

© Петрук И.В., Елисеева Е.В., Поддубный Е.А., Кропотов А.В., 2019

УДК 616.314–089.843–085.28

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.51–54

Проблемы применения антибактериальных препаратов при дентальной имплантации

И.В. Петрук, Е.В. Елисеева, Е.А. Поддубный, А.В. Кропотов

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690000, г. Владивосток, ул. Острякова, 2)

Цель: проанализировать практику применения антибактериальных препаратов при дентальной имплантации. **Материал и методы.** Работа выполнена в форме ретроспективного одномоментного описательного исследования, которое проводилось в 2014–2017 гг. на базе стоматологических поликлиник г. Владивостока. **Результаты.** Проанализировано 67 амбулаторных карт пациентов (15 мужчин и 52 женщины) после имплантации зубов и/или костной пластики. Выявлено девять схем послеоперационной антибактериальной терапии: назначались «амокксициллин+клавулановая кислота» (56 случаев), амоксициллин (3 случая), ципрофлоксацин (6 случаев), линкосамиды (2 случая). Средняя длительность применения антибиотиков равнялась 5,6 дня. **Заключение.** Необходимо стремиться к сокращению продолжительности антибактериальной терапии в дентальной имплантации с возможностью использования периоперационной антибиотикопрофилактики и более рациональным назначением антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: антибиотикопрофилактика, антибиотикотерапия, дентальная имплантация

Дентальная имплантация (ДИ) – один из наиболее технологичных способов восстановления дефектов зубных рядов, который позволяет улучшить качество жизни пациентов с эстетической и функциональной точек зрения [10]. При проведении ДИ и/или костной пластики основным неблагоприятным фактором считается инфекционный компонент ородентальной области, который может привести к воспалительным осложнениям и отторжению имплантата [12]. Операции ДИ (при отсутствии в зоне планируемого вмешательства хронического воспаления) принято относить к условно-чистым, при их выполнении может потребоваться антибактериальная защита [8]. Объем хирургического вмешательства, связанный со сложностью и продолжительностью, а также с количеством устанавливаемых имплантатов и используемых костно-пластических материалов, определяет необходимость оценки каждой из вышеуказанных операций, исходя из большей степени риска. В ротовой полости, по данным разных авторов, содержится от 160 до 300 видов микроорганизмов: бактерии, актиномицеты, спирохеты, грибы, простейшие, а также вирусы. Преобладают бактерии, при этом анаэробы составляют около 90% микробных видов. Самая большая группа бактерий ротовой полости – грамположительные кокки [3, 5, 11].

Назначение антибактериальных препаратов широкого спектра при ДИ и/или костной пластике, согласно литературным данным, позволяет снизить частоту инфекционных осложнений [4]. Отсутствие стандартов фармакологического лечения приводит здесь к избыточному и/или нерациональному назначению антибактериальных средств. Исследования, посвященные применению данных препаратов при ДИ и/или костной пластике, немногочисленны, а их данные противоречивы [6, 7, 9, 13].

Петрук Иван Викторович – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ТГМУ; e-mail: petruk-iv@yandex.ru

Цель настоящей работы заключалась в анализе практики применения антибактериальных препаратов при ДИ.

Материал и методы

Работа выполнена в форме ретроспективного одномоментного описательного исследования, которое проводилось в 2015–2017 гг. на базе стоматологических поликлиник г. Владивостока. Проанализированы 67 амбулаторных карт пациентов, перенесших операции ДИ и/или костную пластику и получивших курс антибактериальной терапии (АБТ) в послеоперационном периоде.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 18–65 лет и наличие показаний к ДИ. Критерии исключения: возраст менее 18 лет и более 65 лет, онкологические заболевания любой стадии, декомпенсированный сахарный диабет, злостное курение (одна и более пачка/день), неудовлетворительная гигиена полости рта, хронические заболевания в стадии обострения, беременность, все противопоказания к ДИ, лекарственная непереносимость.

Результаты исследования

ДИ была выполнена 15 мужчинам и 52 женщинам, установлено 174 дентальных имплантата различных производителей, проведена 21 операция синус-лифтинга, установлено 11 костных пластик и 8 аутокостных блоков. Средний размер имплантата – 4,12×11,3 мм. Количество осмотров вместе с операцией и снятием швов в среднем 2,3 раза. Среднее время снятия швов – 10-е сутки.

