ПЕДИАТРАМ
07.09.2018

Педиатрия

Європейські архіви педіатричної стоматології

Результати застосування та переносимість нового вкривного гелю Генгигель тізінг для ротової порожнини, який пом'якшує симптоми прорізування зубів: рандомізоване, відкрите, багатоцентрове дослідження в паралельних групах

Serban Rosu: Societatea Civile Medicala, Str. Cozia no. 10, Timişoara – Romania
Roxana Oancea: CMI Stomarox, Str. Ionel Perlea no. 11, Ap 2, Timişoara - Romania
Fabio Montanaro:Latis Srl, Viale Sauli 39/5, 16121 Genova – Italy
Report date: June 11th, 2014

Мета: Наразі доведено, що єдині доступні ефективні засоби для лікування симптомів, які виникають при прорізуванні зубів – це місцеве знеболювання та використання нестероїдних протизапальних препаратів. Але їх ефективність перекривають ризики, пов'язані з їх застосуванням. За 15 років доведено, що вкривні гелі, які містять викокомолекулярний гіалуронан, зменшують біль у ротовій порожнині при багатьох недугах, що супроводжуються запаленнями як у дорослих, так і, як пізніше показано, в дітей, і при цьому їх застосування не викликає небезпеки.

Це дослідження мало на меті показати можливу роль гелю нового складу, спеціально створеного для тимчасового полегшення болю у маленьких дітей при прорізуванні зубів. Ефективність та безпечність застосування нового гелю порівнювали з відповідними показниками для місцевого гелю з фармакологічним знеболювальним.

Методи: Це рандомізоване, контрольоване, відкрите, багатоцентрове дослідження в паралельних групах. Після отримання обов'язкової інформованої згоди батьків, дітей рандомізовано поділили на групи лікування (за допомогою досліджуваного засобу чи стандартними фармакологічними препаратами), яке тривало впродовж 7 днів. Лікування полягало в нанесенні гелю за необхідності на уражену ділянку рота до 6 разів щоденно. Набряк, почервоніння та біль (первинні кінцеві точки) дослідники оцінювали у дні 0 (початковий момент), 3 та 7 за напівкількісною шкалою. При цьому батьки також описували всі симптоми (включаючи вторинні точки) в щоденнику. Спостереження віддалених наслідків для перевірки переносимості проводили на 14-й день. Зміни первинних параметрів (болю, почервоніння та набряку) та вторинних

параметрів, оцінюваних батьками (плач та інтенсивність ротових спазмів) між відповідними часовими точками у досліджуваних групах порівнювали за допомогою знакового рангового критерію Уїлкінсона. Кількість балів у кожній часовій точці порівнювали поміж досліджуваними групами, застосовуючи критерій Уїлкінсона-Манна-Уїтні. Цей критерій використовувався для порівняння середньої загальної оцінки в балах ефективності та безпечності двох способів лікування.

Результати: Дослідження включало 54 дітей у віці від 3 до 36 місяців. В обох групах після лікування спостерігали зменшення таких симптомів, як біль, набряк, почервоніння, плач та спазми ротової порожнини. Але інтенсивність симптомів та час їх зникнення завжди були менші у групах нового засобу порівняно із стандартними фармакологічними препаратами, що підтверджує достовірну ефективність засобу при лікуванні проблем, пов'язаних із прорізуванням зубів. У більшості пацієнтів дія засобу проявлялась з третього дня лікування, і за період лікування та спостереження віддалених наслідків не було підтверджених чи підозрюваних проблем, пов'язаних з безпечністю застосування досліджуваного засобу.

Висновки: Це дослідження підтверджує успішність застосування нового засобу та безпечне пом'якшення симптомів прорізування зубів у малих дітей. Таким чином, вкривні гелі для ротової порожнини з гіалуроновою кислотою є новим засобом, що допомагає батькам та лікарям безпечно лікувати подразнення та біль при прорізуванні зубів у дуже малих дітей. Склад цього засобу спеціально розроблявся для застосування у малих дітей за зазначених показань.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Прорізування зубів, поява зубів, гелі для ротової порожнини**,** педіатрична стоматологія.

