



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34392 (13) A

(51) 6 A61K7/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГІНГІВІТУ

(21) 99126622

(22) 06.12.1999

(24) 15.02.2001

(33) UA

(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.

(72) Герелюк Віталій Іванович, Борисенко Анатолій Васильович, Павлюк Тетяна Данилівна

(73) Герелюк Віталій Іванович, Борисенко Анатолій Васильович, Рожко Микола Михайлович, Павлюк Тетяна Данилівна

(57) Спосіб лікування гінгівіту водним розчином хлоргексидиндиглюконату у вигляді полоскань, який відрізняється тим, що хлоргексидиндиглюконат застосовують в комбінації з фосфатидилхоліновими ліпосомами при співвідношенні компонентів:

водний розчин хлоргексидиндиг- 0,1% - 20 мл
люконату

фосфатидилхолінові ліпосоми 0,5 г

для полоскань ротової порожнини протягом трьох хвилин два рази на добу.

Винахід відноситься до медицини, її розділу терапевтичної стоматології, а саме, до способу лікування гінгівіту.

За прототип обрано застосування антисептика хлоргексидиндиглюконату ($C_{22}H_{30}N_{12}O_{10}$), який володіє найбільш високою антимікробною ефективністю в порожнині рота (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 близько 7 годин, тому його використовують для лікування гінгівіту як полоскання 2 рази на добу. (Хельвіг Э., Клишек И., Аттин Т. Терапевтическая стоматология. - 1999. - 409 с.)

Однак хлоргексидиндиглюконат (ХГД) має побічні ефекти: чорно-коричневе забарвлення зубів та поверхні язика (чорний язик), порушення чутливості і смаку, викликає десквамація епітелію в ділянці ясен і ясенного прикріплення, проявляє детергентну дію на мембрани клітин організму, знижує інтенсивність фагоцитозу, що негативно впливає на ефективність і тривалість лікування. (Дмитриева Л. А., Овчинникова Л. И., Фролова Т. А. Применение катамина АБ для лечения гингивита // Стоматология. - 1987. - №3. - С. 27-28.; Ланге Е. Д. Применение в стоматологии хлоргексидиндиглюконата (СНХ) в качестве антимикробного средства // Клиническая стоматология. - 1999. - №1. - С. 38-42).

Для зниження токсичного впливу хлоргексидиндиглюконату ми зупинили вибір на фосфатидил-

холіні, який входить до складу клітинних мембран і має мембранопротективну дію. Більше того, нами отримані дані, що фосфатидилхолін не входить до складу мембран грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, тому мембранопротективну дію він проявляє тільки по відношенню до клітин організму (Герелюк В. І. Вплив ліпіну на фосфоліпідний спектр інкубованих бактерій під'ясенного нальоту хворих на генералізований пародонти // Галицький лікарський вісник. - 1999. - №4. - С. 30-31). Для отримання фосфатидилхоліну використано препарат ліпін. Препарат ліпін затверджений фармкомітетом МОЗ України 22 грудня 1994 року для інтра-трахеального і внутрішньовенного застосування як новий антигіпоксанти і антиоксидант (Стефанов А. В., Брыгинский С. А., Лимко В. К., Краснополяский Ю.М. Способ получения антигипоксического средства в липосомальной форме. Патент № 1699343 АЗ кл. А61к9/127, 1991).

В основу винаходу поставлена задача вдосконалення способу лікування гінгівіту шляхом використання хлоргексидиндиглюконату в комбінації з фосфатидилхоліновими ліпосомами, що дозволить знизити токсичні властивості хлоргексидиндиглюконату при збереженні його антимікробної дії, забезпечить оптимальні умови для регенерації клітин ясен, підвищить ефективність і скоротить терміни лікування.

Вирішення поставленої задачі досягають шляхом застосування водного розчину хлоргексидиндиглюконату у вигляді полоскань, де, згідно з винаходом, хлоргексидиндиглюконат використовують в комбінації з фосфатидилхоліновими ліпосомами при співвідношенні компонентів:

водний розчин хлоргексидиндиглюконату 0,1% - 20 мл
 фосфатидилхолінові ліпосоми 0,5 г

Спосіб здійснювали у такий спосіб. Для отримання розчину хлоргексидиндиглюконату у ліпосомальній формі (розмір ліпосом - $510 \pm 40,2$ нм) у стерильний флакон з 0,5 г ліофілізованого фосфатидилхоліну (препарат ліпін) додавали 20 мл 0,1% розчину хлоргексидиндиглюконату. Застосовували 10 мл 0,1% розчину хлоргексидиндиглюконату в ліпосомальній формі для полоскання порожнини рота при гінгівітах два рази на день протягом трьох хвилин.

