



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55852 (13) U
(51) МПК-2011.01
A61K 6/00
A61K 31/00
A61P 39/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

1

2

(21) u201007819

(22) 22.06.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл. № 24, 2010 р.

(72) САМОЙЛЕНКО АНДРІЙ ВАЛЕРІЙОВИЧ,
КЛИМОВИЧ ЛІДІЯ АНАТОЛІЇВНА, ГОРШКОВА АН-
ТОНІНА ЄВГЕНІЇВНА

(73) САМОЙЛЕНКО АНДРІЙ ВАЛЕРІЙОВИЧ,
КЛИМОВИЧ ЛІДІЯ АНАТОЛІЇВНА, ГОРШКОВА АН-
ТОНІНА ЄВГЕНІЇВНА

(57) Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту, що включає корекцію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги за допомогою α -токоферолу ацетату та аскорбінової кислоти, як

вітамінами Е і С відповідно, залучених у заданих кількостях, який **відрізняється** тим, що додатково прооксидантно-антиоксидантну рівновагу коригують за допомогою 3,44 % масляного розчину ретинолу ацетату, як вітаміном А, та як антиоксиданти залучають мінеральний комплекс "Селен активний" у кількості 50 мкг, α -токоферолу ацетат - у кількості 200 мг, впливають ними по 2 рази на день впродовж місяця, аскорбінову кислоту - у вигляді 1 % розчину, при цьому розчини ретинолу ацетату та аскорбінової кислоти вводять на ділянку ясен через день шляхом ультрафонофорезу.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема, до використання фармакологічної активності стоматологічних препаратів, сполук, які утримують антиоксиданти, антирадикали, до загальних захисних засобів, переважно, поглиначів вільних радикалів та перекисей, а також препаратів, утримуючих органічні активні інгредієнти, насамперед, сполучення ретинолу (вітамін А), токоферолу (вітамін Е), аскорбінової кислоти (вітамін С) або солі останньої та селену, і може бути використаною у терапевтичній стоматології під час відновлення окислювального гомеостазу в тканинах пародонту.

Відомий спосіб лікування генералізованого пародонтиту, що включає вплив кверцетину, що належить до групи біофлавоноїдів, шляхом перорального застосування у формі гранул, по 0,5-1,0г 3-4 рази на добу на протязі 2-3 тижнів, і місцево у формі пасти, виготовленій на основі фурациліну, у співвідношенні 0,2г на 1мл останнього за наявності кокової флори, у комплексі з 0,05-0,1г трихомонациду (трихополу) за наявності найпростіших у пародонтальних кишнях або з 0,2г кверцетину, розчиненого в 1мл етонію за наявності дріжджеподібних грибків [1]. За цих умов, нормалізується перекисне окислення ліпідів, поліпшується перебіг генералізованого пародонтиту. Проте, з-поза побічного впливу фармакологічної основи на організм,

можливі загальні алергічні реакції, наприклад, висипання або свербіж, що стримує ефективність і межі використання способу при здійсненні. Його іншими недоліками є складність і експлуатаційні незручності, які зв'язуються з необхідністю ретельного мікробіологічного дослідження вмісту пародонтальних кишень.

Відомий спосіб лікування пародонтиту, що включає вплив берлітіоном 300 (ліпоевою кислотою), як антиоксидантом, призначеного перорально у формі таблеток, з розрахунку по 1-й 2 рази на добу протягом 14 днів, у комплексі з засобами базової терапії [2]. Дане рішення є більш простим і зручним, оскільки не потребує мікробіологічного дослідження пародонтальних кишень. Однак, застосування берлітіону 300 часто супроводжується нудотою, блювотою, печією. В ряді випадків розвивається гіпоглікемія у зв'язку з поліпшенням засвоєння глюкози, іноді - алергічні реакції, що також стримує ефективність і межі використання способу. Поряд із цим, відносно попереднього аналогу, залучення берлітіону 300 ще й здорожує курс лікування.

