

Застосування триметоприму/сульфаметоксазолу (Бісептол®) для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин: сучасні погляди науковців і клініцистів

Інфекції шкіри:

клінічна характеристика та лікування

Типові бактерійні інфекції шкіри та м'яких тканин (ІШМТ) – імпетиго, целюліт, абсцеси та раневі інфекції – найчастіше викликаються стрептококами групи А та золотистими стафілококами (ЗС) [1]. Так, стрептококи групи А зазвичай спричиняють целюліт [2], а ЗС є причиною імпетиго. Також їх виділяють зі зразків, отриманих при розрізанні абсцесів [3].

Основним методом лікування ІШМТ виступає антибіотикотерапія. Протягом тривалого часу для лікування ІШМТ застосовували β-лактамні препарати [1]. Однак у наш час різко зросла поширеність метицилінрезистентних золотистих стафілококів (МРЗС) [3, 4], що змістило акценти на антибіотики (АБ), які не належать до групи β-лактамів [5, 6]. Одним із таких антибактеріальних засобів є триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК). Саме ТМП/СМК рекомендований як перша лінія терапії ІШМТ, а також позагоспітальних інфекцій, спричинених МРЗС [1, 7].

Триметоприм/сульфаметоксазол

ТМП/СМК (Бісептол®, Adamed Pharma, Польща) – це комбінований хіміотерапевтичний препарат, що застосовується при різноманітних бактерійних, грибкових та протозойних інфекціях. ТМП/СМК містить два активні фармацевтичні інгредієнти у фіксованому дозовому співвідношенні (одна частина триметоприму до п'яти частин сульфаметоксазолу). Синергія між триметопримом і сульфаметоксазолом дає змогу ефективно пригнічувати ензими, задіяні в синтезі бактеріями тетрагідрофолієвої кислоти, яка потрібна для синтезу нуклеїнових кислот. Так, сульфаметоксазол пригнічує перетворення параамінобензойної кислоти на дигідрофолієву кислоту, а триметоприм блокує перетворення дигідрофолієвої кислоти на тетрагідрофолієву. Внаслідок цього порушується синтез нуклеїнових кислот бактерій, оскільки останні нездатні використовувати екзогенні фолати [8]. Результатом такої послідовної блокади синтезу мікробних фолатів є потужний бактерицидний ефект і сповільнення розвитку резистентності з боку чутливих патогенів. У нещодавньому дослідженні був описаний новий механізм синергетичної дії компонентів ТМП/СМК. За допомогою генетичних і біологічних методів була визначена раніше невідома метаболічна петля зворотного зв'язку, в якій тетрагідрофолат є критично необхідним для продукції попередника фолієвої кислоти – дигідроптеринпірофосфату (ДГППФ). Було встановлено, що триметоприм потенціює активність сульфаметоксазолу шляхом інгібування синтезу ДГППФ. Своєю чергою, сульфаметоксазол інгібує накопичення дигідрофолату, що підвищує активність триметоприму (Minato et al., 2018). У людини ТМП/СМК не проявляє значної токсичності, що зумовлено значно меншою спорідненістю лікарського засобу до ферментів людини й можливістю використання екзогенної фолієвої кислоти клітинами людини.

Яскравим показником хорошого профілю безпеки є дозвіл до застосування препарату в дитячій практиці (ТМП/СМК у таблетках застосовується з 6 років, у формі суспензії – з 2-місячного віку).

Існують дані, що ТМП/СМК має протизапальні та імунomodulatory властивості. Дослідження показують, що ТМП/СМК здатен регулювати механізми вродженого та набутого імунітету, сприяючи активізації власного антимікробного захисту організму. Препарат пригнічує вироблення прозапальних цитокінів, взаємодіючи з мікробіомом і імунною системою організму, внаслідок чого прямо й опосередковано зменшує системне і місцеве запалення [9].

ТМП/СМК інгібує велику кількість аеробних бактерій *in vivo*, зокрема ентеробактерії, холерний вібріон, стафілококи (у т. ч. МРЗС), стрептококи, гемофільну паличку, лістерії, мікобактерії тощо. На всмоктування пероральних форм препарату не впливають патологічні зміни шлунково-кишкового тракту, він добре проникає в тканини і рідини організму, створює високу концентрацію в клітинах патогенів [10].

