

И.П. Мазур, Н.А. Бакуштова, Д.М. Ставская

Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта

НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Резюме. В статье представлен обзор данных литературы о применении местных антибактериальных и антисептических препаратов в стоматологии. Представлены данные результатов клинических исследований антибактериальных препаратов, применяемых в комплексном лечении заболеваний пародонта. Клиническая эффективность применения лекарственных препаратов для местного лечения в стоматологии обоснована данными клинико-лабораторных, экспериментальных исследований и данных мета-анализа эффективности и безопасности применения препаратов на основе метронидазола и хлоргексидина в комплексном лечении заболеваний пародонта. Представлены показания к применению геля для десен «Метрогил Дента®», даны рекомендации и схемы применения в комплексном лечении заболеваний пародонта.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, лекарственные препараты комплексного действия для местного применения с антибактериальным и антисептическим действием, метронидазол, хлоргексидин.

Заболевания пародонта – хроническое инфекционно-воспалительное заболевание, которое характеризуется активным воспалительным процессом в тканях пародонта с последующим разрушением пародонтальной связки, прогрессирующей резорбцией альвеолярного отростка и миграцией соединительнотканного эпителия вдоль поверхности зуба. Формирование пародонтальных карманов создает условия для образования и пролиферации анаэробной патогенной микрофлоры. Микроорганизмы колоний поддесневой бляшки являются основным этиологическим фактором развития воспаления и разрушения тканей пародонта. Иммуно-воспалительная реакция тканей пародонта на микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, синтез провоспалительных и проостеопоротических цитокинов, нарушение микроциркуляции стимулируют процессы резорбции костной ткани и деструкции альвеолярного отростка. По мере формирования глубоких пародонтальных карманов в них начинает преобладать преимущественно агрессивная анаэробная микрофлора, среди которой выделяют микроорганизмы, патогенные для тканей пародонта, – пародонтопатогены (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus*). Лечебные мероприятия у больных с заболеваниями пародонта должны быть комплексными: этиологическими, патогенетическими и симптоматическими. Этиологическое лечение направлено на выявление и устранение предрасполагающих факторов и причин развития заболевания [1]. Патогенетическое направлено на снижение активности воспалительных и иммуно-патогенетических процессов в тканях пародонта, воздействие на местные регулирующие факторы резорбции альвеолярного отростка. Симптоматическое лечение направлено на устранение клинических проявлений заболевания, таких как кровоточивость, воспаление десен, подвижность зубов.

Первичная пародонтальная терапия направлена на удаление над- и поддесневого зубного налета, камня и зубной бляшки, сглаживание поверхности корня, деконтаминацию и уменьшение глубины пародонтальных карманов, детоксикацию поверхностей корней зубов, устранение воспалительных процессов [2, 3]. Существуют механи-

ческие и химиотерапевтические методы удаления биопленки. Механически биопленка удаляется при помощи звуковых и ультразвуковых скейлеров, кюрет. Местное медикаментозное лечение направлено на элиминацию микробного фактора, устранение воспалительных процессов, снижение уровня синтеза провоспалительных и проостеопоротических цитокинов, обезболивание, стимуляцию процессов репаративной регенерации и восстановление нарушенных функций тканей пародонта.

Структура дентальной биопленки такова, что она практически непроницаема для всех фармацевтических средств, для клеток, участвующих в иммуно-воспалительной ответной реакции организма, и их биологически активных веществ. Сочетание механического и химиотерапевтического воздействия на поверхность корней зубов и пародонтальные карманы позволяет достичь их максимальной деконтаминации. При ультразвуковой обработке поверхности корней зубов снимают основной массив зубных отложений, нарушается сцепление биопленки с поверхностью корня зуба, разрушается структура биопленки, достоверно снижается уровень общей обсемененности пародонтальных карманов микроорганизмами. Деконтаминация поверхности корней зубов достигается путем применения механических средств и химических препаратов и их сочетания. Разрозненные микроорганизмы на поверхности корней зубов после механической очистки чувствительны к воздействию антисептических и антибактериальных препаратов. Введение противомикробных препаратов в пародонтальные карманы позволяет достичь высокой концентрации лекарственного препарата, что в результате повышает эффективность лечения. Это позволяет охватить и такие труднодоступные места, как фуркации, инвагинации на поверхности корней зубов.

Противомикробные препараты для местной терапии тканей пародонта

По механизму действия.

Антисептические:

- хлоргексидин;
- гексетидин;
- повидон-йод;

- сангвинарин/хелеритрин;
 - перексид водорода.
- Антимикробные:
- антибиотики;
 - пенициллины (ампицилин, амоксиклав, амоксициллин);
 - цефалоспорины (цефазолин, цефтриаксон, цефотаксим);
 - макролиды (азитромицин, эритромицин);
 - тетрациклины (тетрациклин, доксициклин);
 - линкозамиды (линкомицин, клиндамицин);
 - аминогликозиды (гентамицин);
 - синтетические химиотерапевтические препараты:
 - сульфаниламиды и ко-тримоксазол;
 - нитроимидазолы (метронидазол, орнидазол);
 - фторхинолоны (левофлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин).

Местные химиотерапевтические средства могут применяться для ирригации, аппликаций, пародонтальных повязок, введения в пародонтальные карманы. Форма выпуска: растворы, ополаскиватели, гели, мази, пасты, адгезивные пленки.

В период активного лечения гингивита, генерализованного пародонтита и других инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта противомикробные препараты могут применяться как в клинике, так и самостоятельно пациентами. Следует отметить, что применение данных препаратов в домашних условиях должно проводиться только по назначению врача с четкими показаниями по применению. Перед назначением необходимо провести профессиональную гигиену полости рта, проинформировать пациента, что в случае появления жжения, болезненности, отечности в полости рта во время самостоятельного применения лекарственного препарата следует немедленно обратиться к стоматологу. Продолжительность применения в домашних условиях не должна превышать 10–14 дней.