В ходе анализа протоколов терапии выделено девять различных схем назначения антибактериальных препаратов. Все препараты назначались в послеоперационном периоде энтерально. Средняя длительность

использования антибиотиков составила 5,6 дня. Периоперационная антибиотикопрофилактика не проводилась ни в одном случае.

Среди назначений преобладали антибиотики группы аминопенициллинов: 56 случаев применения препарата «амоксициллин+клавулановая кислота» и 3 случая – амоксициллина. Шесть пациентов принимали ципрофлоксацин, а два – линкосамиды (линкомицин, клиндамицин).

«Амоксициллин+клавулановая кислота» в большинстве наблюдений назначались в разовой дозе 625 мг (49 случаев АБТ), а также в дозе 375 мг (5 случаев АБТ). Но при этом только 21 пациент принимал препарат каждые восемь часов, что соответствовало большинству инструкций по его применению. В остальных 35 наблюдениях ДИ интервал между приемами препарата был увеличен до 12 часов. Амоксициллин был назначен после трех ДИ в суточной дозе 1000 мг, разделенной на два приема. Курс АБТ для всех случаев использования препаратов группы аминопенициллинов длился от 5 (46 пациентов) до 7 суток (13 пациентов).

В группе лиц, получивших АБТ ципрофлоксацином, разовая доза препарата составляла 500 мг с 12-часовым интервалом между приемами, что соответствовало рекомендациям производителя. Общая продолжительность курсов лечения в группе фторхинолонов колебалась от 5 (5 пациентов) до 14 дней (1 пациент). В группе лиц, принимавших после ДИ линкосамиды, клиндамицин назначался в разовой дозе 300 мг каждые 6 часов. Линкомицин использовался в разовой дозе 150 мг (50 % от рекомендуемой) каждые 8 часов (рис.).

Для всех случаев ДИ в медицинской документации отсутствовало обоснование необходимости АБТ, а также продолжительности приемов препаратов. Следует также отметить, что 15 % препаратов (ципрофлоксацин, линкомицин), согласно инструкции по медицинскому применению, не имели зарегистрированных показаний к назначению при «одонтогенных инфекциях». Выявлены ошибки в выборе оптимальной дозы антибактериального средства, которые заключаются в назначении недостаточной дозы препарата. Так, у 35 пациентов при назначении «амоксициллин+клавулановая кислота» была уменьшена кратность приема, а у одного пациента разовая доза линкомицина не соответствовала рекомендованной в инструкции. Зарегистрирован один случай гнойного осложнения (периимплантит) с потерей имплантата на 15-е сутки после операции с АБТ ципрофлоксацином.

Обсуждение полученных данных

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о не вполне благополучной ситуации, связанной с АБТ при проведении ДИ. Выбор препарата для лечения и/или профилактики инфекции ородентальной области объясняется несколькими моментами. В случае необходимости АБТ препарат должен максимально «перекрывать» микробную флору зоны оперативного

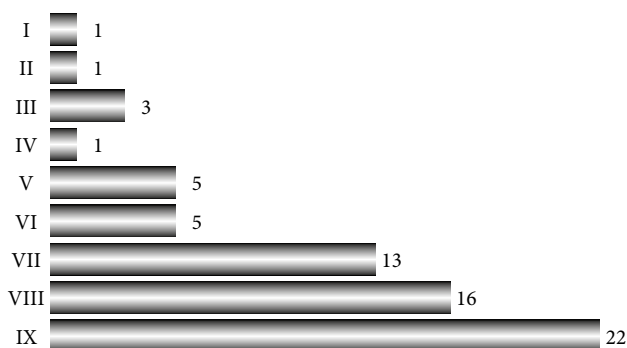


Рис. Структура АБТ, абс.:

I – клиндамицин 300 мг×4, 7 дней, II – линкомицин 250 мг×3, 5 дней, III – амоксициллин 500 мг×2, 5 дней, IV – ципрофлоксацин 500 мг×2, 14 дней, V – ципрофлоксацин 500 мг×3, 5 дней, VI – «амоксициллин+клавулановая кислота» 375 мг×3, 5 дней, VII – «амоксициллин+клавулановая кислота» 625 мг×2, 7 дней, VIII – «амоксициллин+клавулановая кислота» 625 мг×3, 5 дней, IX – «амоксициллин+клавулановая кислота» 625 мг×2, 5 дней.

