

КОНЦЕНТРАЦИЯ АУГМЕНТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОДОНТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ

Научно-исследовательский институт медико-биологических проблем

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗО Украины»

(г. Днепропетровск)

Данная работа является фрагментом НИР «Определение фармакокинетических особенностей методики лечения больных тяжелыми формами остеомиелита нижней челюсти с применением новых антисептических средств и нетрадиционных методов использования антибактериальных фармакопрепаратов», № государственной регистрации 0113U003221.

Вступление. В настоящее время от 10,0% до 20,0% больных, требующих хирургической помощи в условиях стоматологической поликлиники и до 50,0% пациентов челюстно-лицевых стационаров [10] страдают гнойно-воспалительными заболеваниями. При этом, остеомиелит челюстей, особенно нижней челюсти, является одной из самых распространенных и тяжелых форм осложнений, как переломов челюсти, так и одонтогенных воспалительных заболеваний [1,6,7].

К числу вопросов, недостаточно разработанных на данном этапе, относятся способы сочетания оперативного лечения и последующей эффективной санации очага воспаления, использования лечебных воздействий [9, 11, 12], в частности механизмов, лежащих в основе усиления антибактериальных эффектов аугментина, в условиях проведения лимфотропной терапии при хроническом одонтогенном остеомиелите нижней челюсти (ХООНЧ). При этом было высказано предположение о том, что круглосуточное регионарное внутриартериальное введение аугментина с превышением среднединамического давления в наружной сонной артерии на 15 мм рт. ст. (11,3 гПа), лежащее в основе лимфотропной терапии [2,3], существенно изменяет фармакокинетические свойства антибиотика.

Предшествующими исследованиями [4,5] были установлены оптимальные, по динамике симптомов течения, условия (режим введения, величина давления при внутриартериальной инфузии лекарственных средств, уровень региональной гипотермии, сроки, число процедур проведения лимфотропной терапии) при травматическом остеомиелите нижней челюсти. Однако окончательно не решенной осталась проблема степени повышения и продолжительности сохранения антибактериальной

концентрации в очаге воспаления при внутриартериальном введении антибиотиков.

Цель исследования. Определение сдвигов концентрации аугментина в сыворотке крови, оттекающей от нижней челюсти больного со стороны локализации очага патологии при традиционном (внутривенном) и внутриартериальном, используемом при проведении лимфотропной терапии в послеоперационном периоде ХООНЧ, путях введения.

Объект и методы исследования. Для клинических исследований отобраны две группы лиц.

В первую группу включены 18 больных, страдающих хроническим одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти (ХООНЧ), леченных традиционным методом. Из них 77,8% составляли мужчины, а 22,2% – женщины. Средний возраст пациентов в данной серии наблюдений составляет $37,8 \pm 2,4$ года.

Во вторую группу включены 18 больных, страдающих хроническим одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти (ХООНЧ), леченных предложенным, лимфотропным методом. Из них 83,3% составляли мужчины, а 16,7% – женщины. Средний возраст лиц, включенных в эту группу, был равен $37,5 \pm 2,8$ лет.

Длительность заболеваний в двух исследованных группах составляла от 4 – 6 месяцев до 2 – 3 лет.

Критериями включения в исследование служили: наличие у пациента клинически установленная и рентгенологически подтвержденная хроническая стадия одонтогенного остеомиелита нижней челюсти; необходимость в проведении оперативного (с последующим консервативным) лечения.

При наличии информированного согласия пациента, взяты образцы крови, отбираемые для проведения лабораторных исследований, необходимых для контроля за состоянием выздоровления у больных: а) леченных традиционным методом. Антибактериальный препарат аугментин вводился в дозах 1,2г 3 раза в день внутривенно на протяжении 7 суток; б) леченных лимфотропной терапией. Антибактериальный препарат аугментин вводился в дозах 1,2г 1 раз в день внутриартериально, на протяжении 5 суток.

Концентрация аугментина (мкг/мл) в сыворотке крови больных хроническим одонтогенным остеомиелитом при различных путях введения

Изучаемые пути введения	Статистические показатели	Сроки наблюдений (мин.)			
		до начала лечения	5 мин	30 мин	1500 мин
Внутривенное введение, n = 18	M±m	0	0	2,59	2,02**
		-	-	0,08	0,06
Внутриартериальное введение, n = 18	M±m	0	12,68*	4,11*, **	3,03*, **
		-	1,77	0,12	0,21

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с внутривенным путем введения; ** – $p < 0,05$ по сравнению с предшествующим интервалом времени.

Отбор образцов крови проводили до и через 5, 30 и 1500 мин после первой инъекции изучаемого лекарственного средства. После получения сыворотки крови пробы замораживали и хранили, до проведения анализа, в морозильной камере фирмы «Vestfrost» марки «VT-402» при температуре –минус 30°C.

