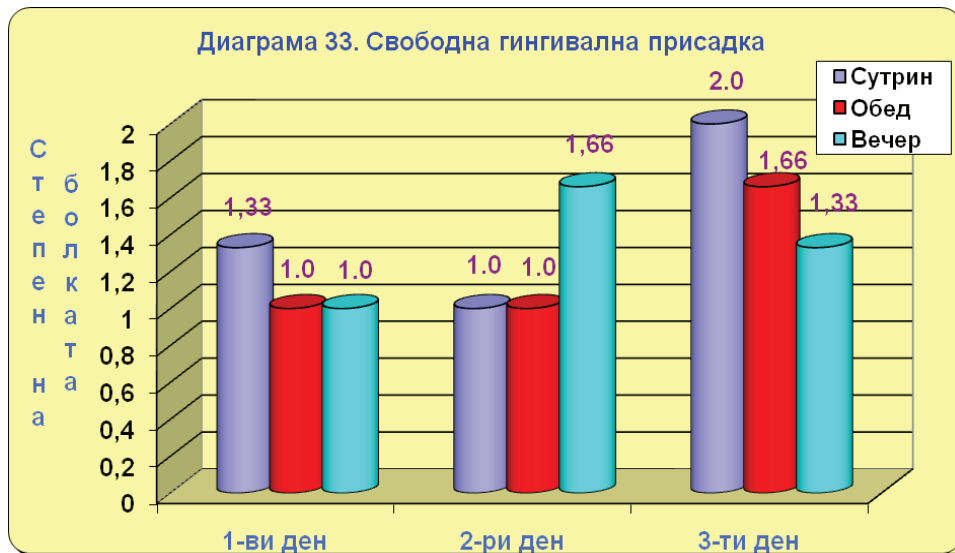
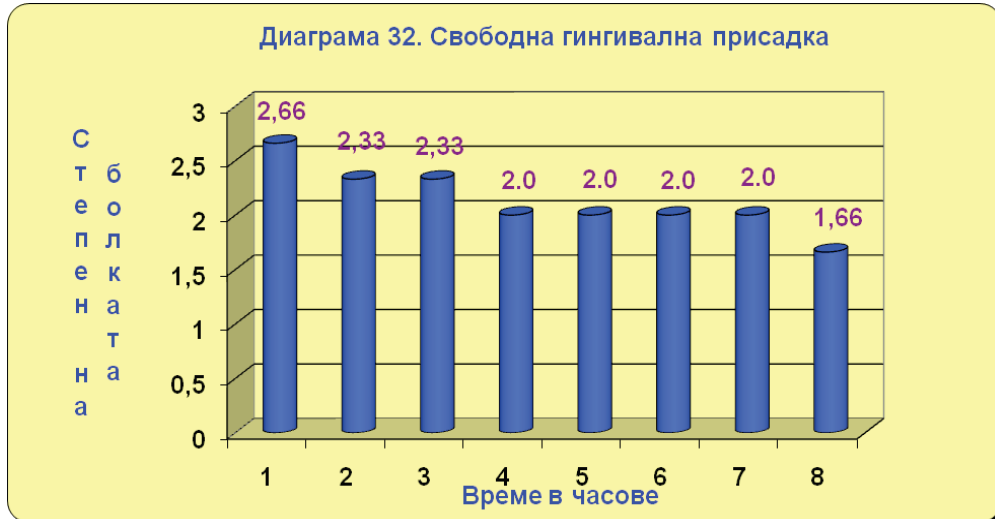


На **1-ия** ден след процедурата средните стойности не надвишават **1.75**, на **2-ия ден** се отчита известно повишаване на средните стойности за сутрешните и обедните отчитания (**2.83**) и регистрираните на **третия ден** стойности са **1.58** за сутрешните и вечерни отчитания. Забелязва се слабо повишаване на средните стойности за степента на болката (**2.83**) за обедните отчитания. Всички регистрирани средни стойности за болката по скалата на **VRS-4** в трите дни след интервенцията са в границите на дискомфорт до слабо изразена болка и само в някои моменти са отчетени средни стойности, отговарящи на умерено изразена болка

Регистрираните по-високи стойности на болката при оперативни техники за **резективна / регенеративна терапия** имат своите обяснения с факта, че в случаите на наличие на дълбоки костни дефекти се налага препариране на ламба, които се рефлектирани след нивото на мукогингивалната линия, което увеличава само по себе си морбидитета.



Следоперативния период при хирургичните процедури със **свободна гингивална присадка** е най-често придружен с болка поради наличието на две хирургични места (реципиентно и донорно) и обстоятелството на вторичното оздравяване на донорното място. В проследените в това проучване случаи на свободна гингивална присадка, третирани с **Aulin®**, през първите **8 часа** болката е най-изразена до **4-ия час** след интервенцията (средни стойности от **2.66** до **2.0** по скалата на **VRS-4**, което отговаря на умерено до слабо изразена болка) като стойностите намаляват на **8-ия час** до **1.66** (между дискомфорт и слаба болка) (**диаг.32**). На **1-ия ден** след хирургията повечето от регистрираните средни стойности са под **1.5**; на **3-ия ден** се регистрира една по-висока сутрешна средна стойност за болковото усещане - **2.0**, което означава слабо изразена болка (**диаграма 33**). В повечето случаи тази болка е свързана с донорното място на небцето, откъдето най-често се взема тъкан при тази хирургична интервенция. Литературните данни показват присъствие на подчертана болка от небцето в първите дни след такъв вид интервенция (**77,91,163,424**).



Получените резултати от инхибиция на следоперативната болка с **Aulin®** показват, че няма значими разлики в интензитета на регистрираната болка в групите пациенти, подложени на различни хирургични процедури. Нивата на регистрираната болка по използваната **4-степенна скала (VRS-4)** не са по-високи от стойности в средата на скалата, т.е. в повечето случаи това означава слаба до умерена болка. Данните означават, че селективния **COX-2 инхибитор Aulin®** контролира успешно постоперативната болка в **първите 8 часа** и през **първите три следоперативни дни** при пациенти, на които са извършени различни по обем хирургични интервенции. Проведеното изследване подчертава добрата аналгетична ефективност на **НСПВС Aulin®**, при което се изключва необходимостта от приемане на други медикаменти с аналгетично действие (**333**).

В сравнителното изследване върху ефективността на НСПВС **Aulin®** и **Ibuprofen®** са включени **15 пациенти**, при които е приложена техниката на

свободна гингивална присадка (**Free gingival graft – FGG**). Така е осигурена в стандартизирани условия на една и съща оперативна техника обективност на сравнителната оценка. За оценка на болката отново е прилагана **VRS-4** скалата. Отчитани са и странични ефекти към използваните медикаменти.

В **таблица 23** са показани средните стойности за степента на болката, отчетени по **VRS-4** скалата при групите пациенти с **Aulun®** и **Ibuprofen®** през първите **8 часа** след хирургичната процедура. Анализът на средните стойности не показва статистически значими разлики в инхибицията на болката в първия ден след свободна гингивална присадка при прилагане на двете изпитвани средства.

**Таблица 23. Средни стойности на степента на болката при пациенти със свободна гингивална присадка, третирани с Aulun® и Ibuprofen® в първите 8 часа след интервенцията**

<b>ВРЕМЕ</b>	<b>AULIN®</b>	<b>IBUPROFEN®</b>	<b>стойност на t-критерия</b>	<b>стойност на p</b>
<b>1 час</b>	<b>1.25 ± 0.87</b>	<b>1 ± 0.89</b>	<b>0.53</b>	<b>p&gt;0.10</b>
<b>2 час</b>	<b>1.25 ± 0.87</b>	<b>0.67 ± 0.82</b>	<b>1.28</b>	<b>p&gt;0.10</b>
<b>3 час</b>	<b>1.13 ± 0.83</b>	<b>0.67 ± 0.52</b>	<b>1.27</b>	<b>p&gt;0.10</b>
<b>4 час</b>	<b>1 ± 0.76</b>	<b>0.5 ± 0.55</b>	<b>1.43</b>	<b>p&gt;0.10</b>
<b>5 час</b>	<b>0.88 ± 0.64</b>	<b>0.5 ± 0.55</b>	<b>1.19</b>	<b>p&gt;0.10</b>
<b>6 час</b>	<b>0.88 ± 0.64</b>	<b>0.5 ± 0.55</b>	<b>1.19</b>	<b>p&gt;0.10</b>
<b>7 час</b>	<b>1 ± 0.76</b>	<b>0.67 ± 0.52</b>	<b>0.96</b>	<b>p&gt;0.10</b>
<b>8 час</b>	<b>0.88 ± 0.64</b>	<b>0.33 ± 0.52</b>	<b>1.77</b>	<b>p=0.10</b>

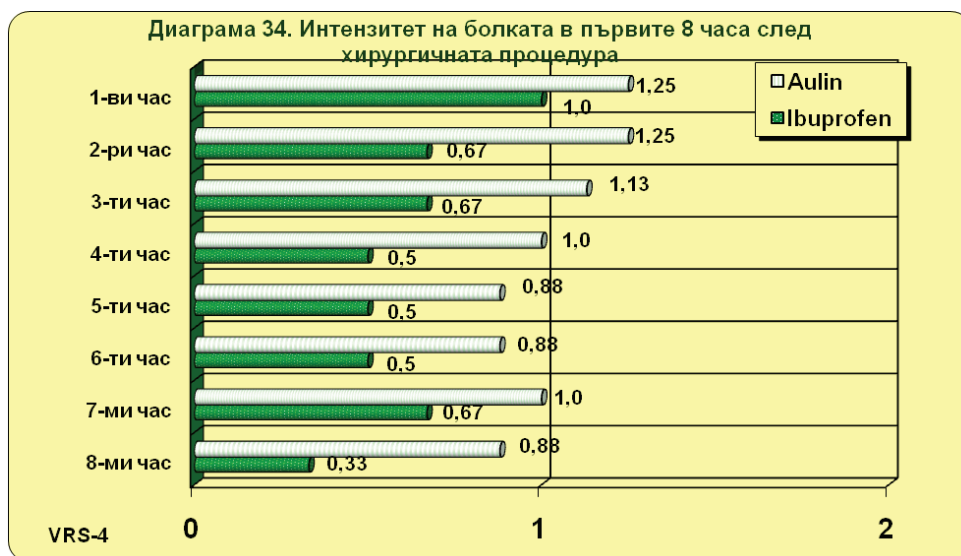
В **таблица 24** са показани средните стойности за болката, отчетени по **VRS-4** скалата при групите пациенти с **Aulun®** и **Ibuprofen®** през следващите **три дни** след хирургичната процедура. Оценката на средните стойности за степента на болката отново не показва статистически значими разлики в инхибицията на болката за двата медикамента през проследените три дни непосредствено след извършената хирургична интервенция.

Таблица 24. Средни стойности на степента на болката при пациенти със свободна гингивална присадка, третирани с Aulin® и Ibuprofen® в първите 3 дни след интервенцията

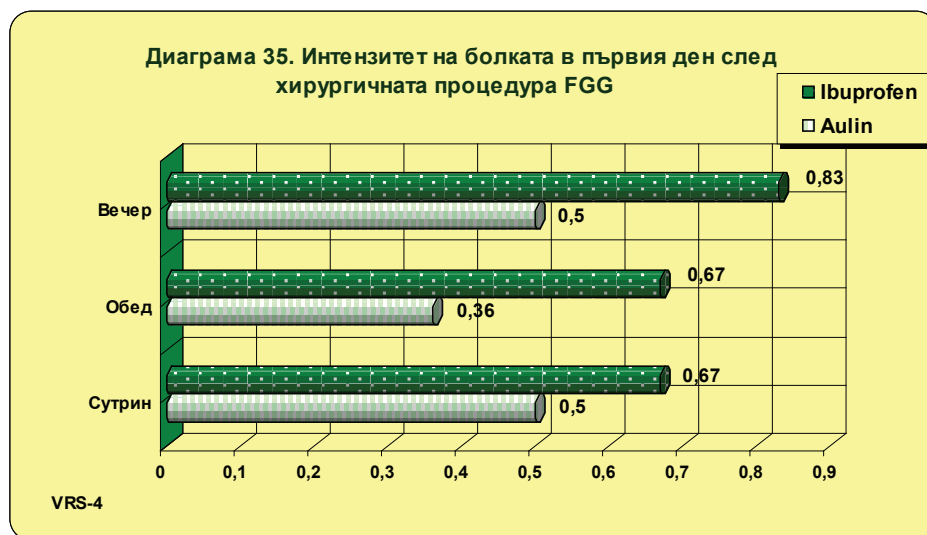
ВРЕМЕ	AULIN®	IBUPROFEN®	стойност на t-критерия	стойност на p
1 ден, сутрин	0.5 ± 0.53	0.67 ± 0.82	0.447	p>0.10
1 ден, обед	0.38 ± 0.52	0.67 ± 0.82	0.479	p>0.10
1 ден, вечер	0.5 ± 0.76	1.17 ± 0.75	0.646	p>0.10
2 ден, сутрин	0.25 ± 0.46	0.67 ± 0.82	1.132	p>0.10
2 ден, обед	0.38 ± 0.52	0.83 ± 0.75	1.327	p>0.10
2 ден, вечер	0.63 ± 0.74	1 ± 1.09	0.718	p>0.10
3 ден, сутрин	0.63 ± 0.74	0.67 ± 0.52	0.353	p>0.10
3 ден, обед	0.5 ± 0.53	0.5 ± 0.55	0	p>0.10
3 ден, вечер	0.5 ± 0.76	0.83 ± 0.75	0.810	p>0.10

Оценката на степента на болката от пациентите под действието на НСПВС Aulin® и Ibuprofen® е представено графично на диаграми 34, 35, 36 и 37.

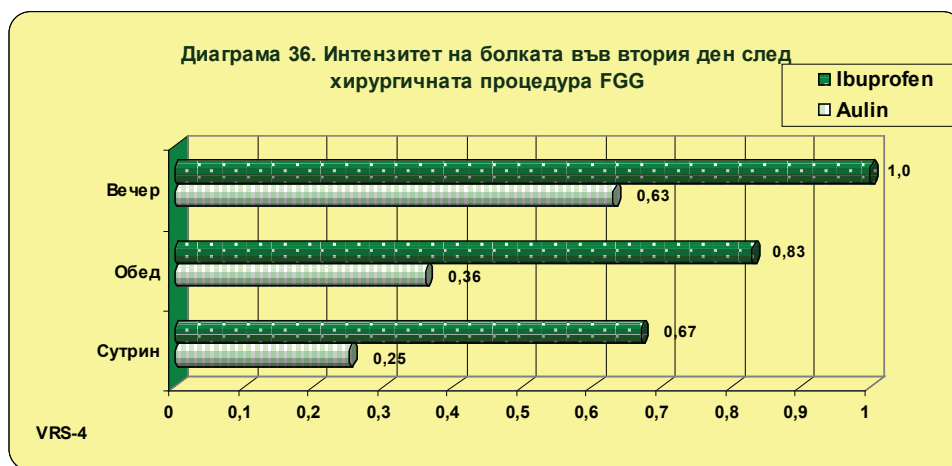
Диаграма 34 показва, че в първите 8 часа след интервенцията средните стойности на регистрираната степен на болка при приемане на Aulin® са малко по-високи (**1.25 най-висока стойност**) в сравнение със средните стойности на степен на болка при прилагане на Ibuprofen® (обхват от **0.33** до **0.67** до 8-ия час) без статистически разлики.



