

## Поліпшення результатів лікування пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 завдяки застосуванню триметоприму/сульфаметоксазолу чи триметоприму: досвід регіональної лікарні

Комбінація триметоприму та сульфаметоксазолу (ТМП/СМК, або ко-тримоксазол) є бактерицидним антибіотиком широкого спектра дії, що застосовується для лікування госпітальної пневмонії у Великій Британії. Він ефективний проти низки мікроорганізмів, включаючи й таких частих збудників вентилятор-асоційованих інфекцій, як метициліно-резистентний золотистий стафілокок (MRSA) та *Sternotrophomonas maltophilia*. Крім протимікробної дії, ТМП/СМК і триметоприм можуть чинити протизапальну дію. Відомо про випадок одужання пацієнта з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), спричиненим коронавірусом близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV), після застосування ТМП/СМК.

Ці дані й послужили приводом до спроби застосування ТМП/СМК або триметоприму в пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. У цьому дослідженні провели ретроспективний аналіз лікування 22 пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, які додатково до стандартної терапії отримували пероральний ТМП/СМК або триметоприм, і порівняли ці дані з результатами лікування 22 пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, які отримували тільки стандартну терапію. Позитивний результат COVID-19 був підтверджений за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції.

Групи були зіставні за віком, статтю, етнічною приналежністю, наявністю діабету, хронічних захворювань легень, ішемічної хвороби серця та хронічної хвороби нирок. Однак поширеність артеріальної гіпертензії виявилася дещо нижчою в групі, котра отримувала триметоприм або ко-тримоксазол (14%), порівняно з групою стандартної терапії (50%).

Через 48 годин пацієнти, котрі отримували триметоприм або ТМП/СМК, продемонстрували значне зниження температури тіла, рівня С-реактивного білка, частоти дихання та зростання індексу оксигенації до середнього значення 320, що свідчило про зменшення вираженості гострого ушкодження легень. У пацієнтів групи стандартної терапії не спостерігалось загальних змін у будь-якому із зазначених параметрів.

У групі пацієнтів, які отримували ТМП/СМК або триметоприм додатково до стандартної терапії, було зафіксовано один випадок смерті внаслідок ГРДС (4,5%) на 2-й день після переведення на штучну вентиляцію легень (ШВЛ). Середня тривалість госпіталізації пацієнтів, які вижили ( $n=21$ ), становила 9 днів. Серед пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію, було зафіксовано 7 летальних випадків унаслідок ГРДС (32%). При цьому середня тривалість госпіталізації для пацієнтів, які вижили, досягла 22 днів.

Отже, пацієнти з тяжким перебігом COVID-19, які додатково до стандартної терапії отримували ТМП/СМК або триметоприм, мали кращі результати лікування. Сюди входило зниження смертності (4,5% проти 32%;  $p=0,022$ ), потреби у вентиляційній підтримці (3 проти 16 пацієнтів;  $p<0,001$ ) і тривалості госпіталізації (середнє значення: 9 проти 22 днів;  $p<0,001$ ). Клінічні параметри покращилися протягом 48 годин після початку призначення ко-тримоксазолу чи триметоприму ( $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ;  $p<0,001$ ; C-реактивний білок;  $p=0,002$ ).

Зважаючи на ймовірну ефективність зазначеної терапії, етичні міркування вимагають поширення цієї інформації в науковій спільноті для подальших досліджень.

Наразі триває рандомізоване контрольоване дослідження з ТМП/СМК у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 (ClinicalTrials.gov Identifier NCT04470531). Якщо його результати підтвердять корисні ефекти ТМП/СМК у цієї категорії пацієнтів, це дасть змогу суттєво зменшити потребу в лікарняних ліжках, кисневій терапії та врятувати тисячі людських життів.

Syed R. et al. Improved outcomes with trimethoprim or cotrimoxazole in patients with severe COVID-19: a district hospital experience. Available at: <https://ssrn.com/abstract=3626443>.

