

Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии

Л.Ю. ОРЕХОВА, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Т.В. КУДРЯВЦЕВА, д.м.н., проф.

Ю.С. БУРЛАКОВА, клинич. ординатор

Кафедра терапевтической стоматологии

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Drugs local delivery system in periodontology

L.Yu. OREKHOVA, T.V. KUDRYAVTSEVA, Yu.S. BURLAKOVA

Резюме

В данном обзоре рассмотрены системы локальной доставки препаратов (СЛА), выполненные на основе различных матриц. Проанализированы преимущества и недостатки каждой группы. На основании данных о клинической эффективности систем даны рекомендации по применению отдельных СЛА.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, системы локальной доставки препаратов, матрицы.

Abstract

This review is devoted to different local drug delivery systems. The advantages and disadvantages of each group were evaluated. Some recommendations of their use were given.

Key words: inflammatory periodontal disease, local drug delivery system, the matrix.

Пародонтит — воспалительное заболевание, которое характеризуется вовлечением в патологический процесс всех поддерживающих структур зуба. Как известно, воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) — полиэтиологический процесс, с ведущей ролью в этиологии микробного фактора. Деструктивные процессы, в свою очередь, являются локализованным ответом на воспаление, вызванное бактериальной инфекцией пародонтального кармана (поддесневой зубной бляшкой). По этой причине основной задачей инициальной, хирургической санации и поддерживающей терапии является, прежде всего, устранение микробного фактора. Ряд сложностей на этом этапе обусловлен особенностями пародонтальной микрофлоры: многообразием групп микроорганизмов (более 400 морфологически и биохимически различных групп, чувствительных к разным видам антибиотиков), их сосуществованием в виде биопленки — сложноорганизованной экосистемы, которая включает в себя микробные колонии и межбактериальный матрикс, посредством которого микроорганизмы способны обмениваться информацией, модулировать свою активность [11]. Ряд механизмов этого сообщества — прочная поверхностная оболочка биопленки, различная проницаемость матрикса, обмен плазмидами антибиотикоустойчивости, наличие персистеров, связывание и инактивация АБ ферментами, компонентами внеклеточного матрикса — позволяет биопленкам противостоять действию антибактериальных препаратов [11].

Второй проблемой является устойчивость некоторых видов микроорганизмов к антибиотикам, что может быть связано с их бесконтрольным употреблением ранее, эволюционным приспособлением микроорганизмов к действию повреждающего агента, которая может проявляться на видовом уровне:

- отсутствие или особые свойства мишени препарата;
- наличие барьеров для проникновения АБ;
- наличие помп (систем активного транспорта);
- отсутствие систем активации препарата;
- наличие ферментов, инактивирующих антибиотик (например, β -лактамазы).

И на уровне фенотипа:

- временной утратой мишени действия АБ (н-р, нестабильные L-формы бактерий, которые утрачивают КС в присутствии пенициллина);
- временном уменьшении проницаемости (н-р, изменение структуры пенициллинсвязывающих белков);
- временном уменьшении потребности в метаболите (в связи с этим большинство антибиотиков действуют на активно делящиеся бактерии);
- конкуренцией с натуральными метаболитами;
- активацией систем выделения препарата из клетки;
- внутриклеточным расположением бактерий.

Третья проблема — обилие побочных эффектов со стороны различных органов при системном приеме антибактериальных препаратов различных групп [1].

Таким образом, критерием выбора антибактериального препарата является чувствительность пародонто-

патогенной микрофлоры, способность создавать депо в конечной точке приложения антибактериального воздействия — в десневой жидкости и отсутствие общесоматических противопоказаний [9, 11].

В связи с многообразием групп микроорганизмов, среди которых при ВЗП преобладают факультативные и облигатные анаэробы, при системной антибиотикотерапии применяются препараты широкого спектра действия или комбинация препаратов. Системное введение препаратов приводит к созданию терапевтических концентраций в очаге инфекции, но в течение коротких промежутков времени [3, 12].

С целью улучшения доступности антибактериальных препаратов, механического разрушения биопленки, устранения условий, благоприятных для анаэробных микробных ассоциаций в глубоких слоях налета, и зубного камня, антибиотикотерапия всегда идет рука об руку с профессиональной гигиеной полости рта. У пациентов с неудовлетворительной гигиеной полости рта антибактериальная терапия не окажет должного эффекта [3, 13, 15].

