

Триметоприм/сульфаметоксазол (Бісептол®) у сучасній практиці лікування інфекцій на первинній ланці

Триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК, ко-тримоксазол) добре відомий в Україні під торговою назвою Бісептол®. Це комбінований антибактеріальний засіб, який містить СМК і ТМП у співвідношенні 5:1. Синергічна антибактеріальна дія компонентів базується на послідовній блокаді біосинтезу фолієвої кислоти, необхідної для життєдіяльності багатьох збудників інфекцій. Широкий спектр антимікробної активності поєднується із протизапальними й імунomodulatory властивостями, а також сприятливим профілем безпеки та переносимості. Крім того, ТМП/СМК повсюдно доступний і недорогий, що робить його ідеальним для використання на первинній ланці медичної допомоги [1].

Перспективи застосування

ТМП/СМК тривало використовується як антибіотик широкого спектра дії у багатьох клінічних ситуаціях, зокрема, для емпіричної терапії неуточнених інфекцій сечовивідних і дихальних шляхів. На тлі зростання резистентності основних збудників до антибіотиків першої лінії профільні експертні товариства оптимістичні щодо розширення застосування ТМП/СМК [3]. Дослідження останніх років демонструють, що ТМП/СМК (Бісептол®) є ефективним і безпечним антибіотиком вибору для лікування інфекцій респіраторного тракту, шкіри та м'яких тканин, сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, а також тяжких опортуністичних інфекцій (табл.). Так, у новій редакції шотландських клінічних рекомендацій з лікування гострих інфекцій у дорослих (Greater Glasgow and Clyde, 2021) ТМП/СМК отримав розширені показання через ріст нечутливих штамів грамнегативних мікроорганізмів до амоксициліну/клавуланату та незахищених пеніцилінів [4].

Безпека препарату при раціональному застосуванні підтверджена низкою клінічних досліджень. Найяскравішим показником хорошого профілю безпеки є дозвіл на застосування в дитячій практиці (в Україні Бісептол® у таблетках рекомендований з 6-річного віку, у формі суспензії ТМП/СМК застосовується із 2 міс).

Особливості антибактеріальної активності

ТМП/СМК синергічно блокують у мікробних клітинах синтез фолієвої кислоти – важливого кофактора у виробництві тимідину та пуринів. Хоча кожен компонент окремо є бактериостатичним, блокада двох послідовних ферментів спричиняє бактерицидну активність при їхньому поєднанні. Отже, комбінація має бактерицидну дію широкого спектра, яка посилюється за рахунок здатності ТМП/СМК створювати високі внутрішньоклітинні концентрації. Крім того, вважається, що комбінація двох протимікробних препаратів зменшує ризик розвитку резистентності [1, 4].

ТМП/СМК активний проти широкого спектра бактеріальних патогенів: *E. coli* (в т. ч. ентеропатогенних штамів), індополозитивних штамів *Proteus spp.* (у т. ч. *P. vulgaris*), *Morganella morganii*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (у т. ч. метицилін-резистентних штамів), *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pneumocystis jirovecii*. Чутливими до препарату найімовірніше є *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Acanthamoeba spp.*, *Cyclospora spp.*, *Isospora belli*. Серед грибкових збудників доведена чутливість *Pneumocystis jirovecii*, *Paracoccidioides brasiliensis* [1].

Важлива перевага ТМП/СМК – нейтральний або позитивний вплив на кишкову мікрофлору. За даними Koferidis і співавт. (2004), тривале лікування ТМП/СМК значно зменшує кількість грамнегативних умовно-патогенних мікроорганізмів (*Enterobacteriaceae spp.*) у кишковому тракті, при цьому не впливає на кількість симбіотичних ентерококів (*E. faecalis*, *E. faecium*) та облигатних наеробів (*Bifidobacterium spp.*).

