

Ефективність та безпечність засобів догляду за порожниною рота

Резюме. У статті подано класифікацію основних антисептичних хіміотерапевтичних активних речовин, що використовуються в засобах індивідуальної гігієни для догляду за порожниною рота. Проведено аналіз ефективності та безпечності активних інгредієнтів зубних паст та ополіскувачів. Наведений аналіз літературних джерел щодо клінічної ефективності застосування комбінації амінофториду з фторидом олова в превенції утворення зубного нальоту та запальних процесів ротової порожнини.

Ключові слова: індивідуальна гігієна порожнини рота; зубна паста; ополіскувачі; активні хіміотерапевтичні інгредієнти для зменшення зубного нальоту та гінгівіту

Мікрофлора порожнини рота найчастіше є причиною розвитку основних стоматологічних хвороб. Мікроорганізми в порожнині рота зосереджені в біоплівці, що є середовищем їх життєдіяльності і виживання. Біоплівка — це спеціалізована бактеріальна екосистема, що забезпечує життєздатність, збереження мікроорганізмів, які входять до її складу, і збільшення загальної популяції [1, 2]. При накопиченні нальоту у великій кількості і з появою в біоплівці патогенної мікрофлори розвиваються імунозапальні реакції [3]. Надмірна реакція організму людини на мікробну біоплівку викликає стоматологічні захворювання, такі як гінгівіт, пародонтит. Золотим стандартом руйнування та видалення мікробних біоплівок є поєднання механічного видалення нальоту з ефективним та безпечним хіміотерапевтичним впливом на мікроорганізми [1, 2].

Відповідно до матеріалів XI Європейського семінару з питань пародонтології «Ефективна профілактика хвороб пародонта та періімплантитів» та рекомендацій Європейської федерації пародонтології для запобігання виникненню або рецидиву захворювань тканин пародонта застосування лише одного механічного контролю мікробної біоплівки недостатньо [8]. Для щоденного контролю утворення мікробної біоплівки в порожнині рота використовують хіміотерапевтичні активні речовини в засобах догляду за порожниною рота. Активні хіміотерапевтичні інгредієнти зубних паст та

ополіскувачів впливають на ступінь мікробного обсіменіння порожнини рота, модуляцію імунної відповіді організму людини, підвищені рівні прозапальних та проостеопоротичних медіаторів імунної відповіді, модифікують структурні компоненти мікробної біоплівки [8].

За лікувально-профілактичними ефектами активних компонентів засоби догляду за порожниною рота поділяють:

- на карієс-профілактичні;
- протизапальні;
- такі, що запобігають утворенню зубного каменю;
- зменшують гіперестезію твердих тканин зубів;
- відбілюючі;
- такі, що зменшують явища галітозу.

Термін «протимікробний» використовують для активних хіміотерапевтичних інгредієнтів засобів догляду за порожниною рота, що вбивають мікроорганізми або сповільняють чи пригнічують їх розвиток [4, 5]. Протимікробні активні хіміотерапевтичні речовини повинні мати такі якості: бути ефективними проти певних патогенів, не викликати надмірного зростання інших видів мікроорганізмів (не спричиняти розвитку суперінфекції), не сприяти формуванню резистентності мікрофлори, а також мати пролонговану дію та бути нетоксичними для тканин порожнини рота [4, 5].

Хіміотерапевтичні речовини (активні інгредієнти), що запобігають утворенню мікробної біоплівки [4, 5]:

— антисептики — мають широкий спектр протимікробної дії, запобігають розмноженню мікроорганізмів зубного нальоту;

— антибіотики — гальмують розвиток певної групи мікроорганізмів зубного нальоту;

— ферменти — однокомпонентні або комбіновані, що здатні змінювати активність зубних бляшок;

— неферментативні модифікуючі речовини — змінюють структуру та метаболічну активність мікробного нальоту;

— антиадгезивні речовини — сповільнюють прикріплення мікроорганізмів до поверхні пелікулю, гальмують утворення зубного нальоту.

Класифікація антисептичних хіміотерапевтичних активних речовин засобів догляду за порожниною рота за хімічним складом [4, 5]:

— сполуки фенолу: фенол, тимол, евкалиптол, ментол;

— амонієві сполуки: цетилпіридину хлорид, бензалконію хлорид;

— окисники: пероксиди, перборати;

— екстракти лікарських рослин: сангвінарин;

— біс-бігуаніди: хлоргексидин;

— біс-піридини: октенідин;

— піримідини: гексетидин;

— галогенвімісні: йодин, йодоформ, фториди;

— солі важких металів: цинку, міді, олова.

