

Клинико-лабораторные и фармакологические аспекты применения цефтриаксона при сифилисе

Захаров С. В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕФТРИАКСОНУ ПРИ СИФІЛІСІ Захаров С. В.

Клінічні спостереження проводились у 80 хворих, які лікувались цефтріаксоном. Фармакокінетика цефтріаксону вивчалась у 9 здорових осіб, які отримували його у дозах 1,0 г. Цефтріаксон виявив високу ефективність при лікуванні не тільки хворих на ранні форми сифілісу, а й у хворих на вторинний рецидивний та ранній прихований сифіліс, а також при серологічній резистентності. Враховуючи властивості цефтріаксону, у подальшому показання щодо його застосування, на наш погляд, можуть бути розширені, особливо в якості альтернативного лікування сифілісу нервової системи, сифілісу та СНІДу.

CLINICAL-AND-LABORATORIAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF USING CEFTRIAXONI IN THE PRESENCE OF SYPHILIS Zakharov S. V.

The clinical observations have been carried out at 80 patients receiving treatment of ceftriaxoni and 9 persons in good health, which have taken the pharmacokinetics ceftriaxoni in doses 0.1 gr. Ceftriaxoni has shown high performance at treating not only the patients with the early forms of syphilis, but also the patients with the secondary recurrent and early latent syphilis, and with serological resistance too. Taking into account the properties of ceftriaxoni, later on the indications to its application, in our opinion, can be extended, especially as alternative therapeutic agent for syphilis of nervous system, syphilis and AIDS.

Цефтриаксон – современный антибиотик широкого спектра действия из группы цефалоспоринов III поколения, который характеризуется высокой активностью по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (нейсерии, энтеробактерии и др.), а также значительной активностью к грамположительным микроорганизмам (стафилококки, пневмококки, стрептококки группы Б). Популярность цефтриаксона связана с его:

- высокой эффективностью;
- широким антимикробным спектром;
- незначительным количеством побочных реакций;
- низкой токсичностью;
- высокой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

По сравнению с другими цефалоспоридами III поколения, цефтриаксон обладает особенными фармакокинетическими характеристиками:

- двойной путь экскреции препарата почками и печенью;
- периодом полувыведения от 8 до 16 часов, –

что делает его удобным в практике (кратность применения – один раз в сутки). Цефтриаксон сохраняет высокую концентрацию в сыворотке крови и тканях более 24 часов после его однократного введения.

Результаты клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности цефтриаксона в педиатрии, в том числе и у новорожденных, а также у беременных и кормящих матерей. Показанием для применения цефтриаксона являются также инфекции мочеполовых органов и нервной системы.

Попытки использовать цефалоспорины при лечении инфекций, передающихся половым путем, были сделаны около 30 лет тому назад. Цефалоспорины I и II поколений имели значительный недостаток – их необходимо было вводить до шести раз в сутки, что существенно ограничивало спектр их применения. В тоже время, способность их проникать в СМЖ была недостаточной, и они по своей эффективности при лечении сифилиса уступали пенициллину [2, 5, 8, 10].

Как показали зарубежные исследователи, цефтриаксон эффективен в отношении возбудителя сифилиса [1, 9, 1-14]. Использование пенициллина для лечения сифилиса имеет определенные недостатки, к которым можно отнести проблему повышенной чувствительности к нему или непереносимости пенициллина. Хотя число зарегистрированных случаев анафилактики при введении пенициллина составляет всего 0,5-0,7 %, цена риска слишком высока, и при малейших указаниях на повышенную чувствительность к пенициллину врач стремится исключить возможность его применения. Пенициллин в рекомендуемых дозах при лечении сифилиса не способен проникать через гематобиологические барьеры, что ограничивает его применение для лечения больных поздними формами сифилиса, больных с серорезистентностью, нейросифилисом, висцеральным сифилисом [5, 11]. Особенно актуальным является лечение больных сифилисом, одновременно страдающих ВИЧ-инфекцией, у которых чаще и раньше всего начинается специфический сифилитический процесс в ЦНС. В связи с этим, возникла необходимость создания резервных методов лечения, которые, обладая высокой эффективностью, были бы свободны от недостатков, присущих пенициллину.

