

РАЦИОНАЛЬНОСТЬ И ИРРАЦИОНАЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ

Чеботарёв В.В.¹, Асхаков М.С.¹, Чеботарева Н.В.², Бронникова Е.В.¹,
Джамбеков М.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, e-mail: stgmakvd@mail.ru;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, e-mail: nchvg@mail.ru

Лечение сифилиса всегда было актуальной проблемой практического здравоохранения России. Был период, когда азитромицин в стране назначали не только в качестве резервного антибиотика, что привело к неудачам в терапии. Наш анализ сравнительной эффективности лечения бензатин-бензилпенициллином больных вторичным свежим и рецидивным сифилисом показал, что даже для этих форм необходим дифференцированный подход в схемах терапии. Нашей доказательной базой явилось изучение нами фармакокинетики всех препаратов пенициллинового ряда. Проведенные нами исследования позволили добиться исключения дурантных препаратов из схем лечения беременных, больных сифилисом, а препаратов средней дурантности – из всех схем терапии заболевания. Нами были разработаны схемы превентивного лечения взрослых, имевших половой контакт с больными заразной формой сифилиса и схемы превентивного лечения детей, имевших тесный бытовой контакт с больными заразными формами сифилиса. Разработана схема и профилактического лечения детей, имевших показания к нему. Эти исследования привели к выводам: 1) суспензию азитромицина можно назначать детям с 6 месяцев при проведении превентивного лечения; 2) профилактическое лечение детей можно проводить только в случае непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда и с 6 месяцев; 3) азитромицин целесообразно назначать взрослым для превентивного лечения или в лечении первичного периода сифилиса (при непереносимости препаратов пенициллинового ряда). В других случаях лечение азитромицином сифилиса неоправданно.

Ключевые слова: сифилис, превентивное лечение, профилактика, азитромицин.

RATIONALITY AND IRRATIONALITY OF AZITHROMYCIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SYPHILIS

Chebotarev V.V.¹, Askhakov M.S.¹, Chebotareva N.V.², Bronnikova E.V.¹,
Dzhambekov M.S.¹

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: stgmakvd@mail.ru;

² People's Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: nchvg@mail.ru

The treatment of syphilis has always been an important problem of practical health care in Russia. There was a time when azithromycin in the country appointed not only as a backup to the antibiotic that led to the failure of the therapy. Our analysis of the comparative effectiveness of treatment benzathine-benzylpenicillin in patients with secondary fresh and recurrent syphilis have shown that even for these forms required a differentiated approach to therapy regimens. Our evidence base was the focus of the pharmacokinetics of all drugs penicillin. Our studies allowed to make exceptions Duranty drugs from the regimens of pregnant patients with syphilis and drugs of average durantet of all schemes of treatment of the disease. We have developed a scheme of preventive treatment of adults who had sexual contact with patients with infectious form of syphilis and the scheme of preventive treatment of children who had close domestic contact with patients with infectious forms of syphilis. Developed scheme and the prophylactic treatment of children who had the testimony to it. These investigations led to the conclusions: 1) the suspension of the azithromycin is possible to assign children from 6 months if preventative treatment; 2) preventive treatment of children can be performed only in case of intolerance to antibiotics penicillin and 6 months; 3) appropriate azithromycin is administered to adults for preventive treatment or in the treatment of primary period of syphilis (intolerance to drugs penicillin). In other cases, treatment with azithromycin for syphilis unnecessarily.

Keywords: syphilis, preventive treatment and prophylaxis, azithromycin.

В России лечение больных сифилисом всегда было в центре внимания дерматовенерологов [2, 3]. Понимая его последствия, в частности, поражение висцеральных

органов, сердечно-сосудистой системы, нервной системы, приводящие нередко к инвалидизации и даже летальному исходу, внедрению новых схем всегда предшествовали многоцентровые исследования. Эффективность лечения контролировалась не только динамикой регресса сыпи, серологических реакций, но и исследованием спинномозговой жидкости (СМЖ). Изучалась концентрация антибиотиков пенициллинового ряда в СМЖ и ее соотношение с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) по отношению к возбудителю инфекции – *Tr. pallidum*. В дальнейшем издавались Методические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения (МЗ).

