

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ КАРИЕСА ЗУБОВ

Гилязева В.В.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань, e-mail: gilyazevav@mail.ru

Настоящая статья представляет обзорное освещение современного состояния и перспективы развития фармакотерапии в контексте комплексного подхода к лечению больных кариесом зубов. Представлена возникшая проблема состояния пораженности зубов кариесом, связанная с переносом акцента с позиции общеврачебного подхода к терапии заболевания на преимущественно прикладные позиции, что обусловлено интенсивным развитием внедрения новых материалов и технологий. Дана классификационная рубрикация средств и методов фармакотерапии кариеса зубов, цель этиотропного и патогенетического направления в лечении заболевания, раскрывается суть этиотропного и патогенетического воздействия. Представлены препараты и методы этиотропной и патогенетической терапии кариеса. Описаны результаты исследований по изучению эффективности средств и методов этиотропной и патогенетической терапии в составе комплексного лечения кариеса зубов, представлена фармакотерапевтическая активность отдельных препаратов и обосновано их применение в терапии заболевания.

Ключевые слова: кариес зубов, этиотропное, патогенетическое, фармакотерапия, твердые ткани, пульпа.

MODERN STATE AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF PHARMACOTHERAPY OF CARIES OF TEETH

Gilyazeva V.V.

Federal state budget educational institution of higher education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Kazan, e-mail: hedstroem@rambler.ru

This article presents an overview of the current state and prospects for the development of pharmacotherapy in the context of an integrated approach to the treatment of patients with dental caries. The emerging problem of the state of tooth damage with caries is associated with the shift of the emphasis from the position of the general medical approach to the treatment of the disease to mainly applied positions, which is due to the intensive development of the introduction of new materials and technologies. The classification classification of means and methods of pharmacotherapy of dental caries is given, the purpose of etiotropic and pathogenetic direction in the treatment of the disease reveals the essence of etiotropic and pathogenetic effects. The preparations and methods of etiotropic and pathogenetic caries therapy are presented. The results of studies on the efficacy of the means and methods of etiotropic and pathogenetic therapy in the complex treatment of dental caries are described, the pharmacotherapeutic activity of individual preparations is presented, and their application in the therapy of the disease is justified.

Keywords: tooth caries, etiotropic, pathogenetic, pharmacotherapy, hard tissues, pulp.

Внедрение новых технологий и материалов в оперативно-восстановительный этап лечения кариеса зубов способствовало значительному улучшению эстетико-функциональных характеристик вмешательства, более раннему его осуществлению. Вместе с тем стремительное развитие стоматологии за последние четверть века в области разработки и внедрения новых материалов и технологий явилось причиной смещения акцента с позиции общеврачебного подхода к терапии заболевания на преимущественно локальные, прикладные позиции. Результатом подобного подхода явилось увеличение прироста кариеса, прогрессирование процесса с развитием осложнений. Это связано не только с неэффективным реставрационным лечением, но и с отсутствием комплексного подхода к лечению, предусматривающего направленное фармакотерапевтическое воздействие [8].

Особенно важным это представляется у пациентов групп риска возникновения и развития заболевания. Несмотря на достигнутые успехи в получении современной модели возникновения и развития кариеса зубов, разработанные протоколы лечения больных, все еще остаются недостаточно четкими фармакотерапевтические аспекты комплексной терапии заболевания. Это определяет актуальность изыскания путей оптимизации оказания терапевтической помощи больным, страдающим кариесом зубов, посредством развития фармакотерапевтического направления в составе комплексной терапии кариеса зубов.

В распоряжении специалистов на современном этапе развития клинической стоматологии имеется традиционный объем средств этиотропной и патогенетической терапии, осуществляемой мерами общего и местного характера [2, 3, 5, 8]. Местная терапия проводится на любых этапах и в различные периоды ведения больных кариесом зубов: непосредственно при проведении оперативно-восстановительных, реабилитационных мероприятий, в том числе – на донозологическом уровне [2-5]. Этап и период проводимой терапии определяет ее направленность. На этапе проведения оперативно-восстановительных мероприятий местная этиотропная терапия направлена на устранение инфицирования дентина (в сочетании с некрэктомией) и предупреждение инфицирования пульпы. Местная патогенетическая терапия, проводимая в рамках оперативно-восстановительного этапа, предполагает нормализацию метаболических процессов в твердых тканях и пульпе зуба, стимуляцию одонтопластической и барьерной функции пульпы, кальцификацию дентина дна кариозной полости, реминерализацию твердых тканей зуба [2, 3, 5].

