

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ДИСКІВ “НАФТАТРИН”

Ю.С.Маслій, І.А.Єгоров, В.І.Гризодуб*

Національний фармацевтичний університет
Харківська медична академія післядипломної освіти*

Ключові слова: специфічна активність; глибина проникнення діючих компонентів; нешкідливість дисків; знеболююча дія

Розроблений препарат у вигляді нової лікарської форми — стоматологічних лікувальних дисків “Нафтатрин”, який пропонується для лікування гіперестезії твердих тканин зубів і як карієс-профілактичний засіб. Проведені фармакологічні та фармацевтичні дослідження, які підтвердили високу терапевтичну ефективність запропонованого складу. Вивчено специфічну анестезуючу дію лікарського складу, виконаного у вигляді стоматологічних лікувальних дисків, визначена глибина проникнення діючих компонентів препарату у тверді тканини зубів і його вплив на функцію ряду органів і систем. Нешкідливість дисків з’ясували в гострих і хронічних дослідках на трьох видах тварин. Особлива увага приділена виявленню можливої місцевоподразнюючої і алергізуючої дії. Специфічна активність розробленого лікарського складу порівнювалась за клінічною дією з “Фторлаком” і пастою “Нафестезин”, які мають подібну дію.

Поширеною та ефективною у функціональному та естетичному відношенні конструкцією для заміщення дефектів зубних рядів є незнімні протези.

Однак, незважаючи на позитивні аспекти незнімного протезування існує ряд негативних моментів, усунення яких дозволить ширше застосовувати цей вид протезування, знизити можливі ускладнення [3, 14, 17, 21, 22].

Одним з таких ускладнень є біль при препаруванні зубів, який провокує неякісну підготовку їх під протези; крім того, препарування призводить до органічних порушень дентину і пульпи зубів та порушення нормальної життєдіяльності функції різних органів і систем організму [1, 5].

Запропоновано багато способів і методів знеболювання твердих тканин при препаруванні (аплікаційний та ін’єкційний методи,

кріознеболювання, загальний наркоз, електрознеболювання тощо) [7]. Однак вказані методи не завжди забезпечують необхідний знеболюючий ефект, трудомісткі у виконанні, не виключають побічної дії лікарських засобів на слизову оболонку ротової порожнини.

Відомі способи захисту препарованих зубів у вигляді тимчасових коронок, ковпачків та інших конструкцій не одержали широкого застосування [4, 8].

На сьогодні не знайдено ефективного захисту твердих тканин зубів від шкідливого впливу на них цементів, на який фіксуються незнімні протези [15].

Вимагають подальшої розробки і способи лікування гіперестезії твердих тканин зубів внаслідок патологічної стираємості, при наявності клиновидних дефектів, пародонтози та інших патологічних факторів [9, 10, 20].

Все це свідчить про те, що проблема знеболювання і захисту препарованих зубів в ортопедичній стоматології, а також лікування гіперестезії твердих тканин залишається актуальною. Вищеведене обґрунтовує розробку нового лікарського складу і способу його застосування, що дозволить ефективно і якісно вводити лікарські речовини у тверді тканини зубів для знеболювання, лікування та профілактики, а це потребує проведення наукових досліджень зі створення стоматологічних лікувальних дисків (СЛД).

Матеріали та методи

Враховуючи щільну структуру твердих тканин зубів і пов’язані з цим труднощі введення в них лікарських речовин, був розроблений лікарський склад у такій формі, яка б дозволяла обробляти тверді тканини зубів за допомогою бормащини.

У якості діючих компонентів лікарського складу, який розробляється, нами запропоновані натрію фторид і тримекаїн.

Препарати фтору проявляють знеболюючу дію на тверді ткани-

Ю.С.Маслій — аспірант кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

В.І.Гризодуб — доктор мед. наук, професор кафедри ортопедичної стоматології та ортодонції Харківської медичної академії післядипломної освіти

Таблиця 1

Глибина проникнення натрію фториду у тверді тканини зуба

Препарати	Кількість оброблених зубів	Кількість виготовлених та вивчених шліфів	Глибина проникнення фтору, мм
Зуби інтактні	6	18	-
Паста "Нафестезин"	9	27	0,01±0,005
СЛД "Нафтатрин"	12	36	1,15±0,01
"Фторлак"	10	30	0,02±0,002

ни зубів, сприяють підвищенню їх мінералізації та антикаріозної стійкості. Натрію фторид у складах різних лікарських форм широко застосовується в стоматології з цією метою [2, 11]. Однак тверді тканини зуба обробляються цими препаратами вручну (втирання металевою гладилкою), що не дозволяє вводити фтор на достатню глибину, тому знижується його лікувальна дія.