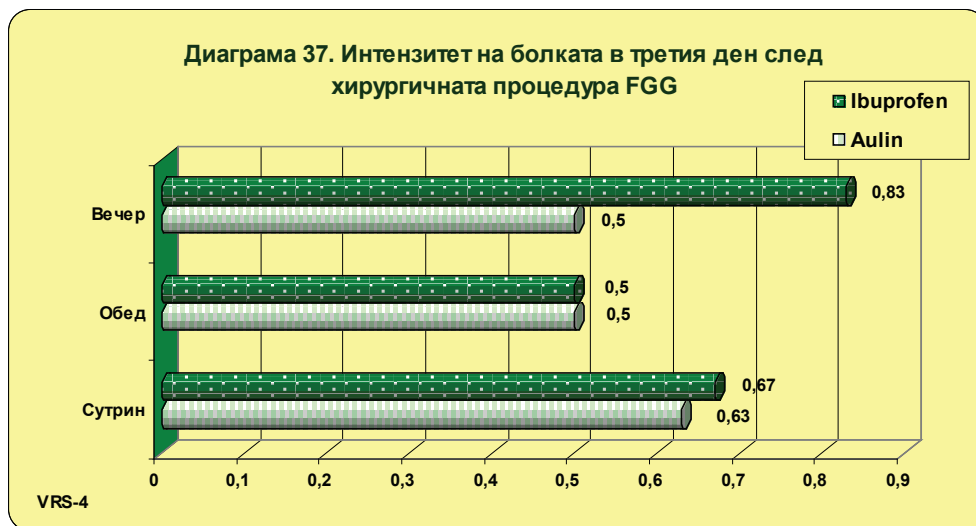
На **1-ия ден** след интервенцията, регистрираните стойности на степента на болката при прилагане на Aulin® са по-ниски (**до 0.5**) в сравнение със степента на болката при Ibuprofen® (**до 0.83**), но и двата медикамента показват **средни стойности до 1**, което означава дискомфорт до липса на болка (диаграма 35).



На **2-ия ден** сутрешната и обедна болка са успешно подтиснати от двата медикамента. Регистрираните средни стойности на степента на болката за **Aulin®** са отново по-ниски (средни стойности до **0.36**), а за **Ibuprofen®** достигат до **0.83** без статистическа значимост на разликите. Отчетените вечерни средни стойности са **0.63** за **Aulin®** и **1.0** - за **Ibuprofen®**. Степента на болката показва много леко увеличение. Стойностите, отчетени за **Aulin®** отговарят на дискомфорт до липса на болка, а за **Ibuprofen®** - като дискомфорт (диаграма 36).



На **3-ия ден** след хирургичната процедура (диаграма 37) при **Ibuprofen®** се отчита слабо увеличение на средните стойности до **0.83**, докато за **Aulin®** средните стойности не надвишават **0.63**. И при двата медикамента отчетеното болковото усещане се движи между дискомфорт до липса на болка като и двата медикамента показват ефективна аналгезия в ранното постоперативно оздравяване. Общо и в трите дни се вижда успешна инхибиция на болката и при двата изпитвани медикамента (**334**).



Получените в това сравнително проучване резултати са в съгласие с публикуваните в литературата, макар че литературните данни в повечето случаи са резултати от изпитване на нестероидни противовъзпалителни средства върху модел на екстракция на ретинирани мъдречи (346,348,376,382,421). При всички представени в литературата клинични изследвания е използвана **VRS-4 скалата** за регистриране на силата на болката. Направеното сравнение в настоящето изследване с прилагане на същата скала за оценка на степента на болката има своята значимост за клиницистите и пациентите заради необходимостта от осъществяване на контрол на следоперативната болка при провеждане на процедури на пародонтална хирургия.

В изследването не са отчетени странични ефекти към използваните медикаменти.

### ИЗВОДИ:

1. Получените резултати от инхибиция на следоперативната болка с **Aulin®** показват, че няма значими разлики в интензитета на регистрираната болка в групите пациенти, подложени на различни хирургични процедури. Нивата на регистрираната болка по използваната **4-степенна скала (VRS-4)** не са по-високи от стойности в средата на скалата, т.е. в повечето случаи това означава слаба до умерена болка.
2. Резултатите от сравняването на ефективността в инхибицията на болката между селективния **COX инхибитор Aulin®** и неселективния **COX инхибитор Ibuprofen®** след извършване на хирургична процедура на гингивална присадка не показват статистически значими различия - и двата медикамента са достатъчно ефективни и подтискат болката до степен на дискомфорт или слаба болка.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Получените резултати от проведеното клинично изследване са в синхрон с резултати от изследвания в литературата, проследяващи ефективността на **НСПВС** в инхибиция на следоперативната болка при различни хирургични процедури. На базата на техните фармакологични характеристики тези медикаменти обосновано се изпитват и в областта на пародонталната хирургия. **НСПВС** инхибират периферните медиатори и показват значим аналгетичен ефект. При липса на сигнификантна разлика между двата използвани медикамента за инхибиция на болката в проучването, **Aulin®** и **Ibuprofen®** са с достатъчна ефективност по отношение на контрола на следоперативната болка при различни хирургични пародонтални процедури. Следоперативното им назначаване правят възможно успешното подтискане на болката и подобряване на комфорта на пациентите в следоперативният период, което повишава степента на мотивация на пациентите за пародонтална хирургия в лечението на пародонталните заболявания и състояния.

## VI. ОБЩО ОБСЪЖДАНЕ

Хроничният пародонтит е мултифакториално възпалително заболяване, локализирано в гингивата и прогресиращо в прилежащия дентогингивален аташман, което се характеризира със загуба на съединителнотъканно прикрепване и алвеоларна кост. Възпалително-деструктивният процес в пародонта се инициира от пародонтопатогените в бактериалния биофилм и в голяма степен е зависим от характеристиките на отговора на организма. Днес се знае, че продукцията на про-инфламаторни медиатори в гингивалните тъкани, предизвикана от бактериалния товар, води до активиране на деструкция на пародонтален аташман и алвеоларна кост, като загубата на тъкани се експресира чрез клиничните параметри на пародонтита – гингивално възпаление, формиране на пародонтален джоб и костни дефекти. С приемането на парадигмата за значимостта на отговора на организма в иницирането и прогресията на хроничния пародонтит все по-голям е интересът към разбирането на механизмите на локалния тъканен отговор в опит да се предотврати или контролира загубата на пародонтална поддръжка за продължително запазване на зъбите. Изясняват се механизмите на регулиране на отговора на тъканите, осъществяван чрез продукцията на проинфламаторни цитокини, които имат ключова роля в почти всички възпалителни процеси в човешкия организъм, особено в развиващите се в пародонталните тъкани процеси при хроничен пародонтит. Продукцията на биохимични медиатори в инфламаторната реакция, включително и метаболитните продукти на арахидоновата киселина и техни инхибитори, са със значима роля в прогресията или контрола на заболяването.

Съвременните познания върху патогенезата на пародонталните заболявания показват, че пародонтопатогените от субгингивалния биофилм са съществена причина, но отговорът на организма в голяма степен определя инициране и прогресия на деструкцията на гингивалната съединителна тъкан и загубата на алвеоларна кост. Клинични наблюдения потвърждават значителни вариации в клиничната експресия на хроничния пародонтит при персистираща пародонтална инфекция, което в голяма степен се свързва с различната податливост на организма към пародонтит. Прогресията на пародонталното заболяване със загуба на тъкани е резултат от неуспех в разрешаване на инфекцията от страна на организма; стига се до установяване на хронично пародонтално възпаление, медирано от фактори на организма. Затова в последните години се търсят терапевтични подходи чрез използването на различни допълнителни агенти, които да модифицират деструктивната същност на отговора на организма към пародонтопатогените. Такива подходи могат да притежават клиничен потенциал на повишаване на ефективността на третиране на пародонталните заболявания и дългосрочно стабилизиране на пародонта, което всъщност е крайната цел на пародонталната терапия.

Исторически лечението на гингивита и пародонтита е било фокусирано към редуция на бактериалния товар чрез **scaling and root planning (SRP)**, **подобряване на оралната хигиена и пародонтална хирургия**. Но проучванията показват, че изходът от прилагането на такава конвенционална терапия при хроничните пародонтални заболявания не винаги е предиктивен и стабилен във времето. Пародонталното заболяване и здраве се разглеждат като баланс между персистиращия бактериален товар и проинфламаторните и деструктивни фактори на възпалението, продуцирани от клетките на организма. Отстраняването на плаката чрез **SRP** и редуцията на бактериалния товар третира причините на патологичния процес в тъканите – микроорганизмите и наличното антигенно натоварване, които предизвикват инфламаторния отговор в прилежащите тъкани. Това съставлява основната антимикробна терапия при хроничен пародонтит, която показва в голям процент от случаите ефективност. Задълбочаващите се познания за участието на отговора на организма обаче поставя на вниманието на изследователите контрола на инфламаторната реакция на тъканите в опит за повишаване на ефективността на нехирургичната терапия и дългосрочно стабилизиране на пародонталните тъкани. Във връзка с това се търсят подходи на **допълнителни терапии** при хроничен пародонтит за дълготрайни резултати, основно подходи на повишаване на ефективността на отговора на организма срещу бактериалното дразнене от оралната среда и инхибиция на деструктивната роля на инфламаторния отговор.

Обсъждат се и клинически и експериментално се изпитват терапии, които да модулират отговора на организма с цел подтискане на деструктивните му аспекти при хроничен пародонтит. Успешната модулираща отговора на организма терапия (**Host modulation therapy**) трябва да стимулира протективните процеси на организма и в комбинация с конвенционалната терапия за редуция на бактериалния товар да доведе до търсения баланс при **здраве при редуциран пародонт** (разрешаване на възпалението и оздравяване). При съществуващата реколонизация на микроорганизмите модулирането на отговора на организма едновременно с антимикробните подходи може да рефлектира в по-добър контрол и/или дори стопиране **прогресията на заболяването (273,296,342,354)**.

Много от аспектите на отговора на организма могат да бъдат обект на третиране с цел постигане на по-добро оздравяване и успешно продължително поддържане при хроничен пародонтит. **Модулиращата отговора на организма терапия може да постави на ново ниво терапевтичните стратегии при пародонтит и да направи резултатите от лечението в по-голяма степен оптимални, предиктивни и стабилни**. Вероятно е в бъдеще **повечето терапевтични подходи да включват синергистични модулиращи отговора на организма терапии** в комбинация с конвенционалното лечение, имащо за прицел микробната етиология.

Съвременните терапевтични подходи в модулиращата отговора на организма терапия са базирани на нарастващите познания за **механизмите в патогенезата на пародонтита**. Тези подходи засега са фокусирани върху подтискане на продукцията и активиране на проинфламаторни фактори, върху предотвратяване на продуцирането и активирането на протеолитични ензими и инхибиция на диференциацията и активността на остеокластите. В резултат се очаква отговорът на организма да бъде насочен в посока на контрол върху прекомерно изразения деструктивен възпалителен процес и загубата на тъкани.

В общата медицинска и пародонтална литература отдавна се обсъжда прилагането на средства, регулиращи инфламаторните процеси при заболявания с възпалителен характер, в чиято група влизат и пародонталните заболявания. Досега за модулиране отговора на организма терапия (**НМТ**) са използвани разнообразни системни и локални агенти като: субантимикробни дози **doxycycline (SDD)** в продължение на три месеца, която показва добри резултати когато е комбинирана с **root planning**; използване на **бифосфонати за контрол на костната загуба**; използване системно или локално на **НСПВС, емайлови матриксни протеини, растежни фактори и костни морфогенни протеини**.

**Обект на настоящия дисертационен труд е допълнителен терапевтичен подход със системно и локално прилагане на НСПВС при третиране на пародонталните заболявания с възпалително-деструктивен характер - плак-индуциран гингивит и хроничен пародонтит.**

Прилагането на тези средства се обоснова на първо място от познатите механизми на медикаментите в третиране на възпалението. В литературата съществуват данни за добър ефект на допълнителното приложение на **НСПВС** в лечението на възпалително-деструктивните заболявания на пародонта. От друга страна се установява, че прилагането на **НСПВС** като допълнителна терапия при третирането на пародонталните заболявания води до инхибиция на нивата на проинфламаторните медиатори в тъканите и кревикуларната течност. Клинични проучвания внушават, че при пациенти, третирани с **НСПВС**, може да се регистрира по-ниска степен на гингивално възпаление, редукция на дълбочината на пародонталните джобове, ограничена загуба на аташман при дългосрочен контрол, ефективно подтискане загубата на алвеоларна кост, намаляване на рецидивите след лечение в сравнение с пациенти, които не са приемали **НСПВС** по време на пародонталната терапия.

В същото време клинични изследвания и лабораторни показват, че самостоятелната конвенционална терапия, въпреки доказаната си ефективност в подобряване на клиничните параметри при хроничен пародонтит, при по-

датливите на пародонтално заболяване индивиди не е достатъчно ефективна в инхибицията на повишените нива на медиаторите на деструкция. Различните представители на **НСПВС** са изпитвани в годините за ефективност по отношение на наличното гингивално възпаление при гингивит и пародонтит, както и за допълнителна ефективност по отношение на инхибиране на костната загуба и прогресията на пародонтита.

Получените резултати в настоящият труд предоставят данни за ефективността от приложението на **НСПВС** в лечението на плак-асоцииран гингивит и хроничен пародонтит. Концепцията, на която се базира изпитваната допълнителна терапия, е контрол на възпалението при плак-индуциран гингивит и хроничен пародонтит чрез инхибиция на продукцията и активирането на проинфламаторни медиатори с цел ограничаване на деструкцията, медирана от организма.

Данните от проведено сравнително проучване в дисертационния труд относно ефективността на допълнителното локално приложение на **НСПВС (Tantum Verde)** в лечението на асоцииран с бактериалната плака гингивит в сравнение с третирането му само с конвенционална терапия, са достатъчно категорични в демонстрирането на по-висока ефективност на допълнителната терапия. Установената в края на сравнителното клинично проучване статистически по-висока степен на редуция на клиничните признаци на възпалението в гингивалните тъкани е доказателствена за хипотезата в дисертационния труд. Данните показват, че третирането на гингивалното възпаление с **Tantum Verde** при плак-асоцииран гингивит води до модифициране на отговора на гингивалните тъкани в посока на по-добро оздравяване, което е стабилно във времето. Може да се очаква, че такъв успешен контрол при плак-индуциран гингивит с **модифициране на отговора на тъканите** може да рефлектира дори в редуция на случаите на прогресия на гингивита в пародонтит.

Проучванията и клиничната практика все пак ясно показват, че в случаите на податливост на организма плак-индуцираният гингивит прогресира в хроничен пародонтит. В голяма степен тази податливост на организма е свързана с някои генетични фактори (**генен полиморфизъм**) и свързана с това свръхпродукция на инфламаторни медиатори (**IL-1 $\beta$ , PGE<sub>2</sub>**) – фактори, които трудно се контролират. Ограничени са данните в литературата, които да предоставят протокол на терапевтично поведение при наличие на ген полиморфизъм при пациенти с хроничен пародонтит. Настоящият дисертационен труд предоставя данни на първо място за влиянието на присъствието на **генен полиморфизъм за IL-1 $\beta$  върху тежестта на хроничния пародонтит**. Изясняването на присъствието на генен полиморфизъм за **IL-1 $\beta$**  при всички изследвани пациенти с тежък хроничен пародонтит е основание за категоризиране на **генния полиморфизъм за IL-1 $\beta$  като рисков фактор** в развитието и прогресията на заболяването. Изследванията в настоящата

работа върху пациенти с хроничен пародонтит в детайли показаха статистически достоверна връзка между **IL-1B C[3953/4]T (алел C)** полиморфизъм и тежестта на хроничния пародонтит. Установен е умерен риск от тежък хроничен пародонтит при наличие на **IL-1B T[-511]C** полиморфизъм (rs\_16944) – хомозиготност по алел C. Доказването на по-висока тежест на заболяването при хроничен пародонтит за клиничната практика означава, че се налага идентифициране на рисковите индивиди, носители на генен полиморфизъм за **IL-1B** и последващо модифициране на терапевтичните стратегии.

Изследваните в настоящата работа пациенти с хроничен пародонтит показват подчертано високи нива на експресия на известните медиатори на деструкция **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** в гингивалните тъкани. При такива пациенти е обосновано и е предприето допълнителното приложение на **НСПВС** за инхибиция на тези медиатори, в опит да се постигне по-голяма ефективност на нехирургичната терапия като се подтисне продукцията на **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>**. Проучването в настоящата работа е сравнително – конвенционална терапия срещу антимикробна терапия плюс допълнително модулиране на отговора на организма с **НСПВС Aulin®**, с цел да се направят изводи за ефективността на допълнителното лечение.