Классификация видов терапевтического воздействия местных противомикробных препаратов

Индивидуальное применение:

- непродолжительное лекарственное воздействие (применение поддесневой ирригации лекарственными препаратами);
- продолжительное лекарственное воздействие (применение лекарственных мазей, гелей, пленок).

Профессиональное применение (в клинической практике):

- непродолжительное лекарственное воздействие (профессиональная поддесневая ирригация, инстилляционная ирригация растворов в пародонтальные карманы);
- контролируемое воздействие местных антибактериальных препаратов в поддесневом пространстве (инстилляционная ирригация лекарственных растворов, аппликация гелей, мазей, лечебные повязки, лекарственные пленки).

Антисептики – это антимикробные вещества широкого спектра действия, вызывающие денатурацию белка, они не имеют избирательного действия на микроорганизмы. Антисептики являются протеоплазматическими ядами и при всасывании оказывают токсическое воздействие. Применяются в низких концентрациях для обеззараживания кожи и слизистых оболочек, раневых поверхностей. К ним относятся препараты йода, хлора (галогеносодержащие вещества), перекись водорода (окислитель), мирамистин, хлоргексидин (катионные детергенты), настойка календулы, экстракт эвкалипта (препараты растительного происхождения). Антисептики имеют широкий спектр действия, влияют на бактерии, грибы, простейшие и вирусы. Способствуют денатурации белка, нарушают проницаемость цитоплазматической мембраны, угнетают активность ферментов, необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов.

Препараты растительного происхождения традиционно и широко применяются в пародонтологии. К ним относятся: настойка календулы, сангвинарин/хелеритрин (сангвиритрин), экстракт листьев эвкалипта шарикового (хлорофиллипт), экстракт эвкалипта прутовидного (эвкалимин). Настойка календулы действует преимущественно на грамположительную флору. Сангвинарин/хелеритрин (сангвиритрин) активен по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, дрожжеподобным и мицелиальным грибам, патогенным простейшим. Экстракт листьев эвкалипта шарикового (хлорофиллипт), содержащий смесь хлорофиллов, действует на грамположительную флору, в т. ч. на стафилококки, устойчивые к антибиотикам, нормализует окислительные процессы в тканях. Экстракт эвкалипта прутовидного (эвкалимин) оказывает бактериостатическое действие на грамположительную флору, обладает противовоспалительным эффектом.

Галогеносодержащие средства (препараты йода и хлора) вызывают денатурацию белка за счет высвобождения молекулярных галогенов, окисляют органические соединения, оказывают бактерицидное и дезодорирующее действие. При местном применении препараты йода обладают также фунгицидным, антипротозойным и спороцидным действием. Повидон-йод – йод в форме комплекса поливинилпирролидон-йода. Концентрация активного йода – 0,1–1 % оказывает антисептическое, дезинфицирующее, противогрибковое и антипротозойное действие. Блокирует аминокислотные группы клеточных белков. Имеет широкий спектр противомикробного действия. Активен по отношению к бактериям (в т. ч. кишечной палочки, золотистого стафилококка), грибам, вирусам, простейшим. Поливинилпирролидон-йод относится к йодоформам – препаратам, которые связывают йод. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно и равномерно высвобождается, оказывая бактерицидное действие на микроорганизмы. На месте применения остается тонкий окрашенный слой, который сохраняется до тех пор, пока не высвободится весь йод. Применяют в пародонтологии для инстилляций, поддесневой ирригации пародонтальных карманов. Продолжительность применения – семь дней.

Окислители (перекись водорода) отщепляют атомарный кислород, обладающий антисептическим и дезодорирующим действием. Перекись водорода оказывает местное вяжущее (противовоспалительное), прижигающее, дезодорирующее, кровоостанавливающее и отбеливающее действие. При нанесении на инфицированную поверхность перекись водорода расщепляется с образованием молекулярного кислорода, в результате образуется пена, очищающая поверхность от гноя, крови, тканевого детрита. Способность перекиси водорода выделять атомарный кислород используется по отношению к анаэробной микрофлоре.

Катионные детергенты (мирамистин, хлоргексидин) являются поверхностно-активными веществами, действуют на стенку бактерий, вызывают их гибель, оказывают бактерицидное действие. Мирамистин действует на грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы, вирусы герпеса, иммунодефицита человека, грибы, влияет на клеточный и местный гуморальный иммунный ответ, усиливая местные защитные реакции, стимулирует заживление ран. Хлоргексидин, содержащий около 27 % медленно выделяющегося активного хлора, имеет высокую антибактериальную и фунгицидную активность, является одним из наиболее широко используемых в стоматологической практике средств. При полоскании может всасываться, медленно выделяется в слюну. Активен против ряда микроорганизмов (*Treponeма spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas spp.*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Bacteroides fragilis*). К препарату низкочувствительны некоторые штаммы *Pseudomonas spp.*,

Proteus spp., а также устойчивы кислотоустойчивые формы бактерий, споры бактерий. Хлоргексидин повышает чувствительность бактерий к цефалоспорином, левомицетину, канамицину и неомицину. Хлоргексидин не рекомендуют применять совместно с препаратами йода, мылом, анионными детергентами.

В стоматологии на основе хлоргексидина изготавливаются ополаскиватели (Элюдрил), гели (Элюгель), лечебные зубные пасты (Эльгидиум). Препараты, содержащие хлоргексидин, относятся к лекарственным препаратам и применяются в соответствии с назначением врача на период до 10–14-ти дней. Ополаскиватели на основе хлоргексидина не рекомендуется использовать длительно из-за риска окрашивания зубов и развития дисбиоза в полости рта.

