



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38697 (13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

(21) 2000085007

(22) 27.08.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Герелюк Віталій Іванович

(73) Герелюк Віталій Іванович

(57) Спосіб лікування генералізованого пародонтиту, який передбачає застосування антимікробних препаратів, сорбентів, мембранопротекторів і нестероїдних протизапальних препаратів, де згідно з винаходом, в якості протизапального препарату використовують Теком всередину у вигляді капсул по 1,0 г чотири рази на день протягом одного місяця.

Винахід відноситься до медицини, її розділу терапевтичної стоматології, а саме - до способу лікування генералізованого пародонтиту. Проблема ефективного лікування генералізованого пародонтиту залишається актуальною, про що свідчать часті рецидиви захворювання. Важливою складовою лікування генералізованого пародонтиту є медикаментозна терапія. Відомий спосіб лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням комплексу препаратів такого складу: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антимікробні, мембранопротектори (антиоксиданти), сорбенти. Застосовують нестероїдні протизапальні препарати у вигляді пов'язок на слизову ясен (див.: Доценко Е.В., Дмитриева Л.А., Чекмарьова М.С., Федорук Л.Ф. Использование ортофенсодержащей пасты в комплексном лечении заболеваний пародонта // Стоматология. - 1990. - № 5. - С. 24-26; Бабенко В.Н. Лечение больных с генерализованным пародонтитом взвесью индометацина в растворе димексида // Стоматология.- 1987. - № 2. - С. 26-28; Сечко О.Н., Зорян Е.В., Цветкова М.С., Шарагин Н.В. Сравнительная эффективность нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении заболеваний пародонта // Стоматология. - 1998. - № 3. - С. 22-24). Проте місцеве застосування даних препаратів (ортофен, піроксикам, індометацин, ацетилсаліцилова кислота та ін.) має ряд недоліків: власний кислий рН цих препаратів, здатність знижувати синтез колагену і гальмувати проліферативні процеси у вогнищі запалення, пригнічувати активність фібробластів, призводити до порушення мікро-циркуляції (див.: Крылов Ю.Ф., Зорян Е.В., Новикова Н.В. Особенности противовоспалительного действия препаратов, используемых в стоматологии // Стоматология. - 1996. - Т. 74. - № 6. - С. 58-63; Степанюк Г.И., Столярчук А.А. Влияние нестероидных противовос-

спалительных средств на сердечно-сосудистую систему // Фармакол. и токсикол. - 1987. - С. 89-93). Застосування даних препаратів у формі таблеток дозволяє створити ефективну концентрацію фармакологічного препарату в тканинах і отримати позитивний лікувальний ефект (див.: Данилевський М.Ф., Мохорт М.А., Мохорт В. В. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту - К.: Здоров'я, 1991. - 264 с.). Однак застосування всередину ортофену (диклофенаку натрію), індометацину та інших препаратів, які однаковою мірою інгібують циклооксигеназу-1 та -2, призводить до ушкодження слизової оболонки гастродуоденальної зони, виникнення ерозій, виразок, кровотечі (див.: Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая медицина. - 2000. - № 3. - С. 4-10). Месулід має здатність вибірково інгібувати прозапальну циклооксигеназу-2, експресія якої проходить тільки в клітинах тканин при їх запаленні (див.: Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M. Cyclooxygenases 1 and 2 // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol, 1998, v. 38, p. 97-120). Месулід має власний рН 6,5 (значно вищий, ніж всі інші НПЗП). Нами встановлено, що месулід, на відміну від ортофену (диклофенаку натрію), нормалізує вміст простаглініну і протастандину Е₂ у змішаній слині, покращує стан саливації, стимулює репаративні процеси, не викликає ушкодження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки (див.: Герелюк В.І. Вплив диклофенаку і месуліду на перебіг хронічного пародонтиту та вміст простаглінінів у слині при ревматоїдному артриті // Буковинський медичний вісник. - 1999. - Т. 3. - № 4. - С. 39-44; Насонов Е.Л. Ингибиторы циклооксигеназы-2: Современная концепция // Терапевтический архив. - 1999. - № 11. - С. 54-57).