вмешательства. Незащищенные аминопенициллины и фторхинолоны II поколения не подходят для этих целей из-за отсутствия активности в отношении анаэробов. Кроме того, назначение фторхинолонов нецелесообразно, поскольку это препараты резерва с низким профилем безопасности. Таким образом, при ДИ предпочтение должно отдаваться антибиотикам, рекомендованным к амбулаторному применению.

Ошибки в выборе режима дозирования антибактериального препарата приводят не только к снижению его сывороточной концентрации, недостаточной эрадикации возбудителя, но и создают предпосылки для формирования резистентности микробной флоры. Немаловажен и тот факт, что официальным документом, содержащим информацию о лекарственном препарате, считается инструкция по его медицинскому применению. Назначение препарата по показаниям, незарегистрированным в инструкции, использование препарата в дозах, отличающихся от доз, указанных в инструкции, относят к назначениям off-label. В Государственном реестре лекарственных средств имеется 12 учетных записей лекарственного препарата «амоксициллин+клавулановая кислота» [1]. Большинство производителей в зависимости от тяжести инфекции и наличия хронических заболеваний рекомендуют пероральный прием препарата в разовой дозе 375–625 мг с интервалом 8 часов. Только один производитель допускает прием разовой дозы с интервалом 12 часов при легкой степени инфекционного процесса (табл.). Отсутствие единой информации в инструкциях на данный препарат у разных производителей, несомненно, вносит законодательный диссонанс в его назначение.

Периоперационная антибиотикопрофилактика при ДИ означает назначение антибактериального препарата за 30–60 мин. до вмешательства (первого разреза) с целью достижения максимально предельной концентрации в крови. Так как полость рта – это условно-чистая среда, даже после тщательной антисептической обработки перед плановой операцией данный метод остается очень актуальным [4].

Таблица

Информация по режиму дозирования лекарственного препарата «амоксциллин+клавулановая кислота» (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки диспергируемые), представленная в инструкциях по медицинскому применению

Торговое наименование	Производитель, № РУ, дата гос. регистрации	Рекомендуемая суточная доза
Амоксиклав Квиктаб	Сандоз д.д., Словения, 004109, 17.07.2017	500+125 мг 3 раза
Аугментин	ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Великобритания, П № 011997/01, 07.05.2013	
Флемоклав Солютаб	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды, ЛСР-000392/09, 13.02.2017	
Бетаклав	АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения, ЛСР-008707/10, 01.11.2017	
Бактоклав	Микро Лабс Лимитед, Индия, ЛСР-008707/10, 01.11.2017	
Амоксиклав	Сандоз д.д., Словения, П № 012124/01, 27.11.2014	Инфекции легкой и средней тяжести 250+125 мг 3 раза; инфекции средней тяжести и тяжелые, хронические инфекции 500+125 мг 3 раза
Амоксициллин+клавулановая к-та-Виал	Жэюнг Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай, ЛП 003213, 23.09.2015	
Арлет	ООО «ПОЛЛО», Россия, ЛС-002677, 26.06.2017	
Амоксициллин+клавулановая кислота	Ауробиндо Фарма Лтд, Индия, ЛП 001372, 10.01.2018	
Экоклав	АО «АВВА РУС», Россия, ЛСР-008275/10, 17.08.2010	Инфекции легкой и средней тяжести 250+125 мг 3 раза или 500+125 мг 2 раза; инфекции средней тяжести и тяжелые 500+125 мг 3 раза
Рапиклав	Ипка Лабораториз Лтд, Индия, НД 42-13059-04, 03.02.2006	Инфекции легкой и средней тяжести 250+125 мг 3 раза; тяжелые инфекции 500+125 мг 3 раза или 250+125 мг (2 табл.) 3 раза
Медоклав	Медокеми Лтд, Кипр, П № 014290/03, 15.01.2009	Инфекции легкой и средней тяжести 250+125 мг или 500+125 мг 3 раза; тяжелые инфекции 500+125 мг 3 раза

Антибиотикопрофилактика – одно из наиболее эффективных мероприятий по предупреждению инфекции в области операционной раны [4]. При антибиотикопрофилактике, начатой более чем за два часа до момента разреза, послеоперационная инфекция развивается в 3,8% случаев по сравнению с 0,5% при введении антибиотика за час до операции. При введении антибиотика после начала операции частота возникновения инфекции возрастает до 5% [2].