Существуют формы для пролонгированной локальной терапии пародонтальных карманов. Одна из наиболее популярных и эффективных форм – PerioChip – биоразлагаемая мембрана, содержащая 2,5 мг глюконата хлоргексидина. PerioChip применяется в пародонтальных карманах глубиной более 5 мм после механической очистки поверхностей корней зубов. Клинически доказаны высокая эффективность применения препарата в комплексном лечении генерализованного пародонтита и достоверное снижение глубины пародонтальных карманов на 2 мм и более по сравнению с лечением, которое включало только механическую очистку поверхностей корней зубов.

Местное применение хлоргексидина в виде дентальных адгезивных пленок широко применяется отечественными стоматологами. Дентальные пленки «Диплен-Дента Х», содержащие биглюконат хлоргексидина в количестве 0,01–0,03 мг/см², представляют собой растворимые пленки с нанесенным на поверхность фармпрепаратом. В отличие от PerioChip они применяются на поверхности десны и не подходят для введения в пародонтальный карман. Дентальная адгезивная пленка «Диплен-Дента Х» накладывается после кюретажа для местного пролонгированного введения хлоргексидина. У пациентов с высокой болевой чувствительностью с целью снятия болевого синдрома может применяться «Диплен-Дента ЛХ», содержащая гидрохлорид лидокаина в количестве 0,03–0,05 мг/см² пленки и биглюконат хлоргексидина в количестве 0,01–0,03 мг/см² пленки. Применение: после механической обработки поверхности корней зубов и кюретажа пародонтальных карманов на участок вмешательства накладывается дентальная пленка необходимого размера гидрофильной стороной. По рекомендации врача пациент может повторно наложить пленку в домашних условиях. Продолжительность применения пленок – до 7–10-ти дней.

Гексетидин (Hexetidine) – антисептический препарат широкого спектра действия, эффективен по отношению к грамположительным, грамотрицательным штаммам микроорганизмам, аэробам, анаэробам (резистентным к антибиотикам) и грибковой флоре. Химическая структура препарата аналогична структуре тиамина. Механизм действия гексетидина обусловлен нарушением метаболизма микроорганизмов путем блокирования синтеза пурина, что препятствует их размножению. Высокоэффективен по отношению к актиномицетам, стрептококкам (*Streptococcus hemolyticus*), стафилококкам (*Staphylococcus aureus*), энтерококкам, клостридиям (*Clostridium welchii*), клебсиеллам (*Klebsiella pneumoniae*), микобактериям туберкулеза (*Micobacterium tuberculosis*), пародонтопатогенам, вызывающим воспалительно-деструктивные процессы в тканях пародонта. Стафилококковая и стрептококковая инфекция пародонтальных карманов вызывает обострение генерализованного пародонтита. Поэтому препарат эффективен в предупреждении обострения заболевания.

Поддесневое снятие зубных отложений и кюретаж пародонтальных карманов, содержащих *Streptococcus hemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, является причиной транзиторной бактериемии с последующим развитием инфекционного эндокардита. Применение ополаскивателей, содержащих хлоргексидин, гексетидин, перед проведением пародонтологических вмешательств в виде ротовых ванночек снижает риск развития инфекционного эндокардита, уменьшает вирулентность патогенной микрофлоры. Анаэробная грамотрицательная микрофлора вызывает воспалительно-деструктивные процессы в тканях пародонта. Чувствительность данной микрофлоры к антисептикам обеспечивает высокий терапевтический эффект, что можно отнести к этиотропному лечению заболеваний пародонта.

Синтетические химиотерапевтические препараты.

Для местной терапии заболеваний пародонта традиционно широко применяются антибактериальные препараты. Среди антибиотиков в пародонтологии наиболее часто используют препараты на основе пенициллина (амоксиклав, амоксициллин), доксициклина, тетрациклина, офлоксацина. Местно антибиотики применяются в виде рассасывающихся адгезивных пленок с нанесенным препаратом (дентальные адгезивные пленки «Диплен-Дента» комбинированного действия). Существуют формы, не зарегистрированные в Украине, такие как *Eudragitw L* и *Eudragitw S*, *Eudragitw RL*, содержащие клиндамицин, нанесенный на целлюлоидную основу для введения в пародонтальные карманы.

Среди антибактериальных препаратов одним из наиболее часто применяемых в стоматологии является метронидазол. Метронидазол относится к нитроимидазолам. Высокоактивен по отношению к большинству облигатных (спорообразующих и неспорообразующих) грамположительных и грамотрицательных анаэробов (особенно бактериоидов, фузобактерий) и простейших (трихомонад, амоб и лямблий). Метронидазол обладает антибактериальным действием против анаэробных бактерий, вызывающих заболевания пародонта: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella recta*, *Eikenella corrodens*, *Borrelia vincenti*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Selenomonas spp.*

Механизм действия нитроимидазола обусловлен ДНК-тропным свойством препарата, имеющего пост-антибиотический эффект (в отношении анаэробов). Они захватываются микроорганизмами, и под влиянием клеточных редуктаз восстанавливается нитрогруппа, образуется высокоактивный метаболит, который взаимодействует с ДНК, вызывая конформацию, разрушение спирали и гибель микроорганизмов, чувствительных к нему. Оказывает бактерицидное действие. Метронидазол быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ (биодоступность 80–100 %) независимо от приема пищи. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 1–3 ч. Биотрансформация нитроимидазола происходит в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Были изучены фармакокинетические особенности метронидазола в стоматологии. Пациентам с генерализованным пародонтитом назначали системный прием метронидазола по 500 мг два или три раза в день в течение 2-х дней до достижения максимальной концентрации. Спустя два часа после приема последней дозы исследовали концентрацию метронидазола в крови, слюне и десневой жидкости. Были получены следующие показатели: концентрация метронидазола в крови составляла (M±SD) 14,33±6,8 мкг/мл, в слюне 15,15±7,4 мкг/мл, в десневой жидкости 12,86±7,99 мкг/мл. Метронидазол хорошо проникает в ткани пародонта из кровеносного русла, о чем свидетельствует высокий коэффициент соотношения концентрации в плазме крови и концентрации в десневой жидкости 85,78±13,17 [13].

