



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58453 (13) A

(51) 7 A61K6/00

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

(54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТИТУ

1

2

(21) 20021210319

(22) 19 12 2002

(24) 15 07 2003

(46) 15 07 2003, Бюл № 7, 2003 р

(72) Тивоненко Людмила Ігорівна, Симоненко
Василь Семенович, Борисенко Анатолій
Васильович, Осадча Тетяна Ігорівна(73) Тивоненко Людмила Ігорівна, Симоненко
Василь Семенович, Борисенко Анатолій
Васильович, Осадча Тетяна Ігорівна(57) Застосування амізону(N-метил-4-
бензилкарбамідопіридинію йодиду) як препарату
для лікування пародонтиту

Вінахід відноситься до медикаментозних засобів для лікування пародонтиту переважно у запущених хронічних генералізованих формах

Загальновідомо, що в ротовій порожнині, в тому числі в слині і, що особливо небезпечно, в зубному нальоті та пародонтальних кишнях, постійно живуть та беруть участь в деяких нормальних фізіологічних, але здебільшого в патологічних процесах складні консорціуми мікроорганізмів і що за умови зниження імунного статусу внаслідок дії довільних зовнішніх чинників на людину ці консорціуми здатні викликати такі інфекційні захворювання, як стоматити (інколи афтозні), гінгівіти (інколи навіть гангренозні) і дуже поширені нині пародонтити

В цьому переліку пародонтити найнебезпечніші, бо вони, по-перше, призводять не тільки до запалень тканин пародонту, а й до ураження кісткової тканини щелеп, і, по-друге, дуже важко виліковуються

Шляхом комплексних досліджень (див., наприклад Кускова В Ф., Ребреєва Л Н. Методика мікробіологічного дослідження в стоматології. Культивирование и идентификация микроорганизмов в полости рта // Стоматология, 1971, т 5, №59, с 43-56) було встановлено, що в згаданих консорціумах можна одночасно виявити щонайменше два з понад 100 представників патогенних мікроорганізмів

Найнебезпечніші серед них грибові мікроорганізми, які утворюють ендотоксини, що здатні пригнічувати в пародонтальних кишнях і тканинах пародонту активність лейкоцитів і фагоцитів та секрецію колагенази, еластази і палуронідази, внаслідок чого додатково погіршується імунний статус організму людини в

цілому, а після придушення інфекції утруднюється репарація тканин пародонту шляхом аутопластичного синтезу

Також відомо, що загальнодоступні антибіотики, які звичайно використовують по окремоти або у визначених лікарями на основі індивідуального досвіду наборах для лікування зазначених захворювань, не завжди придатні для ефективного придушення не тільки грибкової інвазії (див., наприклад Волянський А Ю. Комплексная оценка свойств потенциальных антимикробных средств с использованием таблиц решений // Провизор, 1998, №16, с 35-36), але й "звичайних" стафілококів і стрептококів внаслідок постійного виникнення їх нових штамів, резистентних до дії поширених медикаментів (див. Самойленко А В. Резистентність мікроорганізмів пародонтальних кишень до антибактеріальної терапії // Новини науки Придніпров'я - Дніпропетровськ, 1999, №1, с 30-32)

Зазначена вище недостатність класичного медикаментозного "арсеналу" підтверджується даними з інших джерел, де детально розглянуті методи і (не завжди бажані) наслідки застосування для лікування пародонтиту таких ліків, як

класичні антисептики (Палій Т К., Кочет Т О., Палій В Г. й ін. Антисептики у профілактиці і лікуванні інфекцій - К Здоров'я, 1997 - 201с),

класичні протикандидозні препарати типу ністатину, леворину і декаміну (Іверієли М В., Абашидзе І О. Оральный кандидоз: этиология, патогенез, организация лечебной помощи // Клиническая стоматология -1999 - №2, с 52-56) і навіть сучасні імуномодулятори (Савичук І О. Имуномодулятор бактериального происхождения Имудон в лечении ассоциированной формы

(13) A
58453 (11)
UA (19)

хронической кандидо-герпетической инфекции слизистой оболочки полости рта и губ у детей // Современная стоматология - 2000 - №1, с 51-53)

