

Сравнительный анализ эффективности хлоргексидинсодержащих антисептических препаратов, применяемых в пародонтологии и имплантологии

Р.М. Богатырева, Е.С. Слажнева, Ю.В. Блашкова, В.Г. Атрушкевич

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Несмотря на разнообразие лекарственных средств с антибактериальным эффектом, в том числе многокомпонентных, золотым стандартом антисептических препаратов, актуальных в терапии заболеваний пародонта, в настоящее время являются хлоргексидинсодержащие. В то же время нежелательные побочные эффекты, новые данные о неблагоприятном воздействии от применения хлоргексидина на микробиом определяют необходимость поиска оптимального хлоргексидинсодержащего продукта, сочетающего высокую эффективность и относительную безвредность.

Цель исследования: провести сравнительный анализ эффективности хлоргексидинсодержащих антисептических препаратов, применяемых в стоматологической практике.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты клинических исследований, посвященных изучению эффективности хлоргексидина в терапии заболеваний пародонта, опубликованные в период с 2018 по 2023 год. Подбор публикаций производили в базе данных PubMed по ключевым словам: chlorhexidine, periodontal disease, periodontitis. Общее количество публикаций, отвечающих критериям поиска, составило 84. В результате первичного анализа всех доступных публикаций, согласно критериям включения и не включения было изучено и проанализировано 27 публикации.

Результаты. В результате анализа данных клинических исследований, проведенных за последние пять лет, было установлено, что в медикаментозном сопровождении терапии заболеваний пародонта обнаруживается тенденция к более частому применению более высоких концентраций препаратов хлоргексидина, таких как 0,12% и 0,2%.

Заключение. Факт назначения хлоргексидинсодержащих препаратов должен быть обоснованным и отвечать особенностям клинической картины. При этом подбор концентрации действующего вещества хлоргексидина, форма выпуска лекарственного препарата, длительность применения должны быть тщательно подобраны в соответствии с клинической ситуацией и преследуемой целью.

Ключевые слова: хлоргексидин, микробиом, пародонтит, гингивит, мукозит, периимплантит.

Для цитирования: Богатырева РМ, Слажнева ЕС, Блашкова ЮВ, Атрушкевич ВГ. Сравнительный анализ эффективности хлоргексидинсодержащих антисептических препаратов, применяемых в пародонтологии и имплантологии. *Пародонтология*. 2023;28(3):264-275. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-850>.

Comparative analysis of chlorhexidine-containing antiseptic agents used in periodontics and implantology

R.M. Bogatyreva, E.S. Slazhneva, Yu. V. Blashkova, V.G. Atrushkevich

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Despite the variety of antibacterial drugs, including multicomponent ones, chlorhexidine-containing antiseptics are nowadays the gold standard of antiseptic products relevant for periodontal therapy. At the same time, adverse side effects and new data about unfavourable chlorhexidine effects on the microbiome determine it necessary to search for a new optimal chlorhexidine-containing product that combines high effectiveness and relative safety.

Purpose. The study aimed to compare and analyze the effectiveness of chlorhexidine-containing antiseptics used in dental practice.

Material and Methods. The study analyzed the results of clinical studies published from 2018 to 2023 and devoted to the investigation of chlorhexidine effectiveness in the treatment of periodontal diseases. The publications were searched in the Pub Med database by the keywords 'chlorhexidine', 'periodontal disease', and 'periodontitis'. A total of eighty-four publications corresponded to the search criteria. After the primary analysis of all available publications corresponding to the inclusion and exclusion criteria, we studied and analyzed 32 publications.

Results. The analysis of the publications for the past five years extracted a trend for a more frequent increase of chlorhexidine concentrations to 0.12% and 0.2% in periodontal therapy medications.

Conclusion. Prescribing chlorhexidine-containing medications should be reasonable and respond to the characteristics of the clinical picture. At that, a thorough selection of chlorhexidine active agent concentration, a form of presentation and duration of use should correspond to the clinical situation and goal.

Key words: chlorhexidine, microbiome, periodontitis, gingivitis, mucositis, periimplantitis.

For citation: Bogatyreva RM, Slazhneva ES, Blashkova YuV, Atrushkevich VG. Comparative analysis of chlorhexidine-containing antiseptic agents used in periodontics and implantology. *Parodontologiya*. 2023;28(3):264-275 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-850>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Микробиом полости рта представлен многочисленным и разнообразным по составу сообществом микроорганизмов, включающим в том числе бактерии, вирусы и грибы. Поддержание равновесия в сложной и обширной экосистеме микроорганизмов ротовой полости играет решающую роль для здоровья органов и тканей зубочелюстной системы и организма в целом [1]. При этом нарушение гармоничных симбиотических взаимоотношений является пусковым механизмом для развития воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта [2]. В этой связи комплексное лечение заболеваний пародонта в подавляющем большинстве случаев не обходится без медикаментозной поддержки, в частности антисептическими препаратами [3]. Несмотря на разнообразие лекарственных средств с антибактериальным эффектом, в том числе многокомпонентных, золотым стандартом антисептических препаратов, актуальных в терапии заболеваний пародонта, и в настоящее время являются хлоргексидинсодержащие [4, 5].

Хлоргексидин представляет собой белый кристаллический порошок, плохо растворимый в воде и спирте. Это катионное соединение, с молекулярной формулой $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$. В готовом виде чаще используется в виде жидкости [6] – соли хлоргексидина (хлоргексидина глюконат и хлоргексидина ацетат), растворенные в спирте, воде или растворе поверхностно-активного вещества [7].

Началом «эры хлоргексидина» в медицине считают 1950-е годы, а «страной-прародителем» – Великобританию [8]. На сегодняшний день хлоргексидин включен в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [9, 10] и, согласно статистическим данным, в 2020 году был включен в список наиболее часто назначаемых препаратов в Соединенных Штатах Америки (более чем 1 миллион рецептов, <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>; https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Chlorhexidine*). Согласно данным литературы, хлоргексидин обладает более выраженными антисептическими свойствами в сравнении с повидон-йодом [11, 12].

В стоматологии наиболее эффективным считается применение хлоргексидина после механического разрушения микробной биопленки. Кроме того, хлоргексидинсодержащие антисептические препараты актуальны в условиях невозможности механического воздействия на микробную биопленку, а также во время и после хирургических вмешательств [13]. Согласно результатам клинических исследований, хлоргексидинсодержащие антисептические препараты эффективны в отношении грамположительных (в концентрациях свыше 1 мкг/л) и грамотрицательных (в концентрациях от 10 до 73 мкг/мл и выше) микроорганизмов, а также факультативных анаэробов, аэробов и дрожжей [14]. Являясь антисептиком с выраженной антибактериальной активностью, хлоргексидин, тем не менее, не эффективен в отношении споровых форм [15], полиовирусов, аденовирусов и вирусов герпеса [16].