В 90-е годы XX века демократизация, произошедшая в стране, совпавшая с эпидемией сифилиса (достигшей апогея в 1997 году), потребовали новых методик амбулаторного лечения больных сифилисом [2]. В этот период появились импортные дюрантные препараты (бензатин-бензилпенициллина – экстенциллин, ретарпен), средней дюрантности (прокаин-пенициллин), позволяющие это осуществить [16].

В эти годы на Российском фармацевтическом рынке зарегистрирован новый макролид (азалид) – азитромицин фирмы «Плива» (Хорватия), в инструкции к которому указывали, что он действует на бледную трепонему.

В 1993 году вышли Методические рекомендации, утвержденные МЗ России «Лечение и профилактика сифилиса», азитромицин был включен в резервные препараты [9]. При непереносимости пенициллина и антибиотиков широкого спектра действия (доксциклин, цефалоспорин) азитромицин рекомендовали в лечении манифестных форм сифилиса внутрь по 0,5 г один раз в день в течение 10 дней.

Спустя 10 лет (в 2003 году) МЗ России издает приказ «Об утверждении протокола ведения больных “Сифилис”» [10]. В нем подчеркнуто, что «при указании в анамнезе на аллергические реакции на введение антибиотика пенициллинового ряда можно использовать другие, обладающие сходной клинической эффективностью: цефтриаксон (А), доксициклин (В), тетрациклин (В), эритромицин (С) и азитромицин (А)». Следует обратить внимание на класс рекомендаций препаратов: лишь у цефтриаксона и азитромицина он А.

Только указанные выше 2 документа утверждены Министерством здравоохранения, то есть являлись обязательными для дерматовенерологов. Издаваемые в последующем клинические рекомендации, вплоть до Федеральных клинических рекомендаций (ФКР, 2016), носили и носят рекомендательный характер, так как не имеют указанного выше грифа [11]. В чем же причина, что азитромицин с классом рекомендаций А исчез из отечественных клинических рекомендаций? В принципе мы не согласны с указанным классом рекомендаций А для цефтриаксона и азитромицина, так как имелись лишь единичные исследования по их назначению. В частности в ФКР подчеркивалось, «что схемы лечения

сифилиса цефтриаксоном разрабатывались на основании изучения фармакокинетики оригинального цефтриаксона Роцефина® (Швейцария)». Нет данных по эквивалентности (фармацевтической, фармакокинетической, терапевтической) генерических препаратов цефтриаксона и Роцефина®, без исследований которой неприемлемо заменять один лекарственный препарат другим [11].

К сожалению, азитромицин стали назначать не только в качестве резервного антибиотика и не только больным манифестными формами сифилиса, но и скрытым ранним сифилисом. Эффективность лечения, независимо от стадии и указанных сроков, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Эффективность лечения азитромицином больных ранними формами сифилиса

Автор, год	Число больных	Динамика серологических реакций (КСР)				
		снижение позитивности	полная негативация	серорезистентность	серорецидив	клинико-серологический рецидив
А.Л. Машкиллейсон и соавт. (1995)	41	-	35	-	-	1
Л.А. Петренко и соавт. (1996)	22	-	22	-	-	-
К.К. Борисенко и соавт. (1997)	26	6	14	2	-	4
В.В. Чеботарев, В.Г. Семенова, (1998)	20	-	12	8	-	-

Отсутствие единого протокола наблюдений затрудняло оценку эффективности терапии. Так Л.А. Машкиллейсон и соавт. наблюдали пациентов в течение 10 мес., Л.А. Петренко и соавт. – 12 мес., К.К. Борисенко и соавт. – 18 мес., В.В. Чеботарев, В.Г. Семенова – 24 мес. [16]. Какова же была эффективность терапии по данным серореакций? Как следует из таблицы, лишь Л.А. Петренко и соавт. наблюдал полную негативизацию серологических реакций. Л.А. Машкиллейсон и соавт. отметили полную негативизацию у 85,4 %. По данным В.В. Чеботарева, В.Г. Семеновой полная негативизация была у 60 %, серорезистентность – у 40 %, что, учитывая двухгодичное наблюдение, является слишком высокой. К.К. Борисенко и соавт. сообщили о самых неудачных результатах: полная

негативация серологических реакций наступила у 53 % больных, серорезистентность – у 7,7 %, произошел клинико-серологический рецидив – у 15,4 %, в том числе у одного из 4-х пациентов с поражением органа зрения. Понятно, что и приведенные авторы, и другие врачи прекратили лечение данной категории больных азитромицином.

