

К. Лоренц¹,
медицинский факультет, отделение
консервативной стоматологии

Г. Брун¹,
медицинский факультет, отделение
консервативной стоматологии

С. Хойманн²,
отделение статистики

Л. Нетушил¹,
медицинский факультет, отделение
консервативной стоматологии

М. Брекс, Т. Гофман³

¹ Дрезденский технический университет,
Германия

² Мюнхенский университет, Германия

³ Частная практика, Брюссель, Бельгия

Влияние двух ополаскивателей с хлоргексидином на развитие зубной бляшки, гингивита и дисколорита. Рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование

Резюме. Не было найдено никакой разницы в эффективности между двумя составами с хлоргексидином и положительным контролем. На 21-й день наблюдалось статистически значимое снижение воспаления десен и накопления зубного налета по сравнению с плацебо. Никаких отрицательных эффектов, кроме дисколорита и вкусовых нарушений, зафиксировано не было. Два ополаскивателя для рта с хлоргексидином были способны подавлять повторный рост зубного налета и воспаление десны. Ни отсутствие в растворе хлоргексидина спирта, ни добавление фторида натрия не ослабили клиническую эффективность хлоргексидина относительно анализируемых клинических параметров.

Ключевые слова: рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование, гингивит

Summary. There was no difference between chlorhexidine rinse and rinse with positive control found. 21st day of study shows statistically significant decrease of gingival inflammation and dentobacterial plaque accumulation in comparison with the placebo. There was no negative effect found except for dental discoloration and taste impression change. Two chlorhexidine rinses managed to prevent recurrent dentobacterial plaque accumulation and gingival inflammation. Neither absence of alcohol in chlorhexidine solution nor sodium fluoride addition weakens clinical effects of chlorhexidine in relation to the examined clinical factors.

Key words: randomized blind placebo-controlled study, gingivitis

Контроль зубного налета и профилактика гингивита являются основной целью профилактики заболеваний пародонта. Таким образом, в дополнение к механической гигиене рта настоятельно рекомендуется использование антисептиков [7]. Хлоргексидин биглюконат, так же как и другие различные антисептические средства, используется и испытывается в течение многих лет. Эффективность 0,2% хлоргексидина в предотвращении образования зубного налета и развития гингивита была продемонстрирована во многих публикациях [1, 2, 15]. На сегодняшний день он представляет собой золотой стандарт [22] среди средств против зубного налета.

Вопрос о том, стоит ли добавлять этанол в ополаскиватель для рта с хлоргексидином, остается открытым [11]. В то время как одни препараты содержат этанол (например, Corsodyl® и его немецкий аналог Chlorhexamed forte®), другие — не содержат (например, Curasept®, Paroex®). К сожалению, существует очень мало данных относительно эффективности этанола. Нам

доступны современные данные о Curasept® [4] и других безалкогольных ополаскивателях, испытанных Quirypen и др. [32].

Кроме того, было документально подтверждено, что хлоргексидин приводит к окрашиванию зубной биопленки [11]. К сожалению, лишь немногие из существующих исследований коррелируют различные концентрации препарата и потенциал окрашивания (степень окрашивания). В недавнем исследовании сравнивалось клиническое действие (уменьшение количества зубного налета и показателей индексов гингивита) 0,06% и 0,10% растворов хлоргексидина с сопутствующим окрашиванием [19]. В то время как клинические показатели 0,10% и 0,06% растворов хлоргексидина были схожи, 0,10% раствор показал более тяжелое окрашивание на 3 и 6 месяцев использования. При использовании 0,10% раствора наблюдалось большее снижение индексов гингивита, однако, и большая степень окрашивания. Некоторые другие исследования [10, 25] сравнивали

клиническую эффективность ополаскивателей для рта, содержащих различные активные вещества, с их возможностью окрашивания. Чем выше процент хлоргексидина, тем сильнее его антибактериальное действие и более высокий уровень окрашивания. Тем не менее остается до сих пор нерешенным вопрос, является ли этот вид побочного эффекта на самом деле неотъемлемым следствием действия хлоргексидина [11].

Дополнительно к уже установленной эффективности хлоргексидина против зубного налета это соединение также оказывает действие против *Streptococcus mutans*, таким образом, ведущее к противокариозному действию [8, 17, 24, 38]. Кроме того, хорошо известно и подробно задокументировано, что фторид-анион имеет антикариозный эффект [31]. Можно предположить, что хлоргексидин и фторид могут действовать синергически [37]. Тем не менее необходимо доказать это потенциальное синергическое действие.