Тому для хоча б тимчасового, розрахованого на кілька років якомога ефективного придушення поширених комплексних інфекцій (зокрема, характерних для пародонтиту) фармакологи і лікарі змушені вишукувати й вводити в обіг нові антимікробні препарати

В зв'язку з цим в основу винаходу положено задачу вибором медикаменту, що не мав досі антимікробного застосування, отримати такий препарат, який був би придатний для лікування пародонтиту навіть у запущених хронічних генералізованих формах

Ця задача, згідно з винахідницьким задумом, вирішена застосуванням амізону (N-метил-4-бензилкарбамидопіридинію йодиду) як препарату для лікування пародонтиту

Цей препарат офіційно належить до групи ненаркотичних анальгетиків

Також було встановлено і зафіксовано в інструкції №Р/97/70/16 по медичному застосуванню препарату амізон, яка затверджена МОЗ України 28 10 96, що він має протизапальні, жарознижуючі та інтерферогенні властивості. При цьому протизапальна дія вважається обумовленою антиоксидантною активністю амізону, яка сприяє нормалізації енергетичного обміну у вогнищах запалення і стабілізації цитоплазматичних та лізосомальних мембран

Але в цій інструкції і в доступній літературі відомості про його комплексну антимікробну активність і придатність для лікування пародонтиту відсутні. Тому виявлення зазначених властивостей амізону, що обумовили його застосування за новим призначенням, було несподіваним наслідком наших експериментальних робіт

Далі суть винаходу пояснюється описом перебігу і наслідків експериментальних робіт, які дали можливість винайти й обґрунтувати нове призначення амізону,

діаграмою антимікробної активності амізону, описом методики вживання амізону для лікування пародонтиту і

кількома прикладами практичного застосування цієї методики для лікування запущеного хронічного генералізованого пародонтиту в стоматологічній практиці

Згадані вище експериментальні роботи проводилися з метою

по-перше, для виявлення складу консорціумів мікроорганізмів, що характерні для випадків захворювання на генералізований пародонтит, і, по-друге, для оцінки чутливості патогенетичних чинників в таких консорціумах до дії амізону, який був спочатку включений в склад рекомендованих МОЗ України комбінацій відомих антимікробних препаратів лише як анальгетичний і

протизапальний засіб

На першому етапі в стоматологічній поліклініці, що є, зокрема, базою кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, було обстежено більше 100 хворих з підозрою на пародонтит. Після виключення осіб, у яких діагноз "пародонтит" не був підтверджений за комплексом клінічних, рентгенологічних і цитологічних ознак, і пацієнтів з цим діагнозом молодше 18 років та старше 55 років, була сформована дослідна група з 35 хворих на генералізований пародонтит.

Контрольна група складалася також з 35 осіб, які проходили профілактичний огляд в тій же поліклініці. Вони не хворіли на генералізований пародонтит, але відповідали за віком і статтю хворим з дослідної групи ($p > 0,05$)

Вихідним матеріалом для досліджень служили рідини із пародонтальних кишень, узяті у пацієнтів дослідної групи, та зубний наліт, знятий у пацієнтів контрольної групи

Ці матеріали були належним чином препаровані і досліджені під мікроскопом для виявлення і ідентифікації збудників пнійно-запальних процесів в ротовій порожнині

Для цього бактеріальні препарати фарбували диференційно-діагностичним методом за Грамом й висівали на диференційно-діагностичні середовища, а саме

жовточко-сольовий агар (ЖСА) - для стафілококів,

кров'яний м'ясо-пептонний агар (МПА) - для патогенних стрептококів та інших гемолітичних бактерій,

середовище Ендо - для ешерихій, середовище ЦПХ-МПА з цетилпіридиній хлоридом - для псевдомонад, середовище Сабуро - для мікроскопічних і дріжджеподібних грибів роду кандиди та кров'яний МПА - для анаеробів

Для визначення кількості мікробів в 1 мл вихідного матеріалу його, за необхідністю, розводили від 10^1 до 10^5 в стерильному фізіологічному розчині. Інкубацію посівів проводили при 37°C протягом 24-72 годин в термостаті або анаеростаті. Виділені чисті культури ідентифікували за добре відомими фахівцям видовими морфологічними, тинкторіальними і культуральними ознаками