Период полувыведения метронидазола составляет от 6 до 13 ч, он выводится из организма медленно, 65–80 % выделяется почками, около 15–22 % – с фекалиями. С осторожностью следует применять при нарушении функции печени, заболеваниях центральной и периферической нервной и кровеносной систем. Индукторы микросомальных систем печени (фенобарбитал, рифампицин) ускоряют метаболизм нитроимидазола и снижают его активность, ингибиторы этих ферментов (циметидин и др.) замедляют метаболизм и повышают активность.

Учитывая спектр активности против большинства пародонтопатогенов, в стоматологии метронидазол в основном применяется для местной терапии. Локальное применение метронидазола позволяет использовать минимальное количество препарата для достижения высоких концентраций, снижает проявление побочных реакций и эффектов, связанных с системным введением [5]. После введения в пародонтальные карманы препарата, содержащего бензоат метронидазола, из него постепенно выделяется метронидазол, который обеспечивает высокую концентрацию препарата (около 24-х часов). Многочисленные клинические исследования показали, что комбинирование механической очистки поверхности и сглаживания корней зубов и применение метронидазола (гель, содержащий 25% бензоат метронидазола) более эффективно по сравнению с группой лечения без химиотерапевтического сопровождения [6, 7]. Применение метронидазола в комплексном пародонтологическом лечении способствовало уменьшению глубины пародонтальных карманов и повышению уровня зоны прикрепленной десны. Эффект подерживался в течение девяти месяцев после лечения [7].

Обоснования применения препаратов на основе комбинации метронидазола и хлоргексидина в пародонтологическом лечении

Современные принципы доказательной медицины указывают на необходимость применения в клинической практике лишь тех лекарственных препаратов и клинических протоколов лечения, эффективность которых доказана различными исследованиями, выполненными в соответствии с международными требованиями и стандартами. За последние годы проведен ряд масштабных исследований, результаты которых изложены в специализированных международных изданиях.

Perinetti G. et al. провели клинико-микробиологические исследования эффективности применения антимикробных и антисептических препаратов у больных генерализованным пародонтитом [9]. Был выполнен сравнительный анализ применения 1 % геля хлоргексидина, 1 % геля метронидазола (субгингивальное введение препарата) и плацебо в комплексе с механической обработкой поверхности корней зубов, сглаживания поверхности корней зубов при первичном пародонтологическом лечении по методике одномоментной деконтаминации полости рта. Применение химиотерапевтических препаратов в сочетании с механической обработкой полости рта достоверно уменьшало кровоточивость десен при зондировании, способствовало уменьшению глубины пародонтальных карманов и показателя клинического прикрепления десен. Отдаленные результаты клинического исследования (спустя 180 дней) продемонстрировали достоверное улучшение показателя клинического прикрепления десен в группах, где применяли метронидазол ($p < 0,05$) и хлоргексидин ($p < 0,01$), по сравнению с исходным состоянием. В группе контроля, где применяли только механическую обработку поверхностей корней зубов, спустя 180 дней не выявили достоверных изменений клинических показателей состояния тканей пародонта, что свидетельствовало о хронизации и прогрессировании патологических процессов в тканях пародонта, реколонизации микрофлоры пародонтальных карманов. Микробиологи-

ческие исследования эффективности данных химиотерапевтических препаратов продемонстрировали их высокую эффективность по отношению к *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* and *V. parvula*. Отдаленные результаты исследования спустя 90 дней продемонстрировали высокую эффективность химиотерапевтических препаратов по отношению к пародонтопатогенам: 1 % гель метронидазола был высокоэффективен по отношению к *P. Gingivalis*, 1% гель хлоргексидина – к *A. Actinomycetemcomitans*. Достоверное снижение образования *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus costellatus*, *Streptococcussanguis*, *Peptostreptococcuspp.*, *Capnocytophaga*, *Veillonella parvula* в пародонтальных карманах отмечено спустя 90 дней после пародонтологического лечения как в группе пациентов с метронидазолом, так и с хлоргексидином. Отмечены высокая чувствительность к хлоргексидину и отсутствие реколонизации в пародонтальных карманах *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*. Вместе с тем отдаленные результаты микробиологического исследования (спустя 90 дней) продемонстрировали отсутствие достоверных различий в микробном пейзаже до и после лечения в группе контроля, за исключением *Eubacterium lentum*, *Fusobacterium mortiferum*, *Streptococcus mitis*, *S. sanguis*, уровень обсемененности которыми был достоверно ниже.

Полученные результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность поддесневого применения 1 % геля метронидазола и 1 % геля хлоргексидина при пародонтологическом лечении больных генерализованным пародонтитом. Отдаленные клинические и микробиологические результаты исследования продемонстрировали достоверное улучшение клинических параметров тканей пародонта в группах, где механическое снятие зубных отложений и полировка поверхности корней зубов сочетались с химиотерапевтическими препаратами, по сравнению с группой пациентов, у которых проводили только механическую обработку поверхности корней зубов. Отдаленные микробиологические результаты исследования продемонстрировали достоверно более высокую реколонизацию микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов, у которых местно не применяли лекарственные препараты, и достоверно более низкую контаминацию микроорганизмами пародонтальных карманов в группах, где местно применяли химиотерапевтические препараты. Хлоргексидин и метронидазол высокоэффективны по отношению к таким пародонтопатогенам, как *Actinomyces israelii*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *P. gingivalis*, *P. melaninogenica*, *P. micros*.

