Результаты изучения содержания цефтриаксона в системном кровотоке в процессе терапии сифилитической инфекции

Н.К. ЛЕВЧИК[1], М.В. ПОНОМАРЕВА, В.И. СУРГАНОВА, О.О. МИХАЙЛОВА, Н.В. ЗИЛЬБЕРБЕРГ

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург

Results of investigation of the levels of ceftriaxone in the systemic blood circulation during therapy for syphilis infection

N.K. LEVCHIK, M.V. PONOMAREVA, V.I. SURGANOVA, O.O. MIKHAILOVA, N.V. ZILBERBERG

Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg

Ключевые слова: сифилис, цефтриаксон, внутримышечное введение, центральная нервная система, индивидуальные вариации.

Key words: syphilis, ceftriaxone, intramuscular administration, central nervous system, individual variations.

Несмотря на то что цефтриаксон с конца 80-х годов XX века рассматривается в качестве препарата для лечения сифилитической инфекции, мнение специалистов относительно его эффективности окончательно не сформировано.

Возбудитель сифилиса *Treponema pallidum subsp. pallidum* отличается от других бактерий необычайно медленным размножением. В экспериментах время репликационного цикла оценивается в 30—33 ч *in vivo* и в 30—50 ч *in vitro* [1]. Это обусловливает такое требование к антибактериальному препарату, как поддержание эффективной концентрации длительное время. Кроме того, учитывая высокую вероятность инвазии центральной нервной системы (ЦНС) при всех формах сифилиса (20—40% больных) [2], уровень препарата в системном кровотоке должен быть достаточен для создания трепонемацидной концентрации в интратекальном пространстве. Степень проникновения цефтриаксона через барьеры ЦНС относительно невысока, так как он обладает гидрофильными свойствами, на 94,5% циркулирует в связанной с белками форме, и это повышает требования к содержанию антибиотика в крови [3]. Таким образом, создание и сохранение в течение всего периода между повторными введениями цефтриаксона достаточно высокой концентрации препарата в системном кровотоке представляется важным фактором успешной терапии сифилиса. Однако теоретически существует возможность наличия у части пациентов индивидуальных особенностей фармакокинетики, препятствующих достижению необходимого результата. В литературе недостаточно представлены работы, в которых изучались данные аспекты фармакокинетики цефтриаксона, особенно мало исследований, посвященных оценке фармакокинетики при внутримышечном введении препарата.

Цель нашего исследования — изучение показателей концентрации цефтриаксона в периферической крови в процессе терапии сифилитической инфекции и их межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности.

Материал и методы

В работе использовали данные лабораторного обследования 73 больных сифилисом, получавших специфическую терапию в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава Росии. У всех пациентов было получено информированное согласие на лечение и участие в исследовании.

Диагнозы пациентов, участвующих в исследовании: первичный сифилис — 4 человека, вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек — 14, ранний скрытый сифилис — 24, поздний скрытый сифилис — 21, сифилис неуточненный — 6, серорезистентность — 4. Возраст пациентов варьировал от 18 до

© Коллектив авторов, 2013

[1]e-mail: nklevchik@gmail.com

55 лет. Масса тела составляла 50—94 кг, рост — 153—186 см. Во время исследования пациенты находились на относительно контролируемом рационе и водопотреблении.

Все пациенты получали препараты цефтриаксона путем внутримышечного введения 1 раз в сутки (1 г препарата растворяли в 3,5 мл 1,0% раствора лидокаина и вводили внутримышечно медленно).

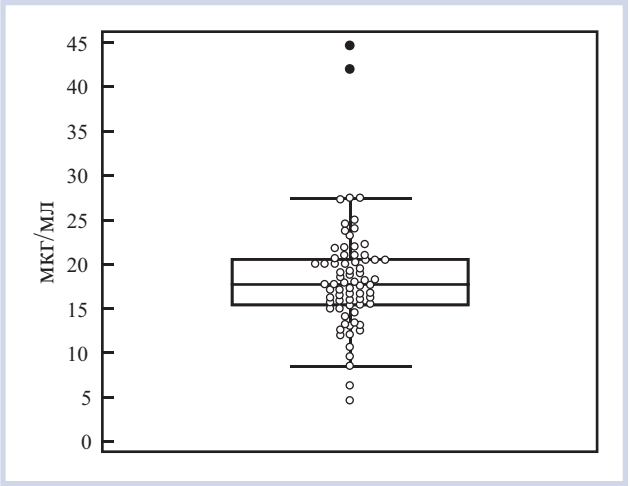
Кровь брали из локтевой вены в объеме 5,0 мл до введения повторной дозы препарата на 3—5, 10—12 и 20-е сутки терапии. Образцы сыворотки крови хранились до момента исследования при –80 °С.

