

# ბაქტრიმი®

სულფამეტოქსაზოლი + ტრიმეტოპრიმი

---

## შემაღვსელობა

*აქტიური ნივთიერებები:*

ტრიმეტოპრიმი (TM) და სულფამეტოქსაზოლი (SMZ). ამ ორი აქტიური ნივთიერების კომბინაციას ეწოდება კო-ტრიმოქსაზოლი.

*შემაღვსებლები:*

*ბაქტრიმის ტაბლეტები:*

შემაღვსებლები ტაბლეტებისათვის

*ტაბლეტები ბაქტრიმი-ფორტე:*

შემაღვსებლები ტაბლეტებისათვის

*ბაქტრიმის სიროფი ბავშვებისათვის:*

არომატიზატორები: ეთილ ვანილინი, ვანილინი და სხვა; კონსერვანტები: E216, E218; შემაღვსებლები სუსპენზიისათვის.

**ფარმაკოლოგიური ფორმა და ერთეულში აქტიური ნივთიერების რაოდენობა**

*ბაქტრიმის ტაბლეტები:*

თეთრი, გამყოფი ხაზის მქონე, ტაბლეტები, 80 მგ TM და 400 მგ SMZ.

*ტაბლეტები ბაქტრიმი ფორტე:*

ბეჟი და თეთრი, გამყოფი ხაზის მქონე ტაბლეტები, 160 მგ TM და 800 მგ SMZ.

*ბაქტრიმის სიროფი ბავშვებისათვის:*

პერორალურად მისარები სუსპენზია, 40 მგ TM და 200 მგ SMZ/5 მლ.

## ჩვენებები და გამოყენება

კო-ტრიმოქსაზოლის მიმართ მგრძობიარე მიკროორგანიზმებით გამოწვეული ინფექციები, როგორცაა:

ზედა და ქვედა სასუნთქი გზების და ყურის ინფექციები: ქრონიკული ბრონქიტის გამწვავება, ბრონქოექტაზი, პნევმონია (*Pneumocystis carinii*-თ გამოწვეული პნევმონიის ჩათვლით), სინუსუტი, შუა ოტიტი.

შარდსასქესო ტრაქტის ინფექციები: მწვავე და ქრონიკული ცისტიტი, პიელონეფრიტი, ურეთრიტი, პროსტატიტი.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ინფექციები, მათ შორის ტიფი და პარატიფი (ქრონიკული მტარებლების მკურნალობის ჩათვლით) და ქოლერა (წყლით და ელექტროლიტებთ შევსების მკურნალობის ნპარალელურად).

მიკროორგანიზმებით გამოწვეული სხვადასხვა ინფექციები ორგანიზმის მომატებული სენსიტიურობის გამო: მწვავე ბრუცელოზი, ნოკარდიოზი, მიცეტომა (გარდა იმ შემთხვევებისა, რომლებიც გამოწვეულია ჭეშმარიტი სოკოებით), სამხრეთამერიკული ბლასტომიკოზი, (*Paracoccidioides brasiliensis*).

ოსტეომიელიტის დროს, როგორც ბოლო რიგის პრეპარატი (ანუ როდესაც ვანკომიცინი უკუნაჩვენებია), მულტირეზისტენტული მიკროორგანიზმების შემთხვევაში, რომლებმაც გამოავლინეს სენსიტიურობა კო-ტრიმოქსაზოლის მიმართ.

აუცილებელია დაცული იქნას ოფიციალური რეკომენდაციები ანტიბიოტიკებთან დაკავშირებით, განსაკუთრებით ის რეკომენდაციები, რომლებიც მიმართულია ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის ჩამოყალიბების წინააღმდეგ.

## დოზირება და მიღების წესი

### სტანდარტული დოზირება

ბაქტერიმი მიიღება ყოველ 12 საათში ერთჯერ. ზრდასრულებისათვის და 12 წელზე უფროსი ასაკის ბავშვებისათვის ჩვეულებრივ განკუთვნილია ტაბლეტები ან ტაბლეტები-ფორტე, ხოლო 12 წელზე უმცროსი ასაკის ბავშვებში გამოიყენება სიროფი ბავშვებისათვის.

### ცხრილი 1. სტანდარტული დოზირება ზრდასრულთათვის და 12 წელზე უფროსი ასაკის ბავშვებისათვის

	ტაბლეტები		ტაბლეტები ფორტე	
	დილა	სალამო	დილა	სალამო
სტანდარტული დოზირება	2	2	1	1
მინიმალური დოზა და დოზა ხანგრძლივი მკურნალობისათვის (14 დღეზე მეტი)	1	1	½	½
მაღალი დოზა (მძიმე შემთხვევებში)	3	3	1 ½	1 ½

**ცხრილი 2. ჩვეული დოზა 12 წლამდე ასაკის ბავშვებისათვის**

	სიროფი საზომი კოფების რაოდენობა - ყოველ 12 საათში ერთჯერ
6 კვირიდან 5 თვემდე	½ (2,5 მლ)
6 თვიდან 5 წლამდე	1 (5 მლ)
6 წლიდან 12 წლამდე	2 (10 მლ)

ცხრილში 2 მოყვანილი პედიატრიული დოზები არის დაახლოებით ექვივალენტური სადღეღამისო დოზისა, რომელიც შეადგენს 6 მგ TM და 30 მგ SMZ ყოველ კილოგრამ სხეულის წონაზე. მძიმე იმფექციების შემთხვევაში ბავშვების დოზირება შეიძლება გაიზარდოს 50%-ით.

**დოზირება განსაკუთრებული შემთხვევების დროს**

საშარდე გზების გართულების გარეშე მწვავე ინფექციები

ქალებში საშარდე გზების გართულების გარეშემწვავე ინფექციებით რეკომენდებულია 2-3 ფორტე ტაბლეტის ერთჯერადი მიღება. შეძლებისდაგვარად ისინი უნდა მივიღოთ საღამოს ჭამის შემდეგ, ან ძილის წინ.

Pneumocystis carinii -თ გამონეული პნევმონია

20 მგ-მდე TM და 100 მგ-მდე SMZ კვ წონაზე დღეში, გაყოფილი თანაბარ დოზებად, ყოველ 6 საათში ერთხელ 14 დღის განმავლობაში.

ცხრილში 3 მოყვანილია დოზირების ზედა ზღვარი სხეულის წონის მიხედვით *Pneumocystis carinii* -თ გამონეული პნევმონიის მქონე პაციენტებში.

**Table 3**

სხეულის წონა	დოზა ყოველ 6 საათში ერთჯერ		
	სიროფი კოვზების რაოდენობა	საზომი	ტაბლეტები
8	1 (5 მლ)	-	-
16	2 (10 მლ)	1	-
24	3 (15 მლ)	1 ½	-
32	4 (20 მლ)	2	1
40	5 (25 მლ)	2 ½	-
48	6 (30 მლ)	3	1 ½

64	8 (40 მლ)	4	2
80	10 (50 მლ)	5	2 ½

*Pneumocystis carinii* პნევმონიის პროფილაქტიკური ზომები

*Pneumocystis carinii* -ით გმონვეული პნევმონიის პროფილაქტიკისათვის რეკომენდებული დოზა მოზარდებსა და ზრდასრულებში არის ბაქტერიმის 1 ტაბლეტი ფორტეს მიღება კვირაში 3-ჯერ ან 1 სტანდარტული ტაბლეტი დრეში (ორიშესაძლო ვარიანტის შესადარებლად იხ. მახასიათებლები და მოქმედების ეფექტები, კლინიკური ეფექტურობა.)

ბავშვებში *Pneumocystis carinii* -ით გმონვეული პნევმონიის პროფილაქტიკისათვის რეკომენდებული დოზა არის TM-ის 150 mg/m<sup>2</sup> დღეში და SMZ -ის 750 mg/m<sup>2</sup> დღეში ორალურად, რომელიც უნდა იყოფა ორ თანაბარ დღიურ დოზად კვირაში რომელიმე 3 დღის მიყოლებით. დღის მაქსიმალური დოზა არ უნდა აღარბედეს TM-ის 320 mg და SMZ -ის 1600.