# БІСЕПТОЛ®

сульфаметоксазол + триметоприм  
(ко-тримоксазол)

Синергізм  
протибактеріальної дії  
сульфаметоксазолу  
і триметоприму

**Синусит, середній отит,  
фарингіт, ангіна**

**Бронхіт, пневмонія,  
пнеумоцистна пневмонія**

**Діарея, шигельози, холера**

**Остеомієліт, інші бактеріальні інфекції**

**Цистит гострий і хронічний, пієлонефрит, уретрит, простатит**

Включено до Орієнтованого  
переліку життєво  
необхідних ліків ВООЗ<sup>2</sup>

**СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ**  
+  
**ТРИМЕТОПРИМ**

Віднесено Комітетом Експертів ВООЗ  
до найбільш пріоритетної групи антибіотиків  
ACCESS (Доступ) – групи основного вибору  
для лікування різних поширених інфекцій<sup>3</sup>

## СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ<sup>1</sup>

**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 дів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання

**СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БІСЕПТОЛ®.**  
**Склад.** Діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм (ко-тримоксазол): 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 біологічних перетворень, призводить до синергізму протибактеріальної дії та посилює розвиток неутримистості бактерій. **Показання.** Гострий і хронічний бронхіт, бронхієктازی, пневмонія (у тому числі стрижинна Рп. сапіди), фарингіт, ангіна (при інфекції), стрижинний В-гемолітичний стрептококами групи А, частота ерадикації не цілком достатня, синусит, середній отит; гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'якої шийки; черевний тиф і паратиф, шигеліози, джерел малярії; гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, норадод, актиноміоз, токсоплазмоз, підвінковомерисий бістозіоз. **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 протикальційову пацієнтів, які продовжать курс хіміотерапії.** Препарат не можна призначати у комбінації з дофетидином. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти віком від 12 років. Значну початкову дозу 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 підтримочної 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 сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла (розподіляти 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 гонорей, має становити щонайменше 5 дів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Традиційний 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 гонорей можливий одиноденний курс лікування – по 5 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу або додання курсу лікування – по 4 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу. Препарат застосовувати для лікування дітей віком від 6 років. Дітям віком до 6 років рекомендується призначати інші лікарські форми препарату (суспензію). Бісептол® не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Найчастіше побічні реакції під час лікування Бісептолом® – з боку травного тракту (нудота, блювання, відсутність апетиту) та шкірні реакції (висип, кропив'янка). **Категорія відносності.** За ризиком. **Виробник.** AT Adamed Фарма, вул. Марш Діж. П'єрсомського, 5, 95-200, Паб'яніце, Польща. **РП.** UA3027/01/01, UA3027/01/02 від 15.08.2016. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®, B-01-0920.  
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®.  
2. [https://www.who.int/medicines/news/2017/0208\\_essential\\_med-in/en/](https://www.who.int/medicines/news/2017/0208_essential_med-in/en/)  
3. Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

**ADAMED**  
Для Родини

## Ефективність застосування триметоприму/сульфаметоксазолу як терапії порятунку при інфекціях кісток і суглобів

ТМП/СМК має широкий спектр активності з адекватною кістковою дифузією та може застосовуватись як перорально, так і внутрішньовенно. Проте даних щодо ефективності та безпеки застосування цього протимікробного лікарського засобу при лікуванні інфекцій кісток і суглобів досі недостатньо. Як наслідок, застосування цього препарату при вказаних станах є обмеженим.

**Методи.** Ретроспективне дослідження проводилося серед пацієнтів, які застосовували ІП/СМК на базі 2 спеціалізованих центрів лікування інфекцій кісток і суглобів у період 2013 по 2018 рік. Дані були зібрані з медичних карток пацієнтів. Результати та побічні ефекти препарату оцінювалися на 7-й, 45-й і 90-й день терапії.