Цель данного рандомизированного слепого плацебо-контролируемого экспериментального исследования гингивита заключалась в том, чтобы проконтролировать клиническую эффективность двух препаратов хлоргексидина без содержания этанола, каждый из которых содержит 0,2% хлоргексидина биглюконат, один — без фторида, а другой содержит 250 мг/кг фторида (т.е. 0,055% фторида натрия), в сравнении с плацебо-ополаскивателем и в сравнении с золотым стандартом, 0,2% Corsodyl® (German brand: Chlorhexamed®). Особенно пришлось считаться с взаимосвязью между положительными клиническими эффектами и самым известным побочным эффектом — окрашиванием зубов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это рандомизированное контролируемое клиническое исследование было проведено в параллельных группах и было выполнено в соответствии с требованиями GCP/ICH. Этическое одобрение было получено от комитета по этике медицинского факультета Технологического университета Дрездена, Германия. Экспериментальная модель гингивита включала 2-недельную фазу набора с последующим 21-дневным периодом промывки, в ходе которого все механические меры по гигиене полости рта были приостановлены [9].

Исследуемая популяция

Для этого исследования, с помощью рекламы по всему зданию университета, были привлечены здоровые студенты стоматологического факультета. Участники в возрасте от 18 до 50 лет должны были иметь не менее 20 зубов без учета зубов мудрости. Их индекс гингивита (GI; [26]) должен был быть $\leq 0,5$, чтобы выполнить критерий включения пациентов с очень высоким уровнем гигиены рта. Участники не включались в исследование, если один или более из следующих критериев присутствовал: 1) общесоматические заболевания, 2) наличие пародонтита, 3) патологические состояния языка,

слизистой оболочки, десны, 4) беременность и период лактации, 5) нелеченный кариес, 6) наличие частичных съемных протезов или ортодонтических конструкций, 7) заядлый курильщик (≥ 30 пачек в год), 8) лечение хлоргексидином 2 недели до и во время набора пациентов, 9) лечение антибиотиками, стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами, иммуностимуляторами, иммунодепрессантами, антимитотическими препаратами, препаратами, которые оказывают влияние на слюноотделение в течение 3 месяцев до включения, и 10) препараты местного применения, препятствующие воздействию исследуемого препарата. Кроме того, текущее участие в другом клиническом испытании или отсутствие номера телефона для экстренной связи были причиной для исключения из исследования. Все исследования и записи данных были выполнены на кафедре пародонтологии стоматологического факультета Дрезденского технологического университета, Германия. Исследователи проводили прием участников в соответствии с этими критериями включения и исключения.

Дизайн исследования

Девяносто шесть испытуемых должны были быть включены в исследование после подписания формы информированного согласия. Протокол клинического исследования предполагал пять визитов каждого участника в учебный центр.

В скрининговое посещение, за 14 дней до первого применения исследуемых препаратов, испытуемым была проведена профессиональная гигиена рта и дана инструкция по гигиене полости рта. Затем в последующем 2-недельном периоде участников попросили с учетом данных рекомендаций поддерживать высокий уровень гигиены рта. Всем испытуемым была дана одна и та же зубная паста (Colgate Regular®, Colgate-Palmolive, Гамбург, Германия). В начале исследования (1-е посещение) были вновь зарегистрированы критерии включения и исключения. Были оценены все параметры исследования с последующей профессиональной гигиеной рта. Способ применения исследуемых препаратов испытуемым был рассказан физическим лицом, не участвующим в регистрации данных клинического исследования. Испытуемые начали использовать выданные исследуемые препараты в тот же день. Первое полоскание было проведено под наблюдением в учебном центре. Дальнейшие полоскания проводились участниками исследования дома каждое утро и вечер в течение 21-дневного периода исследования. В ходе периода экспериментального гингивита участники были осмотрены на 2-е посещение (через 7 дней), на 3-е (через 14 дней) и на 4-е (через 21 день).

Методы лечения и контроля

Участники исследования были рандомизированы на 4 группы: две группы, использующие тестовые ополаскиватели для рта, положительный и отрицательный контроль (табл. 1). Испытуемые полоскали рот

10 мл раствора в течение 1 мин дважды в день независимо от того, к какой группе они принадлежали.

Исследуемые препараты были «ослеплены». Все четыре ополаскивателя были представлены в одинаковых белых непрозрачных бутылках. На бутылках были этикетки с номером субъекта исследования, который соответствовал номеру в регистрационной карте. Два исследуемых препарата и плацебо были голубого цвета, у препарата Corsodyl® был его типичный светло-красный цвет. Каждый субъект получил две одинаковые бутылки исследуемого препарата. Первая бутылка была передана участнику исследования в первое посещение, вторая — во второе. В 4-е посещение участник возвращал обе бутылки. Обе бутылки взвешивались для оценки соблюдения пациентом назначений. Исследуемые препараты раздавались и собирались медсестрой в соответствии с планом рандомизации. Исследователи не имели представления об этом процессе за все время исследования, потому что обработка исследуемых препаратов проходила в другом месте.

