

КО-ТРИМОКСАЗОЛ

1. Ко – тримоксазол.

2. Апо-Сульфатрим, Бактрим, Бактрим форте, Берлоцид, Берлоцид 240, Бикотрим, Бисептин, Бисептол, Гросептол, Двасептол, Дуо-Септол, Ко – тримоксазол, Ко – тримоксазол – ICN, Ко – тримоксазол – Акри, Ко – тримоксазол – Биосинтез, Ко – тримоксазол – Ривофарм, Ко – тримоксазол – Тева, Ко – тримоксазол – 480, Котрифарм, Ориприм, Ранкотрим, Септрин, Суметролим, Циплин.

3. Средства для профилактики и лечения инфекций (Антибактериальные средства).

4. Ко-тримоксазол является бактерицидным препаратом широкого спектра действия, активен в отношении следующих микроорганизмов: стрептококки (гемолитические стрептококки более чувствительны к пенициллину), стафилококк, пневмококк, менингококк, гонококк, кишечная палочка (включая энтеротоксигенные штаммы), сальмонеллы (включая *S.typhi* и *paratyphi*), холерный вибрион, сибиреязвенная палочка, *Haemophilus influenzae* (включая ампициллин-устойчивые штаммы), листерии, норкардия, *Bordetella pertussis*, энтерококк, клебсиеллы, протей, клостридии, пастереллы (в том числе возбудитель туляремии), бруцеллы, микобактерии лепры, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Legionella pneumophila*, *Providencia*, некоторые виды *Pseudomonas* (кроме *Ps.aeruginosa*), *Serratia marcescens*, *Shigella (flexneri u sonnei)*, *Yersinia*, *Morganella*, *Pneumocystis carini*; возбудителей трахомы, пситтакоза, орнитоза, пахового лимфогранулематоза; простейших: плазмодии малярии, токсоплазмы, патогенные грибы, актиномицеты, кокцидии, гистоплазмы, лейшмани.

Устойчивы к препарату: коринебактерии, синегнойная палочка, микобактерии туберкулеза, спирохеты, лептоспиры, вирусы.

5. Уровень убедительности доказательств А. Доказана высокая эффективность при внебольничных инфекционных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящего тракта, кишечных инфекциях, эффективен для профилактики пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных. Уровень убедительности доказательств В для применения при пневмоцистной пневмонии при иммунодефиците.

6. Цена за 1 таблетку (480 мг) от 0,54 до 1,99 руб.[1]; за 1 таблетку (120 мг) от 0,41 до 0,78 руб.[2].

7. Комбинированный антимикробный препарат, состоящий из сульфаметоксазола и триметоприма. Сульфаметоксазол нарушает синтез дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках. Триметоприм потенцирует действие сульфаметоксазола, нарушая восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую - активную форму фолиевой кислоты, ответственную за белковый обмен и деление микробной клетки.

Оба компонента быстро и почти полностью абсорбируются в кишечнике. C_{max} в крови достигается через 1-4 часа, антибактериальная концентрация сохраняется в течение 7 ч; спустя 24 ч после однократного приема в плазме определяются небольшие количества. Равновесная концентрация в плазме регистрируется через 2-3 дня. 44% триметоприма и 70% сульфаметоксазола находятся в связанном с белками состоянии. Оба вещества биотрансформируются в печени (ацелирование, глюкуронирование) с образованием неактивных метаболитов; равномерно распределяются в организме; проходят через гистогематические барьеры, создают в легких и моче концентрации, превышающие содержание в плазме. В меньшей степени накапливаются в бронхиальном секрете, влагалищных выделениях, секрете и ткани предстательной железы, жидкости среднего уха, спинномозговой жидкости, в желчи, костях, слюне, водянистой влаге глаза, грудном молоке, интерстициальной жидкости. Имеют одинаковую скорость элиминации, $T_{1/2}$ – 10-11 ч. У детей $T_{1/2}$ существенно меньше, чем у взрослых и зависит от возраста: до 1 года – 7-8 ч, 1-10 лет – 5-6 ч. У пожилых и пациентов с нарушением функции почек $T_{1/2}$ увеличивается. Выводятся почками в форме метаболитов и в неизменном виде (50-70% триметоприма и 10-30% сульфаметоксазола) посредством гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции.