В настоящее время существует многообразие лекарственных форм хлоргексидинсодержащих антисептических препаратов стоматологического назначения, среди которых: растворы для местного и наружного применения, гели, адгезивные бальзамы, спреи, таблетки и пастилки для рассасывания и даже пародонтальные чипы. Наряду с этим доступны и формы хлоргексидина лечебно-профилактического назначения, преимущественно для домашнего использования: зубные пасты, зубные нити и флоссы, пропитанные хлоргексидином [17]. Несмотря на разнообразие лекарственных форм (табл. 1, 2), определяющих биодоступность препарата, основными факторами, определяющими его эффективность, являются концентрация в нем действующего вещества и время экспозиции. Так, согласно данным литературы и результатам клинических исследований, препараты с концентрацией действующего вещества в диапазоне от 0,02% до 0,06% обладают бактериостатическим действием. При этом более концентрированные (0,12–0,2%) препараты не только предотвращают рост и размножение патогенных микроорганизмов, но и вызывают их гибель – бактерицидный эффект [7]. И бактериостатический эффект, и бактерицидный достигаются вследствие

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа однокомпонентных хлоргексидинсодержащих антисептических препаратов, использующихся в стоматологической практике

Table 1. Results of comparative analysis of single-component antiseptic agents containing chlorhexidine used in dental practice

Форма выпуска Form of presentation	Концентрация действующего вещества хлоргексидина биглюконат (%) Concentration of chlorhexidine digluconate active agent (%)										
	0,02	0,05	0,06	0,12	0,15	0,2	0,5	1	2	5	20
Раствор для местного и наружного применения Topical solution for external use	«Хлоргексидин» «Хлоргексидина биглюконат» "Chlorhexidine" "Chlorhexidine digluconate"				«Амидент» "Amident"	«Хлоргексидин» «Хлоргексидина биглюконат» "Chlorhexidine" "Chlorhexidine digluconate"				«Хлоргексидин» «Хлоргексидина биглюконат» "Chlorhexidine" "Chlorhexidine digluconate"	
Гель стоматологический Dental gel											
Таблетки / Пастилки для рассасывания Tablets / Lozenges											
Лекарственные препараты (торговые названия) / Medicine (trade name)											

связывания катиона – молекулы хлоргексидина и аниона – отрицательно заряженной клеточной стенки бактерий. При низких концентрациях хлоргексидина повышается проницаемость клеточной стенки бактерии, а при высоких стенка кристаллизуется и разрушается, приводя к гибели клетки [18]. Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением хлоргексидина (пародонтальные чипы) обеспечивают более длительный эффект за счет постоянного присутствия антисептика. Концентрация действующего вещества в таких препаратах варьирует в диапазоне от 0,02% до 0,2% [19].

Таким образом, анализ литературы и результатов клинических исследований обнажил многогранность хлоргексидина как антисептического средства. Несмотря на бесспорную эффективность, хлоргексидин нельзя назвать универсальным и идеальным антисептиком. В некоторых случаях нежелательные побочные эффекты от применения хлоргексидинсодержащих ополаскивателей для рта, в том числе дисгевзия, потемнение зубов и, согласно ряду исследований, образование зубного камня [20] являются основанием для уклонения пациентов от соблюдения рекомендаций. Подобные ситуации в стоматологической практике не редкость. Значимые недостатки растворов хлоргексидина спровоцировали производителей на разработку многокомпонентных ополаскивателей, содержащих наряду с хлоргексидином хелат цинка, благодаря чему окрашивание зубов стало менее выражено [21-23]. Тем не менее, считать вопрос решенным и закрытым сложно. Вышеописанное определяет необходимость поиска оптимального хлоргексидинсодержащего продукта, сочетающего высокую эффективность и вместе с тем относительную безвредность. В этой связи было принято решение изучить и проанализировать в

сравнительном аспекте современные хлоргексидинсодержащие препараты.

Цель исследования: провести сравнительный анализ эффективности хлоргексидинсодержащих антисептических препаратов, применяемых в пародонтологии и имплантологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ результатов клинических исследований, посвященных изучению эффективности хлоргексидина в терапии заболеваний пародонта, за период с 2018 года по настоящее время. Подбор публикаций производили в базе данных PubMed по ключевым словам chlorhexidine, periodontal disease, periodontitis. Общее количество публикаций, отвечающих критериям поиска, составило 84. Для дальнейшего изучения были отобраны публикации, отвечающие ряду требований: релевантность, наличие аннотации к публикации, наличие полнотекстовой версии статьи и данные о клинической и микробиологической эффективности применения различных форм хлоргексидинсодержащих препаратов. Публикации с описанием результатов исследований, посвященных оценке эффективности применения хлоргексидина: у детей, у беременных женщин, в эндодонтии, у пациентов, с ортодонтическими конструкциями, в постоперационном периоде после удаления третьих моляров, для дезинфекции абатментов имплантатов перед установкой ортопедических конструкций, несмотря на информативность и актуальность, не были включены в список для последующего изучения. В результате первичного анализа всех 84 доступных публикаций, согласно критериям включения и не включения было изучено и проанализировано 27 публикаций.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа многокомпонентных хлоргексидинсодержащих антисептических препаратов, использующихся в стоматологической практике

Table 2. Results of comparative analysis of multi-component antiseptic agents containing chlorhexidine used in dental practice

Лекарственные препараты (торговое название) Medicine (trade name)	Форма выпуска Form of presentation,	Действующие вещества Active agent
Аджиметрил Adzhimetril	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидин 0,05% + 1% метронидазол Chlorhexidine 0.05% + 1% Metronidazole
Ангисептин Angiseptin	Пастилки для рассасывания Lozenges	Хлоргексидина диацетат (2 мг) + аскорбиновая кислота (50 мг) + тетракаина гидрохлорид (0,2 мг) Chlorhexidine diacetate (2 mg) + Ascorbic acid (50 mg) + Tetracaine hydrochloride (0.2 mg)
Анти-Ангин Формула Anti-Angin Formula	Пастилки для рассасывания Lozenges	Хлоргексидина диацетат (2 мг) + тетракаина гидрохлорид (0,2 мг) + аскорбиновая кислота (50 мг) Chlorhexidine diacetate (2 mg) + Tetracaine hydrochloride (0.2 mg) + Ascorbic acid (50 mg)
Бактодерм Bactoderm	Раствор для местного применения (водный) Topical solution (water)	Хлоргексидин (500 мг) + бензалкония хлорид (200 мг)/100 мл Chlorhexidine (500 mg) + Benzalkonium chloride (200 mg)/100 ml
Гекмет Gekmet	Раствор для местного применения (водный) Topical solution (water)	Хлоргексидин 0,05% + 1% метронидазол Chlorhexidine 0.05% + 1% Metronidazole
Дентамет / Dentamet		
Дентостофин Dentostofin	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидина биглюконат 0,05% + метронидазол 1% Chlorhexidine digluconate 0.05% + metronidazole 1%
Диклофенак Diclofenac	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидина глюконата 20% р-р + диклофенак натрия 0,03% Chlorhexidine Gluconate 20% solution + Diclofenac sodium 0.03%
Метроксидин дента Metroxidine denta	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидин 0,05% + Метронидазол 1% Chlorhexidine 0.05% + Metronidazole 1%
Метродент Metrodent	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидина биглюконат 20% + Метронидазола бензоат 0,01% Chlorhexidine digluconate 20% + Metronidazole Benzoate 0.01%
Септалор Septalor	Пастилки для рассасывания Lozenges	Хлоргексидина дигидрохлорид + Лидокаина гидрохлорид Chlorhexidine dihydrochloride + Lidocaine hydrochloride
СептАнгин SeptAngin	Пастилки для рассасывания Lozenges	Хлоргексидина диацетат 2 мг + аскорбиновая кислота 50 мг + тетракаина гидрохлорид 0,2 мг Chlorhexidine Diacetate 2 mg + Ascorbic acid 50 mg + Tetracaine hydrochloride 0.2 mg
Метрогил дента Metrogyl Denta	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидина биглюконат 0,0005% + метронидазол 0,01% Chlorhexidine digluconate 0.0005% + Metronidazole 0.01%
Консудент Konsudent	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидин 0,05% + метронидазол 1% Chlorhexidine 0.05% + Metronidazole 1%
Катеджель с лидокаином Cathejell Lidocaine	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидина дигидрохлорид 0,05% + лидокаина гидрохлорид 0,02% Chlorhexidine dihydrochloride 0.05% + Lidocaine hydrochloride 0.02%
Инстиллагель Instillagel	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидина биглюконат 0,05% + лидокаина гидрохлорид Chlorhexidine digluconate 0.05% + Lidocaine hydrochloride
Пародиум Parodium	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидин 0,02% + Экстракт ревеня Chlorhexidine 0.02% + Rheum Palmatum Root Extract
Элюдрил Eludril	Раствор для местного применения (водный) Topical solution (water)	Хлоргексидина биглюконат 0,1% + хлорбутанол + хлороформ + докузат Na Chlorhexidine digluconate 0.1% + Chlorobutanol + Chloroform + Docusate sodium
Элюгель Elugel	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидина биглюконат 0,2% Chlorhexidine digluconate 0.2%
Эльгидиум (зубная паста) Elgydium (toothpaste)	Гель стоматологический Dental gel	Хлоргексидина биглюконат 0,004% + кальций Chlorhexidine digluconate 0.004% + Calcium