Исследуемые параметры

В каждое посещение оценивались следующие параметры исследования:

- Индекс количества налета — PLI [36].
- Индекс оценки состояния десны — GI [26].
- Индекс изменения цвета — DI [10].
- Кровоточивость при зондировании — BOP [5] — определяли только в 1-е и 4-е посещение.

Параметры оценивались двумя обученными исследователями, которые имели опыт работы с индексными системами в различных предыдущих клинических испытаниях. Индекс оценки состояния десны и кровоточивость при зондировании оценивались всегда одним исследователем, в то время как индекс количества налета и индекс изменения цвета были оценены другим исследователем.

Безопасность и мониторинг данных

В течение периода экспериментального гингивита во время каждого визита фиксировались нежелательные явления. За 8 недель до первого посещения и вплоть до последнего 4-го посещения участникам исследования не разрешали принимать какие-либо лекарства, особенно антибиотики, которые могли повлиять на образование зубной биопленки и/или признаки воспаления десны. Кроме того, во время исследования был запрещен прием любых аналогичных сопутствующих

препаратов. О любом использовании дополнительных препаратов сообщалось исследователям и было зафиксировано в регистрационных картах. Кроме того, не разрешалось использование дополнительных препаратов для полоскания полости рта и механическая чистка зубов.

Контроль (мониторинг) и аудит этого исследования осуществлял Координационный центр по клиническим исследованиям медицинского факультета Дрезденского технологического университета, Германия.

Рандомизация, статистика и анализ

Список рандомизации был составлен менеджером по надлежащей производственной практике (Manager for Good Manufacturing Practice — GMP) спонсора в соответствии со стандартной процедурой работы спонсора. Список рандомизации, так же как и экстренные (аварийные, запасные) конверты были созданы при помощи специально разработанного программного обеспечения. 96 субъектов исследования были поделены на 4 лечебные группы по 24 человека в каждой. Три сбалансированных блока, состоявшие из 32 человек в каждой, были составлены при помощи программного обеспечения. Участникам исследования были присвоены порядковые номера, начиная с 01, в соответствии с хронологией включения их в исследование. Каждый номер участника соответствовал номеру случайным образом распределенного исследуемого препарата в соответствии с планом рандомизации.

Участники исследования, исследователи и весь персонал исследовательского центра были «ослеплены». Менеджер по надлежащей производственной практике спонсора был единственным человеком, который знал о содержании бутылок с ополаскивателями для полости рта.

Все данные, собранные в регистрационных картах этого исследования, были внесены в электронную базу данных исследования с помощью двойного ввода данных. Любые несоответствия и ошибки были уточнены и исправлены при помощи подписанных форм запроса данных. Для индексов, использованных в данном исследовании, были рассчитаны суммарные показатели. Результат суммы записанных баллов с каждого участника и каждого посещения, разделенный на число исследуемых участков с каждого участника и каждого посещения, дал значения индексов для каждого конкретного участника исследования за одно посещение,

Таблица 1. Состав ополаскивателей для полости рта

Показатель	Состав
Препарат 1	0,2% раствор хлоргексидина биглюконата, бесспиртовая формула, pH 5,5 (GABA International AG, Мюнхенштайн, Швейцария)
Препарат 2	0,2% раствор хлоргексидина биглюконата, 0,055% раствор фторида натрия, бесспиртовая формула, pH 5,5 (GABA International AG, meridol® ополаскиватель с 0,2% раствором хлоргексидина)
Позитивный контроль	0,2% раствор хлоргексидина биглюконата, 7% раствор этанола (Corsodyl®, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH, Бюль, Германия)
Негативный контроль	Плацебо, активные вещества отсутствуют (этанол, фторид натрия), pH 5,5 (GABA International AG)

которые были единицей измерения для статистического анализа. В соответствии с заранее установленным планом статистического анализа, после рандомизации проверяли сопоставимость четырех групп лечения в начале исследования (1-е посещение) с использованием ANOVA на 5% уровень ошибки α . Решения о том, чтобы использовать параметрические или непараметрические модели анализа, были основаны на результатах тестов для нормального распределения Колмогорова — Смирнова. В этом клиническом исследовании основным показателем эффективности был индекс состояния десны, который определялся на 4-м посещении. Данное значение индекса состояния десны для каждого тестируемого продукта было использовано для сравнения лечения исследуемым продуктом 2 (ополаскиватель с хлоргексидином и фторидом натрия) и отрицательным контролем (ополаскиватель — плацебо), также как и исследуемым продуктом 1 (ополаскиватель с хлоргексидином без спирта) и отрицательным контролем. Вторичными параметрами, представлявшими интерес, были индексы количества налета и изменения цвета.

Для достоверного статистического анализа первичных и вторичных параметров эффективности был использован Т-тест для двух независимых групп. Кроме того, индекс количества налета и индекс изменения цвета сравнивались между всеми четырьмя группами исследования на 4-м посещении при помощи ANOVA. ANCOVA с бонферрони-скорректированными доверительными интервалами применялись для индекса оценки состояния десны и кровоточивости при зондировании с исходными значениями* как ковариаты ($\alpha=0,05$).

