

РАЗНОЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИКИ КЛИНДАМИЦИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛИМФОГЕННОГО ВВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С.А. САЛЕХОВ, Т.А. УТЕШЕВ

Институт медицинского образования
Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого
Ул. Державина, 6. Великий Новгород 173020, Россия

При лечении 184 больных неспецифическими воспалительными гинекологическими заболеваниями была изучена фармакокинетика клиндамицина в крови, выделениях из влагалища и слизи цервикального канала. Исследование было проведено при различных вариантах лимфогенного введения: у 46 больных клиндамицин вводили по 600 мг 2 раза в сутки пункционно, в подкожные паховые лимфатические узлы, после чего проводили локальную лимфостимуляцию низкоэнергетическим лазером; у 64 больных клиндамицин вводили по 600 мг 2 раза в сутки регионарно лимфотропно, в сочетании с локальной лимфостимуляцией низкоэнергетическим лазером; у 32 клиндамицин вводили ректально по 600 мг 2 раза в сутки; у 42 клиндамицин вводили ректально, на фоне локальной дегидратации по 600 мг 2 раза в сутки. Определение концентрации клиндамицина в биологических субстратах производили микробиологическим методом диффузии в агар через 1, 3, 5, 7, 9, 11 и 13 часов после введения. Было установлено, что при всех исследуемых вариантах антибиотикотерапии концентрация препарата в выделениях из влагалища и слизи цервикального канала превышала его содержание в крови, что свидетельствовало о лимфогенном транспорте антибиотика в очаг воспаления. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) клиндамицина для большинства микроорганизмов составляет 3,8-4,9 мкг/мл. При всех исследуемых вариантах лимфогенного введения клиндамицина, в течение всего интервала между введениями содержание препарата в выделениях из влагалища значительно превышало МИК, что обеспечивало стабильный терапевтический эффект при кратности введения 2 раза в сутки.

Появление антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, превалирование внутриклеточно- и мембранно- паразитирующей микрофлоры, как этиологического фактора развития неспецифических воспалительных гинекологических заболеваний, привело к увеличению неудовлетворительных результатов лечения данной патологии [1].

Одним из путей повышения эффективности лечения воспалительных гинекологических заболеваний является лимфогенное введение антибиотиков. К сожалению, до настоящего времени лимфогенная антибиотикотерапия не нашла широкого применения при лечении урогенитальной инфекции [2].

Материалы и методы исследования.

Фармакокинетические исследования при различных вариантах лимфогенного введения клиндамицина были проведены у 184 женщин с неспецифическими воспалительными гинекологическими заболеваниями.

В I группе - у 46 больных клиндамицин вводили по 600 мг 2 раза в сутки пункционно, в подкожные паховые лимфатические узлы, после чего проводили локальную лимфостимуляцию низкоэнергетическим лазером.

Во II группе - у 64 больных клиндамицин вводили по 600 мг 2 раза в сутки регионарно лимфотропно, под апоневроз наружной косой мышцы живота, в сочетании с локальной лимфостимуляцией низкоэнергетическим лазером.

В III группе - у 32 клиндамицин вводили ректально по 600 мг 2 раза в сутки.

В IV группе - у 42 клиндамицин вводили ректально, на фоне локальной дегидратации по 600 мг 2 раза в сутки.

Определение концентрации препарата производили в крови, выделениях из влагалища и слизи цервикального канала через 1, 3, 5, 7, 9, 11 и 13 часов. Для определения концентрации антибиотика в биологических субстратах использовали микробиологический метод диффузии в агар.

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) клиндамицина для микрофлоры выявленной у рассматриваемых больных колебалась от 3,8 до 4,9 мкг/мл.

Исследуемые группы по возрасту, давности и распространению патологического процесса, данным акушерско-гинекологического анамнеза были практически идентичными и достоверно не различались.

Результаты исследования и их обсуждение.

При всех исследуемых вариантах лимфогенного введения клиндамицина, в течение всего интервала между введениями содержание препарата в выделениях из влагалища значительно превышало МИК (табл. 1), что обеспечивало стабильный терапевтический эффект при кратности введения 2 раза в сутки.