З метою врегулювання використання хіміотерапевтичних агентів у безрецептурних засобах догляду за порожниною рота у 1986 році Американською асоціацією стоматологів затверджені нормативні документи. У 1990 році агентством Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США — Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA), що відповідає за регуляцію та нагляд за безпечністю харчових продуктів, біологічно активних добавок, ліків, вакцин, медичних приладів, ветеринарної продукції та косметики, створено Федеральний реєстр активних речовин засобів догляду за порожниною рота. А у 1995 році цим управлінням затверджено Монографію (регуляторний документ) з активних інгредієнтів безрецептурних лікарських засобів, що використовуються для профілактики і лікування основних стоматологічних хвороб [4, 5].

Згідно з вимогами Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, усі активні інгредієнти засобів догляду за порожниною рота мають бути внесені до Фармакопеї США або Національного формуляру, а їх застосування має бути обґрунтовано достатньою кількістю проведених клінічних досліджень з безпечності та ефективності.

Американською асоціацією стоматологів створені вказівки щодо розробки дизайну клінічних випробувань для оцінки безпечності та ефективності хіміотерапевтичних агентів і їх відповідності рекомендаціям програми затвердження засобів для зменшення зубно-

го нальоту та запобігання розвитку гінгівіту та пародонтиту. Всесвітньою федерацією стоматологів у 1999 році розроблені рекомендації щодо ефективності засобів догляду за порожниною рота [4, 5].

Вивчення безпечності засобів догляду за порожниною рота

Перед вивченням клінічної ефективності активних речовин засобів догляду за порожниною рота проводять доклінічні дослідження на експериментальних тваринах та клінічні — на добровольцях [4, 5].

Токсикологічні дослідження передбачають визначення та оцінку токсичних ефектів хіміотерапевтичних активних речовин, розвитку побічних ефектів, у тому числі і рецептури засобу; дослідження мутагенної та канцерогенної дії активних інгредієнтів засобів догляду за порожниною рота; вивчення впливу на смакові відчуття, розвиток печіння на слизових оболонках, забарвлення тканин порожнини рота та інших характерних ознак.

Вивчення впливу активних інгредієнтів засобів догляду *на м'які тканини порожнини рота* передбачає вивчення ймовірності розвитку вторинної інфекції на слизовій оболонці порожнини рота, кандидозу, утворення виразок.

Вивчають вплив на тверді тканини зубів, оцінюють зміни забарвлення (кольору), розвиток гіперестезії, утворення ерозій.

Проведення мікробіологічних досліджень передбачає вивчення впливу на патогенну, опортуністичну й іншу мікрофлору порожнини рота, моніторинг цих змін. Протягом 6 місяців вивчення безпечності засобів догляду за порожниною рота проводять мікробіологічні дослідження таких основних мікроорганізмів, як *Actinomyces viscosus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Streptococcus mutans*, *Candida species and gram-negative, enteric rods*.

При проведенні мікробіологічної оцінки зубного нальоту визначають загальну кількість мікробних бляшок, реєструють зміни мікробного балансу під дією хіміотерапевтичних агентів, оцінюють можливий негативний вплив на тканини ротової порожнини. Мають бути наведені докази щодо можливості розвитку стійкості мікроорганізмів при використанні засобу, визначена мінімальна інгібуюча концентрація діючої речовини.

Вивчення ефективності активних інгредієнтів засобів догляду за порожниною рота

Для обґрунтування ефективності активних інгредієнтів у зменшенні запальних процесів у порожнині рота, тканинах пародонта проводять не менше ніж два незалежних 6-місячних клінічних плацебо-контрольованих дослідження із затвердженим дизайном і протоколом. Ефективність хіміотерапевтичної активної речовини має бути підтверджена клінічними, мікробіологічними та статистичними методами дослідження [4, 5].

Клінічні дослідження проводять відповідно до затвердженого протоколу дослідження, визначаються індекси утворення зубного нальоту, кровоточивості ясен, вивчається активність запальних процесів, клінічних проявів гінгівіту. Визначаються критерії оцінки стану тканин пародонта до та після використання засобу догляду за порожниною рота.

Статистичні дослідження: за результатами статистичного аналізу ефективність підтверджено, якщо вірогідно зменшуються ($P < 0,05$) запальні процеси, індекси утворення зубного нальоту, кровоточивості ясен, клінічні прояви гінгівіту (не менше ніж на 15 % та порівняно з плацебо-контролем — на 20 %) через 6 місяців дослідження.