Проведение периоперационной антибиотикопрофилактики способствует уменьшению частоты послеоперационных осложнений, значительно сокращает курсы АБТ, снижает количество нежелательных побочных эффектов от приема антибиотиков, уменьшает финансовые расходы и, что самое немаловажное, предотвращает развитие устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 18.01.2019). State register of medicines [Internet source]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (date of access: 18.01.2019).
2. Кукош М. В., Цыбусова Т. Н., Трухалев В. А. [и др.]. Периопе-

рационная антибиотикопрофилактика // Вестн. эксперимент. и клин. хирургии. 2012. Т. V, № 2. С. 463–468.

Kukosh M.V., Tsybusova T.N., Trukhalev V.A. [et al.]. Perioperative antibiotic prophylaxis // Herald of Experimental and Clinical Surgery. 2012. Vol. V, No. 2. P. 463–468.

3. Лекции по курсу микробиологии и иммунологии полости рта [Электронный ресурс]. URL: <https://studfiles.net/preview/4165506/> (дата обращения: 11.12.2018). Lectures on the course of microbiology and immunology of the oral cavity [Internet source]. URL: <https://studfiles.net/preview/4165506/> (date of access: 11.12.2018).
4. Ломакин М.В., Солошанский И.И., Дружинин А.Е. Антибиотикопрофилактика при хирургических стоматологических вмешательствах // Рос. стоматология. 2012. № 4. С. 25–28. Lomakin M.V., Soloshanskiy I.I., Druzhin A.E. Antibiotic prophylaxis in oral surgery // Russian Stomatology. 2012. No. 4. P. 25–28.
5. Микрофлора ротовой полости [Электронный ресурс]. URL: <http://mirznanii.com/a/154114/mikroflora-rotovoy-polosti> (дата обращения: 01.11.2018). The microflora of the oral cavity [Internet source]. URL: <http://mirznanii.com/a/154114/mikroflora-rotovoy-polosti> (date of access: 01.11.2018).
6. Панин А.М., Зуева А.О., Чувилкина Е.И. и др. Профилактика инфекционных осложнений при использовании кольцевидных костных аутоаутографтов и дентальной имплантации // Рос. стоматология. 2016. № 2. С. 51–53. Panin A.M., Zueva A.O., Chuvilkina E.I. et al. Prophylaxis of infection complications during usage of ring bone's autografts and dental implantations // Russian Stomatology 2016. No. 2. P. 51–53.

7. Панин А.М., Царев В.Н., Чувилкин С.А. [и др.]. Оценка эффективности применения фторхинолонов для профилактики воспалительных осложнений дентальной имплантации и синус-лифтинга // Российская стоматология. 2010. № 3. С. 17–22.
Panin A.M., Tsarev V.N., Chuvilkina S.A. [et al.]. Effectiveness evaluation fluoroquinolones usages for the prevention of inflammatory complications of dental implantation and sinus lifting // Russian Stomatology. 2010. No. 3. P. 17–22.
8. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: рук. для врачей [Электронный ресурс]. URL: <http://www.antibiotic.ru/books/mach/mac1001.shtml> (дата обращения: 01.11.2018).
Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. Modern antimicrobial chemotherapy: med. guide [Internet source]. URL: <http://www.antibiotic.ru/books/mach/mac1001.shtml> (date of access: 01.11.2018).
9. Чувилкин В. И., Чувилкина Е. И., Царев В. Н. [и др.]. Антибактериальная профилактика при костно-пластических операциях и дентальной имплантации // Стоматология. 2013. № 3. С. 84–87.
Chuvilkina V.I., Chuvilkina E.I., Tsarev V.N. [et al.]. Antibacterial prophylaxis in osteoplastic operations and dental implantation // Stomatology. 2013. No. 3. P. 84–87.
10. Югай Ю.В. Анализ показателей матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов до и после дентальной имплантации // Тихоокеанский мед. журнал. 2014. № 3. С. 65–67.
Yugay Yu.V. Analysis of the indicators of matrix metalloproteinases and their inhibitors before and after dental implantation // Pacific Medical Journal. 2014. No. 3. P. 65–67.
11. Buccigrossi V., Nicastro E., Guarino A. Functions of intestinal microflora in children // Curr. Opin Gastroenterol. 2013. No. 29. P. 31–38.
12. Heitz-Mayfield L.J., Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: a systematic review // International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. 2014. Suppl. 29. P. 325–345.
13. Tillotson G.S. FDA and the safe and appropriate antibiotic use of fluoroquinolones // Lancet Infect. Dis. 2016. Vol. 16, No. 3. P. 11–20.

