

Метосульфабол



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий	1 мл
Сульфаметоксазол	80 мг
Триметоприм	16 мг

5 мл - ампулы (5) - упаковки контурные ячейковые (2) - пачки картонные.

5 мл - ампулы (5) - упаковки контурные ячейковые (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный противомикробный препарат, состоящий из сульфаметоксазола и триметоприма. Сульфаметоксазол, сходный по строению с парааминобензойной кислотой (ПАБК), нарушает синтез дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках, препятствуя включению ПАБК в ее молекулу. Триметоприм усиливает действие сульфаметоксазола, нарушая восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую - активную форму фолиевой кислоты, ответственную за белковый обмен и деление микробной клетки. Метосульфабол является бактерицидным препаратом широкого спектра действия.

Обычно чувствительные возбудители (МПК менее 80 мг/л по сульфаметоксазолу): *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* (бета-лактамазообразующие и бета-лактамазонеобразующие штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Citrobacter* spp. (в т.ч. *Citrobacter freundii*), *Klebsiella* spp. (в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*), *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia* spp. (вт.ч. *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella* spp. (вт.ч. *Shigella flexneri*, *Shigella sonnet*), *Yersinia* spp. (вт.ч. *Yersinia enterocolitica*), *Vibrio cholerae*, *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*, *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *pseudomallei*.

Клинический опыт показывает, что чувствительными могут быть и *Brucella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis carinii*, *Cyclospora cayentanensis*.

Частично чувствительные возбудители (МПК 80-160 мг/л по сульфаметоксазолу): *Staphylococcus* spp. (коагулазоотрицательные), в том числе *Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительные и метициллиноустойчивые штаммы), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллиночувствительные и пенициллиноустойчивые штаммы), *Haemophilus ducreyi*, *Providencia* spp. (в т.ч. *Providencia rettgeri*), *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (прежнее название *Xanthomonas maltophilia*), *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*.

Если препарат назначается эмпирически, необходимо учитывать местные особенности устойчивости к препарату возможных возбудителей конкретного инфекционного заболевания.

При инфекциях, которые могут быть вызваны частично чувствительными микроорганизмами, рекомендуется провести пробу на чувствительность, чтобы исключить резистентность возбудителя.

К препарату устойчивы *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Treponema* spp., *Mycoplasma* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Leptospira* spp., большинство спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, а также вирусы и грибы.

Фармакокинетика

После в/в инфузии 160 мг триметоприма и 800 мг сульфаметоксазола C_{max} компонентов препарата составляют, в среднем, 9 мкг/мл и 106 мкг/мл, соответственно. Триметоприм и сульфаметоксазол хорошо распределяются в организме. V_d триметоприма составляет около 130 л, сульфаметоксазола - около 20 л. Проникает через гематоэнцефалический барьер, плацентарный барьер и в грудное молоко. В легких и моче создает концентрации, превышающие содержание в плазме. Триметоприм несколько лучше, чем сульфаметоксазол проникает в невоспаленную ткань предстательной железы, семенную жидкость, секрет влагалища, слюну, здоровую и воспаленную ткань легких, желчь, в то время как в спинномозговую жидкость и водянистую влагу глаза оба компонента препарата проникают одинаково. Большие количества триметоприма и несколько меньшие количества сульфаметоксазола поступают из кровотока в интерстициальную и другие экстравазальные жидкости организма, при этом концентрации триметоприма и сульфаметоксазола превышают минимальные подавляющие концентрации (МПК) для большинства патогенных микроорганизмов.

Связь с белками плазмы - 66% у сульфаметоксазола, у триметоприма - 45%. Метаболизируется в печени. Некоторые метаболиты обладают противомикробной активностью. Сульфаметоксазол метаболизируется преимущественно путем N4-ацетилирования и, в меньшей степени, конъюгацией с глюкуроновой кислотой.

Выводится почками в виде метаболитов (80% в течение 72 ч) и в неизменном виде (20% сульфаметоксазола, 50% триметоприма); незначительное количество - через кишечник.

Оба вещества, а также их метаболиты, выводятся через почки, как путем клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции, вследствие чего концентрации обоих активных веществ в моче значительно выше, чем в крови.

$T_{1/2}$ сульфаметоксазола - 9-11 ч, триметоприма - 10-12 ч; у детей $T_{1/2}$ существенно меньше и зависит от возраста: до 1 года - 7-8 ч, 1-10 лет - 5-6 ч. У пожилых и пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-20 мл/мин) $T_{1/2}$ увеличивает, что требует коррекции дозы. Оба компонента удаляются при гемодиализе.

Показания к применению:

Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными к Метосульфаболу микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей: хронический бронхит (обострение); лечение пневмоцистной пневмонии у взрослых и детей;
- инфекции ЛОР-органов: средний отит (у детей);
- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции желудочно-кишечного тракта: брюшной тиф, паратиф, шигеллез (вызванный чувствительными штаммами *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*), диарея путешественников, вызванная энтеротоксичными штаммами *Escherichia coli*, холера (в дополнение к восполнению жидкости и электролитов);
- другие бактериальные инфекции (возможно сочетание с другими антимикробными препаратами): нокардиоз, бруцеллез (острый), актиномикоз, остеомиелит (острый и хронический), южноамериканский бластомикоз, токсоплазмоз (в составе комплексной терапии).