8. Уретрит, цистит, пиелит, пиелонефрит, простатит, гонорея (мужская и женская), пневмония, пневмоцистная пневмония, воспаление среднего уха, синусит; брюшной тиф, паратиф, сальмонеллезоносительство, холера и дизентерия; пиодермия, абсцессы и раневые инфекции, остеомиелит, бруцеллез (острый), септицемия, сепсис, менингит, остеоартикулярные инфекции.

9. Гиперчувствительность, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, апластическая анемия, агранулоцитоз, дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, беременность, лактация, B_{12} -дефицитная анемия, детский возраст (до 2-мес – для перорального, до 6 лет – для парентерального введения), гипербилирубинемия у детей.

10. Микробиологические критерии имеют значение для прогноза клинической эффективности, поэтому перед применением антибиотика определяют чувствительность к нему выделенных возбудителей.

Клинические: ранние (1 – 2 суток) – субъективная оценка больного о результатах лечения, температурная реакция; поздние – подтверждение эрадикации возбудителя, лабораторные и инструментальные подтверждения выздоровления.

11. Внутрь: взрослым и детям старше 12 лет: таблетка удвоенной дозировки (160 мг триметоприма + 800 мг сульфаметоксазола = 960 мг) или 2 таблетки для взрослых (480 мг) два раза в день. Детям младше 12 лет: 6–12 лет: 10 мл суспензия для детей (480 мг) или таблетка для взрослых два раза в день; 6 мес–5 лет: 5 мл суспензия для детей (120 мг); 6 недель–5 месяцев: 2,5 мл суспензии для детей (60 мг).

Внутривенно: перед введением препарат необходимо растворить в следующих пропорциях: 1 ампула с 5 мл раствора для инфузий на 125 мл, 2 ампулы (10 мл) на 250 мл, 3 ампулы (15 мл) на 500 мл инфузионного раствора. Растворение препарата должно производиться непосредственно перед его введением. В случае появления помутнения или кристаллизации раствора до или во время инфузии смесь считается непригодной для употребления; введение препарата следует прекратить немедленно.

Ко-тримоксазол для инфузий при растворении по схеме, указанной выше, совместим со следующими растворителями: декстроза для внутривенных инфузий 5% и 10%; левулоза для внутривенных инфузий 5%; хлористый натрий для внутривенных инфузий 0,9%; смесь 0.18% хлористого натрия и 4% декстрозы для внутривенных инфузий; 6% декстран 70 для внутривенных инфузий в 5% декстрозе или в физиологическом растворе; 10% декстран 40 для внутривенных инфузий в 5% декстрозе или в физиологическом растворе, растворе Рингера для инъекций.

Продолжительность внутривенного введения составляет примерно 1-1,5 ч (должна согласовываться с потребностями больного в жидкости: когда необходимо ограничение в объеме вводимой жидкости, ко-тримоксазол для инфузий может вводиться в более высоких концентрациях - одна 5 мл ампула в 50-75 мл 5% раствора декстрозы в воде.

Внутривенное введение: Взрослые и дети старше 12 лет: 2 ампулы (10 мл) каждые 12 ч. Дети младше 12 лет: Рекомендованная суточная доза составляет примерно 6 мг/кг триметоприма и 30 мг/кг сульфаметоксазола, назначаемая двумя равными дробными дозами. У детей в возрасте: 6-12 лет: 5 мл каждые 12 ч; 6 мес-5 лет: 2,5 мл каждые 12 ч; 6 недель-5 мес: 1,25 мл каждые 12 ч. При тяжелых инфекциях во всех возрастных группах доза может быть увеличена на 50%. Лечение следует продолжать до тех пор, пока у больных в течение 2 дней не будут наблюдаться симптомы заболевания (в большинстве случаев не менее 5 дней). При возможности переходят на пероральную терапию, особенно, в тех случаях, когда требуется длительное лечение.