Цефтриаксон высоко активен в отношении гонококка, а также бледной трепонемы, для которой МИК50 равна 0,01 мкг/мл (для пенициллина МИК50 равна 0,002 мкг/мл). Цефтриаксон обладает высокой трепонемоцидной активностью, высокой проникающей способностью в ткани и полости организма, в том числе в спинномозговую жидкость, не обладает тератогенным действием [1, 6, 13, 14].

Всё это является веским основанием для использования цефтриаксона при лечении сифилиса.

Однако до настоящего времени методики лечения больных сифилисом не отработаны, а имеющиеся единичные сообщения о результатах лечения выполнены без учета фармакокинетических данных по цефтриаксону [3, 4, 7].

Клинические наблюдения проводились у 80 больных, получавших лечение цефтриаксоном, и 9 здоровых лиц, у которых изучалась фармакокинетика цефтриаксона, вводимого в дозах 0,5 и 1 г.

В группе больных, получавших лечение цефтриаксоном, было 80 больных разными формами сифилиса:

- сифилис первичный серонегативный;
- сифилис первичный серопозитивный;

- сифилис вторичный свежий;
- сифилис вторичный рецидивный;
- сифилис скрытый ранний, –

и 11 больных с сочетанной патологией сифилис и СПИД ПА – ПБ; серорезистентный сифилис.

Диагноз был выставлен на основании характерной клинической картины заболевания, выявления возбудителя болезни – бледной трепонемы, а также данных РСК с трепонемным и кардиолипиновым антигенами, РИФ, РИТ, иммунного блота, ИФА, коэффициента T_x/T_c .

Динамику РСК после лечения цефтриаксоном изучали каждый месяц до негативации, РИФ – один раз в 6 месяцев. Также проводили микроскопию отделяемого шанкров и эрозивных папул в темном поле зрения до начала лечения, затем каждый час после первой инъекции до полного исчезновения бледной трепонемы.

Лечение больных проводили по следующим методикам:

- первичный серонегативный, первичный серопозитивный, вторичный свежий сифилис – цефтриаксон вводили по 1,0 г в день внутримышечно, всего – 10 инъекций, курсовая доза – 10,0 г;

- сифилис вторичный рецидивный и сифилис скрытый ранний – цефтриаксон вводили 1 г внутримышечно, всего 20 инъекций, курсовая доза – 20 г;

- серорезистентный сифилис – цефтриаксон вводили по 2,0 г внутримышечно, всего 15 инъекций, курсовая доза – 30 г;

- больным сифилисом и СПИДом цефтриаксон вводили по 2,0 г внутримышечно через день, всего 20 инъекций, курсовая доза – 40 г.

Эффективность проводимой терапии оценивали на основании следующих объективных критериев:

- бактерицидности (времени исчезновения бледной трепонемы);

- сроков разрешения сифилидов, негативации РСК;

- ближайших результатов лечения;

- переносимости проводимой терапии.

У больных сифилисом в сочетании со СПИДом также учитывали показатель T_x/T_c .

Фармакокинетика цефтриаксона изучалась у 9 здоровых лиц обоего пола в возрасте от 20 до 50 лет и массой тела от 60 до 80 кг. Инъекции препарата проводились только после получения их согласия. Цефтриаксон вводился внутримышечно однократно в дозе 1 г.

Концентрацию цефтриаксона в сыворотке

крови людей определяли микробиологическим методом, используя модифицированный классический метод для определения концентрации антибиотиков в сыворотке крови. Для каждой пробы фармакокинетические параметры были следующие:

- максимальная концентрация цефтриаксона – C_{\max} ;
- время достижения максимальной концентрации – T_{\max} ;
- период полувыведения $T_{1/2}$;
- площадь под фармакокинетической кривой – АИС.