Благотворное влияние на развитие гингивита будет признано, когда различия в индексе оценки состояния десны между лечебными группами, использующими ополаскиватель с хлоргексидином и плацебо, станут статистически значимыми, и эти различия будут клинически значимыми, т.е. различие по индексу оценки состояния десны будет составлять $\geq 20\%$ по сравнению с группой, применяющей плацебо.

Подтверждающее тестирование гипотез эффективности проводили с использованием полного множественного анализа (FA), в который вошли все рандомизированные субъекты, получившие по крайней мере одну дозу исследуемого продукта, и от которых было доступно хотя бы одно измерение данных пострандомизации. Полный анализ также включал субъекты с нарушением протокола и досрочным прекращением (принцип «намерения лечиться»). Результаты FA сравнивались с результатами, полученными из множественного анализа протоколов (РА). РА включал всех рандомизированных субъектов, которые не нарушили никаких критериев включения или исключения, которые имели предполагаемое

соответствие не менее 75% и которые не прекратили участие в исследовании преждевременно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В скрининговое посещение (14-й день) 96 участников были включены в исследование. Шестеро из них отозвали свое согласие на участие в исследовании до 1-го посещения или не явились на него. После раскрытия кода, оказалось, что остальные 90 участников распределились согласно табл. 2. Ни один участник не выбыл из исследования за время экспериментального гингивита, т.е. между посещениями 1 и 4. Только после автоматизированного расчета среднего значения индекса состояния десны на каждого участника и посещение стало очевидным, что 23 субъекта показали значения индекса GI между 0,5 и 0,8 на 14-й день. По результатам множественного анализа протоколов исследователями было решено учитывать данные субъектов со значениями индекса GI $\leq 0,6$, поскольку нет клинически значимой разницы между значениями индекса GI 0,5 и 0,6. Следовательно, данные только четырех субъектов были исключены из анализа РА, потому что их значения индекса GI были больше 0,6. Семь субъектов были исключены из РА-анализа, потому что не было возможности оценить соблюдение ими рекомендаций. Один субъект был исключен из анализа РА, так как не получил рекомендаций по гигиене полости рта в начале исследования. Следовательно, в РА-анализ вошли 78 субъектов. Участники исследования были набраны с 19 по 30 апреля 2004 г. Во время лечебной фазы с 3 по 28 мая 2004 г. участники вернулись после 7-дневного интервала для регистрации данных и случаев нежелательных явлений. В конце исследования все аварийные конверты были возвращены спонсору в запечатанном виде.

Первичный параметр: индекс состояния десны

Во время первого посещения между группами не было найдено статистически значимых различий (рис. 1). Тем не менее на 4-е посещение статистический расчет показал весьма существенное различие между плацебо и исследуемыми продуктами 1 и 2 ($p<0,001$). Дополнительные расчеты не выявили статистически значимых различий на 4-е посещение между тремя группами

Таблица 2. Демографические характеристики субъектов

Показатель	Плацебо (отрицательный контроль)	0,2% хлоргексидин/этанол (положительный контроль)	0,2% хлоргексидин (тест 1)	0,2% хлоргексидин/NaF (тест 2)	Все группы
Объем выборки	22	23	24	21	90
Средний возраст, лет	23,3	22,5	22,7	23,7	23,0
Мужчины	9	15	10	5	39
Женщины	13	8	14	16	51
Курильщики	18	15	17	12	62
Некурящие	4	8	7	9	28

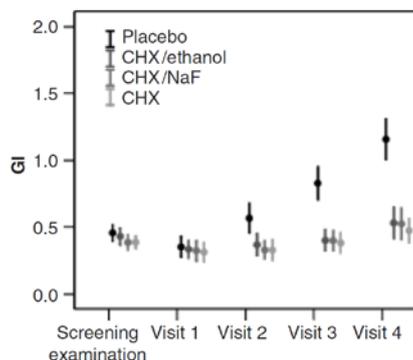


Рис. 1. Значения индекса GI для всех групп и временные точки ($p=0,05$)

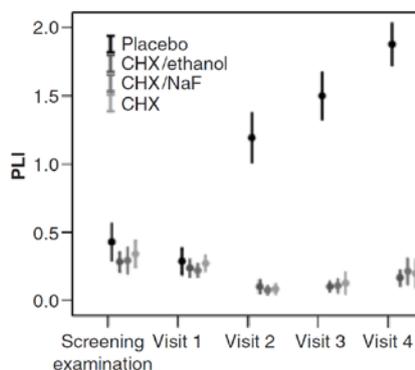


Рис. 2. Значения индекса PLI для всех групп и временных точек (среднее значение, ДИ 95%)

