



Современные проблемы лечения сифилитической инфекции

Д. м. н., проф. О.К. ЛОСЕВА

Сифилис появился в Европе пятьсот лет назад. Методики лечения этого заболевания прошли долгий путь от длительной и малоэффективной терапии высокотоксичными препаратами тяжелых металлов до высокоэффективной и кратковременной – антибиотиками. Последний этап начался сравнительно недавно – с середины 40-х гг. XX в., когда при лечении этого заболевания стали применять пенициллин, показавший фантастическую эффективность в сочетании с отличной переносимостью (побочные эффекты ограничивались лишь изредка возникавшими аллергическими реакциями).

Исторический экскурс

Препараты пенициллина с начала их применения в терапии сифилиса были представлены в виде трех различных солей – водорастворимой (натриевой), средней дюрантности (новокаиновой, прокаиноновой) и дюрантной – дибензилэтилендиаминовой. Каждая из них обладает своими достоинствами и недостатками в терапии сифилиса. Натриевая соль пенициллина дает высокую пиковую концентрацию антибиотика в сыворотке крови: до 15,0–20,0 мкг/мл, в среднем – 2,7 мкг/мл через 30 мин. после введения препарата, что превышает МТК для *T.pallidum* в 539 раз [1]. Высокий пик концентрации считается благоприятным фактором, так как препарат активно воздействует на возбудитель сифилиса – бледную трепонему. Недостатком является сравнительно быстрое выведение препарата: через 6 часов после инъекции внутримышечно

1 млн ЕД концентрация пенициллина превышает МТК в среднем в 33 раза, а в дальнейшем падает до нулевых значений, в связи с чем необходимо четырехкратное введение препарата в сутки. Меньшие дозы требуют еще более частого введения, что возможно только при стационарном лечении.

Дюрантные препараты (бензатинбензилпенициллины) создают длительную (в течение нескольких суток, вплоть до 18–21 дня после однократного введения в дозе 2,4 млн ЕД), но низкую концентрацию пенициллина в организме: пик через 3 часа, в среднем 0,19 мкг/мл, средняя концентрация перед следующей инъекцией – 0,05 мкг/мл [1]. К счастью, бледная трепонема сохранила высокую чувствительность к пенициллину, и минимальный терапевтический уровень (0,018 мкг/мл) все равно оказывается превзойденным. Однако оптимальным считается пре-

вышение МТК в сыворотке крови в 6–10 раз, что обеспечивает максимальный трепонемоцидный эффект. В то же время дюрантные формы пенициллина плохо преодолевают ГЭБ, а следовательно, при недиагностированном скрытом сифилитическом менингите не достигается санация ликвора и сохраняется возможность развития поздних манифестных форм нейросифилиса.

Препарат «средней» дюрантности (прокаин-пенициллин) дает сравнительно высокий пик (в среднем 3,1 мкг/мл через 2 часа после введения в дозе 1,2 млн ЕД) и обеспечивает довольно высокую концентрацию пенициллина в сыворотке крови в течение суток после введения, к концу которых концентрация снижается до 0,6 мкг/мл [1, 2]. Таким образом, прокаин-пенициллин, вводимый 1 раз в сутки, пригоден как для стационарного, так и для амбулаторного лечения. Отечественный препарат этого ряда – новокаиновая соль пенициллина – показала значительные колебания концентрации антибиотика в сыворотке крови, и у большинства больных после введения в дозе 1,2 млн ЕД не обеспечивала трепонемоцидного уровня через 24 часа [3]. Это послужило причиной рекомендации введения препарата 2 раза в сутки по 600 тыс. ЕД. Разумеется, этот вариант уже исключал возможность амбулаторного применения и мог использоваться только в стационаре.

Препараты «средней» дюрантности испытали два взлета попу-



лярности: в конце 50-х – начале 60-х гг. (многие венерологи старшего поколения до сих пор сожалеют об исчезновении такого препарата, как экмоновоциллин) и в 90-х гг., когда в России, особенно в Москве и Санкт-Петербурге, довольно широко применялся прокаин-пенициллин. К сожалению, этот препарат при повторных инъекциях может давать весьма неприятное осложнение – так называемый «прокаиновый психоз», или синдром Хойне (Hoigne) [4]. Считается, что это происходит в 6 случаях из 1000, но практика показала, что бывает и чаще. Причиной развития синдрома считается прямое воздействие прокаина на лимбические структуры мозга. Его симптоматика пугает как пациента, так и врача: «на кончике иглы» у больного возникает звон в ушах, резкая слабость и панический страх смерти на фоне повышенного артериального давления. Известны моменты, предрасполагающие к возникновению этого осложнения: черепно-мозговые травмы, психические заболевания, «панические атаки» в анамнезе, детский и пожилой возраст, нарушение техники введения препарата (поспешное разведение порошка, слишком быстрое введение препарата с попаданием его в кровеносное русло). Учет перечисленных обстоятельств мог бы значительно снизить частоту подобного осложнения. Интересно, что дюрантные препараты пенициллина подобного побочного эффекта не имеют.