**Результати.** Проаналізовано дані 51 пацієнта, середній вік яких становив  $60 \pm 20$  років; із них 76% мали інфекцію ортопедичного пристрою. Грамнегативні бактерії було виявлено в 47% випадків інфекції кісток і суглобів. Виявлено, що ураження ортопедичного пристрою часто виникало внаслідок мікст-інфекції (41%). ТМП/СМК застосовувався в дозі 800/160 мг двічі (61%;  $n=31$ ) чи тричі на добу (39%;  $n=20$ ). Середня тривалість антибіотикотерапії становила 45 днів (міжквартильний розмах – 40–45). У 84% пацієнтів ( $n=43$ ) ТМП/СМК застосовувався в складі подвійної протимікробної терапії: разом із фторхінолонами ( $n=17$ ) чи рифампіцином ( $n=14$ ). Сприятливий результат терапії відзначено на 7-й день у 98% випадків ( $n=50$ ), на 45-й день – у 88,2% ( $n=45$ ) і на 90-й день – у 78,4% ( $n=40$ ). Застосування ТМП/СМК у складі подвійної протимікробної терапії не було незалежним фактором сприятливого результату ( $p=0,97$ ). Розвиток побічних ефектів на тлі терапії зареєстрований у 8% ( $n=4$ ) пацієнтів із медіаною 21 день (міжквартильний розмах – 20–30) від початку лікування, внаслідок чого 3 пацієнти змушені були припинити терапію.

**Висновки.** Застосування ТМП/СМК виявилось ефективним у пацієнтів з інфекціями кісток і суглобів, включаючи інфекцію ортопедичного пристрою, як терапія порятунку, навіть у разі інфікування грамнегативною чи полімікробною флорою. Ефективність ТМП/СМК як альтернативного лікування при вказаних станах потребує подальшого вивчення.

Deconinck L. Efficacy of cotrimoxazole (sulfamethoxazole-trimethoprim) as a salvage therapy for the treatment of bone and joint infections (BJIs). PLoS One. 2019 Oct.

## Функціональний результат тривалого застосування триметоприму/сульфаметоксазолу в низьких дозах у разі хронічного гнійного риносинуситу

**Метою** цього дослідження було оцінити функціональні й ендоскопічні наслідки застосування ТМП/СМК протягом 3 міс у низьких дозах із метою лікування хронічного риносинуситу.

**Методи.** Проспективне дослідження включало пацієнтів, які були спрямовані до центру медичної допомоги з діагнозом хронічного гнійного риносинуситу. ТМП/СМК призначали в дозі 960 мг/добу протягом 3 міс. Було задокументовано скарги на синоназальні симптоми й ендоскопічні дані та порівняно дані бактеріологічних досліджень.

**Результати.** У дослідженні взяли участь 15 пацієнтів. Золотистий стафілокок був висіяний у 86% випадків. Поліпшення функції носа, що оцінювали за допомогою опитувальника стосовно результатів лікування синоназальних захворювань (SinoNasal Outcome Test, SNOT-22), виявилось вельми суттєвим через 3 міс антибіотикотерапії ( $p < 0,0005$ ) та залишалося значимим протягом 6, 9 та 12 міс після початку лікування. Побічних ефектів такої терапії не відзначалося. Ендоскопічні дані показали аналогічні та зіставні результати застосування ТМП/СМК.

**Висновки.** Тривале застосування ТМП/СМК у низьких дозах, імовірно, є безпечною альтернативою лікування хронічного риносинуситу. Сьогодні питання такої терапії залишається відкритим і потребує подальшого вивчення.

de Bonnacaze G. et al. Functional outcome after long-term low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole in chronic rhinosinusitis with purulence: a prospective study. *J. Laryngol. Otol.* Jul 2018.

**Терапія триметопримом/сульфаметоксазолом із метою запобігання тяжким і небезпечним для життя інфекціям, пов'язаним із застосуванням ритуксимабу, в осіб з АНЦА-васкулітом**

**Метою** дослідження було оцінити фактори ризику тяжкої інфекції в пацієнтів із васкулітом, асоційованим з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА-васкуліт), які отримують ритуксимаб.