Оцінка мікробного нальоту: вивчаються якісні та кількісні показники зубного нальоту, його патогенність, здатність викликати хвороби в порожнині рота. Вимірювання зубного нальоту повинно продемонструвати кількісне зменшення бляшок або зменшення їх патогенності.

Визначення ймовірного механізму дії активного інгредієнта: за результатами досліджень має бути наведено ймовірний механізм дії на мікробну біоплівку, зубний наліт та лікувальний ефект на тканини пародонта, слизову оболонку порожнини рота.

Класифікація активних діючих речовин засобів догляду за порожниною рота

Підкомітетом з питань зубного нальоту Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів запропоновано класифікувати активні діючі речовини безрецептурних препаратів за безпечністю та ефективністю. За результатами численних клінічних досліджень з вивчення засобів догляду за порожниною рота активні речовини розділяють на три категорії за безпечністю і ефективністю [6].

Класифікація безрецептурних активних інгредієнтів засобів догляду за порожниною рота щодо їх безпечності та ефективності

Категорія I. Активні інгредієнти зменшують утворення зубного нальоту і сприяють профілактиці гінгівіту, їх ефективність підтверджена достатньою кількістю досліджень (ефективність є загальновищаною).

Категорія II. Активні інгредієнти зменшують утворення зубного нальоту та сприяють профілактиці гінгівіту, але їх ефективність не підтверджена достатньою кількістю досліджень (ефективність не є загальновищаною).

Категорія III. Активні інгредієнти недостатньо вивчені, наведені дослідження є недостатніми для остаточної класифікації цих засобів щодо ефективності та безпечності.

Відповідно до цієї класифікації безпечними (категорія I) та ефективними (категорія II) активними речовинами є ефірні олії, цетилпіридину хлорид і фторид олова (SnF_2).

Категорія I

- Цетилпіридину хлорид (ополіскувачі).
- Фторид олова (зубні паста та ополіскувачі).

Комбіновані активні інгредієнти

- Комбінація активних інгредієнтів — тимолу, ментолу, евкалиптолу і метилсаліцилату.

Категорія III. Активні інгредієнти, рекомендовані як безпечні (категорія I) і ефективні (категорія II)

- Дикальцій фосфат дигідрат.
- Пероксид водню до 3 %.
- Екстракт сангвінарії.
- Бікарбонат натрію.
- Лаурил сульфат натрію (0,1–5%).
- Цитрат цинку.

Комбінація активних інгредієнтів

- Пероксид водню й бікарбонат натрію.
- М'ятна і шавлієва олії.
- Лаурил сульфат натрію, хлорид цинку, цитрат натрію і пероксид водню.
- Пірофосфат олова й цитрат цинку.

Характеристика основних активних речовин категорії I за безпечністю та ефективністю

За результатами численних доклінічних та рандомізованих, плацебо-контрольованих клінічних досліджень, постмаркетингових досліджень проведено оцінку ефективності та безпечності активних речовин засобів догляду за порожниною рота. Порівняльний аналіз активних інгредієнтів зубних паст та ополіскувачів наведений у систематичних оглядах і метааналізах, що допомагають клініцистам у прийнятті рішень, обґрунтованих даними доказової медицини, при призначенні засобів догляду за порожниною рота.

Фторид олова

Концентрація фториду олова в засобах догляду за порожниною рота різна і становить, згідно з рекомендаціями FDA, для ополіскувачів 0,63 % SnF_2 та 0,454 % для зубних паст. Має протикаріозні властивості та застосовується в зубних пастах з 1954 року. Використовують для запобігання розвитку карієсу, гінгівіту та гіперестезії твердих тканин зубів.

Проведено значну кількість клініко-мікробіологічних досліджень щодо вивчення впливу фториду олова на зубний наліт. Фторид олова має широкий спектр протимікробної дії, зареєстровано бактерицидні властивості щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також бактеріостатичну завдяки сповільненню метаболізму мікроорганізмів. Фторид олова сповільнює адгезію мікроорганізмів до емалі зубів та між собою, що суттєво зменшує утворення зубного нальоту, запобігає демінералізації твердих тканин зубів від дії кислот мікробної біоплівки, шляхом взаємодії SnF_2 з поверхнею дентину закриваються каналці дентину, зменшуються явища гіперестезії та унеможливується розвиток прищийкового карієсу.

Клінічними дослідженнями доведено зменшення зубного нальоту при використанні фториду олова, а також статистично вірогідний вплив на запальні процеси в тканинах пародонта, редукцію гінгівіту.