В Великобритании также было проведено мультицентровое исследование эффективности локального применения метронидазола в комплексном лечении генерализованного пародонтита [10]. Механическая очистка и полировка поверхности корней зубов в сочетании с применением 25 % геля метронидазола (Elyzol) способствовала достоверному уменьшению кровоточивости десен, глубины пародонтальных карманов и клиническому прикреплению десен. Отдаленные результаты (спустя 9 мес. после лечения) продемонстрировали уменьшение глубины ПК в среднем на 1 мм в группе больных, у которых проводили только механический дебридемент, по сравнению с пациентами, в лечение которых включали метронидазол, – уменьшение ПК в среднем на 1,5 мм. Полученная разница в результатах лечения составила $0,5 \pm 0,6$ мм (95 % С.И. – 0,4–0,6 мм). Полученные результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность применения комплексного механического и химиотерапевтического воздействия на ткани пародонта при пародонтологическом лечении.

Проведенное в Германии рандомизированное исследование также подтвердило более высокие результаты пародонтологического лечения, которое сочетало поквартанное снятие зубных отложений, полировку поверхности корней зубов и локальное применение метронидазола [11].

Многие исследования посвящены сравнительному анализу различных противомикробных препаратов, применяемых локально после снятия зубных отложений и полировки поверхностей корней зубов. В исследованиях Kipane и Radvar (1999) зарегистрирована достоверно более высокая эффективность применения тетрациклиновых нитей (уменьшение глубины ПК в среднем на 1,38 мм), миноциклина (уменьшение глубины ПК в среднем на 1,10 мм), 25 % геля метронидазола (уменьшение глубины ПК в среднем на 0,93 мм) по сравнению с группой контроля, в которой проводили только механическую обработку поверхностей корней зубов (уменьшение глубины ПК в среднем на 0,71 мм) [12].

Мета-анализ, проведенный Pavia M et al. на основании двенадцати исследований, соответствующих международным требованиям, показал эффективность локального применения метронидазола в качестве сопровождающей традиционной механической терапии у пациентов с хроническими заболеваниями пародонта [14]. Клинически значимое уменьшение глубины пародонтальных карманов при комбинации механической очистки поверхности и сглаживания поверхностей корней зубов и метронидазола наблюдалось во всех случаях с пародонтальными карманами – более 4 мм (с 0,38 мм на 8 недель до 0,6 мм на 12 недель), тогда как при первоначальной глубине ПК ≥ 5 мм значимое среднее снижение наблюдалось с 12-й недели (с 0,29 до 0,48 мм при 24 и 36-ти неделях соответственно). Мета-анализ, проведенный Sgolastra F. et al. (согласно Cochrane Collaboration и PRISMA), включал анализ результатов исследования шести научных публикаций. Их анализ показал, что комбинирование пародонтологического лечения с применением метронидазола продемонстрировало достоверное уменьшение глубины ПК (MD 0,18; 95 % ДИ 0,09–0,28, $p < 0,05$) и увеличение клинического прикрепления уровня десны (MD, 0,10, 95 % ДИ 0,08–0,12, $p < 0,05$) [15].

Комбинация хлоргексидина и метронидазола для местного применения в комплексном лечении заболеваний пародонта оказывает эффективное противомикробное действие на микрофлору пародонтальных карманов, пародонтопатогены.

В данный момент на украинском рынке для применения в стоматологии представлены следующие препараты, содержащие метронидазол: Метрогил Дента (заявитель ООО «Джонсон и Джонсон Украина», производитель Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия), Дентагель («Фитофарм», Донецк).

Метрогил Дента® – противомикробный комбинированный препарат для комплексного лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта. Это лекарственный препарат в виде геля для десен для местного применения в полости рта. Выпускается в тубах по 20 г. Эффективность препарата обусловлена наличием двух антибактериальных компонентов – метронидазола (1 г/100 г) и хлоргексидина (50 мг/100 г). При местном применении препарата концентрация метронидазола в области места нанесения значительно выше, чем при пероральном применении, а уровень системной абсорбции метронидазола при местном применении значительно ниже, чем таковой при пероральном.

Метронидазол – производное нитроимидазола, который оказывает противопаразитарное и антибактериальное действие. Активен против анаэробных бактерий, вызывающих болезни пародонта: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella denticola*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella recta*, *Eikenella corrodens*, *Borrelia vincenti*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Selenomonas spp.* Минимальная ингибирующая концентрация метронидазола для анаэробных бактерий – < 1 мкг/мл. Хлоргексидин – антисептик бактерицидного действия, активен

по отношению к грамотрицательным и грамположительным микроорганизмам, а также дрожжам, дерматофитам и липофильным вирусам.

Показания к применению

Для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки ротовой полости:

- катаральный, гипертрофический гингивит, острое и хроническое течение;
- острый язвенно-некротический гингивит Венсана;
- генерализованный пародонтит, хроническое и обострившееся течение;
- травмы слизистой оболочки полости рта, вызванные зубными протезами;
- альвеолит (воспаление лунки после удаления зуба);
- для профилактики обострений хронического гингивита и пародонтита.

Применяют препарат у взрослых и детей старше 14-ти лет. Форма препарата в виде геля позволяет легко и атравматично вводить его в глубокие пародонтальные карманы, тем самым добиваясь необходимого времени экспозиции. Применение антибактериальных и антисептических препаратов ни в коей мере не отменяет необходимость применения традиционной механической обработки. В случае проглатывания избытка хлоргексидина при его местном применении в составе стоматологического геля в ЖКТ абсорбируется около 1 % дозы, попавшей в желудок. Хлоргексидин не аккумулируется в организме и метаболизируется минимально.

При местном применении Метрогил Дента® риск развития системных побочных эффектов незначителен, возможны побочные эффекты в полости рта – жжение в месте нанесения, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница)

Противопоказаниями к применению Метрогил Дента® являются повышенная чувствительность к метронидазолу, хлоргексидину, производным нитроимидазола и другим компонентам препарата; детский возраст до 14-ти лет.

