

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме стоматології і технології ліків, і може бути використана для лікування генералізованого пародонтиту (ГП) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС).

ГП належить до числа найпоширеніших стоматологічних захворювань, що діагностуються в клінічній практиці лікаря-стоматолога [1]. З огляду на тісний етіологічний і патогенетичний взаємозв'язок ГП та ІХС, медикаментозні засоби для лікування ГП у пацієнтів з ІХС, поряд із антибактерійною та протизапальною дією, повинні мати судинно-протекторні, антиоксидантні властивостями і ефективно впливати на репаративні процеси в тканинах пародонта. Одними із таких засобів, які крім основних кардіологічних та гіполіпідемічних властивостей мають численну кількість, так званих, плейотропних ефектів, є препарати групи статинів [2]. Низкою досліджень доведений сприятливий вплив системного застосування статинів на тканини пародонта, зокрема покращення структури ясен, зменшення глибини пародонтальних кишень, кровоточивості, рухомості зубів та ін. [3]. Це спонукає до детальнішого вивчення впливу статинів, у тому числі локальних засобів на їх основі, в стоматології та пародонтології зокрема.

Як близький аналог взято відомий стоматологічний засіб Curasept ADS 350 0,5 % гель для ясен з хлоргексидином [Curasept, Швейцарія], (склад: Aqua, Propylene Glycol, Xylitol, Hydroxyethyl Cellulose, Chlorhexidine Digluconate, Ascorbic Acid, PEG-40 Hydrogenated Castor Oil, Sodium Metabi-sulfite, Aroma, Methylparaben, Sodium Citrate, Citric Acid), який застосовується для місцевого лікування гінгівіту, пародонтиту та періімплантиту, має швидку антисептичну дію, проте не має вираженої протизапальної, судинно-протекторної та антиоксидантної дії. [4].

В основу корисної моделі поставлена задача отримати місцевий терапевтичний засіб шляхом оптимального підбору компонентів для лікування ГП у пацієнтів з ІХС, який забезпечить антимікробну, антиоксидантну, протизапальну та судинно-протекторну дії, не проявлятиме побічних ефектів і сприятиме скороченню термінів лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі отримання засобу у формі гелевої композиції з аторвастатином для лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, згідно з корисною моделлю, до 1 частини карбомеру 980 додають воду очищену до 50-ти частин, перемішують і залишають для гелеутворення протягом 3-4 годин; в іншу ємність вносять 1,2 частини аторвастину кальцію, додають 10 частин 96 % етанолу до утворення суспензії, яка після додавання 12-ти частин 1,2-пропіленгліколю перетворюється у розчин; додатково в іншій ємності 10 частин ксилітолу розчиняють в 17-ти частинах води очищеної; до утвореної гелеподібної маси з вмістом 2 % карбомеру додають 0,5 частин 20 % розчину і спиртово-пропіленгліколевий розчин хлоргексидину біглюконату аторвастатину, а також 27 частин концентрованого розчину ксилітолу і краплями додають триетаноламін, перемішуючи, до величини рН 5,3, при цьому отримують засіб з наступним співвідношенням компонентів, мас. %:

аторвастатин кальцію	1,2
20 % хлоргексидину	0,5
біглюконат	
ксилітол	10
карбомер 980	1
1,2-пропіленгліколю	12
етанол 96 %	10
триетаноламін	до рН 5,2-7,0
вода очищена	до 100 .

Засіб у формі гелевої композиції з аторвастатином для лікування ГП у пацієнтів з ІХС, окрім хлоргексидину біглюконату згідно з прототипом, містить активну субстанцію аторвастатину кальцію. Аторвастатин кальцію (Atorvastatin) є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА редуктази - ферменту, який впливає на швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А в мевалонат - попередника стеролів, у тому числі холестерину. Крім вираженої гіполіпідемічної дії, аторвастатин демонструє протизапальні властивості, антиоксидантну активність, вазопротекторну й антиатеросклеротичну дії. Активні гідроксиметаболіти аторвастатину можуть впливати на ГМГ-КоА редуктазу в запалених місцях, зокрема стінках судин. Таким чином, синергізм протизапальних, антиоксидантних ефектів та активних метаболітів може демонструвати позитивний вплив на стан тканин пародонта при лікуванні ГП в пацієнтів з ІХС [3].

