

*Ю.В. Сулим, О.А. Петришин*

## Застосування медикаментозних засобів тривалої дії для лікування пародонтита

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Резюме.** Найпоширенішим і найбільш універсальним методом лікування пародонтита є кюретаж пародонтальної кишені і згладжування поверхні кореня (SRP), після проведення яких важливо попередити повторне інфікування кишені. Із цієї метою призначають антибіотики та інші антимікробні препарати. Упродовж багатьох років пародонтологи застосовували системне введення високих доз антибіотиків під час і після завершення SRP для того, щоб досягнути потрібної концентрації препарату в ясенній рідині. Така тактика нерідко призводила до виникнення органічних ускладнень. В останні роки набула поширення методика введення антимікробних засобів, іммобілізованих на природних чи синтетичних полімерах безпосередньо в пародонтальну кишеню. Такі композиції повільно розчиняються на місці й вивільняють потрібний лікарський середник протягом тривалого часу. У дослідженні проведено аналіз публікацій останніх років, присвячених використанню систем контрольованого виділення ліків, що вводяться в пародонтальну кишеню. Проаналізовані найпоширеніші проблеми, які можуть виникнути під час застосування даного методу лікування. Указано переваги та недоліки використання таких систем. Розглянуто показання та протипоказання для використання систем контрольованого введення ліків, наводяться дані про їх порівняльну клінічну ефективність. Описано основні лікарські форми засобів, які використовуються для введення в пародонтальну кишеню, перелічуються препарати, що зареєстровані та продаються в Україні, та дані про їх терапевтичну ефективність. У роботі також розглянуто майбутні перспективи застосування даного методу в пародонтології.

**Ключові слова:** лікування пародонтита, системи контрольованого виділення ліків, стоматологічні гелі та плівки.

Лікування пародонтита спрямоване на ослаблення інфікованості в кишенях малої та середньої глибини, видалення під'ясенного каменю та нальоту за допомогою закритого кюретажу та вирівнювання поверхні кореня (в англомовній літературі ці маніпуляції *scaling and root planning (SRP)*), або хірургічного зменшення глибини значних кишень, щоб за допомогою SRP можна було підтримувати здоровий стан ясен. Хоча SRP – це золотий стандарт лікування, який використовують вже близько ста років, він не усуває всі патогенні бактерії у пародонтальних кишнях, оскільки це неможливо здійснити інструментально. Клінічна ефективність SRP у значній мірі залежать від глибини кишені, майстерності лікаря, тривалості терапії та співпраці з пацієнтом [1].

Антимікробні препарати при лікуванні пародонтита використовуються як обов'язкові додаткові засоби під час і після SRP. Для максимального ефекту вони повинні досягати всієї глибини пародонтальної кишені і створювати в ясенній рідині достатню концентрацію діючої речовини. Антимікробні засоби можна призначати як системно, так і місцево. Системне введення зазвичай є доповненням до SRP з метою запобігання реколонізації патогенних бактерій у кишені. Його продовжують протягом 7–14-ти

днів. Це вимагає введення в організм більш високої концентрації кожні кілька годин для стабілізації ефективного рівня дози в ураженій ділянці, що може призвести до таких несприятливих явищ, як реакція гіперчутливості, порушення шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та виникнення резистентних штамів бактерій. Кількість цих побічних ефектів помітно зменшується, якщо антибіотики застосовувати місцево. Форми призначення антибіотика також можуть бути місцевими з використанням звичайних способів введення (промивання, інстиляції, полоскання), або з застосування систем контрольованого вивільнення. Системи з контрольованим вивільненням (СКВ), які можуть мати протимікробний ефект протягом тривалого періоду часу в потрібному місці, створені шляхом іммобілізації антимікробних агентів на субстанції-носії для забезпечення тривалого постійного вивільнення діючої речовини. Вони можуть бути у формі волокон, гелів, плівок, смужок, мікрочастинок і наночасток та ін. [2, 3]. Використання таких систем має низку суттєвих переваг і відкриває нові можливості для терапії пародонтита [4, 5].

При поміщенні в пародонтальну кишеню СКВ зменшують глибину кишені, кількість бактеріальної флори та клінічні ознаки запалення. До переваг

цього способу можна віднести те, що препарат може досягнути дна пародонтальної кишені, недоступне при полосканні рота, і забезпечує стійке вивільнення потрібної дози діючої речовини протягом тривалого періоду часу. Було встановлено, що завдяки внутрішньо-кишеньковому введенні (ВКВ) лікарських препаратів можна досягти у сто разів вищої концентрації антимікробних засобів у пародонтальній кишені порівняно з полосканням. Однією з головних проблем, що виникають під час використання СКВ, є труднощі забезпечення достатніх терапевтичних концентрацій антимікробних препаратів у глибоких кишнях і при ураженні фуркацій. Відсутність мануальних навичок лікарів, трудомісткість маніпуляцій, більш висока вартість і неналежна співпраця пацієнтів також обмежують використання СКВ.