Получените данни в настоящата работа за **ефективността на самостоятелната нехирургична терапия** показват резултати, близки до публикуваните, отнасящи се за други популации (45,49,88,90,92). При направената в дисертационната работа оценка на ефективността на конвенционалната нехирургична терапия (**scaling и root planning**) в третирането на хроничния пародонтит чрез основните параметри на пародонтита, получените от нас резултати поддържат разбирането, че нехирургичната терапия е основна в контрола на плаката и контрола на гингивалното възпаление; тази терапия е ефективна по отношение на постигане редуция на дълбочината на пародонталния джоб и може да доведе до известна печалба на клиничен аташман в резултат на оздравяване в апикалната част на пародонталния джоб. Установеното в клиничния експеримент оздравяване на пародонталните тъкани след конвенционална нехирургична терапия може в много от случаите да редуцира индикациите за хирургична терапия на джоба и да промени пародонталната среда така, че да се поддържа пародонталното здраве за дълъг период при стриктен плак-контрол. При изследваните в настоящото проучване пациенти обаче има вероятност от не толкова стабилни във времето резултати само с подходите на **scaling и root planning** поради установената податливост към пародонтит с наличието на **генен полиморфизъм за IL-1B**. Диагностицираната генетично предопределена по-висока продукция на проинфламаторни медиатори внушава необходимост от допълнително третиране на такива пациенти с цел инхибиция на продукцията и активирането на проинфламаторни медиатори и контрол на възпалителния отговор при хроничен пародонтит.

Обосновано е сравнението между ефективността на конвенционалната нехирургична терапия на хроничния пародонтит със същата терапия, но с допълнително приложение на **НСПВС Aulin®** за модулиране на възпалителния отговор на организма с цел създаване на терапевтична стратегия с контрол на свръхпродукцията на инфламаторни медиатори с деструктивен ефект, която да има клинична значимост. Получените статистически достоверни разлики в клиничните параметри в полза на групата пациенти, приемащи допълнително **НСПВС** по отношение на настъпилата редукция на пародонталните джобове потвърждава хипотезата за тенденция за по-висока ефективност на допълнената с **Aulin®** нехирургична пародонтална терапия в сравнение с конвенционалната механична терапия – данни, които са близки до тези на **Vardar S., H. Baylas, A. Huseyinov** (415). Статистически достоверните разлики в регистрираната печалба на аташман в полза на групата, приемаща **Aulin®**, категорично говорят за по-благоприятен вид оздравяване в инициалната фаза на лечение на хроничния пародонтит защото несъмнено означават увеличаване на обема на пародонтална поддръжка. Резултати за ефективна допълнителна терапия в сравнение с конвенционалната в настоящата работа са получени и в друга част от проучването – в случаите на генетична предразположеност за по-висока продукция на инфламаторни медиатори (**IL-1 $\beta$** ). Получените данни имат директен ефект върху клиничната практика при планирането на лечението на пациенти с хроничен пародонтит. Това означава, че **при установяване на недостатъчна ефективност на конвенционалната терапия е оправдана идентификация на генотипа на пациента с хроничен пародонтит с цел установяване на вероятност на свръхпродукция на инфламаторни медиатори и необходимост от модифициране на третирането с включване на модулираща отговора терапия.**

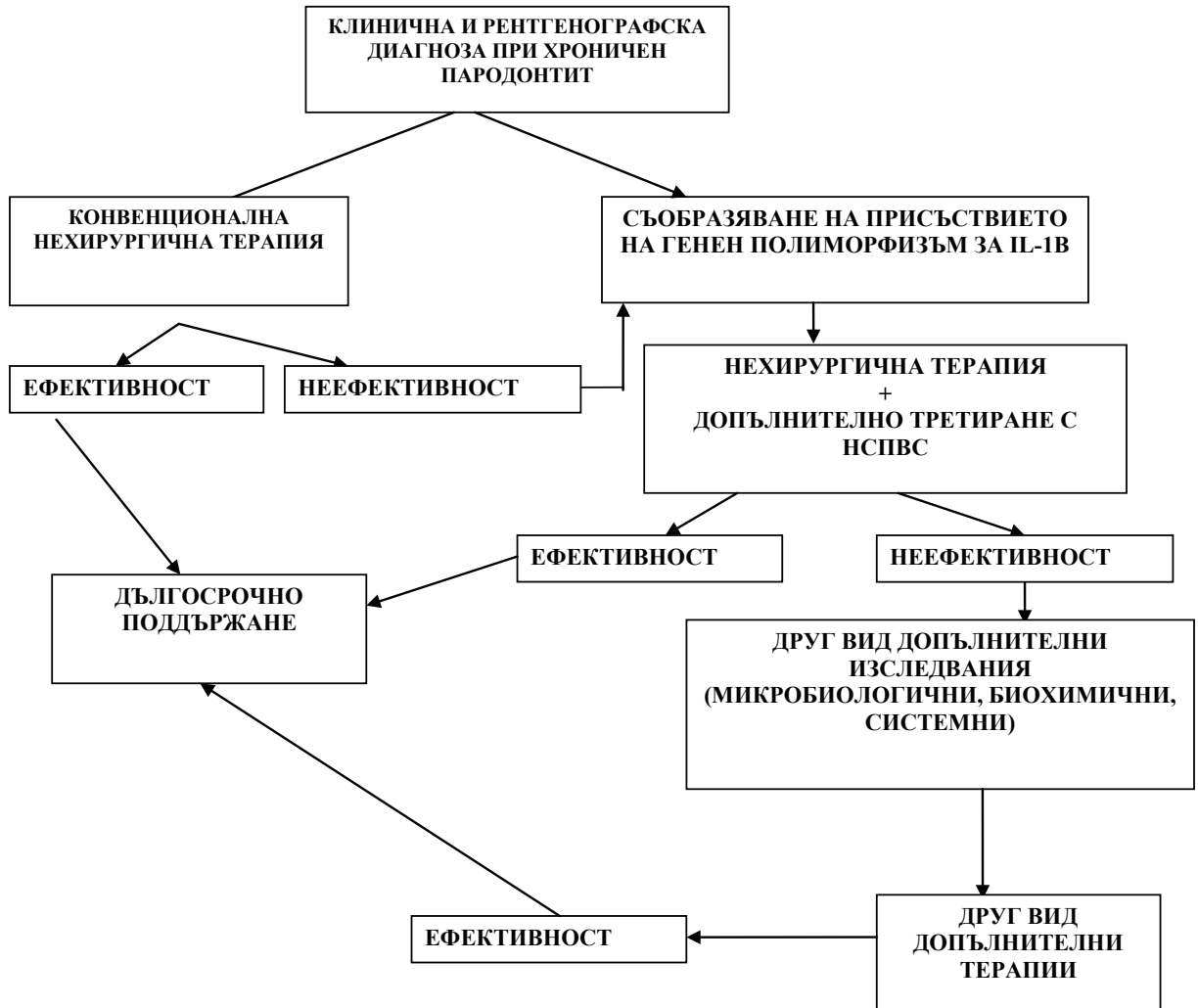
Известният за **НСПВС** факт, че имат аналгетичен ефект, обосновава проучване на приложението на тези агенти в случаите на пародонтална терапия, когато се очаква лечението да е съпроводено с болка, особено хирургичната пародонтална терапия. Традиционно пародонталните заболявания не се развиват с болка, но проблемът за болката стои в клиничната практика поради ефектите на процедурите на нехирургичната и особено на хирургичната пародонтална терапия. Изследването върху аналгетичния ефект на средството на интерес в настоящата работа **НСПВС Aulin®** допринася за пълнотата на приложението на агентите в цялостната пародонтална терапия. Данните от самостоятелното (**Aulin®**) и сравнително проучване (с **Ibuprofen®**) показват, че селективният **COX-2 инхибитор Aulin®** контролира успешно постоперативната болка в **първите 8 часа** и през **първите три следоперативни дни** при пациенти с хирургични интервенции. Получените резултати от сравняването на ефективността в инхибицията на болката между селективния **COX инхибитор Aulin®** и неселективния **COX инхибитор Ibuprofen®** след извъ-

ршване на хирургична процедура на гингивална присадка не показват статистически значими различия - и двата медикамента са достатъчно ефективни и подтискат болката до степен на дискомфорт или слаба болка. Данните от това проучване могат успешно да потвърдят публикуваните ограничени данни за третиране на болката в пародонталната терапия (70,145,194,361). Характеризирането на аналгетичния аспект от приложението на **Aulin®** допълва спектъра на приложения на изследвания агент в терапията на хроничен пародонтит – хирургична и нехирургична.

Така фокусираните цели в настоящия дисертационен труд за изследване на приложението на НСПВС **Aulin®** и получените данни за ефективност дават възможност на модифициране на ежедневната клинична практика по отношение на лечението на хроничния пародонтит. Приетата като основна нехирургична терапия с допълнително приложение на НСПВС придобива по-висока ефективност в случаите на рискови пациенти, при които има данни за по-висока продукция на инфламаторни медиатори с деструктивен ефект.

На базата на получените резултати в настоящият труд се препоръчва в клиничната практика да се идентифицират пациентите в риск от по-голяма тежест на пародонтита, свързана с хиперинфламаторен статус (генен полиморфизъм за IL-1B) и да се предвиди прилагане на допълнителна терапия с инхибиция на продукцията на изследваните медиатори (IL-1 $\beta$  и PGE<sub>2</sub>), свързани с прогресия на пародонтита и лош отговор към терапията.

Представените в този дисертационен труд проучвания и резултатите от тях ни дават основание за предлагане на следния алгоритъм на клинично поведение при хроничен пародонтит, който съобразява допълнителната модифицираща терапия за инхибиране на инфламаторния отговор на организма и деструктивните ефекти от повишената продукция на инфламаторни фактори като IL-1 $\beta$  и PGE<sub>2</sub> – считани за основни медиатори на деструктивния възпалителен отговор при хроничен пародонтит с прилагане на НСПВС:



Схемата съобразява един от основните подходи на допълнителната модифицираща отговора на организма терапия в лечението на хроничния пародонтит и ще бъде полезна в решенията на клиницистите в ежедневната клинична практика.

## **VII. ОБЩИ ИЗВОДИ:**

- 1. Резултатите от изследванията в дисертационната работа предоставят съществени данни за участието на отговора на организма в развитието и тежестта на хроничния пародонтит.**
- 2. Данните от изследванията демонстрират генетична предизпозиция на тежестта на хроничния пародонтит, свързана с присъствие на генен полиморфизъм за IL-1В и повишена продукция на един от основните проинфламаторни фактори в развитието на деструктивните процеси при пародонтит - IL-1β.**
- 3. Изследванията при хроничен пародонтит показват повишена продукция на IL-1β и PGE<sub>2</sub> в гингивалните тъкани на пациенти с тежък хроничен пародонтит.**
- 4. Получените данни, потвърждаващи значимата роля на изследваните проинфламаторни цитокини, обосновават проучванията върху ефективността на допълнителна терапия на хроничния пародонтит с инхибиция на тези фактори.**
- 5. Проучванията потвърждават успешна редукция на възпалението, дълбочината на джоба и известна печалба на аташман в резултат на нехирургичната терапия при умерен и тежък пародонтит.**
- 6. Сравнителни проучвания от лечението на плак-асоцииран гингивит с конвенционална и допълнителна локална терапия с НСПВС (Tantum verde (benzydamine hydrochloride 1,5 mg) показват по-висока ефективност на допълнителната терапия в елиминиране на възпалението.**
- 7. Допълнителната модулираща отговора на организма терапия с НСПВС Aulin® показва по-висока ефективност в елиминиране на възпалението, редукцията на джоба и печалбата на аташман в сравнение с конвенционалната терапия при умерен и тежък хроничен пародонтит.**
- 8. Допълнителната модулираща отговора на организма терапия с НСПВС Aulin® е сравнително по-ефективна при наличие на генен полиморфизъм за IL-1В при пациенти с хроничен пародонтит.**
- 9. Показаният успешен контрол на болката при терапевтични процедури от лечението на хроничния пародонтит с НСПВС Aulin® повишава мотивацията на пациентите в хирургичната терапия при хроничен пародонтит.**

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

**Данните за значимостта на отговора на организма, обосновката на допълнителната локална и системна терапия с НСПВС и резултатите за по-висока ефективност на допълнителната терапия в настоящия труд рефлектират в по-добри възможности за оценка и решения от страна на клиницистите в лечението на хроничния пародонтит.**

## VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

### 1. Приноси с оригинален характер:

- 1.1. Оригинално за нашата страна е проучването, което установява влиянието на присъствието на **генен полиморфизъм за IL-1B** в развитието и тежестта на хроничния пародонтит.
- 1.2. Оригинален принос е анализът на нивата на генна експресия на основен проинфламаторен фактор **IL-1 $\beta$**  в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит във връзка с тежестта на заболяването.
- 1.3. Оригинално са проучени нивата на генна експресия за **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит за показване на ефективността на допълнителната модулираща терапия при хроничен пародонтит – умерен и тежък, при наличие на **генен полиморфизъм за IL-1B**.
- 1.4. Показана е инхибицията на генна експресия за **IL-1 $\beta$**  и **PGE<sub>2</sub>** в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит при системна допълнителна терапия с **НСПВС**.
- 1.5. Представен е алгоритъм на клинична оценка и решения за лечението на пациенти с хроничен пародонтит в съображение на наличието на генен полиморфизъм за **IL-1B**, обуславящ по-висока експресия на **IL-1 $\beta$** .

### 2. Приноси с практическа значимост:

- 2.1. Установява се по-висока ефективност на терапията на плак-индуцираният гингивит при аплициране на **НСПВС** в сравнение с конвенционалното почистване и орална хигиена.
- 2.2. Установена е по-висока ефективност на лечението на хроничния пародонтит с допълнително приложение на **НСПВС** в сравнение с конвенционалната терапия.
- 2.3. Данните от настоящият труд демонстрират по-високата ефективност на терапията на хроничния пародонтит с допълнително приложение на антиинфламаторен агент (**Aulin<sup>®</sup>**) при пациенти с установен генен полиморфизъм за **IL-1B**. Съобразяването на такава характеристика на пациентите рефлектира в по-добро планиране и по-добра терапия на заболяването.

## IX. КНИГОПИС:

1. **Атанасов Б.** Приложение на бензидамин в стоматологичната практика. *Стоматолог* 21, 2004;5:31-35.
2. **Беловеждов Н.** Терапия на вътрешните болести. 1994; том IV.
3. **Белчева А., П. Узунов.** Фармакология. 1998г.
4. **Болярова Т.** Суспектни пародонтопатогени и гингивално разрастване индуцирано от калциеви антагонисти. сп. "Проблеми на стоматологията" 2004; том XXX:105-118.
5. **Болярова Т.** Нехирургично лечение на пародонталните заболявания. Същност, основания, ограничения, преспективи (обзор). сп. "Следдипломна квалификация и непрекъснато усъвършенстване в стоматологията" 2007; 6 (6):282-288.
6. **Джемилева-Конова, Т.** Клинико-експертни данни за влиянието на зъбната плака върху гингивата. Кандидатска дисертация. София, Стоматологичен факултет, 1976; с.139.
7. **Джемилева-Конова, Т.** Хронично възпаление на гингивата. Социални, биологични и клинични аспекти в 2 части. Докторска дисертация, 1989; с.745.
8. **Досева В, Хр. Попова.** Микробиологичен мониторинг при пародонталните заболявания (обзор). сп. "Дентална медицина" 2008; том 90(1):47-55.
9. **Киселова А.** Стоматогенни полета на смущение при някои хронични заболявания на организма. Докторска дисертация. София, Стоматологичен факултет; 2000.
10. **Кръстева А., А. Киселова.** Острофазови белтъци и интерлевкини в устната кухина. сп. "Проблеми на стоматологията" 2005, том. XXXII:67-74.
11. **Кръстева А., А. Киселова.** Имуноглобулини в устната кухина. сп. "Съвременна медицина" ISSN 0562-7192, 2006; №2:38-44.
12. **Ламбев И., И. Крушков.** Фармакотерапевтичен справочник, 2010г.; VII преработено издание.
13. **Млъчкова А.** Приложението на нестероидните противовъзпалителни средства в лечението на пародонталните заболявания. сп. "Зъболекарски преглед" 2004; 1:58-66.
14. **Млъчкова А., Хр. Попова.** Влияние на IL-1В ген полиморфизъм върху модулиращата отговора на организма терапия при хроничен пародонтит. сп. "Проблеми на денталната медицина" 2011г., том 37: I част
15. **Попова, Хр.** Контрол и превенция на гингивалното възпаление чрез химическа инхибиция на зъбната плака. Кандидатска дисертация. София, Стоматологичен факултет, 1998; с.187 и приложение.
16. **Попова Хр., А. Млъчкова, Л. Карапеева, Е. Матанова.** Ефективност на нехирургичната пародонтална терапия на хроничния пародонтит. сп. "Проблеми на Денталната медицина", т. XXX III; 2007: 36-44.
17. **Попова Хр., К. Коцилков.** Модулиране на отговора на организма в съвременното третиране на пародонталните заболявания. сп. "Зъболекарски преглед" 2007; том. 89 (2): 152-158.
18. **Попова Хр., А. Млъчкова.** Ефективност на **Tantum Verde** – разтвор за изплакване в третирането на асоциирания с бактериалната плака гингивит. сп. "Следдипломна квалификация и непрекъснато усъвършенстване в стоматологията" 2008, vol.7, бр.4:стр.159-164.