Неудачи лечения могут быть объяснены тем, что азитромицин не проникает в СМЖ, не может ее санировать, в связи с чем лечить больных вторичным периодом сифилиса и скрытым ранним, при которых нередко наблюдается асимптомный менингит, естественно нельзя.

Помимо этого, была предложена нерациональная схема лечения азитромицином, независящая от форм раннего манифестного сифилиса: 5,0 г азитромицина ежедневно продолжительностью 10 дней. Существует дифференцированный подход даже при назначении «золотого» стандарта лечения больных сифилисом – бензилпенициллина натриевой соли кристаллической, зависящая от формы сифилиса. Этого не было сделано, что дискредитировало препарат, в частности, и как резервный [16].

В эти годы появились публикации зарубежных ученых по назначению азитромицина больным ранними формами сифилиса. Так E. Hook et al. провели пилотное исследование эффективности однократного или двукратного с интервалом в 1 неделю перорального приема 2,0 г азитромицина [20]. В контрольную группу вошли пациенты, получавшие парентерально 2 млн 400 тыс. ЕД бензил-пенициллина. Из количества 42 больных первичный сифилис был у 17 (40 %), вторичный – у 15 (36 %), ранний скрытый – у 10 (24 %). Контрольное наблюдение продолжалось 3 и более месяцев. По данным серологических исследований применение однократного и двукратного приема азитромицина оказалось эффективным у 9 (82,0 %) из 11 больных и у 14 (74,0 %) из 19 соответственно. У лиц, получавших однократно инъекцию бензил-пенициллина, негативация серологических реакций произошла у 10 (83,0 %) из 12 пациентов. Авторы сделали вывод, что пероральный прием азитромицина может стать альтернативой парентеральному введению бензил-пенициллина при лечении ранних форм сифилиса. Действительно, подобная негативация серологических реакций оптимистична, но окончательно заключение нельзя сделать с учетом указанных коротких сроков наблюдения. В руководстве США (CDC) [17] неудачей лечения больных сифилисом считается отсутствие четырехкратного снижения титра серореакций в течение 6 месяцев, в России иначе – к одному году, затем постепенное снижение в последующие 6 месяцев, и окончательный вердикт о неудаче лечения (серорезистентности) выносят через 2 года.

F. Gruber et al. провели открытое несравнительное исследование эффективности назначения азитромицина для лечения больных ранним сифилисом: 14 пациентов принимали

препарат перорально по 1,0 г в первый и по 500 мг в течение 8 последующих дней (на курс 5,0 г) [19]. Отрицательные результаты VDRL получены у 3 (50,0 %) больных с первичным сифилисом через 3 месяца и еще у 3 (50,0 %) – через 6 месяцев. При лечении 8 пациентов с вторичным или ранним скрытым сифилисом отрицательные результаты VDRL были установлены в 2 случаях (25,0 %) через 3 месяца и в 4 (50,0 %) через 6 месяцев терапии. По мнению авторов, азитромицин может быть с успехом применен при лечении раннего сифилиса. Следует отметить, что, как и в предыдущем исследовании, представлены результаты наблюдения за короткий срок (6 месяцев), не отражено снижение титра VDRL в 4 раза, так как если этого не происходило, то у 25,0 % пациентов вторичным и скрытым ранним сифилисом лечение было неэффективным. Обратим внимание на небольшую группу больных (14 человек) и еще разделенную на 2 подгруппы.

Наш анализ сравнительной эффективности лечения бензатин-бензилпенициллином больных вторичным сифилисом с давностью до 6 месяцев (свежий) и более 6 месяцев (рецидивный) показал, что даже для этих форм необходим дифференцированный подход в схемах терапии [16]. Это подтверждают и другие авторы [5, 6].

Доказательной базой подобного утверждения явилось изучение нами фармакокинетики всех препаратов пенициллинового ряда в сыворотке крови, а новокаиновой соли бензилпенициллина и прокаин-пенициллина в СМЖ [12]. На рисунке 1 представлены минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков пенициллинового ряда по отношению к *T. pallidum*.