Антимікробні засоби, які використовуються для ВКВ лікарських засобів при лікуванні патології пародонта, можуть мати тривале або контрольоване вивільнення. Тривале вивільнення дія лікарських препаратів триває менше 24 годин, тоді контрольоване вивільнення – понад 24 години.

Першими засобами, які почали використовувати для місцевого контрольованого введення в пародонтальну кишеню, були антибіотики, а саме тетрациклін. Тетрациклін – бактеріостатичний антибіотик, який перешкоджає синтезу бактеріальних білків і пригнічує активність тканинної колагенази.

Goodson et al. у 1979 р. вперше запропонували концепцію ВКВ тетрацикліну при лікуванні пародонтиту. Були використані порожнисті волокна ацетату целюлози, наповнені тетрацикліном. Тетрациклінові волокна – це перша доступна СКВ. Вона складалася з етилен/вінілацетатного кополімерного волокна діаметром 0,5 мм, яке містило 12,7 мг тетрацикліну на 23 см довжини [6].

Тетрациклінові волокна комерційно доступні під назвою «ACTISITE». ACTISITE був схвалений як адміністрацією харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), так і регуляторними органами Європейського Союзу. Це біологічно інертний, безпечний пластичний кополімер, що не розсмоктується, заповнений на 25 % маси порошком гідрохлориду тетрацикліну, запакований у вигляді нитки діаметром 0,5 мм і довжиною 23 см. Він підтримує при ВКВ постійну концентрацію активного лікарського засобу в ясенній рідині понад 1000 мкг/мл протягом десятиднів [7]. Біорезорбована форма СКВ з тетрацикліном – PERIODONTAL PLUS AB. Засіб розчиняється в кишені протягом семи днів, тому не вимагає повторного відвідування лікаря. 6-місячне дослідження впливу застосування волокон тетрацикліну, проведене Newman et al., показало, що таке лікування значно підвищило ефективність SRP у пацієнтів з рецидивуючим перебігом пародонтита [8].

Пародонтольний гель, що містить тетрациклін-серратіопептидазу, запропонували Maheshwari et al. Вони виявили, що використання гелю в поєднанні з SRP дало набагато кращі результати, ніж застосування виключно SRP [9]. Singh et al. повідомили, що немає статистично значущої різниці в результатах місцевого застосування гідрохлориду тетрацикліну чи метронідазолу як доповнення до SRP [10]. Однак обидва варіанти застосування антибіотиків призвели до покращення мікробіологічних показників у порівнянні з виключно SRP. Sachdeva й Agarwal використовували тетрациклін у складі модифікованої колагенової матриці та застосовували разом з SRP. Вони дійшли висновку, що у групі, де проводили SRP та вводили тетрациклінові волокна, спостерігається суттєве зменшення глибини кишені та посилення клінічного прикріплення порівняно із групою, де лікували пацієнтів лише за допомогою SRP [11]. Sadaf et al. теж оцінювали застосування волокон тетрацикліну й повідомили про більш високе зниження індексу бляшки, ясенного індексу та клінічної глибини кишені в досліджуваній групі порівняно з контрольною в усі строки спостереження – 15, 30, 60 і 90 днів [12]. Gupta Nidhi et al. також помітили, що терапія волокнами тетрацикліну збільшує переваги SRP при лікуванні хронічного пародонтита [13].

Міноциклін – антибіотик широкого спектра дії, який є похідним тетрацикліну. Випускається у формі плівки, мікросфер, мазі та гелю [14, 15].

Pragati et al. застосували плівку етилцелюлози, що містить 30 % міноцикліну, і стверджують, що її використання може призвести до повного знищення патогенної флори в пародонтальній кишені через 14 днів [16].

Нещодавно FDA затвердила нову форму – мікросфери міноцикліну із тривалим вивільненням препарату для місцевого лікування. Комерційна назва «ARESTIN». 2 % міноциклін інкапсулюється в біорозчинні мікросфери (діаметром 20–60 мкм) у гелевому носії, який має час резорбції 21 добу. Припускається, що вивільнення міноцикліну триває не менше 14-ти днів [16].

Запропоновано 2 % мазь гідрохлориду міноцикліну в матриці гідроксиетилцелюлози, аміноалкілметакрилату, триацетину та гліцерину. Комерційно вона доступна як DENTOMYCIN в Європейському Союзі та PERIOCLINE в Японії. Концентрація міноцикліну в пародонтальній кишені становить близько 1300 мкг/мл через одну годину після одноразового місцевого застосування 0,05 мл мазі і знижується до 90 мкг/мл через сім годин. Van Steenebergh et al. показали, що комбінована терапія з використанням мазі гідрохлориду міноцикліну дала кращий результат, ніж тільки SRP на ділянках з кишнями глибиною більше 7 мм [17]. Timmerman et al. повідомили, що не отримали результату від використання 2 %

міноциклінового гелю як доповнення до SRP для зменшення глибини кишень [18]. Jung et al. повідомили, що результати терапії були значно кращими, коли мазь з міноцикліном застосовували при клаптевій операції [19].