Положительные качества различных солей пенициллина еще в 50-х гг. прошлого века пытались соединить в так называемых комбинированных препаратах пенициллина – бициллинах: Бициллин-3, Бициллин-5, которые применяются в практике до сих пор, а также Бициллин-6, Бициллин-122, которые не получили распространения. Все эти препараты представляют соотношение вышеперечисленных солей пенициллина в разных пропорциях. В частности, Бициллин-3 состоит из трех солей пенициллина в соот-

ношении 1:1:1, в Бициллине-5 содержится натриевой соли, а новокаиновая и дибензилэтилендиаминовая соли соотносятся как 1:4.

С учетом состава и фармакокинетики названных препаратов кратность их внутримышечного введения составляет:

- для водорастворимого пенициллина – 4–8 раз в сутки в зависимости от дозы;
- для дюрантного пенициллина – 1 раз в 7 дней;
- для новокаиновой (прокаиновой) соли – 1 раз в сутки;
- для обоих комбинированных препаратов – 2 раза в неделю.

В период эпидемии 90-х–2000-х гг. с пиком заболеваемости в 1997 г. (277,3 случая на 100 000 населения) в России для лечения сифилиса были доступны все перечисленные варианты препаратов пенициллина. В частности, дюрантные препараты, которые сыграли большую положительную роль в купировании заболеваемости ранними формами сифилиса: зарубежные Экстенциллин, Ретарпен и отечественный аналог Бициллин-1; препараты «средней» дюрантности: прокаин-пенициллин и новокаиновая соль пенициллина. Комбинированные препараты были только отечественного производства (Бициллин-3, Бициллин-5), хотя некоторые их аналоги существуют и в Европе.

Отечественные препараты пенициллина – дюрантные и «средней» дюрантности – применялись реже: в связи с устарелой технологией их производства концентрация антибиотика подвержена значительным колебаниям, поэтому необходимо увеличивать как число инъекций, так и кратность их введения. Эти препараты вводят внутримышечно в виде взвеси, двухмоментно, чтобы избежать попадания в сосуд. Новокаиновая соль пенициллина и бициллины неравномерно дисперсны, что может создавать некоторые трудности при их введении (закупорка иглы). Закончив рассмотрение имеющихся препаратов пенициллина, подтвердим, что пеницил-

лин остается препаратом выбора в лечении сифилиса.

Какова же в настоящее время ситуация с применением этих препаратов, в каких случаях какие из них показаны, остаются ли они актуальными в практике сифилидолога?

Современные средства лечения сифилиса

В прошлом, когда в России все больные сифилисом, независимо от формы заболевания, госпитализировались, наиболее распространенным препаратом в лечении этой инфекции была натриевая соль пенициллина, вводимая внутримышечно, сначала 8, а в дальнейшем 4 раза в сутки, в зависимости от дозы.

В 90-е годы XX в. доминировали дюрантные препараты пеницил-

Положительные качества различных солей пенициллина еще в 50-х гг. прошлого века пытались соединить в так называемых комбинированных препаратах пенициллина – бициллинах: Бициллин-3, Бициллин-5, которые применяются в практике до сих пор.

лина, которые были весьма удобны в применении и позволяли лечить больных амбулаторно. Дюрантные препараты, собственно, и позволили обеспечить лечение огромного числа больных и купировать эпидемию, прервав эпидемиологические «цепочки».

Со временем выяснилось, что довольно значительное число больных с давностью заболевания более 12 месяцев остались серорезистентными (15,7% после лечения вторичного и 21,6% – скрытого раннего сифилиса), а у некоторых возникли даже клинические и серологические рецидивы, которые составляли соответственно 7,7% и 28% всех случаев неудач лечения.



Лечение водорастворимым пенициллином больных с аналогичными формами сифилиса и длительностью заболевания давало значительно меньшее число неудач (различие статистически достоверно) [5]. Сходные данные получены и в других исследованиях, указывающих, что максимальное

тением сифилисом. Кроме того, показанием к назначению водорастворимого пенициллина являются первичный сифилис, осложненный вторичной инфекцией (фимоз, гангренизация) и так называемое «злокачественное» течение вторичного сифилиса (пустулезные сифилиды, алопеция, лейкодерма). Все перечисленные случаи являются показанием для госпитализации, что и создает необходимые условия для проведения пенициллинотерапии.