Інший спосіб лікування генералізованого пародонтиту ґрунтується на впливі селен-нормалайзером, як антиоксидантом, пероральним чином у вигляді харчової добавки, у кількості по 1-

(19) UA (11) 55852 (13) U

3 таблетки 1 раз на добу протягом 3-4 тижнів, у комплексі з бі-септ-фармаком, як антибактеріальним препаратом, у комплексі з засобами базової терапії [3]. Селен-нормалайзер підвищує активність селензалежної глутатіонпероксидази (ГПО), що являє собою ключовий фермент антиоксидантного захисту (АОЗ), руйнує перекиси ліпідів і перекис водню. ГПО, яка позбавлена селену, ліквідує лише перекис водню. Але ефективність відомого способу лікування генералізованого пародонтиту, особливо його хронічних форм, залишається невисокою, попри залучення засобів протизапальної дії. На погляд заявника, це зумовлене нестачею антиоксидантних вітамінів у комплексі, що знижує фармакологічну активність АОЗ, обмежує депо антиоксидантів в тканинах пародонту, істотно збільшує тривалість лікування. Насамперед, вітаміну Е, як синергісту ГПО, який би попереджав окислення поліненасичених жирних кислот і селену, вітамінів А і С, які б поліпшували засвоєння, транспорт та утилізацію останнього.

Більш наближеним до дійсної корисної моделі серед об'єктів аналогічного призначення за кількістю істотних ознак є спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту, що включає корекцію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги за допомогою α -токоферолу ацетату та аскорбінової кислоти, як вітамінами Е і С відповідно, залучених у заданих кількостях, у відповідності з котрим, як антиоксиданти застосовують, α -токоферолу ацетат - його 30% р-н, у дозі 10-20мг на добу, аскорбінову кислоту - у дозі 0,1мг тричі на добу впродовж 2-3 тижнів, у сполученні з електрофорезом його 5% р-ну, за курсом 5-10 сеансів [4]. На відміну від попередніх аналогів, властивості прототипу більш наближені до корисної моделі за технічною сутністю та нижчезазначеним технічним результатом. Його перевершення зумовлене, завдяки підвищенню активності неферментної ланки антиоксидантного захисту, на основі застосування α -токоферолу ацетату та аскорбінової кислоти у комплексі. Проте ресурси запропонованої антиоксидантої (вітамінової) стимуляції АОЗ виявилися не досить ефективними. Це пояснюється тим, що α -токоферолу ацетат та аскорбінова кислота, поповнюючи виснажені пули неферментних антиоксидантів, недостатньо впливають на ферментні ланки антиоксидантного захисту, що безперечно, перешкоджає нормалізації рівня АОЗ, а від того, не повністю усуває збиткову дію вільних радикалів і перекисних сполук як в організмі, так і у тканинах пародонту.

До основи корисної моделі поставлена задача, вдосконалити спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту, застосування котрого шляхом одночасного впливу на неферментну ланку антиоксидантного захисту та селен-залежну глутатіонпероксидазу сприяло б активації антиоксидантної системи, а відтак посиленню ефективності.

Поставлена задача вирішується тим, що при використанні у відомому способі лікування хронічного генералізованого пародонтиту, що включає корекцію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги за допомогою α -токоферолу ацетату та аскорбі-

нової кислоти, як вітамінами Е і С, відповідно, залучених у заданих кількостях, відповідно до корисної моделі, додатково прооксидантно-антиоксидантну рівновагу коригують за допомогою 3,44% масляного розчину ретинолу ацетату, як вітаміном А, та як антиоксиданти залучають мінеральний комплекс «Селен активний», у кількості 50мкг, α -токоферолу ацетат - у кількості 200мг, впливають ними по 2 рази на день, впродовж місяця, аскорбінову кислоту - у вигляді 1% розчину, при цьому розчини ретинолу ацетату та аскорбінової кислоти вводять на ділянку ясен через день шляхом ультрафонофорезу.

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності відмінних заявленого способу з вищезазначеним технічним результатом полягає в наступному.

Використання 3,44% масляного розчину ретинолу ацетату, як вітаміну А, під час корекції прооксидантно-антиоксидантної рівноваги забезпечує поліпшення засвоєння селену, що допускає збільшення ефективності терапевтичного результату, наприклад, у вигляді посилення нейтралізуючої дії на вільні радикали.

Залучення мінерального комплексу «Селен активний», на відміну від решти відомих антиоксидантів, пов'язане з тим, що селен входить до активного центру ферменту глутатіонпероксидази.

Безпосередній зв'язок з рішенням поставленої задачі мають дозові режими і шляхи введення фармакологічної основи, що поряд із раціональними місцевими стоматологічними втручаннями та остеотропною терапією покращує стимуляцію активності різних ланок антиоксидантної системи.

Так, найбільш оптимальною добовою дозою введення мінерального комплексу «Селен активний» є 100мкг. Її збільшення або зменшення недоцільне, оскільки у першому випадку не буде досягнутий бажаний терапевтичний ефект, а другому - можливі побічні ефекти препарату, що стримує можливість перевершення вищезазначеного технічного результату.

