

**БАР'ЄРНІ МОДИФІКОВАНІ ЛІКАРСЬКІ ПЛІВКИ 6 ПЕРСПЕКТИВНИЙ
НАПРЯМОК ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЬНО-ДИСТРОФІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ**

(Огляд літератури)

В. О. Тарасенко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме. Проаналізовано та систематизовано аналіз літературних джерел щодо лікування запальних уражень пародонту та встановлено, що перспективним напрямком в лікуванні зазначеної патології є аплікаційна лікарська форма 6 бар'єрні модифіковані лікарські плівки з контрольованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів. З урахуванням методологічних підходів в області конструювання бар'єрних модифікованих лікарських плівок нами до них сформовано ряд специфічних медико-біологічних вимог.

Ключові слова: м'який лікарський засіб, пародонт, бар'єрні модифіковані лікарські плівки, тканина регенерація. Полімер, пародонтальна інфекція.

Вступ. Запально-дистрофічні захворювання пародонту (ЗДЗП) є однією із важливих проблем сучасної стоматології. Значна поширеність даного захворювання серед населення, втрата зубів у пацієнтів, несприятливий вплив вогнища пародонтальної інфекції на організм – все це визначає як медичну, так і соціальну значимість даної патології [5, 6, 15].

У вирішенні даної проблеми одне із головних місць займає фармацевтична розробка аплікаційних м'яких лікарських засобів (МЛЗ), зокрема бар'єрних модифікованих лікарських плівок (БМЛП), завдяки яким можна підвищити терапевтичну ефективність лікарських речовин та знизити ризик можливих ускладнень.

Необхідно зазначити, що актуальним залишається питання забезпечення достатньої концентрації активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), необхідного для проведення терапевтичного курсу у вогнищі запального процесу (тканини пародонта) протягом тривалого часу [10].

В цьому аспекті одним із способів у вітчизняній стоматологічній практиці все частіше застосовуються методики тканинної регенерації кісткової тканини (tissue regeneration - TR) із застосуванням БМЛП, які є різновидом лікарських плівок (ЛП). У результаті їх використання утворюються нові сполучнотканинні зв'язки завдяки проникненню відтворених волокон дентину у новоутворений цемент на поверхні патологічно зміненого кореня зуба [14, 19].

Результати дослідження та їх обговорення. На ринку України існують матеріали, здатні ефективно відновлювати тканини навколо зуба, які втрачені

в результаті патологічного процесу. Проте аналогів БМЛП на сьогодні немає ні в Україні, ні в країнах СНД [12].

Поряд зі зростаючим інтересом до хірургічного лікування ЗДЗП, виникла необхідність використання принципів регенерації тканин в імплантології.

Немоловажливим є те, що при використанні полімерних ЛП не виявлено випадків передачі інфекційних захворювань і можливих алергічних реакцій. Також, дотепер у літературі не було повідомлень про факти трансмісії інфекційних захворювань [1, 9, 13, 18].

У зв'язку з тим, що методологічні підходи в області створення БМЛП мають ряд послідовних розділів, а саме: формулювання проблеми в медико-соціальному аспекті, визначення напрямлення, цілі та задач досліджень на основі вивчення фармацевтичного ринку, патентного пошуку і аналізу наукової літератури, розробку складів лікарських засобів (ЛЗ) у відповідності з сучасними вимогами, оптимізацію технологічних процесів і параметрів якості готового продукту, складання, узгодження і затвердження нормативної документації, до БМЛП висувається ряд специфічних медико-біологічних вимог:

БМЛП має повністю перекривати дефекти кістки, виходячи за її край мінімум на 3 мм;

БМЛП повинна зберегти первинну структуру на ранньому етапі загоювання тканин, що є обов'язковою умовою нормальної регенерації;

БМЛП має повільно та природньо абсорбуватися, що зводить до мінімуму кількість постхірургічних ускладнень, забезпечуючи час, необхідний для регенерації тканин.

М'які тканини, які вкривають БМЛП, повинні щільно та повністю покривати мембрану, при цьому форма і розмір слизово-окісного клапоту мають забезпечувати його належне кровопостачання [3, 17].

Сила, яка репонує клапоть, не повинна бути надмірною. Оскільки за результатами досліджень Ріпі Рато [14] при надмірному натягуванні тканин отримані результати усунення рецесії були значно гіршими за результати проведеного втручання.