ВСТУП

Прорізування зубів – процес, пов'язаний з турботами і для батьків, і для немовлят; звичайно він починається у віці 6 місяців (у 4-8 місяців) та продовжується аж до трирічного віку. Загальні симптоми, такі як хворобливі відчуття та напухання ясен перед прорізуванням зубів, стають причиною болю та неспокою, що проявляється в дитини при таких змінах. Ці симптоми починаються звичайно за 3-5 днів до прорізування зубів та, як правило, швидко минають після того, як зуби прорізуються через слизову оболонку. Хоча місцеві симптоми при прорізуванні зубів у різних людей можуть сильно відрізнятися (McIntyre GT and McIntyre GM, 2002), завжди, як правило виникає відчуття болю, а можуть бути також плач, безсоння вночі та сон без відпочинку. Як показують популяційні дослідження, іноді трапляється незначний

підйом температури, пов’язаний з прорізуванням зубів, та/або незначна діарея (Tintinalli et al., 2004).

Для лікування дітей при прорізуванні зубів застосовували численні різноманітні методи, що часто залежали від переконань фахівців та людей, далеких від медицини, але головне полягало в тому, щоб пом’якшити біль. Крім традиційних ліків та препаратів, наявних у продажу (використання яких не базується на доказовій медицині), та застосування охолоджених предметів для кусання (refrigerated teethers), найпоширеніші засоби в Європі та США – це знеболювальні засоби та нестероїдні протизапальні препарати (місцевого та системного застосування). Ця тенденція підтверджена нещодавно проведним дослідженням 1500 груп сімей, відібраних для вивчення звичок батьків при лікуванні симптомів, спостережуваних при прорізуванні зубів у дітей (Owais et al., 2010). Отримані дані показують, що 65,6% учасників наносили на ясна анальгетики місцевого застосування, 76,1% застосовували системні анальгетики, а понад 50% батьків давали дітям кусати охолоджені предмети.

Використання фармакологічних препаратів цілком виправдане, бо доведено їх ефективність, але вони не позбавлені певних ризиків для малих дітей. Наприклад, у 2003 р. Американська асоціація центрів лікування отруєнь (American Association of Poison Control Centers) повідомила про 8576 випадків небажаних побічних реакцій на місцеве застосування знеболювальних засобів, і 67% відсотків цих реакцій виникало у дітей, віком до 6 років. Токсичність може бути результатом місцевої абсорбції, ковтання, вдихання та несприятливих випадкових обставин або нещасного випадку при лікуванні; токсичність може навіть спричиняти смерть. За даними доступної літератури, при місцевому застосуванні знеболювальних засобів у 1983-2003 рр. загинуло семеро дітей, віком до шести років (Curtis et al., 2009). Хоча ця цифра начебто й невелика, але сам факт тяжких наслідки вказує на серйозну природу токсичності широко застосовуваних анальгетиків.

Враховуючи ці фактори, недавно запропонували використовувати при лікуванні прорізування нефармакологічні захисні засоби. Зокрема, початкове дослідження, проведене на 18 немовлятах (Rosu and Montanaro, 2012), виявило корисність гелю високомолекулярної гіалуронової кислоти для ротової порожнини, який використовують для лікування гінгівіту. За останні 15 років ця сполука набула популярності у стоматологів завдяки її здатності захищати слизову оболонку рота і зменшувати набряк, біль та кровотечу при багатьох запальних процесах ротової порожнини. Численні клінічні дослідження показали здатність цього засобу відновлювати рідинний баланс в тканині періодонта, прискорюючи одужання та регенерацію (наприклад, при болісних відчуттях, почервонінні та припуханні ясен) (Pagnacco et al., 1997; Mantovani et al., 1998; Mesa et al., 2002; Jervoe-Storm et al., 2003; Pistorius et al., 2005; Nobre de Araújo et al., 2007). Таким чином застосування цього гелю відкрило нові можливості для пом’якшення симптомів, пов’язаних з запальними

процесами при гінгівітах чи травмах ясен у немовлят, і при цьому ці гелі безпечніші за фармакологічні препарати.

Нещодавно розроблено новий медичний засіб з унікальним складом гелю, що містить 0,54% високомолекулярної гіалуронової кислоти; призначений саме для лікування немовлят при прорізуванні зубів. При розробці складу препарату особлива увага приділялась виключенню або максимально можливому зменшенню вмісту допоміжних компонентів (зокрема консервантів, спирту, ароматизаторів та барвників), щоб досягти якомога більшої безпечності при створенні захисного шару на тканині ясен та якомога більшої сумісності гелю з середовищем ротової порожнини.