Определение концентрации аугментина в сыворотке крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с последующей спектрофотометрической и масс-спектрометрической детекцией. Для проведения ВЭЖХ использовали хроматографическую систему «Shimadzu LC-20AD», которая состоит из

дегазатора «Shimadzu DGU-20A3», двух плунжерных насосов «Shimadzu LC-20AD», которые обеспечивают скорость потока элюента 0,1-1,0 мл/мин, систему градиента высокого давления и колонок «Magcherey-Nagel» диаметром 2 мм и длиной 125 мм с предколонкой длиной 10 мм. Для их работы использовали обратно-фазовый сорбент «Nucleosil 100-5 C 18 HD» в виде гранул диаметром 5 мкм. Стабильность температуры обеспечивалась термостатом «Shimadzu CTO-20A».

Спектрофотометрическую детекцию проводили на диодно-матричном детекторе «Shimadzu SPD-M20A», который работает в диапазоне длин волн 190-800 нм, т. е. включает как ультрафиолетовую, так и видимую часть спектра. В связи с тем, что аугментин представляет смесь 5:1 амоксициллина натрия и клавуланата калия, в качестве результирующего нами был выбран пик с максимумом светопоглощения 254±4 нм и временем удержания 1,83±0,02 мин, соответствующий амоксициллину. В последующем в этой зоне потока подвижной фазы дополнительно проводилась масс-спектрометрическая детекция с использованием масс-спектрометра «Shimadzu LCMS-2010EV». В качестве элюента использовали смесь ацетонитрила с водой в технологически благоприятных соотношениях, в данном случае 4:1.

Перед проведением ВЭЖХ сыворотку крови обрабатывали метанолом (ч. д. а.) в соотношении 5:1, затем, по истечении 30 минутной инкубации, центрифугировали при 5000 об/мин на протяжении одного часа на центрифуге K 70D. Центрифугирование проводили в пластиковых контейнерах «Эпендорф», предназначенных для одноразового применения. Использование данного вида посуды обеспечивает удаление растворенных в образце газообразных веществ и осаждение тяжелых металлов на стенках контейнера, что обеспечивает дополнительную стабильность, в частности, проводимых на масс-спектрометре, измерений [8].

Для хроматографического анализа использовали осторожно отобранный прозрачный супернатант.

Расчет концентрации аугментина в сыворотке крови проводили с использованием калибровочной

кривой, построенной по методу внешнего стандарта, результаты выражали в микрограммах на мл.

Результаты исследований и их обсуждение.

Наблюдения показали, что традиционный (внутривенный) и лимфотропный (внутриартериальный) способы применения существенно отличаются по содержанию аугментина в сыворотке крови больных, отекающей из зоны остеомиелита (табл.).

Главным отличием являлось то, что инъекция изучаемого антибиотика в бассейн наружной сонной артерии приводила уже в первые 5 мин наблюдений к его появлению в отекающей венозной крови в наибольшей концентрации. Через полчаса после начала лимфотропной терапии содержание аугментина снижалось на 67,6% ($p < 0,05$), а спустя 24 часа – ещё на 26,3% ($p < 0,05$) по сравнению с первым интервалом определения данного показателя.

Другие сдвиги уровня аугментин наблюдались при его инъекции в локтевую вену. Через 5 мин наблюдений содержание антибиотика было ниже порога чувствительности метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией. Спустя 30 мин концентрация аугментина достигала 2,59±0,08 мкг/мл, что являлось наибольшим значением в данной серии исследований. Через сутки после начала антибактериальной терапии содержание изучаемого фармакопрепарата достоверно снижалось на 22,0% (рис.).

Сопоставление концентрации аугментина при двух внутрисосудистых способах применения показывает, что внутриартериальное введение в условиях ХООНЧ приводит к ускоренному появлению антибиотика в существенно больших дозах в сыворотке крови, отекающей от очага поражения. Через 30 мин наблюдений уровень аугментина при внутривенном введении был ниже на 37,0% ($p < 0,05$), а спустя 24 часа – на 33,3% ($p < 0,05$).