Целью этиотропного направления является снижение/нивелирование патогенности этиологического фактора – микробной дентальной биопленки и устранение продуктов деструкции твердых тканей зуба [5, 16, 19, 20]. Основой данного направления является оперативная обработка инфицированных твердых тканей зуба с использованием специально разработанных для этой цели в сложных архитектурно-анатомических зонах зуба инструментов, соблюдением, в ряде случаев, принципов минимальной интервенции, с последующим реставрационным восстановлением с оптимальной герметизацией твердых тканей и краевой адаптацией, достижением оптимального гибридного слоя, применение инновационного метода – инфильтрации твердых тканей, разработка и назначение программы индивидуальной гигиены рта и проведение профессиональной гигиены рта [5, 16, 22]. При этом возрастает важность мероприятий по формированию условий, значительно или полностью снижающих вирулентность биогруппы инициального *Streptococcus mutans* и его ассоциаций. Так была установлена антибактериальная активность, прежде всего, в отношении *S. Aureus*, *S. Mutans*, *F. Nucleatum*, *Lactobacillus* пленочной композиции на основе производного N-высшего алифатического ациларгина [12]. Авторами было выявлено, что

ингибирующий образование зубного налета эффект пленочной композиции сравним с эффектом триклозана – единственного антимикробного средства, допущенного Федеральной Администрацией Лекарственных Препаратов США к применению в композициях для ухода за ротовой полостью.

На использовании высокой концентрации озона для уничтожения патогенных микроорганизмов в очаге кариозной деструкции основано применение неинвазивного метода лечения кариеса посредством прибора Heal Ozone [21].

Хорошие результаты получены при использовании фотодинамической терапии. В основе данного метода лежит фотодинамическая реакция с использованием в качестве фотосенсибилизатора композиции, содержащей эритрозин В. Реакция осуществляется посредством некогерентного и когерентного лазерного излучения со скоростью потока 0,05 Вт/см² и длиной волны 500-580 нм при экспозиции 3–5 минут и способствует разрушению связанных с фотосенсибилизатором микробных биопленок [15].

Прочную позицию в различных областях медицины, в том числе в стоматологии занимают средства с выраженными антимикробными свойствами, являющиеся представителями различных фармакологических групп, полученные в ходе многообразных путей синтеза и из различного исходного материала [5]. В последнее время интерес исследователей все больше привлекают фенольные и близкие к одноименному генезу соединения, входящие в состав фитопрепаратов. К данному классу относятся простые фенолы и ароматические кислоты, полифенолы, катехины, кумарины, антрахиноны, флавоноиды. Фенольные соединения разных групп способны образовывать эфиры с углеводами – гликозиды. Последние характеризуются многообразием фармакологического действия, что обуславливает защиту клеток организма от процессов окисления, бактериальной и грибковой интервенции [17]. Противомикробное действие фенолов характеризуется неспецифичностью и достаточно широким спектром (стафилококки и бактерии рода *Pseudomonas* оказываются к ним более устойчивыми). Развитие резистентности к фенольным соединениям не характерно, однако полностью исключить ее при длительном применении нельзя. В целом механизм действия соединений связывают с их способностью сорбироваться компонентами цитоплазматической мембраны микроорганизмов, образовывать прочные водородные связи с мембранными белками, значительно повышая проницаемость мембраны, что приводит, как правило, к повреждению и/или гибели микробной клетки. Производные фенола растительной природы эффективны при прямом воздействии на патологический очаг (ванночки, аппликации, ингаляции и т. п.). Известна установленная китайскими исследователями противокариозная эффективность полифенолов зеленого чая. Результаты этих исследований послужили основой для

разработки таблетированной композиции для рассасывания, которая содержит фенольные соединения в сочетании с ксилитом, маннитолом и β -циклодекстрином и обладает пролонгированным антимикробным действием [5]. На подобных же свойствах растительных полифенолов основана разработка пероральных композиций, содержащих окисленную камелию и различные антиплаковые антибактериальные вещества (галогенированные простые дифениловые эфиры, сложные бензойные эфиры, источники ионов цинка и олова, соединения меди (II); фталевую кислоту и ее соли; четвертичные аммониевые соединения, бигуаниды; галогенированные бисфенольные соединения; бензалкония хлорид; галогенированные салициланилиды; йод; сульфаниламиды; фенольные соединения, метилсалицилат; антибиотики, метронидазол и их смеси Авторы изобретения считают, что разработанные композиции обладают «усиленной» способностью ингибирования прикрепления микроорганизмов к поверхностям зубов [11].