Доксициклін, як і міноциклін, відноситься до тетрациклінів тривалої дії. 10 % гель доксицикліну ATRIDOX – єдиний схвалений ADA й FDA пролонгований засіб з доксициліном з контрольованим вивільненням. Рівень доксицикліну в ясенній рідині досягає максимуму 1500–2000 мкг/мл через дві години після введення ATRIDOX у кишеню і поволі зменшується до 6,0 мкг/мл на сьомий день. 95 % полімеру біорезорбується або витісняється з кишень природним шляхом протягом 28-и днів [20]. FDA також схвалила використання гіклату доксицикліну в біоабсорбуючому полімерному гелі як окремий засіб терапії для зменшення глибини кишень та відновлення клінічного прикріплення [21]. Tomasi та Jan помітили, що доксицикліновий гель з контрольованим вивільненням для місцевого застосування може частково протидіяти негативному впливу куріння на загоєння періодонта після нехірургічної терапії [22]. Deo et al., Chaturvedi et al. повідомили, що 10 % гель доксицикліну гіклату як доповнення до SRP забезпечив значне зниження глибини пародонтальної кишень та збільшення рівня прикріплення ясен порівняно з SRP, здійсненим без застосування гелю [23, 24].

Хлоргексидин широко відомий як протигрибковий та антибактеріальний засіб. Випускається у вигляді полоскання для рота, гелів, лаків і чіпів, які використовуються як СКВ ліків.

PERIOCHIP – невеликий чіп, що складається з біологічно розчинної гідролізованої желатинової матриці, сполученої з глутаральдегідом, також містить гліцерин і воду, в яку включено 2,5 мг глюконату хлоргексидину. PERIOCHIP виділяє хлоргексидин *in vitro* двофазним способом, спочатку вивільняючи приблизно 40 % препарату протягом перших 24 годин, а решту – майже лінійно протягом 7–10-ти днів. Grover et al., Jagadish Pai et al. повідомили, що застосування хлоргексидинового чіпа в поєднанні з SRP призвело до вірогідного зменшення клінічної глибини кишень та збільшення рівня прикріплених ясен порівняно з використанням лише SRP [25, 26]. На відміну від них Medaiah et al. не виявили статистично значущих відмінностей між групою SRP та групою SRP + PERIOCHIP за всіма клінічними параметрами [27].

Відомі також інші засоби пролонгованої терапії із хлоргексидином. Це зокрема PERIOCOL CG, який створено шляхом включення 2,5 мг хлоргексидину із 20 % розчину в колагенову мембрану. Розмір мембрани становить: 4Ч5 мм, товщина 0,25–0,32 мм. Це один засіб – CHLO-SITE, який містить 1,5 % хлоргексидину у ксантановому гелі –

сахаридному полімері, що складається з тривимірного сітчастого механізму, біологічно сумісного із хлоргексидином [28]. Гриновець І.С. та співавт. запропонували застосовувати для лікування пародонтита полімерну біодеградуєчу плівку із хлоргексидином [29].

Метронідазол – сполука нітроїмідазолу. Він бактерицидний для більшості облигатних грампозитивних і грамнегативних анаеробів, спороутворюючих і неспороутворюючих, включаючи анаеробні коки.

Концентрації метронідазолу в пародонтальній кишеньці при введенні 25 % гелю з метронідазолом ELYZOL перевищували 100 мкг /мл протягом восьми годин, а концентрації вище 1 мкг/мл були виявлені через 36 годин [30]. Препарат вноситься у в'язкому стані в кишеню, де він зріджується від тепла тіла, а потім твердне, утворюючи кристали при контакті з водою.

Rier et al. дійшли висновку, що зменшення глибини кишень та відновлення прикріплення були статистично значущими після обох методів лікування (SRP + субгінгівальне застосування 25 % стоматологічного гелю метронідазолу та SRP окремо), і не зафіксували статистично значущих відмінностей між групами [31]. Griffiths et al. відзначили, що комбінована терапія SRP та 25 % стоматологічним гелем метронідазолу дає кращі результати, ніж використання тільки SRP [32].

Сулим Ю.В. і співавт. застосували гель, що містить метронідазол, лінкоміцин і хондроїтинсульфат для лікування хворих на пародонтит. Відзначено достовірне зменшення глибини пародонтальної кишень та величин індекса Russel у дослідній групі [33, 34].

Годована О.І. та співавт. запропонували пародонтологічний гель на основі хондроїтинсульфату. В якості антимікробних компонентів композиції використано метронідазол, повідон-йод і біглюконат хлоргексидину [35].

В Україні сертифіковані і використовуються в пародонтології такі стоматологічні гелі: Метрогіл Дента («Unique Pharmaceutical Laboratories»), Метродент («Synmedic Laboratories», Індія), Диклоран Дента («Unique Pharmaceutical Laboratories»), Холісал, ChloSite, Solcoseryl-dental adhesive (SOLCOBASEL), Генгігель (RICERFARMA), Дентамед, Метрогекс [36]. Згідно з останніми дослідженнями, лікарі найчастіше користуються у своїй практиці гелем «Метрогіл Дента» [37].