Мета даного клінічного дослідження полягала в оцінці ефективності та безпечності застосування цього нового медичного засобу порівняно з гелем для ротової порожнини, який містить знеболювальні засоби та антисептик і місцево застосовується при симптомах прорізування зубів у немовлят.

МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Дане рандомізоване, відкрите, багатоцентрове дослідження у паралельних групах проводили відповідно до етичних стандартів та принципів сучасної Гельсінкської декларації та Належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP).

Протокол дослідження схвалено компетентною державною установою – Міністерством охорони здоров'я Румунії та Незалежним комітетом з питань етики (Comisia de Etica – Colegiul Medicilor Timis).

Батьків кожної залученої до дослідження дитини інформували про природу та мету дослідження, лікувальним педіатрам надавались відповідні листи і батьків просили підписати бланк інформованої згоди.

Після цього дітей рандомізовано поділили на групи того чи іншого лікування, яке проводилося протягом семи днів. Клінічне дослідження включало огляд лікаря у початковий момент дослідження (день 0), на третій день (день 3) і на сьомий день (день 7) лікування. Спостереження віддалених наслідків виконувалось впродовж наступних семи днів після лікування (до дня 14).

У день 0 батьки учасників отримували лікувальні засоби, інструкції з їх застосування та щоденник, куди кожного дня необхідно було записувати спостережувані симптоми, застосовані дози та супутнє лікування у разі його наявності. До дослідження було включено 54 дитини у віці від 3 до 36 місяців з симптомами, що супроводжують прорізування зубів.

Кількість хлопчиків та дівчаток була однакова, а прорізування зубів мало бути підтверджене принаймні трьома з наступних симптомів – біль, набряк, почервоніння, посилене виділення слини та аномальна глибина[1] зубів (abnormal tooth depth).

У дітей, включених до дослідження, не мало бути розривів слизової оболонки. Іншими критеріями виключення були госпіталізація та/або іммобілізація, ліжковий режим, відома тяжка ниркова недостатність, порушення роботи серця та/або печінки, застосування місцевих знеболювальних засобів та/або нестероїдних протизапальних препаратів менш ніж за день до включення в дослідження, та/або використання системних нестероїдних протизапальних засобів раніш ніж за три дні до включення. Крім того, під час дослідження не допускалось супутнього використання нестероїдних протизапальних засобів чи знеболювальних препаратів.

Способи лікування

Досліджуваний засіб випускається у формі гелю для ротової порожнини місцевого застосування. Він упакований у тюбики по 20 мл. Цей медичний засіб класифіковано як засіб з класом ризику IIa; він створений для захисту ділянок із запаленням від факторів, що викликають подразнення, та діє завдяки здатності утворювати плівку, яка послаблює біль. Вторинна його дія зумовлена специфічною здатністю гіалуронану (hyaluronan, HA) нормалізувати рідинний баланс тканин, що має велике значення для зменшення набряку.

Стандартний препарат порівняння (Calgel®) містив дві діючих речовини: лідокаїну гідрохлорид та хлористий цетилпіридиній (cetylpyridinium chloride). Лідокаїну гідрохлорид (0,33% мас./мас.) – це місцевий знеболювальний засіб, дія якого полягає в тимчасовому блокуванні шляхів передачі больових сигналів по нервам. Хлористий цетилпіридиній (0,10% мас./мас.) – це антисептик м'якої дії, який знищує різні бактерії та гриби, що здатні інфікувати запалену чи пошкоджену шкіру в роті. Специфічний склад Calgel® перевірено в багатьох країнах ЄС і доведена його здатність пом'якшувати біль від прорізування зубів у дітей віком понад 3 місяці.

Всі лікувальні засоби були надані спонсором цього дослідження.

Оцінка методів лікування

Два методи оцінювали за змінами, що стосувались набряку, почервоніння та болю порівняно з початковим станом (день 0). Ці параметри оцінювали лікарі під час обстежень у дні 0, 3 та 7, а інтенсивність цих показників оцінювали за трибальною

вербальною рейтинговою шкалою (Verbal Rating Scale, VRS; відсутність ознаки = 0, середній прояв ознаки = 1, інтенсивний прояв ознаки = 2).