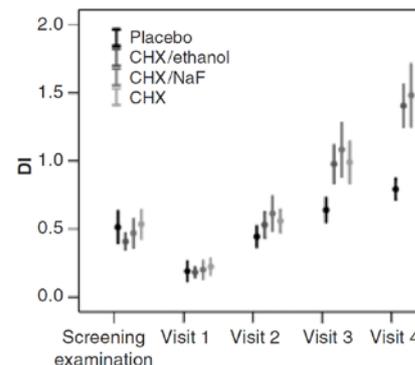


Рис. 3. Значения индекса DI для всех групп и временных точек (среднее значение, ДИ 95%)

с ополаскивателем с хлоргексидином, однако, в отношении индекса состояния десны они все отличались от плацебо-ополаскивателя. Краткое изложение результатов после 21-дневного цикла ополаскивания для первичного и вторичных параметров приведено в табл. 3 и 4.

Вторичные параметры. Индекс количества налета

В первое посещение не было найдено статистически значимых различий между группами (рис. 2). На 4-е посещение статистический расчет показал весьма существенное различие между плацебо и ополаскивателем с хлоргексидином/NaF, а также между плацебо и бесспиртовым ополаскивателем с хлоргексидином ($p<0,001$). Дополнительные расчеты не выявили никаких статистически значимых различий между тремя группами с ополаскивателями, содержащими хлоргексидин, но все они отличались от плацебо-ополаскивателя в отношении индекса количества налета.

Индекс изменения цвета

Как показано на рис. 3, индекс изменения цвета регистрировался на протяжении всего исследования. После профессиональной гигиены полости рта

на скрининговом посещении, на первом посещении индекс DI упал до низких значений (0,18–0,22), которые не были статистически различными в четырех группах. По причине экспериментального гингивита значения индекса DI увеличились во всех четырех группах с 1-го по 4-е посещение. В последнее посещение было доказано, что группа плацебо статистически значимо отличается от всех групп, использующих ополаскиватели с хлоргексидином, тогда как не было выявлено статистически значимых различий между этими группами.

Кровоточивость при зондировании

Анализ индекса ВОР на 4-е посещение показал, что группа плацебо статистически значимо отличается от всех групп, использующих ополаскиватели с хлоргексидином, в то время как последний не показал статистически значимых различий между группами.

Полный множественный анализ и множественный анализ протоколов

Кроме того, некоторые предельные численные различия, результаты FA- и PA-анализа были согласованы.

Таблица 3. Первичные и вторичные конечные точки на 4-е посещение (21 день)

Показатель	Плацебо (отрицательный контроль) (n=22)	Хлоргексидин 0,2% (Corsodyl®) (n=23)	Хлоргексидин 0,2% Исследуемый продукт № 1 (n=24)	Хлоргексидин/NaF 0,2% Исследуемый продукт № 2 (n=21)
Индекс GI через 21 день				
Описательное	1,16±0,06	0,53±0,06	0,47±0,06	0,53±0,06
Скорректированное	1,13±0,04	0,53±0,04	0,49±0,04	0,53±0,04
Индекс PLI через 21 день				
Описательное	1,88±0,05	0,17±0,05	0,20±0,05	0,22±0,05
Индекс ВОР через 21 день				
Описательное	0,31±0,02	0,17±0,02	0,15±0,02	0,17±0,02
Скорректированное	0,30±0,02	0,17±0,02	0,16±0,02	0,17±0,02
Индекс DI через 21 день				
Описательное	0,79±0,09	1,40±0,09	1,43±0,08	1,48±0,09

Примечание здесь и к табл. 4. Описательные средние для всех индексов, а скорректированные средние значения с исходными значениями как ковариаты для индексов GI и ВОР. NaF – фторид натрия, ВОР – кровоточивость при зондировании, PLI – индекс количества налета, DI – индекс изменения цвета.

Заклучения обоих наборов данных не противоречили друг другу. Субанализ, который исключил курильщиков, не выявил каких-либо изменений в результатах.

Соблюдение предписаний

Семь субъектов не вернули одну или две бутылки, поэтому соблюдение ими предписаний не могло быть оценено. Во всех остальных случаях комплаенс (процент использованного ополаскивателя) был $\geq 78,5\%$, т.е. больше, чем 75% , которые были определены в качестве пограничного объема комплаенса. Между группами не наблюдалось статистически значимых различий.

При субъективной оценке исследователями, все субъекты соответствовали критериям комплаенса в соответствии с объемными оценками, как описано выше, и в соответствии с клиническими параметрами/результатами.

