

Поліпшення результатів лікування пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 завдяки застосуванню триметоприму/сульфаметоксазолу або 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 частих збудників вентилятор-асоційованих інфекцій (наприклад, метицилін-резистентний золотистий стафілокок (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) і *Sternotrophomonas maltophilia*). Також ТМП/СМК і триметоприм чинять протизапальну дію. Відомий випадок успішного застосування цього препарату при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС), спричиненому коронавірусом Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV), дав підставу спробувати застосувати ТМП/СМК або триметоприм у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19.

У даному дослідженні був здійснений ретроспективний аналіз лікування 22 пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, які додатково до стандартної терапії отримували пероральний ТМП/СМК або триметоприм; крім того, дослідники порівняли отримані дані з результатами лікування 22 пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, яким була призначена тільки стандартна терапія. Групи учасників були зіставними за віком, статтю, етнічною приналежністю та наявністю супутньої патології. Однак поширеність артеріальної гіпертензії виявилася дещо нижчою в групі триметоприму або ко-тримоксазолу (14 проти 50% у групі стандартної терапії).

Через 48 год у пацієнтів, які отримували триметоприм або ТМП/СМК, спостерігалася 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 загальних змін у будь-якому із зазначених параметрів виявлено не було. У групі ТМП/СМК або триметоприму трапився один смертельний випадок унаслідок ГРДС (4,5%). Середня тривалість госпіталізації хворих, які вижили (n=21), становила 9 днів. У пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію, було зафіксовано 7 летальних випадків через ГРДС (32%); середня тривалість госпіталізації досягла 22 днів.

Таким чином, пацієнти з тяжким перебігом COVID-19, які додатково до стандартної терапії отримували ТМП/СМК або триметоприм, мали кращі результати лікування, а саме: зниження смертності (4,5 проти 32% відповідно; p=0,022); потреба у вентиляційній підтримці (3 проти 16 пацієнтів; p<0,001) та тривалість госпіталізації (середнє значення: 9 проти 22 днів; p<0,001). Клінічні параметри покращилися протягом 48 год після початку призначення ко-тримоксазолу або триметоприму (SpO2/FiO2; p<0,001; С-реактивний білок; p=0,002).

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

R. Syed et al. Improved outcomes with Trimethoprim or Cotrimoxazole in patients with severe COVID-19: A District Hospital experience

Ко-тримоксазол як ад'ювантна терапія пацієнтів із критичним перебігом COVID-19

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол, або ТМП/СМК) є потужним антибіотиком широкого спектру дії з протигрибковою та протипротозойною активністю. Обґрунтованим використанням ко-тримоксазолу при COVID-19 є його протизапальна та імунomodulatory дія, які підтверджені в багатьох дослідженнях.

Дослідження ARROW показало нижчі концентрації маркерів запалення, таких як С-реактивний білок (СРБ) та інтерлейкін 6 (ІЛ-6) при тривалій профілактиці ко-тримоксазолом. ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) відіграють важливу роль у патогенезі летальності внаслідок COVID-19. Ко-тримоксазол також знижує рівень ФНП-α. Результати деяких досліджень свідчать і про збільшення кількості лімфоцитів протягом короткої та тривалої терапії ко-тримоксазолом. Це також важливо, оскільки лімфопенія пов'язана з несприятливими наслідками при COVID-19. Окислювальний стрес, що є важливим аспектом у так званому цитокіновому штормі, також зменшується під впливом ко-тримоксазолу.

Крім того, ко-тримоксазол запобігає вторинним інфекціям.

Цей перевірений часом препарат добре переноситься пацієнтами при одночасному призначенні фолієвої кислоти. Отже, використання ко-тримоксазолу у хворих із критичним перебігом COVID-19 можна вважати доцільним.