(19) UA (11) 38697 (13) A

Як антимікробний препарат при лікуванні захворювань пародонту широкого застосування набув антисептик хлоргексидиндиглюконат ($C_{22}H_{30}C_{12}N_{10}$), який має найбільш потужну антимікробну дію в порожнині рота (див.: Ланге Е.Д. Применение в стоматологии хлоргексидиндиглюконата (СНХ) в качестве антимикробного средства // Клиническая стоматология. - 1999. - № 1. - С. 38-42). Бактерицидна і бактериостатична дія хлоргексидиндиглюконату пов'язана з його властивостями взаємодіяти з компонентами стінки бактерій і грибів. Протимікробна дія 0,1% розчину препарату зберігається біля 7 годин, тому його використовують для лікування гінгівіту в якості полоскання 2 рази на добу (див.: Хельвіг Э., Клишек И., Аттин Т. Терапевтическая стоматология. - 1999. - 409 с.). Для пролонгування дії фармакологічних препаратів рекомендовано застосовувати сорбенти - наприклад "Силлард-П", який здатний іммобілізувати на собі препарати і має дезінтоксикаційну дію (див.: Грохольский А.П. та ін. Лікування хворих генералізованим пародонтитом іммобілізованими препаратами синтетичного та рослинного походження: Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - К., 1998. - 852 с.). Як антиоксидант і мембранопротектор нами використано препарат ліпін у вигляді фосфатидилхолінових ліпосом. Препарат ліпін затверджений фармкомітетом МОЗ України 22 грудня 1994 року для інтратрахеального і внутрішньовенного застосування як новий антигіпоксикант і антиоксидант (див.: Стефанов А.В., Брыгинский С.А., Лимко В.К., Краснопольский Ю.М. Способ получения антигипоксического средства в липосомальной форме. Патент № 1699343 АЗ кл. А61К9/127, 1991).

За прототип обрано застосування комплексу препаратів, до якого увійшли медикаментозні засоби, які в останній час знайшли найбільш широке застосування в пародонтологічній практиці такого складу: сорбент ("Силлард-П" у кількості, необхідній для отримання пастоподібної консистенції), антисептик (хлоргексидиндиглюконат 0,1% - 2,5 мл у складі пасти), мембранопротектор (ліпін - 0,125 г у складі пасти) і нестероїдний протизапальний препарат (месулід 0,1 г у складі лікувальної пасти під ізолюючу пов'язку і додатково всередину у формі таблеток по 0,1 г один раз на день), одночасно загальноно призначали комплекс вітамінів з антиоксидантами. Крім медикаментозного лікування хворим з хронічним генералізованим пародонтитом проводилось навчання правилам гігієни порожнини рота за загальноприйнятою методикою. Ретельно усувались подразнюючі місцеві фактори (над'ясенні та під'ясенні зубні відкладення, нависаючі краї пломб, неякісні ортопедичні конструкції і т.п.). Протягом усього періоду спостереження здійснювався контроль за гігієнічним станом ротової порожнини. Контрольні відвідування з наданням необхідної професійної допомоги призначались на 6, 12, 18, 24 місяць від початку лікування. Проводилась санація ротової порожнини. Усувалась травматична оклюзія, при необхідності виконували шинкування зубів. Місцеве медикаментозне лікування полягало в накладанні пасти такого складу: Месулід - 0,1 г, Ліпін - 0,125 г, Хлоргексидиндиглюконат 0,1% - 2,5 мл, "Силлард П" в кількості,

необхідній для отримання пастоподібної консистенції.