РЕЗУЛЬТАТЫ

Два исследования были посвящены оценке изменения микробиологических параметров, связанных с применением препаратов хлоргексидина у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. В одном из них сообщается о снижении числа бактерий в зубном налете после использования ополаскивателя, содержащего 0,12% хлоргексидина (Hibidex DAP, Galenika, Beograd, Srbija) на протяжении двух недель дважды в день у пациентов с гингивитом и пародонтитом после проведения профессиональной гигиены полости рта с $1,5 \times 10^8$ до $1,5 \times 10^7$ [24]. Во втором исследовании у пациентов с гингивитом при использовании 0,2% раствора хлоргексидина в виде полоскания в домашних условиях два раза в день в течение 30 дней после проведения профессиональной гигиены полости рта отмечалось снижение количества микроорганизмов в образцах зубного налета с 125×10^4 КОЕ до 21×10^4 КОЕ через 1 месяц ($p < 0,001$) и до $8,05 \times 10^4$ КОЕ через три месяца после лечения ($p < 0,001$) предложенной схемой [25].

В девяти исследованиях оценивалось воздействие препаратов хлоргексидина на имплантаты. Исследование Machtei E. E. и соавторов (2018) посвящено изучению использования чипов с хлоргексидином при лечении периимплантита. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повторное введение чипов с хлоргексидином каждые две недели в карманы глубиной 5–8 мм в области имплантатов после проведенной поддесневой обработки имплантатов приводило к уменьшению глубины зондирования на $1,79 \pm 1,12$ мм против $1,52 \pm 1,14$ мм в группе сравнений, где чипы не использовались ($p = 0,0012$), изменение "relative attachment level" составило $1,53 \pm 1,27$ мм против $1,36 \pm 1,32$ ($p = 0,0004$) [19]. В исследовании De Waal Y. C. M. и соавторов (2021) получены результаты, свидетельствующие о том, что использование ополаскивателя, содержащего 0,12% хлоргексидина + 0,05% цетилпиридиния хлорида (Perioaid, Dentaid SL) дважды в день на протяжении двух недель приводило к результатам, сопоставимым с дополнительным использованием системной антибактериальной терапии у пациентов с перимплантитом через три месяца наблюдения. Отмечалось снижение индекса кровоточивости на $39,2 \pm 32,3\%$, глубины кармана в области имплантата на $1,40 \pm 0,80$ мм, "relative attachment level" на $0,96 \pm 1,01$ мм. Частота обнаружения *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* по результатам количественной ПЦР была незначительно ниже через три месяца по сравнению с исходной частотой, а для *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Parvimonas micra*, *Treponema denticola* была равной или более высокой частота обнаружения. Однако данное снижение не было значительным, за исключением числа пациентов с положительным результатом на *T. denticola* в тестируемой группе. Что касается абсолютного содержания перечисленных микроорганизмов, не наблюдалось статистически значимых различий в их количестве [26].

В исследовании Bollain J. и соавторов (2021) проведен сравнительный анализ результатов использования 0,03% раствора хлоргексидина и 0,05% цетилпиридиния хлорида в виде полосканий дважды в день в течение одного года и ополаскивателя плацебо в рамках терапии периимплантного мукозита. Было установлено, что использование ополаскивателя с 0,03% хлоргексидина и 0,05% цетилпиридиния хлорида в домашнем уходе не приводило к статистически значимым различиям между группами лечения по какому-либо клиническому результату, однако отмечалось более значительное снижение количества налета на лингвальной поверхности обследуемых имплантатов с мукозитом, но отмечалось более интенсивное окрашивание зубов [27]. В работе Melo de Menezes K. и соавторов (2021) было установлено, что использование ополаскивателя 0,12% хлоргексидина глюконатом у пациентов с периимплантным мукозитом не приводило к статистически значимым изменениям индекса кровоточивости при зондировании (ВОР) через шесть месяцев после проведенной обработки в области имплантатов, в то время как в группе, где в качестве ополаскивателя использовалось плацебо, отмечалось увеличение значений индекса ВОР [28]. В исследовании Alqutub M. N. и соавторов (2023) была оценена эффективность использования 0,12% раствора хлоргексидина без содержания спирта в виде полоскания в течение двух недель после механической обработки имплантатов при лечении мукозита. Было установлено, что отмечалось статистически значимое снижение ($p < 0,01$) модифицированного индекса зубного налета вокруг имплантата (mPI), модифицированного десневого индекса (mGI) и глубины зондирования вокруг имплантата (PD) [29]. В исследовании Cosola S. и соавторов (2022) изучалось использование в домашних условиях зубной пасты с содержанием хлоргексидина 0,12% и полоскания рта 0,2% раствором хлоргексидина на протяжении 10 дней у пациентов с периимплантным мукозитом. Через семь дней после проведения инструктажа по гигиене полости рта пациентам проводилась механическая обработка поверхности имплантатов. В результате отмечалось снижение модифицированного индекса вокруг имплантатов через семь дней с $2,41 \pm 0,56$ до $1,29 \pm 0,80$, $0,38 \pm 0,65$ через 30 дней и до $0,71 \pm 0,76$ через 90 дней. Модифицированный индекс кровоточивости при зондировании также снижался с $2,29 \pm 0,52$ до $1,29 \pm 0,67$ через семь дней, до $0,26 \pm 0,44$ через 30 дней и до $0,40 \pm 0,60$ через 90 дней после начала использования указанных средств для домашней гигиены полости рта. Глубина зондирования в области имплантатов существенно не изменялась [30]. В исследовании Bunk D. и соавторов (2020) пациенты с периимплантным мукозитом использовали дома в качестве дополнительного средства гигиены в области установленных имплантатов ирригацию 50 мл 0,06% раствора хлоргексидина (Sunstar Deutschland GmbH, GUM ParoEx) в качестве жидкости один раз в день вечером после чистки зубов в сравнении с пациентами, не использующими ирригатор либо использующих в каче-