Останнім часом у фаховій літературі з'явилося багато публікацій про використання для тривалого введення в пародонтальні кишеньці не тільки традиційних антимікробних препаратів, згаданих вище, а й засобів з інших фармакологічних груп, композицій кількох препаратів, рослинних середників тощо [38, 39].

Kuduva et al. запропонували вводити в пародонтальну кишеню катехіни із зеленого чаю в поєднанні з SRP, що, на їхню думку, є більш ефективним, ніж лише SRP [40]. Bhat et al. дійшли висновку, що введення гелю з алое вера призводить до покращення стану пародонта при використанні його в якості СКВ у пародонтальних кишнях [41].

Elgendy et al. повідомили, що ВКВ гелю олії чайного дерева при хронічному пародонтиті може бути ефективним засобом терапії [42]. Більше того, базуючись на моніторингу рівнів пентраксину-3 в ясенній рідині як маркерів загоєння тканин пародонта, Shivaraj et al. заявили, що ВКВ 2 % гелю ефірного масла лимонної трави є безпечним та ефективним допоміжним засобом при використанні SRP у пародонтальній терапії [43].

Г.Ф. Білоклицька, О.В. Решетняк, К.О. Горголь з успіхом застосували NBF Gingival Gel, що містить вітаміни С та Е і прополіс, для лікування хворих з генералізованим пародонтитом I й I–II ступеня. Зроблено висновок, що NBF Gingival Gel можна використовувати як для первинного пародонтологічного лікування, так і для підтримуючої терапії [44].

Agarwal et al. провели дослідження, щоб вивчити додатковий ефект ВКВ 0,5 % кларитроміцину (CLM) як доповнення до SRP при лікуванні хронічного пародонтита в курців. Вони констатували, що обидві стратегії лікування є ефективними, а додаткове використання 0,5 % кларитроміцину як СКВ ліків покращує клінічний результат [45]. Kumari et al. дійшли висновку, що ВКВ атростадину як доповнення до SRP можна використовувати для лікування внутрішньокісткових дефектів при хронічному пародонтиті в курців [46].

Pradeep et al. повідомили, що ВКВ метформіну призводило до значного зменшення глибини кишені, підвищення рівня клінічного прикріплення та зменшення кісткового дефекту порівняно і призначенням плацебо в поєднанні з SRP, що відкриває новий напрям у галузі регенерації пародонта [47]. Rao et al. спостерігали у хворих з генералізованим хронічним періодонтитом виражене зниження модифікованого індексу кровоточивості ясенного жолобка і глибини кишені, а також ліквідацію дефекту кістки тканини в кісткових кишнях після SRP в поєднанні з метформіном [48].

Отримані також обнадійливі результати при використанні 2 % гелю куркуміну та 2 % гелю туласі (*Ocimum Sanctum*) при лікуванні експериментального пародонтита [49, 50].

Останнім часом в якості носія для біологічно активних речовин усе частіше використовують лікарські плівки, здатні повністю розчинятись у пародонтальній кишні протягом тривалого часу, поволі вивільняючи іммобілізований фармакологічний препарат [51]. Такі плівки порівняно з нерозчинними волокнами і смужками мають низку переваг –

їх не треба видаляти з кишені після закінчення курсу лікування, вони мають добру адгезію до поверхні цементу і стінки кишені, із плівки можна легко вирізати фрагмент довільної форми та величини, необхідний для конкретної кишені [2]. Були запропоновані і пройшли клінічну апробацію стоматологічні плівки з декаметоксином, гепарином, тіотриазоліном, мексидолом та амізоном. В якості носія в цих плівкових формах використано синтетичні полімери [52, 53].

Серед офіційних в Україні широко використовуються плівки «ДИПЛЕН-ДЕНТА». Плівки мають різні активні фармацевтичні інгредієнти: солкосерил (Диплен-Дента С), лінкоміцин (Диплен-Дента Л), метронідазол (Диплен-Дента М), хлоргексидин (Диплен-Дента Х), гентаміцин (Диплен-Дента Г), кліндаміцин (Диплен-Дента К), фтор (Диплен-Дента Ф), лідокаїн і хлоргексидин (Диплен-Дента ЛХ), дексаметазон і хлоргексидин (Диплен-Дента ХД), перекис водню (Диплен-Дента ПФ) та використовуються для лікування пародонтита та інших запальних, ерозивних і травматичних захворювань порожнини рота [54, 55].

Значний інтерес для дослідників становить можливість використання в якості носіїв для медикаментозних препаратів природних полімерів, які можуть підсилювати або модифікувати терапевтичний ефект. Сулим Ю.В. застосовував для лікування пародонтита гель і плівку із хлоридом метилметіонінсульфонію (вітаміном U), іммобілізованому на природному полімері колагені [56].