ქვემოთმოყვანილი ცხრილი არის ზოგადი გაიდლაინი რეკომენდებული დოზის მისაღწევად სხეული ფართობის მონაცემზე დაყრდნობით (BSA), ბავშვებში *Pneumocystis carinii* -ით გმონვეული პნევმონიის პროფილაქტიკისათვის.

**ცხრილი 4**

სხეულის ფართობი (მ <sup>2</sup> )	ზედაპირის	12-საათიანი ინტერვალით მისაღები დოზები	
		საზომი კოვზი (მლ)	ტაბლეტი
0,26		½ (2,5 მლ)	

0,53	1 (5 მლ)	1/2
1,06	2 (10 მლ)	1

ოპტიმალური პროფილაქტიკური დოზა დადგენილი არ არის

ნოკარდიოზის მქონე პაციენტები

ნოკარდიოზის დიაგნოზის მქონე მოზრდილებისათვის რეკომენდებული 3-4 ფორტე ტაბლეთი დღეში 3 თვის განმავლობაში მაინც. დოზის კორექცია უნდა მოხდეს პაციენტის ასაკის, სხეულის წონის, თირკმელების ფუნქციისა და დაავადების სიმძიმის მიხედვით. ხანდახან მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენს 18 თვეს.

პაციენტები თირკმელების ფუნქციის დარღვევით

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითების დროს რეკომენდებული დოზები

**ცხრილი 5**

კრეატინინის კლირენსი	რეკომენდებული დოზირება
>30 მლ/წთ	სტანდარტული დოზირება
15-30 მლ/წთ	სტანდარტული დოზირების განახევრება
<15 მლ/წთ	გამოყენება რეკომენდებული არ არის

**ჰემოდიალიზზე მყოფი პაციენტები**

პრეპარატის ჩვეული დატვირთვის დოზის მიღების მერე, მომდევნო დოზები უნდა შეადგენდნენ სტანდარტული დოზის ნახევარს ან მესამედს და დანიშნული იყოს ყოველ 24-48 საათში. უნდა ხორციელდებოდეს შრატში მედიკამენტის კონცენტრაციის მონიტორინგი და დოზის შესაბამისად რეგულირება.

**მიღების მეთოდი და ხანგრძლივობა**

ბაქტერიის მიღება უმჯობესია საკვების მიღების შემდეგ, დიდი რაოდენობით სითხესთან ერთად. მწვავე ინფექციების შემთხვევაში ბაქტერიით პერორალური მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს 5 დღე მაინც.

### უკუჩვენებები

- მომატებული მგრძობელობა აქტიური ნივთიერებების მიმართ, სულფონამიდების ან ტრიმეტოპრიმის, ან რომელიმე შემავსებლის მიმართ
- ღვიძლის პარენქიმის გამოხატული დაზიანებები
- თირკმლის ფუნქციის მძიმე დაქვეითება (კრეატინინის კლირენსი <15 მლ/წთ), თუ არ არის პლაზმაში TM და SMZ კონცენტრაციის რეგულარული განსაზღვრის შესაძლებლობა
- ფოლიუმის მუავას დეფიციტით განპირობებული მეგალობლასტური ანემია
- უმწიფარ ჩვილებში და ახალშობილებში გამოყენება სიცოცხლის პირველი 6 კვირის მანძილზე, რადგან ეს ზრდის ბირთვული სიყვითლის განვითარების რისკს
- ორსულობის ბოლო ტრიმესტრში გამოყენება (იხ. ორსულობა და ძუძუთი კვება)
- კომბინაცია დოფეტილიდთან (იხ. ურთიერთქმედება).

### გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

ბაქტერიი სიფრთხილით უნდა გამოვიყენოთ პაციენტებში, რომელთაც ანამნეზში აღენიშნებათ ალერგია ან ბრონქული ასთმის დიაგნოზი.

ასაკოვან პაციენტებში მძიმე გვერდითი მოვლენების განვითარების რისკი მომატებულია, თუმცა დამოკიდებულია დოზაზე და მკურნალობის ხანგრძლივობაზე. ასეთივე რისკია პაციენტებში გართულებული მდგომარეობებით, როგორცაა თირკმლის და/ან ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება, ასევე პაციენტებში, რომლებიც პარალელურად იღებენ სხვა სამედიცინო პროდუქტებს. იშვიათად, მაგრამ აღწერილია ფატალური გამოსავალი ისეთი გვერდითი მოვლენების განვითარებისას, როგორცაა სისხლის დისკრაზიები, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი, ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი (ლაიელის სინდრომი), წამლისმიერი გამონაყარი ეოზინოფილიით და სისტემური სიმპტომებით (DRESS) და ღვიძლის ფულიმინანტური ნეკროზი.

სისხლის სერიოზული დისკრაზიების მქონე პაციენტებს ბაქტერიი უნდა დაენიშნოთ მხოლოდ გამონაკლის შემთხვევებში. პრეპარატი ზოგიერთ შემთხვევაში გამოყენებული იქნა პაციენტებში, რომლებიც ლეიკემიის გამო იღებდნენ ციტოტოქსიურ პრეპარატებს და ამ დროს რაიმე გვერდითი მოვლენა პერიფერიული სისხლის და ძვლის ტვინის მხრივ არ დაფიქსირებულა.

ჰემოლიზის განვითარების რისკის გამო, ბაქტრიმი არ უნდა დაენიშნოს პაციენტებს G6PD დეფიციტით და ზოგიერთი ჰემოგლობინოპათიით (Hb-Zurich, Hb-Cologne), გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც მისი დანიშვნა აბსოლუტურად აუცილებელია. ასეთ შემთხვევაში პრეპარატი უნდა დაინიშნოს მინიმალური დოზებით.

კანზე გამონაყარის გაჩენისთანავე, ან რაიმე სხვა სერიოზული გვერდითი მოვლენის გაჩენისთანავე, პრეპარატის მიღება დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს.

გვერდითი მოვლენების რისკის მინიმუმამდე დაყვანისათვის ბაქტრით მკურნალობის ხანგრძლივობა უნდა იყოს რაც შეიძლება მცირე, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში. თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებისას უნდა მოხდეს დოზის კორექცია დოზირების სპეციალური ინსტრუქციების შესაბამისად (*დოზირება და მიღების წესი*).

მკურნალობის დროს ან მკურნალობის შემდეგ მძიმე, ხანგრძლივი ფაღარათი შეიძლება იყოს ფსევდომემბრანული კოლიტის ამსახველი, რაც დაუყოვნებელ მკურნალობას საჭიროებს. ასეთ შემთხვევებში ბაქტრიმის მიღება უნდა შეწყდეს და დაიწყოს სათანადო დიაგნოსტიკური და სამკურნალო ღონისძიებები (პერორალურად ვანკომიცინის მიღება დოზით 250 მგ დღეში 4-ჯერ). პერიტალტიკის შემასუსტებელი პრეპარატების გამოყენება არ შეიძლება.

თუ ბაქტრიმის მიღება გახანგრძლივებულია, საჭიროა სისხლის საერთო ანალიზის რეგულარული ჩატარება. თუ სისხლის რომელიმე ფორმიანი ელემენტის ნორმაზე დაბალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა, ბაქტრიმის მიღება უნდა შეწყდეს.

ხანგრძლივი მკურნალობისას უნდა ტარდებოდეს შარდისა და თირკმლის ფუნქციის მონიტორინგი, განსაკუთრებით თირკმლის ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტებში.

კრისტალურიის თავიდან აცილების მიზით მკურნალობის პროცესში საჭიროა სითხეების ადექვატური მიღება და ადექვატური დიურეზის არსებობა.

იმის გამო, რომ ბაქტრიმმა, ისევე როგორც სხვა ნტიბიოტიკებმა, შეიძლება შეამციროს ორალური კონტრაცეპტივების ეფექტი, სასურველია ბაქტრით მკურნალობის განმავლობაში კონტრაცეფციის დამატებითი საშუალებების გამოყენება.

ბაქტრით გახანგრძლივებულმა მკურნალობამ შესაძლოა გამოიწვიოს არასენსიტიური მიკროორგანიზმებისა და სოკოების ჭარბი ზრდა. სუპერინფექციის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა იქნას დანყებული სათანადო მკურნალობა.



სიფრთხილვა საჭირო პაციენტებში პორფირიით და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევით.