Фтор у складі лікарської форми дає можливість активного нагнітання препарату у тверді тканини зубів у значній концентрації у процесі обертового руху диску, що забезпечує специфічну лікувальну дію [19].

Тримекаїн володіє вираженим за силою і тривалістю, а також глибиною знеболюючим ефектом; діє при аплікаційному способі введення у тверді тканини зубів; добре переноситься хворими; не чинить токсичної, подразнюючої або алергізуючої дії [7, 12].

Спільними зусиллями співробітників кафедри заводської технології ліків НФаУ і кафедри ортопедичної стоматології та ортодонції ХМАПО розроблено пропис для лікарського складу на основі натрію фториду і тримекаїну. Відповідно до цього пропису розроблена технологія виготовлення лікарської форми, на яку отримано деклараційний патент на винахід [6].

Препарат виконано у вигляді стоматологічних лікувальних дисків, які мають форму кругів, фасонних голівок, чечевичок і фіксуються у дискоутримувачах або хвостовиках борів і приводяться в рух бормашиною. При цьому діючі компоненти складу нагнітаються в міжпризмові простори емалі і дентинні каналці.

Крім того, після обробки стоматологічними лікувальними дисками на поверхні зуба утворюється мінеральна захисна плівка із лікарських речовин.

Таким чином, це дає можливість ефективно і якісно вводити препарат фтору та анестетик у тверді тканини зубів у необхідних кількостях.

У зв'язку з вищезазначеним метою даної роботи є вивчення специфічної активності, гострої, хронічної токсичності і нешкідливості розробленого складу при тривалому застосуванні.

Глибину проникнення лікарських речовин у тверді тканини зубів вивчали трьома методами:

- методом люмінесцентного аналізу;
- методом сріблення (із застосуванням срібла азотнокислого);
- методом елементного аналізу на пучках іонів.

Знеболюючу дію досліджуваних препаратів вивчали методом реєстрації больових відчуттів, що провокуються електроподразнюванням тканин зуба.

Про вплив складу нової лікарської форми на функцію ряду органів і систем організму судили по зміні величини артеріального тиску, пульсу і температури тіла [16, 18].

Дослідження глибини проникнення фториду натрію були здійснені методом, який ґрунтується на властивості азотнокислого срібла проникати по міжемальових просторах, дентинних каналцях твердих тканин зубів, попередньо оброблених препаратами, які містять фтор. Після відновлення срібла гідроксином утворюється забарвлена сполука темного кольору, яка дозволяє робити вис-

новки про глибину його проникнення.

Методика дослідження полягає у наступному: екстраговані інтактні зуби після обробки розчином марганцевокислого калію фіксували у гіпсовому блоку. Після цього один бік коронки зуба оброблявся препаратом, а інший лишався інтактним.

Після такої підготовки коронка зуба занурювалась на 15 хвилин у 10% розчин азотнокислого срібла з наступним відновленням його у 4% розчині гідроксинону.

Коли реакція відновлення срібла закінчувалась, виготовлялись поздовжні шліфи коронок оброблених зубів, які потім вивчали під мікроскопом (збільшення $\times 10$).

Аналогічний дослід проводився з зубами, обробленими пастою "Нафестезин", препаратом порівняння, а також з інтактними зубами (без застосування препаратів, які містять фтор). Стоматологічними лікувальними дисками було оброблено 12 зубів, з яких готували та аналізували 36 шліфів. При вивченні їх під мікроскопом було відмічено забарвлення у темний колір твердої тканини зубів, що свідчить про проникнення натрію фториду у тверді тканини зубів на глибину $1,15 \pm 0,01$ мм (табл. 1).

У випадку з пастою "Нафестезин" срібло відновлюється лише на поверхні зуба та у вигляді темної пігментованої лінії відмічається на глибині $0,01 \pm 0,005$ мм, що свідчить про її низьку ефективність. Результати проведених досліджень, наведені у табл. 1, свідчать про те, що запропонована полімерна композиція для стоматологічних лікувальних дисків, дозволяє досить швидко та глибоко вводити діючі речовини в міжемальові призми та дентинні каналці під час їх втирання за допомогою бормащини.