Исследования, проведенные на кафедре терапевтической стоматологии НМУ им. А.А. Богомольца, показали высокую эффективность применения Метрогил Дента® в комплексном лечении катарального гингивита и генерализованного пародонтита первой степени. Отмечалось улучшение микробного пейзажа зубной бляшки: уменьшился процент лиц с простейшими (до 4,3 %), единичные дрожжеподобные грибы выявлялись у 17,1 % пациентов (по сравнению с 50,2 % в начале), численность веретенообразных и спирохет уменьшилась в два раза [16, 17].

Применение Метрогил Дента®

в комплексном лечении заболеваний пародонта

1. Лечение острого катарального гингивита и хронического катарального гингивита

Профессиональное применение в клинической практике. После ультразвуковой обработки поверхностей зубов, полировки циркулярными щеточками орошение полости рта растворами антисептиков (0,05 % р-р хлоргексидина), аппликация геля Метрогил Дента® на десны, продолжительность 30 мин.

Индивидуальное применение. После вечерней индивидуальной гигиены полости рта – чистка зубов зубными пастами, обладающими антибактериальными свойствами, интердентальная гигиена с применением интердентальных зубных щеток (ершиков), флоссов, применение ирригатора с раствором антисептика (0,05 % р-р хлоргексидина, ополаскиватель для полости рта, содержащий активные компоненты эфирных масел – Листерин), нанесение геля «Метрогил Дента®» на поверхность десен, продолжительность 30 мин. В течение одного часа не ополаскивать полость рта. Курсовое лечение – 10 дней.

2. Лечение генерализованного пародонтита

Профессиональная гигиена полости рта у больных генерализованным пародонтитом. Профессиональное применение в клинической практике. После ультразвуковой обработки поверхностей зубов, полировки циркулярными щеточками орошение полости рта растворами антисептиков (0,05 % р-р хлоргексидина), аппликация геля «Метрогил Дента®» на десны в течение 30 мин.

Индивидуальное применение. После вечерней индивидуальной гигиены полости рта – чистка зубов зубными пастами, обладающими антибактериальными свойствами, интердентальная гигиена с применением интердентальных зубных щеток (ершиков), флоссов, применение ирригатора с раствором антисептика (0,05 % р-р хлоргексидина, ополаскиватель для полости рта, содержащий активные компоненты эфирных масел – Листерин), нанесение нанесения геля «Метрогил Дента®» на поверхность десен, продолжительность 30 мин. В течение одного часа не ополаскивать полость рта. Курсовое лечение – 10 дней.

3. Консервативное лечение заболеваний пародонта

Профессиональное применение в клинической практике. После механической очистки поверхности зубов ультразвуковым скейлером полировка поверхности зубов кюретами Грейси, медикаментозная обработка растворами антисептиков (0,05 % р-р хлоргексидина). Кюретаж пародонтальных карманов с применением универсальных кюрет, медикаментозная обработка растворами антисептиков (0,05 % р-р хлоргексидина, 3 % р-р перекиси водорода). Поддесневая ирригация растворами антисептиков (0,05 % р-р хлоргексидина), медикаментозная обработка гелем «Метрогил Дента®» пародонтальных карманов, аппликация на десны, продолжительность 30 мин. В течение одного часа не ополаскивать полость рта. Курсовое лечение – 7–10 дней.

Индивидуальное применение. После вечерней индивидуальной гигиены полости рта – чистка зубов с зубными пастами, обладающими антибактериальными свойствами, интердентальная гигиена с применением интердентальных зубных щеток (ершиков), применение ирригатора с раствором антисептика (0,05 % р-р хлоргексидина, ополаскиватель для полости рта, содержащий активные компоненты эфирных масел – Листерин), нанесение геля «Метрогил Дента®» на поверхность десен, продолжительность 30 мин. В течение одного часа не ополаскивать полость рта.

4. Применение при хирургическом лечении заболеваний пародонта

Профессиональное применение в клинической практике. После проведения хирургических вмешательств на тканях пародонта, антисептическая обработка (р-р хлоргексидина, перекиси водорода), медикаментозная обработка гелем «Метрогил Дента®» пародонтальных карманов, аппликация на десны, продолжительность 30 мин.

Индивидуальное применение. После вечерней индивидуальной гигиены полости рта – чистка зубов (зубные щетки с мягкой щетиной) зубными пастами, обладающими антибактериальными свойствами, применение ирригатора (низкая интенсивность ирригации) с раствором антисептика (0,05 % р-р хлоргексидина, – ополаскиватель для полости рта, содержащий активные компоненты эфирных масел – Листерин), аккуратно проводить ирригацию в зоне хирургического вмешательства во избежание расхождения швов), гель для десен «Метрогил Дента®» нанести на поверхность десен, зону хирургического вмешательства, продолжительность – 30 мин. В течение одного часа не ополаскивать полость рта.

Выводы

Клинические выводы и практические рекомендации:

1. *Клинический вывод.* Местное применение противомикробных препаратов в сочетании с механической обработкой поверхностей зубов уменьшает кровоточивость десен, способствует достоверному снижению глубины пародонтальных карманов по сравнению с пациентами, протокол лечения заболеваний пародонта которых включал только механическую очистку поверхности корней зубов.
Практические рекомендации. В комплексном лечении заболеваний пародонта необходимо сочетать механическую обработку поверхности зубов и корней с медикаментозной обработкой в виде ирригации, инстилляций, аппликации растворов и гелей с противомикробным действием.
2. *Клинический вывод.* Антибактериальные препараты воздействуют на пародонтопатогенные микроорганизмы, стафилококки и стрептококки и другие патогенные микроорганизмы, достоверно уменьшают микробную обсемененность пародонтальных карманов, что способствует уменьшению воспалительных явлений в тканях пародонта.
Практические рекомендации. Локальные противомикробные препараты эффективны по отношению к культурам микроорганизмов, способствующих развитию заболеваний пародонта. Вместе с тем на микробный биофильм данные препараты практически не действуют. Поэтому применение противомикробных препаратов возможно после механической обработки поверхности зубов и корней, когда механически разрушен дентальный биофильм и элиминирован основной массив микроорганизмов пародонтальных карманов и на поверхности корней зубов находятся разрозненные микроорганизмы, которые чувствительны к данным препаратам.
3. *Клинический вывод.* Отдаленные результаты лечения (6, 9, 12 мес.) заболеваний с применением локальных противомикробных препаратов свидетельствуют о достоверном уменьшении глубины пародонтальных карманов, усилении клинического прикрепления десны по сравнению с пациентами, протокол лечения заболеваний пародонта которых включал только механическую очистку поверхности корней зубов.
Практические рекомендации. Консервативные методы лечения заболеваний пародонта у пациентов с глубиной пародонтальных карманов менее 6 мм с применением локальных противомикробных препаратов достоверно улучшают клинические показатели состояния тканей пародонта и могут быть более эффективными по сравнению с хирургическими методами лечения.
4. *Клинические выводы.* Эффективность локальных противомикробных препаратов обусловлена воздействием на основные пародонтопатогены (их культуры) и зависит от:
 - а) количества микроорганизмов (при большом скоплении микроорганизмов наблюдается иннокуляционный эффект, при котором препараты малоэффективны по отношению к микробному биофильму и высокоактивны по отношению к разрозненным микроорганизмам),
 - б) экспозиции лекарственного препарата (продолжительностью воздействия лекарственного препарата на ткани пародонта),
 - в) места введения (более высокая эффективность лекарственных препаратов достигается при введении в пародонтальные карманы).*Практические рекомендации.* Применение препаратов без предварительной профессиональной гигиены полости рта, механическая обработка поверхности

зубов и корней менее эффективны, поскольку данные препараты малоактивны по отношению к микробному биофильму. Более эффективно введение препаратов в пародонтальные карманы, где наблюдается скопление пародонталопатогенных микроорганизмов, с экспозицией в течение 30 мин.

5. **Клинические выводы.** Безопасность локальных противомикробных препаратов обусловлена строгим соблюдением показаний к применению, продолжительностью лечения. Терапия заболеваний пародонта с применением противомикробных препаратов составляет 10–14 дней. Более длительное применение данных препаратов способствует развитию

дисбиотических изменений в полости рта. Локальные противомикробные препараты относятся к группе лекарственных препаратов и применяются только для лечения и не могут применяться как средство ежедневного ухода за полостью рта.

Практические рекомендации. Применение данных препаратов показано при проведении стоматологических манипуляций у больных с заболеваниями пародонта. Назначение и применение препарата в домашних условиях возможны под наблюдением врача-стоматолога с проведением инструктажа пациента о методах применения препаратов и продолжительности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., Заболевания пародонта. – Киев: Здоровье. – 2000. – 464 с.
2. Феде Питер, Вернино Артур, Грей Джон. Пародонтологическая азбука. – Москва. – 2003.
3. Мюллер Х.П. Пародонтология. – Москва. – 2004.
4. Г.М. Барер, Е.В. Зорян. Рациональная фармакотерапия в стоматологии. – Москва: Литера. – 2006.
5. Magnusson I. The use of locally-delivered metronidazole in the treatment of periodontitis. Clinical results // J. Clin. Periodontol. – 1998; 25: 959–963.
6. Stelzel M., Flore's-de-Jacoby L. Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planning // J. Clin. Periodontol. – 2000; 27: 447–452.
7. Griffiths G.S., Smart G.J., Bulman J.S., Weiss G., Shrowder J., Newman H.N. Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel // J. Clin. Periodontol. – 2000; 27: 910–917.
8. Большаков И.Н., Солнцев А.С., Майгуров А.А., Старостенко Т.Д. Сравнительный анализ эффективности лечения хронического катарального гингивита гелевыми композициями, содержащими метронидазол.
9. Perinetti G., Paolantonio M., Cordella C., D'Ercole S., Serra E., Piccolomini R. Clinical and microbiological effects of subgingival administration of two active gels on persistent pockets of chronic periodontitis patients // J. Clin. Periodontol. – 2004; 31: 273–281.
10. Griffiths G.S., Smart G.J., Bulman J.S., Weiss G., Schrowder J., Newman H.N. Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel // J. Clin. Periodontol. – 2000; 27: 910–917.
11. Stelzel M., Flore's-de-Jacoby L. Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planning // J. Clin. Periodontol. – 2000; 27: 447–452.
12. Kinane D.F., Radvar M.A. Sixmonth comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets // Journal of Periodontology. – 1999. – 70, 1–7.
13. Pahkla E.R., Koppel T., Saag M., Pahkla R. Metronidazole concentrations in plasma, saliva and periodontal pockets in patients with periodontitis // J. Clin. Periodontol. – 2005; 32: 163–166.
14. Pavia M., Nobile C.G., Bianco A., Angelillo I.F. Meta-analysis of local metronidazole in the treatment of chronic periodontitis // J. Periodontol. – 2004, Jun; 75 (6): 830–8.
15. Sgolastra F., Severino M., Petrucci A., Gatto R., Monaco A. Effectiveness of metronidazole as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis // Journal of Periodontal Research. – 2013: epub.
16. Сидельникова Л.Ф., Скибицкая Е.А., Дудникова М.О. Пути повышения эффективности превентивного лечения и профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта // Современная стоматология, 2010. – N 2. – С. 49–51.
17. Антоненко М.Ю., Сидельникова Л.Ф., Дудникова М.О. Эффективность включения этиотропных препаратов в комплексную гигиену полости рта на ранних этапах развития заболеваний пародонта // Современная стоматология, 2010. – N 1. – С. 49–52.