Таблиця. Сучасні показання для застосування ТМП/СМК	
Застосування ТМП/СМК	
Показання	Коментар
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів	
Цистит неускладнений	У чоловіків – препарат першого вибору; в жінок – препарат першого вибору в регіонах із поширенням резистентної <i>E. coli</i> <20% або як альтернативний препарат (AUA, UAA-AAUS, EAU, 2020)
Пієлонефрит неускладнений	Пероральна емпірична терапія (AUA, EAU, 2020)
Інфекції травного тракту	
Діарея мандрівників	Лікування та профілактика (CDC, 2018)
Шигельоз	Загальноприйнятий препарат для застосування; ефективність доведена в Кокранівському огляді (Christopher et al., 2010)
Інфекції ЛОР-органів і дихальних шляхів	
Середній отит	FDA – в педіатричній популяції, MHRA – також у дорослих пацієнтів. Клінічні дослідження підтвердили ефективність препарату
Фарингіт, гострий бактеріальний синусит	У дітей у випадку високого ризику алергії до антибіотиків пеніцилінового ряду (WAC AHS, 2021)
Неуточнена інфекція нижніх дихальних шляхів, госпітальна пневмонія	Лікування (Greater Glasgow and Clyde, 2021)
Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jirovecii</i> чи <i>Pneumocystis carinii</i>	Лікування та профілактика (Kosaka et al., 2017; Park et al., 2018)
Позалікарняна пневмонія	У разі інфікування чутливим штамом за результатами бактеріологічного дослідження (NHS, 2018)
Загострення ХОЗЛ	Як альтернативний препарат (NHS, 2018)
Інші бактеріальні інфекції	
Інфекції, спричинені <i>Staphylococcus aureus</i>	Активний <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> проти метицилінчутливого і метицилін-резистентного <i>S. aureus</i> (Avery et al., 2012)
Інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів із можливою участю MRSA (фурункул, абсцес, гнійний целюліт, остеомиєліт, септичний артрит тощо)	Перша лінія терапії залежно від ситуації у вигляді монотерапії чи в комбінаціях (IDSA, BSAC, 2020)
Токсоплазмоз	Лікування та профілактика (CDC, 2018)

Поза антимікробними властивостями

Деякі дані *in vitro* свідчать про те, що ТМП/СМК може модулювати як вроджені, так і адаптивні імунні клітини, підвищує бактерицидну активність та хемотаксис нейтрофілів, посилює фагоцитоз, внутрішньоклітинне знищення макрофагами, а також зменшує проліферацію лімфоцитів [1].

Результати ранніх досліджень свідчать про те, що ко-тримоксазол здатний запобігати проліферації лімфоцитів через інгібування ферменту фолатредуктази людини. Ко-тримоксазол може посилити вроджену імунну функцію за рахунок підвищення бактерицидної активності нейтрофілів. Дослідження *in vitro* функції альвеолярних макрофагів у декількох дорослих із запущеною ВІЛ-інфекцією продемонструвало посилення фагоцитозу та знищення *Str. aureus* у тих, хто приймав ко-тримоксазол (порівняно з особами, які не отримували лікування) (рис.) [13].

ТМП/СМК може діяти паралельними взаємопов'язаними шляхами:

- прямиї вплив на опортуністичні інфекції;
- зміни мікробної колонізації носоглотки;
- модуляція мікробіоти кишечника, що зумовлює ослаблення ентеропатії та зменшення мікробної транслокації;
- пряме підвищення імунної відповіді та зменшення системного запалення.

Унікальні протимікробні та імунomodulatory властивості ТМП/СМК можуть забезпечити переваги, крім простого зниження рівня інфекцій. Потрібні подальші дослідження, аби краще зрозуміти механізми, за допомогою яких ТМП/СМК знижує захворюваність і смертність, щоб сприяти раціональному використанню цього добре переносимого та доступного засобу в популяціях, які можуть отримати від нього максимальну користь.

БІСЕПТОЛ®

сульфаметоксазол + триметоприм
(ко-тримоксазол)



Синергізм протимікробної дії сульфаметоксазолу і триметоприму

Синусит, середній отит, фарингіт, ангіна

Бронхіт, пневмонія, пневмоцистна пневмонія

Діарея, шигельози, холера

Остеомієліт, інші бактеріальні інфекції

Цистит гострий і хронічний, пієлонефрит, уретрит, простатит



Віднесено Комітетом Експертів ВООЗ до найбільш пріоритетної групи антибіотиків ACCESS (Доступ) – групи основного вибору для лікування різних поширених інфекцій?

Включено до Орієнтованого 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 інфекцій?