В настоящее время все большую популярность приобретают местные способы антибактериального воздействия, которые минимализируют общее воздействие на организм пациента, позволяют избежать побочных эффектов со стороны органов и систем, ограничений на прием других медикаментов и создают максимальную местную концентрацию без значимого повышения уровня лекарственного препарата в системной циркуляции. Наряду с современными технологиями местного воздействия на патогенную микрофлору, такими как фотодинамотерапия, озонотерапия, особое место занимают локальные средства с пролонгированным высвобождением лекарственных препаратов, в частности антибиотиков и антисептиков. Эти препараты обеспечивают долгосрочное, эффективное лечение на месте инфекции в гораздо меньших дозах.

В 1979 году Goodson и др. впервые была предложена концепция контролируемой доставки лекарственных средств при лечении заболеваний пародонта [16]. Пародонтальный карман представляет из себя естественный резервуар, омываемый жидкостью зубодесневой борозды, доступный для систем локальной доставки препаратов (СЛД). Такие системы доставки также именуются системами с замедленным, контролируемым высвобождением, пролонгированным высвобождением, пролонгированным действием. СЛД состоят из биосовместимой матрицы и лекарственного препарата либо нескольких препаратов, применяются на всех этапах пародонтологического лечения, включая этапы скейлинга и плэнинга поверхности корня, консервативного лечения, на этапе поддерживающей терапии. В случае рецидива лечение такими системами также дает хороший результат [17].

При этом на матрицах могут быть абсорбированы препараты не только для этиотропной терапии, но и для патогенетического (антиоксиданты, НПВС, ГК, средства, направленные на регенерацию) и симптоматического (анестетики, гемостатики и др.) лечения [1].

Противомикробные препараты для местной терапии можно классифицировать по механизму действия:

- антисептические (окислители, галогенсодержащие препараты, катионные детергенты, препараты расщепительного происхождения);
- антимикробные (антибиотики, синтетические химиотерапевтические препараты);
- бактериофаги.

Таким образом, грамотная экспозиция таких средств на этапе инициальной терапии может остановить дальнейшее развитие заболеваний пародонта либо впоследствии ограничить объем необходимого хирургического вмешательства. СЛД можно разделить на две группы: небioresорбируемые и бioresорбируемые системы. Преимуществом систем первого типа является контролируемое удаление препарата — врач контролирует время экспозиции и процессы регенерации. Плюсом бioresорбируемых систем является экономия времени пациента — нет необходимости в дополнительном посещении для извлечения системы.

В качестве матриц для СЛД могут выступать волокна, пленки, инъекционные системы, гели, микрочастицы, криогели, полоски, везикулярные системы, наночастицы [16, 17].

Инъекционные системы

Огромным преимуществом таких систем является удобство внесения: быстро, безболезненно. Они не отнимают время на размещение и закрепление, как в случае многих других СЛД. Помимо прочего, такая система может заполнить весь объем пародонтального кармана и достичь большей части пародонтопатогенов [16, 29].

Микрочастицы

Микрочастицы на основе бioresорбируемых полиальфа-гидроксикислот, таких как полилактид (PLA) или полилактид-ко-гликолид (PLGA), содержащие микросферы с миноциклином, используются для элиминации *Porphyromonas gingivalis* в пародонтальном кармане. Пример: Arestin (Ora Pharma inc), апплицируемый после скейлинга и плэнинга поверхности корня в ПК и выделяющий гидрохлорид миноциклина на протяжении 14 дней, после чего полностью резорбируется [32].

Для получения сфер были исследованы как биоразлагаемые, так и неразлагаемые материалы, синтетические и природные [36].

Микрочастицы обеспечивают стабильность инкапсулированного препарата.

Эффективность таких систем зависит от соотношения полимера, молекулярного веса, кристалличности и pH среды. Однако, такие системы нуждаются в дальнейшем исследовании [33].

Гели

Мукоадгезивная композиция геля, содержащего метронидазол на основе производных целлюлозы, таких как гидроксипропилцеллюлоза, карбопола 940, 974, и поликарбофила, наносится сублингвально с помощью тупой канюли и шприца. Примерами являются «Метрогил дента» и «Асепта адгезивный бальзам для десен» [8]. Также были созданы гели на основе антибиотиков тетрациклинового ряда 2% миноциклин — гель Perioclone

(Sun Star Co, Япония) и Dentomycin (Cyanamid). Тетрациклиновая база загружается в галлуазит, покрытый хитозаном для дальнейшего пролонгированного выделения препарата. Состояние гелей зависит температуры. Результаты исследований показали, что увеличение концентрации карбопала значительно увеличивает сжимаемость геля, твердость и увеличивает адгезию [39, 16]. Эти факторы влияют на легкость удаления геля из тюбика, легкость нанесения геля на слизистую оболочку и биоадгезию. Было показано, что гель с доксициклином при местном применении может частично нивелировать негативное влияние курения на ткани пародонт [41].