Складовими компонентами БМЛП можуть бути антимікробні, протизапальні засоби, імунокоректори, в тому числі і рослинного походження, остеоіндуктори. Крім того матриця БМЛП повинна мати здатність до посилення регенеративних функцій [5, 12].

При тканинній регенерації в лікуванні рецесії застосовують як синтетичні, так і природні нерезорбовані та резорбовані мембрани. Застосування нерезорбованих матеріалів, наприклад мембран з політетрафторетилену (ПТФЕ), з одного боку викликає гальмування міграції клітин слизової оболонки та сприяє регенерації пародонту, з іншого боку вимагає

втручання в гістологічно молоді тканини в момент їх усунення під час другого хірургічного втручання (через 4-6 тижнів), що може спричинити ушкодження та неповну регенерацію [10, 12]. Крім цього, виявлений високий відсоток відновлення мембран на ранньому етапі загоювання тканин спричиняє зменшення майже 50 % можливості досягнення регенерації тканин внаслідок контакту мембрани з мікрофлорою порожнини рота та підвищеною здатністю кумуляції бактеріальної біляшки. Синтетичні резорбовані мембрани не потребують усунення під час другого втручання, що є перевагою порівняно з ПТФЕ. На відміну від синтетичних резорбованих і нерезорбованих матеріалів, БМЛП не лише ефективно гальмують проліферацію клітин слизової оболонки ясен, але і зберігають місце для росту періодонту, належно приймаються [7, 8].

Проте, значно розрізняються терміни розмоктування БМЛП та синтетичних резорбованих та нерезорбованих мембран (Біо-Менд). Так, перші повністю розмоктується протягом півроку, зберігаючи мембранні функції протягом 4 – 5 місяців, у той час як другі повністю резорбуються протягом 6 тижнів та зберігають свою мембранну функцію протягом 4 – 5 тижнів [9, 16].

Отже, при сумнівних регенеративних можливостях тканин у ділянці дефекту, доцільніше застосовувати БМЛП з більш тривалим періодом збереження розмежувальної функції.

БМЛП особливо придатні для усунення незначних дефектів, обмежених кістковими стінками. Однак, коли кісткові стінки є недостатньою опорою, бар'єрні мембрани, що покривають гелеподібний емалевий білковий матрикс, можуть потрапити у дефект. Це зменшує простір, необхідний для регенерації тканин, і негативно впливає на клінічний результат [3, 5].

Завдяки полімерній структурі, яка забезпечує створення функціонального бар'єру на кілька місяців, БМЛП запобігають проліферації сполучної епітеліальної тканини у дефект пародонту, створюючи тривалий захист новоутвореної тканини; покращують зчеплення клітин і сприяють загоєнню рани. Процес розмоктування БМЛП складається з двох етапів:

на першому етапі утримання місця під БМЛП відбувається виключно внаслідок її локалізації на оголеній поверхні кореня; під БМЛП проходить формування згустку, проліферація та міграція клітин;

на другому етапі утримання місця зумовлене розчиненням БМЛП, це так званий другий простір. Даний механізм базується на ензиматичній резорбції. На момент депонування БМЛП під дією температури тіла в місці втручання її складові набрякають і формують гелевий простір. Це простір, який в момент розпадання плівки використовується тканинами, що регенеруються. Саме тому полімерна основа БМЛП слугує матрицею. У результаті резорбції БМЛП стають біосумісними з прилеглими тканинами,

що зменшує кількість перед- та післяопераційних ускладнень [1, 9, 14]. Крім того, хемотактичні можливості для фібробластів спричиняють більшу регенерацію цих клітин на ранньому етапі загоювання, що додатково зменшує експозицію полімерної основи та кумуляцію бактеріального нальоту, тобто основних факторів які впливають на регенерацію тканин [8]. При розкладанні БМЛП біосумісність з прилеглими тканинами відбувається дещо повільніше, але загалом не впливає на перебіг регенеративного процесу [5, 10].

Будова полімерної матриці із врахуванням технологічних факторів, забезпечує її стійкість на розтягування та розривання. Тому її можна довільно підрізати до потрібної форми та стабілізувати за допомогою резорбованих штифтів (Resor-Pin) або ниток, навіть при її незначному напруженні. Це вагома перевага БМЛП, оскільки дотепер цим відрізнялись лише полімерні ЛП [20].