Ефірні олії

Ополіскувачі, до складу яких входять ефірні олії — тимол, ментол, евкалиптол та метилсаліцилат, тривалий час використовуються в стоматології. Доведено високу ефективність у зменшенні зубного нальоту та гінгівіту. Вивчено механізм дії олій на мікроорганізми, що пов'язаний зі змінами в стінці клітини мікроорганізмів. Побічні явища при використанні засобу у вигляді печіння зумовлені вмістом спирту у складі ополіскувачів.

Цетилпіридину хлорид

Залежно від концентрації може використовуватися як у засобах догляду за порожниною рота, так і в лікарських засобах. Ополіскувачі з активною речовиною цетилпіридину хлоридом застосовуються в США з 1940 року. Має бактерицидну, віруцидну і фунгіцидну дію та викликає формування резистентності мікрофлори порожнини рота. Зменшує утворення зубного нальоту, оскільки здатен прикріплюватися на поверхні емалі, та запобігає розвитку запальних процесів та гінгівіту.

Комбінація амінофториду з фторидом олова в превенції утворення зубного нальоту та запальних процесів ротової порожнини

За результатами клінічних досліджень визначено потужну антибактеріальну ефективність комбінації амінофториду з фторидом олова проти патогенних штамів мікроорганізмів ротової порожнини [8]. Порівняльний аналіз застосування ополіскувача з амінофторидом і фторидом олова продемонстрував антибактеріальну ефективність, порівнянну з ополіскувачем для ротової порожнини на основі 0,06% хлоргексидину та вірогідно вищу порівняно з ополіскувачами для ротової порожнини на основі ефірних олій.

Рандомізованими клініко-мікробіологічними дослідженнями з подвійним плацебо-контролем доведено високу антибактеріальну пролонговану дію поєднаного використання зубної пасти та ополіскувача з амінофторидом/фторидом олова. Порівняльний аналіз антибактеріальної активності різних засобів догляду за порожниною рота проводили з використанням методу флуоресценції життєздатних бактерій ротової порожнини за допомогою флуоресцентного мікроскопа та цифрових зображень за допомогою програми аналізу зображень (Zeiss AxioVision). Результати дослідження свідчили, що застосування будь-якого засобу догляду за порожниною рота знижує життєздатність бактерій зубного нальоту протягом 2 годин. Застосування зубної пасти з хлоргексидином та зубної пасти з комбінацією амінофториду

з фторидом олова забезпечувало зниження життєздатності бактерій зубного нальоту протягом 12 годин після застосування продуктів (Grelle F., 2014, стендова доповідь).

Результатами подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження в паралельних групах підтверджено, що щоденне комбіноване застосування зубної пасти та ополіскувача для ротової порожнини із амінофторидом/фторидом олова забезпечує довготривалий контроль зубного нальоту під час лікування пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта. На третій місяць досліджень зареєстровано зменшення показника індексу нальоту на 44 % ($P < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем у групі дослідження). Через 24 місяці досліджень зареєстровано стабілізацію стану тканин пародонта та вірогідно менший показник індексу зубного нальоту ($P < 0,01$) порівняно з групою контролю, що використовувала фторвмісні засоби догляду за порожниною рота [7].

Вивчали ефективність ополіскувача та зубної пасти із амінофторидом/фторидом олова щодо активності запальних процесів, кровоточивості ясен та клінічних проявів гінгівіту. Через 12 тижнів застосування ополіскувача та зубної пасти із амінофторидом/фторидом олова показник кровоточивості ясен зменшувався на 45 % ($P < 0,001$) та вірогідно зменшувався порівняно із фторвмісною пастою ($P < 0,01$). Проведене дослідження дало підстави дослідникам стверджувати, що поєднання при застосуванні зубної пасти і ополіскувача із амінофторидом/фторидом олова забезпечує швидке та тривале зниження кровоточивості ясен у пацієнтів з гінгівітом [8, 9].