Наиболее популярной комбинацией препаратов в составе гелей является хлоргексидин с метронидазолом. Метронидазол является представителем группы нитроимидазолов. Высокоактивен в отношении анаэробных микроорганизмов и вследствие этого является препаратом первого выбора при лечении ВЗП [35]. Он создает высокую концентрацию в целевой среде, о чем свидетельствует высокий коэффициент соотношения концентрации в плазме крови и десневой жидкости $85, 78 \pm 13, 17$ [34, 7, 11]. Многочисленные клинические исследования показали высокую эффективность метронидазола (геля с 25% метронидазол бензоатом) после проведения профессиональной гигиены по сравнению с группой без химиотерапевтической терапии.

Метронидазол-гель (Elyzol 25% Dentagel) включает в качестве несущей субстанции сезамовое масло [11]. При нагревании до температуры тела его вязкость падает, и он беспрепятственно затекает в ПК. Контакт с десневой жидкостью делает его клейким, что обеспечивает связывание геля с поверхностью зуба и мягкими тканями. Применение геля в комбинации с механической обработкой поверхности корня показало хорошие отдаленные результаты (уменьшение глубины зондирования ПК на 1, 5 мм, в контрольной группе — на 1 мм). Некоторые авторы рассматривают аппликацию геля как альтернативу удалению зубных отложений в период поддерживающей терапии [38].

Хлоргексидин (ХГ) является катионным детергентом ПАВ, мишенью для которого является клеточная стенка бактерий. Активен по отношению к грамотрицательным и грамположительным микроорганизмам, дерматофитам и липофильным вирусам. ХГ обладает бактерицидным действием, входит в состав ополаскивателей, СЛД [11, 7, 4].

Примером средства с такой комбинацией антибактериальных препаратов является «Метрогил Дента», содержащий 1 г/100 г метронидазола и 50 мг/100 г хлоргексидина, легко вводится в ПК, при заглатывании абсорбируется около 1%. Исследования показали эффективность геля при лечении катарального гингивита и генерализованного пародонтита легкой степени тяжести: вдвое уменьшилась численность веретенчатых спирохет, процент лиц с простейшими снизился до 4,3%, число лиц с дрожжеподобными грибами упало на 33,1% [7, 10].

Бальзам для десен «Асепта адгезивный» фиксируется на деснах за счет входящих в его состав пектина и карбоксиметилцеллюлозы. Препарат остается на по-

верхности слизистой более получаса и пролонгировано выделять 1% метронидазол и 0, 1% хлоргексидин [2, 8].

Помимо антибактериальных препаратов в состав гелей вносятся препараты, способствующие регенерации тканей пародонта.

Примером может служить «Гиалудент» («Омега-дент»), который содержит гиалуронат натрия в сочетании с хлоргексидином, с хлоргексидином и метронидазолом, с доксициклином и с витаминами. Гиалуроновая кислота связывает большое количество антибактериальных препаратов и пролонгированно высвобождает их на месте введения. Являясь основным компонентом межклеточного матрикса, ГК обладает трофической функцией (облегчает поступление веществ к клеткам и удаление продуктов метаболизма), защитной (модулирует активность фагоцитов, иммунокомпетентных клеток) и пластической (стимулирует миграцию фибробластов и клеточную пролиферацию) функцией. В результате исследований доказано, что через 3–5 минут после экспозиции ГК проникает в три раза больше действующих веществ, чем без нее. Избыточное количество ГК остается на поверхности эпидермиса и формирует защитный слой, обладающий кислотными свойствами и неблагоприятный для жизнедеятельности микроорганизмов.

Полутвердые субстанции имеют ряд преимуществ: несмотря на более быстрое высвобождение инкапсулированного лекарственного вещества, такие гели легко подготавливаются и вводятся в ПК. Кроме того, они обладают биосовместимостью и адгезией к слизистой ПК и могут быть быстро удалены посредством естественных процессов катаболизма, сводя к минимуму местные раздражающие и аллергические реакции в ответ на введение. Хорошие результаты показали масляные и гидрогели — носители тетрациклина (2,5%), метронидазол (25%), метронидазол бензоат (40%), комбинация тетрациклина (2,5%) и метронидазола бензоата (40%) [42].