Вплив саме 200мг кількості α -токоферолу ацетату зумовлене необхідністю створити певну терапевтичну концентрацію препарату в організмі. Зменшення, як і збільшення дози недоцільне, з причин відсутності лікувального ефекту або перенасичення препаратом відповідно.

Ведення мінерального комплексу «Селен активний» та α -токоферолу ацетату по 2 рази на день, впродовж місяця, передбачає одночасність впливу на неферментну ланку антиоксидантного захисту та селензалежну глутатіонпероксидазу, в напрямі активації антиоксидантної системи.

Залучення аскорбінової кислоти у вигляді 5% розчину спрямоване, здебільшого, на поліпшення транспорту та утилізації селену.

Введення розчинів ретинолу ацетату та аскорбінової кислоти через день диктується умовами фізіотерапевтичного лікування та дозволяє досягти необхідної концентрації препаратів в організмі, що сприяє збільшенню ефективності терапевтичного процесу.

Введення розчинів ретинолу ацетату та аскорбінової кислоти шляхом ультрафонофорезу на ділянку ясен, дозволяє, на відміну від решти відо-

мих варіантів, створити депо препаратів в тканинах пародонту.

Тож, сукупність запропонованих відмітних ознак заявленої корисної моделі, задіяних до вирішення поставленої задачі і досягнення технічного результату, є суттєвою й новою у досліджуваному рівні техніки, а також достатньою для характеристики затребуваного обсягу правового захисту здійснюваного процесу на усі випадки його багаторазової реалізації.

Відомості, котрі підтверджують можливість відтворення запропонованого способу лікування генералізованого пародонтиту, а також його «промислово придатність» полягають в наступному.

Для здійснення способу лікування хронічного генералізованого пародонтиту залучають таблетовану лікарську форму мінерального комплексу «Селен активний» виробництва ТОВ «Еліт-Фарм» (Україна), «Вітамін Е» у капсулах виробництва ЗАТ «Київського вітамінного заводу» (Україна), «Ретинолу ацетат» 3,44% масляний р-н №10 виробництва ЗАТ «Технолог» (Україна), 10% «Аскорбінову кислоту» №10 (ампули по 2мл) виробництва ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна); устаткування для здійснення ультрафонофорезу вітамінів А і С «УЗТ-102С» (Росія).

Сутність. Лікування пародонтиту проводять по традиційній схемі: раціональні місцеві втручання (видалення зубних відкладень, вибіркоче пришліфовування зубів, за показаннями шинування зубів, юретаж пародонтальних кишень, місцева антибактеріальна та протизапальна терапія), остеотропна терапія. При антиоксидантному впливі мінеральним комплексом «Селен активний» (50мкг) проводять корекцію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги за допомогою α -токоферолу ацетату (200мг), аскорбінової кислоти (1% р-н) та масляного розчину ретинолу ацетату (3,44% р-н), як вітамінами Е, С, А відповідно. Для одночасного впливу на неферментну ланку антиоксидантного захисту й селензалежну глутатіонпероксидазу та забезпечення активації антиоксидантної системи «Селен активний» і α -токоферолу ацетат вживають пероральним чином, по 2 рази на день, впродовж місяця, а розчини ретинолу ацетату та аскорбінової кислоти вводять на ділянку ясен через день шляхом ультрафонофорезу. Для досягнення тривалої клініко-рентгенологічної стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонту курс лікування може бути повтореним через 6 місяців.

Підвищення ефективності лікування генералізованого пародонтиту досягається завдяки одночасному впливу на різні ланки АОЗ за рахунок збільшення рівня антиоксидантного захисту ротової рідини та організму в цілому. Додатковими перевагами заявленого технічного рішення над прототипом є скорочення термінів лікування, посилення стійкості ремісії хронічного генералізованого пародонтиту, а також зниження собівартості лікувального курсу до 50 грн., що повинне розширити межі його застосування у терапевтичній стоматології.

Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту був апробований серед 22 хворих на генералізований пародонтит, переважно II ступеня

тяжкості (основна група). Ефективність зіставляли з кінцевими результатами терапії 17 хворих (контрольна група), які отримували курс лікування за прототипом [4].

Аналіз найближчих результатів показав, що запропоноване рішення задачі сприяло істотному покращенню перебігу захворювання, без виникнення будь-яких ускладнень (табл. 1).