стве ирриганта воду без антисептических добавок. Отмечалось более выраженное уменьшение количества участков с признаками кровоточивости в области имплантатов при использовании 0,06% хлоргексидина на протяжении 12 недель наблюдения (-0,75 [95% ДИ -1,26; -0,25], $p = 0,004$). Степень тяжести периимплантного мукозита через 12 недель значительно различалась между группами. Линейный регрессионный анализ выявил уменьшение выраженности мукозита при включении в ежедневный ритуал гигиены полости рта ирригации раствором хлоргексидина (-2,4 [95% ДИ -4,19; -0,61], $p = 0,001$). В ходе анализа чувствительности каждая регрессионная модель была дополнительно скорректирована с учетом возраста и типа зубных протезов. За исключением модифицированного индекса зубного налета вокруг имплантата mPI, каждая модель показала превосходство использования ирригатора для полости рта с добавлением 0,06% хлоргексидина по сравнению с контрольной группой. Когда модель линейной регрессии для оценки тяжести мукозита была дополнительно скорректирована с учетом типа зубных протезов, было обнаружено значительное снижение тяжести периимплантного мукозита в группе использования хлоргексидина по сравнению с контрольной группой (-2,58 [95% ДИ -4,41; 0,74], $p = .01$) и орошения водой по сравнению с контрольной группой (-1,92 [95% ДИ -3,77; -0,06], $p = 0,04$). Не удалось выявить никаких прогностических факторов, связанных с индексом кровоточивости при зондировании ВОР и оценкой тяжести мукозита. Ни однофакторные результаты модели линейной регрессии для ВОР, ни результаты модели линейной регрессии для оценки тяжести мукозита не показали какой-либо значимой связи между измеренными ковариабельными величинами и конечной точкой ($p > 0,05$). Подтверждается гипотеза о том, что адьювантное применение хлоргексидина в устройстве для орошения полости рта значительно уменьшает клинические признаки периимплантного мукозита по сравнению с отсутствием орошения полости рта или орошением водой [31]. В исследовании Philip J. и соавторов (2020) использование 0,2% спиртового раствора диглюконата хлоргексидина отмечалось снижение среднего показателей модифицированного индекса кровоточивости mVI и индекса кровоточивости при зондировании в области имплантатов ИВОР через один и через три месяца от исходного уровня. Стоит отметить, что сопоставимые по степени эффективности результаты наблюдались при использовании 0,2% спиртового раствора гидрохлорида делмопинола и плацебо-ополаскивателя (мятное масла, сахарин натрия, 96% этанол и очищенная вода). Таким образом в исследовании не было представлено убедительных данных о достижении дополнительного клинического эффекта при использовании ополаскивателя для полости рта наряду с механической обработкой имплантатов в терапии периимплантного мукозита [32]. Согласно результатам исследования Рена М. и соавторов (2019) комплекс мероприятий, включающих механическую обработку вокруг имплан-

татов, коррекция индивидуальной гигиены, а также полоскания 0,12% раствором хлоргексидина (2 раза в день в течение 12 дней) демонстрирует определенную эффективность в терапии периимплантного мукозита, но не всегда достаточен для полного излечения. В результате терапии уменьшалось количество имплантатов с признаками кровоточивости при зондировании: через 15 дней на 52%, через 45 дней – на 40%, через 3 месяца (135 дней) – на 32%. Что касается микробиологических показателей, то никаких существенных изменений в общей бактериальной нагрузке на протяжении 135 дней не наблюдалось. При этом наблюдалось снижение количества *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* [33].

Кроме того, были обнаружены исследования, в которых хлоргексидин использовался после проведения лоскутных операций. Так, было показано, что использование 0,12% раствора хлоргексидина на протяжении семи дней после лоскутной операции приводило к снижению десневого индекса GI (Silness-Loe), но это снижение не было статистически значимым. Суммарная активность матриксных металлопротеиназ через одну неделю и через три месяца после хирургического вмешательства статистически значимо не изменялась [34]. В другом исследовании сообщается о том, что использование коммерчески доступного 0,2% хлоргексидинсодержащего ополаскивателя с системой против окрашивания зубов (Curasept®, Curaden GmbH, Switzerland) в сравнении с другим 0,2% хлоргексидинсодержащим ополаскивателем без компонентов против окрашивания зубов на протяжении 14 дней после лоскутной операции было менее эффективным в отношении образования зубного налета [35]. Согласно результатам исследования, проведенного Trombelli L. и соавторами в 2018 году, полоскание рта в течение 21 дня в послеоперационном периоде (лоскутная операция) 0,2% раствором хлоргексидина позволяет контролировать образование зубного налета и процессы раннего заживления десны, но в то же время приводит к окрашиванию зубов и языка [36].

В ряде исследований была показана клиническая эффективность использования препаратов хлоргексидина с различной концентрацией активного действующего вещества на этапе нехирургического лечения воспалительных заболеваний пародонта: ополаскивателя с 0,12% хлоргексидином в лечении гингивита [37] и пародонтита [38], 0,2% раствора хлоргексидина для ирригации поддесневой области в ходе механической обработки поверхности корня у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом [39], ксантанового геля, содержащего в общей сложности 2,5 % хлоргексидина и представляющего собой смесь биглюконата и дигидрохлорида хлоргексидина в соотношении 1:2 (Chlosite, Ghimas, Casalecchio di Reno, Италия) при локальном введении в пародонтальные карманы [40, 41], 1% геля с хлоргексидином [42], сочетанное использование 1% геля и 0,2% ополаскивателя в качестве подго-

товки к консервативной терапии [43]. Наряду с этим изучение клинической эффективности одновременного использования хлоргексидинсодержащих препаратов (1% геля, 0,2% раствора и 0,2% спрея) определило статистически значимое снижение индекса гигиены PI, индекса кровоточивости РВІ, глубины зондирования, потери клинического прикрепления ($p < 0,05$) в сравнении с исходными значениями через один, три и шесть месяцев. Кроме того отмечалось статистически значимое снижение уровня содержания *A. actinomycetemcomitans* через три и шесть месяцев ($p < 0,001$). В то же время следование иным протоколам консервативного лечения пациентов с пародонтитом не приводило к статистически значимому уменьшению популяции *A. actinomycetemcomitans* [44].