Для підтвердження участі в розвитку генералізованого пародонтиту виділених мікробів проби зубного нальоту в контрольній групі і рідини з пародонтальних кишень в дослідній групі повторно брали через 3 дні. Патогенетичними чинниками пародонтиту вважали мікроорганізми, концентрація яких щонайменше не змінювалась або зростала

Відповідні дані, отримані шляхом лабораторних досліджень зазначених проб і наступних розрахунків, наведені в таблиці

ЧАСТОТА ВИДІЛЕННЯ МІКРООРГАНІЗМІВ З ПРОБ ЗУБНОГО НАЛЬОТУ І РІДИНИ ПАРОДОНТАЛЬНИХ КИШЕНЬ

Мікроорганізми	Абсолютна кількість хворих			% виділення		
	Контрольна група	Дослідна група		Контрольна група	Дослідна група	
		1-й день	3-й день		1-й день	3-й день
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	27	27	2,86	77,1*	77,1**
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	24	24	37,1	68,6*	68,6**
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	9	19	19	25,7	54,3*	54,3**
β-гемолітичні стрептококи	0	12	12	0	34,2*	34,2**
α-гемолітичні стрептококи	26	30	30	74,3	85,7	85,7
<i>Escherichia coli</i>	4	5	4	11,4	14,3	11,4
<i>Bacteroides species</i>	3	28	28	8,6	80*	80**
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	4	13	13	11,4	37,1*	37,1**
<i>Treponema species</i>	17	18	18	48,6	51,4	51,4
<i>Fusobacterium species</i>	2	10	10	5,7	28,6*	28,6**
<i>Actinomyces species</i>	3	16	16	8,6	45,7*	45,7**
<i>Candida species</i>	8	33	33	22,8	94,3*	94,3**
<i>Veillonella species</i>	1	15	15	2,8	42,9*	42,9**
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	3	2	0	8,6*	5,7**
<i>Corynebacterium species</i>	0	7	7	0	20*	20**

Примітки

1 * - різниця показників в контрольній та дослідній групі (1-й день дослідження) достовірна, $P1 < (0,001-0,05)$,

2 ** - різниця показників в контрольній та дослідній групі (3-й день дослідження) достовірна, $P1 < (0,001-0,05)$,

3 *** - різниця показників в дослідній групі (порівняння 1-го та 3-го дня досліджень) достовірна, $P1 < (0,001-0,05)$,

4 статистичну обробку результатів виконували з використанням програм "Statistica for Windows", "Excel Statistica 7,0" та програми WHONET, що спеціально призначена для обробки результатів з антибіотикостійкості мікроорганізмів,

5 концентрації патогенетичних чинників позначені курсивом, а найнебезпечніших чинників - жирним курсивом,

6 зрозуміло, що *Candida species* є найнебезпечнішими патогенетичними чинниками у виникненні і розвитку генералізованого пародонтиту і що *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa* є лише супутніми інфекційними чинниками

Гіпотеза про можливу антимікробну активність амізону, який багатьом хворим на пародонтит з супутнім больовим синдромом призначали як анальгетик, виникла після виявлення суттєвого підсилення лікувального ефекту від застосування загальновідомих антимікробних засобів на тлі вживання амізону

Після цього відомим фахівцям методом серійних розведень була визначена чутливість до амізону виділених з пародонтальних кишень хворих на пародонтит чистих клінічних культур *Candida species* та *Staphylococcus aureus* як найважливіших патогенетичних чинників у порівнянні з практично постійно присутніми в ротовій порожнині хворих на пародонтит і взятими також у вигляді клінічних культур *Pseudomonas*

aeruginosa і *Escherichia coli*. Як суто тест-об'єкт був використаний музейний штамп *Bacillus subtilis*

Для цього виготовили порції м'ясо-пептонного бульйону з послідовно зменшуваною від 40мг/мл до 1,25мг/мл концентрацією амізону і в кожен таку порцію посяли стандартну кількість (2×10^5) мікробних клітин зазначених вище тест-мікроорганізмів. Для контролю використовували пробірки з МПБ, в які були внесені або лише амізон в зазначених концентраціях, або лише зазначені мікроорганізми як такі