Клінічна та мікробіологічна ефективність місцевих протимікробних та антисептичних препаратів при лікуванні захворювань пародонту

І.П. Мазур, Н.А. Бахшутова, Д.М. Ставська

Резюме. У статті представлено огляд даних літератури про застосування місцевих антибактеріальних та антисептичних препаратів у стоматології. Представлено дані результатів клінічних досліджень препаратів, що застосовуються в комплексному лікуванні захворювань пародонту. Клінічна ефективність застосування лікарських препаратів для місцевого лікування у стоматології обґрунтовано даними клініко-лабораторних, експериментальних досліджень і даних мета-аналізу ефективності та безпечності застосування препаратів на основі метронідазолу та хлоргексидину в комплексному лікуванні захворювань пародонту. Представлено також показання до застосування гелю для ясен «Метрогіл Дента®», даються рекомендації та схеми застосування в комплексному лікуванні пародонту.

Ключові слова: генералізований пародонтит, лікарські препарати комплексної дії для місцевого лікування з антибактеріальними та антисептичними властивостями, метронідазол, хлоргексидин.

Clinical and microbiological effectiveness of application of local antimicrobial and antiseptic preparations during the treatment of periodontal diseases

I. Mazur, N. Bakshutova, D. Stavskaya

Summary. In the article the review of literature data on the use of local antibacterial and antiseptic preparations in dentistry is shown. The data on the results of clinical examinations of antibacterial preparations used in the complex treatment of periodontal disease are presented. The clinical efficacy of the use of medical preparations for local treatment in the dentistry substantiated by clinical and laboratory data, experimental studies and meta-analysis data on the effectiveness and safety of the use of preparations based on metronidazole and chlorhexidine in the complex treatment of periodontal diseases. Indications for use of «Metrogil Denta®» gel for gums is presented, recommendations and schemes for use in the complex treatment of periodontal diseases are given out.

Key words: generalized periodontitis, medical preparations of the complex action for local application with antibacterial and antiseptic effect, metronidazole, chlorhexidine.

І.П. Мазур – професор, д-р мед. наук, НМАПО ім. П.Л. Шутика.

Н.А. Бахшутова – НМАПО ім. П.Л. Шутика.

Д.М. Ставська – НМАПО ім. П.Л. Шутика.

Адрес: г. Київ, ул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шутика. Тел.: (38 044) 486-00-22.

Знову у продажі!



Метрогіл Дента® – «ШВИДКА ДОПОМОГА»* для порожнини рота

- Діє на причину запалення – патогенні мікроорганізми**
- Застосовується при інфекційно-запальних захворюваннях порожнини рота**

* Під швидкою допомогою – слід розуміти: а) зникнення кровоточивості та болочастості ясен у більшості хворих на гінгівіт через 3 дні використання гелю Метрогіл Дента® (Лікування та профілактика хвороб пародонта. Грудьов О.І. // Consilium provisorum. – № 6. – Том 1. – 2001); б) загибель усієї патогенної мікрофлори в пародонтальних карманах після 30-хвилинної експозиції лікарського засобу Метрогіл Дента® (Мельничук Г.М., Рожко М.М., Заверба Л.В. / Гінгівіт, пародонтит, пародонто: особливості лікування. Навч. посібник. – Івано-Франківськ, 2011. – С. 130).

** Відповідно до Інструкції для медичного застосування. Фармакологічні властивості. Метрогіл Дента® – стоматологічний гель для ясен – протимікробний препарат для комплексного лікування і профілактики деяких інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. Показання до застосування. Катаральний, гіпертрофічний гінгівіт, гострий та хронічний пародонтит. Гострий виразково-некротичний гінгівіт (гінгівіт Венсана). Генералізований пародонтит, хронічний та загострений перебіг. Травма слизової оболонки порожнини рота, спричинена зубними протезами. Альвеоліт (запалення лунки після виділення зуба). Для профілактики загострень хронічного гінгівіту та пародонтиту. Протипоказання. Пдвищена чутливість до метронідазолу, хлоргексидину, а також похідних нітроїмідазолу та будь-яких компонентів, що входять до складу препарату. Дітячий вік до 14 років. Особливі застереження. Не слід застосовувати препарат у період вагітності. На період лікування препаратом слід припинити годування груддю. Застосування препарату в зазначеній дозі не впливає на керування транспортними засобами або роботу з потенційно небезпечними механізмами. Не рекомендується призначати препарат дітям віком до 14 років. Після місячного застосування Метрогіл Дента® ризик розвитку системних побічних явищ незначний, однак можуть спостерігатись металевий присмак у роті, головний біль, печіння у місці нанесення, алергічні реакції (шкірні висипи, свербіж, кропив'ячка), одиничний випадок ангіоневротичної реакції (набряк повік). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ. Р. п. МОЗ України № УА/2871/01/01 від 17.03.2010 дійсно до 17.03.2015 р. Препарат Метрогіл Дента®. Діючі речовини: метронідазолу бензоат, хлоргексидину гліколат; 1 грам гелю містить: метронідазолу бензоату 16 мг, у перерахуванні на метронідазол – 10 мг; розчин хлоргексидину гліколату (20%) 2,5 мг, у перерахуванні на хлоргексидину гліколат – 0,5 мг; допоміжні речовини: сахарин, натрію гідроксид, динатрію едват, левоментол, пропілентиколь, карбомер 940, вода очищена. Лікарська форма: гель для ясен. Випускається без рецепта. Виробник «Юнік Фармасьютикал Лабораторі» (відділення фірми «Дік. Б. Кемікалс енд Фармасьютикалс Лтд.»). Діянка №304-308, GIDC Індустріал Естейс, Панолі – 394 116, округ Бхарук, Індія. Додаткова інформація надається за вимогою. ТОВ «Джонсон І Джонсон Україна»: 01030, м. Київ, вул. Б. Хмельницького, 19-21. Тел. (044) 498-08-88. Інформація підготовлена 22.01.2014 р.