ხანდაზმულ პაციენტებში, ან თირკმლის ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტებში, შესაძლოა განვითარდეს სისხლის ცვლილებები, რომლებიც ფოლიუმის მუავას დეფიციტზე მიუთითებს. ეს ცვლილებები ალაგდება ფოლიუმის მუავათი მკურნალობისას.

სიფრთხილვა საჭირო ფოლიუმის მუავას დეფიციტის რისკის მქონე პაციენტებში, მაგალითად იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტი იღებს ფენიტოინს ან ფოლიუმის მუავას სხვა ანტაგონისტებს, ასევე არასათანადო კვებისას.

ტრიმეტოპრიმის და მეთოტრექსატის ერთდროული მიღებისას აღწერილია პანციტოპენიის შემთხვევები (*იხ. ურთიერთქმედება*).

ტრიმეტოპრიმი გავლენას ახდენს ფენილალანინის მეტაბოლიზმზე, თუმცა ამას მნიშვნელობა არა აქვს ფენილკეტონურიის მქონე პაციენტებისათვის, რომლებიც სპეციალურ დიეტას იცავენ.

„ნელ აცეტილატორებში“ შესაძლოა სულფონამიდებზე იდიოსინკრაზიის განვითარების მომატებული რისკი არსებობდეს.

### **ურთიერთქმედება**

#### **ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება**

ტრიმეტოპრიმი არის ორგანული კათიონის გადამტანი 2 -ისე (OCT2) ინფიბიტორი და CYP2C8 -ის სუსტი ინფიბიტორი. სულფამეტოქსაზოლი არის CYP2C9-ის სუსტი ინჰიბიტორი.

კო-ტრიმოქსაზოლს შეუძლია დიგოქსინის შრატისმიერი კონცენტრაციების გაზრდა, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში.

კო-ტრიმოქსაზოლის ჩვეულებრივი კლინიკური დოზებით დანიშვნის შემთხვევაში აღინიშნებოდა ფენიტოინის ნახევრადდაშლის პერიოდის 39%-ით გაზრდა და მისი მეტაბოლიტური კლირენსის სიჩქარის 27%-ით შემცირება. კო-ტრიმოქსაზოლის და ფენიტოინის ერთდროული დანიშვნის შემთხვევაში საჭიროა ყურადღება გამახვილდეს ფენიტოინის ტოქსიური მოქმედების გამოვლენის შესაძლებლობაზე.

პაციენტები რომლებიც იღებენ სულფონილურეას დერივატივებს (მაგ.: გლიბენკლამიდი, გლიკლაზიდი, გლიპიზიდი, ქლორპროპამიდი და

ტოლბუტამიდი) ან რეპაგლინიდს, როსიგლიტაზონს ან პიოგლიტაზონს რეგულარულად საჭიროებენ ჰიპოგლიკემიაზე მონიტორინგს.

კო-ტრიმოქსაზოლს შეუძლია ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების ეფექტურობის შემცირება

სულფონამიდები, მათ შორის სულფამეტოქსაზოლი, კონკურირებენ მეტოტრექსატის ცილებთან შეკავშირებაზე და ამცირებენ მეტოტრექსატის თირკმლისმიერ ტრანსპორტს, ამის გამო იზრდება თავისუფალი მეტოტრექსატის კონცენტრაცია სისხლში და მისი სისტემური ეფექტი.

კო-ტრიმოქსაზოლს შეუძლია გავლენა მოახდინოს პერორალური ანტიდიაბეტურ საშუალებების დოზაზე.

ბაქტრიმმა, ისევე როგორც სხვა ანტიბიოტიკებმა, შეიძლება შეამციროს ორალური კონტრაცეპტივების ეფექტი. სასურველია მდებარეობითი სქესის პაციენტებს ბაქტრიმით მკურნალობის განმავლობაში ვურჩიოთ კონტრაცეფციის დამატებითი საშუალებების გამოყენება.

### **აღწერილი ურთიერთქმედება**

ხანდაზმულ პაციენტებში, რომლებიც ერთდროულად იღებენ დიურეზულ საშუალებებს (ძირითადად თიაზიდებს), აღინიშნებოდა პურპურის თანხლებით განვითარებული თრომბოციტოპენიის სიხშირის მომატება

კო-ტრიმოქსაზოლის იმ მედიკამენტებთან ერთად მიღება, რომლებიც მეტაბოლიზდებიან პირდაპირ CYP2C9 მიერ, მაგ. როგორცაა: კუმარინი( ვარფარინი, აცენოკუმაროლი, ფენპროკუმონი), ფენიტონი და სულფონილურეას დერივატივები (გლიბენკლამიდი, გლიკლაზიდი, გლიპიზიდი, ქლორპროპამიდი და ტოლბუტამიდი) ამცირებს ამ წამლების მიმართ ორგანიზმის მედეგობას

პაციენტები რომლებიც მკურნალობენ კუმარინით უნდა იყვნენ მონიტორინგის ქვეშ.

პაციენტებში, რომლებიც თირკმელების გადანერგვის შემდეგ ერთდროულად იყენებდნენ კო-ტრიმოქსაზოლს და ციკლოსპორინს, აღნიშნულია თირკმელების ფუნქციის შექცევადი გაუარესება.

პაციენტებში, რომლებიც ერთდროულად იღებდნენ ტრიმეტოპრიმს და მეტოტრექსატს, აღწერილი იყო პანციტოპენიის შემთხვევები (*იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*). ტრიმეტოპრიმს ახასიათებს დაბალი აფინიტეტი ადამიანის დეჰიდროფოლატრედუქტაზას მიმართ, თუმცა შეუძლია გააძლიეროს მეტოტრექსატის

გვერდითი ეფექტები, განსაკუთრებით სხვა რისკ ფაქტორების არსებობის პირობებში, როგორცაა ხანდაზმული ასაკი, ჰიპოალბუმინემია, თირკმლების ფუნქციის დარღვევა, ძვლის ტვინის რეზერვის შემცირება. აღნიშნული გვერდითი ეფექტების შესაძლებლობა იზრდება, თუ მეტოტრექსატი ინიშნება დიდ დოზებში.

ჰემოპოეზზე გავლენის შემცირების მიზნით ასეთ ავადმყოფებში რეკომენდებულია ფოლის მუჟავას, ან კალციუმის ფოლინატის დანიშვნა.

ცალკეული აღწერილი შემთხვევები მოწმობს, რომ პაციენტებში რომლებიც მალარიის პროთილაქტიკისათვის იღებენ პირიმეთამინის შემცველ მედიკამენტებს კვირაში 25 მგ-ზე მეტი დოზით, კო-ტრიმოქსაზოლის ერთდროულად დანიშვნისას, მოსალოდნელია მეგალობლასტური ანემიის განვითარება.

ზიდოვუდინი და იშვიათ შემთხვევებში კოტრიმოქსაზოლიც იწვევს ჰემატოლოგიურ დარღვევებს. თუმცა შესაძლოა გამოვლინდეს დამატებითი ფარმაკოდინამიკური ეფექტი. ამიტომ კოტრიმოქსაზოლის და ზიდოვუდინის ერთდროული მიღებისას რეკომენდებულია ჰემატოლოგიური ტოქსიურობის მხრივ მონიტორინგი დოზის კორექციისთან ერთად.

აზათიოპრინთან და მერკაპტოპურინთან ერთდროული მიღების დროს მათელობს ჰემატოლოგიური გვერდითი მოვლენების რისკი, კერძოდ კი იმ პაციენტებში, რომლებიც კოტრიმოქსაზოლს ღებულობენ ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში ან არენიშნებათ ფოლიუმის მუჟავის დეფიციტის მომატებული რისკი. ამიტომ კოტრიმოქსაზოლის ნაცვლად უფრო მისარება აზათიოპრინის ან მერკაპტოპურინის დანიშვნა. აზათიოპრინთან და მერკაპტოპურინთან კოტრიმოქსაზოლის კომბინაციაში გამოყენების დროს პაციენტები საჭიროებენ ჰემატოლოგიურ ტოქსიურობაზე მონიტორინგს.