19. **Попова Хр.,** А. Млъчкова. Ефективност на **Tantum Verde** - разтвор за изплакване в третирането на асоциирания с бактериалната плака гингивит (предварително проучване). Стоматологичен свят, 2009;бр.3-4(март/април).
20. **Попова Хр.,** А. Млъчкова, М. Кичева. TagMan RT - PCR метод за установяване нивата на IL-1b и PGE<sub>2</sub> в гингивата при пациенти с хроничен пародонтит. сп. "Проблеми на денталната медицина" 2009, том XXXV, част II: стр. 8-15 стр.
21. **Попова Хр.,** А. Млъчкова, Е. Матанова, Д. Емилов. Локални фактори, свързани със зъбите, които предиспонират към загуба на аташман при хроничен пародонтит. сп. "Дентална медицина" 2010;92(1):33-42.
22. **Попова Хр.,** А. Млъчкова. Ефективност на допълнителното приложение на **Tantum Verde** (разтвор за изплакване) в лечението на плак - асоцииран гингивит. сп. "Проблеми на денталната медицина", том XXXVI, 2010; част I.
23. **Попова Хр.,** А. Млъчкова. Параметри на оздравяването при асистирана с нестероидни противовъзпалителни агенти нехирургична терапия на хроничен пародонтит. сп. "Проблеми на денталната медицина", том XXXVI; 2010: част II.
24. **Попова Хр.,** А. Млъчкова. Нива на IL-1β и PGE<sub>2</sub> в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит след допълнителна терапия с нестероидни противовъзпалителни средства. сп. "Проблеми на денталната медицина", том XXXVII; 2010: част I.
25. **Тончева А.,** Б. Бочев. Мястото на Диклофенак натриум и неговата нова форма Diclofenac Duo в групата на нестероидните противовъзпалителни средства. Сп. Български лекар, 2001; 1- 30.X: стр.11.
26. **Узунов П.** Справочник на лекарствените средства - "Медицина и физкултура", София;1999г.
27. **Academy Report.** Treatment of plaque - induced gingivitis, chronic periodontitis and other clinical conditions. J Periodontol 2001; 72: 1790-1800.
28. **Addy M.,** D. Kenton. Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease. An opinion and review of the concept. J. Oral Rehabil, 1996; 4:23, 219-31.
29. **Adriaens PA.,** LM. Adriaens. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. Periodontology 2000, vol. 36; 2004:121-145.
30. **Afar B.,** Engel D, Clark EA. Activated lymphocyte subsets in adult periodontitis. J Periodontal Res 1992; 27: 126-133.
31. **Agrawal A.,** A.Kapley, R. Yeitiwar and H. Purohit. Assessment of single nucleotide polymorphism at IL-1A +4845 and IL-1B +3954 as genetic susceptibility test for chronic periodontitis in Maharashtrian ethnicity. J Periodontol 2006; 77: 1515-1521.
32. **Akaogi J.,** T.Nozaki, M.Satoh, H.Yamada. Role of PGE<sub>2</sub> and EP receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and as a novel therapeutic strategy. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2006; 6: 383-394.
33. **Al - Hezaimi Kh.** M. Al-Askar, Z.Selamhe, Jia-Hui Fu, IA.Asarra and HL.Wang. Evaluation of novel adhesive film containing ketorolac for post-surgery pain control: a safety and efficacy study. J Periodontol 2011; 82:963-968.
34. **Al-Joburi W.,** TC.Quee, C.Lautar, I.Iugovaz, J.Bourgouin, F. Delorme, EC. Chan. Effects of adjunctive treatment of periodontitis with tetracycline and spiramycin. J Periodontol 1989; 60:533-539.
35. **Allison MC.** AG.Howatson, CJ.Torrance, RI.Russell. Gastrointestinal damage associated with use of non- steroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1992; 327:749-754.
36. **American Academy of Periodontology.** Parameter on periodontal maintenance.J Periodontol, 2000; 71:849-850.

37. **American Cancer Society.** Benzylamine oral rinse was effective, safe and well tolerated for prophylactic treatment of radiation - induced oral mucositis. *Cancer* 2001; 92:875-85.
38. **Andia DC, AM.Letra, FH.Nociti, S.Line and AP. de Souza.** Interleukin-8 gene promoter polymorphism (rs4073) may contribute to chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82:893-899.
39. **Andriamanalijaona R., H.Benateau, D.Labbe and J.Pujol.** Effect of interleukin-1 $\beta$  on transforming growth factor- $\beta$  and bone morphogenetic protein-2 expression in human periodontal ligament and alveolar bone cells in culture: modulation by avocado and soybean unsaponifiables. *J Periodontol* 2006; 77:1156-1166.
40. **Aras H., G. Güncü, A.Berberoğlu and K.Kilinç.** Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 2007; 78: 868-873.
41. **Armitage GC.** Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4:1-6.
42. **Armitage GC.** Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol* 2000, 2004; 34:9-21.
43. **Assuma R., Oates T, Cochran C, Amar S, Graves DT.** IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol* 1998; 160: 403-409.
44. **Azoubel M., A.Menezes, D. Bezerra, R.Ribeiro and G.Brito.** Comparison of etoricoxib and indomethacin for the treatment of experimental periodontitis in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2007; 40 (1):117-125.
45. **Badersten A., R.Nilvéus, J.Egelberg.** Effect of non-surgical periodontal therapy I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 57-72.
46. **Badersten A, R.Nilvéus, J.Egelberg.** Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 63-67.
47. **Badersten A, R.Nilvéus, J.Egelberg.** Reproducibility of probing attachment level measurements. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 475-485.
48. **Badersten A, R.Nilvéus, J.Egelberg.** Effect of nonsurgical periodontal therapy. IV. Operator variability. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 190-200.
49. **Badersten A., R.Nilvéus, J. Egelberg.** Effect of non-surgical periodontal therapy. VIII. Probing attachment changes related to clinical characteristics. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 425-432
50. **Badersten A, R.Nilvéus, J.Egelberg.** Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss.5 years of observation following nonsurgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 102-107.
51. **Bascones A, Noronha S, Gomez M, Mota P, Gonzalez Moles MA, Dorrego MV.** Tissue destruction in periodontitis: bacteria or cytokines fault? *Quintessence Int* 2005; 36: 299-306.
52. **Bayer WK, JT.Mellonig, RM.Dunlop, RE.Carson.** Scaling and root planning effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. *J Periodontol* 1989; 60: 67-72.
53. **Beaumont RH, TJ.O'Leary, AH.Kafrawy.** Relative resistance of long junctional epithelial adhesions and connective tissue attachments to plaque - induced inflammation. *J Periodontol* 1984; 55: 213-223.
54. **Becker W, BE.Becker, C.Ochsenbein, G.Kerry, R.Caffesse, EC.Morrison, J.Prichard.** A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery and modified Widman procedures. Results after one year. *J Periodontol* 1988; 59: 351-365.

55. **Bennet A.**, F.Berti, S.Ferreira. Nimesulide:a multifactorial therapeutic approach to the inflammatory process. *Drugs* 1993; 46: (supl.1).
56. **Bennett A.**, G.Villa. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has varios unique pharmacological activities. *Exp. Opin.Pharmacother.*2000; 1: 277-284.
57. **Bergstöm J.**, S.Eliasson. Prevalence of chronic periodontal disease using probing depth as a diagnostic test. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 588-592.
58. **Bernhold BA**, Lerner UH. Bradykinin potentiates cytokine-induced prostaglandin biosynthesis in osteoblasts by enhanced expression of cyclooxygenase-2, resulting in increased RANKL expression. *Arthritis Rheum* 2007; 56:910–923.
59. **Betancourt J.**, L.Kupp, S.Jasper and O.Farooqi. Efficacy of ibuprofen - hydrocodone for the treatment of postoperative pain after periodontal surgery. *J Periodontol* 2004; 75: 872-876.
60. **Bevilacqua M.**, E.Magni. Recent contributions to knowledge of mechanism of action of Nimesulide. *Drugs* 1993; 46 (suppl.1): 40-47.
61. **Bezerra M.**, V. de Lima, V. Alencar, G. Brito, A. Rocha. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2000; 71:1009-1014.
62. **Bianchi M.**, M. Broggini. A randomized double-blind clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs* 2003; 63(suppl.1): 37-45.
63. **Bichara J.**, H.Greenwell, C.Drisko, J.Yancey, J.Goldsmith, G.Rebitski. The effect of postsurgical naproxen and bioabsorbable membrane on osseous healing in intra bony defects. *J Periodontology*, 1999; 70:869-877.
64. **Bidwell J.**, R. Kimberly, M. McDermott, F. Pociot, C. Hardt & S. Alfonso. Cytokine gene polymorphism in human disease: online databases. *Genes and Immunity*, 1999; 1:3-19.
65. **Bièche I.**, V.Paradis, P.Bedossa, M.Vidaud. Quantitation of hTERT gene expression in sporadic breast tumors with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assey. *Clinical Cancer Research*, Feb.2000;6: 452-459.
66. **Bioque G.**, A. Crusius, G. Bouma, J. Kostense et al. Allelic polymorphism in IL-1 $\beta$  and IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*, 1995; 102: 379-383.
67. **Birkedal-Hansen H.** Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res* 1993; 28:500-510.
68. **Biyikoğlu B.**, N. Buduneli, L.Kardeşler, K.Aksu, and N.Kütükçüler. Evaluation of t- PA, PAI-2, IL-1 $\beta$  and PGE<sub>2</sub> in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2006; 33:605-611.
69. **Björnsson G.**, H.Haanæs & L.Skoglund. A randomized, double - blind crossover trial of paracetamol 1000mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol*, 2003; 55:405-412.
70. **Black P**, T. Norwood, A. Adria & T. Pallotta. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy, onset of action and tolerability of ibuprofen arinate and ibuprofen in postoperative dental pain. *Clinical Therapeutics*, 2002; 24:1072-1089.
71. **Bollen CM**, BN.Vandekerckhove, W.Papaioannou, J. van Eldere, M. Quirynen. Full-versus partial mouth disinfection in the treatment of periodontal infections. A pilot study: long term microbiological observations. *J Clin Periodontol*, 1996; 23: 960–970

72. **Bollen CM**, C.Mongerdini, W. Papaioannou, D. van Steenberghe, M.Quirynen. The effect of one-stage full mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol*, 1998; 25:56–66.
73. **Borrell LN**. & PN. Papapanou. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2005; 32(suppl.6):132-158.
74. **Bostanci N**, T. Ilgenli, G. Emingil, B.Afacan, B.Han, H.Toz, G.Atilla, FJ.Hughes, GN.Belibasakis. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol*, 2007;34: 370–376;
75. **Buduneli N.**, S.Vardar, T.Sorsa and H.Baylas. Gingival crevicular fluid matrixmetalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. *J Periodontol*, 2002; 73: 103-109.
76. **Byrne SJ**, SG.Dashper, IB. Darby, GG. Adams, B.Hoffmann, EC.Reynolds. Progression of chronic periodontitis can be predicted by the levels of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in subgingival plaque. *Oral Microbiol Immunol*, 2009; 24:1–9.
77. **Camargo PM.**, PR.Melnick, EB.Kenney. The use of the free gingival grafts for aesthetic purposes. *Periodontology* 2000,vol. 27, 2001;72-96.
78. **Cavanaugh PF.**, MP. Meredith, MJ. Doyle, MK. Jeffcoat.Coordinate production of PGE<sub>2</sub> and IL-1 $\beta$  in the gingival crevicular fluid of adult with periodontitis: it's relationships to alveolar bone loss and disruption by twice daily treatment with ketorolac tromethamine oral rinse. *J Periodont Res*, 1998; 33(2): 75-82.
79. **Cercek JF**, RD.Kiger, S.Garrett, J.Egelberg. Relative effects of plaque control and instrumentation on the clinical parameters of human periodontal disease.*J Clin Periodontol* 1983;10:46-56;
80. **Chan YK**, IG.Needleman, LK.Clifford. Comparison of four methods of assessing root surface debridement. *J Periodontol* 2000; 71:385-393.
81. **Ciancio S**. Systemic medications: clinical significance in periodontics. *J Clin Periodontol* 2002; 29 (suppl 2): 17-21.
82. **Claffey N**, B.Loos, B.Gants, M.Martin, P.Heins, J.Egelberg. The relative effects of therapy and periodontal disease on loss of probing attachment after root debridement.*J Clin Periodontol* 1988; 15:163-169.
83. **Claffey N**, B.Gants, M.Martin, J.Egelberg. Probing depth at re-evaluation following initial periodontal therapy to indicate the initial response to treatment. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 229–233.
84. **Claffey N**, K.Nylund, R.Kiger, S.Garrett, J.Egelberg. Diagnostic predictability of scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth for probing attachment loss: 3.5 years of observation following initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1990; 17:108–114.
85. **Claffey N**. Decision making in periodontal therapy. The re-evaluation. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 384-389.
86. **Claffey N**, J.Egelberg. Clinical characteristics of periodontal sites with probing attachment loss following initial periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1994; 21:670–679.
87. **Claffey N.**, J.Egelberg. Clinical indicators of probing attachment loss following initial periodontal treatment in advanced periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 690-696.
88. **Claffey N**, I.Polyzois, P.Ziaka. An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol* 2000, 2004; 36:35-44.
89. **Cobb CM**. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol* 1996; 1: 443–490.

90. **Cobb CM.** Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planning. *J Clin Periodontol* 2002; 29(suppl.2):6-16.
91. **Cohen ES.** Atlas of cosmetic and reconstructive periodontal surgery, Third edition, 2007.
92. **Consensus Report: Non-surgical pocket therapy:** Mechanical, pharmacotherapeutics, and dental occlusion, *Annals of Periodontology* 1996, vol. 1; № 1:581-588.
93. **Comprehensive Periodontal Therapy:** A Statement by the American Academy of Periodontology. *Journal of Periodontology* 2011, vol. 82(7):943-949.
94. **Copulos TA, SB.Low, CB.Walker, YY.Trebilcock, AF.Hefti.** Comparative analysis between a modified ultrasonic tip and hand instruments on clinical parameters of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 1993; 64: 694–700.
95. **Corey A., E. Nance, P. Hofstede, A. Schenkein.** Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. *J Periodontol*, 1993; 64:1205-1208
96. **Corry D., I. Moran.** Assessment of acrylic bone cement as a local delivery vehicle for the application of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biomaterials*, 1998; 19(7):1295-1301.
97. **Cox A., H. Nicklin, S. di Giovine & W. Duff.** An analysis of linkage disequilibrium in the interleukin-1 gene cluster, using a novel grouping method for multiallelic markers. *American Journal of Human Genetics*, 1998; 62:1180-1188.
98. **Cox SW, BM.Eley, M.Kiili, A.Asikainen, T.Tervahartiala, T.Sorsa.** Collagen degradation by interleukin-1 $\alpha$ -stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *Oral Dis* 2006; 12: 34–40.
99. **Crawford JM.** Distribution of ICAM-1, LFA-3 and HLA-DR in healthy and diseased gingival tissues. *J Periodontal Res* 1992; 27: 291–298.
100. **Cugini MA., AD.Haffajee, C.Smith, RL.Kent, SS.Socransky.** The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. 12-month results. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 30–36.
101. **Curtis JW., JB.McLain, RA.Hutchinson.** The incidence of complications and pain following periodontal surgery. *J Periodontol* 1985;56:597-601.
102. **Daheshia M., Yao JQ.** The interleukin-1  $\alpha$  pathway in the pathogenesis of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2008;35:2306–2312; Strand Y, Kayanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43: 10–16.
103. **Dahlén G, J.Lindhe, K.Sato, H.Hanamura, H.Okamoto.** The effect of supragingival plaque control on the composition of the subgingival flora in periodontal pockets. *J Clin Periodontol* 1992; 19:802–809.
104. **Danis A., M. Millington, J. Hyland & D. Grennan.** Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism. *Clinical Exp Immunology*, 1995; 99:303-310.
105. **Darveaau RP, A.Tanner, RC.Page.** The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000, 1997; 14:12-32.
106. **David. K., K. Koszeghy, T. Kawai, T. Howell and N. Karimbux.** The effect of aspirin on gingival crevicular fluid levels of inflammatory and anti-inflammatory mediators in patients with gingivitis. *J Periodontol* 2007; 78:1620-1626.
107. **Dayer J., B. de Rochemonteix & A.Dinarello.** Human recombinant IL-1 stimulates collagenase and prostaglandin production by human synovial cells. *Journal of Clinical Investigation*, 1986; 77: 645-648.