У стоматологічній практиці широко застосовується матеріал Bio-Oss COLLAGEN, що розроблений для лікування захворювань пародонту. Завдяки вмісту 10 % високоочищеного свинячого колагену досягається щільне прилягання до ділянки дефекту. Колагенові волокна проникають у губчасті частинки, що також сприяє адаптації кісткового замітника у ділянці ушкодження. Колаген розсмоктується протягом 4 – 6 тижнів, проте не виконує функції бар'єру. Така суттєва відмінність бар'єрних модифікованих ЛП від колагенових дає змогу останнім широко використовуватись та бути перспективною лікарською формою для лікування ЗДЗП [10, 13].

Значне зростання інтересу до БМЛП обумовлене рядом переваг: можливість лікування великих площ, коли альтернативою є виконання множинних операцій аутотрансплантації шматків; відсутність донорської ділянки і додаткового дискомфорту й ускладнень із його боку (наприклад, хворобливості, кровотечі, інфікування); більша близькість кольорів з навколишніми яснами при використанні їх замість донорського шматка для усунення рецесії, що часто трапляється при аутотрансплантації піднебіння [9, 11, 15].

Арсенал стоматологічних ЛП для регенерації кісткової тканини після операційних втручань, а також при альвеолопластиці, синусліфтингу на ринку України досить не великий [19]. Серед них є мембрани на основі лактидних і гліколідних полімерів. У нас найбільш відома мембрана Резолют (W.L. Gore & associates). Мембрана за термінами резорбції порівнюється з Біо-Менд (резорбція протягом 6 тижнів, збереження мембранних функцій протягом 4 – 5 тижнів). Її перевагою є велика кількість клінічних досліджень. Недоліками є наявність великої кількості різноманітних форм (що зобов'язує лікаря-стоматолога купувати велику кількість мембран різної форми), необхідність фіксації швами (збільшує час маніпуляції), досить висока вартість [2, 6].

Іншими мембранами із цієї ж підгрупи є Атрисорб (Atrix Labs), Епі-Гайд (ТНМ Biomedical) і Вікрилова сітка (Johnson & Johnson). Особливо варто виділити Атрисорб. Мембрана пропонується у вигляді рідини в спеціальній піпетці. Після підготовки дефекту й заповнення його остеопластичним матеріалом чи аутогенною кісткою, зверху наноситься рідка мембрана, яка твердне при контакті з рідиною й адгезується до прилягаючих тканин. Мембрана повністю розсмоктується через 9-12 місяців, зберігаючи розмежувальну функцію протягом півроку [8, 9, 13].

Досить висока вартість всіх вищезазначених мембран є суттєвим недоліком при лікуванні та регенерації тканин пародонту. Тому, перспективною є розробка нових БМЛП, які дозволяють акумулювати на тривалій період ДР безпосередньо в місці застосування, забезпечуючи при цьому тривалій період резорбції та стабільність, точність дозування, контрольоване виділення активної субстанції, пролонгування лікувальної дії та високу терапевтичну ефективність [8, 7].

Встановлені незначні відмінності між колагеновими мембранами та полімерними, які виявляються в вищій біосумісності останніх з прилеглими тканинами чи внаслідок кращого утримання місця під мембраною для регенованих тканин. Як свідчать результати дослідження, при застосуванні полімерної мембрани цей приріст має тривалій характер, оскільки полімер, як і підслизовий трансплантат, створює рихтування для відновлення тканин [9, 12].

Успішне лікування ЗДЗП із застосування БМЛП забезпечується, крім захисних функцій, також і функцією нерозчинного регулятора функціонування клітин формування в'язучої поверхні для факторів росту. Саме тому сукупність таких вищезазначених функцій БМЛП відіграють істотну роль у стимулюванні регенерації тканин пародонту [13].

На кафедрі фармацевтичної технології і біофармації під керівництвом д. фарм. н., проф. Давтян Л.Л. створено науковий напрямок щодо до розробки апікаційних лікарських форм, зокрема ЛП. Тому, метою наших подальших досліджень стало розробка і обґрунтування складу нових пролонгованих БМЛП з німесулідом та цефтриаксоном, що базувалися на визначенні методологічних підходів в області конструювання МЛЗ для лікування запальних захворювань пародонта. Одним з першочергових завдань, пов'язаних з досягненням поставленої мети, був вибір оптимального складу основи, який би при мінімальній концентрації АФІ забезпечував її максимальну терапевтичну ефективність і прояв основного спектру фармакологічної дії німесуліду та цефтриаксону.