Таким образом, внутриартериальное введение аугментина при лимфотропной терапии постоперационного лечения ХООНЧ обеспечивает более быстрое появление антибиотика в значительно больших количествах в крови, отекающей от очага

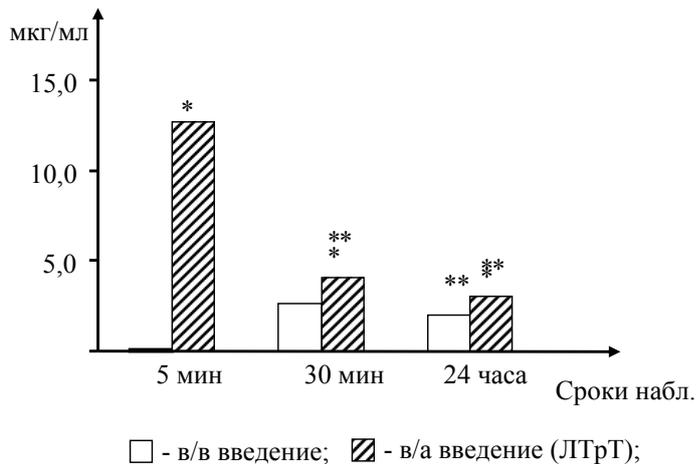


Рис. Изменения концентрации аугментина в сыворотке крови больных ХООНЧ при проведении лимфотропной терапии.

Обозначения: по оси X представлены сроки наблюдений; по оси Y – концентрация (мкг/мл) аугментина в сыворотке крови;

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с в/в введением; ** – $p < 0,05$ при сопоставлении с предшествующим временным интервалом.

поражения. Это, очевидно, обеспечивает повышенную антибактериальную концентрацию при снижении дозы аугментина. Подобные изменения обусловлены, с нашей точки зрения, рядом факторов: регионарным распределением фармакопрепарата,

включением его в общий кровоток и захватом клетками различных органов и тканей, в первую очередь, почек и печени.

Выводы. Результаты масс-спектрометрического исследования концентрации аугментин позволили установить, что, при проведении лимфотропного лечения в послеоперационном периоде ХООНЧ, антибиотик уже через 5 минут появляется в крови, оттекающей от очага поражения, в концентрации, в 4-5 раз превышающей при традиционном (в/в) использовании. Кроме этого, при снижении суточной дозы аугментина в 3 раза и введении по 1,2 мг/сутки, ЛТрТ обеспечивает более высокий и стабильный уровень аугментина в сыворотке крови, а расчет параметров фармакокинетики свидетельствует о существенном повышении биодоступности данного антибиотика.

Перспективы дальнейших исследований. Простота техники лимфотропного введения, доступность используемых лекарственных препаратов, высокая

эффективность позволяют рекомендовать метод в клиническую практику, где имеется возможность регионарного внутриартериального введения лекарственных растворов.

Литература

- Ивасенко П. И. Регионарная лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с травматическим остеомиелитом нижней челюсти / П. И. Ивасенко, А. В. Чекин, А. К. Попов // Клин. стоматология. – 2004. – №4. – С. 58 – 59.
- Комский М. П. Внутриартериальная регионарная лимфотропная терапия травматических повреждений нижней челюсти / М. П. Комский. – Днепропетровск : ДМИ НМ, 1998. – 132 с.
- Комський М. П. Технічне забезпечення довготривалої регіонарної внутрішньоартеріальної лімфотропної терапії запальних процесів щелепнолицевої ділянки / М. П. Комський // Матеріали наук. -практ. конф. : «Актуальні проблеми стоматології. Нові методики та технології». – Львів : Галдент, 1998. – С. 123-124.
- Комский М. П. Оригинальная методика лечения хронической стадии травматического остеомиелита / М. П. Комский // Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины: тез. конф. – Днепропетровск, 1992. – С. 214 – 215.
- Комский М. П. Экспериментально- морфологическое обоснование нового метода внутриартериальной регионарной лимфотропной терапии / М. П. Комский // Фахове видання наукових праць II Національного Конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографо-анатомів [«Актуальні питання морфології»]. – Луганськ, 1998. – С. 138-141.
- Робустова Т. Г. Сравнительная оценка травмы лицевого скелета за 1985 – 1989 г.г. / Т. Г. Робустова // Тез. докл. VI съезда Стоматологической Ассоциации России. – М., 2000. – С. 337– 339.
- Робустова Т. Г. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / Т. Г. Робустова. – М. : Медицина, 2000. – 488 с.
- Рачинский Ф. Ю. Техника лабораторных работ / Ф. Ю. Рачинский, М. Ф. Рачинская. – Л. : Химия, 1982. – 432 с.
- Уртаев Б. М. Лимфологическая профилактика воспалительных осложнений при протезировании зубов несъемными ортопедическими конструкциями / Б. М. Уртаев, Т. Ю. Гусов, Р. И. Ярема // Хирург. – 2007. – №6. – С. 42-45.
- Шаргородский А. Г. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи / А. Г. Шаргородский. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 352 с.
- Янушевич О. О. Эндолимфатическая терапия в комплексе лечебных мер одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / О. О. Янушевич, Н. В. Ярыгин, Р. И. Ярема // Хирург. – 2009. – №3. – С. 8-17.
- Ярема Р. И. Комплексная лимфологическая терапия воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (лимфотропно претрахеально и эндолимфатически) / Р. И. Ярема // Сб. тр. VI Всерос. науч. -практ. конф. «Образование, наука и практика в стоматологии». – С. - Петербург : «Человек», 2009. – С. 221-223.