108. **Delima AJ**, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S, Graves DT. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2001; 28: 233–240.
109. **Delima AJ**, Karatzas S, Amar S, Graves DT. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. *J Infect Dis*, 2002;186: 511–516.
110. **Dewhirst FE**, PP.Stashenko, JE.Mole, T.Tsurumachi. Purification and partial sequence of human osteoclast activating factor: identity with interleukin-1 $\alpha$ . *J Immunol*, 1985; 135: 2562-2568.
111. **Dinarello A**. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 1996; 87: 2095-2147.
112. **Dinarello CA**. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(Suppl. 27): S1–S13.
113. **Dinarello A**. The many worlds of reducing interleukin-1. *Arthritis Reum* 2005; 52: 1960-1967.
114. **Dionne RA**, RA.Campbell, SA.Cooper, DL.Hall, B.Buckingham. Suppression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen, and acetaminophen plus codeine. *J Clin Pharmacol* 1983; 23:37-43.
115. **Dionne RA**, A. Khan, S.Gordon. Analgesia and COX-2 inhibition. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (6) suppl. 25:67-70.
116. **Dionne RA**, Ch.Berthold. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2001; 12(4):315-330.
117. **Dragoo MR**. A clinical evaluation of hand and ultrasonic instruments on subgingival debridement. I. With unmodified and modified ultrasonic inserts. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992; 12: 310–323.
118. **Drisko CL**, CM.Cobb, WJ.Killooy, BS.Michalowicz, BL.Pihlström, R.Lowenguth, JG.Caton, M.Encarnacion, M.Knowles, JM.Goodson. Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers. Clinical response. *J Periodontol* 1995; 66: 692–699.
119. **Duff W**. Cytokines and anti-cytokines. *British Journal of Rheumatology*, 1993; 32 (1st suppl.): 15-20.
120. **Duff W**. Molecular genetics of cytokines: Cytokines in chronic inflammatory disease. In: Thompson A, Ed. *The cytokine handbook*, 1994; 2nd edition: 21-30.
121. **Duff W**. Molecular genetics of cytokines: Cytokines in chronic inflammatory disease. In: Thompson A., ed. *The cytokine handbook*, 1998: 21-33.
122. **Eberhard J**, S. Jepsen, I. Needleman, H. Worthington. Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. Copyright © 2008 the Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
123. **Egelberg J**. Periodontics. In: *The scientific way. Synopses of clinical studies*, 3rd edn. Malmo, Sweden: OdontoScience; 1999.
124. **Ehnevid H.**, LE. Jansson. Effects of furcation involments on periodontal status and healing in adjacent proximal sites. *J Periodontol* 2001; 72:871-876.
125. **Ejeil A.**, G.Frederick, K.Senni, P.Bernard. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Priodontol* 2003; 74:196-201.
126. **Ejeil A.**, S.Ghomrasseni, G.Godeau, B.Gogly. Expression of matrix-metalloproteinases (MMP) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol* 2003; 74: 188-195.

127. **Ellen RP**, VB. Galimanas. Spirochetes at the forefront of periodontal infections. *Periodontol* 2000, 2005; 38: 13–32.
128. **El Attar T.**, H.Lin Relative conversion of arachidonic acid through lipoxygenase and cyclooxygenase pathways by homogenates of diseased periodontal tissues. *J Oral Pathol* 1983;12:7-10.
129. **El - Shinnawi UM**, SI.El-Tantawy. The effects of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J Int Acad Periodontol*, 2003; 5:5-12.
130. **Ettlin D.**, A.Ettlin, K.Bless, M.Puhan, C.Bernasconi and L.Gallo. Ibuprofen arginine for pain control during scaling and root planning: a randomized, triple-blind trial. *J Clin Periodontol* 2006; 33:345-350.
131. **Facino MR.**, M.Carini, G.Aldini. Antioxidant activity of Nimesulide and its main metabolites. *Drugs* 1993; 46 (suppl.1):15-21.
132. **Fakhreddin J.** & C. Kunz-Dober. Pain-mediated altered absorption and metabolism of ibuprofen: an explanation for decreased serum enantiomer concentration after dental surgery. *Br J Clin Pharmacol*, 47:391-396.
133. **Famaey JP.** In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm Res* 1997; 46(11):437-446.
134. **Faveri M**, MP.Mayer, M.Feres, LC de Figueiredo, FE.Dewhirst, BJ.Paster. Microbiological diversity of generalized aggressive periodontitis by 16S rRNA clonal analysis. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23:112–118.
135. **Feldman RS**, B.Szeto, HH.Chaucey, P.Goldhaber. Non - steroidal anti-inflammatory drugs in the reduction of human alveolar bone loss. *J Clin Periodontol*, 1993; 10: 131-136.
136. **Ferreira S.** et al. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs*,1993(suppl.1):1-9.
137. **Fine DH**, JB.Kaplan, SC.Kachlany, HC.Schreiner. How we got attached to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a model for infectious disease. *Periodontol* 2000, 2006; 42:114–157.
138. **Fine DH.**, Dr Theodor Rosebury: grandfather of modern oral microbiology. *J Dent Res* 2006; 85: 990–995.
139. **Fine DH**, K. Markowitz, D. Furgang, K. Fairlie, J. Ferrandiz, C. Nasri, Mc Kiernan M, J.Gunsolley. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its relationship to initiation of localized aggressive periodontitis: longitudinal cohort study of initially healthy adolescents. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3859–3869.
140. **Flemming T.**, Z. Funkenhauser, G.Newman, I. Haubitz, B. Klaiber. Adjunctive supragingival irrigation with actylsalicylic acid in periodontal supportive therapy. *J Clin Periodontol*. 1995; 22 (6):427-433.
141. **Flemming T.**, M.Rumetseh, B. Klaiber. Efficacy of systemically administered acetysalicylic acid plus scaling of periodontal health and elastase alpha-1-proteinase inhibitor in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1996; 23(3), Pt.1: 153-159.
142. **Fogel HM**, DH.Pashley. Effect of periodontal root planning on dentin permeability. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 673-677.
143. **Ford - Hutchinson W.** Leukotriene and neutrophil function: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1981; 74:831-833.
144. **Fornai M.**, F.Graziani, M.Gabriele et al. COX-2 induction after oral surgery does not entirely account for analgesia after selective blockade of COX-2 in the preoperative period. *Anesthesiology* 2006; 104 (1): 157-160.
145. **Fornasini G.**, M. Gallina, S. Persiani, G.Zara & M.Strolin - Benedetti. Preliminary

- pharmacokinetic study of ibuprofen enantiomers after administration of a new oral formulation (ibuprofen arginine) to healthy male volunteers. *Chirality* 1997, 9: 297-302.
146. **Fowler C.**, S.Garrett, M.Crigger, J.Egelberg. Histological probe position in treated and untreated human periodontal tissues. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 373–385.
  147. **Fujihashi K.**, Y.Kono, KW.Beagley, M.Yamamoto, JR.McGhee, J.Mestecky, H.Kiyono. Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 1993; 64: 400–406.
  148. **Galbraith M.**, C. Hagan, J.Sanders, T.Javed. Cytokine production by oral and peripheral blood neutrophils in adult periodontitis. *J Periodontol* 1997; 68: 832-838.
  149. **Garrison SW.**, SC. Holt, FC. Nichols. Lipopolysaccharide - stimulated PGE<sub>2</sub> realize from human monocytes. Comparison of lipopolysaccharides prepared from suspected periodontal pathogens. *J Periodontol* 1988; 59: 684-687.
  150. **Gemmell E.**, R.Marshall & G.Seymour. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000, 1997; 14: 112-143.
  151. **Gengo RJ.** S.Hamada, T.Leher, S.Mergenhagen eds. *Molecular Pathogenesis of Periodontal Diseases*. Washington, DC: ASM Press; 1994:203-214.
  152. **Genco RJ.** K.Kornman, R.Williams, S.Offenbacher, JJ.Zambon, M.Listgarten, B.Michalowicz, R.Page, H.Schenkein, J.Slots, S.Socransky, T.Van Dyke. Consensus report periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol* 1996; 1:926–932.
  153. **Giulietti A.**, D.Valckx, R.Bouillon, Ch.Mathieu. An overview of real- time quantitative PCR: Applications to quantify cytokine gene expression. *Methods* 2001; 25:386-401.
  154. **Golub LM,** HM. Lee, ME. Ryan et al. Tetracycline inhibitor connective tissue breakdown by multiple non - antimicrobial actions. *Adv Dent Res*, 1998; 12: 12-18.
  155. **Golub LM,** TF.McNamara, ME. Ryan et al. Adjunctive treatment with subantimicrobial doses of doxycycline: effects on gingival fluid collagenase activity and attachment loss in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*, 2001; 28: 146-150.
  156. **Gore A.**, J. Sanders, Y. Palesh & P. Galbraith. Interleukin-1 $\beta$ <sup>+3953</sup> allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*, 1998; 25: 781-785.
  157. **Goteiner D.**, R. Ashmen, N. Lehrman, J.Malvin and B. Eskin. Presence and significance of interleukin-1 polymorphism in patients who present with acute coronary syndrome, angina and chronic periodontitis: an epidemiologic pilot study. *J Periodontol* 2008; 79:138-143.
  158. **Graves DT, AJ.** Delima, R.Assuma, S.Amar, T.Oates, D.Cochran. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. *J Periodontol*, 1998; 69: 1419–1425.
  159. **Graves DT,** D.Cochran. The contribution of interleukin–1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003; 74: 391–401.
  160. **Grbic JT.**, IB. Lamster, RS.Celeni, JB.Fine. Risk indicators for future clinical attachment loss in adult periodontitis. Patient variables. *J Periodontol* 1991; 62: 322-329.
  161. **Grbic JT.**, IB. Lamster. Risk indicators for future clinical attachment loss in adult periodontitis. Tooth and site variables. *J Periodontol* 1992; 63: 262-269.
  162. **Greenwald RA. & K.Kirkwood.** Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis with emphasis on treatment strategies. *J Rheumatology* 1999; 26: 1650-1653.

163. **Griffin TJ**, WS.Cheung AI, Zavras, PD.Damoulis. Postoperative complications following gingival augmentation procedures. *J Periodontol* 2006; 77: 2070-2079.
164. **Griffiths GS**, GJ.Smart, JS.Bulman, G.Weiss, J.Shrowder, HN. Newman. Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole. *J Clin Periodontol* 2000; 27:910-917.
165. **Haber J**. Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Current Opinions in Periodontology*, 1994:12-18.
166. **Haffajee AD**, **SS. Socransky**. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000, 1994; 5: 78-111.
167. **Haffajee AD**, MA.Cugini, S.Dibart, C.Smith, RL. Kent, SS.Socransky. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 1997; 24: 324–334.
168. **Haffajee AD**, RD.Teles, SS.Socransky. The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. *Periodontol* 2000, 2006; 42:219–258.
169. **Hallmon WW**. TD.Rees. Anti-infective therapy: mechanical and physical approaches. A systematic review. *Annals of Periodontology* 2003, Vol. 8, No. 1: 99-114.
170. **Hämmerle CH**, A. Joss, NP. Lang. Short term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). *J Clin Periodontol* 1991;18:233-239.
171. **Hamp SE**, J.Lindhe and H.Löe. Long term effect of chlorhexidine on developing gingivitis in the beagle dog. *J Periodontol Res*, 1973; 8:63.
172. **Hamp SE**, S.Nyman, J.Lindhe. Periodontal treatment of multirooted teeth. Results after 5 years. *J Clin Periodontol*, 1975; 2:126-135.
173. **Hanazawa S**, Y.Kawata, A. Takeshita, H. Kumada, M. Okithu, S. Tanaka, Y. Yamamoto, T. Masuda, T. Umemoto, S. Kitano. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in adult periodontal disease: increased monocyte chemotactic activity in crevicular fluids and induction of MCP-1 expression in gingival tissues. *Infect Immun* 1993;61:5219-5224.
174. **Hanes PhJ**, JP. Purvis. Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Annals of Periodontology* 2003, Vol. 8, No. 1: 79-98.
175. **Hanyuda M**, T.Kasama, T.Isozaki, MM.Matsunawa, N.Yajima, H.Miyaoka, H.Uchida, Y.Kameoka, H.Ide, M.Adachi. Activated leucocytes express and secrete macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  interaction with synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis via a b2-integrin / ICAM-1 mechanism. *Rheumatology* 2003;42:1390–1397.
176. **Hargeaves K**, R.Dionne. Pharmacologic rationale for the treatment of acute pain. *Dent Clin N Am* 1981; 31: 675-694.
177. **Hargreaves K**, P. Abbott. Drug for pain management in dentistry. *Aust Dent J* 2005; 50 (suppl 2):S14-S22.
178. **Harper DS**, PB.Robinson. Correlation of histometric, microbial and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 190-196.
179. **Hart C. & S. Kornman**. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000, 1997; 14:202-215.
180. **Hassel T**, **E. Harris**. Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995; 6:319-342.
181. **Heasman PA**, R. Seymour. The effect of a topical non - steroidal anti- inflammatory drug on the development of experimental gingivitis in men. *J Clin Periodontol* 1989; 16:353-358.

182. **Heasman PA.**, R. Seymour. The effect of systemically administered non-steroidal anti-inflammatory drug (flurbiprofen) on experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol*, 1989; 6 (9): 551-556.
183. **Heasman PA.**, A. Ward, R. A. Barrett. Flurbiprofen in human crevicular fluid analyzed by high performance liquid chromatography. *J Periodont Res*, 1990; 25: 88-92.
184. **Heasman PA.**, P. Kelly, D. Aitken. The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 1993; 20 (6): 457-464.
185. **Heasman PA.**, S. Offenbacher, JG. Collins, RA. Seymour. Flurbiprofen in the prevention and treatment of experimental gingivitis. *J Clin Periodontol*, 1993; 20 (10): 732-738.
186. **Heasman PA.**, RA. Seymour, PJ. Kelly. The effect of systemically administered flurbiprofen as an adjunct to toothbrushing on the resolution of experimental gingivitis. *J Clin Periodontology*, 1994; 21(3): 166-170.
187. **Heitz-Mayfield LJ.** Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32(suppl.6): 196-209.
188. **Hersh VE.**, FB. Hammond & AA. Fleury. Antimicrobial activity of flurbiprofen and ibuprofen in vivo against six common periodontal pathogens. *Journal of Clinical Dentistry*, 1991; 3: 1-5.
189. **Hideaki T.**, M. Endo, Y. Shimada, T. Kobayashi, K. Yamazaki, H. Yoshie. Association of interleukin -1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 882-888.
190. **Higgs G., A. Salmon & D. Strahan.** The inflammatory effects of hydroperoxy and hydroxy acid products of arachidonate lipoxygenase in rabbit skin. *British J Periodontol* 1981; 74: 429-433.
191. **Hill RW.** SP. Ramfiord, ES. Morrison, EA. Appleberry, RG. Caffese, GJ. Kerry, RR. Nissle. Four types of periodontal treatment compared over two years. *J Periodontol* 1981; 52: 655-662.
192. **Hinrichs JE,** LF. Wolff, BL. Pihlström, EM. Schaffer, WF. Liljemark, CL. Bandt. Effects of scaling and root planning on subgingival microbial proportions standardized in terms of their naturally occurring distribution. *J Periodontol* 1985; 56: 187-194.
193. **Hirose M.**, K. Ishihara, A. Saito, T. Nakagawa, S. Yamada, K. Okuda. Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. *J Periodontol* 2001; 72: 590-597.
194. **Hoffman A.**, RI. Marshal & PM. Bertold. Use of the vector scaling unit in supportive periodontal therapy: a subjective patient evaluation. *J Clin Periodontol*, 2005; 32: 1089-1093.
195. **Holmlund A,** L. Hänström, UH. Lerner. Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 2004; 31: 475-482.
196. **Holt SC,** L. Kesavalu, S. Walker, CA. Genco. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000, 1999; 20: 168-238.
197. **Holzhausen M.,** C. Rossa, E. Marcantonio, P. Nassar and L. Spolidório. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol* 2002; 73: 1030-1036.
198. **Horton JE,** LG. Raisz, HA. Simmons, JJ. Oppenheim, SL. Mergenhagen. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science* 1972; 177: 793-795.