Безопасность

За все время исследования не произошло ни одного серьезного нежелательного явления. Из 68 участников, которые получили один из продуктов с хлоргексидином, 12 получили вкусовые нарушения и 40 — изменение цвета зубов и/или языка. Трое участников ощущали покалывание в языке, трое других сообщили о гиперчувствительности дентина. Никаких других нежелательных явлений зафиксировано не было. Также не было случаев преждевременного вывода из исследования во время периода активного полоскания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные аспекты

Экспериментальная модель гингивита [28] была признана лучшим дизайном исследования, чтобы доказать противовоспалительный эффект и эффект против образования налета активных компонентов ополаскивателей, как показано в многочисленных клинических исследованиях [9, 18, 20, 27, 34, 35]. Таким образом, индексы GI [26] и PLI [36] были выбраны в качестве параметров, доказывающих свойства, препятствующие образованию налета, тестируемых продуктов. Только очень немногие клинические испытания могут

сравниваться с настоящим исследованием. В качестве примера, некоторые авторы исследовали $0,12\%$ раствор хлоргексидина [13, 18, 35], использовали другие индексы [20] или временную шкалу [32]. Только исследование Bresch и соавт. [9], показавшее аналогичные значения индексов в группе плацебо и $0,2\%$ раствора хлоргексидина в начале (0-й день) и в конце исследования (21-й день), можно непосредственно сравнить с настоящим исследованием. Как было заявлено несколько раз Addy и соавт. [3, 4, 33], само по себе наличие хлоргексидина в зубной пасте не означает, что такой состав ополаскивателя может оказывать благотворный клинический эффект. Что касается нашего исследования, данные клинического эффекта различных препаратов с хлоргексидином и марок были сопоставимы. Статистический анализ выявил четкую разницу между группой плацебо и тремя хлоргексидин-содержащими ополаскивателями в отношении индексов GI, PLI, DI и BOP.

Содержание спирта в ополаскивателях

Дискуссии об актуальности спиртосодержащих ополаскивателей все еще продолжаются [6, 11]. Большинство ополаскивателей для полости рта содержат спирт. В некоторых случаях средства с хлоргексидином, не содержащие спирт, клинически были протестированы не достаточным образом. Таким образом, по-прежнему остается открытым вопрос о том, ослабляет ли отсутствие спирта эффект ополаскивателей с хлоргексидином и/или ухудшается их клинический эффект. Однако результаты настоящего контролируемого клинического исследования показывают эффективность недавно разработанного хлоргексидин-содержащего ополаскивателя без спирта, которая сопоставима с так называемым золотым стандартом [22], $0,2\%$ спиртосодержащим Corsodyl®.

Добавление фторида в препараты с хлоргексидином

В течение многих десятилетий существует мнение, распространенное в научном (стоматологическом) сообществе, о том, что хлоргексидин и фторид будут химически несовместимы при совместном использовании. Тем не менее это всего лишь мнение, так как

Таблица 4. Первичные и вторичные конечные точки на 4-е посещение (21 день)

Показатель	Разница с плацебо — 95% ДИ, <i>p</i> -значение		
	Corsodyl®	Хлоргексидин	Хлоргексидин/NaF
Первичная конечная точка			
Индекс GI через 21 день	0,60 (0,44; 0,77) <i>p</i> <0,001	0,64 (0,48; 0,80) <i>p</i> <0,001	0,60 (0,43; 0,77) <i>p</i> <0,001
Вторичные конечные точки			
Индекс PLI через 21 день	1,71 (1,52; 1,90) <i>p</i> <0,001	1,68 (1,49; 1,87) <i>p</i> <0,001	1,66 (1,47; 1,86) <i>p</i> <0,001
Индекс BOP через 21 день	0,14 (0,05; 0,22) <i>p</i> <0,001	0,15 (0,07; 0,23) <i>p</i> <0,001	0,13 (0,05; 0,22) <i>p</i> <0,001
Индекс DI через 21 день	-0,61 (-0,94; -0,28) <i>p</i> <0,001	-0,64 (-0,97; -0,31) <i>p</i> <0,001	-0,69 (-1,03; -0,35) <i>p</i> <0,001

Примечание. Различия между плацебо и активным лечением следующего анализа ковариации для индексов GI и BOP с исходными значениями как ковариата и анализ дисперсии для индексов PLI и DI; полный анализ.