У склад гелевої композиції входить активна субстанція аторвастатину кальцію, 20 % розчин хлоргексидину біглюконату (і як консервант і як активна субстанція лікарської форми), 1,2-пропіленгліколь та етанол 96 % як гідрофільні розчинники, які мають консервуючу і підвищену всмоктувальну активність, а також ксилітол, карбомер 980, триетаноламін та вода очищена за наступного співвідношення компонентів, мас. %:

аторвастатин кальцію	1,2
20 % хлоргексидину	0,5

біглюконат	
ксилітол	10
карбомер 980	1
1,2-пропіленгліколю	12
етанол 96 %	10
триетаноламін	до рН 5,2-7,0
вода очищена	до 100 .

Співвідношення та дози компонентів гелевої композиції, що заявляється, підібрані експериментально та є оптимальними для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту.

Запропоновану гелеву композицію виготовляють наступним способом: до 1 частини карбомеру 980 додають воду очищену до 50-ти частин, перемішують і залишають для гелеутворення протягом 3-4 годин. В іншу ємність вносять 1,2 частини аторвастину кальцію, додають 10 частин 96 % етанолу. Утворюється суспензія, яка після додавання 12-ти частин 1,2-пропіленгліколю перетворюється у розчин. Додатково в іншій ємності 10-ти частин ксилітолу розчиняють в 17-ти частинах води очищеної. До 50-ти частин гелеподібної маси з вмістом 2 % карбомеру додають 0,5 частин 20 % розчину хлоргексидину біглюконату і спиртово-пропіленгліколевий розчин аторвастатину, а також 27 частин концентрованого розчину ксилітолу і перемішують. Краплями додають триетаноламін, перемішуючи, до величини рН 5,3.

Засіб у формі гелевої композиції для лікування ГП у пацієнтів з ІХС необхідно зберігати в прохолодному (12-15 °С), захищеному від сонця місці або у холодильнику при t 2-8 °С. Не допускається заморожування та зберігання при температурі вище 25 °С. Оскільки засіб виготовляється екстемпорально та належить до м'яких лікарських засобів, термін зберігання гелевої композиції становить 10 днів.

Засіб у формі гелевої композиції для лікування ГП у пацієнтів з ІХС, яку одержано за розпрацьованою технологією, має наступні удосконалені характеристики: за своїми фізико-хімічними та мікробіологічними властивостями є стабільною протягом усього терміну зберігання; оптимальне рН для використання на слизовій оболонці; помірна осмотична активність; здатність вивільняти активні речовини; біосумісність з тканинами пародонта; не містить алергени; відсутня сенсibilізуюча дія; має слабкоподразнювальну дію; не провокує загострення хвороби; має задовільні споживчі властивості (безболісне нанесення на слизову оболонку ясен, зручний у користуванні).

З метою визначення подразнювальної дії гелевої композиції на основі аторвастатину на слизову оболонку ясен, та можливості її застосування в пародонтології для лікування ГП у пацієнтів з ІХС було проведено експериментальне дослідження на хоріоалантоїсній оболонці (ХАО) курячих ембріонів. Гелеву композицію з аторвастатином наносили на поверхню ХАО та за допомогою мікрокамери-ендоскопу протягом 300 секунд спостерігали за реакціями, що відбувалися на ХАО курячих ембріонів: появи геморагії (кровотеч) з судин, лізису судин, а також внутрішньосудинної та позасудинної денатурації білків (коагуляції). Відповідні ефекти зафіксовані через 30, 120 та 300 секунд поряд із препаратами порівняння: негативним контролем (фізіологічний розчин - 0,9 % розчину натрію хлориду) та позитивним контролем (1 % розчин натрію додецилсульфату), який вважається загально визнаним подразником.

Отримані результати фіксації негативних змін на ХАО за конкретний часовий проміжок оцінювали згідно з таблицею 1.

Таблиця 1

Критерії оцінки результатів випробування засобів на ХАО курячих ембріонів

Ефект	Бал		
	30 секунд	120 секунд	300 секунд
Лізис	5	3	1
Геморагії	7	5	3
Коагуляція	9	7	5

Індекс подразнення обраховували як медіанне значення сумарних балів всіх повторних тестувань: Me (Q1-Q3).

Отриманий індекс подразнення служить критерієм для класифікації іритативної активності випробовуваної речовини. Співвідношення числових значень індексу подразнення та категорії небезпеки розвитку подразнювальної дії наведено у таблиці 2

Таблиця 2

Класифікація подразнювальної дії хімічної речовини за значенням індексу подразнення

Індекс подразнення	Категорія небезпеки розвитку подразнювальної дії
0-0,9	Не викликає подразнювальну дію
1-4,9	Слабка подразнювальна дія
5-8,9	Помірна подразнювальна дія
9-21	Виразна подразнювальна дія

Результати подразнювальної дії гелевої композиції з аторвастатином свідчать, що ця гелева композиція не викликала лізису судин в жодному випадку спостереження через 30, 120 і 300 секунд (таблиця 3).