Время исчезновения бледной трепонемы на поверхности шанкров и эрозивных папул после первой инъекции цефтриаксона было определено у 58,6 % больных и характеризовалось колебаниями от 6 до 20 часов, что в среднем составило 12 часов. Мы не отметили значительной разницы в сроках исчезновения бледной трепонемы в зависимости от дозы цефтриаксона. У больных первичным, вторичным свежим, а также скрытым сифилисом отмечалась выраженная реакция Яриша–Герксгеймера, которая характеризовалась высокой лихорадкой и зависела от дозы цефтриаксона: на большую дозу реакция была более выраженной.

Следует отметить, что шанкры у больных, леченных цефтриаксоном, эпителизировались на 5-6 день, склераденит полностью разрешался к 30-40 дню после окончания введения цефтриаксона, папулезные элементы разрешались на 2-3 дня раньше, чем у больных, леченых пенициллином. Цефтриаксон, по сравнению с пенициллином или его производными, существенно не влиял на скорость разрешения лейкодермы и сифилитической плешивости. Существенным критерием в оценке эффективности лечения цефтриаксоном является динамика негативации РСК.

При первичном серопозитивном сифилисе у больных, получавших цефтриаксон, негативация РСК зарегистрирована через 4,2 месяца у всех больных. Негативация РСК у больных вторичным свежим сифилисом отмечена к концу 4-го месяца.

Негативация РИФ была следующей:

а) у больных первичным серопозитивным сифилисом – через:

- 6 месяцев – у 30 %;
- 12 месяцев – у 66 %;
- 24 месяца – у 100 %;

б) у больных вторичным свежим сифилисом – через:

- 6 месяцев – у 25 %;
- 12 месяцев – у 59 %;
- 24 месяца – у 100 % больных.

Негативация РСК у больных вторичным рецидивным и скрытым ранним сифилисом, получавших цефтриаксон, была следующей – через:

- 6 месяцев – у 19 %;
- 7 месяцев – у 29 %;
- 8 месяцев – у 42 %;
- 9 месяцев – у 59 %;
- 10 месяцев – у 77 %;
- 11 месяцев – у 89 %;
- 12 месяцев – у 95 %.

Только у 5 % отмечалась замедленная негативация РСК. А при дальнейшем наблюдении только у одного больного была установлена серологическая резистентность. Негативация РИФ в течение 1 года наступила у 24 % больных. Из пяти больных, леченных цефтриаксоном по поводу серорезистентного сифилиса через 1 год после лечения, у трёх наступила негативация РСК.

У 11 больных с сочетанной патологией сифилиса и СПИД ПА – ШБ ст. критерием эффективности проведенного лечения цефтриаксоном служила динамика разрешения сифилидов, РСК и показатель T_x/T_c .

Нами отмечено, что при лечении цефтриаксоном этой категории больных имеется более выраженная положительная динамика разрешения сифилидов, нормализация показателей СМЖ, более быстрое разрешение увита, положительная динамика со стороны неврологического статуса. В течение 6 месяцев негативация РСК наступила у двух больных, а через 12 месяцев – еще у трёх больных первичным серопозитивным и вторичным свежим сифилисом. У остальных больных с более поздними формами сифилиса негативации РСК в течение года не отмечено, но имеет место выраженное снижение титра реактивов и повышение коэффициента T_x/T_c . Для окончательного решения вопроса об эффективности цефтриаксона требуются дальнейшие наблюдения.

