

ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСУ АНТИБІОТИКІВ ПРИ ЕНДОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ

Ішутко І.Ф.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: 3Міх-МР, метронідазол, ципрофлоксацин, міноциклін, пульпіт, періодонтит.

Ефективна медикаментозна обробка кореневих каналів зубів є одним із ключових моментів якісного ендодонтичного лікування. І хоча асортимент засобів для медикаментозної обробки кореневих каналів і тимчасової їх obturації на сьогодні є дуже широким, їх ефективність не завжди відповідає вимогам сучасної ендодонтії. З одного боку це спричинено складністю анатомії системи кореневих каналів, а з іншого – значною різноманітністю мікроорганізмів в інфікованих кореневих каналах. Тому повідомлення про успішне застосування нової пасти на основі комплексу антибіотиків 3Міх-МР для дезінфекції інфікованих кореневих каналів викликають значний інтерес.

Метою даного дослідження стали огляд та аналіз матеріалів щодо властивостей препарату 3Міх-МР, спектру його застосування, можливих переваг і недоліків. Для досягнення цієї мети було проаналізовано доступні інформаційні джерела, що містили інформацію про лабораторні випробування та клінічне застосування 3Міх-МР.

Історія створення

У 1988 році співробітниками Каріологічного Дослідницького Інституту при Стоматологічній Школі Університету Ніігати (Японія) була розроблена нова концепція лікування карієсу та його ускладнень. Її суть полягала у тому, що за умов повної елімінації бактерій з каріозного дентину, інфікованих кореневих каналів та періапикальних уражень можливою є ремінералізація дентину або відновлення періапикальної кісткової тканини. Концепція отримала назву Lesion Sterilization and Tissue Repair (LSTR), тобто “стерилізація ураження і відновлення тканин” [25]. Виникла потреба у препараті, здатному ефективно дезінфікувати згадані тканини. Було проведено ряд досліджень з вивчення мікрофлори каріозних уражень та інфікованого кореневого дентину. Їх результати показали, що облігатними анаеробами є 90% усіх мікроорганізмів, виявлених в каріозному дентині, і 80% мікроорганізмів кореневого дентину [2, 7]. Тому першим препаратом вибору став метронідазол, що має широкий спектр активності проти облігатних анаеробів. 99% бактерій з каріозних уражень та інфікованого кореневого дентину не були виявлені в присутності метронідазолу в концентрації 10 мкг/мл в експериментах *in vitro* [14]. Але метронідазол навіть в концентрації 100 мкг/мл не може знищити всі бактерії, тому для повної стерилізації інфікованого дентину до метронідазолу було додано ципрофлоксацин, що належить до групи фторхінолонів і має широкий спектр дії, і міноциклін, що відноситься до групи тетрациклінів і теж має широкий

спектр дії [14]. Ефективність даної комбінації препаратів була підтверджена експериментально. Так, при концентрації кожного з препаратів 25 мкг/мл в умовах *in vitro* відбувалася стерилізація інфікованого кореневого дентину [21]. В умовах *in situ* необхідною є концентрація 50 мкг/мл, що може бути пов'язано зі здатністю власне дентину інгібувати бактерицидну дію інтраканальних медикаментів. Можливо, концентрація препаратів в умовах *in vivo* має бути вищою, оскільки можливе їх вимивання через апікальний отвір [21]. Отримана суміш метронідазолу, ципрофлоксацину і міноцикліну була названа 3Міх.

Для кращого проникнення медикаментів в глибокі шари дентину необхідний був провідник, що міг би покращити дифузію препаратів через кореневий дентин і цемент навіть за наявності анатомічних звужень і заблокованих каналів. Такими провідниками було обрано пропіленгліколь (Р) та макрогол (М), що мають низький поверхневий натяг порівняно з дистильованою водою і тому значно краще проникають через дентинні каналці [5, 13]. Кінцевий продукт – суміш метронідазолу, ципрофлоксацину, міноцикліну (3Міх) на пропіленгліколі (Р) з макроголом (М) – отримав назву 3Міх-МР.

Запропонований комплекс було успішно апробовано в клінічних дослідженнях при вирішенні цілої низки проблем.

1) Консервативний метод лікування пульпітів, у тому числі необоротних форм (за наявності каріозної порожнини, максимально наближеної до пульпи, або глибокої каріозної порожнини в поєднанні зі спонтанним болем в анамнезі) – SavePulp Therapy тобто “пульпозберігаюча терапія” [16]. При виконанні даного методу лікування видалення розм'якшеного дентину не потрібне, крім випадків, коли глибина каріозної порожнини в межах дентину менша за 1,5 мм. Здійснюється непряме покриття пульпи 3Міх-МР після попередньої обробки каріозної порожнини 12% розчином ЕДТА [16].