УДК 616. 716. 4:(616-006. 34:616-002. 32:615. 281. 9)-08-052

КОНЦЕНТРАЦІЯ АУГМЕНТИНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ОДОНТОГЕННИМ ОСТЕОМІЄЛИТОМ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПРИ РІЗНИХ ШЛЯХАХ ВВЕДЕННЯ

Комський М. П.

Результати мас-спектрометричного дослідження концентрації аугментину дозволили встановити, що, при проведенні лімфотропного лікування в післяопераційному періоді хронічного одонтогенного остеомієліту нижньої щелепи, антибіотик вже через 5 хвилин з'являється в крові, що відтікала від осередку ураження, в концентрації, яка в 4-5 разів перевищує при традиційному (в/в) використанні.

Ключові слова: остеомієліт щелеп, концентрація аугментину в сироватці крові, лімфотропна терапія, регіонарне внутрішньоартеріальне введення.

УДК 616. 716. 4:(616-006. 34:616-002. 32:615. 281. 9)-08-052

КОНЦЕНТРАЦИЯ АУГМЕНТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОДОНТОГЕННЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ

Комский М. П.

Резюме. Результаты масс-спектрометрического исследования концентрации аугментина позволили установить, что, при проведении лимфотропного лечения в послеоперационном периоде хронического одонтогенного остеомиелита нижней челюсти, антибиотик уже через 5 минут появляется в крови, оттекающей от очага поражения, в концентрации, в 4-5 раз превышающей при традиционном (в/в) использовании.

Ключевые слова: остеомиелит челюстей, концентрация аугментина в сыворотке крови, лимфотропная терапия, регионарное внутриартериальное введение.

UDC 616. 716. 4:(616-006. 34:616-002. 32:615. 281. 9)-08-052

The Augmenting Concentration in Blood Serum of Patient's with Chronic Odontogenic Osteomyelitis of Lower Jaw by the Different Routs of Administration

Komskiy M. P.

Abstract. Introduction. Osteomyelitis of jaws, especially of lower jaw, is the most accepted and heavy form of odontogenic inflammatory diseases complications.

The full-time regional intraarterial injection of augmenting with excess of average dynamic pressure in external carotid artery for 15 mm of mercury (11. 3 hPa), basing of lymphotropic therapy, changes the pharmacokinetic properties of antibiotic. However finally not resolved is the problem of extending and duration of antibacterial concentration in focus of inflammation by antibiotics intra-arterial injection.

The purpose of investigation. Determination of changes augmenting concentration in blood serum, outflowing from lower jaw of patient with chronic odontogenic osteomyelitis of lower jaw from the side of pathology focus by traditional (intravenous) and intraarterial, using by injection of lymphotropic therapy during post operative period.

Material and research methods. For clinical investigation were selected two groups of persons.

To the first group were added 18 patients with chronic odontogenic osteomyelitis of lower jaw, treated by traditional method. To the second group were added 18 patients with chronic odontogenic osteomyelitis of lower jaw, treated by lymphotropic method.

The sample was collected for patients: a) treated by traditional method. Antibacterial drug augmenting was injected in doses 1. 2g three times per a day, intravenous during 7 days; b) treated by lymphotropic method. . Antibacterial drug Amoksiklav was injected in doses 1. 2g per a day, intraarterial during 5 days.

Determination of augmenting concentration in blood serum was performed by high-yield liquid chromatography with following spectrofluorimetric and mass-spectrometric detection.

Research results. Comparison of augmenting concentration by two intravascular methods of administration shows that intraarterial injection by chronic odontogenic osteomyelitis of lower jaw lead to speed-up appearance of antibiotic in large doses in blood serum, outflowing from lesion. After 30min. of monitoring, the level of augmenting by intravenous injection was lower for 37,0% ($p < 0,05$), and after 24 hours – for 33. 3% ($p < 0. 05$), then by intraarterial injection.

Conclusion. The results of mass- spectrometric research of augmenting concentration shows that during lymphotropic treatment in post operative period by chronic odontogenic osteomyelitis of lower jaw, after 5min. appears in blood, outflowing from lesion in concentration, in 4-5 times more then traditional (intravenous) usage.

Key words: osteomyelitis of jaws, augmenting concentration in blood serum, lymphotropic therapy, regional intraarterial injection.

Рецензент – проф. Рибалов О. В.

Стаття надійшла 27. 01. 2014 р.