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа внушительного объема данных литературы и клинических исследований, проведенных за последние пять лет, можно в очередной раз заключить, что хлоргексидин как антисептический препарат не только не утратил актуальности, но и укрепил позиции. Медикаментозное сопровождение терапии заболеваний пародонта в абсолютном большинстве клинических случаев включает хлоргексидинсодержащие антисептические препараты. Согласно результатам нашего исследования, в стоматологической практике отдается предпочтение антисептическим препаратам с концентрацией действующего вещества 0,12% и 0,2%. Наряду с этим при подборе антисептических препаратов важно учитывать не только его эффективность, обусловленную концентрацией действующего вещества, но и субъективные предпочтения пациентов (при условии, что они входят в список рекомендованных стоматологом). Зачастую основным аргументом для приверженности пациента к определенному продукту является его высокая эффективность (по мнению пациента). Однако играют роль и такие параметры как органолептические свойства, экономическая доступность, страна-производитель и отсутствие побочных эффектов. В контексте применения хлоргексидинсодержащих препаратов, согласно нашим личным наблюдениям, пациенты отдают предпочтение хлоргексидинсодержащим ополаскивателю для рта «Элюдрил» и адгезивному гелю «Пародиум». В этой связи у нас возникло логичное желание и потребность в изучении вопроса эффективности указанных антисептических средств. Изучаемые антисептические средства (ополаскиватель «Элюдрил» и гель «Пародиум») являются многокомпонентными (табл. 2). Согласно данным литературы, одним из положительных свойств хлоргексидина является его субстантивность – способность связываться с различными биологическими субстратами и, медленно высвобождаясь, поддерживать антибактериальную активность длительное время. На основании этого можно предположить, что при прочих равных условиях многокомпонентные хлоргексидинсодержащие препараты могут быть более

эффективны в сравнении с однокомпонентными [45]. Однако подобное суждение сложно считать неоспоримым фактом, скорее гипотезой. Для более объективной оценки изучаемых антисептических средств следует опираться на свойства хлоргексидина в контексте фармакологического взаимодействия. Так, согласно данным литературы, хлоргексидин плохо растворим в воде и спирте. Кроме того, отмечают несовместимость с мылом и моющими средствами (например, содержащими лаурилсульфат), щелочами и другими анионными соединениями (коллоиды, гуммиарабик, карбоксиметилцеллюлоза), с карбонатами, хлоридами, фосфатами, боратами, сульфатами и цитратами и т. д., с йодом. Взаимодействие хлоргексидина с анионными соединениями сопровождается его дезактивацией и образованием нерастворимых солей. Отмечается снижение бактерицидных свойств в присутствии жесткой воды.

Наряду с этим хлоргексидин демонстрирует хорошую совместимость с лекарственными средствами, содержащими катионную группу (бензалкония хлорид, цетримония бромид). Совместим с этиловым спиртом. Этанол и его производные являются синергистами хлоргексидина.

Антисептическое средство «Элюдрил» (Pierre Fabre Oral Care) представляет собой спиртовой, хлоргексидинсодержащий (0,1%), раствор для полоскания рта. Наряду с хлоргексидином в качестве активных компонентов производитель указывает: хлороформ, хлорбутанол и докузат Na. В качестве растворителя выступает этанол (табл. 2) – синергист хлоргексидина, способный усиливать его антибактериальные свойства. Вероятно, такая комбинация позволяет достичь выраженного бактерицидного эффекта при использовании средств с относительно небольшой концентрацией в нем действующего вещества (в частности 0,1%). Существование и других, спиртовых, хлоргексидинсодержащих ополаскивателей для рта, обладающих подобными свойствами, определяет необходимость дальнейшего изучения состава «Элюдрила». Так, например, содержащийся в составе хлорбутанол (трихлор-2-метил-2-пропанол), согласно данным литературы, обладает антибактериальными (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*) и противогрибковыми свойствами. Хлорбутанол – вещество, сходное по своей природе, с хлоралгидратом, считается седативным, снотворным средством, слабым местным анестетиком и консервантом. Наиболее часто хлорбутанол используется в концентрации 0,5%, придавая многокомпонентным составам долговременную стабильность. Пациентами отмечается уменьшение болевых ощущений после применения Элюдрила, которое, вероятно, обусловлено анестезирующим эффектом хлорбутанола.

Антисептическое средство «Пародиум» (Pierre Fabre Oral Care) представляет собой хлоргексидинсодержащий (0,02%) адгезивный гель. Производитель указывает вторым действующим компонентом – экс-

тракт корня ревеня пальчатого. Ревень пальчатый (*Rheum palmatum*) – это многолетнее травянистое растение из рода ремень. Экстракт корня ревеня активно использовался в традиционной китайской медицине – «Дахуан» [50]. Согласно данным литературы, содержащиеся в экстракте корня ревеня флавоноиды и фенольные соединения обладают выраженным антимикробным действием [51]. Согласно ряду исследований, фитоконпоненты, получаемые из корней ревеня, обладают противогрибковым действием: рейн, физцион, хризофанол и алоэ эмодин – в отношении *Trichophyton mentagrophytes*, *C. albicans* и *A. fumigatus* (МИК 25-250 мкг/мл) [52], ревандхинон-1, ревандхинон-3 и ревандхинон-4 активны в отношении *Rhizopus oryzae* и *Aspergillus niger* [53]. Результаты ряда исследований, проведенных *in vitro*, указывают на выраженную антибактериальную активность компонентов, преимущественно антрахинона, экстракта *Rheum palmatum*, в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, в том числе *P. gingivalis* [54, 55]. Согласно результатам исследования 2015 года, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) хлоргексидина для *P. gingivalis* ATCC 33277 (*in vitro*), составляет 4 мг/л и соответствует МИК экстракта корня *Rheum palmatum* [56]. Для справки: МИК90 амоксициллина, клавулановой кислоты, клиндамицина и метронидазола, в отношении *P. gingivalis* составляет 0,5 мг/л, 0,25 мг/л, 0,25 мг/л и 0,2 мг/л, соответственно [57]. Кроме того, экстракт корня *Rheum palmatum* при концентрации 62,5 мг/л, ингибирует планктонный рост *S. oralis*. При этом планктонный рост *P. gingivalis* подавляется и при меньшей концентрации – 3,9 мг/л [58]. Наряду с реином, экстракт корня *Rheum palmatum* содержит такие фенольные компоненты, как ресвератрол [59], который, как известно, блокирует эфлюкс-систему у грамотрицательных бактерий [60]. Это свойство усиливает антимикробную активность экстракта *Rheum palmatum* в отношении грамотрицательного *P. gingivalis*. Компоненты экстракта корня *Rheum palmatum* – антрахинон-2-карбоновая кислота и рейн, при повышении концентрации последнего, оказывают разрушающее действие на биопленки *S. oralis* и *P. gingivalis* [54]. Следует отметить еще одно, весьма значимое, свойство экстракта корня *Rheum palmatum* – способность селективного ингибирования *P. gingivalis* [61]. В этой связи экстракт корня *Rheum palmatum* можно рекомендовать в качестве ополаскивателя для рта или компонента зубной пасты, с целью предотвращения чрезмерного роста патогенных бактерий [55].