Приклад 1. Хворий С., 1979 р. н. звернувся з скаргами на неприємні відчуття і печію в яснах, кровоточивість під час вживання твердої їжі і чищення зубів. При об'єктивному обстеженні спостерігається наявність зубного налету і над'ясенного зубного каменю в області фронтальних зубів, п'єреремія, набряк ясенних сосочків і маргінальної частини ясен на верхній і нижній щелепах. Проба Шиллера-Писарева позитивна, пародонтальні кишечі відсутні. Вакуум проба за Кулаженко в області нижніх фронтальних зубів дорівнювала – 21 с, показник індексу РМА (С. Рамга, 1960) - 24%. Індекс гігієни ОНІ-S (Green S., Vermillion., 1969) - 1,17 бала. Діагноз: хронічний катаральний гінгівіт, легкого ступеня важкості, генералізована форма. Лікування: проведено видалення зубного налету і зубного каменю, полоскання 0,1% водним розчином хлоргексидиндиглюконату в ліпосомальній

формі два рази на день протягом трьох хвилин. Курс лікування тривав 5 діб. Стан після лікування. Скарги відсутні. Об'єктивне обстеження: слизова ясен блідо-рожевого кольору, набряку і почервоніння немає, міжзубні сосочки звичайних розмірів і форми. Проба Шиллера-Писарева - від'ємна. Індекс РМА - 3%, проба Кулаженко - 44 с., індекс гігієни ОНІ-S (Green S., Vermillion., 1969) - 0,33 бала.

Результати досліджень показали, що інгібуючий вплив на мікробну флору ясенної рідини і зубну бляшку 0,1% розчину хлоргексидиндиглюконату в ліпосомальній формі є більш виражений і тривалий, ніж 0,1% розчин хлоргексидиндиглюконату. Фосфатидилхолінові ліпосоми не тільки запобігають зменшенню фагоцитозу, яке виникає під впливом хлоргексидиндиглюконату, а, навпаки, стимулюють фагоцитоз, володіють мембранопротективною дією, що супроводжується зменшенням вмісту лізофосфатидилхоліну в ротовій і ясенній рідині.

Клінічні спостереження показали, що полоскання 0,1% розчином хлоргексидиндиглюконату призводить до усунення запальних явищ в яснах на 7-8 добу, а 0,1% розчином в його ліпосомальній формі - на 5-ту добу. Показники гігієнічного індексу теж були статистично достовірно меншими при запропонованому способі лікування. У всіх хворих, які застосовували ліпосомальну форму хлоргексидиндиглюконату, не виявлено побічних явищ: чорний медикаментозний язик, десквамацію епітелію в зубоясенній зоні, інгібування фагоцитозу та пригнічення процесів репарації.

Таблиця 1

Вплив заявленого способу лікування на перебіг гінгівіту за клінічними та лабораторними показниками

	До лікування	Після лікування
Проба Кулаженко (сек.)	21,00	44,00
Еміграція лейкоцитів за Ясиновським	$198 \pm 3,31$	$132 \pm 4,22$
Вміст лейкотрієну V_4 в ротовій рідині (пг/мл)	362,00	230,00
Вміст лізофосфатидилхоліну в ротовій рідині (мкг/мл)	4,56	1,78
Вміст фосфоліпази A_2 в ротовій рідині (мкг фосфоліпіда/мг білка/60 хв.)	6,32	2,34

Таблиця 2

Порівняльна оцінка ефективності заявленого способу лікування гінгівіту та способу прототипу

Способи лікування	Кількість хворих	Середня тривалість курсу лікування
Заявлений засіб	26	$5,31 \pm 0,43$
Спосіб прототипу	15	$7,12 \pm 0,35^*$

* - різниця між показниками ефективності заявленого способу та способу прототипу є статистично достовірною і становить $P < 0,05$.

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