Внутримышечное введение: Взрослые и дети старше 12 лет: 1 ампула (3 мл) каждые 12 ч, дети 6-12 лет: 1/2 ампулы (1,5 мл) каждые 12 ч (6 мг/кг триметоприма и 30 мг/кг сульфаметоксазола в сутки). Ко-тримоксазол для внутримышечных инъекций не назначается детям младше 6 лет из-за небольшой мышечной массы. Может возникнуть необходимость небольшого изменения дозировки при лечении детей, вес которых приближается к верхней границе нормы для их возраста и роста. Обычно стандартная дозировка не назначается более 5 дней подряд. При тяжелых инфекциях во всех возрастных группах суточная доза увеличивается на 50% и вводится дробными дозами 2 или 3 раза в день. Больше увеличение суточной дозы не рекомендуется. Максимальная суточная доза препарата не должна вводиться более 3 дней подряд.

Пневмоцистная пневмония: 20 мг/кг триметоприма и 100 мг/кг сульфаметоксазола в сутки, разделенные на два или более введения. По возможности скорее следует переходить на пероральную терапию. Общая длительность лечения около 2 недель. Для достижения максимальной эффективности постоянная концентрация триметоприма в плазме или сыворотке крови должна поддерживаться на уровне 5 мкг/мл или выше. При данном заболевании ко-тримоксазол внутримышечно не назначается из-за невозможности введения объема жидкости, содержащей требуемую дозу.

Острый бруцеллез: первоначально используют более высокую дозу по сравнению со стандартной (предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение). Лечение следует продолжать в течение по крайней мере 4 недель; благоприятный эффект могут дать повторные курсы.

Малярия, вызываемая *P.falciparum*: в качестве альтернативы пероральному приему, могут назначаться внутривенные инфузии (4 ампулы 2 раза в день) на протяжении 2 дней. Детям потребуется соответственно сниженная доза. Для достижения более высоких концентраций в спинно-мозговой жидкости препарат вводится внутривенно (4 ампулы в 200 мл растворителя). Длительность инфузии составляет около 60 мин, кратность - 2 раза в день.

12. Анорексия, тошнота, рвота, слабость, боли в животе, головная боль, сонливость, гематурия и кристаллурия. Лечение: промывание желудка, введение жидкости, коррекция электролитных нарушений. При необходимости – гемодиализ.

13. При длительных (свыше месяца) курсах лечения необходимы регулярные анализы крови, поскольку существует вероятность возникновения гематологических изменений (чаще всего клинически асимптомных). Эти изменения могут быть обратимы при назначении фолиевой кислоты (3-6 мг/сут.), что существенно не нарушает антимикробной активности препарата; при этом необходим контроль состояния печени и почек.

14. При клиренсе креатинина свыше 25 мл/мин используют стандартную дозу; 15-25 мл/мин можно использовать стандартную дозу в течение максимум 3 дней, затем половину стандартной дозы. При клиренсе креатинина менее 15 мл/мин лечение допустимо, если проводится гемодиализ (можно назначать половину стандартной дозы). Желательно определять концентрацию сульфаметоксазола в плазме каждые 2-3 дня непосредственно перед очередным вливанием. Если концентрация сульфаметоксазола превышает 150 мкг/мл, лечение должно быть прервано до тех пор, пока она не снизится ниже 120 мкг/мл. Особая осторожность должна проявляться при лечении пожилых больных или больных с подозрением на исходную нехватку фолатов. Назначение фолиевой кислоты целесообразно также при длительном лечении высокими дозами препарата. Для профилактики кристаллурии рекомендуется поддерживать достаточный объем выделяемой мочи. Вероятность токсических и аллергических осложнений сульфаниламидов значительно увеличивается при снижении фильтрационной функции почек. Нецелесообразно также на фоне лечения употреблять пищевые продукты, содержащие в больших количествах пара – аминокислоту - зеленые части растений (цветная капуста, шпинат, морковь, помидоры, бобы).