Після інкубації всіх проб при 37°C протягом 24 годин шляхом порівняння змін в дослідних та контрольних пробах та традиційних розрахунків встановили показники МПК (мінімальної пригнічувальної концентрації) амізону для кожного з тест-мікроорганізмів

Як видно на діаграмі антимікробної активності, МПК амізону відносно найнебезпечнішого патогенетичного чинника пародонтиту *Candida species* має дуже малу величину 2,5мг/мл активного розчину, а відносно *Staphylococcus aureus* - лише вчетверо більше

Це свідчить про те, що амізон протягом щонайменше кількох років може бути дуже ефективним засобом терапевтичного лікування пародонтиту навіть у запущених хронічних генералізованих формах

Оскільки амізон уведений у Фармакопею України і може бути використаний довірливими лікарями в визначених в ній разових (до 1,0г) і добових (до 2,0г) дозах, остільки немає ніяких застережень щодо введення цього препарату в стоматологічну практику

Але на відміну від загальноприйнятого шляху вживання таблеток амізону як анальгетика основою методики комплексного лікування хворих на пародонтит є включення цього препарату в склад розчинів на водній основі для аплікацій (звичайно, протягом не менше 10 і не довше 30

хвилині) на уражені зони ясен

При цьому його "бойова" концентрація в таких розчинах (за умови використання 3-5 аплікацій на добу) може сягати до 100-250 мг/мл, бо для однієї аплікації достатньо 2-3 мл лікувальної рідини, яку пацієнт після закінчення сеансу не повинен ковтати і звичайно випльовує. На практиці ж достатньо (особливо на тлі гіпотермії) використовувати розчини амізону на водній основі з концентрацією від 1% до 2% мас.

Такі (прозорі спочатку) розчини можна готувати з розтертих таблеток на дистильованій воді або на стандартному ізотонічному розчині з використанням протягом доби, але до початку помутніння, яке настає протягом трьох діб і свідчить про розклад амізону.

Зрозуміло, що до складу лікувальних рідин можна включати й інші загальноприйнятні в терапевтичній стоматології інгредієнти, наприклад диметилсульфоксид в концентрації від 3 до 10% мас - як допоміжний засіб транспорту амізону до вогнищ захворювання пародонтитом і/або

фітопрепарати типу настоянки календули, "РОТОКАН" тощо - як засоби маскування неприємного для деяких пацієнтів смаку амізону і додаткової санації ротової порожнини.

Першу аплікацію бажано виконати амбулаторно за допомогою і під наглядом середнього медичного персоналу, але далі можливе виконання процедур на дому після належного інструктажу і за умови періодичного контролю за перебігом і наслідками лікування з боку стоматолога-терапевта.

Можливо й полоскання ротової порожнини розчином амізону. Але це пов'язано з його необгрунтованою потребою лікування надмірною витратою.

Приклад 1. Хворий Н-й Л.Б. 54 років. Звернувся до лікаря в лютому 2002р.

Суб'єктивні скарги: передні зуби розгойдані, що під час жування спричиняє біль. В анамнезі - травматичне ушкодження зубів внаслідок зіткнення зі спинкою переднього сидіння при різкому гальмуванні автомобілю, що сталося за півроку до звернення за стоматологічною допомогою.

Обстеженням ротової порожнини встановлено прикус прямий, оклюзія травматична, ясна в цілому гіперемовані з ціанотичним відтінком, верхні 32/134 та нижні 32/123 зуби рухливі, ясна біля них набряклі, з відповідних пародонтальних кишень при натискуванні виділяється білувата рідина, спинка язика обкладена білосизим нальотом, запах з ротової порожнини неприємний, гнильний.

В мікрофлорі ротової порожнини виявлені найпростіші, коки і дріжджеподібні грибки у великій кількості. В пробах рідини з пародонтальних кишень до 40% лейкоцитів мертві.

Діагноз - хронічний генералізований пародонтит II ступеню.

Лікування - промивання пародонтальних кишень настоянкою календули і 2% розчином амізону, видалення над- і під'ясеневого зубного каменю, виправлення травматичної оклюзії і шинування зубів з наступними аплікаціями 2%

розчину амізону на 15хв кожна протягом трьох тижнів двічі на день, після чого шини були зняті.