У рамках XI Європейського семінару з питань пародонтології «Ефективна профілактика хвороб пародонта та періімплантитів» було розглянуто питання щодо зубних паст та ополіскувачів, до складу яких входять специфічні хімічні агенти для боротьби із запальним процесом ясен і зубними відкладеннями, що забезпечують статистично значне покращення індексів гінгівіту, кровоточивості та нальоту порівняно з контрольною групою. За результатами наведеного систематичного огляду та метааналізу щодо ефективності хімічних агентів проти зубного нальоту в лікуванні гінгівіту було зроблено такі висновки: зареєстровано вірогідну різницю покращення індексу гінгівіту (Loe & Silness) у групі, учасники якої протягом 6 місяців під час індивідуальної гігієни порожнини рота застосовували зубну пасту з 0,454% вмістом SnF_2 ; WMD (середньозважена різниця) становить $-0,115$ (CI: $-0,161, -0,069$; $P < 0,001$). Спостерігається вірогідна різниця покращення індексу нальоту (Turesky et al.) у групі, учасники якої протягом 6 місяців під час індивідуальної гігієни порожнини рота застосовували зубну пасту з 0,454% вмістом SnF_2 ; WMD становить $-0,112$ (CI: $-0,185, -0,040$; $P < 0,05$) [8].

Таким чином, використання в індивідуальній гігієні порожнини рота механічного очищення із зубними пастами та ополіскувачами сприяє запобіганню утворенню зубного нальоту та кровоточивості ясен. Актив-

ні речовини зубних паст і ополіскувачів ефективні та безпечні при використанні в комплексі індивідуальної гігієни порожнини рота. Зубні пасти з амінофторидом/фторидом олова сповільнюють активність запальних процесів, вірогідно зменшують кровоточивість ясен та клінічні прояви гінгівіту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Мазур І.П., Сиренко А.Ф. Влияние зубных паст на поддержание рН-баланса полости рта. Микробиоценоз полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях. Современная стоматология. 2007. № 2. С. 48-50.
2. Мазур І.П., Улитовский С.Б. Роль интердентальной гигиены в поддержании здоровья полости рта. Современная стоматология. 2006. № 4. С. 42-48.
3. Мазур І.П., Слободяник М.В. Протизапальні лікарські засоби для місцевого застосування у стоматології. Современная стоматология. 2014. № 5. С. 28-33.
4. American Dental Association. Acceptance program guidelines: chemotherapeutic products for control of gingivitis. Chicago: American Dental Association, Council on Scientific Affairs, July, 1997.

5. Council on Dental Therapeutics. Guidelines for acceptance of chemotherapeutic products for the control of supragingival plaque and gingivitis. J. Am. Dent. Assoc. 1986. 112. 529-532.

6. FDI Commission Work Project. Guidance on the assessment of the efficacy of toothpastes. Int. Dent. J. 1999. 49. 311-316.

7. Serrano J., Escribano M., Roldán S., Martín C., Herrera D. Efficacy of adjunctive antiplaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Periodontol. 2015. 42 (Suppl. 16). S106-S138. doi: 10.1111/jcpe.12331.

8. Paraskevas S., Danser M.M., Timmerman M.F., van der Velden U., van der Weijden G.A. Effect of a combination of amine/stannous fluoride dentifrice and mouthrinse in periodontal maintenance patients. J. Clin. Periodontol. 2004. 31. 177-183.

9. Serrano J., Escribano M., Roldán S., Martín C., Herrera D. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. Journal of clinical Periodontology. 2015. V. 42. Iss. S16. P. S106-S138. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpe.12331>

10. Wiernicka-Menkiszak M., Mazurek-Mochol M., Trabska-Swistelnicza M., Bettleja-Gromada K. The effect of the meridol® toothpaste and meridol® mouthrinse on the reduction of bacterial plaque and gingival inflammations. Czas. Stomatol. 2007. 60. 11-19.

Отримано/Received 26.10.2021

Рецензовано/Revised 08.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.11.2021 ■

Information about authors

Iryna Mazur, MD, Professor, Department of Dentistry, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: irina.p.mazur@gmail.com; phone +38 (050) 583 87 59; <https://scholar.google.com.ua/citations?user=EI071JUAAAAJ&hl=ru>; <http://www.researcherid.com/rid/P-1836-2015>; <https://orcid.org/0000-0001-9075-5041>.
P. Mazur, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: Petyamazur0812@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

I.P. Mazur, P.V. Mazur

Shupyk National Medical Healthcare University, Kyiv, Ukraine

Effectiveness and safety of oral care products

Abstract. The article presents the classification of the main antiseptic chemotherapeutic active substances used in personal oral care products. The efficiency and safety of active ingredients of toothpastes and rinses was analyzed. The review of literature sources on the clinical effectiveness of the combination of amine fluo-

ride with tin fluoride in the prevention of plaque formation and inflammatory processes of the oral cavity is presented.

Keywords: individual oral hygiene; toothpastes; oral rinsing products; active chemotherapeutic ingredients to reduce tartar and gingivitis