Доксициклин — полимер Atridox (Atrix Laboratories Inc., США) выпускается в двух шприцах, в одном из которых матрица-PLA с п-метил-2 — пиррололин, в другом — 8,5% доксициклин. Препарат предварительно смешивается, вносится с ПК с помощью шприца, после чего затвердевает в присутствии десневой жидкости и слюны. Оказывает терапевтическое воздействие в течение 7 дней, по истечении которых полностью рассасывается.

Гели, состоящие из производных целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлозы, не имеют устойчивых свойств высвобождения препаратов. Но несмотря на быстрое высвобождение лекарства и плохую ретенцию этих гелей, они показывают хорошую клиническую эффективность при лечении пародонтитов средней и тяжелой степени тяжести [43, 44, 16].

Главным требованием для матрицы СЛД является биоадгезия или мукоадгезия. Было показано, что время удержания, определяемое выделением флюоресцина, значительно длилнее для гелей с хитозаном по сравнению с ксантановой камедью и поли (-этиленоксид) гелем. 0,29 Хитозан — новый биологический природный полимер, показавший высокую эффективность при ле-

чении ВЗП [30]. Биоадгезивные полутвердые полимерные системы легко проходят через канюлю в пародонтальный карман, где они затвердевают и обеспечивают пролонгированную доставку лекарственного средства. Эти системы термозависимы: при комнатной температуре — жидкости, при температуре 34–37°C — гели [43].

Волокна

В качестве матриц для таких систем могут выступать экапролактон, поликапролактон, полиуретан, полипропилен, ацетат целлюлозы и этилвинилацетат (ЭВА), коллаген. После профессиональной гигиены полости рта, они вводятся в пародонтальный карман, подобно ретракционной нити, по окружности шейки зуба.

Примерами данной системы являются ЭВА волокна с тетрациклином (ТВ) и волокна с хлордексидином (ХВ).

ТВ (Actisite Co, США) — одна из первых локальных систем доставки на основе тетрациклина [11]. Состоит из 23-сантиметрового монофиламента сополимера ЭВА, 0,5 мм в диаметре, содержащего 12,7 мг равномерно распределенного гидрохлорида тетрациклина. Полностью не резорбируется, требует удаления чрез 10 дней. Вводится как ретракционная нить и обеспечивает высокую концентрацию в месте воздействия (1000 мг/мл), что в 100 раз больше концентрации тетрациклина в ПК при его системном назначении. Цианакрилатный адгезив способствует фиксации лекарственного средства в пародонтальном кармане. Согласно исследованиям Kinane and Radvar (1999), экспозиция тетрациклиновых нитей уменьшает глубину ПК в среднем на 1,10 [7, 31].

Periodontal Plus ABTM — содержит 25 мг чистого фибриллярного коллагена, равномерно пропитанного 2 мг тетрациклина гидрохлоридом (Advanced Biotech Products, Chennai, India). Помимо антибактериального действия, ингибирования коллагеназной активности, костной резорбции, противовоспалительного действия, то есть всех тех эффектов, которыми обладает тетрациклин, препарат отчасти стимулирует остеогенез благодаря высокоочищенному коллагену 1 типа.

Пленки

Являются широко используемой формой. Пленки больших размеров могут применяться и для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта. Они могут быть вырезаны и легко адаптированы к необходимому размеру очага. Пленки — это матрицы систем локальной доставки, в которых лекарственные препараты распределены по всей поверхности полимера и высвобождаются посредством диффузии препарата или растворения матрицы [24]. Пленки, высвобождающие препарат путем диффузии, изготавливаются с использованием нерастворимых в воде, неразлагаемых полимеров, в то время как во втором случае, когда реализация действия СЛД происходит путем растворения или эрозии матрицы, используются растворимые биоразлагаемые полимеры [25]. Пленки толщиной не более 400 мкм и обладающие хорошей адгезией остаются погруженными в карман без какой-либо коррекции привычной гигиены полости рта пациента. Известно около 16 пленок из различных полимеров, среди которых: сшитый рыбий желатин с ХГ диацетатом и гидрохлоридом ХГ (Steinberg),

синтетический биорезорбируемый полимер — полилактидогликолид (PLGA) с тетрациклином [26, 16].