Наряду с этим, ввиду несовместимости хлоргексидина и лаурилсульфата натрия (SLS) [46-49], являющегося компонентом большинства современных зубных паст, невольно возникает вопрос о подборе подходящих средств индивидуальной гигиены рта. Согласно результатам систематического обзора, Kolahi J. и соавторов (2006), в течение 30 минут после использования средства с SLS эффективность хлор-

гексидина резко снижена, а спустя два часа практически отсутствует [49]. В этой связи всем пациентам, использующим хлоргексидинсодержащие антисептические средства, стоит рекомендовать выдерживать 30-минутный временной интервал после чистки зубов (в случае использования зубной пасты с лаурилсульфатом) [48]. При этом, согласно результатам исследования 2006 года, следует соблюдать временной интервал от 30 минут до 2 часов [49]. Более простым решением видится использование средств индивидуальной гигиены рта, не содержащих сульфаты. В пользу подобного решения свидетельствуют данные литературы, согласно которым применение средств с лаурилсульфатом вызывает снижение защитных свойств эпителиального барьера полости рта [62], а в высоких концентрациях – отек и изъязвление слизистой рта [63, 64]. Все вышеуказанное определяет необходимость в подборе средств индивидуальной гигиены рта, не содержащих лаурилсульфата, особенно в период использования хлоргексидинсодержащих препаратов. Изучение состава современных средств гигиены позволило сформировать список зубных паст без лаурилсульфата в составе, а, следовательно, не антагонизирующих с хлоргексидинсодержащими антисептическими средствами. В список были включены зубные пасты: President Classic; R.O.C.S. (стандартная, Bionica, Energy, кофе и табак, для детей); Biomed Superwhite; Jason Natural Power smile, «Эльгидиум» и некоторые другие. Наш выбор остановился на зубной пасте «Эльгидиум» и был продиктован ее уникальным составом. В состав зубной пасты «Эльгидиум» (Pier Fabre Oral Care) входит хлоргексидин (0,004%), а также кальций (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы и результатов клинических исследований позволяет заключить, что многокомпонентные хлоргексидинсодержащие препараты, в частности раствор «Элюдрил» и гель «Пародиум», имеют ряд преимуществ. Гармоничная фармакологическая комбинация хлоргексидина и других лекарственных средств обуславливает выраженный антибактериальный эффект, несмотря на относительно невысокую концентрацию хлоргексидина. Наряду с этим следует осознавать, что даже в малых концентрациях хлоргексидин является лекарственным средством с антибактериальным эффектом, при этом не лишенным недостатков. В виду этого факт назначения хлоргексидинсодержащих препаратов должен быть обоснованным и отвечать особенностям клинической картины. Подбор концентрации действующего вещества хлоргексидина должен осуществляться в соответствии с преследуемой целью (бактериостатический или бактерицидный терапевтические эффекты). В контексте практических рекомендаций врачам-стоматологам хочется подчеркнуть, что назначение хлоргексидинсодержащих

препаратов с концентрацией действующего вещества 0,12–0,2% позволяет получить бактерицидный эффект и показано пациентам с воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта в стадии обострения. При этом пациентам с пародонтитом в стадии терапевтической ремиссии, в рамках поддерживающей терапии, следует назначать хлоргексидинсодержащие препараты с концентрацией действующего вещества 0,02–0,06%, обеспечивающие бактериостатический эффект. Что касается средств для индивидуальной гигиены рта, рекомендованных лицам без выявленной патологии пародонта, следует воздержаться от назначения хлоргексидинсодержащих ополаскивателей, гелей и бальзамов, во избежание дисбиоза ротовой полости. Исключением,

возможно, является зубная паста «Эльгидиум», преимуществом которой является особенности состава: содержание хлоргексидина в относительно безопасной концентрации 0,004% и при этом отсутствие лаурилсульфата. В заключение следует отметить, что бесспорная и доказанная эффективность хлоргексидина сопряжена с нередким проявлением побочных эффектов, в частности искажение вкусовых ощущений, окрашивание зубов, дисбиоз и, согласно ряду исследований, формирование микробной резистентности. В этой связи форма выпуска лекарственного препарата концентрация действующего вещества в нем и длительность применения должны быть тщательно подобраны в соответствии с клинической ситуацией и преследуемой целью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, Lynch SV, Kapila YL. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontol 2000*. 2021;87(1):107-131. doi: 10.1111/prd.12393
- Joseph S, Curtis MA. Microbial transitions from health to disease. *Periodontol 2000*. 2021;86(1):201-209. doi: 10.1111/prd.12377
- Figuro E, Roldán S, Serrano J, Escribano M, Martín C, Preshaw PM. Efficacy of adjunctive therapies in patients with gingival inflammation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22:125-143. doi: 10.1111/jcpe.13244
- Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol 2000*. 1997;15:55-62. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00105.x
- Poppolo Deus F, Ouanounou A. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. *Int Dent J*. 2022;72(3):269-277. doi: 10.1016/j.identj.2022.01.005
- Stuar MVt, Kouimtz M, Hill SR, editors. WHO model formulary 2008. *World Health Organization*. 2009. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44053>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9552081, Chlorhexidine Gluconate. *PubChem*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorhexidine-Gluconate>
- Richards A. Oral Hygiene Products. In: Schmalz G, Arenholt-Bindslev D, editors. *Biocompatibility of Dental Materials*. Berlin, Heidelberg: Springer;2009. pp.271-292. doi: 10.1007/978-3-540-77782-3_10
- World Health Organization model list of essential medicines: 21st list. *World Health Organization*. 2019. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/325771>.
- World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list. *World Health Organization*. 2021. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/345533>
- Wade RG, Burr NE, McCauley G, Bourke G, Efthimiou O. The Comparative Efficacy of Chlorhexidine Gluconate and Povidone-iodine Antiseptics for the Prevention of Infection in Clean Surgery: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Surg*. 2021;274(6):e481-e488. doi: 10.1097/SLA.0000000000004076
- Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A, Liu Z. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):CD003949. doi: 10.1002/14651858.CD003949.pub4
- Sanz M, Herrera D, Kerschull M, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Periodontol*. 2021 Jan;48(1):163]. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60. doi: 10.1111/jcpe.13290.
- Ricard JD, Lisboa T. Caution for chlorhexidine gluconate use for oral care: insufficient data. *Intensive Care Med*. 2018;44(7):1162-1164. doi: 10.1007/s00134-018-5217-6
- Stuart MC, Kouimtz M, Hill SR, editors. WHO model formulary 2008. *World Health Organization*. 2008:321-322. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44053>
- Bailey A, Longson M. Virucidal activity of chlorhexidine on strains of Herpesvirus hominis, poliovirus, and adenovirus. *J Clin Pathol*. 1972;25(1):76-8. doi: 10.1136/jcp.25.1.76.
- Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent*. 2020;103:103497. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103497
- Leikin JB, Paloucek FP. Chlorhexidine Gluconate. In: Leikin JB, Paloucek FP, editors. *Poisoning and Toxicology Handbook* (4th ed.). Informa. 2008 pp. 183-84. Available from: https://www.researchgate.net/publication/285900926_Poisoning_and_toxicology_handbook