Висновки

1. Проведений аналіз загального системного лікування ЗДЗП та показано перспективність та доцільність застосування БМЛП з контрольованим вивільненням АФІ.

2. БМЛП – природне вирішення регенерації твердих і м'яких тканин. На даний час це один з найперспективніших напрямків лікування запальних уражень пародонту.

3. БМЛП є принципово новою аплікаційною лікарською формою з контрольованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів для лікування запальних уражень пародонту, аналогів яким на сьогодні немає ні в Україні, ні в країнах СНГ.

Література

1. Афиногенов Г. Е. Антимикробные полимеры / Г. Е. Афиногенов, Е. Ф. Панарин // – СПб : Гиппократ, 2003. 264 с.

2. Бергер Г. М. Системы локальной доставки лекарств в лечении пародонтита: обзор литературы / Г. М. Бергер, О. В. Соловьева, О. О. Янушевич // Пародонтология, 2002. – №3. (24). – С. 23 – 27.

3. Гетц Г. Пародонтология сегодня. Профессиональные методы диагностики и лечения / Г. Гетц // Новое в стоматологии. – 2008. – № 8. – С. 39–40.

4. Давтян Л. Л. Залежність фізико-механічних властивостей лікарських плівок від технології виготовлення / Л. Л. Давтян // Фармац. журн. – 2003. “№ 2.– С.81 – 84.

5. Давтян Л. Л. Полимерные материалы и медицинские пленки / Л. Л. Давтян // Ліки України. – 2000. – № 7 – 8. – С. 52 – 55.

6. Давтян Л. Л. Фармакокінетичні показники лікарських плівок з контрольованим вивільненням діючих речовин / Л. Л. Давтян, В. О. Тарасенко // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 62 – 66.

7. Доміняк М. Направлена регенерація тканин із застосуванням колагенових мембран у хірургічному лікуванні рецесії ясен / М. Доміняк, Т. Конопка // Новини стоматології. – 2003. – № 3. – С. 14– 18.

8. Козіко В. О. Полімерні лікарські плівки / В. О. Козіко, Л. Л. Давтян, О. А. Коритнюк // XI Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 10-12 трав. 2007 р. : тези доп. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. – 261.

9. Коритнюк Р. С. Плівка як лікарська форма / Р. С. Коритнюк, Л. Л. Давтян, О. Я. Коритнюк // Ліки України. – 2000. – № 1–2.–С. 4–7.

10. Скорохода В. Й. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. Я. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 62 – 64.

11. Тарасенко В. О. Сучасна медикаментозна терапія для лікування запальних захворювань пародонту / В. О. Тарасенко, О. Я. Коритнюк // Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячену 85-річчю з дня народження ректора Харківського фармацевтичного інституту д-ра фармац. наук. проф.

Сала Дмитра Павловича, 26 лист. 2008 р. – Х. : Видавництво НФаУ, 2008.–С. 265–271.

12. Тарасенко В. О. Бар'єрні модифіковані лікарські плівки з контрольованим вивільненням діючих речовин / В. О. Тарасенко, Л. Л. Давтян // Ліки людині. Сучасні проблеми створення і апробації лікарських засобів: XXVII ювіл. наук.-практ. конф. з міжн. участю, 4 лют. 2010 р. : тези доп. – Х. : Видавництво НФаУ, 2010. – С. 367 – 371.

13. Фомин В. А. Биоразлагаемые полимеры, состояние и перспективы использования / В. А. Фомин, В. В. Гузеев // Пластические массы. – 2001. – № 2. – С.42.

14. Bunyaratavej P. Collagen membranes / P. Bunyaratavej, H-L. Wang // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72. – P. 215 – 227.

15. Cetin E. O. In vitro studies on controlled-release cellulose acetate films for local delivery of chlorhexidine, indomethacin, and meloxicam / E. Cetin, N. Buduneli, E. Atihan [et al.] // Journal Of Clinical Periodontology. – 2004. – Vol. 31, № 12. – P. 1117 – 1121.