При скрытых формах сифилиса госпитализация нежелательна для больного, а лечение дюрантными препаратами не создает достаточно высокой концентрации антибиотика в организме. Для этих случаев, с нашей точки зрения, наиболее подходит амбулаторная терапия прокаин-пенициллином, естественно, при отсутствии патологических изменений в ликворе. Поскольку при скрытых формах сифилиса показана люмбальная пункция, то выявление патологии в СМЖ служит достаточно весомым аргументом в выборе между водорастворимым пенициллином и прокаин-пенициллином. Однако, как говорилось выше, прокаин-пенициллин на российском рынке отсутствует, а новокаиновую соль, в силу ее фармакокинетических особенностей, нужно вводить не один, а два раза в сутки, т. е. опять же в стационаре. В этом случае лучше остановиться на натриевой, растворимой соли пенициллина.

Дюрантные препараты оптимальны для превентивного лечения, лечения первичного сифилиса, могут применяться и в терапии вторичного свежего сифилиса, т. е. при наличии остатков шанкра, регионарного лимфаденита и генерализованной сыпи. За последний год прекратились поставки в аптечную сеть Экстенциллина и Ретарпена. Существует вероятность, что они, как и прокаин-пенициллин, скоро исчезнут из практики.

Бициллины, как моно (Бициллин-1), так и комбинированные (Бициллин-3 и Бициллин-5) по фармакокинетическим характеристикам уступают Экстенцил-

лину и Ретарпену. Из-за этого их вводят с меньшими интервалами и большим числом инъекций на курс, что снижает комплаентность. Кроме того, сочетание двух или трех солей пенициллина, каждая из которых входит в комбинированный препарат в небольшой дозе, не дает ожидаемых преимуществ ни в уровне концентрации, ни в дюрантности.

Тем не менее, окончательно отказываться от производства этих препаратов, видимо, не следует, поскольку существует опасность прекращения закупок зарубежных дюрантных пенициллинов, и они исчезнут с рынка, как прокаин-пенициллин.

Рассмотрим группу препаратов резерва при лечении сифилиса. Наиболее популярен и наиболее эффективен из них цефалоспориин III поколения – цефтриаксон. По механизму действия он близок к пенициллину: нарушает синтез клеточной стенки возбудителя. При внутримышечном и внутривенном введении обеспечивает в организме высокую концентрацию антибиотика, существенно превышающую МТК (0,01 мкг/мл). Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер как при внутривенном, так и при внутримышечном введении (в дозе не менее 1,0) [6]. Эффективность цефтриаксона при лечении больных ранними формами сифилиса отражена в ряде публикаций [7-10]. Наиболее подробно она прослежена в отношении первичного сифилиса [7]. В этом исследовании использовался Роцефин – дорогостоящий швейцарский препарат, заслуживший репутацию наиболее очищенного и защищенного от подделок. Есть результаты изучения концентрации цефтриаксона в сыворотке крови, в ликворе, а также в тканях плаценты и плода (исследования проводились с другими цефтриаксонами – Лендацином и Мегионом) [11, 12]. В дальнейшем появились цефтриаксоны различных отечественных производителей, однако они не сравнивались по эффективности терапии при си-

В 90-е годы XX в. доминировали дюрантные препараты пенициллина, которые были весьма удобны в применении и позволяли лечить больных амбулаторно. Дюрантные препараты, собственно, и позволили обеспечить лечение огромного числа больных и купировать эпидемию, прервав эпидемиологические «цепочки».

число неудач лечения приходится на лиц, получавших бензатинбензилпенициллины [1]. Препараты «средней» дюрантности (прокаин-пенициллин) в период эпидемии хотя и использовались, но широкого применения не нашли, а в 2000-х гг. вовсе исчезли с фармацевтического рынка в связи с прекращением закупок.

Между тем, для каждого из трех видов препаратов пенициллина: растворимого, средней дюрантности и дюрантного – существуют свои показания при лечении сифилиса.