Необходимо отметить, что противомикробное воздействие, характеризующееся этиотропной принадлежностью, не направлено на нормализацию метаболических процессов в пульпе (осуществляющей функции трофического центра и контролирующего все динамические физиологические процессы в тканях зуба, как органа), твердых тканях зуба, что закономерно сохраняло бы гомеостаз зуба, как «органа целостного организма, представляющего собой самостоятельный истинно биологический объект, которому свойственны все признаки органной физиологии» [10]. Для обеспечения оптимально протекающих гомеостаз-обеспечивающих процессов в системе «пульпа – твердые ткани зуба» необходимо воздействие на механизмы возникновения и развития заболевания, в том числе на этапе клинически развившегося процесса и в объеме оперативных мероприятий. В этой связи оправдано патогенетическое воздействие на пульпу (при развитии в ней обратимой воспалительной реакции, например, при гиперемии) и дентин кариозной полости [2, 13]. Это может осуществляться в виде медикаментозной обработки кариозной полости и применения лечебных прокладок. Наибольшее распространение получили лечебные прокладки на основе гидроокиси кальция и его композиций. Лечебные прокладки, как известно, применяются в терапии острых форм кариеса зубов (превентивной терапии воспалительных заболеваний пульпы) под временное покрытие на определенный срок (от 6–14 дней до двух месяцев, при длительном временном отсроченном пломбировании – сроком до шести месяцев), что обусловлено отсутствием адгезии к дентину и их способностью со временем рассасываться [2]. Фотополимерные прокладки обладают лучшей адгезией к дентину, благодаря наличию адаптивной полимерной органической (как правило, метакрилатной) матрицы в составе. Однако они также способны рассасываться со временем, что может явиться причиной разгерметизации оперированного дентина с последующим его

инфицированием и прогрессированием кариеса с развитием осложнений. Современные фотополимерные лечебные подкладочные материалы могут сочетать одновременно свойства лечебных и изолирующих. Как правило, органическая матрица таких материалов представлена уретановыми производными метакрилатов, и обладает большей адгезией к твердым тканям зуба, лучшей биосовместимостью, ингибирующей способностью в отношении колонизации кариесогенной микрофлоры [2, 13]. Однако, если «считать отнесение микрофлоры рта к категории абсолютно необходимого условия возникновения патологии» [9], то логично предположить, что одно из направлений комплексного лечения и профилактики кариеса зубов заключается в возможности управления механизмами реализации и активности этого условия. Так, известна композиция для лечения глубокого кариеса, содержащая 2 % гель аскорбата хитозана (разработано на базе Красноярской государственной медицинской академии); способ профилактики кариеса зубов с использованием сочетания ультрафонофореза 15 % раствора димефосфона и приема внутрь ксимедона и др. [1, 14].

Для обеспечения оптимально протекающих гомеостаз-обеспечивающих процессов в системе «пульпа – твердые ткани зуба» в качестве средств патогенетической терапии для медикаментозного воздействия на пульпу и дентин кариозной полости с успехом применяется группа замещенных дифосфонатов. Обладающие широким фармакотерапевтическим спектром препараты данной группы при местном применении в терапевтической стоматологии проявляют реминерализирующее, легкое обезболивающее и действие, нормализующее метаболические механизмы регуляции кислотно-основного состояния; действие, направленное на механизмы регуляции местного иммунитета полости рта [9]. Распространенным препаратом для местной патогенетической терапии является 15 % водный раствор димефосфона. Димефосфон (Dimersphosphonum) – диметилловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, представляет собой бесцветную прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость со специфическим запахом и горьким вкусом $pH=2,0-4,0$ (17). Димефосфон и его лекарственные формы разработаны ИОФХ им. А.Е. Арбузова, КГМУ и КПХФО «Татхимфармпрепараты» (Арбузов Б.А., Визель А.О. с соавт., 1967, 1968; Заиконникова И.В., Студенцова И.А., Гараев Р.С., 1968, 1969, 1970). Являясь малотоксичным соединением группы дифосфонатов, препарат активизирует метаболические механизмы регуляции кислотно-основного состояния, фосфорно-кальциевого обмена, обнаруживает мембраностабилизирующее, противовоспалительное, ранозаживляющее, антигистаминное действие, проявляет нейротропную, иммуномодулирующую, в том числе – регионально, активность [5, 9]. Это позволило внедрить применение препарата в фармакотерапевтическую коррекцию патологических состояний, в комплекс лечения и профилактики различных