Примером биорезорбирующейся пленки является «Диплен-Дента», предложенная в 1996 году Леонтьевым В. К., Дедеяном В. Р. Пленка двуслойная: гидрофобный слой обеспечивает изоляцию от воздействия факторов со стороны полости рта, гидрофильный апплицируется на пораженный участок или вводится в ПК и обеспечивает адгезию и пролонгированное высвобождение лекарственного препарата, каковым может быть линкомицин, метронидазол, гентамицин, солкосерил, хлоргексидин, дексаметазон и хлоргексидин, фтор, лидокаин. Выделение лекарственных компонентов происходит в течение 6–8 часов, концентрация препарата в рабочем слое 0,03–0,09 мг/см² в сотни раз меньше дозировок при системном применении. Продолжительность применения 7–10 дней [11, 16].

Чипы

Популярными формами являются:

Periochip — мембрана, состоящая из 2,5 мг хлоргексидина глюконата, желатина, глицерина и очищенной воды. После введения в ПК Periochip выделяет ХГ на протяжении 7–10 дней, после чего рассасывается. В течении первых 24 часов происходит выделение 40% ХГ, а затем — равномерно в течение 7–10 дней. При этом концентрация ХГ в десневой жидкости достигает 125мкг/мл. Сохраняет свое действие на протяжении 11 недель. Доказана клиническая эффективность препарата: уменьшение глубины ПК на 2 мм по сравнению с группой, где проводилась только механическая очистка поверхности корня [7, 27, 28].

PerioColTM-CG — оранжево-коричневый прямоугольный чип 4 x 5 мм, толщиной 0,25–0,32 мм и весом 10 мг, состоящий из фибриллярного коллагена рыбного происхождения с 2,5 мг хлоргексидина. Закруглен с одного конца, что позволяет легко вводить препарат в пародонтальный карман (Eucare Pharmaceuticals, Chennai, India).

Биоактивный лекарственный криогель (БЛК)

Криогель является разработкой кафедры терапевтической стоматологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Высокопористая матрица данного препарата представляет из себя криоструктурированный крахмал. Помимо пролонгированного действия лекарственных средств, матрица обуславливает гемостатические свойства препарата и создает дренирующий эффект за счет пористой структуры, хлорида натрия и полифепам. При биодеструкции крахмала высвобождается глюкоза, которая восполняет энергозатраты клеток на эпителизацию и регенерацию тканей пародонта [6, 5].

Препарат действует на все звенья патогенеза в качестве противомикробного агента на матрице иммобилизован диоксидин, в качестве сорбента — полифепан, способствующий сорбции токсинов, микроорганизмов, уменьшению отека, удалению некротических масс, в качестве антиоксиданта и препарата, способствующего регенерации-L-токоферолацетат, который в свою очередь, участвует в перекисном окислении липидов, уменьшает проницаемость и ломкость сосудов. Действие БЛК длится 1–2 дня, после чего препарат полно-

стью рассасывается. Применяется для лечения пародонтита, в том числе после абсцедирования [6, 11].

Полоски

Полоски — тонкие вытянутые матрицы, где препарат распределен по всему объему. Как правило, полосы крепятся за счет межзубных промежутков [30]. Акриловые полоски изготавливаются из смеси полимеров, мономеров и различных концентраций антибактериальных агентов. Они содержат тетрациклин, метронидазол или хлоргексидин и показывают хорошую эффективность в отношении извитых форм, в частности спирохет. Анализ амоксицилина с клавулановой кислотой, иммобилизованных на акриловую пленку, показал высокий уровень антибактериального агента уже в течение первых 24 часов с последующим выделением лекарственного вещества в терапевтической дозировке на протяжении девяти дней. Эффект сохраняется на протяжении трех недель после их удаления. Также в качестве матрицы для СЛД могут быть использованы клейкие имплантаты на основе *n*-бутил-2-цианоакрилата. Препараты на основе «Орнидазола» несут в своем составе этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропил метилцеллюлозу, Eudragit-RL-100 и дибутилфталат и показывают, что концентрация препарата высокая и достигает терапевтической дозы в первый день с последующим падением концентрации на второй день [16].

Перспективными системами, требующими дальнейшего изучения, являются везикулярные системы и наночастицы.