2) Консервативне лікування значних періапикальних дефектів кісткової тканини [6, 12, 17, 23]. У літературі є повідомлення про самостійне застосування 3Міх-МР (тривалістю 2 місяці) після інструментальної обробки кореневих каналів з іригацією 2,5% розчином гіпохлориту натрію і дренажування періапикального вогнища через кореневі канали [12]. Також 3Міх-МР комбінують з препаратами гідроксиду кальцію. При цьому перший виступає в ролі антибактеріального агента, а другий стимулює регенерацію кісткової тканини. Тимчасова obturація здійснювалася після попередньої інструментальної обробки з ірига-

цією 3% розчином гіпохлориту натрію. Термін використання 3Міх-МР при цьому значно скорочувався (до 2–14 днів) [6, 23]. Окрім того препарат був ефективний у тих випадках, коли тимчасова obturaція препаратами гідроксиду кальцію (в якості антибактеріального засобу) не приносила результату [17].

3) Дезінфекція корневих каналів постійних зубів з незавершеним формуванням кореня у випадку апікальних періодонтитів для наступної ревазуляризації – лікувальної методики, що забезпечує завершення формування кореня в довжину, звуження апікального отвору, потовщення стінок кореня [3, 18, 19, 20]. Механічна обробка корневих каналів при даному методі лікування не проводиться, здійснюється лише іригація розчинами гіпохлориту натрію. З приводу їх концентрації єдиної думки нема: використовувались як 1,25%, так і 5,25% розчини гіпохлориту натрію

4) Дезінфекція корневих каналів тимчасових зубів, у т. ч. за наявності фізіологічної резорбції їх коренів і періапикального розрідження кісткової тканини, що дозволяє зберегти молочні зуби до їхньої фізіологічної зміни. Дана методика отримала назву Non Instrumental Endodontic Treatment (NIET) – “не інструментальне ендодонтичне лікування”, оскільки вона не потребує інструментальної обробки корневих каналів [15]. 3Міх-МР накладається на розширені вустя корневих каналів (1 мм в діаметрі, 2 мм в глибину) після обробки стінок порожнини 35% ортофосфатною кислотою, а за наявності кровотечі з корневих каналів – її зупинки аплікацією 10% розчину гіпохлориту натрію [15]. У такому вигляді метод використовувався у 1989–1997 роках. Застосування його на даному етапі розвитку ендодонтії, зокрема – дитячої, вимагає серйозного критичного переосмислення, проте виявлена авторами його ефективність вказує на високий антибактеріальний потенціал запропонованого медикаментозного комплексу.

5) Можливе також “перелікування” корневих каналів зубів. При цьому пломбувальний матеріал, наявний у корневих каналах, може бути залишений. 3Міх-МР накладається на вустя корневих каналів. Дифузія ліків відбувається завдяки високій проникній здатності пропіленгліколю і макроголу. Проте дане припущення ще потребує практичного і експериментального підтвердження [13, 16].

Переваги 3Міх-МР

Першим аргументом на користь 3Міх-МР є його ефективна антимікробна дія, що була підтверджена численними дослідженнями, а також результатами клінічних досліджень [1, 14, 21]. Слід зазначити, що 3Міх-МР ефективний по відношенню до *Enterococcus Faecalis* – мікроорганізму, що є стійким до дії гідроксиду кальцію і персистує в кореновому каналі, спричиняючи невдачі ендодонтичного лікування [1, 10].

Автори методу також зазначають, що при застосуванні запропонованої суміші немає необхідності у препаруванні каріозної порожнини або інструментальній обробці кореневого каналу, оскільки завдяки пропіленгліколю і макроголу 3Міх-МР здатний проникати в глибокі шари дентину, стерилізуючи його і, згідно з концепцією LSTR, стимулюючи ремінералізацію розм’якшеного дентину [5, 13, 25].

У той же час зазначається, що для покращення дифузії ліків в глибокі шари дентину необхідно видалення змазаного шару зі стінок каріозної порожнини або корневих каналів [5]. З цієї метою використовуються препарати ЕДТА, а також іригація каналів розчинами гіпохлориту натрію у поєднанні з ультразвуком [14, 16].