Вторинні кінцеві точки, а саме зміни щодо плачу та спазмів рота, оцінював один з батьків, заносячи дані в щоденник та використовуючи ту саму VRS, від дня 1 до дня 7 та під час періоду спостереження (від дня 8 до дня 14). Щоденні оцінки аналізували з метою оцінити тривалість симптомів (тобто тривалість часу поміж початковим станом та днем, коли зникав той чи інший симптом). Крім того, батьки хворих повідомляли щоденну якість сну, який використовувався у якості сурогатного маркера ефективності лікування: немовлята сплять краще за відсутності порушень, пов'язаних з прорізуванням зубів. Батьки повідомляли, чи їхня дитина спала як завжди, чи гірше, ніж завжди.

Дослідники оцінювали загальну ефективність лікування наприкінці лікування (день 7) за п'ятибальною шкалою VRS: дуже погано, погано, задовільно, добре, дуже добре.

Для оцінки безпечності застосування досліджуваного засобу, батьків хворих при кожному обстеженні просили повідомляти про всі зміни стану здоров'я їх дітей та за доцільності оцінювали їх як побічні дії (ПД). Всі ПД реєструвались, і лікарі вирішували, чи це пов'язане відповідне ПД з лікуванням, що тоді проводилось. Безпечність двох методів лікування оцінювали за побічними діями (ПД), які проявлялися під час періоду спостереження. Виділення слини оцінювалось дослідниками при кожному обстеженні за трибальною шкалою VRS як незначне, нормальне та надмірне, і ця оцінка частково враховувалась при оцінці безпечності. Ніяких лабораторних аналізів не проводили.

Загальну оцінку безпечності дослідники здійснювали наприкінці лікування, використовуючи п'ятибальну шкалу: дуже погано, погано, задовільно, добре, дуже добре.

Статистичні методи

Розмір вибірки

У попередньому дослідженні при вивченні подібного медичного засобу із гіалуроновою кислотою в формі гелю продемонструвало успішне поліпшення симптомів, таких як біль, почервоніння, набряк ясен, надмірне виділення слини та висипання на яснах. Виходячи з попереднього досвіду, припускали можливу відповідь на лікування у двох групах даного дослідження. Щоб спостерігати достовірну різницю поміж двома методами лікування зі статистичною потужністю 80%, для порівняння двох розподілів зміни болю при двосторонньому рівні 0,01 (альфа = 0,05/5, при множинному тестуванні) та при розмірі вибірки 24 особи на групу, використовувався критерій Уїлкінсона-Манна-Уїтні. Припускаючи частоту передчасного вибування

близько 10%, до дослідження включили 54 особи, щоб в кінці для оцінки мати принаймні 48 хворих, які завершили дослідження.

Статистичний аналіз

Демографічні та початкові дані (загальна історія хвороби, фізикальне обстеження, попередні дані про прорізування зубів, наявність аномальної глибини зубів) збирали та опрацьовували за допомогою описових статистичних методів. Категорійні змінні підсумували, використовуючи частотні таблиці. Порівняння груп виконувалось за допомогою критерію хі-квадрат та точного критерію Фішера; безперервні змінні підсумовували за середніми значеннями, медіанами, стандартними відхиленнями, мінімумом та максимумом, і групи порівнювали за допомогою t-критерію.

Зміни первинних параметрів (біль, почервоніння та набряк) між днями лікування 0 та 3 і днями 0 та 7 оцінювали за різницею бальних оцінок (тобто кількість балів у день 3 чи 7 мінус кількість балів у день 0). Так само за різницею бальних оцінок аналізувались зміни вторинних параметрів, які оцінювались батьками (плач та інтенсивність ротових спазмів) між днями лікування 1 та 3 і днями 1 та 7 і між днями 7 та 14 (у період спостереження віддалених наслідків) (тобто кількість балів у дні 3 чи 7 мінус кількість балів у день 1 та кількість балів у день 14 мінус кількість балів у день 7). Ці зміни порівнювали поміж групами лікування за допомогою знакового рангового критерію Вількоксона. Бальні оцінки двох груп лікування у кожній часовій точці порівнювали за критерієм Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Початковий день дослідники позначали як день 0. В цей день вперше проводилась оцінка напередодні лікування, а день 1 був днем, коли оцінку проводили батьки хворих, і це був перший день занесення симптомів в щоденник в перший день лікування.