Важливою перевагою ТМП/СМК є нейтральний або позитивний вплив на кишкову мікрофлору. За даними Kofteridis і співавт. (2004), Masko (2006), Min Jeong Kim (2018), тривале лікування ТМП/СМК значно зменшує кількість грамнегативних умовнопатогенних мікроорганізмів

(*Enterobacteriaceae spp.*) у кишковому тракті, не впливаючи при цьому на кількість симбіотичних ентерококів (*E. faecalis*, *E. faecium*) та облігатних анаеробів (*Bifidobacterium spp.*).

ТМП/СМК є вдалим вибором для монотерапії неускладнених ІШМТ у амбулаторних пацієнтів (целюліт та абсцеси, спричинені грампозитивною флорою). Переваги ТМП/СМК охоплюють можливість застосування короткими курсами, відомий рівень безпеки, можливість застосування у дітей. Окремі дерматологічні показання до призначення ТМП/СМК подані в таблиці.

Таблиця. Дерматологічні показання до застосування ТМП/СМК	
	Застосування ТМП/СМК
Звичайні вугрі (acne vulgaris)	II, III лінія, 80/400 мг 1 р/день
ІШМТ, спричинені МРЗС	I лінія, 160/800 мг 2 р/день
Ноккардіоз	I лінія, 160/800 мг (+ дапсон 100-200 мг) 1 р/день
Пахова гранульома	II лінія, 160/800 мг 2 р/день
Аеромонада	II лінія, 160/800 мг 2 р/день (+ цефтріаксон)
Хвороба котячої подрапини	68 мг/кг за триметопримом (у тяжких випадках)
Піодермія гангренозна	II лінія, 160/800 мг 2 р/день

Імпетиго

Імпетиго являє собою один із восьми дерматологічних патологічних станів серед 50 найпоширеніших хвороб у світі [11]. Крім того, імпетиго – єдине із цих захворювань шкіри, що характеризується потенційно загрозливими для життя ускладненнями [12]. Пацієнти з імпетиго рідко потребують госпіталізації, тож лікування цієї хвороби належить переважно до компетенції лікарів первинної ланки [13, 14]. Проте ця хвороба супроводжується такими небезпечними наслідками, як стрептококова і стафілококова бактеріємія [15-17], інфекційні ураження м'язів та скелета [18], гострий постстрептококовий гломеруло-нефрит [19] та, імовірно, гостра ревматична лихоманка [20].

А.С. Bowen і співавт. (2014) провели систематичний огляд наукових робіт, опублікованих у базах даних PubMed та Embase протягом 1970-2017 рр., і виявили, що короткий курс (3-5 днів) ТМП/СМК перорально є ефективним у лікуванні імпетиго [21]. В іншому дослідженні цих авторів застосування ТМП/СМК у дітей 2 р/добу в дозі 20+4 мг/кг маси тіла протягом 3 днів або 1 р/добу в дозі 40+8 мг/кг маси тіла протягом 5 днів призводило до успішного вилікування імпетиго у 85% учасників відповідно до оцінки за фотографіями. У пацієнтів, яких лікували бензатинбензилпеніциліном, було зафіксовано аналогічну частоту терапевтичного успіху, але близько третини дітей повідомляли про значний біль, пов'язаний з ін'єкціями [6]. Усунення стрептококів групи А з вогнищ імпетиго на тлі перорального вживання ТМП/СМК було підтверджено мікробіологічно, і зниження мікробного обсіменіння було аналогічним зниженню при застосуванні внутрішньом'язового бензатинбензилпеніциліну.

Рекомендації Американського товариства інфекційних хвороб свідчать, що тяжке або епідемічне імпетиго слід лікувати пероральним АБ протягом 7 днів [1]. На думку А.С. Bowen і співавт. (2017), до списку рекомендованих для цієї мети АБ слід додати ТМП/СМК. У такому разі тривалість курсу лікування можна скоротити, адже 3-денний та 5-денний курси ТМП/СМК демонструють еквівалентну частоту терапевтичного успіху із застосуванням внутрішньом'язового бензатинбензилпеніциліну [21].

Загалом високоякісні наукові докази свідчать про те, що ТМП/СМК має рекомендуватися для лікування та профілактики імпетиго в ендемічних умовах, а також для лікування стафілококового імпетиго.