16. Friedmann A. Observations on a new barrier membrane in 16 consecutively treated patients. Clinical and histological findings / A. Friedmann, F. P. Strietzel, B. Maretzki [et al.] // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72. – P. 1616 – 1623.

17. Geurs N. C. Mickels N Biomateriales odonto-logicos de uso clinico. 1. Auflage. Bogota: Editorial Presencia Ltda / N. C. Geurs, I. Magnusson, S. R. MacNeill // J. Periodontol. – 2001. – № 7. – P. 895 – 900.

18. Hammerle Ch. Y. F. Guided bone regeneration by the barrier sites / Ch. Y. F. Hammerle, T.Karring // Periodontologi. – 2000. – Vol. 17. – P. 151 – 175.

19. Romana-Genon C. Comparativ clinical study of guided tissue regeneration with a biosorbable barrier membrane and subepithelial connectivtissue graft / C. Romana-Genon // J. Periodontol. – 2001. – № 72. – P. 1258 – 1264.

20. Weibrich G. Analisis of the size of the specific surface area of barrier regeneration materials by gas adsorbtion / G. Weibrich, R. Trettin, S. Gnoth [et al.] // Mund Kiefer Gesichts Chir, Art. – 2000. – Vol. 156. – P. 1 - 5.

Резюме. Проанализированы и систематизированы анализ литературных источников по лечению воспалительных заболеваний пародонта и установлено, что перспективным направлением в лечении данной патологии есть аппликационная лекарственная форма в барьерные модифицированные лекарственные пленки с контролируемым высвобождением активных фармацевтических ингредиентов. С учетом методологических подходов в области конструирования барьерных модифицированных лекарственных пленок нами к ним сформированы ряд специфических медико-биологических требований.

Ключевые слова: *мягкое лекарственное средство, пародонт, барьерные модифицированные лекарственные пленки, тканевая регенерация, полимер, пародонтальная инфекция.*

Summary. *Analyzed and systematized analysis of the literature on the treatment of inflammatory periodontal diseases and found that a promising direction in the treatment of this disease have applicational medicine form 6 barrier modified medicines films with controlled release of active pharmaceutical ingredients. Given the methodological approaches in the design of barrier modified medicines films us to them formed a number of specific medical and biological requirements.*

Key words: *soft medicines, periodontitis, barrier modified medicines films, tissue regeneration, polymer, periodontal infection.*

УДК 658.7:355.41

НЕОБХІДНІСТЬ У ПОДАЛЬШІЙ ІНТЕГРАЦІЇ ВІЙСЬКОВОЇ ЛОГІСТИКИ

М. В. Білоус¹, О. А. Рижов¹, О. П. Шматенко²

*Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя¹
Українська військово-медична академія, м. Київ²*

Резюме. *Вступ. Сучасний етап розвитку Збройних сил України вимагає планування і виконання військових операцій на основі концепції логістичного управління. Досвід, який Україна продовжує отримувати з озброєного конфлікту на сході, вказує на необхідність кардинальних змін, насамперед, у системі військової логістики.*

Мета. Визначити напрямок розвитку подальшої інтеграції військової логістики в Україні, необхідність наукових досліджень у даному актуальному питанні.

Матеріали і методи. Для досягнення мети дослідження проведено системний аналіз світових і вітчизняних наукових джерел. Методами дослідження було обрано бібліографічний, аналітичний та системного аналізу.

Результати. В цьому огляді визначена необхідність у подальшій інтеграції військової логістики. Розглянуто перспективи впровадження інформаційних систем, інформаційних технологій у військову логістику та SCM (Supply Chain Management – Система управління ланцюгами поставок). Зокрема, одним з напрямів у розвитку інформаційних технологій у військовій логістиці є інтеграція інформаційних потоків та комунікаційне забезпечення транспортування матеріально-технічних засобів, у тому числі і медичного майна. Інформаційна інтеграція може полягати в активному обміні інформацією про параметри матеріальних потоків, створенні спільних систем збору, зберігання інформації, узгодженні параметрів існуючих інформаційних систем на усіх етапах системи військового управління по ланцюгу поставок медичного забезпечення, впровадження загальних інформаційних систем і технологій.

Висновки. Таким чином, необхідною вимогою для успішного функціонування військової логістики медичного забезпечення ЗСУ є інформаційні системи логістики та інфраструктури збору інформації. Широке використання