За допомогою критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні порівнювались загальні оцінки дослідників стосовно результатів та бальних оцінок безпечності після проведення лікування. Безпечність лікування оцінювали за наявністю побічних дій. В популяцію аналізу безпечності включали всіх учасників, що отримали принаймні одну дозу лікування.

Оскільки мали місце лише два випадки побічних дій, то статистичний аналіз не проводили.

Результати

Загалом до участі в дослідженні було залучено 54 учасники: 29 (53.70%) дівчинок та 25 (46.30%) хлопчиків. Середній вік на момент скринінгової оцінки становив 17.02 місяці, діапазон віку від 3 до 36 місяців. Всі учасники належали до європеоїдної раси. Середній зріст становив 81.52 см і середня вага 10.68 кг.

Медичний анамнез всіх учасників був без обтяжень, а саме: скринінгова оцінка не виявила супутнього прийому фармакологічних препаратів і фізикальне обстеження не показало відхилень від норми, які б могли стосуватись досліджуваних завдань.

Між лікувальними групами не було статистично достовірних відмінностей демографічних та початкових (до проведення дослідження) характеристик. Хоча пацієнти, що лікувались місцевими анестетиками в середньому мали більші зріст та вагу, але належна рандомізація забезпечила порівнюваність двох груп (таблиця 1).

Також між групами не було відмінностей за розподілом учасників по інтенсивності болю в початкових момент (день 0). В лікувальний період в групі досліджуваного засобу щоденно зменшувалась кількість учасників з інтенсивним болем, в той час, як в групі стандартного фармакологічного лікування ця кількість на 3 день збільшилась, а потім почала знижуватись. На 7 день частка учасників без болю в групі досліджуваного засобу була значно більшою, ніж в групі стандартного фармакологічного лікування (88.46% проти 34.62%) (малюнок 1a).

Аналіз середньої динаміки оцінки болю між днем 0 та наступними моментами виміру виявив достовірні покращення в групі досліджуваного засобу в день 3 ($p=0.0034$) та день 7 ($p<0.0001$) в той час, як покращання в групі стандартного лікування було достовірним лише у день 7 ($p=0.0044$). Порівняння між двома групами показало статистично достовірну відмінність ($p<0.001$) на користь групи досліджуваного засобу в день 3 та день 7 (таблиця 2 і малюнок 1b).

Розподіл учасників за інтенсивністю набряку в день 0 не відрізнявся між групами. У лікувальний період кількість учасників з інтенсивним набряком в групі лікування досліджуваним засобом знижувалась від процедури до процедури, а в групі стандартного фармакологічного лікування дещо збільшилась у день 3 і потім зменшувалась. На 7 день частка учасників без набряку в групі досліджуваного засобу була значно більшою, ніж в групі стандартного фармакологічного лікування (відповідно 65.38% проти 30.77%) (малюнок 2a). Ця структура відмінностей також узгоджувалась з середніми оцінками набряку в усі моменти вимірів (малюнок 2b).

Середня динаміка оцінок набряку після лікування в групі досліджуваного засобу демонструвала хоча й не достовірне покращення на 3 день і вже достовірне покращення на 7 день ($p<0.0001$). В групі стандартного фармакологічного лікування оцінка зростала в день 3 і потім знижувалась; покращання набувало статистичної достовірності на 7 день ($p<0.01$). При порівнянні двох груп відмінність відносно початкового моменту часу була більшою в групі лікування досліджуваним засобом в обидва дні вимірів (день 3 та день 7), хоча лише на 7 день відмінність набувала статистичної достовірності із встановленим рівнем захисту ($p<0.01$) (таблиця 2).

