

Триметоприм/сульфаметоксазол (Бісептол®): нові докази ефективності та безпеки при лікуванні поширених інфекцій

Триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК, ко-тримоксазол, Бісептол®) – ефективний, безпечний та економічно доступний комбінований антибактеріальний засіб для лікування різноманітних інфекцій [1]. ТМП/СМК включений в останні сучасні настанови для ширшого використання при лікуванні інфекцій через збільшення стійкості до альтернативних антибіотиків.

ТМП/СМК – антибактеріальний лікарський засіб, який містить дві активні речовини, сульфаметоксазол і триметоприм, у співвідношенні 5:1. Обидва компоненти блокують послідовні стадії біосинтезу фолієвої кислоти, необхідної для життєдіяльності багатьох бактерій, тому чинить синергічну антибактеріальну дію [1]. Новий механізм потужної синергічної дії компонентів ТМП/СМК був описаний у нещодавньому дослідженні. Було встановлено, що триметоприм потенціє активність сульфаметоксазолу шляхом інгібування синтезу фолієвого попередника дигідроптеринпірофосфату. Своєю чергою, сульфаметоксазол інгібує накопичення дигідроптерину, що підвищує активність триметоприму. У людини ТМП/СМК не проявляє токсичності, що пояснюється значно меншою спорідненістю лікарського препарату до ферментів людини й можливість використання екзогенної фолієвої кислоти клітинами людини [2].

ТМП/СМК інгібує велику кількість бактерій in vivo, як-от ентеробактерії, холерний вібрион, стафілококи (зокрема, метицилін-резистентний золотистий стафілокок), стрептококи, гемофільна паличка, лістерії, мікобактерії тощо. На всмоктування пероральних форм препарату не впливають патологічні зміни шлунково-кишкового тракту, ТМП/СМК добре проникає в тканини та рідини організму, створює високу концентрацію в клітинах патогенів [3].

Окрім антибактеріальних ефектів, є повідомлення, що ТМП/СМК має протизапальні й імунomodulatory властивості. Дослідження показують, що ТМП/СМК здатен регулювати механізми вродженого та набутого імунітету, сприяючи нормалізації власного протимікробного захисту організму (Church J.A. et al., 2015).

Таблиця. Показання для застосування ко-тримоксазолу в оновлених настановах Greater Glasgow and Clyde [2]

Table with 2 columns: Показання, Тривалість терапії. Rows include: Неуточнена інфекція нижніх дихальних шляхів / сечовивідних шляхів (5 днів), Госпітальна пневмонія (5 днів), Інфекція шкіри / м'яких тканин (якщо пацієнт має підтверджену алергію на пеніциліни чи б-лактами) (5 днів), Спонтанний бактеріальний перитоніт (7 днів).

Важливою перевагою ТМП/СМК є нейтральний або позитивний вплив на кишкову мікрофлору. За даними Kofteridis і співавт., 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 анаеробів (Bifidobacterium spp.) [4].

ТМП/СМК (Бісептол®) застосовується у формі таблеток дорослим і дітям віком понад 6 років, а дітям із 2 місяців від народження – у формі суспензії [1].

Показаннями для застосування препарату Бісептол® в Україні є:

- інфекції ЛОР-органів і дихальних шляхів – гострий і хронічний бронхіт, пневмонія, в тому числі спричинена Pneumocystis carinii, фарингіт, синусит, середній отит;
• інфекції нирок і сечовивідних шляхів, зокрема гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит;
• інфекції травного тракту, включно з черевним тифом і шигельозами;

• інші бактеріальні інфекції, як-от гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, актиномікоз, токсоплазмоз, нокардіаз.

Наразі у світі відновлюється інтерес до ТМП/СМК у зв'язку зі зростанням резистентності основних збудників до антибіотиків першої лінії. Так, у новій редакції шотландських клінічних рекомендацій із 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 (табл.).

Стандартна доза ТМП/СМК для лікування зазначених вище інфекцій у дорослих становить 960 мг двічі на день з інтервалом 12 год. Це відповідає 2 таблеткам Бісептолу, що містять 400 мг сульфаметоксазолу та 80 мг триметоприму [1, 5].

Крім того, за останні роки опубліковано результати досліджень ТМП/СМК, які відкривають нові властивості та клінічні сфери застосування цього препарату.

Інфекції шкіри та м'яких тканин

Великий огляд бази даних PubMed підтвердив, що ТМП/СМК широко використовується в дерматології для лікування різних шкірних захворювань. ТМП/СМК – це варіант лікування шкірного нокардіозу й інфекції Aeromonas, хвороби котичих подрапин, пахової гранульоми, меліойдозу та шкірних інфекцій Mycobacterium marinum/fortuitum, піодермії та венеричної лімфогранульоми. Крім того, ТМП/СМК застосовується для лікування вурвової хвороби в пацієнтів, нечутих до тетрацикліну й еритроміцину. ТМП/СМК досі залишається найкращим емпіричним антибіотиком проти метицилін-резистентного золотистого стафілокока й інфекцій м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих осіб [3].

Профілактика тяжких інфекцій на тлі імуносупресії

У більшості дітей інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) мають неспецифічні або атипові симптоми й можуть проявлятися, наприклад, діареєю та блюванням. У дітей із лихоманкою невідомого походження слід виконувати посів сечі для виключення ІСШ. Найпоширенішими збудниками ІСШ у дітей є E. coli та Klebsiella pneumoniae [7]. Понад 50% штамів кишкової палички стійкі до амоксициліну й ампіциліну [8]. ІСШ у дітей схильні до рецидивного перебігу. Антибіотико-профілактика рекомендується в разі високого ризику ураження нирок або розвитку уросепсису, включно з високим ступенем рефлюксу, обструкцією сечовивідних шляхів, частими епізодами симптомних ІСШ, дисфункцією сечового міхура та сечовипускання [7].