Хітозан, новий біологічно розчинний природний полімер, у формі 1 % гелю із 15 % метронідазолом, продемонстрував ефективність при лікуванні хронічного пародонтита. Біоадгезивну напівтверду полімерну композицію можна використовувати як дуже зручну СКВ, оскільки вона легко проходить через канюлю в пародонтальну кишеню, де твердне й виділяє терапевтичний засіб протягом тривалого періоду [57]. Хітозан при місцевому використанні проявляє унікальні властивості – має протизапальну, бактеріостатичну, фунгіцидну, антикоагулянтну дію, стимулює регенерацію кістки та сполучної тканини [58].

Інтенсивні дослідження ведуться в напрямі регенеративного відновлення тканин пародонта, адже це зрештою і є остаточною метою всього пародонтологічного лікування. Зазначається, що методика керованої тканинної регенерації з використанням нових типів мембран у багатьох випадках є набагато ефективною, ніж операція відкритого кюретажу [59]. На стадії доклінічних досліджень знаходяться десятки нових матеріалів і препаратів – матричні протеїни, кісткові морфогенетичні білки, фактори росту тощо, імовірно використання яких здійснюватиметься швидше за все шляхом ВКВ за допомогою СКВ [60].

Проведений далеко не повний огляд публікацій на дану тему свідчить про помітну зміну парадигми у фармакотерапії пародонтита від призначення антимікробних препаратів системно до ВКВ. Однак для запропонованих у даний час композицій характерні певні недоліки, серед яких: необхідність механічного прикріплення системи доставки до поверхні зуба, потреба видалення нерозчинних систем доставки, відсутність проникнення діючого середника у глибокі ділянки пародонтальної кишені. Щоби покращити ефективність СКВ, треба чітко визначити алгоритм їх використання: яка система

буде використовуватись одразу після проведення SRP, а яка – для підтримувальної терапії. Не вивченими залишаються також питання пріоритетності й поєданого використання таких методів терапії, як ВКВ препаратів і використання мембран для керуваної регенерації тканин. На останок слід зауважити, що методи лікування пародонтита за допомогою СКВ ліків без сумніву є перспективним напрямом досліджень. Це, безумовно, є підґрунтям для майбутнього опрацювання й патентування нових, комерційно доступних, фізіологічно прийнятних і клінічно ефективних систем.

