

Бисептол®: современные области применения

Сообщения о возрастающей антибиотикорезистентности патогенных штаммов микроорганизмов, регистрируемой во всех уголках планеты, сделали очевидными необходимость пересмотра взглядов на традиционную антибактериальную терапию и поиск путей оптимизации лечения распространенных инфекций. В связи с отсутствием новых молекул и классов антибактериальных препаратов (АБП) эксперты Всемирной организации здравоохранения и ведущие ученые рекомендуют рационализировать использование АБП, имеющихся в арсенале мировой медицины. Одним из современных принципов применения АБП является минимальная достаточность, на практике означающая применение антибактериальных средств с соответствующим спектром активности в отношении предполагаемых возбудителей при той или иной патологии, ограничение применения т. н. сильных антибиотиков. Еще одна составляющая указанного принципа – оптимизация дозового режима: применение оптимальной эффективной дозы, соблюдение кратности и длительности применения.

Врачи зачастую попадают в ситуацию, когда пролеченный по всем протокольным канонам пациент обращается вновь и вновь с рецидивами инфекции. В итоге больной с банальной, на первый взгляд, инфекций «приобретает» не просто хроническое заболевание и резистентность к нескольким антибиотикам, но и «непобедимую армию» полирезистентных штаммов бактерий. Лечащий врач при этом попадает в затруднительное положение, когда на каждом визите пациента приходится выбирать новый АБП. В подобных случаях именно рациональный подход к выбору АБП второй или третьей линии может стать решением проблемы.

Все чаще в мировой научной литературе упоминается ко-тримоксазол (комбинация сульфаметоксазола и триметоприма) – препарат, популярность которого зашкаливала в 1990-е и возвращается сейчас. Актуальные мировые и европейские протоколы включают ко-тримоксазол в рекомендации по лечению всевозможной инфекционной патологии, а ученые продолжают описывать все новые и новые фармакологические свойства и области применения традиционной, хорошо изученной и безопасной комбинации сульфаметоксазола и триметоприма. «Классикой» такой комбинированной терапии является препарат Бисептол®, знакомый как опытным врачам, так и молодым специалистам. Попробуем разобраться в тонкостях применения ко-тримоксазола в современных условиях.

Респираторная медицина является одной из тех областей, где назначение АБП происходит в наибольших масштабах. Протоколы лечения распространенных инфекций верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии, риносинуситы, тонзиллиты и т. д.) в качестве препаратов первого выбора называют полусинтетические аминопенициллины (в т. ч. защищенные), а также макролиды. Однако в последнее десятилетие отмечают появление и распространение в ряде стран пенициллинрезистентных пневмококков, а также штаммов, устойчивых к макролидным антибиотикам, хлорамфениколу, тетрациклинам

и фторхинолонам. При этом в некоторых регионах резистентность к макролидам превалирует над устойчивостью к пенициллину. Актуальной проблемой является устойчивость *Streptococcus pyogenes* к макролидам, которая в ряде регионов превышает 30% (Страчунский Л., Козлов Р., 2012). На практике данная статистика выглядит так: до 20-30% пациентов с инфекцией респираторного тракта реагируют на стандартную «протокольную» антибиотикотерапию (амоксциллин или макролид) не в той мере, в которой хотелось бы. Возникновение осложнений либо ранний рецидив инфекции приводит такого больного в стационар, где он получает инъекционные цефалоспорины либо «тяжелые» фторхинолоны, резистентность к которым в Украине также растет (Салманов А.Г., 2008, 2013). Очевидно, что ситуация с хроническими респираторными инфекциями обстоит еще хуже. Дополнительно положение осложняется в случае, когда пациент имеет аллергические реакции на один или несколько классов АБП. Описанные примеры демонстрируют тот факт, что разумный ассортимент рекомендованных к применению в той или иной клинической ситуации АБП – необходимость. Все пациенты разные, с неповторимым иммунологическим профилем и коморбидностью, а также с непредсказуемым

микробиологическим пейзажем. В сложных случаях правильным клиническим решением могут и должны становиться АБП второй и третьей линии, одним из которых является Бисептол®.

Бисептол® проявляет активность в отношении таких грамотрицательных и грамположительных возбудителей инфекций дыхательных путей (ИДП), как *S. pneumoniae* (в т. ч. резистентный к пенициллину), *Staphylococcus aureus* (в т. ч. метициллинрезистентный золотистый стафилококк – МРЗС), *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma spp.*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Proteus*, *Acinetobacter* и т. д. (табл. 1).