Водорастворимый пенициллин показан прежде всего при нейросифилисе – как на ранней, так и на поздней стадии, оптимально – в виде инфузий (общепринятая методика – 2 инфузии в день по 10–12 млн ЕД в 400,0 мл физиологического раствора при длительности введения 1,5–2 часа). Также он наиболее эффективен при лечении беременных, поскольку обеспечивает достаточное проникновение антибиотика в амниотическую жидкость и ткани плода, и при лечении детей – как с врожденным, так и с приобре-



филлисе как друг с другом, так и с зарубежными аналогами. Не прослежены отдаленные результаты лечения, особенно при скрытых формах сифилиса. Полностью отсутствуют также работы об эффективности цефтриаксона при поздних формах сифилиса.

Тем не менее, несмотря на то, что необходимые исследования не были проведены, цефтриаксон все шире применяется при лечении всех форм сифилиса, в том числе и поздних. Это обусловлено следующими обстоятельствами: во-первых, препарат удобен для амбулаторного лечения – 1 инъекция в сутки; во-вторых, спектр применения препаратов пенициллина постепенно, но неуклонно сужается по ряду причин, о которых уже говорилось. Водорастворимый пенициллин применяется все реже, так как пациенты избегают госпитализации; пенициллин «средней» дюрантности (прокаин-пенициллин) в России давно отсутствует; дюрантные препараты имеют неоднозначную репутацию поскольку опыт применения в 90-х гг. был не только положительным, но и отрицательным, а кроме того, эти препараты (Экстенциллин, Ретарпен) в последнее время поступают в аптечную сеть с перебоями. Однако, поскольку доказательных сравнительных исследований эффективности цефтриаксона не было, вряд ли можно считать обоснованным «вытеснение» им из лечебной практики пенициллина. Поэтому необходим взвешенный подход к использованию цефтриаксона при сифилисе, и пока не проведены необходимые исследования, он должен оставаться в ряду препаратов резерва.

Среди резервных препаратов есть группа весьма редко используемых – это полусинтетические пенициллины ампициллин и оксациллин, которые близки по эффективности к бензилпенициллину, но обладают лучшей переносимостью. Это позволяет применять их в большинстве случаев аллергии на бензилпенициллин. Несомненно, основная причина их редкого использования – та же необходи-

мость лечения в стационаре, поскольку инъекции делаются 4 раза в сутки.

Наконец, таблетированные резервные препараты – антибиотики широкого спектра действия доксициклин, тетрациклин, эритромицин – в наши дни при проведении специфической терапии применяются крайне редко, что объясняется прежде всего их значительно более низкой эффективностью в сравнении с бензилпенициллином. В случае же развития аллергии на пенициллин его можно всегда заменить цефтриаксоном или полусинтетическими пенициллинами. Кстати, мнение об опасности перекрестной аллергии на цефтриаксон кажется несколько преувеличенным, такие случаи в нашей практике были буквально единичными. Как правило, больные с аллергией на пенициллин переносили цефтриаксон без осложнений.

Выводы

За последние 20 лет в подходах и возможностях лечения сифилитической инфекции произошли заметные изменения. Существенно уменьшилась доля больных, получающих водорастворимый пенициллин. В 90-е – начале 2000-х годов произошло значительное увеличение доли больных, леченных бензатинбензилпенициллином. Есть основания считать, что это привело к росту случаев серорезистентности. В 90-е годы в практике отечественных сифилидологов появился препарат «средней» дюрантности – прокаин-пенициллин, который в последующее десятилетие исчез с рынка. Это сделало невозможным адекватное амбулаторное лечение препаратами пенициллина больных вторичным и скрытым сифилисом с давностью заболевания более 6 месяцев, а также поздним скрытым сифилисом. Такие больные, при высокой вероятности асимптомного менингита, получали, как правило, дюрантные препараты пенициллина, не обеспечивавшие санации ликвора, что могло привести в дальнейшем

к развитию поздних манифестных форм сифилиса. С середины 2000-х годов эта проблема была устранена с помощью все более широкого применения на практике цефтриаксона, который предоставлял возможность амбулаторного лечения, что отвечало желаниям как пациентов, так и врачей. В настоящее время можно наблюдать «вытеснение» препаратов пенициллина цефтриаксоном, без достаточного научного обоснования такой практики.

Цефтриаксоны различных отечественных производителей не сравнивались по эффективности терапии при сифилисе как друг с другом, так и с зарубежными аналогами. Не прослежены отдаленные результаты лечения, особенно при скрытых формах сифилиса. Полностью отсутствуют также работы об эффективности цефтриаксона при поздних формах сифилиса.

