Триметоприм/сульфаметоксазол у сучасних рекомендаціях з антимікробної терапії

Триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК, ко-тримоксазол, Бісептол®) – безпечний, ефективний та економічно доступний комбінований антибактеріальний засіб, який широко застосовується в лікуванні численних інфекцій. Після впровадження в клінічну практику в 1970-х рр. протягом наступних 30 років комбінація ТМП/СМК посіла центральне місце в лікуванні різноманітних інфекцій у дорослих і дітей. На початку 2000-х рр. через зміну патернів резистентності та появу нових антибіотиків традиційна роль ТМП/СМК як препарату для емпіричної терапії була переглянута, проте сьогодні він залишається цінною альтернативою антибіотикам широкого спектра та є незамінним в особливих клінічних ситуаціях. Окрім того, ТМП/СМК розглядається як фармакоекономічно вигідна патогенспрямована терапія, здатна зменшити чи сповільнити розвиток резистентності до антибіотиків, зазвичай рекомендованих для емпіричної терапії.

ТМП/СМК – раціональна комбінація компонентів

Встановлено, що оптимальне співвідношення сироваткових концентрацій двох препаратів для синергічної дії становить 20 частин сульфаметоксазолу до 1 частини триметоприму. Фармацевтичні препарати ТМП/СМК мають фіксоване співвідношення 1:5 (наприклад, 80 мг триметоприму та 400 мг сульфаметоксазолу), за якого досягаються пікові сироваткові концентрації обох препаратів в оптимальній синергічній пропорції.

Сульфаметоксазол належить до групи сульфаніламідів, механізм дії яких полягає в конкурентному щодо парааміобензойної кислоти зв'язуванні з дигідроптероатсинтазою. Цей фермент каталізує в бактеріальній клітині перший етап синтезу фолієвої кислоти. Ефектом блокування біосинтезу фолату є, зокрема, пригнічення синтезу аденіну, гуаніну та тиміну. Це призводить до порушення реплікації ДНК і пригнічення поділу мікробної клітини. Триметоприм, структурний аналог птеридину, пригнічує інший етап у цьому самому ланцюзі синтезу: конкурентно блокує фермент дигідрофолатредуктазу, перешкоджаючи синтезу активної форми фолієвої кислоти – тетрагідрофолату. Результатом такої послідовної блокади синтезу мікробного фолату є потужний бактерицидний ефект.

У нещодавньому дослідженні був описаний новий механізм потужної синергічної 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 препарату до ферментів людини й можливістю використання екзогенної фолієвої кислоти клітинами людини.

Клінічне застосування ТМП/СМК

Відповідно до європейських та американських клінічних настанов ТМП/СМК рекомендований як перша лінія терапії неускладнених інфекцій сечових шляхів, інфекцій шкіри і м'яких тканин, а також позагоспітальних інфекцій, спричинених метицилінрезистентним золотистим стафілококом (ESCMID, 2010; IDSA, 2014; EAU, 2018). Інші показання, за яких ТМП/СМК може бути корисним, узагальнені в таблиці 1.

В Україні ТМП/СМК має такі зареєстровані показання:

- інфекції ЛОР-органів і дихальних шляхів: гострий і хронічний бронхіт, бронхоектази, пневмонія (зокрема, спричинена *Pneumocystis carinii*), фарингіт, ангіна, синусит, середній отит;
- інфекції нирок і сечовивідних шляхів: гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр;
- інфекції травного тракту: черевний тиф і паратиф, шигельоз, діарея мандрівника, холера;
- інші бактеріальні інфекції: гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, нокардіоз, актиномікоз, токсоплазмоз, південноамериканський бластомікоз.

Таблиця 1. **Показання до застосування ТМП/СМК**

Показання	Коментар
Показання, схвалені Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA)[1]	
Інфекційне загострення хронічного бронхіту	За даними метааналізу, за ефективністю та безпекою ТМП/СМК не поступається синтетичним пеніцилінам (Korbila et al., 2009)
Середній отит	FDA – тільки в педіатричній популяції, MHRA – також у дорослих пацієнтів. Клінічні дослідження підтвердили ефективність препарату при загостренні хронічного середнього отиту та гострому середньому отиті (van der Veen et al., 2007; Leiberman et al., 2001)
Діарея мандрівників	Лікування та профілактика (CDC, 2018)
Інфекції сечових шляхів	У чоловіків – препарат першого вибору. У жінок – препарат першого вибору в регіонах із поширенням резистентної *E. coli* <20% або як альтернативний препарат (EAU, 2018)
Шигельоз	Загальноприйнятий препарат для лікування шигельозу (Sureshbabu et al., 2012). Ефективність доведена в Кокранівському огляді (Christopher et al., 2010)
Пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii* чи *Pneumocystis carinii*	Лікування та профілактика (Kosaka et al., 2017; Park et al., 2018)
Токсоплазмоз	Лікування та профілактика (CDC, 2018)
Інші показання до застосування[2]	
Антибіотикопрофілактика у ВІЛ-інфікованих осіб	Зменшує захворюваність, смертність і вірусне навантаження, збільшує кількість CD4 (Mermin et al., 2004)
Acne vulgaris	Особливо в пацієнтів, які не переносять інші пероральні препарати, та при тяжкому запальному акне (Guzman et al., 2018; McCarty et al., 2011)
Коклюш	Альтернативний препарат у пацієнтів віком 2 міс і старше (CDC, 2006). Згідно з Кокранівським оглядом, ефективно запобігає поширенню коклюшу (Alntunaiji et al., 2007)
Інфекції, спричинені *Staphylococcus aureus*	Активний in vitro та in vivo проти метицилінчутливого та метицилінрезистентного *S. aureus* (Avery et al., 2012)
Позалікарняна пневмонія	У разі інфікування чутливим штамом за результатами бактеріологічного дослідження
Інші інфекційні захворювання	Туберкульоз, хвороба Уїпла, меліоїдоз, лістеріоз, ізоспороз, малярія, нокардіоз