Таблиця 3

Прояви подразнювальної дії гелевої композиції з аторвастатином

Ефект/дослід	Лізис (бали)			Геморагії (бали)			Коагуляція (бали)			Сумарний
	30 сек	120 сек	300 сек	30 сек	120 сек	300 сек	30 сек	120 сек	300 сек	бал
Негативний контроль: фізіологічний розчин (9 % розчину натрію хлориду)										
Спостереження 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Спостереження 2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Спостереження 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Індекс подразнення Me(Q1-Q3)										0 (0,5÷0,5)
Гелева композиція у нативному стані										
Спостереження 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Спостереження 2	-	-	-	-	5	-	-	-	-	5
Спостереження 3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	3
Спостереження 4	-	-	-	-	-	3	-	-	-	3
Індекс подразнення (Me(Q1-Q3))										3 (1,5÷4)
Позитивний контроль: 1 % розчин натрію додецилсульфату										
Спостереження 1	5	-	-	-	5	-	-	-	-	10
Спостереження 2	5	-	-	7	-	-	-	-	-	12
Спостереження 3	5	-	-	7	-	-	-	-	-	12
Індекс подразнення Me(Q1-Q3)										12 (11÷12)

Геморагії на ХАО спостерігалися в одному випадку на 120 секунд та в двох спостереженнях через 300 секунд (див. зображення). Коагуляції білків оболонки ХАО при нанесенні гелевої композиції не виявлено в жодному із спостережень.

Відповідно до критерій оцінювання подразнювальної дії препаратів було виявлено, що коефіцієнт подразнювальної дії гелевої композиції, що містить статин, становить 3 бали. Таким чином, гелеву композицію можна віднести до сполук із слабкою подразнювальною дією та застосовувати як місцевий лікарський засіб для лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта у пацієнтів з ІХС.

Запропонована екстемпоральна гелева композиція клінічно застосовується наступним чином: після усунення над- та під'ясенних зубних відкладень пацієнтам наносять гелеву композицію на слизову оболонку ясен у вигляді пародонтальних пов'язок одноразовим шпателем. Після нанесення гелевої композиції пацієнтам не рекомендовано полоскати порожнину рота і вживати їжу протягом 30 хвилин. Курс лікування, в середньому, становить 7 днів.

Ефективність запропонованого засобу лікування підтверджується прикладами дослідження. Клінічну ефективність гелевої композиції на основі аторвастатину спостерігали за інформованої згоди пацієнтів. У дослідження було включено 60 пацієнтів з діагностованими ІХС та хронічним гемералізованим пародонтитом (ХГП) початкового-I та II ступенів тяжкості середній вік - 56,6±0,9 року). Було сформовано дві групи по 30 осіб. В основну групу було включено 30 пацієнтів із ХГП та ІХС, у яких застосовували розпрацьовану гелеву композицію "Аторвагексидент". Групу порівняння склали 30 пацієнти із ХІ11 та ІХС, у яких використовували близький аналог (Curasept ADS 350). До лікування та після лікування пацієнтам проводили клінічне обстеження, яке включало візуальну оцінку

кольору та консистенції ясен, вимірювання глибини пародонтальних кишень (ПК) із характеристикою ексудації. Стан тканин пародонта також оцінювали за допомогою пародонтальних індексів: РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс, М. Massler, у модифікації С. Parma, 1960) та індексу кровоточивості ясен РВІ (Papilla Bleeding Index, Muhlemann & Saxer, 1977). Для оцінки стану гігієни порожнини рота використовували гігієнічний індекс ОНІ-S [Oral Hygiene Index-Simplified за J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964]. Для визначення ступеня резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп проводили рентгенологічне дослідження. Усім пацієнтам проводили пародонтологічне лікування відповідно до загальноприйнятих протоколів, яке включало апаратний, інструментальний скейлінг та полірування поверхонь коренів за протоколом SRP (Scaling and root planing). Додатково для місцевої терапії пацієнтам основної групи застосовували у вигляді пародонтальних пов'язок розпрацьовану гелеву композицію. Пацієнти групи порівняння використовували гель для ясен Curasept ADS 350, який наносили на ясна двічі на день. Ефективність лікування оцінювали через 7 днів за допомогою клінічного обстеження та пародонтальних індексів. Контрольні обстеження проводили через 7 днів, 1 місяць та 6 місяців.