В связи с этим представляется необходимым:

1. Вернуть в практику противосифилитической терапии прокаин-пенициллин, что обеспечит более широкие возможности лечения тех форм сифилиса, при которых этот препарат показан.
2. Провести сравнительное клиническое изучение эффективности препаратов цефтриаксона различных производителей при скрытых и поздних формах сифилиса.
3. Обеспечить возможность госпитализации социально адаптированных больных сифилисом при наличии у них соответствующих показаний с целью более широкого применения водорастворимого пенициллина как препарата с оптимальной эффективностью при лечении сифилитической инфекции. ☺

*Литература
→ с. 64*



Литература

М.М. РЕЗНИКОВА, И.Б. ТРОФИМОВА, С.В. МУРАКОВ

Применение препарата Лактофилтрум в комплексном лечении больных зудящими дерматозами

1. Курбачева О.М. Принципы терапии аллергических заболеваний // *Consilium medicum*. 2002. Т. 2. № 2. С. 19–29.
2. Смирнова Г.И. Современная концепция атопического дерматита у детей. М., 2006. 132 с.
3. Иванов О.Л. Атопический дерматит: современные представления // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 19. С. 1362–1366.
4. Назаров П.Г., Горланов И.А., Милявская И.Р. Атопический дерматит: иммунологические аспекты // *Аллергология: Научно-практический журнал*. 1999. № 2. С. 28–35.
5. Торопова Н.П., Сиянская О.А. Экзема и нейродермит у детей. 3-е изд. Свердловск, 1993. 447 с.
6. Leung D.Y.M. // *Current Allergy and Clinical Immunology*. 1996. P. 24–29.
7. Грачева Н.М., Щербакова И.Т., Партин О.С. и др. Влияние пребиотика Лактофилтрум на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны у больных хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки // *Новые лекарственные препараты: экспресс-информация*. 2006. № 1. С. 24–30.

О.К. ЛОСЕВА

Современные проблемы лечения сифилитической инфекции

1. Чеботарев В.В. Сифилис: монография. Ставрополь: Седьмое небо, 2010. 444 с.
2. Лосева О.К., Наволоцкая Т.И., Гаджиева Х.М., Фриго Н.В., Ротанов С.В. Фармакокинетическое обоснование применения прокаин-пенициллина в разовой дозе 1 200 000 ЕД (1 раз в сутки) у больных вторичным и ранним скрытым сифилисом // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007. № 4. С. 40–42.
3. Каримов К.С. Однокурсовой метод лечения больных свежими формами сифилиса новокаиновой солью бензилпенициллина. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1988. 16 с.
4. Перламутров Ю.Н., Лосева О.К., Быстрицкая Е.А. и др. Острая псевдоанафилактическая реакция на прокаин-пенициллин (синдром Noigne) // *Клиническая дерматология и венерология*. 2005. № 2. С. 49–52.
5. Лосева О.К., Китаева Н.В., Тоскин И.А. Результаты клинико-серологического наблюдения после лечения больных ранними формами сифилиса с разной длительностью заболевания // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2001. № 4. С. 46–50.
6. Ющенко О.М., Кубанова А.А., Лосева О.К. и др. Концентрация цефтриаксона в крови и ликворе больных сифилисом после внутримышечного введения: тез. докл. // *X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. М., 2003. 7–11 апреля. С. 531.
7. Кубанов А.А. Лечение больных свежими формами сифилиса цефалоспорином третьего поколения – цефтриаксоном (роцефином). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998. 16 с.
8. Ющенко О.М., Лосева О.К., Боровик В.З. и др. Ближайшие и отдаленные результаты лечения цефтриаксоном больных вторичным и ранним скрытым сифилисом // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2003. № 6. С. 55–58.
9. Александрова С.Г., Лосева О.К. Оценка эффективности профилактики врожденного сифилиса при введении прокаин-пенициллина беременным: тез. докл. // *Материалы конференции, посвященной памяти проф. А.Л. Машкиллейсона*. М., 2004. С. 142–143.
10. Перламутров Ю.Н., Василенко Т.И., Быстрицкая Е.А. и др. Сравнительная оценка эффективности различных антибиотиков при лечении раннего скрытого сифилиса // *Клиническая дерматология и венерология*. 2007. № 3. С. 54–57.
11. Ющенко О.М., Кубанова А.А., Лосева О.К. и др. Фармакокинетические характеристики цефтриаксона в крови больных ранними формами сифилиса // *IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*: тез. докл. М., 2002. 8–12 апреля. С. 688–689.
12. Александрова С.Г. Фармакокинетическое обоснование профилактики врожденного сифилиса цефтриаксоном // *Антибиотики и химиотерапия*. 2004. Т. 49. № 6. С. 15–19.