Целюліт

Лікування целюліту вивчали у трьох дослідженнях з участю 926 пацієнтів [5, 22, 23]. У дослідженні L.G. Miller і співавт. (2015) різниця між 10-денним лікуванням ТМП/СМК та кліндамицином у пацієнтів з целюлітом (n=280) виявилася неістотною. Терапевтичного успіху було досягнуто у 80% учасників групи ТМП/СМК та 78% учасників групи кліндамицину (p=0,52) [5].

Уже згадані Рекомендації Американського товариства інфекційних хвороб свідчать про можливість застосування ТМП/СМК при целюлітах та абсцесі з додаванням

β-лактамів у разі підозри на інфекцію, спричинену стрептококами групи А [1]. Однак А.С. Bowen і співавт. (2014) вважають, що за умов неускладненого негнійного целюліту вплив на МРЗС не обов'язковий і здебільшого достатньо монотерапії ТМП/СМК [6].

Хоча ТМП/СМК безпосередньо не порівнювали з β-лактамом при негнійному целюліті, дослідження свідчать, що він є дієвим засобом лікування цього стану [5]. ТМП/СМК слід застосовувати двічі на день, що зручніше, ніж кліндамицин (3 р/добу) або більшість β-лактамів (4 р/добу).

Абсцеси

Абсцес – часта причина звернення до сімейного лікаря. Кілька авторів описали загальносвітову тенденцію зростання частоти госпіталізації з приводу абсцесів [24, 25].

D.A. Talan і співавт. (2016) порівняли з плацебо лікування ТМП/СМК у дозі 320/1600 мг двічі на день протягом 7 днів у пацієнтів із дренажними абсцесами розміром >2 см (n=1247). Вилікування спостерігали у 80,5% учасників групи ТМП/СМК та 73,6% – групи плацебо. Хоча дренажування абсцесів і без призначення антибіотикотерапії було достатньо дієвим, додаткові 7% ефективності є статистично та клінічно значущими. Крім того, у групі ТМП/СМК було зафіксовано менше рецидивів та серйозних інфекцій [26]. Отже, застосування ТМП/СМК є доцільним доповненням розкриття та дренажування абсцесів [27]. В іншому мультицентровому подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювали ефективність ТМП/СМК 2 р/добу та кліндамицину 3 р/добу в лікуванні неускладнених шкірних інфекцій, зокрема абсцесів >5 см (31%), целюліту (53%) та мішаних інфекцій (16%), у 524 пацієнтів (30% дітей) (Miller L.G. et al., 2015). АБ призначали протягом 10 днів. Терапевтичного успіху здобуто у 80% учасників групи ТМП/СМК та 78% учасників групи кліндамицину.

Інші захворювання

ТМП/СМК використовується у лікуванні вульгарних вугрів, періорального дерматиту, розацеа та ІШМТ, спричинених МРЗС. В останньому випадку лікування ТМП/СМК у дозі 320/1600 мг 2 р/день протягом 7-15 днів характеризувалося такою ж частотою клінічного успіху, як стандартні дози ТМП/СМК (160/800 мг 2 р/день) [28]. ТМП/СМК слід віддавати перевагу при лікуванні ІШМТ, спричинених МРЗС, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Хоча рівні резистентності до ТМП/СМК у цій популяції зростають, вони залишаються нижчими, ніж до більшості інших антимікробних агентів [29].

Окрім того, ТМП/СМК продемонстрував ефективність у лікуванні ноккардіозу [30], пахової гранульоми [31], ІШМТ, спричинених нетуберкульозними видами мікобактерій [32] та аеромонадами (целюліт, пустули, фурункули) [33, 34], хламідійної (венеричної) гранульоми [8, 35], гангренозної піодермії [36] тощо.

Отже, застосування ТМП/СМК доцільне при лікуванні низки дерматологічних захворювань і має наступні переваги:

- високу ефективність стандартної дози (160/800 мг 2 р/день) на тлі нейтрального чи позитивного впливу на кишкову мікрофлору;
- вплив на ІШМТ, спричинені МРЗС;
- здатність потрапляти в різні тканини та рідини організму, зокрема всередину абсцесів;
- протизапальні та імунomodulatory властивості;
- зручне пероральне застосування;
- можливість застосування у дітей.