до этого времени не существовало каких-либо достоверных данных по этой теме. Несколько более ранних исследований были затруднены из-за отсутствия надлежащего контроля [16, 21, 23, 32] или они не касались зубных паст [12, 14]. Хотя одно исследование предполагает «уменьшение доступности хлоргексидина из продукта, содержащего хлоргексидин и фторид...» [29, 32], другие показали эквивалентность смесей хлоргексидина и фтора с хлоргексидином [12, 30]. В предыдущем 6-месячном клиническом исследовании была доказана одинаковая клиническая эффективность двух препаратов с 0,06% хлоргексидина: один традиционный — без фторида натрия, другой — содержит 250 мг/кг фторида натрия [19]. Эти данные подтверждают идею о том, что фторид натрия и хлоргексидин могут добавляться вместе без какой-либо несовместимости. В соответствии с этим, результаты настоящего исследования экспериментального гингивита показали, что фторид-содержащий препарат, соответствующий тестовый продукт без фторида натрия и положительный контроль — 0,2% Corsodyl® без фторида натрия, не имели статистически значимых различий в эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее контролируемое клиническое исследование использовало классический дизайн, соответствующие элементы контроля (положительный и отрицательный) и проводилось по GCP и ICH стандартам. Результаты показали статистически значимое различие между плацебо (не было выявлено замедления повторного образования налета и развития гингивита) и всеми тремя хлоргексидин-содержащими ополаскивателями (сильное ингибирование повторного образования налета и гингивита). Два тестовых продукта без спирта не отличались от спиртосодержащего положительного контроля, так же как и фторид-содержащий препарат не отличался от двух ополаскивателей без фторида по отношению к анализируемым параметрам. Это демонстрирует, что ни отсутствие спирта, ни добавление фторида натрия не ослабили клиническую эффективность хлоргексидина в тестируемых составах. За исключением окрашивания зубов и языка, которое является хорошо известным и распространенным побочным эффектом препаратов с хлоргексидином, никаких специфических нежелательных явлений зафиксировано не было.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Addy M.** The use of antiseptics in periodontal therapy. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Copenhagen: Blackwell Munksgaard, 2003. — pp. 464—493.
2. **Addy M., Moran J.M.** Clinical indications for the use of chemical adjuncts to plaque control: chlorhexidine formulations. — *Periodontology 2000*. — 1997; 15: 52—4.
3. **Addy M., Wade W.** An approach to efficacy screening of mouthrinses: studies on a group of French products. (I). Staining and antimicrobial properties in vitro. — *Journal of Clinical Periodontology*. — 1995; 22: 718—22.
4. **Addy M., Sharif N., Moran J.** A nonstaining chlorhexidine mouthwash? Probably not: a study in vitro. — *International Journal of Dental Hygiene*. — 2005; 3: 59—63.
5. **Ainamo J., Bay I.** Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. — *International Dental Journal*. — 1975; 25: 229—35.
6. **Arweiler N.B., Netuschil L., Reich E.** Alcohol-free mouth-rinse solutions to reduce supra-gingival plaque regrowth and vitality. A controlled clinical study. — *Journal of Clinical Periodontology*. — 2001; 28: 168—74.
7. **Baehni P.C., Takeuchi Y.** Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. — *Oral Diseases*. — 2003; 9 (suppl. 1): 23—9.
8. **Bowden G.H.** Mutans streptococci caries and chlorhexidine. — *Journal of the Canadian Dental Association*. — 1996; 62: 700—7.
9. **Brex M., Netuschil L., Reichert B., Schreil G.** Efficacy of Listerine, meridol and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis and plaque bacteria vitality. — *Journal of Clinical Periodontology*. — 1990; 17: 292—7.
10. **Brex M., MacDonald L.L., Legary K., Cheang M., Forgay M.G.E.** Long-term effects of meridol and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis, staining, and bacterial vitality. — *Journal of Dental Research*. — 1993; 72: 1194—7.
11. **Brex M., Netuschil L., Hoffmann T.** How to select the right mouthrinses in periodontal prevention and therapy. Part II. Clinical use and recommendations. — *International Journal of Dental Hygiene*. — 2003; 1: 188—94.
12. **Dolles O.K., Gjermo P.** Caries increment and gingival status during 2 years' use of chlorhexidine-and fluoride-containing dentifrices. — *Scandinavian Journal of Dental Research*. — 1980; 88: 22—7.
13. **Eldridge K.R., Finnie S.F., Stephens J.A., Mauad A.M., Munoz C.A., Kettering J.D.** Efficacy of an alcohol-free chlorhexidine mouthrinse as an antimicrobial agent. — *Journal of Prosthetic Dentistry*. — 1998; 80: 685—90.
14. **Etemadzadeh H., Ainamo J., Murtomaa H.** Plaque growth-inhibiting effects of an abrasive fluoride-chlorhexidine toothpaste and a fluoride toothpaste containing oxidative enzymes. — *Journal of Clinical Periodontology*. — 1985; 12: 607—16.
15. **Fardal O., Turnbull R.S.** A review of the literature on use of chlorhexidine in dentistry. — *Journal of the American Dental Association*. — 1986; 112: 863—9.
16. **Giertsen E., Scheie, A.A.** Effects of chlorhexidine—fluoride mouthrinses on viability, acidogenic potential, and glycolytic profile of established dental plaque. — *Caries Research*. — 1995; 29: 181—7.
17. **Grönroos L., Mättö J., Saarela M., Luoma A.R., Luoma H., Jousimies-Somer H., Pyhälä L., Asikainen S., Alaluusua S.** Chlorhexidine susceptibilities of mutans streptococcal serotypes and ribotypes. — *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1995; 39: 894—8.
18. **Gusberti F.A., Sampathkumar P., Siegrist B.E., Lang N.P.** Microbiological and clinical effects of chlorhexidine digluconate and hydrogen peroxide mouthrinses on developing plaque and gingivitis. — *Journal of Clinical Periodontology*. — 1988; 15: 60—7.
19. **Hoffmann T., Bruhn G., Richter S., Netuschil L., Brex M.** Clinical controlled study on plaque and gingivitis reduction under long term use of low dose chlorhexidine solutions in a population exhibiting good oral hygiene. — *Clinical Oral Investigations*. — 2001; 5: 89—95.