Розподіл учасників за інтенсивністю почервоніння в день 0 не відрізнявся між групами. Кількість учасників із інтенсивним почервонінням в групі лікування досліджуваним засобом знижувалась від процедури до процедури, а в групі стандартного

фармакологічного лікування дещо збільшилась у день 3 і потім зменшувалась. На 7 день частка учасників без почервоніння в групі досліджуваного засобу була значно більшою (21 з 26 пацієнтів, тобто 80.77%), ніж в групі стандартного фармакологічного лікування (5 з 26 пацієнтів, тобто 19,23%) (малюнок 3a). В групі лікування досліджуваним засобом середня динаміка оцінки почервоніння між днем 0 та подальшими моментами вимірів демонструвала достовірне покращання як в день 3 ($p<0.01$), так і в день 7 ($p<0.0001$). В групі стандартного фармакологічного лікування ця оцінка збільшувалась в день 3 в потім знижувалась в день 7; покращення було статистично достовірним ($p<0.001$).

При порівнянні двох груп між собою мала місце статистично достовірна відмінність на користь групи лікування досліджуваним засобом як в день 3 ($p<0.01$), так і в день 7 ($p<0.0001$) (таблиця 2 і малюнок 3b).

Основні симптоми, які батьки пацієнтів відмічали в щоденнику, узгоджувались проявами, що були виявлені під час обстеження і описані вище. Дані з батьківських щоденників використовувались для оцінки часу зникнення симптомів у відповідних групах.

Мала місце достовірна відмінність між групами за часом до повернення болю (за логарифмічним ранговим критерієм $p=0.0017$). В групі досліджуваного засобу біль повертався в середньому за 6 днів, а в групі стандартного лікування – за 9 днів (малюнок 4a).

Також мала місце достовірна відмінність між групами за часом до повернення набряку (за логарифмічним ранговим критерієм $p=0.0307$). В групі досліджуваного засобу набряк повертався в середньому за 7 днів, а в групі стандартного лікування – за 9 днів (малюнок 4b).

Мала місце й достовірна відмінність між групами за часом до повернення почервоніння (за логарифмічним ранговим критерієм $p=0.0001$). В групі досліджуваного засобу почервоніння відновлювалось в середньому за 5 днів, а в групі стандартного лікування – за 10 днів (малюнок 4c).

Між групами не було достовірної відмінності за часом до припинення плачу дитини (за логарифмічним ранговим критерієм $p<0.1810$). В групі досліджуваного засобу середній час становив 3 дні і в групі стандартного лікування – 4 дні (малюнок 4d).

Спостереження вторинних симптомів показало наступне. Під час лікування в обох групах знижувалась оцінка ротових спазмів, однак статистично достовірне зниження відносно початкового моменту мало місце на 7 день лише у пацієнтів, які лікувались досліджуваним засобом. На наступному тижні змін не було через практично повне зникнення ротових спазмів в обох групах. Між групами статистично достовірних відмінностей не було (таблиця 3).

В групі досліджуваного засобу мало місце більш швидке покращення якості сну. Відмінність була статистично достовірною як на 3, так і на 7 день (малюнок 5). Виконувана дослідниками загальна оцінка ефективності була на користь досліджуваного засобу («добре» для 4 пацієнтів і «дуже добре» для решти 15 пацієнтів з 26, тобто загальну хорошу оцінку ефективності отримали 73.08% пацієнтів). В групі стандартного фармакологічного лікування лише 1 пацієнт отримав оцінку «добре» і ще 2 – «дуже добре» (загалом 11.54%). Відмінність між двома групами була статистично достовірною ($p<0.0001$) (малюнок 6).

Під час кожного обстеження виконувалась оцінка слиновиділення. Надмірне слиновиділення вважалось симптомом прорізування зубів, і ослаблення слиновиділення пов'язувалось з лікуванням. В день 0 розподіл пацієнтів за слиновиділенням достовірно не відрізнявся, - практично у всіх мало місце рясне слиновиділення. В подальшому в групі досліджуваного засобу слиновиділення щоденно знижувалось, а в групі фармакологічного лікування у більшості дітей лишалось дещо підвищеним. Відмінність між групами була помітною в день 3 ($p=0.0130$) і ставала статистично достовірною в день 7 ($p<0.01$) (малюнок 7).

Оскільки батькам пацієнтам дозволялось змінювати частоту застосувань засобу залежно від потреби, дані про кількість застосувань корелювали з оцінкою болю. На відміну від групи стандартного фармакологічного лікування в групі досліджуваного засобу спостерігалось поступове зменшення кількості щоденних нанесень гелю, що чітко корелювало з оцінкою болю, див. малюнок 8.