კოტრიმოქსაზოლის ზემოქმედებით კალიუმის მომატებული შეკავების გამო სიფრთხილეა საჭიროა როდესაც ერთდროულად გამოიყენება ის მედიკამენტები, რომლებიც ზრდის პლაზმაში კალიუმის შემცველობას, როგორცაა ანგიოტენზინ მაკონვერტირებელი ინჰიბიტორები და ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორები. შრატში კალიუმის შემცველობის მონიტორინგი რეკომენდებულია უპირატესად იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღნიშნებათ კალიუმის ცვლის გამოხატული ცვლილებები, თირკმლის უკმარისობა ან კოტრიმოქსაზოლის მაღალი დოზების მიღების შემთხვევაში.

კოტრიმოქსაზოლთან ერთდროულმა გამოყენებამ შეიძლება გაზარდოს იმ მედიკამენტების მიმართ სისტემური მედეგობა რომელთა ტრანსპორტირებას ახდენს OCT2, მაგ.: დოფეტილიდი, ამანტადინი და მემანტინი.

კოტრიმოქსაზოლი არ უნდა გამოვიყენოთ დოფეტილიდთან კომბინაციაში (იხ. უკუჩვენებები).

ნაჩვენებია, რომ ტრიმეტოპრიმს თრგუნავს დოფეტილიდის თირკმლისმიერ ექსკრეციას. ტრიმეტოპრიმის 160 მგ დოზის სულფამეტოქსაზოლთან (დოზით 800 მგ დღეში ორჯერ) და დოფეტილიდთან (დოზით 500 მკგ დღეში ორჯერ 4 დღის მანძილზე) დანიშვნამ 103%-ით გაზარდა ფართობი დოფეტილიდის "კონცენტრაცია-დროს" მრუდის (AUC) ქვეშ, ხოლო დოფეტილის პიკური კონცენტრაცია პლაზმაში 93%-ით ასწია. დოფეტილიდს შეუძლია სერიოზული პარაკუჭოვანი არითმიების გამწვავება QT ინტერვალის გაზრდით, პირუეტული ტაქიკარდიის ჩათვლით, რაც პირდაპირ კავშირშია დოფეტილიდის პლაზმურ კონცენტრაციასთან. დოფეტილიდის და ტრიმეტოპრიმის ერთდროული დანიშვნა უკუნაჩვენებია.

პაციენტებს, რომლებიც ღებულობენ ამანტადინს ან მემანტადინს, აქვთ ნევროლოგიური გვერდითი ეფექტების მომატებული რისკი, როგორცაა: დელირიუმი და მიოკლონია. ტოქსიური დელირიუმის შემტხვევებია აღწერილი ბაქტერიმისა და ამანტადინის ერთდროული გამოყენების დროს.

კოტრიმოქსაზოლთან ერთდროული გამოყენებისას შეიძლება გაიზარდოს სისტემური მედეგობა მედიკამენტების მიმართ, რომლებიც CYP2C8-ით მეტაბოლიზდებიან, მაგ.: როგორცაა პაკლიტაქსელი, ამიოდარონი, დაჰსონი, რეპაგლიმიდი, როსიგლიტაზონი და პიოგლიტაზონი.

პაკლიტაქსელს და ამიოდარონს აქვთ ვიწრო თერაპიული ინდექსი. სხვა ალტერნატიული ანტიბიოტიკის დანიშვნა არის რეკომენდებული პაციენტებში რომლებიც მკურნალობდნენ პაკლიტაქსელით ან ამიოდარონით

დაჰსონი ისევე როგორც კოტრიმოქსაზოლი ორივე იწვევს მეთემოგლობინურიას. პაციენტები რომლებიც დაჰსონს ღებულობენ კოტრიმოქსაზოლთან ერთად უნდა იმყოფებოდნენ მეთომოგლობინურიის მონიტორინგზე. უნდა მოიძებნოს მკურნალობის ალტერნატიული გზები.

### **ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედებები და უცნობი მექანიზმები**

კლოზაპინთან ერთდროული მოხმარებისას არ უნდა გამოვიყენოთ აგრანულოციტოზის გამომწვევი მედიკამენტები.

### **ორსულობა და ძუძუთი კვება**

#### **ორსულობა**

ბაქტრიმი არ უნდა დაინიშნოს ორსულობის დროს გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც ეს აშკარად აუცილებელია, რადგან როგორც TM, ასევე SMZ აღწევს პლაცენტარულ ბარიერში და გავლენას ახდენს ნაყოფის ფოლიუმის მუავას მეტაბოლიზმზე.

ცხოველებში ძალიან დიდი დოზებით კოტრიმოქსაზოლის დანიშვნა იწვევდა ნაყოფის განვითარების მანკებს, დამახასიათებელს ფოლის მუავას უკმარისობისათვის.

ორსული ქალების გამოკვლევების, ლიტერატურული მონაცემებისა და მანკების განვითარების შესახებ ცალკეული შეტყობინებების მონაცემების მიხედვით კოტრიმოქსაზოლის მიღება ადამიანებში, როგორც ჩანს, არ არის დაკავშირებული ტერატოგენობის სარწმუნო რისკთან.

ორსულებში, რომლებიც საჭიროებენ ბაქტრიმით მკურნალობას, რეკომენდირებულია დღეღამეში 5 მგ ფოლის მუავას დანიშვნა. ორსულობის ბოლო ტრიმესტრში საჭიროა ბაქტრიმის მიღებისგან თავის არიდება, ახალშობილებში ბირთვული სიყვითლის შესაძლო რისკის გამო (*იხ. ფარმაკოკინეტიკა, განაწილება*)

#### **ლაქტაცია**

როგორც ტრიმეტოპრიმი, ასევე სულფამეტოქსაზოლი აღწევს დედის რძეში. მიუხედავად იმისა, რომ დედის რძით ბავშვი იღებს მედიკამენტის მცირე რაოდენობას, რეკომენდირებულია ბავშვისთვის შესაძლო რისკის შედარება (ბირთვული სიყვითლე, ჰიპერმგრძობელობა) დედისათვის მოსალოდნელ თერაპიულ ეფექტთან (*იხ. უკუჩვენებები და ფარმაკოკინეტიკა, განაწილება*).

### **გავლენა ავტომობილის მართვასა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობაზე**

ბაქტრიმი უშუალო გავლენას არ ახდენს ავტომობილის მართვისა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე. თუმცა, შესაძლოა განვითარდეს ისეთი არასასურველი ეფექტები, რომლებიც ამ უნარებს დააქვეითებს, ზოგჯერ მნიშვნელოვნადაც კი (*იხ. არასასურველი ეფექტები*).

## არასასურველი ეფექტები

მთავარი არასასურველი ეფექტებია კანის რეაქციები და კუჭ-ნაწლავის იოლი აშლილობა, რომლებიც ვლინდება მკურნალობის დაახლოებით 5%-ში.

აღწერილია შემდეგი არასასურველი ეფექტები (დალაგებულია სიხშირის და ორგანოთა კლასების მიხედვით):

“ძალიან ხშირი” ( $\geq 1/10$ ), “ხშირი” ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), “არ თუ ისე ხშირი” ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), “იშვიათი” ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ), “ძალიან იშვიათი” ( $< 1/10,000$ ).

### ინფექცია და ინვაზია

ძალიან იშვიათი: სოკოვანი ინფექციები, როგორცაა კანდიდოზი

### სისხლი და ლიმფური სისტემა

იშვიათი: ლეიკოპენია, გრანულოციტოპენია, თრომბოციტოპენია

ძალიან იშვიათი: აგრანულოციტოზი, ანემია (მეგალობლასტური, იმუნოჰემოლოზური, აპლაზიური), მეტჰემოგლობინემია, პანციტოპენია. აღწერილი ჰემატოლოგიური ცვლილებების უმეტესობა იყო მსუბუქი, ასიმპტომური და მედიკამენტის მიღების შეწყვეტის შემდეგ უკუვითარდებოდა.

### იმუნური სისტემა

ძალიან იშვიათი: ალერგიული რეაქციები როგორცაა: სხეულის ტემპერატურის მომატება, ანგიონევროზული შეშუპება, ანაფილაქტოიდური რეაქციები, შრატისმიერი დაავადება, კვანძოვანი პერიარტერიიტი, ალერგიული მიოკარდიტი.

