

# **ФАРМАКОКИНЕТИКА ПЕНИЦИЛЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ И НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ**

***Чеботарев Вячеслав Владимирович***

*профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой дерматовенерологии и  
косметологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского  
университета, РФ, г. Ставрополь  
E-mail: [stgmakvd@mail.ru](mailto:stgmakvd@mail.ru)*

***Чеботарева Наталья Вячеславовна***

*д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии Российского  
университета дружбы народов, РФ, г. Москва  
E-mail: [nchvg@mail.ru](mailto:nchvg@mail.ru)*

***Асхаков Марат Солтанович***

*канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с  
курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета,  
РФ, г. Ставрополь  
E-mail: [kedri2007@yandex.ru](mailto:kedri2007@yandex.ru)*

## **THE PHARMACOKINETICS OF BENZYL PENICILLINUM NATRICUM IN THE BLOOD SERUM OF PREGNANT AND NON-PREGNANT WOMEN WITH SYPHILIS**

***Chebotarev Vyacheslav***

*professor, doctor of Medical Sciences, the Head of Dermatovenereology and  
Cosmetology Department of Stavropol State Medical University, Russia, Stavropol*

***Chebotareva Natalya***

*doctor of Medical Sciences, Professor of Dermatovenereology Department of  
People's Friendship University of Russia, Russia, Moscow*

***Askhakov Marat***

*dandidate of Medical Sciences, Assistant of Dermatovenereology and Cosmetology  
Department of Stavropol State Medical University, Russia, Stavropol*

### **АННОТАЦИЯ**

Целью исследования было изучение фармакокинетики натриевой соли бензилпенициллина в сыворотке крови у небеременных, больных сифилисом, и у беременных в первый и второй периоды гестации. Всего под наблюдением находилось 40 женщин. Установлены микробиологическим методом необходимые концентрации препарата, позволяющие эффективно лечить беременных, предотвращая инфицирование плода или внутриутробное его лечение при возникновении инфицирования.

### **ABSTRACT**

The aim of the research was to study the pharmacokinetics of Benzylpenicillinum natricum in the blood serum of non-pregnant patients with syphilis and pregnant women in the first and second periods of gestation. There were 40 women under observation. The required concentration of the drug was established by microbiological method to effectively treat pregnant women, preventing infection of the fetus or the fetal treatment in case of infection.

**Ключевые слова:** сифилис; беременность; гестация; фармакокинетика пенициллина; сыворотка крови.

**Keywords:** syphilis; pregnancy; gestate; pharmacokinetics of penicillin; blood serum.

Эпидемия сифилиса в России, начавшаяся в 1991 году достигла апогея в 1998 году: показатель заболеваемости на 100 тыс. населения вырос с 7,2 до 277,8 [3, с. 314]. Удельный вес беременных, больных сифилисом составил 8—12 % в общей структуре.

В 1999 году вышли «Методические рекомендации», в которых разовая доза натриевой соли бензилпенициллина 400 тыс. ЕД, вводимая каждые 3 часа в сутки с целью специфического лечения больных сифилисом, заменена на 1 млн. ЕД, вводимого внутримышечно каждые 6 часов [2, с. 1]. Фармакокинетических исследований, обосновывающих именно такую дозу не проводилось.

**Цель исследования:** изучить фармакокинетику натриевой соли бензилпенициллина в сыворотке крови у небеременных, больных сифилисом, и у беременных в первый и второй периоды гестации.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось всего 40 женщин: 10 женщин со сроком от 4 до 19 недель беременности, 10 — со сроком гестации от 20 до 39 недель и 20 небеременных женщин.

Показатели концентрации пенициллина в сыворотке крови изучали через 15—30—45—60—180—360 минут после внутримышечного введения натриевой

соли бензилпенициллина в дозе 1 млн. ЕД, разведенной в 3 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Использовали микробиологический метод определения концентрации пенициллина. Рассчитывали превышение минимальной подавляющей концентрации (МПК — 0,018 мкг/мл) пенициллина по отношению к *T. pallidum*. Превышение МПК в зависимости от стадии сифилиса должно быть в пределах 5—20 мкг/мл [1, с. 30]. Математическую обработку осуществляли на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ Excel 2007, Statistica for Windows 5.0. Использовали параметрический и непараметрический анализы.