заболеваний. Применение димефосфона в терапевтической стоматологии также основано на противовоспалительных свойствах препарата, обусловленных его способностью уменьшать проницаемость сосудистой стенки, его антигистаминной и антиальтеративной активностью, а также – пролиферативным действием [5, 9]. Реализация противовоспалительных свойств димефосфона, метаболическая коррекция состояния пульпы целесообразна при выполнении методов лечения с полным сохранением жизнеспособности пульпы (превентивная терапия пульпы при лечении глубокого кариеса и начальных проявлений обратимого воспалительного процесса в пульпе). При этом уже на ранних сроках – от трех до пяти дней объективно диагностируется структуризация околопульпарного дентина, повышение показателей электровозбудимости пульпы, регресс клинической симптоматики при строгом соблюдении показаний и четком выполнении необходимых условий на этапах вмешательства [1]. Димефосфон использовался нами при лечении 67 больных в возрасте 14-25 лет с острыми формами пульпита (гиперемия пульпы) и острым глубоким кариесом зубов ($KPU_{cp}=7,45\pm 0,13$). На фоне терапии димефосфоном (инстилляцией, с последующим апплицированием и формированием повязки) диагностировалось уменьшение выраженности болевого синдрома, улучшение показателей электровозбудимости пульпы, структуризация (уплотнение) дентина дна кариозной полости. При выполнении длительного временного отсроченного пломбирования по поводу острого глубокого кариеса с включением в базовый лечебный комплекс, наряду с инстилляцией, применение лечебной подкладки с основой из димефосфона ни в одном случае нами не было отмечено прогрессирования воспалительного процесса и нарастания клинической симптоматики.

В клинической практике широко применяется препарат фармакотерапевтической группы антиоксидантов – мексидол (mexidolum). Препарат синтезирован в 1982 г. в МГУ им. Н.П. Огарева и Московском институте физической химии им. Н.М. Эммануэля. По химической структуре является солью янтарной кислоты (сукцинатом) – 3-Оксиси-6-метил-2этилпиридина сукцинат. Мексидол обладает широким спектром биологической активности, оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое, стресспротекторное, гиполипидемическое действие. Повышает устойчивость организма к воздействию основных повреждающих факторов, к кислород-зависимым патологическим состояниям. Мексидол достаточно активно изучается, появились данные результатов исследований по изучению эффективности применения препарата при различных стоматологических заболеваниях [5, 6, 7, 18 и др.]. Фармацевтической компанией «Фармасофт» разработана серия лечебно-профилактических зубных паст «Mexidol dent», содержащих лекарственное средство «Мексидол» для использования в комплексном лечении пародонтита, гингивита и воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта,

кариеса зубов. ЗАО Лаборатория Эманси осуществила производство ополаскивателя для полости рта «Mexidol dent», не содержащего фторид и спирт, предназначенного для проведения комплекса лечебных и профилактических мероприятий при кариесе зубов и воспалительных заболеваниях пародонта. Э.М. Кузьминой с соавт. (2009) была изучена эффективность лечебно-профилактических зубных паст и ополаскивателя серии «Mexidol dent» у 37 больных с очагами деминерализации эмали. Результаты исследования показали, что после двух месяцев регулярного использования лечебно-профилактических средств серии MEXIDOL dent было зафиксировано достоверное снижение показателей индекса РНР. Очищающая эффективность зубных паст серии варьировалась от 38 % до 44 %, а количество зубного налета в группе применения ополаскивателя серии MEXIDOL dent Professional снизилось в среднем на 23,5 %. Использование средств гигиены серии MEXIDOL dent способствовало уменьшению количества зубного налета на аппроксимальных поверхностях зубов: средний показатель индекса API к концу исследования в группе применения пасты MEXIDOL dent Professional White достоверно снизился на 34,6 % ($p < 0,001$). По мнению авторов, очищение труднодоступных поверхностей зубов обусловлено наличием в пасте фермента растительного происхождения папаина, разрушающего матрицу зубного налета, и пирофосфатного комплекса, препятствующего его минерализации [6]. Содержащиеся в средствах MEXIDOL dent ксилитол и сорбитол регулируют кислотно-щелочное состояние в полости рта, оказывая совместно с цитратом кальция кариеспревентивное действие: через два месяца его применения доля очагов деминерализации у пациентов с высокой степенью окрашивания снизилась с 20 % до 8 %, а с низкой – увеличилась с 20 % до 52 %. Авторы считают подобную тенденцию свидетельством снижения проницаемости эмали и повышения ее реминерализации. Таким образом, результаты проведенного авторами исследования свидетельствуют об эффективности использования лечебно-профилактических средств MEXIDOL dent для профилактики и лечения стоматологических заболеваний, оптимизации состояния твердых тканей зубов. В этой связи применение серии целесообразно при заболеваниях, сопровождающихся нарушением стоматологического статуса и состояния твердых тканей зубов.