199. **Hou LT**, Liu CM, Liu BY, Lin SJ, Liao CS, Rossomando EF. Interleukin-1 $\beta$ , clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res*, 2003;38:247-254.
200. **Howell TH.**, J.Fiorelini, HP.Weber, RC.Williams. Effect of the NSAID piroxicam, topically administered on the development of gingivitis in beagle dogs. *J Periodont Res*, 1991; 26:180-183.
201. **Howell TH.**, MK.Jeffcoat, P.Goldhaber, H.Johnson, RC. Williams. Inhibition of alveolar bone loss in beagles with the NSAID naproxen. *J Periodont Res*, 1991; 26: 498-501.
202. **Howell T. and R. Williams.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 1993; 4(2): 177- 196
203. **Hurme M. & S. Santtila.** IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) plasma level is coordinately regulated by both IL-1 RA and IL-1 $\beta$  genes. *European Journal of Immunology*, 1998; 28: 2598-2602.
204. **Huynh-Ba G**, NP.Lang, MS.Tonetti, GE.Salvi. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *J Clin Periodontol* ,2007;34:305–317.
205. **Ishihara Y.**, T. Nishihara, N. Shirozu, E. Yamagishi, M. Koide, K. Amano & T. Noguchi. Gingival crevicular interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodont Res*, 1997; 32: 524-529.
206. **Ishimi Y.**, C. Miyaura, CH.Jin, T.Akatsu, E.Abe, Y.Nakamura, A.Yamaguchi, S.Yoshiki, T.Matsuda, T.Hirano. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol* 1990, 145: 3297–3303.
207. **Isidor F.**, T.Karring. Long-term effect of surgical and nonsurgical periodontal treatment. A 5-year clinical study. *J Periodontal Res* 1986;21: 462–472.
208. **Jeffcoat K.**, R. Page, P. Waith, R. Williams et al. Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodont Res*, 1991; 26(5); 415-421.
209. **Jeffcoat K.**, M. Reddy. Progression of probing attachment loss in adult periodontitis. *J Periodontol* 1991, 62: 185-189.
210. **Jeffcoat K.**, M. Reddy, W.Buchanan, S. Nelson et al. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen and placebo for the inhibition of the loss in adult periodontitis. *J Periodontol*, 1995; 66(5):329-338.
211. **Jeffcoat K.**, C.Alfano, I.Collins. The effect of ketoprofen creams of periodontal disease in rhesus monkeys. *J Periodont Res*, 1996; 31(10): 525-532
212. **Johnson NW**, M.Curtis. Preventive therapy for periodontal diseases. *Adv Dent Res*, 1994; 8: 337-348.
213. **Jonhson RH**, GC. Armitage, C. Francisco, RC. Page: Assesment of the efficacy of a non-steroidal anti-inflammatory drug naprosyn in the treatment of gingivitis. *J Periodont Res*, 1990; 25(4): 230-235.
214. **Jonhson RH**, N. Wood, F. Serio. Interleukin- 11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 2004; 75:37-43.
215. **Joss A**, R.Adler, NP.Lang.Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 402-408.
216. **Kaldahl WB**, KL.Kalkwarf, KD.Patil, JK.Dyer, RE.Bates. Evaluation of four modalities of periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *J Periodontol* 1988; 59: 783–793.
217. **Kaldahl WB**, KL.Kalkwarf, KD.Patil, MP. Molvar. Evaluation of gingival

- suppuration and supragingival plaque following 4 modalities of periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 642-649.
218. **Kaldahl WB**, KL.Kalkwarf, KD.Patil, MP. Molvar. Respons of four tooth and site groupings to periodontal therapy. *J Periodontol* 1990; 61: 173-179.
219. **Kaldahl WB**, KL.Kalkwarf, JK.Dryer. Long - term evaluation of periodontal therapy. *J Periodontol* 1996; 67:103-108.
220. **Kalkwarf KL**, WB.Kaldahl, KD.Patil. Evaluation of furcation response to periodontal therapy. *J Periodontol* 1988; 59: 794 - 804.
221. **Kalkwarf KL**, WB.Kaldahl, KD.Patil, MP.Molvar. Evaluation of gingival bleeding following 4 types of periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 601-608.
222. **Kawanami M**, T.Sugaya,S. Kato, K.Iinuma, T.Tate, MA.Hannan, H.Kato. Efficacy of an ultrasonic scaler with a periodontal probe-type tip in deep periodontol pockets. *Adv Dent Res* 1988;2: 405–410.
223. **Kemp EH**, RA.Metcalf, KA.Smith, MN.Woodroffe, PF.Watson, AP.Weetman. Detection and localization of chemokine gene expression in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003;59: 207–213.
224. **Khalaf F.**, Al-Shammari, V.Giannobile, V. Iacono, R. Eber et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and interleukin-1 levels. *J Periodontol*, 2001; 72 (8):1045-51.
225. **Kilian M.**, EV. Frandsen, D.Haubek, K. Poulsen. The etiology of periodontal disease revisited by population genetic analysis. *Periodontol* 2000, 2006;42:158–179.
226. **Kinane DF**. FP.Winstanley, E.Adonogianaki, NA.Moughal. Bioassay of interleukin 1 (IL–1) in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *Arch Oral Biol*, 1992; 37: 153–156
227. **Kinane DF. R.Attström**. Advances in the pathogenesis of periodontitis consensus report of the fifth European workshop in periodontology. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (suppl. 6): 130-131).
228. **Kinnby B.**, L. Matsson & B. Åsted. Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of plazminogen activator inhibitor type 2(PAI-2) in gingival fluid. *J Periodont Res.*, 1996; 31: 271-277.
229. **Kirby AC**, G.Griffiths, A. Gokbuget, HN.Newman, SR.Porter, I. Olsen. Localized adhesion molecule expression and circulating LFA–3 levels in adult and early onset forms of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 793–801.
230. **Kobayashi T.**, C. Westerdal, A. Miyazaki, T. Suzuki, H. Yoshie, J. van der Winkel & K. Hara. Revalence of immunoglobulin G Fc- receptor polymorphism to recurrence of adult periodontitis in Japanese patients. *Infection and Immunity*, 1997; 65: 3556-3560.
231. **Kobayashi T.**, S. Ito, K. Yamamoto, I. Narita, F. Gejyo and H. Yoshie. The interleukin-1 and Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2007;78; 2311-2318.
232. **Kobayashi T.**, A. Murasava, K. Yamamoto, A. Abe, T. Sumida and H. Yoshie. Cytokine gene polymorphisms associated with rheumatoid arthritis and periodontitis in Japanese adults. *J Periodontol* 2009; 80: 792-799.
233. **Kocher T.**, B.Rodemer, J.Fanghanel & G.Meissner. Pain during prophylaxis treatment elicited by two powers - driven instruments. *J Periodontology* 2005; 32:535-538.
234. **Kolenbrander PE**, RJ.Palmer Jr, AH.Rickard, NS.Jakubovics, NI. Chalmers, PI.Diaz. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol* 2000, 2006;42: 47–79.

- 235. Kornman KS**, RF.Blodgett, M.Brunsvold, SC.Holt. Effects of topical applications of meclofenamic acid and ibuprofen on bone loss, subgingival microbiota and gingival PMN response in the primate *Macaca fascicularis*. *J Periodont Res* 1990; 25: 300-307.
- 236. Kornman K.**, A. Crane, M. Newman, F. Pirk, F. Higginbottom and G. Duff. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72-77.
- 237. Kornman K.** Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clin Infect Dis* 1999; 28:520-526.
- 238. Kurtiş B.**, G.Tüter, M.Serdar, S.Pinar and U.Toyman. Gingival crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> and thiobarbituric acid reactive substance levels in smokers and non-smokers with chronic periodontitis following phase periodontal therapy and adjunctive use of flurbiprofen. *J Periodontol*, 2007; 78: 104-111.
- 239. Laine M.**, L. van Dijk, A.Ham, E.Winkel, J. Vandenbroucke, A. van Winkelhoff and A. Peña. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens and smoking in adult periodontitis. *J Dent Res* 2001; 80 (8):1695-1699.
- 240. Laine M.**, W.Crielaard & B. Loos. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontology* 2000, 2012; vol.58:32-68.
- 241. Lamont RJ**, HF.Jenkinson. Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62: 1244-1263.
- 242. Lang NP**, A.Joss, T.Orsanic, FA.Gusberti, BE.Siegrist. Bleeding on probing: a predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol* 1986; 13:590-596.ctp.21
- 243. Lang NP**, R.Adler, A.Joss, S.Nyman. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 714–721.
- 244. Lang NP**, M. Tonetti, J. Suter, J. Sorrel, G. Duff, K. Kornman. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodont Res* 2000; 35:102-107.
- 245. Lavanchy D.**, M.Bickel, P.Baehni. The effect of plaque control after scaling and root planning on the subgingival microflora in human periodontitis. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 295-299.
- 246. Lawrence H.**, D.Paguet, P.Smith, M.Friedman, S.Offenbacher et al. Pharmacodynamic and safety evaluations of ketoprofen gels in subjects with adult periodontitis. *J Dent Res* 1998; 77(11): 1904-1912.
- 247. Lee W.**, S.Aitken, J.Sodek, C.McCulloch. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis.*J Periodont Res* 1995; 30: 23-33.
- 248. Lerner UH.** Inflammation induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006, 85:596–607.
- 249. Li L.**, R.Vogel, K. Jeffcoat et al.The effects of ketoprofen creams on periodontal diseases in rhesus monkeys. *J Periodont Res* 1993, 31: 525-532.
- 250. Lima V.**, F.Vidal, F.Rocha, R.Ribeiro. Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors pentoxifylline and thalidomide on alveolar bone loss in short-term experimental periodontal disease in rats.*J Periodontol* 2004; 75: 162-168.
- 251. Lindhe J**, E.Westfelt, S. Nyman, SS.Socransky, L.Heijl, G.Bratthall. Healing following surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 115–128.
- 252. Lindhe J.**, S.Nyman, T.Karring. Scaling and root planning in shallow pockets. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 415-418.

253. **Lindhe J**, E.Westfelt, S.Nyman, SS.Socransky, AD.Haffajee. Long - term effect of surgical/nonsurgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 448- 458.
254. **Lindhe J.**, S. Nyman. Long- term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease.*J Clin Periodontol* 1984; 11:504-514.
255. **Lindhe J**. In: Pathogenesis of gingivitis: General discussion. *J Clin Periodontol*, 1986; 13: 359-368.
256. **Lindhe J**. Textbook of Clinical Periodontology, 2<sup>nd</sup> ed.Copenhagen; Munksgard, 1989.
257. **Lindhe J.**, T.Karring, NP.Lang. Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 5th edition, 2008; Blackwell Munksgaard: 955-1011.
258. **Livac KJ**. TD.Schmittgen. Analysis of relative gene expression gate using Real-time quantitative PCR and 2<sup>ΔΔC<sub>T</sub></sup> method. *Methods*, 2001; 25; 402-408.
259. **Löe H.**, E. Theilade, S. Jensen. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 1965; 36: 177-187.
260. **Loos B.**, R.Kiger, J.Egelberg. An evaluation of basic periodontal therapy using sonic and ultrasonic scalers. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 29–33.
261. **Loos B.**, N. Claffey, J.Egelberg. Clinical and microbiological effects of root debridement in periodontal furcation pockets. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 453-463.
262. **Loos B.**, K.Nylund, N.Claffey, J.Egelberg. Clinical effects of root debridement in molar and non-molar teeth. A 2-year follows - up. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 498-504.
263. **Loos B.**, RB.John & ML.Laine. Identification of genetic risk factor for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontology* 2005; 32(suppl.6):159-179.
264. **Lorenzo J**, M.Horowitz, Y.Choi. Osteoimmunology: Interactions of the bone and immune system. *Endocrinol Rev* 2008; 29: 403-440.
265. **Lórinez A.**, T.Divinyl. Nimesulide and dental pain: results from an observational study. Department of Oral and Maxillofacial Surgery.
266. **Magnusson I.**, S. Nyman, J.Lindhe. A long junctional epithelium. A locus minoris resistencia in plaque infection? *J Clin Periodontol* 1983; 10:333-340.
267. **Magnusson I.**, RG.Marks, CB.Walker, M.Taylor, WB. Clark. Treatment of subjects with refractory periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994; 16: 647-653.
268. **Malizia T.**, E.Ghelardi, F.Baschiera, C.Blandizzi, M.Campa and S.Senesi. Interaction between piroxicam and azithromycin during distribution to human periodontal tissues. *J Periodontol* 2001; 72: 1151-1156.
269. **Malmstrom K.**, A. Sapre, R.Mazenko, J.Fricke. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double blind, placebo- and active controlled dose - rending study. *Clin Ther* 2004; 26(5):667-679.
270. **Masada P.**, J.Kenny, R.Persson, R.Page, A.Allison. Measurement of interleukin-1 $\alpha$  and - 1 $\beta$  in gingival crevicular fluid: implications for the patogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res* 1990; 25:156-163.
271. **Mathur A.**, Michalowicz B, Castillo M, Aeppli D. Interleukin–1 alpha, interleukin–8 and interferon–alpha levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res*, 1996; 31: 489–495.
272. **Mc Devit M.**, Hwa-Ying Wang, C. Knobelmann, M. Newman, J. Timms, G. Duff and K. Kornman. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol* 2000; 71:156-163.
273. **Menhinick K.**, J.Gutmann, J.Regan, S. Taylor & P.Buschang. The efficacy of pain control following nonsurgical poot treatment using ibuprofen or a combination of

- ibuprofen and acetaminophen in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International Endodontic Journal*, 2004; 37:531-541.
274. **Mercado F.**, R. Marshall, A. Klestov and P. Bartold. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J. Periodontology*, 2001;72(6): 779-787.
275. **Michalowicz S.**, D.Aeppli, G.Klump, L.Segal. J.Bouchard & L. Pihlström. Periodontal findings in adult twins. *Journal of Periodontology*, 1991; 62:293-299.
276. **Michalowicz S.** Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 1994; 65 (5th suppl.):479-488.
277. **Michalowicz S.**, S. Diehl, B. Sparks, C. Brooks, T. Koertge, J. Califano, J. Burmeister and H. Schenkein. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71:1699-1707.
278. **Miller SE.** Text book of Periodontia 1950, 3<sup>rd</sup> edn. Philadelphia: The Blakeston Co; p.125.
279. **Miranda L.**, R.Fischer, C.Figueredo and A.Gustafsson. Decreased interleukin-1 $\beta$  and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2007; 78: 1612-1619.
280. **Mod er T.** and T.Yucel-Lindberg. Benzydamine reduces prostaglandin production in human gingival fibroblasts challenged with interleukin-1  $\beta$  or tumor necrosis factor-  $\alpha$ . *Acta Odontol Scand*, 1999; 57:40-45.
281. **Mongardini C.**, C.Dekeyser, M.Quirynen. One stage full - versus partial mouth disinfection in the treatment of chronic adult or generalized early-onset periodontitis. Long term clinical observations. *J Periodontol* 1999; 70: 632-645.
282. **Moore PA.**, ER.Smiga, BJ.Costello. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Otol Radiol Endod* 2005; 99: 1-7.
283. **Moore WEC,** Moore LVH. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol* 2000, 1994; 5: 66-77; Slots J. Herpesviruses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000, 2005; 38: 33-62.
284. **Morton RS.** AI.Dongari-Bagtzoglou.Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues.*J Periodontol* 2001; 72:461-469.
285. **Mousques T.**, MA. Listgarten, RW.Phillips. Effect of scaling and root planning on the composition of the human subgingival microbial flora. *J Periodontal* 1980; 15: 144-151.
286. **Nakamura I.**, E. Jimi. Regulation of osteoclast differentiation and function by interleukin-1. *Vitam Horm* 2006; 74: 357-370.
287. **Nakashima K.**, N. Roerich, G.Cimasoni. Osteocalcin, prostaglandin E<sub>2</sub> and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *J Clin Periodontol*, 1994; 21:327-333.
288. **Nakaya H.**, G.Ossawa, N.Iwasaki et al. Effects of bisphosphonate on matrix metalloproteinase enzymes in human periodontal ligament cells. *J Priodontol*, 2000; 71: 1158-1163.
289. **Nassar C.**, PO.Nassar, PM.Nassar, L.Spolidório. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents bone resorptions. *Braz Oral Res* 2005; 19(1):36-40.
290. **Newman MG.** HH. Takei, DA.Perry, FA. Carranza. Phase I Periodontal Therapy. Carranza's Clinical Periodontology, Tenth Edition, 2006 by Saunders
291. **Nicklin H.**, A. Weith & W. Duff. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1  $\alpha$ ,  $\beta$  and the interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics*, 1994; 19: 382-384.