O. Choudhary, S. Spalgis, U. Ojha. Cotrimoxazole as adjuvant therapy in critical ill COVID19 patients. *ijidhealth*

Триметоприм/сульфаметоксазол проти ванкомицину в лікуванні нозокоміальної / вентилятор-асоційованої пневмонії, спричиненої MRSA: дослідження за типом «випадок-контроль»

Мета. Терапевтичні можливості в лікуванні пневмонії, спричиненої MRSA, на сьогодні обмежені. ТМП/СМК, завдяки своїй бактерицидній активності проти MRSA, наявності лікарських форм для перорального та парентерального застосування та хорошему проникненню в легенеvu тканину, є перспективним терапевтичним засобом. Метою дослідження було порівняти ефективність і безпеку ТМП/СМК і ванкомицину в лікуванні нозокоміальної / вентилятор-асоційованої MRSA-пневмонії.

Методи. Ретроспективне дослідження проводилося за типом «випадок-контроль». До нього було залучено всіх дорослих пацієнтів із діагнозом MRSA-пневмонія, госпіталізованих до лікарні Бейлінсона протягом 2010-2015 рр., які отримували лікування або ванкомицином, або ТМП/СМК. Первинними результатами були смертність від усіх причин через 30 днів та клінічна невдача в кінці лікування.

Результати. 42 пацієнти з MRSA-пневмонією приймали ТМП/СМК, 39 – ванкомицин. Істотних відмінностей у вихідних характеристиках між групами не було. У групі ванкомицину спостерігалася значно вища за групу ТМП/СМК смертність протягом 30 днів (13/24 (54,1%) проти 4/24 (16,7%) відповідно; p<0,05). Також хворі з групи ванкомицину мали вищі показники клінічної невдачі (59 проти 35,7% відповідно; p<0,05). Рівень побічних ефектів в обох групах був порівняним.

Висновки. ТМП/СМК виявився ефективнішим за ванкомицин у терапії госпітальної пневмонії, спричиненої MRSA. Для оцінки цих результатів необхідне масштабне рандомізоване контрольоване дослідження.

Noa Eliakim-Raz, Moran Hellerman, Dafna Yahav et al. Trimethoprim/sulfamethoxazole versus vancomycin in the treatment of healthcare/ventilator-associated MRSA pneumonia: a case-control study, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*

Триметоприм/сульфаметоксазол у лікуванні інфекцій, спричинених карбапенем-резистентними *Enterobacteriaceae*

Дані вже опублікованих досліджень свідчать на користь використання комбінованої терапії проти резистентних до карбапенему ентеробактерій (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE). У цих випадках застосовували тигециклін, поліміксини, карбапенеми та аміноглікозиди [2].

ТМП/СМК є препаратом із відомою CRE-активністю. Триметоприм і сульфаметоксазол разом пригнічують вироблення тетрагідрофолієвої кислоти.

Для оцінки використання ТМП/СМК при CRE-інфекціях був проведений ретроспективний огляд показників усіх пацієнтів, які отримували принаймні 48-годинне лікування ТМП/СМК у Центрі третинної медичної допомоги у Філадельфії (США) з 1 січня 2010 по 31 грудня 2017 року.

Були зібрані такі дані: демографічні показники пацієнтів, супутні захворювання, вогнище інфекції, супутня протимікробна терапія та дані культурального дослідження. Основними результатами були клінічне та мікробіологічне одужання. Вторинні кінцеві точки включали 30-денну смертність, смертність від інфекції, загальну тривалість перебування в лікарні та тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ).

У когорті із 7 пацієнтів середній вік становив 52 роки, чоловіків було 71%, а медіана індексу коморбідності Чарлсона (ICH) дорівнювала 3. Більшість (86%) приймали протимікробні препарати в попередні 30 днів, і лише 1 хворий – карбапенем. В 1 пацієнта в анамнезі були мультирезистентні інфекції, 5 (71%) пацієнтів мали попередню госпіталізацію за минулий рік. Проте в більшості пацієнтів цієї когорти не було серйозних інфекцій, які б потребували госпіталізації (29%) або ШВЛ (14%).

CRE-ізоляти отримували з легень (2), крові (2), ділянки хірургічного втручання (1) та сечі (2). 6 пацієнтів мали подальшу госпіталізацію; 2 пацієнти були госпіталізовані з рецидивами CRE-інфекції.

