

Т.А.Утешев, С.А.Салехов

ФАРМАКОКИНЕТИКА КЛИНДАМИЦИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ*Институт медицинского образования НовГУ*

In 112 patients with non-specific inflammatory gynecologic diseases the retrospective analysis of antibiotic administration has been carried out. It has been established that in oral and intramuscular administration the preparation content in the focus of inflammation was insufficient to inhibit microflora 7 hours later the first administration, thus, it was reasonable to increase the frequency of antibiotic introduction to 4 times per 24 hours. Using all terms of the examination, in rectal administration the content of clindamycinum exceeded the minimal inhibiting concentration and was sufficient to produce the therapeutic effect.

Введение

Частота выявления неспецифических гинекологических заболеваний неуклонно растет и не имеет тенденции к снижению. Во многом это связано с неэффективностью проводимого лечения, хронизацией патологического процесса, развитием разнообразных осложнений [1, 2].

Неадекватное назначение антибактериальных препаратов привело к появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Соответственно снизилась вероятность адекватного подавления микробиологической агрессии, в том числе и при воспалительных гинекологических заболеваниях.

Материалы и методы исследования

В основу данного исследования положен ретроспективный анализ назначения антибактериальных препаратов по материалам 112 историй болезни пациенток с неспецифическими воспалительными гинекологическими заболеваниями.

Для оценки эффективности антибиотикотерапии воспалительных заболеваний женских половых органов было проведено изучение фармакокинетики препарата из группы линкозамин — клиндамицина. Препарат выпускается в таблетированной и инъекционной форме, поэтому мы получили возможность не только изучить его эффективность при лечении воспалительных гинекологических заболеваний, но и определить более рациональный путь введения препарата.

Определение концентрации проводили в сыворотке крови, выделениях из влагалища и слизи цервикального канала через 1, 3, 5, 7, 9 часов после перорального, внутримышечного и ректального введения, а после последнего — еще и через 11 и 13 часов. Определение концентрации антибиотика в биологических средах проводили микробиологическим методом диффузии в агар.

В зависимости от пути введения больных разделили на три группы: I группа — 38 больных, которым клиндамицин вводили по 600 мг три раза в сутки перорально; II группа — 43 больных, которым препарат вводили в той же дозировке и при той же кратности введения внутримышечно; III группа — 48 больных, которым клиндамицин вводили по 600 мг два раза в сутки ректально.

Мы исходили из того, что особенности гемо- и лимфоциркуляции в парапрямокишечном пространстве будут способствовать насыщению антибиотиком регионарных лимфатических коллекторов и лимфогенному транспорту препарата в очаг воспаления (к органам малого таза).

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) клиндамицина для большинства представителей микроорганизмов, выделенных из генитального тракта, составляла 3,2-4,2 мкг/мл.

Результаты исследования и их обсуждение

При ретроспективном анализе 112 историй болезни пациенток с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий было установлено, что при первичном обращении у 98 (87,5%) из них назначали β -лактамы (цефалоспорины) и аминогликозидные (гентамицин, сизомицин) препараты. В то же время полученные после назначения лечения результаты определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам показали, что у 84 (75%) больных выделенные микроорганизмы были нечувствительны или слабо чувствительны к данным препаратам. Кроме того, впоследствии у 69 (61,6%) больных были обнаружены возбудители либо хламидиоза, либо микоплазмоза, либо сочетания этих инфекций, которые не только не чувствительны к β -лактамам и аминогликозидным препаратам, но на фоне их применения трансформируются в персистентную L-форму. Исходя из вышеизложенного понятно, что стандартный подход к назначению антибиотикотерапии в большинстве случаев изначально обречен на неудачу.

Анализ результатов определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам показал, что в большинстве случаев они были чувствительны к фторхинолонам, макролидам, линкозаминам, хлорамфениколу. Однако в анамнезе у этих больных, как правило, применялись фторхинолоновые и макролидные препараты, но ни в одном случае не было упоминаний о назначении линкозамин. Мы считаем более целесообразным после выяснения антибактериального анамнеза применение ранее не использованных препаратов, в данном случае линкозамин.

Фармакокинетика клиндамицина в различных биологических средах в зависимости от пути его введения

Путь введения, исследуемые среды	Концентрация препарата в исследуемом материале (мкг/мл) в зависимости от времени после введения (часы)						
	1	3	5	7	9	11	13
Перорально:							
кровь	19,2±2,1	15,5±2,2	8,8±1,6	5,3±1,1	20,3±1,6	—	—
выделения из влагалища	9,9±1,5	14,1±2,3	6,1±2,3	3,9±1,2	10,9±2,6	—	—
цервикальная слизь	7,8±1,2	11,8±2,2	6,2±1,3	2,9±0,7	8,3±0,8	—	—
Внутримышечно:							
кровь	22,6±2,7	22,2±1,9	10,2±1,3	6,1±1,3	24,8±2,5	—	—
выделения из влагалища	12,7±2,4	14,7±2,3	10,6±2,0	3,8±1,5	13,4±2,4	—	—
цервикальная слизь	8,9±1,0	13,3±2,2	7,1±1,9	2,9±0,4	13,4±2,4	—	—
Ректально:							
кровь	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
выделения из влагалища	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
цервикальная слизь	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

При исследовании фармакокинетики клиндамицина (см. табл.) было установлено, что после перорального и внутримышечного введения содержание препарата в крови на терапевтическом уровне сохранялось в течение всего интервала между введениями, но при этом через 7 часов в зоне воспалительного процесса оно в лучшем случае соответствовало МИК. Более того, во все сроки исследования содержание препарата в крови превышало его содержание в патологическом очаге, что свидетельствовало о гематогенном транспорте клиндамицина в зону воспаления. Учитывая, что в интервале после 5 часов отмечается тенденция к снижению содержания препарата до субтерапевтической концентрации через 7 часов, целесообразно либо увеличить дозу вводимого препарата, либо кратность его введения до четырех раз в сутки.

Даже при двукратном ректальном введении с интервалом в 12 часов во все сроки содержание препарата в очаге воспаления значительно превосходило МИК, что свидетельствовало о достаточности дозы препарата и кратности введения для подавления инфекции. Следует отметить, что уровень препарата в крови во все сроки исследования был ниже, чем в очаге воспаления, но сохранялся на стабильном уровне

не в течение всего времени между введениями. Вероятно, это было связано с поступлением препарата после введения как в лимфатическое, так и в гемокрикулярное русло, с последующим поддержанием содержания препарата в крови за счет его постепенного поступления из депо в лимфатическую систему.

Выводы

1. При проведении пероральной или внутримышечной антибиотикотерапии неспецифических воспалительных гинекологических заболеваний клиндамицином целесообразно кратность введения препарата увеличить до четырех раз в сутки.

2. Двукратное ректальное введение клиндамицина обеспечивает стабильно высокое содержание препарата в очаге воспаления.

1. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 1996. С.256.
2. Soper D.E. // Infect. Dis. Clin. North. Amer. 1994. V.8. P.821-840.