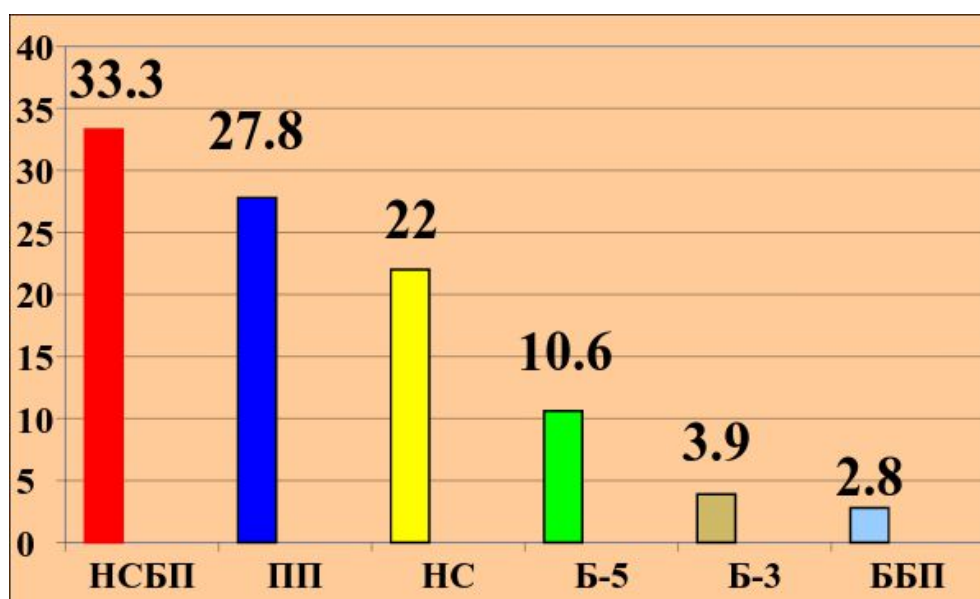


Рис. 1. МПК препаратов перед очередным введением (НСБП – бензатин-бензилпенициллин; ПП – прокаин-пенициллин; НС – новокаиновая соль; Б-5 – бициллин-5; Б-3 – бициллин-3; ББП – бициллин-1)

Именно эти исследования, в сопоставлении с клиническими и серологическими данными, установили причины неэффективности лечения сифилиса и позволили расставить антибиотики в порядке приоритетности их назначения больным сифилитической инфекцией. Известен принцип, что для эффективной специфической терапии больных сифилисом превышение МПК (0,018 мг/мл) по отношению к *T. pallidum* должно быть в пределах от 5 до 20, чтобы «перекрыть» цикл ее развития, продолжающийся 33 часа. Иная и длительность лечения: при первичном сифилисе, вторичном свежем (при отсутствии клинических проявлений в виде лейкодермы, алопеции) продолжительность его составляет 10 дней (достаточно превышение МПК в 5–10 раз), при давности инфекции более 6 мес. – 20 дней (превышение в 10–20 раз) [4].

Проведенные нами фармакокинетические исследования позволили добиться исключения дюранных препаратов (бензатин-бензилпенициллин) из схем лечения беременных, больных сифилисом, а препарата средней дюрантности (бициллина-3) – из схем терапии любой формы сифилиса.

Заслуживают внимания данные о сравнительной эффективности азитромицина и бензил-пенициллина при их назначении в инкубационном периоде [21]. Под наблюдением авторов находилось 96 человек, которые за 30 дней до включения в исследование вступали в половые контакты с больными сифилисом. Из них 52 принимали азитромицин перорально однократно в дозе 1,0 г, остальные 44 человека – бензил-пенициллин в дозе 2 млн 400 тыс. ЕД внутримышечно. Пациентов наблюдали в течение 3 месяцев (40 лиц первой группы и 44 – второй) – все оказались серонегативными (RPR, РИФ абс.). Авторы сделали заключение, что прием 1,0 г азитромицина – эффективный метод превентивного лечения.

Нами разработаны схемы превентивного лечения взрослых, имевших половой контакт с больными заразной формой сифилиса (табл. 2) [13].