Після проведення професійної гігієни порожнини рота рівень індивідуальної гігієни порожнини рота в обох групах суттєво покращився ($p < 0,001$). Показники ОНІ-S в основній групі та у групі порівняння статистично не відрізнялися (відповідно $0,57 \pm 0,05$ бала та $0,54 \pm 0,05$ бала, $p > 0,05$) та відповідали критерію "добра гігієна". Відсутність різниці значення показників індексу ОНІ-S у пацієнтів обох груп, дало можливість об'єктивно оцінити терапевтичний ефект застосування Curasept ADS 350 (близький аналог) та розпрацьованої гелевої композиції з аторвастатином.

Спостереження після завершення пацієнтами курсу лікування показали, що покращення клінічного стану ясен в основній групі наступало після 4-5 днів лікування, на противагу групі порівняння, в якій покращення спостерігали через 7-8 днів. У результаті використання гелевої композиції з аторвастатином у пацієнтів основної групи вже на 4-5 день практично не було скарг на дискомфорт чи больові відчуття в яснах. Відзначали також відсутність кровоточивості з тканин ясен. Клінічне обстеження пацієнтів основної групи після проходження курсу лікування виявило нормалізацію кольору, форми та структури ясен. У пацієнтів обох груп відзначали зменшення запального процесу та кровоточивості ясен за значеннями індексів РМА та РВІ, проте відповідні показники були нижчими в основній групі, на противагу групі порівняння ($p < 0,001$), (таблиця 4).

Таблиця 4

Віддалені результати лікування ХГП у пацієнтів з ІХС за індексами РМА, РВІ та ОНІ-S в основній та порівняльній групах

Індекс	Групи	До лікування (середнє значення)	Після лікування		
			через 7 днів	через 1 місяць	через 6 місяців
РМА (%)	Основна група (n=30)	$49,26 \pm 2,0$	$22,78 \pm 1,83^*$	$20,88 \pm 1,51^*$	$19,09 \pm 0,96^*$
	Група порівняння		$34,29 \pm 2,25$	$31,86 \pm 1,77$	$38,48 \pm 1,98$
РВІ (бали)	Основна група (n=30)	$1,57 \pm 0,07$	$0,67 \pm 0,05^*$	$0,46 \pm 0,04^*$	$0,44 \pm 0,04^*$
	Група порівняння (n=30)		$1,02 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,05$	$0,93 \pm 0,05$
ОНІ-S (бети)	Основна група (n=30)	$2,15 \pm 0,13$	$0,57 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,05^*$	$0,72 \pm 0,05^*$
	Група порівняння (n=30)		$0,54 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,08$	$1,83 \pm 0,12$

Примітка: * - вірогідність різниці між показниками в основній та порівняльній групах ($p < 0,05$).

Клінічний приклад 1.

Пацієнт К. 54 р., звернувся зі скаргами на кровоточивість ясен під час чищення зубів і неприємні відчуття в яснах. Об'єктивно: генералізована гіперемія та помірний набряк слизової оболонки ясен, відкладення м'яких та мінералізованих над- і під'ясенних зубних відкладень. При зондуванні - кровотеча з ясен. Показник запалення в тканинах ясен згідно з пародонтальним індексом РМА - 34,5 %, що відповідає запальному процесу в тканинах ясен середнього ступеня тяжкості. Значення індексу кровоточивості РВІ становило 1,14 бала. На рентгенограмі - виявлено резорбцію міжальвеолярних перегородок в межах 1/3 висоти коренів зубів. Діагноз: ХГП початкового-I ступеня тяжкості.

Лікування: проведено професійну гігієну порожнини рота, надано рекомендації щодо засобів догляду за ротовою порожниною. Як місцевий лікувальний засіб пацієнту застосовували гелеву композицію з аторвастатином протягом 7 днів. При огляді через 7 днів після лікування спостерігалося очевидне покращення: колір та структура ясен нормалізувалися, відзначалася відсутність

кровоточивості. Значення індексу РМА у даного пацієнта через 7 днів становив 13,1 %, що відповідає легкому ступеню запального процесу в тканинах ясен. Рівень кровоточивості згідно з індексом РВІ також достовірно знизився та становив 0,5 бала. На повторних обстеженнях констатували стабільний клінічний стан тканин пародонта. Значення індексу РМА через 1 та 6 місяців становили 13,1 % та 14,7 %, що відповідало легкому ступеню запалення в тканинах ясен. Індекс кровоточивості ясен РВІ також достовірно не змінився, значення якого було 0,25 та 0,29 балів через 1 і 6 місяців, відповідно.