### მეტაბოლური და ნეტრიციული დარღვევები

ძალიან ხშირი: შრატში კალიუმის დონის მომატება: TM მაღალი დოზა, რომელიც გამოიყენება პაციენტებში *Pneumocystis carinii*-თ გამონწვეული პნევმონით, პაციენტთა მნიშვნელოვან ნაწილში იწვევს შრატში კალიუმის დონის პროგრესირებად, მაგრამ შექცევად მატებას. კალიუმის ცვლის დარღვევის ან თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, ასევე მათში, ვინც უკვე იღებს ჰიპერკალემიის მაინდუცირებელ მედიკამენტებს, TM-ს რეკომენდებული დოზებით მიღებამაც კი შეიძლება ჰიპერკალემია ძალიან ხშირ შემთხვევაში გამოიწვიოს (პაციენტთა 60%-მ მეტში). ამ პაციენტებში სავალდებულოა შრატში კალიუმის დონის საგულდაგულო კონტროლი.

### ჰიპონატრემია

ჰიპოგლიკემია დიაბეტის არმქონე პაციენტებში ჩვეულებრივ მკურნალობის პირველი რამოდენიმე დღის მანძილზე ჩნდება. განსაკუთრებული რისკის ქვეშ არიან თირკმლის ფუნქციის დარღვევის, ღვიძლის დაავადების ან არასაკმარისი კვების მქონე პაციენტები, ასევე ისინი, ვინც TM-SMZ მაღალ დოზა იღებენ.

### **ფსიქიური დარღვევები**

*ძალიან იშვიათი:* ჰალუცინაციები. დელირიუმი და ფსიქოზი, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში.

### **ნერვული სისტემა**

*ძალიან იშვიათი:* ნეიროპათია (პერიფერიული ნევრიტისა და პარესთეზიების ჩათვლით), უვეიტი. ასეპტიური მენინგი ან მენინგიტის მსგავსი სიმპტომები, ატაქსია, კრუნჩხვები, თავბრუ, ყურებში შუილი.

### **სასუნთქი სისტემა**

*ძალიან იშვიათი:* პნევმონიტი ეოზინოფილური ინფილტრაციით.

### **კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი**

*ხშირი:* გულისრევა (ღებინებით ან მის გარეშე).

*იშვიათი:* სტომატიტი, გლოსიტი, ფაღარათი.

*ძალიან იშვიათი:* ფსევდომემბრანული ენტეროკოლიტი, მწვავე პანკრეატიტი მძიმე ავადმყოფებში.

### **ჰეპატობილარიული სისტემა**

*ძალიან იშვიათი:* ტრანსამინაზების და ბილრუბინის დონის მომატება, ჰეპატიტი, ქოლესტაზი, ღვიძლის ნეკროზი, ნაღვლის სადინარის გაქრობის სინდრომი.

### **კანი**

*ხშირი:* გამონაყარი. ეს გვერდითი ეფექტი ჩვეულებრივ მსუბუქად ვლინება და პრეპარატის მოხსნის შემეგ სწრაფად უკუვითარდება.

სულფონამიდების შემცველი სხვა პრეპარატების მსგავსად:

*ძალიან იშვიათი:* მულტიმორფული ერითემა, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი, ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი (ლაიელის სინდრომი), წამლისმიერი გამონაყარი ეოზინოფილიით და სისტემური მოვლენებით (DRESS), შენლეინ-გენოხის პურპურა, ფოტოსენსიტიურობა.

### **ძვალ-კუნთოვანი სისტემა**

*ძალიან იშვიათად:* ართრალგია, მიალგია, რაბდომიოლიზი.

### **თირკმლები და საშარდე გზები**

*ძალიან იშვიათი:* თირკმლების ფუნქციის დარღვევა და თირკმლის უკმარისობა, ინტერსტიციული ნეფრიტი, სისხლში შარდოვანას აზოტის, შრატში კრეატინინის მომატება, კრისტალურია. სულფონამიდებს, მათ შორის ბაქტრიმს შეუძლიათ გამოიწვიონ დიურეზის გაძლიერება, განსაკუთრებით ავადმყოფებში გულის უკმარისობით გამოწვეული შეშუპებებით.

### **არასასურველი ეფექტები აივ-ინფიცირებულ პაციენტებში**

აივ-ინფიცირებული პაციენტები ხშირი კომორბიდული მდგომარეობებით ჩვეულებრივ იღებენ *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*) -თ გამოწვეული პნევმონიის უფრო ხანგრძლივ პრევენციულ მკურნალობას ბაქტრიმის უფრო მაღალი დოზებით, ვიდრე პაციენტები აივ-ინფექციის გარეშე. გარდა ზოგიერთი დამატებითი გვერდითი ეფექტისა, ამ პაციენტებში გვერდითი ეფექტების პროფილი მსგავსია იმისა, რაც გვხვდება ზოგად, აივ-არაინფიცირებულ, პოპულაციაში. მიუხედავად ამისა, გარკვეული გვერდითი ეფექტები უფრო ხშირად ჩნდება (დაახლოებით 65%-ში) და ხშირად უფრო მძიმეა, რაც ბაქტრიმის მიღების შეწყვეტას მოითხოვს პაციენტთა 20-25%-ში.

ქვემოთ ჩამოთვლილია არასასურველი ეფექტები, რომლებიც დამატებით, ან უფრო მაღალი სიხშირითაა აღწერილი:

### *სისხლი და ლიმფური სისტემა*

*ძალიან ხშირი:* უპირატესად ნეიტროპენია, თუმცა ასევე ანემია, ლეიკოპენია, გრანულოციტოპენია და თრომბოციტოპენია.

*ძალიან იშვიათი:* აგრანულოციტოზი.

### *იმუნური სისტემა*



*ძალიან ხშირი:* ცხელება, ჩვეულებრივ კანის გამონაყართან ერთად

*ძალიან იშვიათი:* ალერგიული რეაქციები, როგორცაა ანგიონევროზული შეშუპება, ანაფილაქტოიდური რეაქციები და შრატის დაავადება.

*მეტაბოლური და ნეუროციული დარღვევები*

*ძალიან ხშირი:* ჰიპერკალემია. ამ პაციენტებში აუცილებელია შრატის კალიუმის დონის მასრი კონტროლი.

*არც თუ ისე ხშირი:* ჰიპონატრემია, ჰიპოგლიკემია.

*ფსიქიური დარღვევები*

*ძალიან იშვიათი:* მწვავე ფსიქოზი

*ნერვული სისტემა*

*ძალიან იშვიათი:* ნეიროპათია (პერიფერიული ნევრიტის და პერესთეზიების ჩათვლით), ჰალუცინაციები, უვეიტი. ასეპტიური მენინგიტი ან მენინგიტის მსგავსი სიმპტომები, ატაქსია, კრუნჩხვები, პარკინსონული მსგავსი მოსვენების ტრემორი, ზოგჯერ აპათიასთან კომბინაციაში, ტერფის კლონუსი და სიარული გაფართოებული საყრდენით. თავბრუ, შუილი ყურებში.

*სუნთქვის ორგანოები*

*ძალიან იშვიათი:* ალვეოლიტი ეოზინოფილური ინფილტრაციით.

*კუჭ-ნაწლავის ტრექტი*

*ძალიან ხშირი:* უმადობა, გულისრევა ღებინები ან მის გარეშე და ფაღართი.

*იშვიათი:* სტომატიტი, გლოსიტი

*ძალიან იშვიათი:* პანკრეატიტი

*ღვიძლი და სანაღვლე გზები*

*ხშირი:* ღვიძლის ფერმენტების/ტრანსამინაზების მომატებ. ქოლესტ

*ძალიან იშვიათი:* ზოგჯერ მწვავე ჰეპატიტი

## კანი

*ძალიან ხშირი:* მაკულ-პაპულური გამონაყარი, რომელიც იწვევს ქავილს და სწრაფად უკუეითარდება პრეპარატის მოხსნის შემდეგ.

*იშვიათი:* ფოტოსენსიტიურობა

*ძალიან იშვიათი:* მულტიფორმული ერითემა, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი, ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი (ლაიელის სინდრომი), შონლეინ-ჰენოხის პურპურა.

*ძვალ-კუნთოვანი სისტემა*

*ძალიან იშვიათი:* ართრალგია, მიალგია, რაბდომიოლიზი

*თირკმლები და საშარდე გზები*

*არც თუ ისე ხშირი:* თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება, აზოტემია, შრატში კრეატინინის დონის მომატება, კრისტალურია.