Нещодавно J. Parhiz і співавт. порівняли ефективність ТМП/СМК та цефалексину в профілактиці ІСШ у дітей [9]. Дослідження проводили за участю 100 дітей віком від 3 міс до 14 років, які мали ІСШ в анамнезі та потребували антибіотико-профілактики подальших епізодів інфекції. Однобічний гідронефроз був найчастішою причиною рецидивування інфекції (26 випадків). Учасників розподілили на групи ТМП/СМК та цефалексину. На тлі прийому антибіотиків періодичні ІСШ спостерігалися у 8 дітей (16,0%), які приймали цефалексин, і в 6 дітей (12,0%), які отримували ТМП/СМК, (p=0,56). При посіві сечі E. coli була виявлена як збудник ІСШ у 6 (75%) випадках у групі цефалексину та в 5 (83,3%) випадках у групі ТМП/СМК (p=0,70). Автори дійшли висновку, що ТМП/СМК не поступається цефалексину за ефективністю в профілактиці ІСШ у дітей.

COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19) не входить до офіційного переліку показань для застосування ТМП/СМК, але цей антибактеріальний засіб демонструє обнадійливі результати в клінічних дослідженнях. Вторинні бактеріальні інфекції часто спостерігаються в пацієнтів із вірусними пневмоніями. ТМП/СМК ефективний проти більшості збудників вторинної інфекції: метицилін-чутливого золотистого стафілокока, метицилін-резистентного золотистого стафілокока, K. pneumoniae, гемофільної палички та Stenotrophomonas maltophilia [10].

Попередні дані свідчать про те, що додавання перорального триметоприму чи ТМП/СМК обмежує гостре ураження легень у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, тим самим зменшуючи потребу у вентиляційній підтримці та покращуючи клінічні наслідки [10]. Ці препарати не мають прямих противірусних ефектів, але можуть забезпечити захист від гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) за рахунок протизапальної й імунomodulatory активності [11, 12]. Сприятливий вплив триметоприму та ТМП/СМК був очевидним протягом декількох годин після введення першої дози, що, ймовірно, відображає швидке всмоктування та проникнення в легені [10].

На початку року було опубліковано результати великого ретроспективного дослідження за участю критично хворих пацієнтів із COVID-19 на неінвазивній вентиляції легень, яке показало, що високі дози перорального ТМП/СМК на додачу до стандартної терапії суттєво покращують клінічні наслідки [13]. 3-поміж 201 пацієнта 151 отримував ТМП/СМК у дозі 960 мг (160 мг триметоприму та 800 мг сульфаметоксазолу) через кожні 8 год упродовж 7-10 днів. У контрольній групі 50 хворих приймали лише стандартну терапію (в тому числі антибіотики піперацилін/тазобактам і кларитроміцин або азитроміцин) відповідно до локального клінічного протоколу. Пацієнти з критичним перебігом COVID-19, які отримували ТМП/СМК, мали значно кращі результати, включно зі зниженням смертності (13% проти 40%; p<0,001), тривалістю перебування в лікарні та відділенні інтенсивної терапії (середнє значення 11 проти 15 днів; p<0,001 і 6 проти 11 днів; p<0,001 відповідно), а також потреби в штучній вентиляції легень (16% проти 42%; p<0,001).

COVID-19 може призводити до летальної наслідку через критичну дихальну недостатність, спричинену ГРДС, який, своєю чергою, опосередковується так званим цитокіновим штормом – надмірним виділенням прозапальних цитокінів. Тому приборкання цитокінового шторму вважається перспективним напрямом лікування. Висока доза ТМП/СМК, яка застосовувалася в цьому дослідженні, продемонструвала відмінний профіль безпеки та забезпечувала вищу плазмову концентрацію триметоприму. Є дані про те, що ТМП/СМК має протизапальні властивості та діє за рахунок посиленої інактивації нейтрофілів і моноцитів, таким чином блокуючи розвиток опосередкованого цитокінами ГРДС [13].

Якщо результати цього дослідження буде підтверджено на більших вибірках пацієнтів, то сотні тисяч життів можна буде врятувати завдяки застосуванню недорогого, широко доступного та безпечного препарату – ТМП/СМК. Окрім того, застосування ТМП/СМК сприятиме зменшенню часу перебування пацієнта в лікарні та використання методів неінвазивної вентиляції, що потенційно знижує як ризики для самого пацієнта, так і навантаження на систему охорони здоров'я будь-якої країни.

ВИСНОВКИ

Ренесанс ТМП/СМК пов'язаний зі зростанням резистентності збудників бактеріальних інфекцій до антибіотиків першої лінії. 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.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Advertisement for Bisepтол (Trimethoprim/Sulfamethoxazole). Includes title 'БІСЕПТОЛ®', subtitle 'сульфаметоксазол + триметоприм (ко-тримоксазол)', list of indications like 'Синусит, середній отит, фарингіт, ангіна', 'Бронхіт, пневмонія, пневмоцистна пневмонія', and 'Остеомієліт, інші бактеріальні інфекції'. Also features 'Спосіб застосування та дози' for adults and children, and 'Включено до Орієнтовного переліку життєво необхідних ліків ВООЗ?'. Includes ADAMED logo and 'Для Родини' tagline.