19. Machtei EE, Romanos G, Kang P, Travan S, Schmidt S, Papathanasiou E, et al. Repeated delivery of chlorhexidine chips for the treatment of peri-implantitis: A multicenter, randomized, comparative clinical trial. *J Periodontol*. 2021;92(1):11-20.
doi: 10.1002/JPER.20-0353
20. James P, Worthington HV, Parnell C, et al. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD008676.
doi: 10.1002/14651858.CD008676.pub2
21. Bernardi F, Pincelli MR, Carloni S, Gatto MR, Montebugnoli L. Chlorhexidine with an Anti Discoloration System. A comparative study. *Int J Dent Hyg*. 2004;2(3):122-126.
doi: 10.1111/j.1601-5037.2004.00083.x
22. Sanz M, Vallcorba N, Fabregues S, Müller I, Herkströter F. The effect of a dentifrice containing chlorhexidine and zinc on plaque, gingivitis, calculus and tooth staining. *J Clin Periodontol*. 1994;21(6):431-437.
doi: 10.1111/j.1600-051x.1994.tb00741.x
23. Kumar S, Patel S, Tadakamadla J, Tibdewal H, Duraiswamy P, Kulkarni S. Effectiveness of a mouthrinse containing active ingredients in addition to chlorhexidine and triclosan compared with chlorhexidine and triclosan rinses on plaque, gingivitis, supragingival calculus and extrinsic staining. *Int J Dent Hyg*. 2013;11(1):35-40.
doi: 10.1111/j.1601-5037.2012.00560.x
24. Tambur ZZ, Aleksić ED, Čabrilo Lazić MP, et al. The investigation of antibacterial activity of hyperlight fluid fusion subcellular essential complex. *J Infect Dev Ctries*. 2023;17(5):643-648.
doi: 10.3855/jidc.17740
25. Nayak N, Varghese J, Shetty S, Bhat V, Durgekar T, Lobo R, Nayak UY, et al. Evaluation of a mouthrinse containing guava leaf extract as part of comprehensive oral care regimen- a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):327.
doi: 10.1186/s12906-019-2745-8
26. De Waal YCM, Vangsted TE, Van Winkelhoff AJ. Systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical peri-implantitis treatment: A single-blind RCT. *J Clin Periodontol*. 2021;48(7):996-1006.
doi: 10.1111/jcpe.13464
27. Bollain J, Pulcini A, Sanz-Sánchez I, Figuero E, Alonso B, Sanz M, et al. Efficacy of a 0.03% chlorhexidine and 0.05% cetylpyridinium chloride mouth rinse in reducing inflammation around the teeth and implants: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2021;25(4):1729-1741.
doi: 10.1007/s00784-020-03474-3
28. Melo de Menezes K, Roncalli da Costa Oliveira ÁG, de Vasconcelos Gurgel BC. Impact of 0.12% Chlorhexidine Gluconate Mouthwash on Peri-Implant Mucositis and Gingivitis After Nonsurgical Treatment: A Multilevel Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2021;36(6):1188-1197.
doi: 10.11607/jomi.8994
29. Alqutub MN, Alhumaidan AA, Alali Y, Al-Aali KA, Javed F, Vohra F, Abduljabbar T. Comparison of the postoperative anti-inflammatory efficacy of chlorhexidine, saline rinses and herbal mouthwashes after mechanical debridement in patients with peri-implant mucositis: A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg*. 2023;21(1):203-210.
doi: 10.1111/idh.12582.
30. Cosola S, Oldoini G, Giammarinaro E, Covani U, Genovesi A, Marconcini S. The effectiveness of the information-motivation model and domestic brushing with a hypochlorite-based formula on peri-implant mucositis: A randomized clinical study. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8(1):350-358.
doi: 10.1002/cre2.487
31. Bunk D, Eisenburger M, Häckl S, Eberhard J, Stiesch M, Grischke J. The effect of adjuvant oral irrigation on self-administered oral care in the management of peri-implant mucositis: A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2020;31(10):946-958.
doi: 10.1111/clr.13638.
32. Philip J, Laine ML, Wismeijer D. Adjunctive effect of mouthrinse on treatment of peri-implant mucositis using mechanical debridement: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020;47(7):883-891.
doi: 10.1111/jcpe.13295
33. Pena M, Barallat L, Vilarrasa J, Vicario M, Violant D, Nart J. Evaluation of the effect of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis: a triple-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2019;23(4):1673-1683.
doi: 10.1007/s00784-018-2578-8
34. Collins JR, Veras K, Hernández M, Hou W, Hong H, Romanos GE. Anti-inflammatory effect of salt water and nond chlorhexidine 0.12% mouthrinse after periodontal surgery: a randomized prospective clinical study. *Clin Oral Investig*. 202;25(7):4349-4357.
doi: 10.1007/s00784-020-03748-w
35. Mauland EK, Preus HR, Aass AM. Comparison of commercially available 0.2% chlorhexidine mouthwash with and without anti-discoloration system: A blinded, crossover clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2020;47(12):1522-1527.
doi: 10.1111/jcpe.13382
36. Trombelli L, Simonelli A, Pramstraller M, Guarnelli ME, Fabbri C, Maietti E, Farina R. Clinical efficacy of a chlorhexidine-based mouthrinse containing hyaluronic acid and an antidiscoloration system in patients undergoing flap surgery: A triple-blind, parallel-arm, randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg*. 2018;16(4):541-552.
doi: 10.1111/idh.12361
37. Al-Mahmood S, Sabea DW. Comparative Evaluation of the Effectiveness of 40% Miswak Mouthwash and 0.12% Chlorhexidine Mouthwash in Treating Gingivitis: A Blinded, Randomised Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent*. 2021;19(1):229-233.
doi:10.3290/j.ohpd.b1179501