## ПОСИЛАННЯ

1. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta J. Recolonization of subgingival microflora after scaling and root planning in human periodontitis // *J. Periodontol.* – 1990; 61: 579–84.
2. Dusane J. et al. Recent trends in treatment of periodontitis. *Pharmaceutical and Biological Evaluations.* 2016; 3 (1): 19–31.
3. Kaplish V, Walia MK, Kumar HS. Local drug delivery systems in the treatment of periodontitis: A review // *Pharmacophore.* – 2013; 4 (2): 39–49.
4. Sulym YuV, Petryshyn OA. Perspektyvy zastosuvannya likuval'nykh zasobiv tryvaloyi diyi v terapiyi parodontyta. Theoretical foundations for the implementation and adaptation of scientific achievements in practice. Abstracts of XXII International Scientific and Practical Conference. Helsinki, Finland 2020. Pp 271–274. URL: <http://isg-konf.com> [In Ukrainian]
5. M Szulc, A Zakrzewska, J Zborowski. Efficacy of local drug delivery in periodontitis treatment // *Dent. Med. Probl.* – 2018; 55 (3): 331–340.
6. Goodson JM, Haffajee A and Socransky SS. (1979) Periodontal Therapy by Local Delivery of Tetracycline // *Journal of Clinical Periodontology*, 6, 83–92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-051X.1979.tb02186.x>.
7. Maurizio S Tonetti. The topical use of antibiotics in periodontal pockets / N.P. Lang, T. Karring, J. Lindhe (Eds.), *Proceedings of the Second European Workshop on Periodontology Quintessence*, London, 1997, pp. 109–132.
8. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM. A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: Clinical results // *J. Periodontol.* – 1994, Jul; 65 (7): 685–91.
9. Manish Maheshwari, Gunjan Miglani, Amita Mali, Anant Paradkar, Shigeo Yamamura, and Shivajirao Kadam. Development of Tetracycline-Serratiaopeptidase-Containing Periodontal Gel: Formulation and Preliminary Clinical Study AAPS PharmSciTech 2006; 7 (3), 76.
10. Singh S, Roy S, Chumber SK. Evaluation of two local drug delivery systems as adjuncts to mechanotherapy as compared to mechanotherapy alone in management of chronic periodontitis: A clinical, microbiological, and molecular study // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2009; 13 (3): 126–32.
11. Sachdeva S, Agarwal V. Evaluation of commercially available biodegradable tetracycline fiber therapy in chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2011; 15(2):130-4.
12. Nishat Sadaf, Bhushan Anoop, Bisht Dakshina, Bali Shweta. Evaluation of efficacy of tetracycline fibers in conjunction with scaling and root planing in patients with chronic periodontitis // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2012; 16 (3): 392–397.
13. Gupta Nidhi, Gupta Amit, Agarwal Anirudh, Sharma Sumit and Garg Shiv. Evaluation of clinical changes after use of tetracycline fibers in chronic periodontitis patients // *J. Chem. and Pharm. Res.* – 2015, 7 (9): 56–59.
14. Akula S, Chava V. Minocyclines in periodontal therapy // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2000; 3: 49–51.
15. Vandekerckhove BN, Quiryren M, V. Steenberghe. The use of locally delivered minocycline in the treatment of chronic periodontitis. A review of the literature // *J. Clin. Periodontol.* – 1998; 25: 964–968.
16. Pragati S, Ashok S, Kuldeep S. Recent advances in periodontal drug delivery system // *Int. J. Drug Del.* – 2009; 1: 1–14.
17. Van Steenebergh D, Bercy P, Kohl J. Subgingival Minocycline Hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis a randomised double blind, vehicle controlled multicenter study // *J. Periodontol.* – 1993; 64: 637–644.
18. Timmerman M, van der Weijden GA, van Steenberghe T, Mantel MS, de Graaff J, van der Velden U. Evaluation of the long term efficacy and safety of locally applied minocycline in adult periodontitis patients // *J. Clin. Periodontol.* – 1996; 23: 707–16.
19. Jung DY, Park JC, Kim YT. The clinical effect of locally delivered minocycline in association with flap surgery for the treatment of chronic severe periodontitis: a split-mouth design // *J. Clin. Periodontol.* – 2012; 39: 753–759.
20. Polson AM, Garrett S, Stoller NH, Bandt CL, Hanes PJ, Killoy WJ. Multi-center comparative evaluation of subgingivally delivered sanguinarine and doxycycline in the treatment of Periodontitis. II. Clinical results // *J. Periodontol.* – 1997; 68: 119–126.
21. Eickholz P, Kim TS, Burklin T. et al. Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: A double-blind randomized controlled multicenter study // *J. Clin. Periodontol.* – 2002; 29: 108–117.
22. Tomasi C. and Jan LW. Locally delivered doxycycline improves the healing following non surgical periodontal therapy in smokers // *J. Clin. Periodontol.* – 2004; 31: 589–595.
23. Deo V, Ansari S, Mandia S and Bhongade M. Therapeutic efficacy of subgingivally delivered doxycycline hyclate as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis // *J. Oral Maxillofacial. Res.* – 2011; 2: e3.