Таблица 2

Превентивное лечение пациентов, имевших половой контакт с больными
заразными формами сифилиса

Группы пациентов	Число больных	Срок инкубации	Методики лечения
1. Взрослые, имевшие половой контакт с больными заразной формой сифилиса с отсутствием признаков уретрита и/или цервицита	11	до 14 дней	Азитромицин 1,0 г внутри однократно
	18	до 1 мес.	Азитромицин 1,5 г внутри однократно

	14	до 2 мес.	Азитромицин 2,0 г внутри однократно
2. Взрослые, имевшие половой контакт с больными заразной формой сифилиса и признаками уретрита и/или цервицита	15	до 2 мес.	Азитромицин 2,0 г внутри однократно

Как видно из таблицы, разовая доза азитромицина зависела от срока инкубации, отсутствия признаков уретрита и/или цервицита или его наличия. Клинико-серологический контроль проводили в течение 6 месяцев: РМП (RPR), ИФА, РИФ у всех обследованных были отрицательными. Получен патент на изобретение [15].

Помимо этого, разработали схемы превентивного лечения детей, имевших тесный бытовой контакт с больными заразными формами сифилиса в семье или в детском учреждении. С этой целью при сроке инкубации до 2 месяцев назначали (158 детей в возрасте с 6 мес.) суспензию азитромицина из расчета 10 мг/кг массы тела в день внутри однократно в течение 10 суток (контрольная группа) [1].

Основная группа (32 ребенка) получала азитромицин по указанной схеме, но продолжительностью 5 суток. Клинико-серологический контроль, проведенный в течение 6 месяцев, установил наличие отрицательных серологических реакций на сифилис (РМП, RPR, ИФА, РИФ) и отсутствие клинических проявлений инфекции.

Разработана схема и профилактического лечения (38 детям в возрасте 6 мес.), имевшим показания к нему (матери поздно обратились к дерматовенерологам в указанный период), имели непереносимость к пенициллину (со слов матери). Данная группа детей получала азитромицин по указанной 10-дневной схеме. Наблюдение за детьми проводили в течение года: клинических признаков инфекции не наступало, серологические реакции были отрицательными. Получен патент и на данную методику [14].

Внедряя схемы превентивного и профилактического лечения детей суспензией азитромицина, мы оценивали публикации по ее назначению у новорожденных и детей при хламидийной пневмонии [7, 8, 18].

Подводя итоги проведенным исследованиям, считаем, что:

1. Суспензию азитромицина рационально назначать детям с шести месяцев при проведении превентивного лечения по поводу тесного бытового контакта с обслуживающим персоналом, имеющим проявления заразных форм сифилиса (детские сады, интернаты, а также в семье). Методика эффективна, комплаентна. Рекомендуемое в ФКР схемы для парентерального введения требуют или госпитализации детей в стационар или

развертывания его в детском учреждении.

2. Профилактическое лечение детей можно проводить только в случае непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда и в соответствии с возрастом ребенка (с 6 месяцев).

3. Превентивное лечение азитромицином целесообразно назначать взрослым, имевшим половой контакт с больными заразной формой сифилиса, доза препарата зависит от срока начала превентивной терапии.

4. При непереносимости препаратов пенициллинового ряда, учитывая возможность перекрестной с пенициллином непереносимости цефтриаксона (случаи которой увеличились в последнее время), возможно назначение азитромицина в лечении первичного периода сифилиса по схеме: 0,5 г ежедневно перорально однократно в течение 10 дней.

Таким образом, имеется ниша для эффективного лечения указанной категории пациентов, основанная на доказательной медицине. В других случаях лечение азитромицином неоправданно, может привести к серорезистентности, возможному поражению органов зрения, свидетельствующих о нейросифилисе и другим последствиям.