Позитивною рисою є і “консервативність” методу. Використання 3Міх-МР дозволяє залишати молочні зуби до їх фізіологічної зміни, навіть за наявності періапикальних ускладнень і резорбції кореня, за рахунок стерилізації вогнищ інфекції в дентині, пульпі, періапикальних тканинах [15]. Також 3Міх-МР ефективний при біологічному методі лікування пульпіту та консервативному лікуванні апікального періодонтиту і значних періапикальних дефектів кісткової тканини. Отримано позитивні результати як при його самостійному використанні, так і в комбінації з препаратами гідроксиду кальцію [6, 12, 16, 17, 23].

Не менш важливим є те, що 3Міх-МР простий у виготовленні та використанні. Метод безболісний, лікування може бути проведене в один сеанс, що економить час лікаря і позитивно сприймається пацієнтом. Загалом, метод може бути з успіхом використаний у дитячій терапевтичній стоматології [25].

Недоліки 3Міх-МР

Слабким місцем 3Міх-МР можна назвати міноциклін. Цей антибіотик з групи тетрациклінів здатний викликати пігментацію зубів, особливо, якщо вони перебувають на стадії мінералізації [9]. У якості третього компонента 3Міх-МР були протестовані амоксицилін, цефаклор, цефроксадин, фосфоміцин, рокітаміцин, що мають схожий з міноцикліном спектр дії [14]. Зараз ведуться дослідження з вивчення результатів ревазуляризації, проведеної з використанням подвійної антибактеріальної пасти (метронідазол і ципрофлоксацин) у порівнянні з потрійною (метронідазол, ципрофлоксацин, міноциклін) [22]. У ряді країн міноциклін вилучено з обігу (Норвегія, Росія), оскільки він має серйозніші побічні ефекти, ніж інші тетрацикліни [24].

Іншим недоліком є відсутність протикандидозної активності запропонованої суміші. При вивченні активності 3Міх по відношенню до фекальних мікроорганізмів, у 5 з 16 зразків були знайдені грибові штами, хоча ріст бактерій був повністю припинений [1]. Гриби роду *Candida albicans* у незначній кількості були виділені із зубних бляшок та інфікованих корневих каналів у людини. Також було виявлено, що *C. albicans* та деякі інші представники роду *Candida* резистентні до гідроксиду кальцію *in vitro*. Отже, склад 3Міх-МР має бути модифікований у випадках, коли *Candida* є причиною ендодонтичної патології [1].

Багато критики на адресу 3Міх-МР пов’язано з “нецільовим вживанням антибіотиків”. Вказується на можливість виникнення таких небажаних ефектів, як токсичні та алергічні реакції, поява резистентних штамів і суперінфекція, а в результаті цього – виникнення мікробних хромосомних мутацій, трансфер генів від резистентних штамів нерезистентним, експресія латентних генів резистентності [26].

Питання про локальне використання антибіотиків лишається дискусійним. Теоретично виникнення побічних реакцій можливе. Хоча в літературі немає повідомлень про виникнення системних ускладнень після використання 3Mix-MP, його застосування протипоказане у випадку підвищеної чутливості пацієнта до компонентів препарату [15].

Заключення

3Mix-MP – ефективний засіб для дезінфекції каріозного дентину, інфікованої пульпи, кореневого дентину, цементу і периапікальних тканин. При його застосуванні повне препарування каріозної порожнини, а також інструментальна обробка корневих каналів не є обов'язковими, і, згідно з рекомендацією LSTR, після дезінфекції уражених тканин відбувається ремінералізація дентину, відновлення структури периапікальної кісткової тканини, що підтверджено клінічними результатами. Протипоказанням до використання 3Mix-MP є індивідуальна чутливість до компонентів пасти. Необхідними є подальші дослідження, спрямовані на вдосконалення складу і властивостей препарату (зокрема шляхом добору препарату, здатного замінити міноциклін), а також на більш ґрунтовне вивчення його дії в різних клінічних ситуаціях і спектру можливого застосування.