Пасту накладали під твердіючу пов'язку. Після зняття запальних явищ за показаннями здійснювався юретаж. Для швидкої реабілітації призначалось фізіотерапевтичне лікування. У всіх хворих відмічено добрий клінічний ефект від застосованого лікування. Ремісія від 6 місяців до 1 року спостерігалась у 74,19% хворих. Однак застосування нестероїдних протизапальних препаратів не дозволяє впливати на всі відомі ланки патогенезу запального процесу. Відсутність впливу призначених і селективних НПЗП на ліпоксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти та синтез прозапальних лейкотрієнів четвертого типу не дозволяє досягнути тривалої стабілізації процесу на біохімічному рівні (див.: Герелюк В.І., Остафійчук С.П. Синтез продуктів арахідонової кислоти в яснах людини при хронічному пародонтиті ті // Вісник стоматології. - 1999. - № 4. - С. 2-3).

В основу винаходу поставлено завдання вдосконалення способу лікування генералізованого пародонтиту шляхом призначення всередину нового протизапального препарату на основі омега-3 поліненасичених жирних кислот (комерційна назва Теком), що дозволить досягнути в пародонті оптимальної концентрації лейкотрієнів п'ятого типу з протизапальною, антиагрегантною, імуномодуючою дією, на тривалий час призведе до нормалізації вмісту прозапальних лейкотрієнів четвертого типу, забезпечить високу ефективність лікування і більш стабільні його результати.

Бажаний технічний результат полягатиме в продовженні термінів ремісії та стабілізації процесу.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі лікування генералізованого пародонтиту, який передбачає застосування антимікробних препаратів, сорбентів, мембранопротекторів і нестероїдних протизапальних препаратів, згідно з винаходом, як протизапальний препарат використовують Теком всередину по дві капсули (1,0 г) чотири рази на день протягом одного місяця.

Лікарський препарат "Теком" розроблено в Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Т. Яновського АМН України. Цей препарат перевершує закордонні аналоги (МахЕРА, Ейконол) за кількісним вмістом і якісним складом омега-3 ПНЖК. Теком, на відміну від інших препаратів, містить велику кількість ейкозапентаєнової і докозагексаєнової кислот і незначну кількість арахідонової кислоти (див.: Омега-3 ПНЖК. Новый лекарственный препарат Теком / Под ред. Ю.И. Фещенко и В.К. Гаврисюка. - К., 1996. - 124 с.). Ейкозапентаєнова кислота заміщує арахідонову кислоту у фосфоліпідах мембран нейтрофілів, моноцитів, макрофагів, остеокластів і тим самим підвищує синтез ліпоксигеназним шляхом протизапальних лейкотрієнів п'ятого типу (ЛТВ₅ та ін.) і знижує синтез прозапальних лейкотрієнів четвертого типу (ЛТВ₄) та ліпоксинів (5-HETE, 15-HETE).

Спосіб здійснюється наступним чином.

Лікування генералізованого пародонтиту проводять відповідно до методики, яка обрана за прототип. Однак у способі за винаходом пацієнтам

призначають препарат Теком по 1,0 г чотири рази на день протягом 1 місяця.

Приклад 1. Хворий Л., 34 років, звернувся зі скаргами на кровоточивість та неприємне відчуття в яснах. Вважає себе хворим протягом кількох років. Об'єктивно: ясна в ділянці нижніх і верхніх фронтальних зубів гіперемійовані (синюшні), набряклі (пастозні), кровоточать при зондуванні, болючі при пальпації. Мало місце значне відкладення зубного каменю і нальоту. Пародонтальні кишені глибиною 2-3,5 мм. Рухомість фронтальних зубів I ступеня. Рентгенологічно відмічається резорбція альвеолярної кістки в межах 1/3 довжини коренів зубів.