Везикулярные системы

Везикулярные системы предназначены для имитации биомембран с точки зрения их структуры и поведения и тщательно изучаются в качестве средства для направленной терапии ВЗП (таргентной терапии). Jones and Kaszuba описали взаимодействие между липосомами, состоящими из фосфатидилинозитола и бактериальными пленками. Направленное действие липосом реализуется через взаимодействие полигидроксильных групп липосом с поверхностными полимерами бактериального гликокаликса [47].

Robinson и др. сообщено о сродстве и специфичности иммунолипосом в сокращении зубного налета. Антиоральные иммунолипосомы показали наибольшее сродство к *S. oralis* и чувствительность не зависит от суммарного заряда билипидного слоя или от количества антител, конъюгированных на поверхности липосомы [16, 46, 45].

Наночастицы

В век нанотехнологий, этот вид систем является наиболее интересным. Эти системы обладают рядом преимуществ в сравнении с микросферами, микрочастицами и основанными на эмульсии СЛД: они выкодисперсны в водной среде, обладают контролируемой скоростью высвобождения и повышенной стабильностью [31]. Наночастицы, благодаря своим малым размерам, проникают в области, недоступные для других СЛД, такие как зоны ПК ниже уровня десны. Эти системы позволяют снизить частоту ведения и обеспечивают

распределение активного агента в течение длительного времени [16].

В последнее время все больше внимания уделяется неантибактериальным эффектам антибиотиков. С этой точки зрения интерес представляют тетрациклиновые антибиотики. В малых концентрациях, в 5 раз ниже антибактериальных, они способны ингибировать протеиназы, которые вызывают деструктивные процессы в костной ткани при ВЗП [47]. Выпускаемый в США Periostat является капсулой, содержащей 20 мг доксицилина. Клинические исследования показали, что у пациентов, которые принимают по две капсулы в день, не происходит дальнейшей потери прикрепления, уменьшается глубина зондирования ПК, степень кровоточивости и подвижностью после годичного периода наблюдений. Доза 40 мг ежедневно настолько низка, что не оказывает никакого антибактериального эффекта.

Таким образом, Periostat в сочетании с другими методами лечения, направленными на разрушение микробной биопленки, является перспективным препаратом [11].

Таким образом СЛД являются перспективным направлением в пародонтологии. Их применение позволяет избежать многих проблем, связанных с системным применением препаратов. Действуя целенаправленно, системы пролонгированного высвобождения лекарственных препаратов создают высокую концентрацию действующего вещества в месте введения без значимого повышения уровня препарата в системной циркуляции. Пролонгированное действие обеспечивает время экспозиции лекарственного вещества, достаточное для достижения терапевтического эффекта. Следовательно можно сформулировать требования к СЛД: они должны иметь биоинертную матрицу, удобную форму введения, обладать биоадгезией, пролонгированно выделять лекарственный препарат время, достаточное для достижения терапевтического эффекта, создавать высокую концентрацию действующего вещества в месте введения, иметь контролируемые параметры рассасывания, резорбироваться без образования токсичных побочных продуктов. Несмотря на очевидную перспективность этой лекарственной формы, остается ряд проблем, требующих дальнейших клинических исследований и не позволяющих рассматривать СЛД как самостоятельную форму для лечения ВЗП, без необходимости в традиционных методах, таких как профессиональная гигиена, консервативная терапия, пародонтальная хирургия. Дальнейшие исследования помогут усовершенствовать существующие формы и сформулировать четкий круг показаний на основании отдаленных результатов их использования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилевский Н. Ф., Магид Е. А., Мухин Н. А., Миликевич В. Ю. Заболевания пародонта: Атлас / под. ред. Данилевского Н. Ф. — М.: Медицина, 1993. — С. 320.
Danilevskiy N. F., Magid E.A., Muhin N.A., Milikevich V.Yu. Zabolevaniya parodonta: Atlas / pod. red. Danilevskogo N. F. — M.: Meditsina, 1993. — S. 320.
2. Грудянов А. И., Александровская И. Ю., Корзунина В. Ю. Изучение клинической эффективности лечебно-профилактических средств линии

«Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2008. №3. С. 55–57.

Grudyanov A. I., Aleksandrovskaia I. Yu., Korzunina V. Yu. Izuchenie klinicheskoy effektivnosti lechenno-profilakticheskikh sredstv linii «Asepta» pri lechenii vospalitelnykh zabolevaniy parodonta // Parodontologiya. 2008. №3. С. 55–57.

3. Грудянов А. И. Пародонтология: Избранные лекции. — М.: ОАО «Стоматология», 1997. — С. 32.