У цій невеликій когорті хворих монотерапію ТМП/СМК застосовували частіше, ніж комбіновану терапію (79 проти 21% відповідно). Один пацієнт отримував комбіновану терапію з меропенемом і колістиметатом натрію, один – з карбапенемом. Комбінована терапія не мала переваг у зменшенні летальності.

Опубліковані дані свідчать про високий рівень смертності від CRE-інфекцій – від 40 до 50%. У когорті цього дослідження показники клінічного та мікробіологічного одужання були несподівано високими – 88 та 100% відповідно.

Медіана тривалості перебування в стаціонарі становила 14 днів, тривалість госпіталізації через інфекцію – 20 днів, а перебування у ВІТ – 25 днів. Жоден пацієнт у когорті не помер протягом 30 днів. У 3 хворих було виявлено рецидив, і 2 з них згодом були інфіковані збудниками, стійкими до ТМП/СМК. Рецидив виявлено в пацієнтів первинним вогнищем інфекції в легенях та крові. Жоден пацієнт із первинною інфекцією сечових шляхів або в місці хірургічних втручань не мав рецидивуючої інфекції.

ТМП/СМК може відігравати певну роль у лікуванні CRE-інфекцій, коли терапевтичні можливості обмежені. Однак не можна ігнорувати виявлені рецидиви у хворих із пневмоніями та інфекціями крові. Потрібні подальші дослідження, щоб оцінити, чи корисний ТМП/СМК для певних груп пацієнтів і вогнищ інфекції.

Aiman Bandali & Tiffany E. Bias (2019): Trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) infections, *Infectious Diseases*

БІСЕПТОЛ®

сульфаметоксазол + триметоприм
(ко-тримоксазол)



Синергізм
протибактеріальної 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



Включено до Орієнтовного переліку життєво необхідних ліків ВООЗ?

СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ
+
ТРИМЕТОПРИМ

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

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

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

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БІСЕПТОЛ®.
Склад. Діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм (co-trimoxazole): 3 таб. 120 мг містить сульфаметоксазолу 120 мг, триметоприму 20 мг; 1 таб. 480 мг містить сульфаметоксазолу 480 мг, триметоприму 80 мг. **Фармакологічні властивості.** Комбінований препарат бактерицидної дії. Сполучення компонентів, що діє на один ланцюг біохімічних ланцюжків, призводить до синергічного протибактеріального дії та повільнішого розвитку нечутливості бактерій. **Показання.** Гострий і хронічний бронхіт, бронхієктازی, пневмонія (у тому числі спричинена Pn, сагіті), фарингіт, ангіна при інфекції, спричинені β-гемолітичними стрептококками 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 мандаринок, гострий і хронічний остеомиєліт, бруцельоз, нозодод, актиномікоз, тоссоплазмоз, підвінково-мембранний блісткозит, **Протипаразитарна.** Підвищена чутливість до триметоприму, сульфаметоксазолу та інших компонентів препарату. Гострий гепатит, порушення функцій печінки, тяжка печінкова недостатність. Захворювання крові. Також низька ефективність, пов'язана з недостатньою кількістю еритроцитів менше 15 мільярдів. Препарат протипаразитарний, не призводить курсу хіміотерапії. Препарат не можна призначати у комбінації з дофетилідом. **Спосіб застосування та дози.** Дозування залежить від віку пацієнта. Значення початкової дози становить 2 таб. Бісептолу® 480 мг або 3 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу (раніше та ввечері) після їди, заповнити великою кількістю рідини. При тяжких інфекціях можна призначати вищу дозу до 3 таб. Бісептолу® 480 мг або 12 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії тривалість 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 гонорей, має становити щонайменше 5 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Тривалий курс лікування може бути достатнім для жінок з мезозаданим гострим циститом. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5-7 днів. При неусвідомленій гонорей можливий одноразовий 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 застосовують 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 рецептом. **Виробник:** АТ «Адамед», Фірма, прп. Марш. Дж. Плітздорфска, 5 95-200, Паб'єнці, Польща. **РІЛ:** UA/5027/01/01, UA/5027/01/02 від 15.08.2016. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®. **ВІ-01-0520.** 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®. 2. https://www.who.int/medicines/news/2017/2017_essential_meds-list/en/ **Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.**

ADAMED
Для Родини