Якщо в основній групі повна ліквідація ознак запалення безпосередньо після лікування спостерігалася у всіх хворих, то за умов прототипу лише у 2 осіб із 17 (11,8%). Натомість, перші ознаки зниження інтенсивності та ліквідація запалення у яснах під впливом заявленого способу відбувалася за більш короткий термін ($2,45 \pm 0,49$ проти $3,23 \pm 0,46$ днів, $p > 0,05$; і $4,78 \pm 0,54$, проти $6,25 \pm 0,49$ днів, $p = 0,05$, відповідно). Динаміка пародонтального індексу (PI) за Russel та вакуумної проби Кулаженко у хворих основної групи підтверджує більшу терапевтичну ефективність. Незважаючи на задовільний гігієнічний індекс (ОHI-S), середнє значення PI після лікування за умов прототипу перевищувало показник основної групи у 1,7 рази ($p < 0,05$), а значення вакуумної проби знижувалося в майже у 1,3 рази ($p > 0,05$). Стійкість результатів лікування оцінювалася через 12 та 18 місяців. Проведені дослідження показали, що застосування заявленого способу лікування забезпечило клініко-рентгенологічну стабілізацію протягом цього часу практично у всіх пролікованих хворих. Рецидив захворювання виник через 18 місяців лише в одиничному випадку. Поряд із цим, 3 (17,6%) і 5 (29,4%) хворих із 17, відповідно до строків повторного огляду, пред'являли скарги на погіршення стану ясен. При обстеженні клінічна картина відповідала запально-деструктивному процесу в тканинах пародонту, хоча менш вираженому, ніж при первинному відвідуванні. При цьому значення PI та вакуумної проби вірогідно відрізнялися від показників основної групи у відповідні строки ($p < 0,05$). Зміни клінічної картини корелювали із змінами показників перекисного окислення ліпідів.

У табл. 3 надана динаміка вмісту в ротовій рідині вторинного продукту ПОЛ (малонового діальдегіду (МДА)) та антиокислювальної активності (АОА) ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит, у залежності від способу лікування.

Приклад клінічного використання.

Хвора С, 39 років. Амбулаторна картка №42209.

12.05.2008р. Скарги: на кровоточивість ясен при чищенні зубів та прийомі твердої їжі. Анамнез: хворіє 10 років, лікується нерегулярно, стійкість після проведених курсів лікування до 4-5 місяців. При огляді: незначний набряк та гіперемія ясен в ділянці фронтальних зубів обох щелеп, у бічних ділянках легка синюшність, ретракція ясенного краю на 2-3мм, верхівки міжзубних пугариків зглажені, помірна кровоточивість при їх дратуванні, пародонтальні кишені в ділянці 11-15, 21-25, 31-34, 41-45 зубів 3-4мм без виділення ексудату, рухомість 22, 24, 31, 32, 34, 42, 45 зубів Iст., 11, 25, 33 зубів IIст. ГІ - 1,8 бали, ПІ - 4,8 бали, вакуумна проба - 26сек. Ортопантомограма: зниження висоти міжзубних перетинків до $\frac{1}{2}$, деструкція компакт-

ної платівки на верхівках та частково на бічних ділянках, розширення пародонтальної щілини, вогнища неактивного остеопорозу. Біохімічні показники: МДА - 0,32мкмоль/мл, АОА - 2,13%.

Діагноз: Генералізований пародонтит ІІст., хронічний перебіг

Призначено: базова терапія (видалення зубних відкладень, вибіркове пришліфування зубів, шинування рухомих зубів, кюретаж пародонтальних кишень, місцева антибактеріальна («Октині-септ» 1:6) та протизапальна терапія («Парагель»); «Кальцій-Д₃ Нікомед» по 2 табл. на день протягом 1-го місяця), запропонований антиоксидантний комплекс протягом 1-го місяця.

19.05.2008 (на 6-ий день лікування). Скарги відсутні. Слизова оболонка ясен рожевого кольору, не кровоточить при дратуванні, зуби нерухомі (адгезивні шини в ділянці 13-26, 34-43 зубів). ГІ - 0,5 бали, ПІ - 3,8 бали, вакуумна проба - 50сек.

16.06.2008р. (після закінчення курсу лікування). Скарги відсутні. При огляді: слизова оболонка ясен рожевого кольору, кровоточивість та виді-

лення із пародонтальних кишень не визначаються. ГІ - 0,5 бали, ПІ - 1,2 бали, SBI - 0 бали, вакуумна проба - 50сек. Біохімічні показники: МДА - 0,20мкмоль/мл, АОА - 3,04%.