38. Al-Zawawi AS, Shaheen MY, Divakar DD, Aldulain HA, Basudan AM. Postoperative anti-inflammatory efficacy of 2% saline rinses and a herbal- mouthwash after non-surgical periodontal therapy for the management of periodontal inflammation in young adults with chlorhexidine allergy: A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg.* 2022;20(2):408-414
doi:10.1111/idh.12583
39. Vitt A, Gustafsson A, Ramberg P, Slizen V, Kazeiko LA, Buhlin K. Polyhexamethylene guanidine phosphate irrigation as an adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand.* 2019;77(4):290-295.
doi: 10.1080/00016357.2018.1541099
40. Mummolo S, Severino M, Campanella V, Barlatani A Jr, Quinzi V, Marchetti E. Chlorhexidine gel used as antiseptic in periodontal pockets. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019;33(3 Suppl. 1):83-88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31538453/>
41. Hatila S, Lahiri B, Sunnanguli G, et al. Comparative Assessment of the Effect of Three Various Local Drug Delivery Medicaments in the Management of Chronic Periodontitis. *J Contemp Dent Pract.* 2023;24(3):162-167.
doi:10.5005/jp-journals-10024-3455
42. Hasan F, Ikram R, Adel A, Abbas A, Ain Bukhari QU, Asadullah K. Treatment of periodontal diseases by the local drug delivery system using 1% chlorhexidine gel: A randomized clinical trial. *Pak J Pharm Sci.* 2021;34(1):41-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34248001/>
43. Marconcini S, Goulding M, Oldoini G, Attanasio C, Giammarinaro E, Genovesi A. Clinical and patient-centered outcomes post non-surgical periodontal therapy with the use of a non-injectable anesthetic product: A randomized clinical study. *J Investig Clin Dent.* 2019;10(4):e12446
doi:10.1111/jicd.12446
44. Afacan B, Çınarcık S, Gürkan A, Ozdemir G, Ilhan HA, Vurval C, et al. Full-mouth disinfection effects on gingival fluid calprotectin, osteocalcin, and N-telopeptide of Type I collagen in severe periodontitis. *J Periodontol.* 2020;91(5):638-650.
doi: 10.1002/JPER.19-0445
45. Manau-Navarro C, Guasch-Serra S. Métodos de control de placa bacteriana. In: Cuenca E, Manau C, Serra LL, editors. *Odontología Preventiva y Comunitaria. Principios Métodos y Aplicaciones.* Barcelona: Masson; 2003:69-88. Available from: https://books.google.ru/books/about/Odontologia_Preventiva_y_Comunitaria_Pri.html?id=6xc0PQAACAAJ&redir_esc=y
46. Van Strydonck DA, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Chlorhexidine mouthrinse in combination with an SLS-containing dentifrice and a dentifrice slurry. *J Clin Periodontol.* 2006;33(5):340-344.
doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00910.x
47. Elkerbout TA, Slot DE, Bakker EW, Van der Weijden GA. Chlorhexidine mouthwash and sodium lauryl sulphate dentifrice: do they mix effectively or interfere? *Int J Dent Hyg.* 2016;14(1):42-52.
doi: 10.1111/idh.12125
48. Barkvoll P, Rølla G, Svendsen K. Interaction between chlorhexidine digluconate and sodium lauryl sulfate in vivo. *J Clin Periodontol.* 1989;16(9):593-595.
doi: 10.1111/j.1600-051x.1989.tb02143.x
49. Kolahi J, Soolari A. Rinsing with chlorhexidine gluconate solution after brushing and flossing teeth: a systematic review of effectiveness. *Quintessence Int.* 2006;37(8):605-612. Available from: <https://www.quintessence-publishing.com/deu/en/article/839700>
50. Xiang H, Zuo J, Guo F, Dong D. What we already know about rhubarb: a comprehensive review. *Chin Med.* 2020;15:88
doi: 10.1186/s13020-020-00370-6
51. Olorunnipa TA, Igbokwe CC, Lawal TO, Adeniyi BA, Mahady GB. Anti-helicobacter pylori activity of *Abelmoschus esculentus* L. moench (okra): An in vitro study. *Afr J Pure Appl Chem.* 2013;(7):330-336
doi: 10.4172/2327-5073.1000132
52. Agarwal SK, Singh SS, Verma S, Kumar S. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*. *J Ethnopharmacol.* 2000;72(1-2):43-46.
doi: 10.1016/s0378-8741(00)00195-1
53. Malik MA, Bhat SA, Fatima B, Ahmad SB, Sidiqui S, Shrivastava R. *Rheum emodi* as a valuable medicinal plant. *Int J Gen Med Pharm.* 2016;5(4):35-44. Available from: https://www.researchgate.net/publication/305067732_RHEUM_EMODI_AS_VALUABLE_MEDICINAL_PLANT
54. Lu C, Wang H, Lv W, Xu P, Zhu J, Xie J, et al. Antibacterial properties of anthraquinones extracted from rhubarb against *Aeromonas hydrophila*. *Fish Sci.* 2011;77:375. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12562-011-0341-z>
55. Liao J, Zhao L, Yoshioka M, Hinode D, Grenier D. Effects of Japanese traditional herbal medicines (Kampo) on growth and virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* and viability of oral epithelial cells. *Pharm Biol.* 2013;51(12):1538-1544.
doi: 10.3109/13880209.2013.801995
56. Kulik EM, Waltimo T, Weiger R, et al. Development of resistance of mutants streptococci and *Porphyromonas gingivalis* to chlorhexidine digluconate and amine fluoride/stannous fluoride-containing mouthrinses, in vitro. *Clin Oral Investig.* 2015;19(6):1547-1553.
doi: 10.1007/s00784-014-1379-y
doi: 10.1016/j.jpha.2019.11.002
57. Humphries R, Bobenchik AM, Hindler JA, Schuetz AN. Overview of Changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100, 31st Edition. *J Clin Microbiol.* 2021;59(12):e0021321.
doi: 10.1128/JCM.00213-21
58. Müller-Heupt LK, Vierengel N, Groß J, Opatz T, Deschner J, von Loewenich FD. Antimicrobial Activ-

ity of *Eucalyptus globulus*, *Azadirachta indica*, *Glycyrrhiza glabra*, *Rheum palmatum* Extracts and Rhein against *Porphyromonas gingivalis*. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):186.

doi: 10.3390/antibiotics11020186

59. Zhang Q, Liu J, Li R, Zhao R, Zhang M, Wei S, et al. A Network Pharmacology Approach to Investigate the Anticancer Mechanism and Potential Active Ingredients of *Rheum palmatum* L. against Lung Cancer via Induction of Apoptosis. *Front. Pharmacol.* 2020;11:528308.

doi: 10.3389/fphar.2020.528308

60. Seukep AJ, Kuete V, Nahar L, Sarker SD, Guo M. Plant-derived secondary metabolites as the main source of efflux pump inhibitors and methods for identification. *J. Pharm. Anal.* 2020;10(4): 277–290.

doi: 10.1016/j.jpha.2019.11.002

61. Ingendoh-Tsakmakidis A, Eberhard J, Falk CS, Stiesch M, Winkel A. In Vitro Effects of *Streptococcus oralis* Biofilm on Peri-Implant Soft Tissue Cells. *Cells*. 2020;9(5):1226.

doi: 10.3390/cells9051226

62. Rubright WC, Walker JA, Karlsson UL, Diehl DL. Oral slough caused by dentifrice detergents and aggravated by drugs with antisialic activity. *J Am Dent Assoc*. 1978;97(2):215–220.

doi: 10.14219/jada.archive.1978.0260

63. Shim YJ, Choi JH, Ahn HJ, Kwon JS. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Dis*. 2012;18(7):655–660.

doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01920.x

64. Ahlfors EE, Lyberg T. Contact sensitivity reactions in the oral mucosa. *Acta Odontol Scand*. 2001;59(4):248–254.

doi: 10.1080/00016350152509283

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Богатырева Радима Мурадиновна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пародонтологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: bog-radima@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7019-3053>

Слазнева Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пародонтологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: ekaterinaslzhneva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Блашкова Юлия Валерьевна, аспирант кафедры терапевтической стоматологии и пародонтологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: blashkova.j@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0206-0026>

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пародонтологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А. И. Евдокимова, вице-президент Российской пародонтологической ассоциации, Москва, Российская Федерация

Для переписки: atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Radima M. Bogatyreva, DMD, PhD, Assistan Professor, Department of the Restorative Dentistry and Periodontology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: bog-radima@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Ekaterina S. Slazhneva, DMD, PhD, Associate Professor, Department of the Restorative Dentistry and Periodontology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: ekaterinaslzhneva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Yulia V. Blashkova, DMD, PhD student, Department of the Operative Dentistry and Periodontology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: blashkova.j@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0206-0026>

Victoria G. Atrushkevich, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Restorative Dentistry and Periodontology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Vice-President of RPA Moscow, Russian Federation

For correspondence: atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Конфликт интересов:

Статья выполнена при поддержке компании "Нанодент"/

Conflict of interests:

This study was supported by Nanodent company

Поступила / Article received 04.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2023

Принята к публикации / Accepted 27.09.2023