Спектр активности Бисептола является по-настоящему уникальным. Это позволяет использовать препарат как в лечении банальных ИДП, так и в осложненных ситуациях, когда возбудитель плохо поддается элиминации при применении стандартных АБП либо есть подозрение на атипичную микрофлору (Warren, 1999; Wagenlehner, 2006). Так, британским руководством (Co-trimoxazole restricted in UK. SCRIP No 2042) ко-тримоксазол рекомендован к применению у детей и взрослых с токсоплазменной и пневмоцистной пневмонией, в т. ч. у ВИЧ-инфицированных или на фоне других иммунодефицитов (CDC MMWR, 2004). В июне 2016 г.

в авторитетном издании Infection опубликованы рекомендации по дозированию ко-тримоксазола при лечении пациентов с пневмоцистной пневмонией. Ступенчатая терапия длительностью ≥2-3 нед признана не только эффективной, но и безопасной мерой, в т. ч. у пациентов с иммунодефицитом.

Еще одной областью широкого применения Бисептола является урология. Согласно европейским рекомендациям Guidelines on Urological Infections 2015, ко-тримоксазол эффективен при цистите, пиелонефрите, простатите, а также в качестве периоперационной профилактики. Ко-тримоксазол эффективен in vitro к наиболее часто встречающимся возбудителям инфекций мочевых путей (ИМП): *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* Несмотря на широкое использование в урологической практике фторхинолонов, Бисептол® не только не теряет своих позиций, но и набирает популярность в последние несколько лет. Это связано в первую очередь с возрастающей резистентностью к фторхинолонам, в т. ч. к ципро- и левофлоксацину. Кроме того, переносимость фторхинолонов не всегда является хорошей, а частые рецидивы инфекции не позволяют врачу ежемесячно назначать пациенту АБП из одной и той же группы. Бисептол® с успехом применяется в качестве противорецидивной терапии в урологии, в т. ч. в детской практике. Так, исследование В.Г. Майданника (2004) продемонстрировало высокую эффективность малых доз Бисептола, получаемых на протяжении 3 мес, при латентном течении пиелонефрита и отсутствии обструкции в органах мочевой системы. Авторы исследования отмечают, что высокая концентрация Бисептола в плазме крови обусловлена его медленным метаболизмом и низкой связывающей способностью альбумина у больных пиелонефритом из-за повышенного уровня конформационно-измененного сывороточного альбумина. Терапевтический эффект Бисептола при противорецидивной профилактике объясняется угнетением адгезивных свойств эпителиальных клеток, что препятствует реинфицированию мочевых путей, а не бактерицидным действием препарата. Больным с рецидивирующим течением хронического пиелонефрита противорецидивное лечение следует проводить прерывистым назначением (на 7-10 дней) Бисептола в течение 3 мес после выписки из стационара.

Анализ последних публикаций всемирной научной библиотеки PubMed показывает, что еще одной популярной областью применения ко-тримоксазола является дерматологическая практика. В обзоре К. Michalek и соавт. (2016) подтверждены преимущества использования ко-тримоксазола при инфекциях кожи, в т. ч. при абсцессах. Суммарные данные обзора приведены в таблице 2.

Ко-тримоксазол также является эффективным лекарственным препаратом при многих распространенных в тропических странах заболеваниях, таких как холера (Sundaram, 2002; Basu, 2000), паховый лимфогранулематоз, или инфекция *Calymmatobacterium granulomatis* (Richens, 1991; Lal, 1980), микобактериозы с поражением кожи, или инфекция *Mycobacterium marinum* (Ang, 2000; Tan, 1999; Lee, 1998; Kullavanijaya, 1993), мелиоидоз (инфекция *Burkholderia pseudomallei*) в комплексе с другими инфекциями, вызванными бактериями рода *Burkholderia* (Santos Ferreira, 1985; Wuthiekanun, 2005; Inglis, 2006). Препарат также результативен в лечении редкой болезни Уиппла (инфекция *Tropheryta*

Таблица 1. Спектр активности ко-тримоксазола (Страчунский Л.С., Козлов Р.С., 2012)

Чувствительные	Умеренно чувствительные	Резистентные
<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. asteroides</i> <i>H. influenzae</i> * <i>M. catarrhalis</i> <i>N. meningitidis</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Yersinia spp.</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Aeromonas hydrophilia</i> <i>C. trachomatis</i> <i>P. carinii</i>	<i>S. pyogenes</i> <i>H. ducreyi</i> <i>M. marinum</i> <i>N. gonorrhoeae</i> <i>Brucella spp.</i> <i>P. vulgaris</i> <i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia</i> <i>Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei</i> <i>Y. enterocolitica</i>	<i>Enterococcus spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Helicobacter spp.</i> <i>Treponema pallidum</i> Анаэробы (спорообразующие и неспорообразующие)

Примечание: * включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы.