Клінічний приклад 2.

Пацієнтка Р. 54 р., звернулася зі скаргами на дискомфорт і свербіж у яснах, незначну кровоточивість під час чищення зубів, неприємний запах та присмак у роті. Об'єктивно: генералізований ціанотичний відтінок ясен, їх набряк і кровоточивість, ясенні сосочки потовщені. При огляді також виявлено м'які та мінералізовані зубні відкладення, пародонтальні кишені глибиною до 4 мм із серозним ексудатом. Показник запалення в тканинах ясен згідно з пародонтальним індексом РМА - 36,2 %, що відповідає запальному процесу середнього ступеня тяжкості. Рівень кровоточивості РВІ - 1,8 бала. Гігієнічний індекс ОНІ-1 становив 1,6 бала, що відповідало задовільному рівню гігієни порожнини рота. На рентгенограмі відзначали розволокнення компактної пластинки, втрату висоти міжзубних перегородок на 1/3 довжини кореня. Після проведеного стоматологічного обстеження встановлено діагноз: ХГП І ступеня тяжкості.

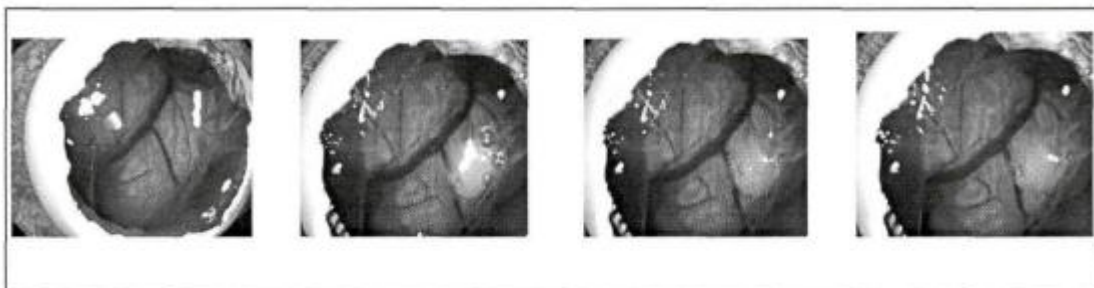
Лікування: проведено професійну гігієну порожнини рота, надано рекомендації щодо засобів догляду за ротовою порожниною. Протягом 7-ми днів пацієнтці наносили на ясна гелеву композицію з аторвастатином. Зі слів пацієнтки на 4-5 добу відзначалося зникнення больових відчуттів в яснах, неприємного запаху та кровоточивості. При огляді через 7 днів спостерігалось очевидне покращення стану пародонта: ясна набули блідо-рожевого кольору, структура ясен стала більш щільною, відзначалася відсутність кровоточивості. При огляді після лікування встановлено достовірне зниження значення індексу РМЛ (17,4 %) та індексу кровоточивості РВІ (0,86 балів). Рівень індивідуальної гігієни оцінений як "добра гігієна" (ОНІ-S становив 0,5 бали). Значення індексу РМА через 1 місяць після лікування становило 17,4 %, а через 6 місяців - 18,8 %. Індекс кровоточивості РВІ при повторних оглядах також статистично не змінився через 1 місяць і становив 0,86 бала та 0,89 бала - через 6 місяців.

Одержана гелева композиція "Аторвагексидент" демонструє виражену терапевтичну ефективність, зокрема антибактерійну, протизапальну і протинабрякову дії, не викликає подразнення слизової оболонки порожнини рота та сприяє усуненню патологічних ознак у тканинах пародонта у 1,5 разу швидше, ніж у порівняльній групі пацієнтів, що скорочує терміни лікування.

Таким чином, розпрацьована гелева композиція з "Аторвагексидент" може бути рекомендована як місцевий медикаментозний засіб для лікування ГП у пацієнтів з ІХС.

Джерела інформації:

1. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, Murray CJL, Marcenes W; GBD 2015 Oral Health Collaborators. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. J Dent Res. 2017 Apr;96(4):380-387.
2. Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. Am J Cardiol. 2005;96(5):11-23].
3. Subramanian S, Emami H, Vucic E, Singh P, Vijayakumar J, Fifer KM, Alon A, Shankar SS, Farkouh M, Rudd JHF, Fayad ZA, Van Dyke TE, Tawakol A. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25):2382-2391. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1627.
4. Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. J Dent. 2020 Dec; 103:103497. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103497.



До нанесения геля

Через 30 сек.

Через 120 сек.

Через 300 сек.