9.06.2009р. (через 12 місяців). Клініко-рентгенологічна стабілізація. ГІ - 0,6 бали, ПІ - 1,1 бали, вакуумна проба - 51сек. Біохімічні показники: МДА - 0,19мкмоль/мл, АОА - 3,12%.

Наданий приклад клінічного використання способу хронічного генералізованого пародонтиту, під час відновлення окислювального гомеостазу у тканинах, які оточують зуби, виявляє можливість перевернення технічного результату. Це зумовлює можливість його «промислової придатності» у терапевтичній стоматології, за допомогою засобів, які були відомі за подією пріоритету та поєднані з рішенням винахідницької задачі.

Характеристика заявленого способу, що зазначена у Формулі, визначає відмінність його від об'єктів аналогічного призначення і допускає можливість набуття ним правового статусу як корисної моделі процесу.

Таблиця 1

Дані лікування хронічного генералізованого пародонтиту у зіставленні пропонованої корисної моделі з прототипом

Показники та одиниці їх вимірювання		Способи лікування	
		Прототип n=17	Заявлений n=22
Перші ознаки зникнення запалення, рази (відвідувань)		3-4	2-3
Остаточна ліквідація запалення, рази (відвідувань)		6-7	4-5
Кількість хворих з повною ліквідацією запалення, %		88,2	100
Кількість рецидивів, %	через 12 місяців	17,6	-
	через 18 місяців	29,4	4,5

Таблиця 2

Динаміка показників стану пародонту під впливом лікування хронічного генералізованого пародонтиту у зіставленні пропонованої корисної моделі з прототипом

Способи лікування	Терміни обстеження	Показники		
		ОHI-S, бали	ПІ, бали	Вакуумна проба, сек.
Прототип n=17	до лікування	1,93±0,18	4,57±0,29	25,64±1,96
	після лікування	0,65±0,04*	1,05±0,15*	44,48±3,16*
	через 12 місяців	0,54±0,09*	1,31±0,24*	37,25±3,89*
	через 18 місяців	0,87±0,06*	2,29±0,36*•	31,48±2,76•
Заявлений n=22	до лікування	2,09±0,28	4,68±0,35	26,53±2,12
	після лікування	0,58±0,06*	0,62±0,09*	56,76±4,93*
	через 12 місяців	0,63±0,06*	0,62±0,10*	54,32±3,70*
	через 18 місяців	0,68±0,05*	0,71±0,07*	49,56±5,45*

Таблиця 3

Динаміка показників ПОЛ та АОА в ротовій рідині
під впливом лікування хронічного генералізованого пародонтиту
у зіставленні пропонованої корисної моделі з прототипом

Спосіб лікування	Терміни обстеження	Показники	
		МДА, мкмоль/мл	АОА, %
Прототип n=12	до лікування	0,33±0,03●	2,14±0,28●
	після лікування	0,24±0,02*●	2,65±0,16●
	через 12 місяців	0,26±0,03●	2,65±0,26●
Заявлений n=16	до лікування	0,32±0,02●	2,16±0,22●
	після лікування	0,19±0,01*	2,91±0,24*
	через 12 місяців	0,19±0,03*	3,14±0,18*
Умовна норма		0,18±0,01*	3,26±0,27*

Примітки (у табл. 2,3)

* $p \leq 0,05$ - по відношенню до показника до лікування

● $p \leq 0,05$ - по відношенню до умовної норми

Джерела інформації:

1. Спосіб комплексного лікування генералізованого пародонтиту: Пат. 30358 України, МПК А61К 6/00 / Борисенко А.В., Чеснокова Г.Л. (Україна). - №u200607187; заявл. 10.03.98; опубл. 15.11.00. Бюл. №6.

2. Спосіб лікування хворих на пародонтит: Пат. 13703 України, МПК А61К 6/00 / Шпуліна О.О., Лук'янчук В.Д. (Україна). - №u200509616; заявл. 26. 05.05; опубл.17.04.06. Бюл. №4.

3. Пат. 43886 Україна, МПК А61К 33/00, А61В 17/00. Спосіб комплексного лікування генералізованого пародонтиту / Павленко О.В., Бернадська Г. П., Бакшутова І.О. (Україна). - №u200901814; заявл. 02.03.09; опубл. 10.09.09. Бюл. №17.

4. Дмитриева Л.А., Просви́рова Н.Л., Яснецов В.В. Клинико-экспериментальное применение антиоксидантов как средств патогенетической терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита // Dental Forum. - 2003. - №2(31).