Полученные данные позволяют считать достаточным кратность лимфогенного введения 2 раза в сутки.

Следует отметить, что достоверных различий в содержании препарата между исследуемыми вариантами лимфогенного введения выявлено не было ($p > 0,05$).

Однако более предпочтительные показатели были зарегистрированы при регионарном интранодулярном эндолимфатическом введении в сочетании с локальной лимфостимуляцией низкоэнергетическим лазерным излучением и ректальном введении на фоне локальной дегидратации.

Вероятно, это было связано с непосредственным прямым поступлением препаратов в лимфатическую систему при данных вариантах лимфогенного введения.

Аналогичная картина отмечалась при исследовании фармакокинетических показателей в слизи цервикального канала (табл. 2).

Содержание антибиотика в крови не имеет самостоятельного значения для оценки его эффективности в подавлении микрофлоры в очаге воспаления, а, скорее, характеризует особенности транспортировки препарата в очаг воспаления.

При изучении фармакокинетики клиндамицина в периферической крови было установлено (табл. 3), что в течение всех сроков исследования содержание препарата в крови при всех исследуемых вариантах лимфогенного введения было ниже, чем в очаге воспаления, что свидетельствовало о лимфогенном транспорте антибиотика.

Однако появление достаточно высоких концентраций клиндамицина в крови уже через 1 час после ректального введения свидетельствовало как о лимфогенном, так и о гематогенном всасывании препарата из прямой кишки. При других вариантах введения, лишь через 5 часов содержание препарата в крови превысило МИК и сохранялось на высоком уровне в более поздние сроки.

Отсутствие препарата в крови через 1 час после введения, вероятно, было связано с тем, что он поступал в кровеносное русло вместе с центральной лимфой, а вследствие низкой скорости лимфотока от периферии к центру и депонирования клиндамицина в лимфатических узлах еще не достиг центральной лимфы.

Таблица 1

Фармакокинетика клиндамицина в выделениях из влагалища при различных путях его введения

Путь введения антибиотика	Время после введения препарата (мкг/мл)									
	1 час	3 часа	5 часов	7 часов	9 часов	11 часов	13 часов	M±m	M±m	M±m
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m			
Регионарно интранодулярно эндолимфатически + ЛЛС	14,1±2,1	18,7±2,9	19,6±2,3	20,7±2,9	18,9±2,6	16,6±2,2	25,2±3,1			
Регионарно лимфотропно + ЛЛС	8,9±2,6	13,9±3,1	16,3±1,9	16,8±2,4	17,6±3,6	16,0±2,2	18,9±4,6			
Ректально	12,2±1,8	16,5±2,2	16,7±1,9	12,4±2,6	12,2±1,6	10,1±2,1	23,3±2,1			
Ректально + локальная дегидратация	16,0±2,4	19,2±2,3	19,7±1,6	20,4±2,8	17,5±1,8	16,5±1,3	27,1±3,0			

Таблица 2
Фармакокинетика клиндамицина в слизи цервикального канала при различных путях его введения

Путь введения антибиотика	Время после введения препарата (мкг/мл)									
	1 час	3 часа	5 часов	7 часов	9 часов	11 часов	13 часов	M±m	M±m	M±m
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m			
Регионарно интранодулярно эндолимфатически +ЛЛС	9,8±1,2	16,9±3,1	20,1±2,9	20,6±3,3	20,7±3,8	18,8±3,8	25,8±4,1			
Регионарно лимфотропно +ЛЛС	6,8±0,7	11,8±2,1	17,0±2,8	16,7±3,0	17,5±2,9	17,1±3,3	20,6±4,1			
Ректально	11,6±2,0	12,2±1,4	14,2±2,3	12,6±2,2	10,2±1,7	7,4±1,2	16,6±2,4			
Ректально +локальная дегидратация	15,8±1,7	17,2±2,1	21,1±2,6	23,4±2,0	19,0±1,5	17,1±2,2	26,6±2,7			