Поступила в редакцию 18.01.2019.

PROBLEMS OF ANTIBACTERIAL MEDICATIONS USE IN DENTAL IMPLANT PLACEMENT

I.V. Petruk, E.V. Eliseeva, E.A. Poddubny, A.V. Kropotov
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective: is to analyze the use of antibacterial medications in dental implant placement.

Methods: The study was performed as a retrospective cross-sectional descriptive study which had been conducting from 2014 to 2017 in dental outpatient clinics of Vladivostok.

Results: We have analyzed 67 patient charts of 15 men and 52 women after dental implant placements and/or bone grafting. We defined 9 regimens of post-operative antibacterial therapy: "Amoxicillin+Clavulanic acid" was prescribed in 56 cases, Amoxicillin – in 3 cases, Ciprofloxacin – in 6 cases, Lincosamides – in 2 cases. The average duration of antibiotics use was 5.6 days.

Conclusions: It is necessary to work toward the reduction of duration of antibacterial therapy in dental implant placement with the possibility of the use of perioperative preventive antibiotics and more reasonable prescription of antibacterial medications.

Keywords: preventive antibiotics, antibacterial therapy, dental implant placement

Pacific Medical Journal, 2019, No. 2, p. 51–54.

© Безушко А.В., Дубовиков А.С., Куликов А.Н., Чурашов С.В., Черныш В.Ф., Блинова М.И., Александрова О.И., Хорольская Ю.И., Гаврилюк И.О., Карпович В.В., Даниличев В.Ф., 2019

УДК 617.713–004.1–089.843:611.814.7–018.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.54–57

Применение коллагенового скаффолда и амниотической мембраны с культивируемыми стволовыми клетками лимба для устранения лимбальной недостаточности: экспериментальное исследование

А.В. Безушко¹, А.С. Дубовиков¹, А.Н. Куликов¹, С.В. Чурашов¹, В.Ф. Черныш¹, М.И. Блинова², О.И. Александрова², Ю.И. Хорольская², И.О. Гаврилюк¹, В.В. Карпович¹, В.Ф. Даниличев¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6),

² Институт цитологии Российской академии наук (194064, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, 4)

Цель: сравнительный анализ применения коллагенового скаффолда (КС) и амниотической мембраны (АМ) с культивируемыми лимбальными стволовыми клетками (ЛСК) для устранения лимбальной недостаточности. **Материал и методы.** Исследование выполнено на 40 половозрелых кроликах (80 глаз) породы шиншилла. Все животные были разделены на четыре группы по 10 животных в каждой для проведения двух серий экспериментальных исследований с КС и АМ в качестве носителей ЛСК. После создания модели лимбальной недостаточности и поверхностной кератэктомии в экспериментальных группах применяли КС и АМ с культивированными ЛСК, в контрольных группах – КС и АМ, не содержавшие клеток. **Результаты.** На 90-й день после трансплантации в экспериментальных группах наблюдали заметное повышение прозрачности роговицы. Эпителиальный покров был гладкий, с блестящей поверхностью, не окрашивался флюоресцеином. В контрольных группах регистрировали выраженное помутнение стромы роговицы, ее васкуляризацию, персистирующие эрозии. По результатам импрессионной цитологии и гистологического исследования в экспериментальных группах обнаружен нормальный многослойный неороговевающий эпителий с базальной мембраной, не содержащий бокаловидных клеток. В контрольных группах эпителий содержал бокаловидные клетки, имел различное число рядов, встречались эрозии. **Заключение.** Трансплантация на поверхность роговицы носителей с культивированными ЛСК дает возможность создать их депо, достаточное для восстановления эпителия роговичного фенотипа.

Ключевые слова: лимбальные стволовые клетки, коллагеновый скаффолд, амниотическая мембрана, лимбальная недостаточность