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження з вивчення специфічної активності нової лікарської форми в порівнянні з застосовуваними препаратами, які містять фтор (пасти "Нафе-

Таблиця 2

Вплив вивчаємого препарату на реактивність організму при препаруванні зубів

Показники		Контроль	Нова лікарська форма
Кількість тварин		18	29
Число відпрепарованих зубів		52	98
Вихідні показники			
АТ (мм рт. ст.)	систоличний	130±5	125±3
	діастолічний	75±3	75±4
ЧСС (уд./хв)		70±4	68±3
t тіла (°C)		36,7±0,2	36,6±0,1
Безпосередньо після препарування (t ₁)			
АТ (мм рт.ст.)	систоличний	150±4	127±2
	діастолічний	85±3	75±3
ЧСС (уд./хв)		87±3	70±2
t тіла (°C)		37,3±0,1	36,6±0,2
Через 30 хв після закінчення препарування (t ₂)			
АТ (мм рт.ст.)	систоличний	138±5	125±2
	діастолічний	80±3	75±2
ЧСС (уд./хв)		77±2	69±3
t тіла (°C)		36,9±0,2	36,6±0,1

стезин” і “Фторлак”), показують, що діючі речовини складу лікарської форми досить глибоко і у великій кількості проникають у тверді тканини зубів. Про це свідчать результати, отримані різними методами досліджень (методи сріблення, люмінесцентного аналізу та елементного аналізу на пучках іонів). Глибина проникнення фтору та інших речовин складу нової лікарської форми коливається від 0,4 мм до 2,0 мм і залежить від виду оброблюваної поверхні твердих тканин (зуби інтактні і препаровані) та терміну вивчення після обробки зубів [2].

У той же час описані методи дослідження проникнення лікарських речовин у тверді тканини зубів показують, що при обробці емалі і дентину пастою “Нафестезин” і “Фторлак” (аплікаційний спосіб) фтор проникає у тверді тканини зубів на незначну глибину і в меншій кількості (табл. 1).

При проведенні доклінічних фармакологічних досліджень СЛД “Нафтатрин” було вивчено знеболюючу дію препарату. Дослід-

ження виконані на інтактних зубах 6-ти собак.

Больову чутливість емалі і дентину викликали електроподразненням твердих тканин зубів (іклів), для чого використовували електростимулятор.

За результатами аналізу встановлено, що діючі речовини лікарської форми (натрію фторид і тримекаїн) досить ефективно проникають в оголені дентинні каналці препарованих зубів, створюючи в такий спосіб у структурі зуба мінеральну плівку із діючих речовин, яка захищає тверді тканини від впливу різних подразників, що викликають біль [7, 13].

Больове препарування зубів під незнімні протези, на думку ряду вітчизняних і закордонних учених, приводить до зміни реактивності організму і порушення фізіологічної діяльності ряду органів і систем. При цьому зовнішні прояви таких порушень полягають у зміні артеріального тиску, пульсу, температури тіла та ін. [18]. Ми провели дослідження впливу стоматологічних лікуваль-

них дисків на реактивність організму при препаруванні зубів під незнімні протези.

Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити наступні висновки: застосування лікувальних дисків для знеболювання при препаруванні зубів значно знизило больові відчуття у собак. При цьому в процесі препарування зубів показники артеріального тиску, частота пульсу і температура тіла залишалися незмінними в порівнянні з фоном, що свідчить про нормальну діяльність організму при проведенні препарування зубів із застосуванням стоматологічних лікувальних дисків для знеболювання.

Нешкідливість дисків з'ясували в гострих і хронічних дослідах на трьох видах тварин (білих мишах, щурах та морських свинках). Особливу увагу звертали на виявлення можливої місцевопозначуючої і алергізуючої дії [12].

Результати досліджень із вивчення нешкідливості складу нової лікарської форми (стоматологічних лікувальних дисків під умовною назвою “Нафтатрин”) показали, що гостра токсичність препарату (на білих мишах і щурах) значно нижча, ніж токсичність складових компонентів у пасті “Нафестезин”. У дослідах на щурах при введенні в шлунок препарат (СЛД) виявився менш токсичним для цього виду тварин, причому мінімальна токсична доза становила 340 мг/кг, а максимальна — 500 мг/кг.