Таблица 3

**Фармакокинетика клиндамицина в сыворотке крови
при различных путях его введения**

Путь введения антибиотика	Время после введения препарата (мкг/мл)						
	1 час	3 часа	5 часов	7 часов	9 часов	11 часов	13 часов
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Регионарно интранодулярно эндолимфатически +ЛЛС	-	3,4±0,8	9,3±2,1	14,3±2,7	14,6±3,3	15,1±4,1	14,4±3,6
Регионарно лимфотропно +ЛЛС	1,1±0,2	1,7±0,2	8,0±2,1	9,2±1,8	10,2±2,1	10,0±2,4	10,6±2,5
Ректально	7,4±1,1	8,1±1,4	8,3±0,9	7,9±1,1	7,6±1,7	5,6±1,0	10,7±1,3
Ректально +локальная дегидратация	0,9±0,1	1,4±0,3	3,1±0,7	3,9±1,1	4,6±1,0	4,2±1,1	4,8±0,9

После поступления антибиотика в кровь с центральной лимфой с 3 до 7 часов его концентрация увеличивалась, а затем с 7 до 13 часов оставалась стабильно высокой. С одной стороны, вероятно, это связано с постоянным пополнением антибиотика в крови из депо в лимфатической системе, а с другой, имея тенденцию к обратимому связыванию с лимфоцитами, осуществляющими лимфоцитарный транспорт антибиотика в очаг воспаления. Удерживаясь на поверхности лимфоцитов и внутриклеточно, препарат длительное время циркулировал в кровеносном русле.

Исследование фармакокинетики клиндамицина при различных вариантах лимфогенного введения показало, что любой из них обеспечивал высокие концентрации препарата в очаге воспаления в течение всего интервала между введениями.

В то же время при регионарном интранодулярном эндолимфатическом введении в сочетании с локальной лимфостимуляцией низкоэнергетическим лазерным излучением и ректальном введении на фоне локальной дегидратации фармакокинетические показатели были более предпочтительными по сравнению с другими вариантами введения, что позволяет рекомендовать их к более широкому использованию при лечении неспецифических воспалительных гинекологических заболеваний.

Литература

1. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрарова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей // Урология. - 2000. - № 2. - С. 8-14.
2. Корабельников А.И. Лимфогенная терапия // Клиническая медицина. Т.2. - Алматы, 1995. - С. 75-79.

**COMPARATIVE ANALYSIS OF PHARMACOKINETICS OF CLINDAMYCIN IN CASE OF DIFFERENT
VARIANTS OF ITS LYMPHOGENIC APPLICATION IN PATIENTS WITH NONSPECIFIC
INFLAMMATORY GYNECOLOGICAL DISEASES**

S.A. SALECHOV, T.A. UTESHEV

Novgorodian State University, Institute of Medical Education

6, Derzhavina st., Veliky Novgorod 6173020, Russia

We studied pharmacokinetics of clindamycin in blood, vaginal secretion and mucus from cervical canal observing 184 patients with nonspecific inflammatory gynecological diseases. In the first group (46 patients) clindamycin was applied puncturally in to subcutaneous inguinal lymphatic nodes: 600 mg 2 times a day afterwards was held local lymph stimulation using laser. In the second group (64 patients) clindamycin was applied regionally lymph tropically: 600 mg 2 times a day afterwards was held local lymph stimulation using laser.

In the third group (32 patients) clindamycin was applied per rectum: 600 mg 2 times a day. In the fourth group (42 patients) clindamycin was applied per rectum with local dehydration: 600 mg 2 times a day. Definition of concentration of clindamycin in biological substrates was carried out by using microbiological method of diffusion into agar in 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 hrs after the application. It was found out that concentration of clindamycin in vaginal secretion and mucus from cervical canal was higher then in blood, it evidenced about the lymphogenic transport of clindamycin to inflammation focus. The minimal inhibiting concentration (MIC) of clindamycin for the majority of microorganisms is 3,8–4,9 mcg/ml. In all studied variants of lymphogenic application of clindamycin the concentration of clindamycin in vaginal secretion between the applications was higher then MIC. It provided stable therapeutics effect in case of applying clindamycin 2 times a day.