Безпека і супутні медикаменти

Під час дослідження у двох пацієнтів (по одному в кожній групі) виник жар. В обох випадках підвищення температури пов'язувалось з прорізуванням зубів, а не терапевтичними процедурами. Цим пацієнтам були призначені нестероїдні протизапальні препарати і їх в подальшому виключили з дослідження. У обох пацієнтів температура нормалізувалась за декілька днів.

За виконуваною дослідниками загальною оцінкою переносимості більшість пацієнтів отримали «добре», без помітних відмінностей між групами. Переносимість отримала загальну хорошу оцінку (тобто «добре» і «дуже добре») для 20 пацієнтів з 26 (76.02%) групи досліджуваного засобу і для 19 пацієнтів з 26 (73.08%) групи стандартного фармакологічного лікування (малюнок 9). Чотири пацієнти (по два в кожній групі) виявляли невдоволення на нанесення гелю і конфліктну поведінку. Тому для цих пацієнтів переносимість була оцінена на «погано», незважаючи на відсутність побічних ефектів та проблем з безпекою.

ОБГОВОРЕННЯ

Симптоми прорізування зубів зазвичай минають спонтанно. Тому лікарі схильні недооцінювати дискомфорт та біль, які створюють значні незручності для більшості батьків, особливо коли діти ще дуже малі. Ця ситуація підтверджується широким поширенням в усьому світі препаратів (анестетиків та нестероїдних протизапальних препаратів) місцевого та системного застосування. Разом з тим, фармакологічне лікування цього стану хоча й є важливим для лікарів, оскільки заспокоює батьків і посилює їх довіру до лікаря, однак, на жаль, пов'язано з певними ризиками.

Використання плівкоутворюючих гелів за різних порушень ротової порожнини було запропоновано ще 15 років тому, і з роками набуло значного поширення серед дорослих. Більшість таких гелів відпускаються без рецепту, але деякі з них базувались на технологіях вивірених сумішей глікополімерів, включаючи високомолекулярний гіалуронан. Висока ефективність цих сумішей викликала зацікавленість стоматологів, пародонтологів та гігієністів. Гіалуронова кислота – це полісахарид, який природно виробляється в слизовій оболонці рота, і відіграє важливу роль в епітеліальному захисті та підтримці функціональної рівноваги, необхідної для міжклітинного обміну та водного балансу. Декілька доклінічних досліджень (Weigel із співав., 1986; Bartold, 1988; Bartold, 1993; Irwin із співав., 1994; Oksala із співав., 1995; Kim із співав., 2010) показали протизапальну, відновлювальну, загоювальну дію та здатність гіалуронової кислоти послаблювати набряк при лікуванні патологічних станів ротової порожнини. В літературі було опубліковано велику кількість статей на цю тему (Jervoe-Storm із співав., 2003; Pistorius із співав., 2005; Nobre de Araújo із співав., 2007; Rosu і Montanaro, 2012), які підтверджували клінічну користь цих гелів за багатьох порушень ротової порожнини, зокрема при травмах та запаленні ясен.

Процес прорізування зубів дуже подібний до зазначених станів, що дало підстави авторам очікувати позитивний вплив гіалуронової кислоти. Однак для належної ефективності гель також повинен мати достатнє зчеплення, утворювати надійний бар'єр і достатньо тривалий час утримуватись на яснах, а ясна дітей не надто просте середовище для застосування гелів. Крім того, для дітей на передній план виходить питання безпеки. Це дослідження мало на меті продемонструвати можливу цінність нового перорального вривного гелю на основі високомолекулярного гіалуронану, створеного спеціально до маленьких дітей, шляхом порівняння з загальноприйнятим стандартом, тобто місцевим знеболювальним гелем.

Результати дослідження показали, що всі симптоми починали послаблюватись відразу після початку лікування і поступово зменшуючись повністю припинялись за сім днів. Реакція на анестетики була менш виразною і у декількох пацієнтів певні симптоми лишались і на 7 день. Ця тенденція на користь нового засобу спостерігалась для всіх досліджуваних параметрів, тобто для болю, набряку, почервоніння, плачу та спазмів ротової порожнини, і додатково підтверджувалась даними аналізом часу до зникнення.