24. Chaturvedi TP, Srivastara R, Srivastara AK et al. Doxycycline Poly E-Caprolactone Nanofibers in Patients with Chronic Periodontitis – A Clinical Evaluation // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013, Oct.; 7 (10): 2339–2342.
25. Grover V, Kapoor A, Malhotra R, Battu VS, Bhatia A and Sachdeva S. To assess the effectiveness of a chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and radiographic study // *J. Indian Soc. of Periodontol.* – 2011; 15: 139–146.
26. Jagadish Pai BS, Rajan SA, Srinivas M et al. Comparison of the efficacy of chlorhexidine varnish and chip in the treatment of chronic periodontitis // *Contem. Clin. Dent.* – 2013; 4: 156–161.
27. Medaiah S, Srinivas M, Melath A, Girish S, Polepalle T and Dasari AB. Chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis – a clinical study // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014; 8: ZC225.
28. NandaKumar PK. Local Drug Delivery-Periocol in Periodontics // *Trends Biomater. Artif. Organs.* – 2006; 19 (2); 74–80.
29. Patent 43019 U, Ukrainina, A61K 6/00, A61J 3/00. Zashib iz khlorheksydynom dlya likuvannya khvorob parodonta i slyzovoyi obolonky porozhnyny rota u vyglyadi polimernoji plivky. TH Kalynyuk, IS Hrynovets', VS Hrynovets', YuV Sulym, MO Cherpak (UA); LNMU. № 200902693; Zayavleno 24.3.09; Opubl. 27.7.09, Byul. № 14, 2009 r. [In Ukrainian]
30. Chhina K, Bhatnagar R. Local drug delivery // *Indian J. Dent. Sci.* – 2012; 4: 166–69.
31. Riep B, Purucker P and Bernimoulin JP. Repeated local metronidazole-therapy as adjunct to scaling and root planing in maintenance patients // *J. Clin. Periodontol.* – 1999; 26: 710–715.
32. Griffiths GS, Smart GJ, Bulman JS, Weiss G, Shrowder J and Newman HN. Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel // *J. Clin. Periodontol.* – 2000; 27: 910–917.
33. Patent Ukrainy № 20976, MPK A 61K 6/00; opubl. 15.02.07, Byul. № 2 [In Ukrainian]
34. Sulym YuV, Petryshyn OA, Buchkovs'ka AYU. Zastosuvannya gelyu z khondroytynsul'fatom u likuvanni parodontytiv. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2018; Vyp. 4, tom 1 (146): 315–317 [In Ukrainian].
35. Hodovana OI, Bilous SB, Martovlos AI, Honevych MS. Obrhnutuvannya skladu ta doklinichni mikrobiolohichni doslidzhennya helevoyi kompozytsiyi «Povikhondroheksyzo» dlya likuvannya zakhvoryuvan' tkanyv parodontu. *Klinichna farmatsiya, farmakoterapiya ta medychna standartyzatsiya.* 2014; 1–2: 83–88 [In Ukrainian]
36. Sulym YuV, Buchkovs'ka AYU, Petryshyn OA. Zastosuvannya heliv i plivok dlya likuvannya zapal'nykh zakhvoryuvan' slyzovoyi obolonky porozhnyny rota i parodontu. *Ekspyrymental'na ta klinichna fiziolohiya i biokhimiya.* 2014; 4: 72–79 [In Ukrainian]
37. Mazur IP, Stavskaya DM, Gelashvili LT. Primneniye farmatsevticheskikh preparatov v stomatologii. *Suchasna stomatologiya.* 2020; 3: 24–27 [In Ukrainian]
38. Kukreja BJ, Dodwad V. Herbal Mouthwashes – A Gift Of Nature // *Int. J. Pharm. Bio Sci.* – 2012; 3: 46–52.
39. Bansal S, Rastogi S, Bajpai M. Mechanical, Chemical and Herbal Aspects of Periodontitis: A Review // *Int. J. Pharm. Sci Res.* – 2012; 3 (5): 1260–1267.
40. Praveen Kudva, Syeda Tawkhira Tabasum, Nirmal Kanwar Shekhawat. Effect of green tea catechin, a local drug delivery system as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis patients: A clinicomicrobiological study // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2011, Jan.-Mar.; 15 (1): 39–45.
41. Geetha Bhat, Praveen Kudva, and Vidya Dodwad. Aloe vera: Nature's soothing healer to periodontal disease // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2011; 15: 205–9.
42. Elgendy EA, Ali SA, Zineldeen DH. Effect of local application of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil gel on long pentraxin level used as an adjunctive treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical study // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2013, Jul; 17 (4): 444–8.
43. Shivaraj B Warad, Sahana S Kolar, Veena Kalburgi, and Nagaraj B Kalburgi. Lemongrass essential oil gel as a local drug delivery agent for the treatment of periodontitis // *Anc. Sci Life.* – 2013, Apr.-Jun; 32 (4): 205–21.
44. Biloklyts'ka HF, Reshetnyak OV, Horhol' KO. Klinichna efektyvnist' stomatolohichnoho NBF Gingival Gel pry likuvanni patsiyentiv iz zapal'nykh zakhvoryuvan'nyamy parodontu // *Sovremennaja stomatologiya.* – 2020; 3: 32–37.
45. Agarwal E, Pradeep AR, Bajaj P, Naik SB. Efficacy of local drug delivery of 0.5 % clarithromycin gel as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in the treatment of current smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial // *J. Periodontol.* – 2012, Sep.; 83 (9): 1155–63.
46. Kumari M, Martande SS, Pradeep AR. Subgingivally delivered 1.2 % atorvastatin in the treatment of chronic periodontitis among smokers: a randomized, controlled clinical trial // *J. Investig. Clin. Dent.* – 2016, Mar. 14.
47. Pradeep AR, Rao NS, Naik SB, Kumari M. Efficacy of varying concentrations of subgingivally delivered metformin in the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial // *J. Periodontol.* – 2013, Feb.; 84 (2): 212–20.
48. Rao NS, Pradeep AR, Kumari M, Naik SB. Locally delivered 1 % metformin gel in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial // *J. Periodontol.* – 84: 8 2013, Aug. – P. 1165–71.
49. Hosadurga RR, Rao SN, Jose J, Rompicharla NC, Shakil M, Shashidhara R. Evaluation of the efficacy of 2 % curcumin gel in the treatment of experimental periodontitis // *Pharmacognosy Res.* – 2014, Oct.; 6 (4): 326–33.
50. Hosadurga RR, Rao SN, Edavanputhalath R, Jose J, Rompicharla NC, Shakil M, Raju S. Evaluation of the efficacy of 2 % *Ocimum sanctum* gel in the treatment of experimental periodontitis // *Int. J. Pharm. Investig.* – 2015, Jan.-Mar.; 5 (1): 35–42.
51. Hrynovets' IS, Zimenkovs'kyi BS, Kalynyuk TH, Mal'ovanyi AV, Hrynovets' VS. Klasyfikatsiya ta kharakterystyka stomatolohichnykh likars'kykh plivok // *Zhurn. NAMN Ukrainy.* – 2013; 22 (2): 249–252 [In Ukrainian].
52. Sulym YuV. Zastosuvannya stomatolohichnykh plivok u klinitsi terapevtychnoyi stomatolohiyi. Actual aspects of development in the context of globalization. Abstracts of IX International Scientific and Practical Conference. Florence, Italy, 2020: 184–186. URL: <http://isg-konf.com> [In Ukrainian]
53. Sulym YuV, Petryshyn OA, Buchkovs'ka AYU. Dosvid zastosuvannya kompozytsiy z amizonom (enisamiumom yodydom) dlya likuvannya parodontyta. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2019; Vyp 1, 2 (149): 376–379 [In Ukrainian]
54. Davtyan LL, Holod AS. Vykorystannya polimeriv dlya stvorennya novykh likars'kykh zasobiv u formi plivok. *Farmatsevtychnyy zhurnal.* 2013; 5: 51–57 [In Ukrainian]
55. Mazur IP. Primneniye adgezivnykh stomatologicheskikh plenok «Diplen-Denta» kompleksnom lechenii bol'nykh generalizovannym parodontitom. *Sovr. stomatologiya.* 2006; 1: 52–54 [In Ukrainian]