- 292. Nikolopoulos GK.,** NL.Dimou, SJ.Hamodrakas, PG.Bagos. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol* 2008;6:1-14.
- 293. Noguchi K,** I.Ishikawa. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E<sub>2</sub> in periodontal disease. *Periodontol* 2000,2007;43:85-101.
- 294. Nonnenmacher C.,** S. Kopecz, R. Nüsing, R. Mendel. The effect of amine fluoride/stannous fluoride, triclosan and acetylsalicylic acid on experimental gingivitis. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 59, 2004; 8: 448-453.
- 295. Nordland P.,** S.Garret, R.Kiger, R.Vanootehem, LH.Hutches, J.Egelberg. The effect of plaque control and root debridement in molar teeth. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 231-236.
- 296. Novac M.,** D.Dawson, M.Ryan, C.Drisko, D.Kinane, M.Bradshaw. Combining host modulation and antimicrobial therapy in the management of moderate to severe periodontitis: a randomized, multi-center trial. *J Periodontol* 2008; 79: 33-41.
- 297. Nyman S.,** H.Schroeder, J.Linde. Suppression of inflammation and bone resorption by indomethacin during experimental periodontitis in dogs. *J Periodontol* 1979; 50(9):450-461.
- 298. O'Brien-Simpson NM,** CL. Black, PS.Bhogal, SM.Cleal, N.Slakeski, TJ.Higgins, ES.Reynolds. Serum immunoglobulin G (IgG) and IgG subclass responses to the RgpA-Kgp proteinase-adhesin complex of *Porphyromonas gingivalis* in adult periodontitis. *Infect Immun* 2000, 68:2704-2712.
- 299. O'Brien-Simpson NM,** RD.Pathirana, GD.Walker, EC. Reynolds. *Porphyromonas gingivalis* RgpA-Kgp proteinase - adhesin complexes penetrate gingival tissue and induce proinflammatory cytokines or apoptosis in a concentration-dependent manner. *Infect Immun* 2009; 77: 1246-1261.
- 300. O'Brien P.,** L.Wolff, J. Hinrichs et al. Effect of a nonsteroidal anti-inflammatory drug on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E<sub>2</sub>, immunoreactive leukotriene and pain after periodontal surgery. *J Periodontology* 1996, 12; 67: 1307-1316.
- 301. Offenbacher S.,** B.Odle, T. Van Dyke. The use of crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodont Res* 1986; 21: 101-112.
- 302. Offenbacher S.,** HG.Johnson, M.Hall, JL.Orkin, MD.Green, BM.Odle. The effects of flurbiprofen on the progression of periodontitis in *Macaca mulatta*. *J Periodontal Res*, 1987; 22: 473-481.
- 303. Offenbacher S.,** R.Williams, K.Jeffcoat et al. Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolism and periodontal bone loss. *J. Periodontal Res*, 1992(5); 27:207-213.
- 304. Offenbacher S.,** RS.Williams, MK.Jeffcoat, TH.Howel, MA. Smith. Effect of NSAID<sub>s</sub> on beagle crevicular fluid, cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *J Periodontal Res*, 1992; 27: 207-213
- 305. Offenbacher S.,** PA.Heasman, JG.Collins. Modulation of host PGE<sub>2</sub> secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontology*, 1993; 64:432-444.
- 306. Offenbacher S.** Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of Periodontology*, 1996; 1: 879-925.
- 307. O'Hehir T.** Host response modulation: a promising new addition to periodontal disease management. *The Journal of Practical Hygiene*, 1999; July/August: 25-31.
- 308. O'Leary TJ.,** RB.Drake & JE.Naylor. The plaque control record. *J of Periodontology*, 1972; 43:38.
- 309. Oliver RC,** LJ.Brown. Periodontal diseases and tooth loss. *Periodontol* 2000, 1993; 2: 117-127.

- 310. Oliver RC**, LJ.Brown, H.Löe. Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol*, 1998; 69: 269–278.
- 311. Okada H**, S.Murakami. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 248–266.
- 312. Okamoto H**, T.Yoneyama, J.Lindhe, A.Haffajee, S.Sokransky. Methods of evaluating periodontal disease in epidemiological research. *J Clin Periodontol*, 1988; 15: 430-439.
- 313. Ottonello L**, P.Dapino, F.Gatti, G.Guidi and F.Dallegri. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. *Drugs*, 1993; 46 (suppl.1): 29-33.
- 314. Pablos A**, S.Ramalho, C. Furuse and P.Cury. Effect of meloxicam and diclofenac sodium on peri - implant bone healing. *J Periodontol*, 2008; 79:300-306.
- 315. Page RC**. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*, 1991; 26:230-242.
- 316. Page RC**, S.Offenbacher, HE.Schroeder, GJ.Seymour, KS.Kornman. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000, 1997; 14: 216–248.
- 317. Page RC**. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998;3: 108–120.
- 318. Panara R**, R. Padovano, G. Renda, P. Patrignani. Effects of nimesulide on constitutive and inducible prostanoid biosynthesis in human blings. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63(6): 672-681.
- 319. Paquette D**, G.Martuscelli, H.Howell, S.Reasner, R.Williams. Enantiospecific inhibition of ligature - induced periodontitis in beagles topical (S)- Ketoprofen. *J Clin Periodontol*, 1997; 24: 521-528.
- 320. Paquette D**, P.Lawrence, G.Maynor, M.Annett, M.Fiedman, S. Offenbacher. Pharmacodynamic effects of ketoprofen on crevicular fluid prostanoids in adult periodontitis.*J Clin Periodontol*, 2000; 21:558-566.
- 321. Parkhill M**, W.Hennig, C.Chapple, A. Heasman & J. Taylor. Association of interleukin-1 gene polymorphism with early-onset periodontitis. *Journal of Clin Periodontology* 2000; 27:682-689
- 322. Pathirana RD**, M.Neil, O'Brien-Simpson & EC. Reynolds. Host immune responses to *Porphyromonas gingivalis* antigens. *Periodontol* 2000, 2010; vol.52:218–237.
- 323. Pedrazzoli V**, M.Kilian, T.Karring, E.Kirkegaard. Effect of surgical and non-surgical periodontal treatment on periodontal status and subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 598–604.
- 324. Petersilka GJ**, T.Flemming. Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol* 2000, 2002; 28: 56-71.
- 325. Pfeilschifter J**, C.Chenu, A.Bird, GR.Mundy, GD.Roodman. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclast like cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1989; 4:113–118.
- 326. Pihlström BL**, C.Ortiz-Campos, RB. McHugh. A randomized four - year study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1981; 52: 227-242.
- 327. Pihlström BL**, RB.McHugh, TH.Oliphant, C.Ortiz - Campos. Comparison of surgical and non - surgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 6 1/2 years. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 524-541.
- 328. Pihlström BL**, KM.Hargreaves, WR.Myers, MB.Goodale, MJ.Doyle. Pain after periodontal scaling and root planning. *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 801-807.
- 329. Pilatti G**, F.Santos, A.Bianchi, R.Cavassim and C.Tozetto. The use of celecoxib and

- dexamethasone for the prevention and control of postoperative pain after periodontal surgery. *J Periodontol* 2006; 77:1809-1814.
- 330. Pirson Y**, C.van Ypersele de Strihou. Renal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 1986;8:337-344
- 331. Pluss EM**, R.Guggenheim. Nonsurgical periodontal treatment: Where are the limits? An SEM study by Rateitschak *J Clin Periodontol* 1992; 19:240-244.
- 332. Pociot F, L. Wogensen, H. Worsaae, J. Nerup**. A Taq I polymorphism in the human interleukin-1 $\beta$  (IL- $\beta$ ) gene correlates with IL-1 $\beta$  secretion in vitro. *Eur J Clin Invest*, 1992; 22: 396-402.
- 333. Popova Chr.**, A. Mlachkova. Effectiveness of NSAID **Aulin**<sup>®</sup> on the postoperative pain at periodontitis surgical procedures. *Journal of IMAB Annual Proceeding (scientific papers)* ISSN: 1312-773X: 2007; book 2, part Dentistry, p. 12-15 (**online**) **issue**.
- 334. Popova Chr.**, A. Mlachkova, D. Emilov. Effectiveness of NSAIDs **Aulin**<sup>®</sup> and **Ibuprofen**<sup>®</sup> on the postoperative pain at gingival graft procedures. *Journal of IMAB, Annual Proceeding (scientific papers)* 2008; book 2, p. 30-34 (**online**) **issue**.
- 335. Popova Chr.**, A.Mlachkova. Effectiveness of additional therapy with NSAID (**Aulin**<sup>®</sup>) on distribution of shallow and deep periodontal pockets in patients with chronic periodontitis (pilot study). *Journal of IMAB, Annual Proceeding (scientific papers)*, 2009; book 4, p. 55-57 (**online**) **issue**.
- 336. Popova Chr.**, A.Mlachkova. Gingival tissue IL-1 $\beta$  and PGE<sub>2</sub> levels in patients with chronic periodontitis after additional therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of IMAB, Annual Proceeding (scientific papers)*, vol.16, book 4; 2010:p.27-30 (**online**) **issue**.
- 337. Position paper**. Treatment of plaque - induced gingivitis, chronic periodontitis and other clinical conditions. *Academy Report. J Periodontol* 2001; 72(12): 1790-1800.
- 338. Prabhu A**, BS.Michalowicz, A. Mathur. Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis. *J Periodontol* 1996; 67: 515–522.
- 339. Pradeep A.**, S.Manjunath, S.Pradeep and Pai B.Sujatha. Gingival crevicular fluid levels of leukotriene B<sub>4</sub> in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2007; 78: 2325-2330.
- 340. Preshaw PM.**,B.Lauffart, P.Brown, E.Zak and P.Heasman. Effects of ketorolac tromethamine mouthrise (0,1%) on crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> concentrations in untreated chronic periodontitis. *J Perroodontol* 1998; 69: 777-783.
- 341. Preshaw PM**, B. Lauffart, E.Zak, MK. Jeffcoat, I. Barton, PA.Heasman. Progression and treatment of chronic adult periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70:1209–1220.
- 342. Preshaw PM.**, ME. Ryan and WV. Giannobile. Host modulation agents chapter 53, in part 7; *Treatment of periodontal disease: Carranza's Clinical Periodontology, Tenth Edition*.
- 343. Quirynen M.**, CM.Bolin, BN.Vandekerckhove, C.Dekeyser, W.Papaioannou, H. Essen. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res*, 1995; 74:1459-1467.
- 344. Quirynen M.**, C.Mongardini, M de Soete, M. Pauwels, W.Coucke, J van Eldere, D van Steenberghe. The role of chlorhexidine in the one stage full mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 578–589.
- 345. Rabasseda X**. Safely profile of Nimesulid -ten years of clinical experience. *Drugs of today*, 1997; vol. 33: (suppl.1).

- 346. Ragot P.** et al. Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of Nimesulide in pain after oral surgery. *Drugs* 1993, 46 (suppl.1):162-167.
- 347. Ramfiord SP.,** RG.Caffesse, EC.Morrison et al. 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 445-452.
- 348. Redden RJ.** An oral /injectable non-steroidal anti - inflammatory for postoperative pain control. *J of Oral Maxillofacial Surgery*, 1992; 50: 1310-1313.
- 349. Reddy MS.,** KG. Palcanis, ML. Barnett, MK. Jeffcoat. Efficacy of meclufenamate sodium (meclomen) in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol*, 1993; 20 (9): 635-640.
- 350. Reddy MS,** TW.Weatherford, CA.Smith et al. Alendronate treatment of naturally - occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol*, 1995; 65: 211-215.
- 351. Reddy MS,** NC. Geurs, JC.Gunsolley. Periodontal Host Modulation with antiproteinase, anti - inflammatory, and bone-sparing agents. A Systematic Review. *Annals of Periodontology* 2003, Vol. 8, No. 1: 12-37.
- 352. Reiff RL, CL. White, DN.Deines.** Clinical evaluation of gingival inflammation following use of buffered aspirin and buffer-only rinses. *Quintessence Int*, 1988; 19: p.33.
- 353. Renvert S.,** R.Nilvéus, J.Egelberg.Healing after treatment of periodontal intraosseous defects.V.Effects of root planning versus surgery. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 619-629.
- 354. Research, science and therapy committee of the American Academy of Periodontology.** Informational Paper. Modulation of the host response in periodontal therapy. Academy Report. *J Periodontol* 2002; 73(4):460-470.
- 355. Ribeiro FN.,** AN. Mendonxa, VR.Santos, MF. Bastos, PM.Duare.Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82:1187-1196.
- 356. Richard V.,** A.Stephen, C. and D.Goteiner. The effects of topical steroidal and systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on experimental gingivitis in man. *J. Periodontology*,1984; 55(4): 247-251.
- 357. Riep B.,** L. Edesi-Neus, F. Claessen, H.Skarabis, B.Ehmke, TF.Flemmig, JP.Bernimoulin, UB.Göbel, A.Moter. Are putative periodontal pathogens reliable diagnostic markers? *J Clin Microbiol* 2009;47:1705–1711.
- 358. Rosin M.,** M. Hessler, A. Kuhr, T. Kocher. The effect of a dexibuprofen mouth rinse on experimental gingivitis in humans.*J Clin Periodontol* 2005; 32: 617-621.
- 359. Rossomando F.,** L.White. A novel method for the detection of TNF-  $\alpha$  in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1993; 64: 445-449.
- 360. Ryan E. & L.Golub.** Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontology* 2000; 24:226-238.
- 361. Sachs CJ.** Oral analgesics for acute nonspecific pain. *American Family Physician*, 2005; 71: 913-917.
- 362. Salo D.,** R. Lavery, V. Varma, J. Goldberg, T. Sharpiro and A. Kenwood. A randomized, clinical trial comparing oral Celecoxib 200mg, Celecoxib 400mg and Ibuprofen 600mg for acute pain. *ACAD EMERG MED* 2003; 10(1): 22-30.
- 363. Salvi GE.,** JG.Collins, B.Yalda, RR.Arnold, FS.Smith, B.Jones, S. Offenbacher. Inflammatory mediator response as a risk marker for periodontal diseases in IDDM patients. *J Periodontol*, 1997; 68(2):127-135.
- 364. Salvi GE.,** R.Williams, S.Offenbacher. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts in the management of periodontal disease and peri-implantitis. *Cur Opin Periodontol*, 1997; 4: 51-58.