У повторному мікробіологічному дослідженні найпростіші, коки і дріжджеподібні грибки не виявлені. Обстеженням ротової порожнини встановлено, що зуби укріпилися, ясна біля зубів нормального кольору, рідина при натискуванні не виділяється, запах з ротової порожнини нормальний з присмаком м'яса після використання зубної пасти.

Контрольне обстеження через півроку не виявило будь-яких погіршень.

Приклад 2. Хвора К-о Г.П. 46 років. Звернулася до лікаря в березні 2002р.

Суб'єктивні скарги: систематична кровоточивість ясен, рухливість зубів, що заважає жуванню й інколи спричиняє біль, неприємний запах з ротової порожнини. За стоматологічною допомогою не зверталася майже сім років, хоча кровоточивість з'явилася ще на той час.

Обстеженням ротової порожнини встановлено прикус прямий, ясна пухкі, верхні 76/67 та нижні 32/123 зуби рухливі, ясна біля них набряклі, з відповідних пародонтальних кишень при легкому натискуванні виділяється червонувата рідина, запах з ротової порожнини неприємний, гнильний.

В мікрофлорі ротової порожнини виявлені найпростіші, гемолітичні коки і дріжджеподібні грибки у великій кількості. В пробах рідини з пародонтальних кишень більш 40% лейкоцитів мертві.

Діагноз - хронічний генералізований пародонтит II ступеню.

Лікування - струминне промивання пародонтальних кишень 2% розчином амізону, видалення над- і під'ясеневого зубного каменю, виправлення травматичної оклюзії і тимчасове шинування рухливих зубів з наступними аплікаціями 1,5% розчину амізону на 20хв кожна протягом двох тижнів тричі на день, після чого шини були зняті.

У повторному мікробіологічному дослідженні патогенна мікрофлора не виявлена. Обстеженням ротової порожнини встановлено, що зуби укріпилися, ясна біля зубів нормального кольору, рідина при натискуванні не виділяється, запах з ротової порожнини нормальний.

Контрольне обстеження в жовтні 2002р не виявило будь-яких негативних змін.

Приклад 3. Хвора Б-а Т.П. 35 років. Звернулася до лікаря в квітні 2002р.

Суб'єктивні скарги: кровоточивість ясен під час чищення зубів, утруднене жування твердої їжі, неприємний запах з ротової порожнини. В анамнезі - інсулінонезалежний цукровий діабет, алергія на антибіотики пеніцилінової групи після лікування фурункулозу.

Обстеженням ротової порожнини встановлено прикус прямий, оклюзія травматична, сосочки ясен яскраво-червоні, набряклі, і нещільно прилягають до шийок зубів, гіперемовані з ціанотичним відтінком, верхні 76/67 та нижні 32/1123 зуби вкриті щільним нальотом каменю, в пародонтальних кишнях біля верхніх 21/126 зубів помітні серозно-гнийні виділення, запах з ротової порожнини неприємний, гнильний.

В мікрофлорі ротової порожнини виявлені

найпростіші, коки і дріжджоподібні грибки у великій кількості. В пробах рідини з пародонтальних кишень до 30% лейкоцитів мертві.

Діагноз - хронічний генералізований пародонтит I ступеню в стадії загострення.

Лікування - промивання пародонтальних кишень 2% розчином етонію і настоянкою календули, видалення над- і під'ясеневих зубних каменю з поліруванням емалі, виправлення травматичної оклюзії і тимчасове шинування зубів з наступними аплікаціями 2% розчину амінону на 20хв кожна протягом 15 днів двічі на день.

У повторному мікробіологічному дослідженні

патогенна мікрофлора не виявлена. Обстеженням ротової порожнини встановлено, що зуби укріпилися, кровоточивість ясен повністю щезла, запах з роти нормальний.

Контрольні обстеження в червні та жовтні не виявили будь-яких погіршень.

Фахівцям зрозуміло, що можливості реалізації винахідницького задуму не обмежуються застосуванням за вказаним призначенням амінону як такого, але й охоплюють випадки використання його як основи довільних сумішей з іншими відомими антимікробними препаратами.

Антимікробна активність амінону