*ძალიან იშვიათი:* ბაქტერიმია, ისევე როგორც სხვა სულფონამიდებმა, შეიძლება გააძლიერონ დიურეზი, განსაკუთრებით გულის უკმარისობით გამოწვეული შეშუპებისას.

## ჭარბი ღოზირება

### სიმპტომები

*მწვავე* ჭარბი ღოზირებისას შესაძლოა გამოვლინდეს შემდეგი სიმპტომები: გულისრევა, ლებინება, დიარეა, თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, ინტელექტუალური დარღვევები და მხედველობის დაქვეითება. მძიმე შემთხვევების დროს – კრისტალურია, ჰემატურია და ანურია.

*ქრონიკული* ჭარბი ღოზირების სიმპტომები შეიძლება იყოს: ძვლის ტვინის ფუნქციის დათრგუნვა (თრომბოციტოპენია, ლეიკოპენია), ასევე სისხლის სხვა დისკრაზიები რომელიც გამოწვეულია ფოლის მუავას უკმარისობით.

## მკურნალობა

იმის მიხედვით თუ რა სიმპტომატიკა ვლნდება, ტარდება სემდეგი სამკურნალო ღონისძიებები: პრეპარატის შემდგომი შენთვის თავიდან აცილების ზომები, თირკმლის ექსკრეციის გაზრდა ფორსირებული დიურეზის გამოყენებით (შარდის გატუტიანება ხელს უწყობს სულფამეტოქსაზოლის გამოყოფას), ჰემოდიალიზი (პერიტონეალური დიალიზი არაეფექტურია). აუცილებელია სისხლის სურათის და ელექტროლიტების ბალანსის კონტროლი. სისხლის სურათში გამოხატული პათოლოგიური ცვლილებების არსებობისას, ან სიყვითლის შემთხვევაში პაციენტებს ენიშნებათ სპეციფიური მკურნალობა. სისხლმბად სისტემაზე ტრიმეტოპრიმის ზემოქმედების გასანეიტრალებლად შეიძლება დაინიშნოს კალციუმის ფოლინატი დოზით 3-6 მგ ი/მ 5-7 დღის განმავლობაში.

### მასსიათებლები და მოქმედების ეფექტი

ATC code: J01EE01.

### მოქმედების მექანიზმი/ფარმაკოდინამიკა

ბაქტრიმი შეიცავს ორ აქტიურ ნივთიერებას, რომლებიც სინერგიულად მოქმედებენ და ბლოკავენ ორ ფერმენტს, რომლებიც ახდენენ მიკროორგანიზმებში ფოლინის მუშავას ბიოსინთეზის თანმიმდევრობითი სტადიის კატალიზებას. ამ მექანიზმის საშუალებით ბაქტერიციდული მოქმედება *in vitro* მიიღწევა კო-ტრიმოქსოლის ისეთი კონცენტრაციების დროს, რომლითაც პრეპარატის ცალკეული კომპონენტები ახდენენ მხოლოდ ბაქტერიოსტატურ ეფექტს. ამის გარდა, კო-ტრიმოქსოლის ამგვარი ორმაგი მოქმედების სედეგად მინიმუმამდეა დაყვანილი პრეპარატიადმი ფართო მდგრადობის განვითარების რისკი.

*In vitro* კო-ტრიმოქსოლის ანტიბაქტერიული მოქმედება მოიცავს გრამდადებითი და გრამუარყოფითი პათოგენური მიკროორგანიზმების ფართო სპექტრს, თუმცა მგრძნობელობა შესაძლოა დამოკიდებული იყოს გეოგრაფიულ რეგიონზე.

ჩვეულებრივ მგრძნობიარე გამომწვევები ( $MIC_{90} \leq 2$  მგ/ლ [TM];  $\leq 38$  მგ/ლ [SMZ])

კოკები: *Moraxella catarrhalis*.

გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმები: *Haemophilus parainfluenzae*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca*, სხვა *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.*, *Vibrio cholerae*.

სხვადასხვა გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმები: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia pseudomallei*.

კლინიკური გამოცდილება გვაჩვენებს, რომ მგრძობიარე შეიძლება იყოს ასევე *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*, *Cyclospora cayetanensis*

ნაწილობრივ მგრძობიარე გამომწვევები (MIC<sub>90</sub> = 4 მგ/ლ [TM]; = 76 მგ/ლ [SMZ])

კოკები: *Staphylococcus aureus* (მეტიცილინმგრძობიარე და მეტიცილინრეზისტენტული შტამები), *Staphylococcus* spp. (კოაგულაზანეგატიური), *Streptococcus pneumoniae* (პენიცილინმგრძობიარე და პენიცილინრეზისტენტული შტამები).

გრამუარყოფითი ჩხირები: *Haemophilus influenzae* (β-ლაქტამაზ-პოზიტიური, β-ლაქტამაზ-ნეგატიური), *Haemophilus ducreyi*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, other *Providencia* spp., *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (ძველი სახელწოდება *Xanthomonas maltophilia*).

სხვადასხვა გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმები: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus baumanii*), *Aeromonas hydrophila*.

მდგრადი გამომწვევები (MIC<sub>90</sub> ≥8 მგ/ლ [TM]; ≥152 მგ/ლ [SMZ])

*Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Shigella* spp., *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides*, სხვა მკაცრად ანაერობული ორგანიზმები.

თუ ბაქტერიმი ინიშნება ემპირიულად, აუცილებელია გავითვალისწინოთ ბაქტერიმისადმი კონკრეტული ინფექციური დაავადების შესაძლო გამომწვევების მდგრადობის ლოკალური თავისებურებანი.

ინფექციური პროცესებისას, რომლებიც შესაძლოა გამომწვეული იყოს ნაწილობრივ მგრძობიარე შტამებით, რეკომენდირებულია ჩატარდეს სინჯი მგრძობელობაზე, რათა გამოირიცხოს გამომწვევების რეზისტენტობა.

კო-ტრიმოქსაზოლისადმი მგრძობელობა შეიძლება განისაზღვროს სტანდარტული მეთოდით, მაგალითად, დისკების ან განზავების მეთოდით, რომელიც რეკომენდირებულია კლინიკური ლაბორატორიული სტანდარტების ნაციონალური

კომიტეტის (CLSI) მიერ. CLSI მიერ რეკომენდებულია მგრძნობელობის შემდეგი კრიტერიუმები:

	დისკის სინჯი* ინჰიბირების დიამეტრი (მმ)	ზონის	განზავების ტესტი** MIC (მგ/დლ) TM+SMZ
მგრძნობიარე	≥16		≤2 +≤38
ნაწილობრივ მგრძნობიარე	11-15		4+76
მდგრადი	≤10		≥8+≥ 152

\*დისკი: 1.25 µg TM და 23.75 µg SMZ

\*\* TM და SMZ შეფარდებით 1 /19

*რეზისტენტობის და ჯვარედინი რეზისტენტობის განვითარება*

მკურნალობის პროცესში კო-ტრიმოქსაზოლის მიმართ მდგრადობა იშვიათ შემთხვევებში ვითარდება. ჯვარედინი რეზისტენტობა არსებობს ყველა სულფონამიდს შორის. ქიმიური თვალსაზრისით სხვა ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტობა კო-ტრიმოქსაზოლისადმი რეზისტენტობის შექმნის გამო არ ვითარდება.

*სინერგიზმი, ანტაგონიზმი*

არსებობს გამოკვეთილი სინერგიზმი სულფამეტოქსაზოლსა და ტრიმეტოპრიმს შორის. სინერგიზმი ჩვეულებრივ ვლინდება მაშინ, როდესაც სახეზეა რეზისტენტობა ორი კომპონენტიდან ერთერთის მიმართ.

## კლინიკური ეფექტურობა

ბაქტერიის კლინიკური ეფექტურობა ყველაზე ფართოდ არიარებული ჩვენებებს დროს (იხ. ჩვენებები და პოტენციური გამოყენება) დადასტურებულია ბევრ კლინიკურ კვლევაში.