ТМП/СМК включений до Орієнтовного переліку життєво необхідних ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2019), де віднесений до найбільш пріоритетної групи ACCESS («Доступ»). Ця група складається з 19 антибактеріальних засобів, рекомендованих ВООЗ у пріоритетному порядку для емпіричного лікування різноманітних найпоширеніших інфекцій.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Лариса Стрільчук



БІСЕПТОЛ®

сульфаметоксазол + триметоприм
(ко-тримоксазол)



Синергізм протибактеріальної дії сульфаметоксазолу і триметоприму



Синусит, середній отит, фарингіт, ангіна



Бронхіт, пневмонія, пневмоцистна пневмонія



Цистит гострий і хронічний, пієлонефрит, уретрит, простатит



Діарея, шигельози, холера



Остеомієліт, інші бактеріальні інфекції

Включено до Орієнтовного переліку життєво необхідних ліків ВООЗ²

СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ
+
ТРИМЕТОПРИМ

Віднесено Комітетом Експертів ВООЗ до найбільш пріоритетної групи антибіотиків ACCESS (Доступ) — групи основного вибору для лікування різних поширених інфекцій²

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ¹

Дорослі та діти віком від 12 років

Початкова доза: 2 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

При тяжких інфекціях: до 3 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

Підтримуюча терапія більше 14 днів: по 1 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

Діти 6 — 12 років

1 таб.

Бісептолу® 480 мг

2 рази на добу

Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях: щонайменше 5 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БІСЕПТОЛ®.

Склад. Діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм (co-trimoxazole); 1 таб. 120 мг містить сульфаметоксазолу 100 мг, триметоприму 20 мг; 1 таб. 480 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг. **Фармакологічні властивості.** Комбінований препарат бактерицидної дії. Сполучення компонентів, що діє на один ланцюг біохімічних перетворень, призводить до синергізму протибактеріальної дії та повільнішого розвитку нечутливості бактерій. **Показання.** Гострий і хронічний бронхіт, бронхоектази, пневмонія (у тому числі спричинена *Pn. carinii*), фарингіт, ангіна (при інфекціях, спричинених β -гемолітичними стрептококами групи А, частота ерадикації не цілком достатня), синусит, середній отит, гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр, черевний тиф і паратиф, шигельози, діарея мандрівника; гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, нокардіоз, актиномікоз, токсоплазмоз, південноамериканський бластомікоз. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до триметоприму, сульфаметоксазолу та інших компонентів препарату. Гострий гепатит, порушення функції печінки, тяжка печінкова недостатність. Захворювання крові. Тяжка ниркова недостатність, яка характеризується кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Препарат протипоказаний пацієнтам, які проходять курс хіміотерапії. Препарат не можна призначати у комбінації з дофетилідом. **Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти віком від 12 років.** Звичайна початкова доза становить 2 таб. Бісептолу® 480 мг або 8 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері) після їди, запивати великою кількістю рідини. При тяжких інфекціях можна призначати вищі добові дози — до 3 таб. Бісептолу® 480 мг або 12 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії тривалістю більше 14 днів рекомендується приймати по 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. **Діти 6–12 років.** Рекомендована добова доза для дітей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфа-

метоксазолу на 1 кг маси тіла (розподілити на два прийоми). Рекомендована добова доза для дітей віком від 6 до 12 років становить 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях, за винятком гонореї, має становити щонайменше 5 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Триденний курс лікування може бути достатнім для жінок з неускладненим гострим циститом. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5–7 днів. При неускладненій гонореї можливий одноденний курс лікування — по 5 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу або дводенний курс лікування — по 4 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу. Препарат застосовують для лікування дітей віком від 6 років. Дітям віком до 6 років рекомендується призначати інші лікарські форми препарату (суспензія). Бісептол® не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Найчастіші небажані реакції під час лікування Бісептолом® — з боку травного тракту (нудота, блювання, відсутність апетиту) та шкірні реакції (висип, кропив'янка). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., вул. Марш. Дж. Пілсудського, 5, 95–200, Паб'яніце, Польща. **Р.П.** UA/3027/01/01, UA/3027/01/02 від 15.08.2016. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®. Ві-01-0519.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®.

2. https://www.who.int/medicines/news/2017/20th_essential_med-list/en/
Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики.