Примітки. [1]*Станом на 27 жовтня 2018 р.*
[2]*Показання, схвалені регуляторними органами інших країн (MHRA – Велика Британія, TGA – Австралія та ін.), та/або показання, для яких продемонстрована ефективність ТМП/СМК у клінічних дослідженнях.*

Таблиця 2. **Мікроорганізми, проти яких ТМП/СМК може бути ефективним**

• *Acinetobacter spp.*	• *Klebsiella granulomatis*	• *Serratia spp.*
• *Aeromonas hydrophila*	• *Klebsiella pneumoniae*	• *Shigella spp.*
• *Alcaligenes xylosoxidans*	• *Legionella spp.*	• *Staphylococcus aureus*
• *Bartonella henselae*	• *Listeria monocytogenes*	• *Staphylococcus epidermidis*
• *Bordetella pertussis*	• *Moraxella catarrhalis*	• *Staphylococcus saprophyticus*
• *Brucella spp.*	• *Morganella morganii*	• *Stenotrophomonas maltophilia*
• *Burkholderia cepacia*	• *Mycobacterium tuberculosis*	• *Streptococcus agalactiae*
• *Burkholderia mallei*	• *Neisseria gonorrhoeae*	• *Streptococcus faecalis*
• *Burkholderia pseudomallei*	• *Neisseria meningitidis*	• *Streptococcus pneumoniae*
• *Chlamydia trachomatis*	• *Nocardia spp.*	• *Streptococcus pyogenes*
• *Chryseobacterium meningosepticum*	• *Plesiomonas shigelloides*	• *Streptococcus viridans*
• *Citrobacter spp.*	• *Pneumocystis jirovecii*	• *Toxoplasma gondii*
• *Enterobacter spp.*	• *Proteus mirabilis*	• *Tropheryma whippelii*
• *Escherichia coli*	• *Proteus vulgaris*	• *Vibrio cholerae*
• *Haemophilus influenzae*	• *Providencia rettgeri*	• *Yersinia enterocolitica*
• *Hafnia alvei*	• *Providencia stuartii*	• *Yersinia pestis*
• *Kingella spp.*	• *Salmonella typhi*	• *Yersinia pseudotuberculosis*
	• *Non-typhi Salmonella*	

Останніми роками зростає інтерес до ширшого клінічного застосування ТМП/СМК як нової стратегії боротьби з поширенням мультирезистентних бактерій (Cassir et al., 2014). За даними найбільшої системи моніторингу антибіотикорезистентності в Європі EARS-Net, у 2012 р. більшість ізолятів *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae* були стійкими принаймні до одного з протестованих антибіотиків, зокрема цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів та аміноглікозидів. Великою проблемою є також поширення штамів – продуцентів β-лактамаз розширеного спектра, котрі є стійкими до більшості β-лактамів (навіть карбапенемів) та асоціюються з резистентністю до інших груп антибіотиків. Отже, існує негайна потреба в оптимізації використання наявного арсеналу антимікробних засобів, зокрема за рахунок обґрунтованого призначення «класичних» антибіотиків, як-от ТМП/СМК. У дослідженні Woods і співавт. (2012) було встановлено, що протягом останніх 10 років частота призначення ТМП/СМК значно збільшилася, але це призвело до зростання поширеності резистентних клінічних ізолятів.

У таблиці 2 представлений антимікробний спектр ТМП/СМК. У разі підтвердження чутливості за даними бактеріологічного дослідження призначення ТМП/СМК є раціональною патогенспрямованою стратегією антибіотикотерапії, що дає змогу зменшити вартість лікування та ризик розвитку резистентності. У дослідженні van der Earden і співавт. (2005) було продемонстровано, що така стратегія асоціюється зі зменшенням небажаних реакцій майже в 4 рази порівняно з емпіричним призначенням антибіотиків широкого спектра.

Важливою перевагою ТМП/СМК є нейтральний або позитивний вплив на кишкову мікрофлору. За даними Kofteridis 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 облігатних анаеробів (*Bifidobacterium spp.*).

ТМП/СМК включений до Орієнтовного переліку життєво необхідних ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). У новій класифікації антибіотиків (ВООЗ, 2017) ТМП/СМК віднесений до найбільш пріоритетної категорії ACCESS («Доступ»). За рекомендаціями ВООЗ, антибіотики цієї категорії мають завжди бути наявними як препарати першого вибору для лікування різноманітних найпоширеніших інфекцій.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Андрон Буряк***

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 ДОЗИ[1]

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 діб 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 ß-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 сульфаметоксазолу 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 діб 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'яніцький 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®.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®.

Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

ADAMED