**Результаты исследования.** В таблице 1 представлены средние показатели концентрации пенициллина в сыворотке крови у небеременных женщин, больных сифилисом, и у беременных в первой половине гестации.

**Таблица 1.**

**Средние показатели концентрации пенициллина (мкг/мл) в сыворотке крови у небеременных женщин и у женщин в сроках 4—19 недель беременности после инъекции 1 млн. ЕД бензилпенициллина**

Время	М ± σ (небеременные женщины)	М ± σ (беременные, 4-19 недель)	t	p <sub>t</sub>	U	p <sub>u</sub>
15 мин	9,2±0,34	8,79±0,28	3,8	<0,01	16	<0,01
30 мин	9,7±0,46	8,88±0,24	5,6	<0,001	3	<0,01
45 мин	9,2±0,47	8,32±0,29	5,2	<0,001	5	<0,01
1 час	8,54±0,4	7,79±0,28	4,7	<0,001	2	<0,01
3 часа	1,72±0,25	1,38±0,14	3,8	<0,01	12	<0,01
6 часов	0,6±0,12	0,29±0,1	6,0	<0,001	1	<0,01

*Примечание:* t, p<sub>t</sub> — параметрический анализ; U, p<sub>u</sub> — непараметрический анализ

Как следует из таблицы, показатель концентрации пенициллина во все указанные промежутки времени был выше у небеременных женщин. Максимальные показатели концентрации достигались на 30 минуте после инъекции, превышая МПК для *T. pallidum* у небеременных в 538,9 раза, у беременных сроком от 4 до 19 недель — в 493,3 раза. В дальнейшем наступало постепенное снижение концентрации пенициллина к первому часу и резкое его снижение между третьим и шестым часом.

Тем не менее, перед очередной инъекцией МПК для *T. pallidum* превышала необходимую в 33,3 раза у небеременных и в 16,1 раза у беременных сроком 4—19 недель, что достаточно для полноценной специфической терапии.

В таблице 2 отражены средние показатели концентрации пенициллина в сыворотке крови у беременных в первой и во второй половине гестации.

Интересно, что показатели в течение всего периода исследования были выше у женщин во второй половине беременности в сравнении с первой.

**Таблица 2.**

**Средние показатели концентрации пенициллина (мкг/мл) в сыворотке крови беременных со сроком 4—19 недель и 20—39 недель после в/м инъекции 1 млн. ЕД бензилпенициллина**

Время	М ± σ беременные, 4-19 недель)	М ± σ (беременные, 20-39 недель)	t	p <sub>t</sub>	U	p <sub>u</sub>
15 мин	8,7±0,28	10,0±0,64	5,8	<0,001	0	<0,01
30 мин	8,88±0,24	10,57±0,76	6,7	<0,001	0	<0,01
45 мин	8,32±0,3	10,44±0,4	12,0	<0,001	0	<0,01
1 час	7,79±0,28	9,1±0,2	12,7	<0,001	0	<0,01
3 часа	1,38±0,14	1,5±0,3	2,0	<0,05	34	<0,05
6 часов	0,29±0,1	0,36±0,11	1,6	<0,05	26	<0,05

*Примечание: t, p<sub>t</sub> — параметрический анализ; U, p<sub>u</sub> — непараметрический анализ*

Максимальная концентрация пенициллина на 30-й минуте превышала МПК для *T. pallidum* в первой половине гестации в 493,3 раза, во второй — в 538,9 раза. Перед очередной инъекцией бензилпенициллина — в 16,1 и 20 раз соответственно, что достаточно для эффективной терапии.