იგივე ითქმის ცოტა ხნის წინ დამატებულ ჩვენებაზე - *Pneumocystis jirovecii*-თ გამონვეული პნევმონიის პროფილაქტიკა (ძველი სახელწოდება *Pneumocystis carinii* -თ გამონვეული პნევმონია, PCP) აივ-ინფიცირებულ პაციენტებში:

ნიდერლანდებში ჩატარდა რანდომიზებული კვლევა საშუალოდ ერთწლიანი დაკვირვების პერიოდით, რომელშიც შედარდა ბაქტერიის ტაბლეტები (80/400 მგ) და ტაბლეტები ბაქტერი-ფორტე (160/800 მგ) 260 აივ-ინფიცირებულ პაციენტში, რომელთაც CD4 უჯრედების რიცხვი ქონდათ 200 უჯრედი/ $\mu$ ლ-ზე ნაკლები, ხოლო ანამნეზში არ ქონდათ PCP. არცერთ ჯგუფში არ ყოფილა PCP განვითარების შემთხვევა. უფრო მეტი არასასურველი მოვლენა, რომელმაც გამოიწვია TM-SMZ მიღების შეწყვეტა, იყო ბაქტერი-ფორტეს ჯგუფში (hazard ratio 1.4; 95% confidence interval [CI] 0.95–2.02).

რანდომიზებულ მულტიცენტრულ კვლევაში საშუალო დაკვირვების ორწლიანი პერიოდით, შედარდა ერთმანეთს ბაქტერი-ფორტე ტაბლეტების ყოველდღიური და კვირაში სამჯერადი მიღება 2625 აივ-ინფიცირებულ პაციენტში CD4 უჯრედების რიცხვით 200 უჯრედი/ $\mu$ ლ-ზე ნაკლები, რომელთაგან ზოგიერთს ანამნეზში ქონდა PCP. Intention-to-treat ანალიზმა აჩვენა ორ ჯგუფში PCP მსგავსი წლიური ინსიდენსი: 3.5 და 4.1 (ფარდობითი რისკი 0.82; 95% CI 0.69–1.09). მკურნალობის პროცესში ანალიზმა აჩვენა ნაკლები PCP რისკი ყოველდღიური მიღებისას (ფარდობითი რისკი 0.59; 95% CI 0.37–0.95). TM-SMZ შეწყვეტა არასასურველი ეფექტების გამო უფრო ხშირად ხდებოდა ყოველდღიური მიღებისას (ფარდობითი რისკი 2.14; 95% CI 1.73–2.66).

## ფარმაკოკინეტიკა

### შენოვა

ტრიმეტოპრიმის და სულფამეტოქსაზოლის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური თვისებები ერთმანეთის მსგავსია.

**შენოვა.** პერორალურად მიღების შემდეგ ტრიმეტოპრიმი და სულფამეტოქსაზოლი სწრაფად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა ნაწილიდან.

160 მგ ტრიმეტოპრიმის + 800 მგ სულფამეტოქსაზოლის ერთჯერადი მიღებიდან 1-4 საათის შემდეგ ტრიმეტოპრიმის მაქსიმალური კონცენტრაცია პლაზმაში შეადგენს 1.5-3 მკგ/მლ, ხოლო სულფამეტოქსაზოლის - 40-80 მკგ/მლ. მრავალჯერადი მიღებისას 12 საათიანი ინტერვალით ორივე კომპონენტის მინიმალური წონასწორული კონცენტრაცია 2-3 დღის შემდეგ 50-100%-ით მეტია, ვიდრე ერთჯერადი მიღებისას. პლაზმაში კონცენტრაცია დობირების პროპორციულია. საკვების გავლენა ბაქტერიის აქტიური კომპონენტების კინეტიკაზე შესწავლილი არ არის. როდესაც ტრიმეტოპრიმის სუსპენზიის მიღება ხდება სავსე კუჭზე, აბსორბციის ოდენობა ნაკლებია, ვიდრე ცარიელ კუჭზე მიღებისას, თუმცა აბსორბციაზე გავლენას არ ახდენს საკვების სტანდარტული ულუფა.

### **განაწილება**

ტრიმეტოპრიმის განაწილების მოცულობა შეადგენს დაახლოებით 1.2-1.5 ლ/კგ, სულფამეტოქსაზოლის - დაახლოებით 0,15-0,36 ლ/კგ. პლაზმის ცილებთან ტრიმეტოპრიმის შეკავშირება ხდება 42-46%-ით, ხოლო სულფამეტოქსაზოლის - 66%-ით.

ცხოველებისა და ადამიანების მონაწილეობით ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ კო-ტრიმოქსაზოლი ქსოვილებში კარგად აღწევს. ტრიმეტოპრიმი სულფამეტოქსაზოლზე უკეთ აღწევს სისხლიდან ინტერსტიციულ სითხეში და სხვა ექსტრავასკულურ სითხეებში. TM და SMZ კონცენტრაცია შეიძლება ანთებით ქსოვილში მეტი იყოს.

TM და SMZ აღმოჩენილი იქნა პლაცენტაში, ჭიპლარის სისხლში, სანაყოფე წყლებში და ნაყოფის ქსოვილებში (ღვიძლში, ფილტვებში), რაც იმას ნიშნავს, რომ ეს ნივთიერებები აღწევენ პლაცენტურ ბარიერში. როგორც წესი, ნაყოფის ქსოვილებში TM დედის სისხლში კონცენტრაციის ტოლია, ხოლო SMZ ფეტალური კონცენტრაცია დედისაზე დაბალია.

ორივე ნივთიერების ექსკრეცია ხდება დედის რძეში. რძეში კონცენტრაცია ტოლია (TM) ან ნაკლებია (SMZ) დედის პლაზმაში კონცენტრაციაზე.

### **მეტაბოლიზმი**

ტრიმეტოპრიმის დოზის დაახლოებით 50-70% და სულფამეტოქსაზოლის დოზის 10-30% გამოიყოფა შარდში უცვლელი სახით. ტრიმეტოპრიმის ძირითად მეტაბოლიტს წარმოადგენს 1- და 3- ოქსიდები და 3' და 4'-ჰიდროქსილის წარმოებულები. ზოგიერთი მეტაბოლიტი აქტიურია. სულფამეტოქსაზოლი მეტაბოლიზდება ღვიძლში, ძირითადად N4-აცეტილირების გზით და ნაკლები ხარისხით კი გლუკურონის მუავასთან კონიუგაციით.

### **გამოყოფა**

თირკმლის ნორმალური ფუნქციის შემთხვევაში ორივე კომპონენტის ნახევრად გამოყოფის პერიოდი ახლოს დგას ერთმანეთთან (საშუალოდ, 10 საათი ტრიმეტოპრიმისათვის და 11 საათი სულფამეტოქსაზოლისათვის).

სრული კირენსის დონეა დაახლოებით 100 მლ/წთ TM-სათვის და და 20 მლ/წთ SMZ-სათვის.

TM-ს ნახევრად გამოყოფის მაჩვენებელი ზრდასრულებში იმავე მაჩვენებლის ნახევრის ტოლია, ხოლო SMZ-ს შემთხვევაში მნიშვნელოვანი სხვაობა არ აღინიშნება.

TM და SMZ, ასევე მათი მეტაბოლიტები, ძირითადად გამოიყოფა თირკმელებით, როგორც გორგლოვანი ფილტრაციის გზით, ასევე მილაკოვანი სეკრეციის გზით, რის გამოც მათი კონცენტრაცია შარდში შესაბამისად 100-ჯერ და 5-ჯერ მაღალია, ვიდრე პლაზმაში.

ზოგჯერ მიღებული TM -ის 2/3 და SMZ -ის 14% გამოიყოფა უცვლელი სახით შარდთან ერთად.

ზოგ შემთხვევაში შარდის გზით უცვლელად გამოყოფილი SMZ -ის ფრაქციის მოცულობა მერყეობს 10-3-%, რაც დამოკიდებულია შარდის pH.

TM-ის საერთო კლირენსი პლაზმაში შეადგენს 1.9 მლ/წთ/კგ, SMZ-ის შემთხვევაში იგივე მონაცემი უტოლდება 0.32 მლ/წთ/კგ.

თირკმლით კლირენსის დონე არის 20-80 მლ/წთ ტრიმეტოპრიმისათვის და 1-5 მლ/წთ სულფამეტოქსაზოლისათვის. აქტიური ნივთიერების მცირე ნაწილი გამოიყოფა განავლით.