56. Sulym YuV. Dosvid zastosuvannya kompozytsiy z metylmetioninsul'foniyu khlorydom (vitaminom U) dlya likuvannya parodontyta. Ukrayins'ky stomatologichny al'manakh. 2016; 1(2): 37–40 [In Ukrainian]
57. Noyan U et al. A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients // J. Clin. Periodontol. – 1997; 24: 158–65.
58. Kmiec M, Pighinelli L, Tedesco MF et al. Chitosan-properties and applications in dentistry // Adv. Tissue Eng. Regen. Med. Open Access. – 2017; 2 (4): 205–211.
59. Murphy K, Gunsolley J. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review // Ann. Periodontol. – 2003; 8: 266–302.
60. Greenwell H. Periodontal regeneration // Academy Report J. Periodontol. – 2005; 76 (9): 1601–1622.

## Применение медикаментозных средств длительного действия для лечения пародонтита

*Ю.В. Сулим, О.А. Петришин*

**Резюме.** Наиболее распространенным и универсальным методом лечения пародонтита является выскабливание пародонтального кармана и сглаживание поверхности корня (SRP), после чего важно предотвратить повторное инфицирование кармана. Для этого назначают антибиотики и другие противомикробные препараты. В течение многих лет пародонтологи использовали системное введение высоких доз антибиотиков во время и после завершения SRP для достижения желаемой концентрации препарата в десневой жидкости. Такая тактика часто приводила к органическим осложнениям. В последние годы широкое распространение получил метод введения антимикробных агентов, иммобилизованных на природных или синтетических полимерах, непосредственно в пародонтальный карман. Такие композиции медленно растворяются на месте и со временем высвобождают желаемую лекарственную составляющую. В исследовании анализируются публикации последних лет об использовании систем с контролируемым высвобождением препаратов, вводимых в пародонтальный карман. Проанализированы наиболее частые проблемы, которые могут возникнуть при применении этого метода лечения. Указаны преимущества и недостатки использования таких систем. Рассмотрены показания и противопоказания к применению систем контролируемой доставки лекарственных средств, приведены данные об их сравнительной клинической эффективности. Описаны основные лекарственные формы, применяемые для введения в пародонтальный карман, перечислены зарегистрированные и продаваемые в Украине лекарственные средства и даны данные об их терапевтической эффективности. Также в работе рассмотрены дальнейшие перспективы применения этого метода в пародонтологии.

**Ключевые слова:** лечение пародонтита, системы контролируемой доставки лекарств, стоматологические гели и пленки.

## The use of long-acting drugs for the treatment of periodontitis

*Yu. Sulim, O. Petrishin*

**Resume.** The most common and universal method of treating periodontitis is periodontal pocket curettage and root surface smoothing (SRP), after which it is important to prevent re-infection of the pocket. For this purpose, antibiotics and other antimicrobial drugs are prescribed. For many years, periodontists have used the systemic administration of high doses of antibiotics during and after the completion of SRP in order to achieve the desired concentration of the drug in the gingival fluid. Such tactics often led to organic complications. In recent years, the method of introducing antimicrobial agents immobilized on natural or synthetic polymers directly into the periodontal pocket has become widespread. Such compositions slowly dissolve on the spot and eventually release the desired drug component. The study analyzes the publications of recent years on the use of controlled release systems of drugs injected into the periodontal pocket. The most common problems that may arise during the application of this method of treatment are analyzed. The advantages and disadvantages of using such systems are indicated. The indications and contraindications for the use of controlled drug delivery systems are considered, data on their comparative clinical efficacy are given. The main dosage forms used for introduction into the periodontal pocket are described, the drugs registered and sold in Ukraine are listed and the data on their therapeutic efficacy. The future prospects of application of this method in periodontology are also considered in the work.

**Key words:** periodontitis treatment, controlled local drug delivery systems, dental gels and films.

*Ю.В. Сулим – канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології,  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького.*

*О.А. Петришин – канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології,  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького.*