Діагноз: генералізований пародонтит I ступеня, хронічний перебіг. Лікування: проведено видалення над- і під'ясенного зубного каменю і м'яких зубних відкладень, полірування коренів за допомогою ультразвуку (апарат "Ультрастом"), проведено вибіркове пришліфування зубів, закрито тимчасовими пов'язками з водного дентину каріозні порожнини, проведено корекцію неякісних пломб, навчання правилам догляду за ротовою порожниною. Проводилась місцева протизапальна терапія шляхом накладання під ізолюючу пов'язку ліку-

вальної пасти як і в способі, що обраний за прототип. Загально призначався протизапальний препарат Теком по дві капсули (1,0 г) чотири рази на день всередину протягом місяця. Паралельно, як і у способі прототипу, призначалося загальноозміцнююче традиційне лікування (вітамінотерапія, дієта). Стан після лікування: скарги на кровоточивість і неприємні відчуття в яснах відсутні. Об'єктивне обстеження: слизова ясен блідо-рожевого кольору, пародонтальні кишені 1,5-2 мм, кровоточивість відсутня. Проба Шиллера-Писарева – від'ємна. Вакуумна проба за Кулаженко – 54с. Курс лікування Текомом тривав 1 місяць.

На основі проведених клініко-лабораторних досліджень встановлено високу ефективність застосування Текому (всередину по 1,0 г 4 рази на добу впродовж 1 місяця) в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (табл. 1-3).

Порівняно з контрольною групою хворих, яким призначалось загальноприйняте лікування, отримано кращі клінічні і лабораторні результати. Переваги запропонованого способу лікування хворих генералізованим пародонтитом перед прототипом полягають в отриманні стабільного лікувального ефекту, вірогідному подовженні ремісії.

Таблиця 1

Вплив способу лікування за винаходом на перебіг пародонтиту за клінічними та лабораторними показниками ($M \pm m$)

| Методи дослідження | До лікування | Через 3 місяці після лікування | |
|-------------------------------------|--------------|--------------------------------|------------------------|
| | | Спосіб за винаходом, n=34 | Спосіб прототипу, n=31 |
| РМА, (%) | 35,02±0,74 | 2,09±0,61 | 5,77±1,04* |
| Кровоточивість за Muhleman (бали) | 1,38±0,04 | 0,14±0,02 | 0,25±0,03* |
| Глибина пародонтальних кишень (мм) | 2,77±0,03 | 1,82±0,03 | 1,84±0,03 |
| Еміграція лейкоцитів за Ясиновським | 298,63±4,33 | 136,09±2,41 | 148,77±2,92* |
| Кількість ясенної рідини, мг | 1,20±0,01 | 0,23±0,02 | 0,37±0,01* |
| Проба Кулаженко, с | 21,02±0,42 | 54,71±1,81 | 53,77±2,00 |
| Вміст 15-НЕТЕ | 289,46±19,28 | 64,74±7,38 | 197,33±20,07* |
| Вміст 5-НЕТЕ | 814,75±49,61 | 245,93±26,17 | 622,94±31,09* |
| Вміст ЛТВ ₄ | 672,09±36,17 | 96,78±8,04 | 357,54±11,98* |

Примітка: * - вірогідність між способом за винаходом і способом прототипу.

Таблиця 2

Вплив Текому на показники фагоцитозу нейтрофільних лейкоцитів ясенної крові хворих на генералізований пародонтит при комплексному лікуванні ($M \pm m$)

| Група | Фагоцитарний індекс | Фагоцитарне число | Мікробна дезінтеграція, % |
|---------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|
| Спосіб за винаходом, n=34 | 69,23±4,28* | 5,97±0,42* | 79,65±5,36* |
| Спосіб прототипу, n=31 | 52,4±13,26 | 3,20±0,28 | 51,59±4,92 |

Примітка: * - вірогідність між способом за винаходом і способом прототипу.

Таблиця 3

Порівняльна оцінка ефективності способу лікування
генералізованого пародонтиту за винаходом та способу прототипу(M±m)

| Способи лікування | Кількість хворих | Рецидив захворювання терміном на 24 місяць, % |
|---------------------|------------------|---|
| Спосіб за винаходом | 34 | 29,41* |
| Спосіб прототипу | 31 | 67,74 |

Примітка: *- вірогідність між способом за винаходом і способом прототипу.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