- 20. Jenkins S., Addy M., Newcombe R.** Comparison of two commercially available chlorhexidine mouthrinses: II. Effects on plaque reformation, gingivitis, and tooth staining. — *Clinical Preventive Dentistry*. — 1989; 11:12—6.
- 21. Jenkins S., Addy M., Newcombe R.** The effects of a chlorhexidine toothpaste on the development of plaque, gingivitis and tooth staining. — *Journal of Clinical Periodontology*. — 1993; 20: 59—62.
- 22. Jones C.G.** Chlorhexidine: is it still the gold standard? — *Periodontology 2000*. — 1997; 15: 55—62.
- 23. Joyston-Bechal S., Hernaman N.** The effect of a mouthrinse containing chlorhexidine and fluoride on plaque and gingival bleeding. — *J Clin Periodontol*. — 1993; 20 (1): 49—53.
- 24. Kidd E.A.M.** Role of chlorhexidine in the management of dental caries. — *International Dental Journal*. — 1991; 41: 279—86.
- 25. Lang N.P., Hase J.C., Grassi M., Hammerle C.H.F., Weigel C., Kelty E., Frutig F.** Plaque formation and gingivitis after supervised mouthrinsing with 0.2% delmopinol hydrochloride, 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo for 6 months. — *Oral Diseases*. — 1998; 4: 105—13.
- 26. Löe H.** The gingival index, the plaque index and the retention index systems. — *Journal of Periodontology*. — 1967; 38:610—6.
- 27. Löe H., Schiott C.R.** The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. — *Journal of Periodontal Research*. — 1970; 5: 79—83.
- 28. Löe H., Theilade E., Jensen S.B.** Experimental gingivitis in man. — *Journal of Periodontology*. — 1965; 36:177—87.
- 29. Mendieta C., Vallcorba N., Binney A., Addy M.** Comparison of 2 chlorhexidine mouthwashes on plaque regrowth in vivo and dietary staining in vitro. — *Journal of Clinical Periodontology*. — 1994; 21: 296—300.
- 30. Nuuja T., Meurman J.H., Murtomaa H., Kortelainen S., Metteri J.** The effect of a combination of chlorhexidine diacetate, sodium fluoride and xylitol on plaque wet weight and periodontal index scores in military academy cadets refraining from mechanical tooth cleaning for 7-day experimental periods. — *Journal of Clinical Periodontology*. — 1992; 19: 73—6.
- 31. Petersson L.G., Netuschil L., Brex, M.** Mouthrinses and dental caries. — *International Dental Journal*. — 2002; 52: 337—45.
- 32. Quirynen M., Avontroodt P., Peeters W., Pauwels M., Coucke W., Van Steenberghe D.** Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. — *Journal of Clinical Periodontology*. — 2001; 28: 1127—36.
- 33. Renton-Harper P., Milsom S., Wade W., Addy M., Moran J., Newcombe R.G.** An approach to efficacy screening of mouthrinses: studies on a group of French products. (II). Inhibition of salivary bacteria and plaque in vivo. — *Journal of Clinical Periodontology*. — 1995; 22: 723—7.
- 34. Richter S., Bruhn G., Netuschil N., Brex M., Federlin-Ducani M., Hoffmann T.** Klinisch kontrollierte Studie zur Wirksamkeit einer 0.05%igen Chlorhexidin-Mundspülung. — *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*. — 2001; 56: 193—6.
- 35. Siegrist B.E., Gusberti F.A., Brex M.C., Weber H.P., Lang N.P.** Efficacy of supervised rinsing with chlorhexidine digluconate in comparison to phenolic and plant alkaloid compounds. — *Journal of Periodontal Research*. — 1986; 21: 60—73.
- 36. Silness J., Loe H.** Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. — *Acta Odontologica Scandinavica*. — 1964; 22: 121—35.
- 37. Twetman S., Petersson L.G.** Efficacy of a chlorhexidine and a chlorhexidine-fluoride varnish mixture to decrease interdental levels of mutans streptococci. — *Caries Research*. — 1997; 31: 361—5.
- 38. Van Rijkom H.M., Truin G.J., vant't Hoff M.A.** A meta-analysis of clinical studies on the caries-inhibiting effect of chlorhexidine treatment. — *Journal of Dental Research*. — 1996; 75: 790—5.