Перевірка переносимості препарату, проведена на щурах і морських свинках при тривалому (хронічному) введенні, не виявила симптомів, які б свідчили про патологію. Поведінкові реакції і загальний стан тварин, що отримували досліджуваний препарат, відповідали таким у контрольній групі. На місцях аплікації (слизова оболонка щоки) відсутні явища набряку, запальна реакція або патологічне відокремлення. За даними електрокардіографії після місячного введення препарату в шлунок через ротову порожнину порушення систолічної діяльності серця не спостерігалось. Не було

виявлено також істотних змін показників периферичної крові, сечоутворюючої функції нирок і захисної функції печінки. М'які тканини ротової порожнини, серце, паренхіматозні органи та ендокринні залози піддослідних тва-

рин при патоморфологічному дослідженні не відрізнялися від таких у тварин контрольної групи.

ВИСНОВКИ

Таким чином, низька гостра токсичність препарату, відсутність небажаних явищ та симп-

томів інтоксикації при тривалому застосуванні дозволяють рекомендувати стоматологічні лікувальні диски "Нафтатрин" в якості знеболювача твердих тканин зубів у стоматологічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. *Биология полости рта*. — М.: Медицина, 1991. — 301 с.
2. Ванханен В.Д., Окушко В.Р. *Кариес: риск, факторы и фториды*. — Донецк: Донецчина, 1995. — 96 с.
3. Варес Э.Я., Натурный В.А. *Централизованное изготовление зубных протезов с использованием новой и усовершенствованной технологии*. — Житомир, 1992. — 195 с.
4. Гроссман В.Л. // *Стоматология*. — 1995. — №3. — С. 43-49.
5. Грохольский А.П., Заксон М.Л., Корбелецкий И.Н. *Врачебные ошибки в стоматологии*. — К., 1994. — С. 206-207.
6. Деклараційний патент 2002, Україна, 52115 А, А 61 К 6/02, 9/54. — Опубл.: 16.12.02. — Бюл. №12.
7. Зорян Е.В. *Изучение фармакодинамики комбинаций ряда обезболивающих препаратов применительно к задачам стоматологической анестезиологии. Экспериментальные исследования: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук*. — М., 1998. — 28 с.
8. *Материаловедение в стоматологии / Под ред. А.И.Рыбакова*. — М.: Медицина, 1993. — 424 с.
9. *Справочник по стоматологии / Под ред. А.И.Рыбакова*. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1993. — С. 57.
10. Яковлева В.И. *Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний*. — Мн.: Выш. шк., 1994. — 300 с.
11. Bartels T., Van Pelt A.W., de Jong H.P. et al. // *Caries Res*. — 1992. — Vol. 16, №1. — P. 51-56.
12. Baurle G. // *Dtsch. Zahnarztl. Z.* — 1992. — Bd. 37, №9. — S. 787-791.
13. Boyer D., Chatkley Y., Kai Chin Chan // *I. Biomet. Mat. Pes.* — 1992. — Vol. 16, №5. — P. 775-783.
14. Ellen R.P., McCullch C.A. // *Periodontol.-2000*. — 1996. — Vol. 10. P. 29-44.
15. Finger W. // *Ptsch. Zahnarztl. Z.* — 1996. — Bd. 31, №7. — S. 553-556.
16. Fuchjager E., Mateika M.H., Wernisch J. // *Osterz. Z. Stomatol.* — 1993. — Bd. 80, №6. — S. 228-238.
17. Gunsolley J.C., Chinchilli V.N., Savitt E.D. et al. // *J. Periodontol.* — 1992. — Vol. 63. — P. 507-514.
18. Hach B., Lehri S., Niedermeier W. // *Dtsch. Zahnarztl. Z.* — 1998. — Bd. 33, №4. — S. 238-242.
19. Okabe H., Suzuki I., Saitoh T. et al. // *J. Controlled Release*. — 1994. — №32. — P. 243-247.
20. *The American Academy of Periodontology. Parametres of Care*. — Chicago: The American Academy of Periodontology, 1995. — P. 25.
21. Walker C.B. // *Periodontol.-2000*. — 1996. — Vol. 10. — P. 12-28.
22. Zambon J.J., Haraszthy V.I. // *Periodontol.-2000*. — 1995. — Vol. 7. — P. 69-82.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 47-01-64.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.04.2003 р.