Таблица 2. Дерматологические показания к применению ко-тримоксазола

Диагноз	Терапевтические опции	Исследование
Акне	2-я, 3-я линии терапии, 80/400 мг 1 р/сут	К. Amin и соавт., 2007
Инфекции мягких тканей, ассоциированные с МРЗС	1-я линия терапии, 160/800 мг 2 р/сут	J. Cadena и соавт., 2011
Нокардиоз	1-я линия терапии, 160/800 мг 1 р/сут	M. Ameen и соавт., 2010
Паховая гранулема	2-я линия терапии, 160/800 мг 2 р/сут	Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines of Centers for Disease Control and Prevention (США, 2010)
<i>M. marinum</i> -инфекция	1-я, 2-я линии терапии (часть комбинированного лечения АБП), 160/800 мг 2 р/сут	E. Rallis, E. Koumantaki-Mathiodaki, 2007
<i>M. fortuitum</i> -инфекция	2-я, 3-я линии терапии (часть комбинированного лечения АБП), 160/800 мг 2 р/сут	E. Nagore и соавт., 2001
<i>Aeromonas</i> -инфекция	2-я линия терапии, 160/800 мг 2 р/сут (+ цефтриаксон)	N.A. van Alphen и соавт., 2014
Мелиоидоз	1-я линия терапии, 320/1600 мг 2 р/день	Y.C. Foong и соавт., 2014; P. Chetchotisdakd и соавт., 2014
Болезнь кошачьих царапин	Триметоприм 6-8 мг/кг	J.J. Windsor, 2001; A.M. Margileth, 1992
Венерическая лимфогранулема	2-я линия терапии, 80/400 мг 2 р/сут	National guideline for the management of lymphogranuloma venereum Sexually Transmitted Infections (Mayaud P., 1999)
Гангренозная пиодермия	2-я линия терапии, 160/800 мг 2 р/сут	J. Reichrath и соавт., 2005; L. Mantovani и соавт., 2013

whippelii; Singer, 1998). Ко-тримоксазол — одно из наиболее действенных средств лечения листериоза, так как он хорошо проникает внутрь клетки (*Listeria monocytogenes* является облигатным внутриклеточным паразитом) и действует бактерицидно. Эффективность терапии повышается при комбинации ко-тримоксазола с ампициллином (Southwick F.S. et al., 1995). Л.С. Страчунский отмечал, что ко-тримоксазол — лучший препарат для воздействия на редкого, но полирезистентного возбудителя госпитальных инфекций *Stenotrophomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*, *Xanthomonas maltophilia*). Кроме того, ко-тримоксазол активен в отношении другого возбудителя госпитальных инфекций — *Enterobacter cloacae*.

Упомянутый выше британский документ (Co-trimoxazole restricted in UK. SCRIIP No 2042) содержит такие рекомендации к применению ко-тримоксазола:

- лечение и профилактика пневмоний у детей и взрослых, больных со СПИДом и другими иммунодефицитами;
- лечение и профилактика токсоплазмоза;
- лечение нокардиоза;
- лечение бронхита и ИМП при чувствительности возбудителя к ко-тримоксазолу;
- лечение острого среднего отита у детей.

Польская инструкция к препарату Бисептол® включает такие показания к применению:

- инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей: острый и хронический бронхит, бронхоэктазы, пневмония (в т. ч. пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*), фарингит, ангина, синусит, средний отит;
- инфекции почек и мочевыводящих путей (острый и хронический цистит, пиелонефрит, уретрит, простатит);
- инфекции пищеварительного тракта (брюшной тиф, паратиф, шигеллез, диарея путешественника, холера);
- другие бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами (острый и хронический остеомиелит, бруцеллез, нокардиоз, актиномикоз, токсоплазмоз, южноамериканский бластомиоз).

Как видим, спектр применения Бисептола крайне широк. Безопасность препарата при рациональном применении подтверждена в ряде клинических исследований. Наиболее ярким показателем хорошего профиля безопасности является разрешение к применению детской практике (в Украине Бисептол® в таблетках рекомендован начиная с 6-летнего возраста, в форме суспензии ко-тримоксазол применяется с 2 мес).

В чем же особенность и уникальность Бисептола? Почему препарат содержит 2 компонента? Какова роль каждого из них?