Список литературы

1. Гилязева В.В., Гиниятуллин И.И., Гараев Р.С. Кариеспрофилактическая программа сочетания ультрафонофореза димефосфона и приема внутрь ксимедона. – Journal on Immunorehabilitation, Израиль. – 2000. – Т.2, № 2. – С.90.
2. Гилязева В.В., Муратова Л.Д. Местная фармакотерапия кариеса зубов. – К.: КГМУ,

2011. – 46 с.

3. Гиляева В.В., Гиниятуллин И.И. Показания к патогенетической терапии кариеса зубов. – К.: КГМУ, 2011. – 32 с.
4. Гиляева В.В. Современные аспекты донозологической диагностики кариеса зубов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=7090> (дата обращения: 27.03.2017).
5. Гиляева В.В. Совершенствование качества патогенетического ведения больных, страдающих кариесом зубов: дис. ... д-ра мед. наук. – Казань, 2013. – 281 с.
6. Кузьмина Э.М., Лапатина А.В., Васина С.А., Кузнецов П.А. Эффективность применения средств гигиены полости рта, содержащих мексидол // Стоматология. – 2009. – 5: 31-33.
7. Лемецкая Т.И., Сухова Т.В., Петрович Ю.А. Влияние мексидола на мягкие ткани полости рта в условиях стоматологической патологии // Стоматология. – 2008. – 6: 31-35.
8. Некоторые аспекты обоснования патогенетической терапии кариеса зубов // Наука и эпоха / А.А. Аджигириев, Н.А. Аникеева, Л.Р. Барашян и др. – Воронеж, 2011. – Кн. 5, глава X. – С. 173-186.
9. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон / Визель А.О., Гараев Р.С. [отв. ред. О.Г. Синяшин]. – Казань: Изд-во «Печать-Сервис-XXI век», 2011. – 189 с.
10. Окушко В.Р. Профилактика кариеса: поиск путей повышения эффективности // Клиническая стоматология. – 2011; 4 (60): 4-6.
11. Пероральные композиции, содержащие окисленную камелию пат. 2390329 Рос. Федерация, № 2007128048/15; заявл. 21.12.2005; опубл. 27.05.2010; Бюл. № 15.
12. Потребляемая пленка против зубного налета, освежающая дыхание пат. 2340326 Рос. Федерация, № 2006101675/15; заявл. 23.06.2004; опубл. 10.12.2008, Бюл. № 34.
13. Реставрационные материалы и основы практической эндодонтии / С.К. Суржанский, Ю.Н. Паламарчук, О.Н. Строяковская и др. – Киев: Книга плюс, 2004. – 320 с.
14. Способ лечения глубокого кариеса пат. 2228164 Рос. Федерация, № 2003111568/15; заявл. 21.04.2003; опубл. 10.05.2004, Бюл. № 13.
15. Соединение для антимикробной фотодинамической терапии и способ применения пат. 2376991 Рос. Федерация, № 2006110554/14; заявл. 30.07.2004; опубл. 27.12.2009, Бюл. № 36.
16. Терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. проф. Л.А. Дмитриевой, проф. Ю.М. Максимовского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с.

17. Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты / под ред. Н.В. Загоскиной, Е.Б. Бурлаковой. – М.: Научный мир, 2010. – 400 с.
18. XVI Конгресс «Человек и лекарство». – Стоматология сегодня. – 2009; 5 (85).
19. Allais G. Кариес – лечение. Часть 3.1. – Новое в стоматологии. – 2008. – № 2. – С. 1-8.
20. Allais G. Кариес – лечение. Часть 3.2. – Новое в стоматологии. – 2008. – № 8. – С. 1-10.
21. Frohme H., Kleirnet Th., Zadjiskova L. Лечение кариеса с помощью Heal Ozone // Новое в стоматологии. – 2003. – № 6. – С. 17-18.
22. Hikita K., Van Meerbeek B., De Munck J. et al. Bonding effectiveness of adhesive luting agents to enamel and dentin. – Dent Mater. – 2006; 23 (1): 71-80.