Результати підтвердили легкість та ефективність застосування нового засобу для лікування симптомів прорізування зубів, але виявлена ефективність перевищила наші

очікування, бо ми не думали, що такий засіб зможе гамувати біль ефективніше за анестетики. На відміну від анестетиків плівкоутворюючі речовини не блокують шляхи передачі сигналів по нервам, що не давало підстав очікувати прямий вплив на біль. Статистично підтверджена більша ефективність досліджуваного гелю порівняно із стандартною фармакологічною терапією може пояснюватись двома різними факторами. Хоча гіалуронова кислота не має фармакологічної дії, вона дуже ефективно відновлює рідинний баланс в тканинах і завдяки своїм реологічним властивостям послаблює місцевий набряк. Набряк ясен виникає внаслідок запального стану, що спричиняє неприємне відчуття, часто біль. Тому послаблення набряку допомагає зменшити біль. Другим фактором є частота застосування. Як показано на малюнку 8, на якому порівнюються середні добові дози та оцінки болю, кількість нанесень досліджуваного засобу поступово зменшувалась починаючи з 3 дня, демонструючи тісну кореляцію з оцінками болю. В групі стандартного фармакологічного лікування кількість прийомів на добу лишалась високою протягом всього періоду лікування без будь-якої кореляції з оцінками болю. Це скоріш за все означало, що батьки були вимушені часто застосовувати анестетики для підтримки місцевого знеболювального ефекту на сталому рівні.

Що стосується переносимості, то лише два пацієнти (по одному з кожної групи) передчасно вибули з дослідження через слабкий жар. В обох випадках подія не пов’язувалась з лікуванням, оскільки підвищення температури часто виникає при прорізуванні зубів. Виконана лікарями та батьками загальне оцінювання безпеки показало оцінку «дуже добре», без відмінностей між двома способами лікування, хоча в кожній групі було по дві дитини, які демонстрували невдоволення при нанесенні гелів. Батьки також віддавали перевагу новому засобу, оскільки більшість дітей добре сприйняли новий гель. Будь-яка оцінка безпеки вимагає спостереження дуже великої кількості пацієнтів. Тому через відносно малу кількість дітей, що приймали участь в цьому дослідженні, необхідні додаткові дослідження в педіатричній групі. Разом з тим, наявність медичного засобу з клінічно доведеною ефективністю, спосіб дії якого в основному ґрунтується на фізичних, а не фармакологічних властивостях, має значні переваги з точки зору безпеки. Важливо, що при розробці складу гелю для цих показань особлива увага приділялась характеристикам безпеки (тобто, без спирту, консервантів, штучних барвників та ароматизаторів), що робить цей засіб придатним для лікування навіть дуже маленьких дітей.

ВИСНОВКИ

Результати цього дослідження 54 немовлят повністю підтвердили очікувану ефективність нового засобу, що проявлялась у швидкому послабленні пов’язаних із прорізуванням зубів симптомів без будь-яких проблем з безпекою. Отримані дані однозначно довели високу ефективність нового перорального гелю щодо захисту слизової оболонки в місці прорізування зубів та послаблення запалення, спричиненого

брудними зовнішніми предметами, які дитина зазвичай тягне до рота. Дані також продемонстрували швидкий та виразний вплив на біль, що був не меншим, а часто навіть більшим, ніж у місцевого фармакологічного знеболювального гелю. Застосування за цих показань нового засобу, механізм дії якого ґрунтується на утворенні захисної плівки з унікальними реологічними властивостями в рідкому середовищі, дає змогу лікарям та батькам частково відмовитись від застосування фармакологічних препаратів, за рахунок чого знижуються віддалені ризики безпеки. Поява медичного засобу з підтвердженою в клінічних дослідженнях дією – дуже добра новина для лікарів, які тепер можуть їх призначати керуючись науковими даними, що вигідно вирізняє цей засіб від великої множини застосовуваних за цих обставин традиційних ліків, які ще чекають валідації.

Це дослідження показало, що вкривні гелі з високомолекулярною гіалуроновою кислотою є новим засобом, який дає змогу лікарям та батькам зручно та безпечно лікувати подразнення і біль, що виникають у немовлят при прорізуванні зубів. Склад цього засобу спеціально розроблявся для цих показань і він успішно пройшов випробування.

Предыдущая статья