Grudyanov A. I. Parodontologiya: Izbrannye leksii. — М.: ОАО «Стоматология», 1997. — С. 32.

4. Глыбина Т. А., Дмитриева Л. А., Кострюков Д. А., Ларионов Е. В. Сравнительное клиническое исследование применения геля «Глико-дент» и современных хлорексидинсодержащих препаратов при лечении пародонтита // Пародонтология. 2007. №2. С. 54–55.

Glybina T. A., Dmitrieva L. A., Kostryukov D. A., Larionov E. V. Sravnitel'noe klinicheskoe issledovanie primeneniya gelya «Glikodent» i sovremennykh hlorgekzidinsoderzhashchikh preparatov pri lechenii parodontita // Parodontologiya. 2007. №2. С. 54–55

5. Грудянов А. И., Дмитриева Л. А., Максимовский Ю. М. Перспективы научных исследований в области терапевтической стоматологии // Стоматология. 1996. №6. С. 8–11.

Grudyanov A. I., Dmitrieva L. A., Maksimovskiy Yu. M. Perspektivy nauchnykh issledovaniy v oblasti terapevticheskoy stomatologii // Stomatologiya. 1996. №6. С. 8–11.

6. Кудрявцева Т. В. Применение биоактивного лекарственного криогеля при лечении заболеваний пародонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1993. — С. 15.

Kudryavtseva T. V. Primenenie bioaktivnogo lekarstvennogo kriogelya pri lechenii zabolevaniy parodonta: Avtoref. dis... kand. med. nauk. — SPb., 1993. — С. 15.

7. Мазур И. П., Башутова Н. А., Ставская Д. М. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта // Современная стоматология. 2014. №1. С. 20–26.

Mazur I. P., Bashutova N. A., Stavskaya D. M. Klinicheskaya i mikrobiologicheskaya effektivnost primeneniya mestnykh protivomikrobnnykh i antisepticheskikh preparatov pri lechenii zabolevaniy parodonta // Sovremennaya stomatologiya. 2014. №1. С. 20–26.

8. Орехова Л. Ю., Тэц В. В., Улитовский С. Б., Леонтьев А. А., Доморад А. А., Яковлева О. М. Использование адгезивного бальзама «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2007. №3. С. 3–7.

Orehova L. Yu., Tets V. V., Ulitovskiy S. B., Leontev A. A., Domorad A. A., Yakovleva O. M. Ispolzovanie adgezivnogo balzama «Asepta» pri lechenii vospalitelnykh zabolevaniy parodonta // Parodontologiya. 2007. №3. С. 3–7.

9. Орехова Л. Ю., Кудрявцева Т. В., Кучумова Е. Д., Нейзберг Д. М., Тачалов В. В., Лобода Е. С., Бармашева А. А. Методы обследования в пародонтологии / Методические рекомендации. — СПб., 2012. — С. 38.

Orehova L. Yu., Kudryavtseva T. V., Kuchumova E. D., Neyzberg D. M., Tachalov V. V., Loboda E. S., Barmasheva A. A. Metody obsledovaniya v parodontologii / Metodicheskie rekomendatsii. — SPb., 2012. — С. 38.

10. Сапаева Н. Г., Садыкова Г. М., Сурма Т. А., Колодкова О. М., Екешева Л. П., Алимсуренова Б. А. Применение геля «Метрогил Дента» в комплексном лечении болезней пародонта // Пародонтология. 2003. №3.

Sapaeva N. G., Sadykova G. M., Surma T. A., Kolodkova O. M., Ekeshcheva L. P., Alimsurenova B. A. Primenenie gelya «Metrogil Denta» v kompleksnom lechenii bolezney parodonta // Parodontologiya. 2003. №3.

11. Стягайло С. В., Зайцев А. А., Карпов О. И. Антибактериальная терапия при болезнях пародонта / под ред. Ореховой Л. Ю. / Методические указания. — СПб., 2004. — С. 48.

12. Styagaylo S. V., Zaytsev A. A., Karpov O. I. Antibakterialnaya terapiya pri boleznyakh parodonta / pod red. Orehovoy L.Yu. / Metodicheskie ukazaniya. — SPb., 2004. — С. 48.

13. Тец В. В., Орехова Л. Ю., Доморад А. А., Яковлева О. М., Щербанова Д. С., Румянцева О. К., Левкович Д. В., Томсон Н. В. Распространение возбудителей соматических заболеваний в нормальной микрофлоре ротовой полости // Пародонтология. 2007. №4. С. 9–12.