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

СКРОПЧЕНА 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 біохімічного ланцюжка, призводить до синергічного протимікробного дії та повільнішого розвитку чутливості бактерій. **Показання.** Гострий і хронічний бронхіт, бронхіоліти, пневмонія (у тому числі спричинена *Pn. carinii*), фарингіт, ангіна (при інфекції, спричиненій β -гемолітичними стрептококками групи А, частота ерадикації не цілком достатня), синусит, середній отит, гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'язовий шанкр, черевний тиф і паратиф, зніжальні діареї мандрівників, гострий і хронічний остеомиєліт, бруцельоз, малаарія, ангіомієліт, токсоплазмоз, плазмодіоз, парацистодіоз, біотрихомоз. **Протимікробна активність.** Підвищує чутливість до триметоприму, сульфаметоксазолу та інших компонентів препарату бактеріальних, опортуністичних патогенів, зникає клітинна недостатність. Закордована кров. Знижує морфологію еритроцитів, яка характеризується кількісним зменшенню менше 15 млрд. Препарат протипроліферативний, не призводить курс хіміотерапії. Заборонено не можна призначати у комбінації з дофетидином. **Спосіб застосування та дози.** Дітям від 6 до 12 років. Знижальна початкова доза становить 2 таб. Бісептолу® 480 мг або 3 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу (ранці та ввечері) після їди, запивати великою кількістю рідини. При тяжких інфекціях можна призначати інші дозові форми – 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. Дітям 6-12 років. Рекомендована добова доза для дітей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла (розподілити на два прийми). 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 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Тривалий курс лікування може бути досягнутий для жінок з неускладненою гострою сечовою інфекцією. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5-7 днів. При неускладненій гонорейі можливий однократний курс лікування – по 5 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу або дозований курс лікування – по 4 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу. Препарат застосовується 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 (втрата, блювотина, відсутність апетиту) та шкіри (висип, кропив'янка). Категорично відмовитися. За рідкістю. **Варіанти.** Ді. Адамс. Фарма. арт. Марс. Дж. Паскучьяно. 5. 35-200. Таблиця. Польща. Р.П. UA/3027/01/01. UA/3027/01/02 від 15.08.2016. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходяться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®, В-01-0920. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептол® 2. https://www.who.int/medicines/2017/2001_essential_meds/010920/ **Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.**



ADAMED
Для Родини

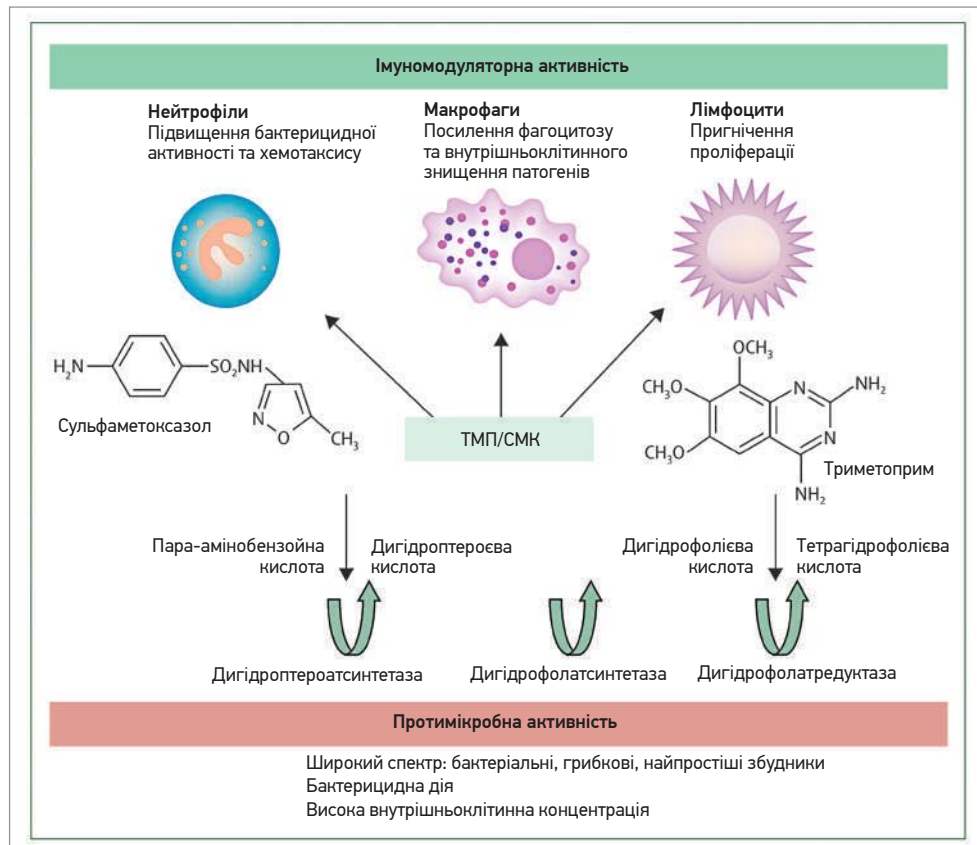


Рис. Механізм дії, антимікробні та імунomodulatory властивості комбінації ТМП/СМК (адаптовано за Church J.A. et al.) [1]

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