С осторожностью препарат используют при возможном дефиците фолиевой кислоты (в том числе у пожилых, больных хроническим алкоголизмом, при синдроме мальабсорбции – в этих случаях при пониженной массе тела показано дополнительное назначение фолиевой кислоты), отягощенном аллергологическом анамнезе, бронхитальной астме, нарушениях функции печени и щитовидной железы.

Риск развития побочных эффектов значительно выше у больных СПИДом. Одновременное назначение фолиевой кислоты ВИЧ-инфицированным пациентам повышает вероятность развития резистентности к сульфаниламидам у штаммов *Pneumocystis carinii*.

15. Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, анорексия), холестаза, повышение активности "печеночных" трансаминаз, псевдомембранозный энтероколит, гепатонекроз; кожно-аллергические реакции (лихорадка, миокардит, зуд, фотосенсибилизация, сыпь), нейтропения, тромбоцитопения, полиморфная буллезная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). При внутривенном введении больших доз препарата больным с сердечно-легочными заболеваниями - возможны: перегрузка объемом, тромбоз вен (в месте венопункции), боль в месте инъекции, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, уремия. При приеме сульфаметоксазола - полиурия, гипогликемия, нарушение функции внешнего дыхания (бронхоспазм).

16. Одновременное назначение пириметамина для профилактики малярии (в дозах, превышающих 25 мг/нед) может привести к развитию мегалобластной (фолиеводефицитной) анемии. У пожилых больных, одновременно принимающих диуретики (чаще тиазиды), увеличивается риск развития тромбоцитопении. Увеличивает антикоагулянтную активность непрямых антикоагулянтов, снижает интенсивность печеночного метаболизма дифенина и удлиняет его $T_{1/2}$ на 39%. Одновременное применение с рифампицином примерно через неделю приводит к сокращению $T_{1/2}$ триметоприма. Снижают эффективность одновременный прием препаратов, в процессе метаболизма которых образуется пара – аминокислота - новокаин, новокаинамид. Поскольку химическая структура сульфаметоксазола схожа с диуретиками (тиазиды и другие), пероральными гипогликемическими препаратами (глибенкламид), между ними возможно развитие перекрестной аллергии.

17. Не применяется.

18. При патологии почек назначается под контролем врача, с осторожностью. Строго придерживаться схемы назначения препарата. При появлении сыпи, кашля, артралгии и других симптомов прием следует немедленно прекратить и обратиться к врачу. Рекомендуется обильное щелочное питье (2-3 л жидкости в сутки).

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Таблетки (блистеры) 120, 400, 960 мг/80 мг; сироп (флаконы) 240 мг/5 мл – 50, 100 мл; сироп (флаконы) 30 мг/мл – 100 мл; таблетки 800 мг/160 мг; суспензия для приема внутрь (флаконы) 240 мг/5 мл – 50, 60, 80, 100, 120 мл; таблетки 480 мг; суспензия оральная для детей (флаконы) 240 мг/5 мл – 50, 100 мл; раствор для внутривенного введения (ампулы) 400 мг/80 мг – 5 мл; таблетки для детей 100 мг/20 мг.

Фирмы: Apotex Inc., Канада; F.Hoffmann - La Roche Ltd., Швейцария; F.Hoffmann La Roche Ltd. Manufactured by Roche Fontenay, Франция; Berlin – Chemie AG, Германия; Berlin – Chemie AG/Menarini Group, Германия; Agio Pharmaceuticals Ltd, Индия; Natur Produkt, Франция; Polfa, Warsaw Pharmaceutical Works, Польша; Terpol Pharmaceutical Works SA, Польша; Polfa in Pabianice Pharmaceutical works, Польша; Grodziskie Mazovezkie, Польша; Шелковский витаминный завод ОАО, Россия; ICN Polfa Rzeszow A.S., Польша; Акрихин ХФК ОАО, Россия; Ай Си

Эн-Лексредства ОАО Курск, Россия; Биосинтез ОАО, Пенза, Россия; Creat Laboratoires., Франция; Pharmamed Ltd, Мальта; Cadila Healthcare Pvt Ltd, Индия; Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия; Glaxo – Wellcome Operations, Великобритания; Egis SA, Венгрия; Cipla Ltd, Индия.

21. Список Б. Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.