Tets V. V., Orehova L. Yu., Domorad A. A., Yakovleva O. M., Shcherbakova D. S., Rumyantseva O. K., Levkovich D. V., Tomson N. V. Rasprostraneniye vzbuditeley somaticheskikh zabolevaniy v normalnoy mikroflоре rotovoy polosti // Parodontologiya. 2007. №4. С. 9–12.

14. Филатова Н. А. Использование препаратов группы макролидов в комплексном лечении заболеваний пародонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 1997.

Filatova N. A. Ispolzovanie preparatov grupy makrolidov v kompleksnom lechenii zabolevaniy parodonta: Avtoref. Dis. ... kand. med. Nauk, 1997.

15. Цепов Л. М., Голева Н. А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2009. №1.

Tseпов L. M., Goleva N. A. Rol mikroflory v vzniknovenii vospalitelnykh zabolevaniy parodonta // Parodontologiya. 2009. №1.

16. Чернышова, С. Б. Использование современных антибактериальных препаратов группы фторхинолонов в комплексном лечении болезней пародонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 1999. — С. 27.

Chernyshova S. B. Ispolzovanie sovremennykh antibakterialnykh preparatov grupy ftorhinolonov v kompleksnom lechenii bolezney parodonta: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk, 1999. — С. 27.

17. Vicky Kaplish, Manpreet Kaur Walia, S.L. Hari Kumar // J. Pharmaco-phore. 2013. Vol. 4 (2). P. 39–49.

18. Soskolne et al. Subgingival delivery of therapeutic agents in the treatment of periodontal diseases // Crit. Rev. Oral Biol. Med. №8. P. 164–174.

19. Vyas S. P. et al. Controlled and targeted drug delivery strategies towards intraperiodontal pocket diseases // J. Clin. Pharm. Ther. 2005. № 25. P. 21–42.

20. Moore, WEC, Moore The bacteria of periodontal diseases // Periodontology. 2000. P. 66–77.

21. Slots, J. Rams Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages // J. Clin. Periodontol., 1990. № 17. P. 479–493.

22. Van Wachem P. B., Van Luyn M. J. A., Nieuwenhuis, Koerten, H. K., Olde Damink, Ten Hoopen, H., Feijen J. In vivo degradation of processed dermal sheep collagen evaluated with transmission electron microscopy // Biomaterials. 1991. №12. P. 215–223.

23. Steinberg D., Friedman M., Soskolne, Sela, MN A new degradable controlled release device for treatment of periodontal disease. In vitro release study // J. Periodontol. 1990. №61. P. 393–398.

24. Minabe M., Uematsu A., Nishijima K., Tomomatsu E., Tamura T., Hori T., Umamoto T., Hino Application of a local drug delivery system to periodontal therapy, development of collagen preparations with immobilized tetracycline // J. Periodontol. 1989. №60. P. 113–117.

25. McLeod A. D., Tolentino L., Tozer T. N. Glucocorticoid-dextran conjugates as potential prodrugs for colon-specific delivery: steady-state pharmacokinetics in the rat // Biopharm. Drug Disposition. 1994. №15. P. 151–161.

26. Jain N., Jain G., Javed S., Iqbal. Recent approaches for the treatment of periodontitis // Drug Discovery Today. 2008. №13. P. 21–22.

27. Schwach-abdellaoui, Vivien-castioni gurny local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2000. №50. P. 83–99.

28. Jain N., Gaurav K., Javed S., Iqbal Z., Talegaokar S., Ahmad F. J., Khar. Recent approaches for the treatment of periodontitis // Drug. Discov. Today. 2008. №1 (21–22). P. 932–943.

29. Soskolne W. A. et al. Subgingival delivery of therapeutic agents in the treatment of periodontal diseases // Crit. Rev. Oral Biol. Med. 1997. № 8. P. 164–174.

30. Medlicott N. J. Delivery systems for the administration of the drugs to the periodontal pocket // Adv. Drug Deliv. Rev. 1994. №13. P. 181–203.

31. Vyas S. P., Sihorkar V., Mishra V. Controlled and targeted drug delivery strategies towards Intra-periodontal pocket disease // J. Clin. Pharm. Ther. 2000. №25 (1). P. 21–42.

Поступила 03.02.2016

Координаты для связи с авторами:

197101, г. Санкт-Петербург, Петроградская наб., д. 44