Содержание цефтриаксона в образце определяли микробиологическим методом диффузии в агар в собственной модификации с использованием в качестве тест-микробов штаммов *Micrococcus luteus* №9341ATCC, *Staphylococcus aureus* №25923ATCC, полученных из государственной коллекции патогенных микроорганизмов Государственного института стандартизации и контроля медицинских препаратов им. Л.А. Тарасевича. Предел чувствительности микробиологического метода — 2 мкг/мл действующего вещества. Все исследования проводились в дубле, рассчитывали среднее значение показателя.

Статистический анализ данных проводили с использованием лицензионной программы Medcalc 12.2 («MedCalcSoftwarebvba», Бельгия). Для характеристики распределения показателей и расчета коэффициента вариации определяли среднее значение и стандартное отклонение, медиану, границы межквартильного интервала (25—75-й перцентиль).

Результаты

Для исследования межиндивидуальной вариабельности концентрации цефтриаксона, сохраняющейся в крови к моменту следующей инъекции препарата, у 52 из 73 пациентов были рассчитаны усредненные значения концентраций, которые определяли как среднее значение между концентрациями, полученными на 3—5, 10—12 и 20-е сутки терапии. Для 7 пациентов использовали данные концентрации на 3—5-е сутки, для 10 пациентов — на 10—12-е сутки и для 4 пациентов — на 20-е сутки. Для изучения внутрииндивидуальный вариабельности были использованы результаты обследования 52 пациентов, имевших данные по все трем точкам исследования.



Усредненное значение концентрации цефтриаксона в системном кровотоке перед введением повторной дозы у больных сифилисом, получавших терапию препаратами цефтриаксон (медиана, интерквартильная широта, 5—95-й процентиль, выбросы).

На **рисунке** показано распределение полученных усредненных показателей. Данные имели нормальное распределение. Минимальное значение показателя составило 4,6 мкг/мл, максимальное — 44,6 мкг/мл, средняя величина — 18,4 мкг/мл.

Показатели межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности концентрации цефтриаксона, содержащейся в системном кровотоке перед введением повторной дозы у больных сифилисом

Показатель	Значение
Межиндивидуальный коэффициент вариации, %	33
Внутрииндивидуальный коэффициент вариации*, %:	
Me (25—75-й квартиль)	13 (6—22)
минимум—максимум	0—72
Число пациентов, имеющих КВ, абс. (%):	
менее 10%	18 (35)
10—20	20 (38)
21—33	9 (17)
более 33	5 (10)

Примечание. *Внутрииндивидуальный коэффициент вариации (КВ) рассчитан на 52 пациентах, имевших данные по все трем точкам исследования.

Анализ межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности проводился путем расчета соответствующих коэффициентов вариации **(см. таблицу)**. Межиндивидуальная вариабельность концентрации цефтриаксона была значительной: коэффициент вариации составил 33,0%. Внутрииндивидуальная вариабельность была менее выражена: у $^{2}/_{3}$ пациентов отмечалась незначительная и средняя изменчивость показателя концентрации.

Обсуждение

Величины концентрации цефтриаксона, сохраняющиеся в крови к моменту повторного введения препарата (в режиме 1 г цефтриаксона внутримышечно 1 раз в сутки), которые получены в нашем исследовании, согласуются с таковыми, опубликованными ранее. Так, на выборке, состоявшей из 6 здоровых добровольцев, средняя концентрация составила 17,2±2,2 мкг/мл (минимум 13,4 мкг/мл, максимум 19,4 мкг/мл) [4]; на выборке, состоявшей из 20 терапевтических больных, средняя концентрация составила 10,5 мкг/мл (доверительный интервал (ДИ) 7—14 мкг/мл) [5]; на выборке, состоявшей из пациентов с сифилитической инфекцией, средняя концентрация составила 16,2±4,26 мкг/мл [6].

Для оценки достаточности создаваемой в системном кровотоке концентрации для достижения эффекта санации интратекального пространства проанализированы данные литературы. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что минимальная ингибирующая концентрация цефтриаксона, препятствующая размножению бактерий, составляет 0,0007 мкг/мл, минимальная бактерицидная концентрация, подавляющая инфекционность бактерий, — 0,002 мкг/мл [7], концентрация, приводящая к иммобилизации 50,0% бактерий, — 0,01 мкг/мл [8].

Так как ЦНС является относительно иммунокомпрометированным органом, концентрация антибиотика в ней должна достигать бактерицидного уровня. Также существует мнение, что для эффективной санации ЦНС необходимо содержание антибактериального препарата, как минимум в 10 раз превышающее минимальную ингибирующую концентрацию [9].