При однократном введении здоровым лицам 1 г цефтриаксона C_{\max} наблюдалась через 2,1 часа (101,4 мкг/мл); через 48 часов концентрация цефтриаксона в сыворотке крови была 1,3 мкг/мл, т. е. более чем в 100 раз превышала трепонемоцидную. Время полувыведения препарата из сыворотки крови составило 8,1 часа, а площадь под кривой АИС – $921,1 \pm 99,8$ мкг/ч/мл. Таким образом, можно утверждать, что спустя

48 часов после введения 1 г цефтриаксона он будет сохраняться в организме больного в терапевтической концентрации.

Итак, цефтриаксон показал высокую эффективность при лечении не только больных ранними формами сифилиса, но больных вторичным рецидивным и ранним скрытым сифилисом, а также при серологической резистентности.

Очевидно, что дозировку цефтриаксона 2 г

предпочтительно применять при вторичном рецидивном, раннем скрытом и серорезистентном сифилисе. При ранних формах сифилиса оптимальной дозировкой цефтриаксона является 1,0 г. Учитывая свойства цефтриаксона, в последующем показания к его применению, на наш взгляд, могут быть расширены, особенно как альтернативное лечение сифилиса нервной системы, сифилиса и СПИДа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем* / Под ред. К. Рэдклиф, П. Редклиф. – М. : Мед. лит., 2006 – 272 с.
2. *Завьялов А. И.* Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения больных ранними формами сифилиса пенициллином и его дюрантными формами / А. И. Завьялов, А. Л. Бакулев // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2000. – № 6. – С. 52–54.
3. *Лосева О.* Современные подходы к лечению сифилиса / О. Лосева // Врач. – 2006. – № 2. – С. 19–22.
4. *Лосева О. К.* Выбор методик лечения для больных различными формами сифилиса / О. К. Лосева, Н. В. Китаева // ИППП. – 2003. – № 3. – С. 39–42.
5. *Мавров Г. И.* Проблемы современной сифилитологии / Г. И. Мавров // Дерматология та венерология. – 2006. – № 2. – С. 9–22.
6. *Обзор и сравнительная характеристика современных методов эффективного лечения сифилиса в Европе* / Р. Паркер, А. Рентон, А. Меюс [и др.] // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2004. – № 2. – С. 5–20.
7. *Особенности иммунных реакций у больных сифилисом с серорезистентностью при терапии цефтриаксоном и гепоном* / Ю. Н. Перламутрова, П. Г. Богущ, М. В. Мезенцев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 1. – С. 71–74.
8. *Результаты сравнительного анализа эффективности лечения сифилиса при различных терапевтических режимах* / М. Д. Мастбаум, Т. А. Комарова, О. Р. Галай и др. // ИППП. – 2003. – № 1. – С. 32–33.
9. *Руководство по лечению заболеваний, передаваемых половым путем* / Под ред. С. Б. Такера. – М. : Изд-во «Венера-пресс», 1998 – 135 с.
10. *Сравнительная оценка эффективности различных антибиотиков при лечении раннего скрытого сифилиса* / Ю. Н. Перламутров, Т. И. Василенко, Е. А. Быстрицкая и др. // Клин. дерматол. венерол. – 2007. – № 3. – С. 51–56.
11. *Степаненко В. И.* Эпизоды исторической хроники научного изучения сифилиса. Современное состояние проблемы сифилиса и перспективные пути ее решения / В. И. Степаненко, Р. Л. Степаненко // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 3. – С. 168–177.
12. *Ющенко О. М.* Ближайшие и отдаленные результаты лечения цефтриаксоном больных вторичным и ранним скрытым сифилисом / О. М. Ющенко, И. А. Кабанова // Тезисы научных работ I Российского конгресса дерматовенерологов. – Т. 2. – М., 2003. – С. 77.
13. *Goh B.* European guideline for the management of syphilis / B. Goh, P.C. Van Voorst Vader // International Journal of STD & AIDS. – 2001. – Vol. 12, No. 3. – P. 14–26.
14. *Macrolide Resistance in Treponema pallidum in the United States and Ireland* / S. Lukehart, C. Godornes, B. J. Molini *et al.* // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 154–158.