**Методи.** Було ідентифіковано 192 пацієнти з АНЦА-васкулітом. Із метою виявлення факторів ризику розвитку тяжкої інфекції, асоційованої з прийомом ритуксимабу, проведено однофакторний і багатоваріантний аналізи. Тяжкі інфекції класифікували як ступінь  $\geq 3$  відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для побічних реакцій v. 4.0.

**Результати.** У 49 (25,52%) пацієнтів було зафіксовано 95 тяжких інфекцій, що відповідає частоті подій 26,06 на 100 людино-років. Профілактичне застосування ТМГ/СМК асоціювалося зі зниженням ризику розвитку тяжких інфекцій (відносний ризик (ВР) 0,30; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,13-0,69), тоді як старший вік (ВР 1,03; 95% ДІ 1,01-1,05), ендобронхіальне ураження (ВР 2,21; 95% ДІ 1,14-4,26), наявність хронічного обструктивного захворювання легень (ВР 6,30; 95% ДІ 1,08-36,75) і попереднє застосування алемтузумабу (ВР 3,97; 95% ДІ 1,50-10,54) збільшувало такий ризик. Коли аналіз обмежувався інфекціями дихальних шляхів (66,3% із-поміж усіх інфекцій), наявність ендобронхіального ураження (ВР 4,27; 95% ДІ 1,81-10,06), тяжких бронхоектазів (ВР 6,14; 95% ДІ 1,18-31,91), збільшеної кількості нейтрофілів (ВР 1,19; 95% ДІ 1,06-1,33) і серйозного рецидиву (ВР 3,07; 95% ДІ 1,30-7,23), що виступали як показання до призначення ритуксимабу, асоціювалися з вищим ризиком розвитку тяжких інфекцій, натомість рефрактерна хвороба (ВР 0,25; 95% ДІ 0,07-0,90) як показання до терапії ритуксимабом була пов'язана з нижчим ризиком.

**Висновки.** Застосування ТМП/СМК знижувало ризик розвитку тяжких інфекцій у пацієнтів з АНЦА-васкулітом, які отримували ритуксимаб, тоді як наявність бронхоектатичної хвороби й ендобронхіальних уражень виступала фактором ризику виникнення тяжких респіраторних інфекцій.

Kronbichler A. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann. Rheum. Dis. Oct 2018.

**Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)  
для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин, включаючи  
імпетиго, целюліт й абсцес**

Інфекції шкіри та м'яких тканин (ІШМТ) уражають мільйони людей у всьому світі, що зумовлює значне навантаження на амбулаторні та лікарняні установи.

Було проведено систематичний огляд клінічних випробувань та обсерваційних досліджень, які стосуються корисності ТМП/СМК для лікування ІШМТ, спричинених стрептококом групи А (СГА) чи золотистим стафілококом, включаючи метицилінорезистентний (МРЗС).

Виявлено 196 досліджень, 15 пройшли повний перегляд двома рецензентами. Обсерваційні дослідження, переважно орієнтовані на МРЗС, підтримували використання ТМП/СМК у порівнянні з кліндамицином або  $\beta$ -лактамами. З-поміж 10 рандомізованих контрольованих досліджень 8 продемонстрували ефективність ТМП/СМК для лікування ІШМТ, включаючи зумовлені СГА.

Ці результати підтверджують доцільність використання ТМП/СМК для лікування імпетиго та гнійного целюліту (без додаткового β-лактама), а також абсцесу й ранової інфекції.

Bowen A., Carapetis J., Currie B. et al. Sulfamethoxazole-trimethoprim (cotrimoxazole) for skin and soft tissue infections including impetigo, cellulitis, and abscess. Open Forum Infectious Diseases 2017; 4 (4): 1-7. [ofx232]. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx232>.

**Підготувала Лілія Нестеровська**