Рецензент: д.мед.н., професор Неспрядько В.П.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Alam T., Nakazawa F., et al. Susceptibility of *Enterococcus Faecalis* to a combination of antibacterial drugs (3Mix) in vitro // *J Oral Biosci.* – 2005. – Vol. 47, №4. – P. 315-320.
2. Ando N., Hoshino E. Predominant obligate anaerobes invading the deep layers of root canal dentine // *International Endodontic Journal.* – 1990. – Vol. 23. – P. 20-27.
3. Banchs F., Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? // *J Endod.* – 2004. – Vol. 30. – P. 196-200.
4. Cohen S., Hargreaves K.M., Berman L. The Transformation of Endodontics in the 21st Century // *Smile Dental Journal.* – 2010. – Vol. 5. – P. 6-12.
5. Cruz E.V., Kota K., Huque J., Iwaku M., Hoshino E. Penetration of propylene glycol into dentine // *International Endodontic Journal.* – 2002. – Vol. 35. – P. 330-336.
6. Fernandes M. Nonsurgical management of a large periapical lesion using aspiration in combination with a triple antibiotic paste and calcium hydroxide // *Iranian Endodontic Journal.* – 2010. – Vol. 5. – P. 179-182.
7. Hoshino E. Predominant obligate anaerobes in human carious dentin // *Journal of Dental Research.* – 1985. – Vol. 64. – P. 1195-1198.
8. Jung I.Y., Lee S.J., Hargreaves K.M. Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series // *J Endod.* – 2008. – Vol. 34, №7. – P. 876-887.
9. Kim J.H., Kim Y., et al. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report // *J Endod.* – 2010. – Vol. 36, №6. – P. 1086-1091.
10. Mohammadi Z. Antibiotics as intracanal medicaments: a review // *J Calif Dent Assoc.* – 2009. – Vol. 37, №2. – P. 98-108.
11. Murray P.E., Garcia-Godoy F., Hargreaves K.M. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action // *J Endod.* – 2007. – Vol. 33, №4. – P. 377-390.
12. Ozan U., Er K. Endodontic treatment of a large cyst-like periradicular lesion using a combination of antibiotic drugs: A case report // *J Endod.* – 2005. – Vol. 31. – P. 898-900.
13. Phides N.P., Hoshino E. Evaluation of Obturation by Image Analyses and Macrogol and Propylene Glycol Penetration // *J LSTR Ther.* – 2008. – Vol. 7. – P. 6-10.
14. Sato I., Ando-Kurihara N., Kota K., Iwaku M., Hoshino E. Sterilization of infected root canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ // *International Endodontic Journal.* – 1996. – Vol. 29. – P. 118-124.
15. Takushige T., Cruz E.V., et al. Endodontic treatment of primary teeth using a combination of antibacterial drugs // *Int Endod J.* – 2004. – Vol. 37. – P. 132-138.
16. Takushige T., Cruz E.V., et al. Non-surgical treatment of pulpitis, including those with history of spontaneous pain, using a combination of antibacterial drugs // *J LSTR Ther.* – 2008. – Vol. 7. – P. 1-5.
17. Taneja S., Kumari M., Parkash H. Nonsurgical healing of large periradicular lesions using a triple antibiotic paste: A case series // *Contemp Clin Dent.* – 2010. – Vol. 1. – P. 31-35.
18. Thibodeau B., Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature // *Pediatric Dentistry.* – 2007. – Vol. 29. – P. 47-50.
19. Trope M. Regenerative Potential of Dental Pulp // *J Endod.* – 2008. – Vol. 34. – P. 513-517.
20. Trope M. Treatment of immature teeth with nonvital pulp and apical periodontitis // *Endod Topics.* – 2006. – Vol. 14. – P. 51-59.
21. Windley W. 3rd, Teixeira F., et al. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste // *J Endod.* – 2005. – Vol. 31. – P. 439-443.
22. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00881491>
23. <http://ru-patent.info/21/55-59/2158123.html>
24. <http://ru.wikipedia.org>
25. <http://www.lstr.jp/e/information.html>
26. <http://www.pediatricdentistry.com.ph/PPDSI/LSTR.html>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСА АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЭНДОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

Ишутко И.Ф.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

Резюме: Статья содержит обобщенные данные современной зарубежной литературы, результаты исследований и клинического применения 3Mix-MP – средства для дезинфекции кариозных поражений, инфицированных корневых каналов и периапикальных тканей. Его использование открывает большие перспективы для терапевтической стоматологии, в т. ч. и детской, потому необходимо более детальное изучение его свойств для дальнейшего внедрения в практику.

Ключевые слова: 3Mix-MP, метронидазол, ципрофлоксацин, миноциклин, пульпит, периодонтит

APPLICATION OF COMPLEX OF ANTIBIOTICS IN ENDODONTIC TREATMENT

Ishutko I.F.

*National O.O. Bogomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine*

Summary: This review article contains summary data of modern foreign literature, results of researches and clinical application of 3Mix-MP – medication for disinfection of carious lesions, infected root canals and periapical tissues. Its use opens up great prospects for conservative dentistry, including pediatric dentistry, therefore more detailed study of its properties is required for future implementation in practice.

Key words: 3Mix-MP, metronidazole, ciprofloxacin, minocycline, pulpitis, periodontitis