Высокие концентрации пенициллина важны именно во второй половине беременности, когда создаются условия для инфицирования плода. Указанные исследования имеют принципиальное значение, ибо свидетельствуют о том, что в период беременности у женщин, в силу определенных физиологических особенностей, изменяется фармакокинетика пенициллина, особенно в сроки от 20 до 39 недель.

В таблице 3 представлены средние показатели концентрации пенициллина в сыворотке крови у небеременных и беременных со сроком 20—39 недель.

**Таблица 3.**

**Средние показатели концентрации пенициллина (мкг/мл) в сыворотке крови у небеременных женщин и у женщин в сроках 20—39 недель беременности после инъекции 1 млн. ЕД бензилпенициллина**

Время	М ± σ (небеременные женщины)	М ± σ (беременные, 20-39 недель)	t	p <sub>t</sub>	U	p <sub>u</sub>
15 мин	9,2±0,34	10,0±0,64	3,6	<0,01	9	<0,01
30 мин	9,7±0,46	10,57±0,76	3,1	<0,001	16	<0,01
45 мин	9,2±0,47	10,44±0,4	6,2	<0,001	2	<0,01
1 час	8,54±0,4	9,1±0,2	3,5	<0,001	12	<0,01
3 часа	1,72±0,25	1,5±0,3	1,8	<0,01	28	<0,05
6 часов	0,6±0,12	0,36±0,11	3,8	<0,001	3	<0,01

*Примечание: t, p<sub>t</sub> — параметрический анализ; U, p<sub>u</sub> — непараметрический анализ*

Как следует из таблицы, максимальная концентрация пенициллина наступала в обеих группах на 30-й минуте, но была выше во второй половине беременности, сохраняясь высокой до первого часа включительно. К третьему и шестому часу показатели концентрации пенициллина стали у беременных ниже, чем у небеременных. Тем не менее, они были достаточными для полноценной терапии: превышение МПК в 20 и 33,3 раза соответственно.

Итак, пиковые концентрации пенициллина в сыворотке крови наступали во всех группах больных сифилисом через 30 минут после инъекции 1 млн. ЕД натриевой соли бензилпенициллина.

Превышение МПК по отношению к *T. pallidum* наиболее высоким оказалось у беременных со сроком от 20 до 39 недель (в 587,2 раза), несколько ниже было у небеременных (в 538,9 раза) и у беременных со сроком от 4 до 19 недель (в 493,3 раза).

Перед очередным введением пенициллина (через 6 часов) его концентрация превышала МПК у небеременных в 33,3 раза, во второй половине гестации — в 20 раз, в первой — в 16,1 раза, что достаточно для проведения полноценной специфической терапии.

**Заключение.** Проведенные фармакокинетические исследования показали, что схема лечения натриевой солью бензилпенициллина в дозе 1 млн. ЕД в/м создает через 30 минут высокие пиковые концентрации пенициллина в сотни раз превышающие МПК для *T. pallidum*, обеспечивая его проникновение в клетки,

ткани, амниотическую жидкость, в которых находится возбудитель сифилиса. Перед очередным введением натриевой соли бензилпенициллина минимальная концентрация пенициллина в сыворотке крови также остается достаточной для санации организма от *T. pallidum*. Натриевая соль бензилпенициллина — «золотой стандарт» лечения как беременных, больных сифилисом, так и небеременных. Установленная нами у беременных во второй половине гестации наиболее высокая пиковая концентрация пенициллина в сравнении с двумя другими группами гарантирует санацию плода.

### **Список литературы:**

1. Беднова В.Н., Наволоцкая Т.И., Милонова Т.И. Фармакокинетика пенициллина в эксперименте при изучении солей бензилпенициллина и бициллинов, вводимых изолированно и в сочетании с химотрипсином и лазиксом // Вестник дерматол. и венерол., — 1991. — № 6. — С. 26—31.
2. Лечение и профилактика сифилиса: Методические указания от 28.12.1998. № 98/273. М., 1999. — 2 с.
3. Чеботарев В.В. Сифилис. Ставрополь: Изд-во «Седьмое небо», 2012. — 446 с.