- 365. Salvi GE., N. Lang.** Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (suppl. 6):108-129.
- 366. Salvi GE., N.Lang.** The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non- selective) on the treatment of periodontal diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 2005; vol.11:1757-1769.
- 367. Salvi GE., JG.Collins, B.Yalda, RR.Arnold, NP.Lang, S.Offenbacher.** Monocytic TNF $\alpha$  secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 1997; 24(1):8-16.
- 368. Santtila S., K. Savinainen & M. Hurme.** Presence of the IL-1 RN allele 2 (IL-1RN\*2) is associated with enhanced IL-1 $\beta$  production in vitro. *Scandinavian Journal of Immunology*, 1998; 47:195-198.
- 369. Sari E., H. Ölmez and A.Gürton.** Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Ortopedics*, 2004; 125: 310-315.
- 370. Sato K., T.Yoneyama, H.Okamoto, G.Dahlén, J.Lindhe.** The effect of subgingival debridement on periodontal parameters and the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 1993;20:359–365.
- 371. Saxer UP. & HR. Mühleman.** Motivation and education. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnneild*, 1975; 85: 905-919.
- 372. Sbordón L., E.Guletta.** Recolonization on the subgingival micro flora after scaling and root planning in human periodontitis. *J Periodontol* 1990; 61: 579-584.
- 373. Schenkein A.** Genetics of early-onset periodontal diseases. In R. Genco, S. Hamada, J. McGhee & S. Mergenhagen eds. *Molecular pathogenesis of periodontal disease*, 1994; 373-386.
- 374. Scolari G., F.Lazzarin, M. Amato, A. Morgantini at al.** A comparison of nimesulide beta cyclodextrin and nimesulide in postoperative dental pain. *Int J Clin Pract.* 53(5):345-348.
- 375. Sekino S., P.Ramberg, J.Lindhe.** The effect of systemic administration of ibuprofen on the experimental gingivitis model. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 182-187.
- 376. Seymour RA.** Efficacy of paracetamol in reducing postoperative pain after periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1983;10:311-316.
- 377. Shapira L., WA. Soskolne, MN.Sela et al.** The secretion of PGE<sub>2</sub>, IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol* 1994; 65:139-146.
- 378. Sherman PR., LH.Hutchens, LG.Jewson.**The effectiveness of subgingival scaling and root planning.II.Clinical responses related to residual calculus. *J Periodontol* 1990; 61:9-15.
- 379. Shiloah J., MR.Patters.**Repopulation of periodontal pockets by microbial pathogens in the absence of supportive therapy. *J Periodontol* 1996; 67: 130-139.
- 380. Shoji K., H.Horiuchi, H.Shioda.** Inhibitory effects of bisphosphonate (risedronate) on experimental periodontitis in rats. *J Periodont Res*, 1995; 30: 277-283.
- 381. Singla K., M.Chawla, A.Singh.** Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects - an update. *J Pharm Pharmacol* 2000;52(5):467-486.
- 382. Sisk AL. & BJ. Grover.** A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. *J Oral Maxillofacial Surgery* 1990; 48: 674-678.
- 383. Slots J.** Herpesviruses in periodontal diseases. *Periodontol* 2000, 2005; 38: 33–62.
- 384. Socransky SS, AD.Haffajee, MA.Cugini, C.Smith, RL.Kent.** Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134–144.

385. **Socransky SS**, AD.Haffajee. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol* 2000, 1994; 5:7–25.
386. **Socransky SS**, AD.Haffajee. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000, 2005; 38:135–187.
387. **Sobordone L**, E.Gulletta. Recolonization on the subgingival microflora after scaling and root planning in human periodontitis. *J Periodontol* 1990; 61: 579-584.
388. **Sorsa T.**, J.Uitto, M.Vauhkonen, S.Lindy. Comparison of interstitial collagenases from human gingival, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes. *J Periodont Res* 1988; 23:386-396.
389. **Sriwatanakul K**, W.Kelvie, L.Lasagna, JF. Calimlim, OF.Weis, G.Mehta. Studies with different types of visual analoguescales for measurement of pain. *Clin Pharm Ther* 1983;34:234-238.
390. **Stain J.**, R. Smeets, S. Reichert, J. Chrobot, S. Fickl, S. Stanzel, and B. Kuch. The role of the composite interleukin-1 genotype in the association between periodontitis and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2009; 80: 1095-1102.
391. **Stashenko Ph**, RB.Goncalves, B. Lipkin, A.Ficarelli, H.Sasaki, A.Campos-Neto. Th1 immune response promotes severe bone resorption caused by *Porphyromonas gingivalis*. *Am J Pathol* 2007; 170:203–213.
392. **Stashenko Ph.**, T. Van Dyke, P.Tully, R.Kent, S.Sonis and A.Tanner. Inflammation and genetic risk indicators for early periodontitis in adult. *J Periodontol*, 2011; 82:588-596.
393. **Strand Y**, AF.Kayanaugh. The role of interleukin-1 in bone resorbition in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 10–16.
394. **Sugawara M.**, K.Yamashita, H.Yoshie, K. Hara. Detection of, and anti-collagen antibody produced by, CD5-positive B cells in inflamed gingival tissues. *J Periodontal Res* 1992;27: 489–498.
395. **Sugita N.**, K. Yamamoto, T. Kobayashi, T. Horigome, H. Yoshie, J. van de Winkel & K. Hara. Relevance of Fc $\gamma$ RIIIa-158V-F polymorphism to recurrence of adult periodontitis in Japanese patients. *Clinical Experimental Immunology*, 1999; 117: 350- 354.
396. **Suryono K**, N.Hayashi, T.Nagata. Effect of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide, tumor necrosis factor - $\alpha$  and interleukin - 1 $\beta$  on calprotectin release in human monocytes. *J Periodontol* 2003; 74: 1719-1724.
397. **Sycha T.**, B. Gustorff, S. Lehr, A.Tanew, Hans - Georg Eichler & L. Schmetterer. A simple pain model for the evaluation of analgesic effects of NSAIDs in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2003; 6: 1-8.
398. **Tai H.**, M. Endo, Y. Shimada, E. Gou, K. Orima, T. Kobayashi, K. Yamazaki and H. Yoshie. Association of interleukin-1receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 882-888.
399. **Taiyeb AT.** & IM. Waite. The effect of systemic ibuprofen on gingival inflammation in humans. *J Clin Periodontology*, 1993; 20 (10): 723-728.
400. **Taniguchi Y.**, K.Yokoyama, T.Nakamura, A.Toda, H.Shimeno. Inhibition by nimesulide of prostaglandin production in rat macrophages. *Drugs Exp Clin Res* 1998; 24(1):17-27.
401. **Tanner AC**, J.Izard. *Tannerella forsythia*, a periodontal pathogen entering the genomic era. *Periodontol* 2000, 2006;42: 88–113.
402. **Teles RP**, AD. Haffajee, SS.Socransky. Microbial goals of periodontal therapy. *Periodontol* 2000, 2006; 42: 180–218.
403. **Tiernan P.**, M.Roszkowski, J.Hinrichs. Effect of a non-steroidal anti inflammatory

- drug on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E<sub>2</sub>, immunoreactive leukotriene, and pain after periodontal surgery. *J Periodontol* 1996; 67:1307-1316.
- 404. Tilakaratne A.** and M. Soory. The modulation of androgen metabolism by estradiol, minocycline and indomethacin in a cell culture model. *J. Periodontology*, 2002; 73; 585-590.
- 405. Tipton D.,** J.Flin, M.Dabbous. Cyclooxygenase-2 inhibitors decrease interleukin-1 $\beta$ -stimulated prostaglandin E<sub>2</sub> and IL-6 production by human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2003; 74:1754-1763.
- 406. Tonetti MS,** MA.Imboden, L.Gerber, NP.Lang, J.Laissue, C.Mueller. Localized expression of mRNA for phagocytespecific chemotactic cytokines in human periodontal infections. *Infect Immun* 1994; 62: 4005–4014.
- 407. Tonetti MS.** Molecular factors associated with compartmentalization of gingival immune responses and transepithelial neutrophil migration. *J Periodontal Res*, 1997;32:104–109.
- 408. Trombelli L.,**G.Schincaglia, F. Zangari, C.Scapoli and G. Calura. Effect of pretreatment with ketorolac tromethamine on post – operative pain following periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 128-132.
- 409. Van der Velden U.** Location of probe tip in bleeding and non-bleeding pockets with minimal gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 421-427.
- 410. Van der Weijen GA.,** MF.Timmerman. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(suppl.3): 57-71.
- 411. Van Dyke T.** and C. Serhan. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *J Dent Res*, 2003; 82(2): 82-90.
- 412. Van Dyke T.** Control of inflammation and periodontitis. *Periodontology* 2000, 2007; 45: 158-166.
- 413. Vane R.** Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nature*, 1971: 231-232.
- 414. Vanooteghem R,** G.Bowers, G.Kramer, J.Edelberg. Subjective criteria and probing attachment loss to evaluate the effects of plaque control and root debridement. *J Clin Periodontol* 1990; 17:580-587.
- 415. Vardar-Sengül S.,** H.Baylas, A.Huseyinov. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E<sub>2</sub> and prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  and clinical parameters of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74: 57-63.
- 416. Vardar-Sengül S.,** N.Buduneli, D.Lappin, D.Kinane. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor and omega-3 fatty acid on serum interleukin-1 $\beta$ , osteocalcin and C - reactive protein levels in rats. *J Periodontol* 2006; 77: 657-663.
- 417. Vogel RI.,** S. Copper, L.Schneider and D.Goteiner. The effects of topical steroidal and systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 1984; 55 (4):247-251.
- 418. Vogel RI.,** PJ. Desjardins, KV. Major. Comparison of presurgical and immediate postsurgical ibuprofen on postoperative periodontal pain. *J Periodontol*, 1992; 63:914-918.
- 419. Waite M.,** C. Saxton, A. Young, B.J. Wagg and M. Corbett. The periodontal status of subjects receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Periodontal Res*,1981; 16: 100-108.
- 420. Walsh MM,** SA.Buchanan, CI.Hoover, E.Newbrun, EJ.Taggart, GC.Armitage, PB.Robertson. Clinical and microbiologic effects of single-dose methronidazole or scaling and root planning in treatment of adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13:151-157.

421. **Walton GM.**, JP.Rood, AT.Snowdon, D.Rickwood. Ketorolac and diclofenac for postoperative pain relief following oral surgery. *Br J Oral Maxillofacial Surgery* 1993; 31: 158-160.
422. **Weaks-Dybvig M.**, F. Sanai, H. Zander and B. Rifkin: The effect of indomethacin in alveolar bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontal Res*, 1982; 17:90-100.
423. **Weinreb M.**, H.Quartuccio, JG.Seedor et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontal Res*, 1994; 29: 35-39.
424. **Wessel JR.**, DN. Tatakish. Patient outcomes following subepithelial connective tissue graft and free gingival graft procedures. *J Periodontol* 2008, 79: 425-430.
425. **Westfelt E.**, H.Rylander, G.Dahlen, J.Lindhe. The effect of supragingival plaque control on the progression of advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1998; 25:536–541.
426. **Whitefield M.**, C. O’Kane and S. Anderson. Comparative efficacy of a proprietary topical ibuprofen gel and oral ibuprofen in acute soft tissue injuries: a randomized, double - blind study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2002; 27: 409-417.
427. **Williams RC**, MK.Jeffcoat, WJ.Wechter, HG.Jonson, P.Goldhaber. Non-steroidal anti-inflammatory drug treatments of periodontitis in beagles.*J Periodontal Res*, 1984; 19: 633-637.
428. **Williams RC**, MK.Jeffcoat, TN.Howell, P.Goldhaber et al. Indomethacin or Flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: comparison of effect on bone loss. *J Periodontal Res* 1987; 22: 403-407.
429. **Williams RC**, S.Offenbacher, MK.Jeffcoat, TH.Howell, CM.Hall, P.Goldhaber. Indomethacin or flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles: effect on crevicular fluid arachidonic acid metabolites compared with effect on alveolar bone loss. *J Periodont Res* 1988; 23:134-138.
430. **Williams RC**, MK.Jeffcoat, TH.Howell, MS.Reddy, P.Goldhaber. Topical flurbiprofen treatment of periodontitis in beagles *J Periodontal Res*, 1988; 23: 166-169.
431. **Williams RC**, MK.Jeffcoat, TH.Howell, MS.Reddy, HG.Johnson, P.Goldhaber. Ibuprofen: an inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *J Periodont Res* 1988; 23: 225-229.
432. **Williams RC**, MK.Jeffcoat, TH.Howell, MS.Reddy, P.Goldhaber. Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol*, 1989; 60: 485-490.
433. **Williams RC**, MK.Jeffcoat, TH.Howell et al. Three year trial of flurbiprofen treatment in humans: post-treatment period. *J Dent Res*, 1991; 70(abstract 1617):468-472.
434. **Williams RC**, I. Beck et al. The impact of new technologies to diagnose and treat periodontal disease. A look to the future. *J Clin Periodontol*, 1996; 23(3): Pt 2: 299-305.
435. **Winkelhoff AJ**, U. Van der Velden, J de Graff. Microbial succession in recolonizing deep periodontal pockets after a single course of supra - and subgingival debridement. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 116–122.
436. **Wood WR**, GW.Greco, WT.McFall. Tooth loss in patients with moderate periodontitis after treatment and long-term maintenance care *J Perodontol* 1989; 60:516-520.

- 437. Xiao Y.,** L. Bunn & M. Bartold. Detection of tissue plasminogen activator (t-PA) and PAI-2 in gingival crevicular fluid from healthy gingivitis and periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 2000; 27:149-156.
- 438. Yalcin F.,** C.Basegmez, L.Berber, H.Issever, U.Onan. The effects of periodontal therapy on intracrevicular prostaglandin E<sub>2</sub> concentrations and clinical parameters in pregnancy. *J Periodontol* 2002; 73: 173-177.
- 439. Yazdi M.,** S.Cobble, ME.Nimni, SE.Schounfeld. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on demineralised bone- induced bone formation. *J Periodont Res* 1993; 27:28-33.
- 440. Yewey GL.,** AJ. Tipton, EM.Menardi, JA.Jensen, AM.Polson. Evaluation of a biodegradable subgingival delivery system for flurbiprofen. *J Dent Res*, **1991**; vol.70, (special issue); abstract of papers №468:p.324.
- 441. Zelenakas K.,** J. Fricke, S.Jayawardene, D.Kellstein. Analgesic efficacy of single oral doses of lumiracoxib and ibuprofen in patients with postoperative dental pain. *Int J Clin Pract*, 2004, 58(3):251-256.

**Научни публикации и участия във връзка с  
дисертационния труд.**

1. **Попова Хр., А. Млъчкова.** Ефективност на **Tantum Verde** – разтвор за изплакване в третирането на асоциирания с бактериалната плака гингивит. сп. “Следдипломна квалификация и непрекъснато усъвършенстване в стоматологията” vol.7, бр.4/2008г.;стр.159-164.
2. **Попова Хр., А.Млъчкова.** Ефективност на допълнителното приложение на **Tantum Verde** (разтвор за изплакване) в лечението на плак - асоцииран гингивит. “Проблеми на денталната медицина”, том XXXVI, 2010; част I.
3. **Popova Chr., A. Mlachkova.** Effectiveness of NSAID Aulin® on the post-operative pain at periodontitis surgical procedures. Journal of IMAB Annual Proceeding (Scientific Papers) ISSN: 1312-773X (Online) 2007; Book 2, part Dentistry, p. 12-15.
4. **Popova Chr., A. Mlachkova, D. Emilov.** Effectiveness of NSAIDs Aulin® and Ibuprofen® on the postoperative pain at gingival graft procedures. Journal of IMAB, Annual Proceeding (Scientific Papers) 2008; Book 2, p. 30-34 (online) issue.
5. **Popova Chr., A. Mlachkova.** Effectiveness of additional therapy with NSAID (Aulin®) on distribution of shallow and deep periodontal pockets in patients with chronic periodontitis (pilot study). Journal of IMAB, Annual Proceeding (Scientific Papers), 2009; book 4, p. 55-57 (online) issue.
6. **Млъчкова А., Хр. Попова.** Влияние на IL-1β ген полиморфизъм върху модулиращата отговора на организма терапия при хроничен пародонтит. сп.“Проблеми на денталната медицина” 2011 г.,том 37: II част; стр. 6-11.

## УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ГРАНТОВЕ

Две грантови теми финансирани от СМН към Медицински Университет – София:

1. “Нива на IL-1 $\beta$  и PGE<sub>2</sub> в гингивата на пациенти с хроничен пародонтит преди и след терапия с нестероидни противовъзпалителни средства” - с водещ изследовател: **доц. Хр. Попова- доктор**, и членове на екипа: д-р А. Млъчкова - Гл.ас. в Катедра Пародонтология и д-р М. Кичева - доктор; БиоСистеми ООД . Проект №8 по договор №8/2008г.

2. “Влияние на 1 $\beta$ -ген полиморфизъм върху модулиращата отговора на организма терапия при хроничен пародонтит” - с водещ изследовател: **доц. Хр. Попова- доктор**, и членове на екипа: д-р А. Млъчкова- Гл.ас. в Катедра Пародонтология и д-р М. Кичева - доктор; БиоСистеми ООД. Проект №55 по договор №14/2010г.