Лекарственный препарат Бисептол® производится Пабяницким фармацевтическим заводом «Польфа А.О.». Препарат присутствует на польском фармацевтическом рынке, а также во многих странах Европы. В состав Бисептола входят, как уже отмечалось, сульфаметоксазол и триметоприм (соединение этих веществ в соотношении 5 к 1 называется ко-тримоксазол). Сульфаметоксазол относится к группе сульфаниламидов, механизм действия которых заключается в конкурентном по отношению к парааминобензойной кислоте (ПАБК) связывании с дигидроптероатсинтетазой. Этот фермент катализирует в бактериальной клетке первый этап синтеза фолиевой кислоты. Эффектом блокирования биосинтеза фолата является, в частности, угнетение синтеза аденина, гуанина и тимина. Это приводит к нарушению репликации ДНК

и угнетению клеточного деления микробной клетки. Соединением с подобными свойствами является триметоприм. Триметоприм угнетает другой этап в этой же цепи синтеза — конкурентно блокирует фермент дигидрофолатредуктазу, препятствуя синтезу активной формы фолиевой кислоты — тетрагидрофолиевой кислоты (Zajac, 2000). Кроме ингибирования в синтез, который выполняет ключевую функцию также у человека, ко-тримоксазол не проявляет высокой токсичности (при условии отсутствия других факторов риска). Это обусловлено значительно меньшим сродством лекарственного препарата к ферментам человека и возможностью использования экзогенной фолиевой кислоты клетками человека (Smilack, 1999). Другим толкованием синергизма сульфаметоксазола и триметоприма может быть

доказанное ингибирующее действие ПАБК на дигидрофолатредуктазу (Richards, 1996). При блокировании дигидроптероатсинтетазы сульфаметоксазолом возрастает концентрация ПАБК, которая является субстратом для производства фолата. Высокие концентрации ПАБК действуют синергично с триметопримом, ингибируя дигидрофолатредуктазу. Таким образом, соединение сульфаметоксазола и триметоприма, которые действуют на одну цепочку биохимических превращений, приводит к синергизму противобактериального действия и замедлению развития резистентности бактерий.

Таким образом, несмотря на весьма продолжительный период применения и высокую конкуренцию со стороны АБП, Бисептол® продолжает играть в медицинской практике значительную роль.

Уникальный антимикробный бактерицидный спектр, комбинация двух синергично действующих веществ и высокая, проверенная временем безопасность позволяют рекомендовать Бисептол® в лечении как рутинных инфекций, так и достаточно редких заболеваний, плохо поддающихся терапии другими АБП. Сегодня Бисептол® по-прежнему проявляет эффективность в лечении инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей, почек и мочевых путей, заболеваний кожи и мягких тканей, кишечных инфекций, вызванных чувствительными штаммами. Важно отметить, что хороший профиль безопасности Бисептола позволяет рекомендовать его к применению у детей, а также у пациентов с иммунодефицитом, в т. ч. индуцированным ВИЧ-инфекцией.

Подготовила **Александра Меркулова**



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, ін.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ¹

Дорослі та діти віком від 12 років

Початкова доза:

2 таб. Бисептолу® 480 мг 2 рази на добу

При тяжких інфекціях:

до 3 таб. Бисептолу® 480 мг 2 рази на добу

Підтримуюча терапія більше 14 днів:

по 1 таб. Бисептолу® 480 мг 2 рази на добу

Діти 6 — 12 років

1 таб. Бисептолу® 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 остеомиеліт, бруцельоз, нокардіоз, актиномікоз, токсоплазмоз, південноамериканський бластомиоз. 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. Бисептолу® 480 мг або 8 таб. Бисептолу® 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. Бисептолу® 480 мг або 12 таб. Бисептолу® 120 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії тривалістю більше 14 днів рекомендується приймати по 1 таб. Бисептолу® 480 мг або 4 таб. Бисептолу® 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 (розподілити на два прийоми). Рекомендована добова доза для дітей віком від 6 до 12 років становить 1 таб. Бисептолу® 480 мг або 4 таб. Бисептолу® 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. Тривалість курсу лікування може бути достатньою для жінок з неускладненим гострим циститом. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5–7 днів. При неускладненій гонореї можливий однократний курс лікування — по 5 таб. Бисептолу® 480 мг 2 рази на добу або дводенний курс лікування — по 4 таб. Бисептолу® 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). Бисептол® не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю. Побічні реакції. Найчастіші небажані реакції під час лікування Бисептолом® — з боку травного тракту (нудота, блювання, відсутність апетиту) та шкірні реакції (висип, кропив'янка). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Пабяницкий фармацевтичний завод Польфа А.Т., вул. Марш. Дж. Пілсудського, 5, 95-200, Пабяніце, Польща. Р.Л. 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 Бисептол®.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бисептол®. Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики.