Список литературы

1. Амирджахан Н.А. Превентивное и профилактическое лечение детей, направленное на предупреждение развития сифилиса / Н.А. Амирджахан, В.В. Чеботарёв // Медицинский вест. Северного Кавказа. – 2013. – Т.8, № 1. – С. 88.
2. Асхаков М.С. Современный взгляд на происхождение, этиологию и течение сифилитической инфекции / М.С. Асхаков, С.В. Ткачёва // Вестник молодого ученого. – 2016. – Т. 12. – № 1. – С. 28-33.
3. Асхаков М.С. Скрытые формы сифилиса. Основные принципы диагностики и терапии сифилиса / М.С. Асхаков, Н.В. Чеботарёва // Вестник молодого ученого. – 2016. – Т. 14. – № 3. – С. 11-16.
4. Беднова В.Н. Фармакокинетика пенициллина в эксперименте при изучении солей бензилпенициллина и бициллинов, вводимых изолированно и в сочетании с химотрипсином и лазиксом / В.Н. Беднова, Т.И. Наволоцкая, Т.И. Милонова // Вестн. дерматол. и венерол. – 1991. – № 6. – С. 26-31.
5. Бутов Ю.С. Азитромицин в терапии острозаразных форм сифилиса / Ю.С. Бутов, Е.Н. Волкова, М.М. Школьников, Н.М. Дуплина // Росс. журнал кож. вен. болезней. – 1998. – № 7. – С. 51-54.
6. Василенко Т.И. Отдаленные результаты лечения больных сифилисом экстенциллином

/ Т.И. Василенко, Ю.Н. Перламутров, Т.Ф. Быстрицкая, В.И. Пивоварова // Росс. журнал кож. вен. болезней. – 1999. – № 4. – С. 57-59.

7. Веселов А.В. Азитромицин: современные аспекты клинического применения / А.В. Веселов, Р.С. Козлов // Клин. микробиол. химиотер. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 1-15.

8. Евсюкова И.И. Актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения хламидийной инфекции у новорожденных / И.И. Евсюкова, Е.Н. Патрушева, А.М. Савичева // Акушерство и гинекол. – 1995. – № 1. – С.18-21.

9. Методические рекомендации: лечение и профилактика сифилиса. – Москва, 1993. – 31 с.

10. Приказ от 25 июля 2003 г. №327 «Об утверждении протокола ведения больных сифилисом». – Москва, 2003. – 160 с.

11. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.

12. Чеботарёв В.В., Батурин В.А. Сифилис: современный алгоритм лечения больных и диспансеризации, основаны на фармакокинетике пенициллинов: монография /В.В. Чеботарев, В.А. Батурин. – Ставрополь: СтГМА, 2010. – 180 с.

13. Чеботарёв В.В. Превентивное лечение взрослых, имевших половой контакт с больными заразной формой сифилиса и выделениями из уретры или цервикального канала / В.В. Чеботарёв, Н.А. Амирджахан // Совр. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2011. – № 06 (19). – С.29-34.

14. Чеботарёв В.В., Халайчева Е. Е., Климкина Е. М. Способ лечения детей, имевших тесный бытовой контакт с больными заразной формой сифилиса // Патент на изобретение №2487715. 2011. Бюл. № 20.

15. Чеботарёв В.В., Амирджахан Н.А. Способ превентивного дифференцированного лечения лиц, контактных с больными заразной формой сифилиса // Патент на изобретение №2488400. 2012. Бюл. № 21.

16. Чеботарев В.В. Сифилис: монография /В.В. Чеботарев. – Ставрополь: Изд-во ООО «Седьмое небо», 2013. – 444 с.

17. Centres for Disease Control and Prevention. 1998 Quidelines for treatment of sexually transmitted diseases. – MMWR, 1998. – 47 (No. RR-1).

18. Contropoulos–Ioannidis D.G. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections / D.G. Contropoulos–Ioannidis, J.P.A. Ioannidis, P. Chew, J. Lau // Antimicrob Chemother. – 2001. – Vol. 48. – P. 677-89.

19. Gruber G.F. Treatment of early syphilis with azithromycin / G.F. Gruber, M. Kastelan, L. Cabrijan // J. Chemothe. – 2000. – Vol. 12. – P. 240-243.
20. Hook E. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis / E. Hook, D. Martin, J. Stephens // Sex. Transm. Dis. – 2002. – Vol. 29. – P. 486–490.
21. Hook E. Azithromycin compared with penicillin G benzatin for treatment of incubating syphilis / E. Hook, J. Stephenes, D. Ennis // Dept of Med, Univ of Alabama at Birmingham School of Med, 35294 - 0006, USA. Ann Intern Med 1999 Sep 21. – 1999. – Vol. 131 (60). – P. 434-437.