Проницаемость барьеров ЦНС для лекарственного вещества оценивается путем сравнения величин площадей под фармакокинетической кривой в цереброспинальной жидкости и в системном кровотоке. При отсутствии менингеального воспаления данный показатель (AUC_{CSF}/AUC_{S}) для общей фракции цефтриаксона составляет 0,007 (0,7%). Воспалительный процесс в мозговых оболочках приводит к увеличению данного показателя. Так, в условиях детского организма установлено, что при асептическом менингите AUC_{CSF}/AUC_{S} равно 0,041 (4,1%), а при бактериальном — 0,17 (17,0%) [3]. Однако показано, что при сифилитической инфекции дисфункциональные нарушения гематоэнцефалического/гематоликворного барьера не выражены [10].

При сопоставлении этой информации и полученных в нашем исследовании данных можно заключить, что, несмотря на значительную межиндивидуальную вариабельность концентрации цефтриаксона в крови в процессе терапии сифилиса, даже в условиях интактных барьеров ЦНС у подавляющего большинства пациентов, возможно создание эффективной концентрации цефтриаксона в цереброспинальной жидкости. В нашем исследовании ни у 1 из 73 пациентов (ДИ 0—5,0) не выявлено концентраций, теоретически недостаточных для санации ЦНС. Ранее были опубликованы данные, согласно которым через 24 ч после внутримышечного введения 1 г цефтриаксона в 7 из 7 проб цереброспинальной жидкости присутствовали концентрации цефтриаксона, превышающие 0,02 мкг/мл [6]. Однако достижение эффективного уровня антибиотика в цереброспинальной жидкости является необходимым, но недостаточным фактором элиминации возбудителя. Учитывая особые биологические свойства бледной трепонемы и многокомпонентность процесса санации ЦНС, одного только данного факта недостаточно для констатации надежности препарата в случае нейроинвазии, особенно в поздние сроки сифилитической инфекции, и требуются дальнейшие исследования.

Выводы

После внутримышечного введения цефтриаксона в дозе 1,0 г/сут к моменту его повторного введения в крови сохраняются концентрации, достаточные для создания в цереброспинальной жидкости эффективных концентраций антибактериального препарата; вероятность концентрации, теоретически недостаточной для санации ЦНС, составляет 0—5,0%.

Показатели концентрации цефтриаксона, сохраняющейся в крови к моменту его повторного введения, характеризуются умеренной внутрииндивидуальной и выраженной межиндивидуальной вариабельностью.

Работа выполнена в научном клиническом отделе сифилидологии и ИППП и в экспериментально-лабораторном отделе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург.

ЛИТЕРАТУРА

1. *LaFond R.E., Lukehart S.A.* Biological Basis for Syphilis. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 1: 29—49.
2. *Lukehart S.A., Hook E.W. 3rd, Baker-Zander S.A. et al.* Invasion of the central nervous system by Treponema pallidum: implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1988; 109: 11: 855—862.
3. *Djukic M., Munz M., Sörgel F. et al.* Overton's rule helps to estimate the penetration of anti-infectives into patients' cerebrospinal fluid. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 2: 979—988.
4. *Zhou H.H., Chan Y.P., Arnold K., Sun M.* Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in healthy Chinese adults. Antimicrob Agents Chemother 1985; 27: 2: 192—196.
5. *Орлов В.А., Соколова В.И., Шендерович В.А.* Сравнительное изучение препаратов цефтриаксона [Электронный ресурс] http://medi.ru/doc/100801.htm.
6. *Ющенко О.М., Кабанова И.А., Лосева О.К. и др.* Фармакокинетические характеристики и эффективность лечения цефтриаксоном больных ранними формами сифилиса. Инф и антимикроб тер 2003; 5: 3: 82—84.
7. *Norris S.J., Cox D.L., Weinstock G.M.* Biology of Treponema pallidum: correlation of functional activities with genome sequence data. J Mol Microbiol Biotechnol 2001; 3: 1: 37—62.
8. *Korting H.C., Walther D., Riethmüller U., Meurer M.* Comparative in vitro susceptibility of Treponema pallidum to ceftizoxime, ceftriaxone and penicillin G. Chemotherapy 1986; 32: 4: 352—355.
9. *Nau R., Sörgel F., Prange H.W.* Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 3: 223—246.
10. *Кунгуров Н.В., Левчик Н.К., Пономарева М.В., Киселева Н.В., Сурганова В.И., Зильберберг Н.В.* Функциональное состояние гематоэнцефалического/гематоликворного барьера у больных сифилисом. Совр пробл дерматовенерол иммунол и врач косметол 2012; 4: 14—21.