### **ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პაციენტთა პოპულაციებში**

#### **ბავშვები და მოზარდები**

1-დან 9 წლის ასაკამდე ბავშვებში TM ის საერთო კლირენსი პლაზმაში 3-ჯერ აღემატება



იგივე მაჩვენებლებს მოზარდებში. შესაბამისად TM ის ნახევარდაშლის პერიოდ ბავშვებში უფრო ნაკლებია მოზარდებთან შედარებით.

მსგავსი შედეგები გამოვლინდა სულფამეთოქსაზოლის შემთხვევაშიც (*იხ. დოზირება და მიღების გზები ბავშვებში*)

#### *ზრდასრული პაციენტები*

ზრდასრულებში ორივე კომპონენტის ნახევარდაშლის პროდუქტების ელიმინაცია არის გახანგრძლივებული, შესაბამისად საჭიროა დოზის სწორად მორგება.

#### *თირკმლის უკმარისობა*

თირკმლების დაზიანების მქონე პაციენტებში ორივე კომპონენტის ნახევარდაშლის პროდუქტების ელიმინაცია არის გახანგრძლივებული, შესაბამისად საჭიროა დოზის სწორად მორგება.

პერიოდული ან მუდმივ რეჟიმში მიმდინარე ამბულატორული პერიოდული დიალიზს არ აქვს გამოხატული ზემოქმედება კოტრიმოქსაზოლის ელიმინაციაზე. კოტრიმოქსაზოლის დოზირება ასეთ პაციენტებში დაახლოებით ისეთივეა როგორც თირკმლის დაავადების ტერმინალურ სტადიაში მყოფი პაციენტებისათვის (CL<sub>Cr</sub> <3 ml/min). ჰემოდიალიზის და ჰემოფილტრაციის დროს გამოიდევენება TM და SMZ ის მნიშვნელოვანი რაოდენობა. ამიტომ ყოველი ჰემოდიალიზის შემდეგ რეკომენდებულია კოტრიმოქსაზოლის დოზის გაზრდა 50%-ით. თირკმლის უკმარისობის მქონე ბავშვებში TM ის კლირენსი არის შემცირებული და ნახევარდაშლის პროდუქტების ელიმინაციის დრო გახანგრძლივებული (CL<sub>Cr</sub> <30 ml/min). შესაბამისად კოტრიმოქსაზოლის დოზა უნდა შემცირდეს ამ ჯგუფის პაციენტებში GFR-ის დონის შემცირების პროპორციულად (*იხ. დოზირება და მიღების გზები. პაციენტები თირკმლის უკმარისობით*).

#### *ღვიძლის უკმარისობა*

TM-ის და SMZ-ის ფარმაკოკინეტიკა საშუალო და მწვავე ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში მკვეთრად არ განსხვავდება ჯანმრთელ პაციენტებში. გამოვლენილი იგივე მაჩვენებლისგან.

TM-SMZ-ის ერთჯერადი ორალური დოზის ფარმაკოკინეტიკა შეფასდა პაციენტებში საშუალო ხარისხის (n = 4) ან მწვავე (n = 7) ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში ჯანმრთელ პაციენტებთან მიმართებაში (n = 13). გამოვლინდა მომატებისგან განსაკუთრებით TM ის ნახევარდაშლის ელიმინაცია არაუმეტეს 2ჯერ ნორმასთან შედარებით ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში, უმნიშვნელო განსხვავებთ TM ან SMZ ფარმაკოკინეტიკა ღვიძლის დაზიანების მქონე და ჯანმრთელ პაციენტებში.

თუმცა TM, ფარმაკოკინეტიკა არ არის მნიშვნელოვნად შეცვლილი ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, სიფრთხილვით საჭირო როდესაც ბაქტერიმი

მიიღება დიდი დოზებით მწვავე უკმარისობის დროს. ჰემოლიზის დროს საჭიროა სისხლში მისი დონის და შესაბამისად დოზის მორგება.

#### *პაციენტები ნაღვლის ბუშტის ფიბროზით Cystic fibrosis patients*

ნაღვლის ბუშტის ფიბროზის მქონე პაციენტებში მომატებულია TM-ის თირკმლისმიერი და SMZ-ის მეტაბოლური კლირენსი. აქედან გამომდინარე მომატებულია საერთო პლაზმური კლირენსი და ამასთან შემცირებულია ნახევარდაშლის პროდუქტების ელიმინაციის მაჩვენებელი ორივე აქტიური სუბსტანციისათვის.

#### **პრეკლინიკური მონაცემები**

ტრიმეტოპრიმი ასევე თრგუნავს ფოლიუმის მუავას რედუქტაზას ძუძუმწოვართა უჯრედებში, თუმცა ამისათვის საჭიროა ბაქტერიებში ასეთივე მოქმედების მქონე კონცენტრაციაზე მრავალჯერ უფრო მეტი კონცენტრაცია. რამოდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ TM მაღალი დოზის კომბინაცია სულფონამიდებთან ვირთხებში იწვევს მალფორაციების განვითარებასა და ემბრიოლექტალობას. ამგვარ ექსპერიმენტულ პირობებში ფოლიუმის მუავას ანტაგონისტური მოქმედება ამკარად ვლინდება. თუმცა ექსპერიმენტებში გამოყენებული დოზები ადამიანის მიერ მისაღებ სამკურნალო დოზებს 10-100-ჯერ აღემატებოდა. TM მუტაციებს იწვევს in vitro.

SMZ ვირთხებში იწვევს ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის განვითარებას. ეს შედეგი სახეობა-სპეციფურია და სავარაუდოდ ადამიანებისათვის კლინიკური მნიშვნელობა არა აქვს.

#### **დამატებითი ინფორმაცია**

#### **გავლენა დიაგნოსტიკის მეთოდებზე**

კო-ტრიმოქსაზოლმა, განსაკუთრებით TM კომპონენტმა, შესაძლოა იმოქმედოს შრატში მეტოტრექსატის დონის გამოკვლევაზე, რომელიც დამყარებულია ცილების კონკურენტული შეკავშირების უნარზე, თუ შემოჭავ ცილად გამოიყენება ბაქტერიული დიჰიდროფოლატ -რედუქტაზა. თუმცა, თუ მეტოტრექსატის განსაზღვრა ხდება რადიოიზოტოპური მეთოდით, რაიმე გავლენას ადგილი არა აქვს.

TM და SMZ ასევე ახდენენ გავლენას კრეატინინის ჯიაფეს ტუტე ჰკირატის რეაქციაზე, რაც იწვევს ნორმის ფარგლების მომატებას დაახლოებით 10%-ით.

### სტაბილურობა

პრეპარატი არ უნდა გამოვიყენოთ კოლოფზე მითითებული ვარგისიანობის ვადის (EXP) გასვლის შემდეგ.

### Special storage instructions

Do not store above 30°C.

### შეფუთვა

ტაბლეტები (გამყოფი ხაზით)	20, 100
ტაბლეტები ფორტე (გამყოფი ხაზით)	10, 20, 50
სიროფი ბავშვებისათვის	50 ml, 100 ml

### ეს არის მედიკამენტი

მედიკამენტი არის პროდუქტი, რომელიც ახდენს გავლენას თქვენს ჯანმრთელობაზე, და მისი მიღება ინსტრუქციის დაცვის გარეშე თქვენთვის სახიფათოა.

მკაცრად დაიცავით ექიმის დანიშნულება, გამოყენების მეთოდი და ფარმაცევტის ინსტრუქციები.

ექიმი და ფარმაცევტი იცნობენ მედიკამენტს, ერკვევიან მის სარგებელსა და შესაძლო რისკებს.

თვითნებურად არ შეწყვიტოთ დანიშნული მკურნალობა.

ექიმთან კონსულტაციის გარეშე არ გაიმეოროთ იგივე მკურნალობა.

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისთვის მოუნვლომელ ადვილას

Council of Arab Health Ministers

Union of Arab Pharmacists

განახლებულია 2015 წლის აგვისტოში

*სიროფი:*

Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland  
by CENEXI SAS, Fontenay-sous-Bois, France

*ტაბლეტები, ტაბლეტები ფორტე:*

Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland  
by Productos Roche S.A. de C.V., Toluca, Mexico