Относится к болезням:

- [Бронхит](#)
- [Брюшной тиф](#)
- [Диарея](#)
- [Инфекции](#)
- [Инфекции мочевыводящих путей](#)
- [Остеомиелит](#)
- [Отит](#)
- [Пневмония](#)
- [Токсоплазмоз](#)
- [Холера](#)
- [Шигеллез](#)
- [Энтерит](#)

Противопоказания:

Гиперчувствительность к компонентам препарата (в т.ч. к другим сульфаниламидам); выраженная печеночная и/или тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин), если нет возможности регулярно определять концентрации препарата в плазме; апластическая анемия, В12-дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, период лактации, детский возраст (для парентерального введения - до 2 месяцев или до 6 недель при рождении от матерей с ВИЧ инфекцией), одновременный прием с дофетилидом.

С осторожностью. Порфирия, дефицит фолиевой кислоты, бронхиальная астма, заболевания щитовидной железы, тяжелые аллергические реакции в анамнезе.

Способ применения и дозы:

Метосульфабол вводят в/в капельно; продолжительность инфузии - 60-90 мин.

У взрослых и детей старше 12 лет применяют в дозах 960-1440 мг каждые 6, 8 или 12 ч, в зависимости от локализации и тяжести инфекции.

У детей 6-12 лет среднетерапевтическая доза составляет 480 мг, которую вводят 2 раза в сут;

У детей в возрасте от 6 мес до 5 лет - 240 мг 2 раза в сут;

Детям в возрасте от 6 недель до 5 месяцев вводят по 120 мг каждые 12 ч. Также для расчета дозы можно пользоваться таблицей 1 (из расчета на объем концентрата для приготовления раствора для инфузий):

Таблица 1.

Масса тела, кг	Объем концентрата для приготовления раствора для инфузий, мл		
	Режим введения и разовая доза		
	Каждые 12 ч	Каждые 8 ч	Каждые 6 ч
5	0.8-1.6	0.5-1.1	0.4-0.8
10	1.6-3.2	1.0-2.1	0.8-1.6
20	3.1-6.3	2.1-4.2	1.6-3.2
40	6.2-12.6	4.1-8.4	3.1-6.3
60	9.3-18.9	6.2-12.6	4.7-9.5

Продолжительность введения Метосульфабола устанавливают индивидуально, исходя из локализации, тяжести инфекции и выделенных возбудителей.

При острых инфекциях минимальный курс лечения, в среднем, - 5 дней; после исчезновения симптомов терапию продолжают в течение еще 2 дней. Курс лечения при инфекции мочевыводящих путей - 10 дней, шигеллезах - 5 дней, холере - 7 дней, нокардиозе - 12 недель, бруцеллезе - от 2 недель до 2 месяцев.

При пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, детям и взрослым вводят в дозе 120 мг/кг/сут, которую делят на 4 введения с интервалом 6 ч. Верхний предел разовой дозы определяется в зависимости от массы тела: 8 кг - 240 мг, 16 кг - 480 мг, 24 кг - 720 мг, 32 кг - 960 мг, 40 кг - 1200 мг, 48 кг - 1440 мг, 64 кг - 1920 мг, 80 кг - 2400 мг, для расчета дозы также пользуются таблицей 2:

Таблица 2.

Масса тела, кг	Разовая доза концентрата для приготовления р-ра для инфузий, мл
5	1.6
10	3.1
20	6.3
40	12.5
60	18.8
80	25

Продолжительность лечения - 14-21 дня. Для достижения максимальной эффективности постоянная концентрация триметоприма в плазме или сыворотке должна поддерживаться в пределах 5 мкг/мл или выше. У больных с

нарушением функции почек требуется коррекция дозы Метосульфабола в зависимости от клиренса креатинина (КК): при КК свыше 25 мл/мин - стандартная доза; при 15-25 мл/мин - стандартная доза в течение 3 дней, затем половину стандартной дозы. При КК менее 15 мл/мин и невозможности проведения гемодиализа - прием не рекомендуется. Больным на гемодиализе после введения обычной нагрузочной дозы, последующие дозы должны составлять 1/2 или 1/3 от стандартной дозы каждые 24-48 ч.

Приготовление раствора для внутривенных инфузий

Перед введением препарат разводят в следующих пропорциях непосредственно перед введением: 480 мг (5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий) на 125 мл совместимого инфузионного раствора, 960 мг (10 мл) - на 250 мл, 1440 мг (15 мл) - на 500 мл. При появлении помутнения или кристаллизации раствора до или во время инфузий смесь использовать нельзя. Продолжительность введения -1-1.5 ч.

Желательно раствор для инфузий готовить сразу же перед введением. Концентрат может быть разведен в следующих инфузионных растворах: 5 и 10% растворы декстрозы; 0.9% раствор натрия хлорида; водный раствор, содержащий 0.18% натрия хлорида и 4% декстрозы; 6% раствор декстрана [ср. мол. масса 64000-76000] для в 5% растворе декстрозы или в 0.9% растворе натрия хлорида; 10% декстран [ср. мол. масса 35000-45000] в 5% растворе декстрозы или в 0.9% растворе натрия хлорида; раствор Рингера. При необходимости ограничения в объеме вводимой жидкости вводят в более высоких концентрациях - 5 мл растворяют в 50-75 мл 5% раствора декстрозы.

Побочное действие:

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; асептический менингит, периферические невриты, судороги, атаксия, звон в ушах, депрессия, галлюцинации, апатия, нервозность.

Со стороны дыхательной системы: легочные инфильтраты: эозинофильный инфильтрат, аллергический альвеолит (кашель, одышка).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, гастрит, боль в животе, глоссит, стоматит, холестаза, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гепатит в т.ч. холестатический, гепатонекроз, синдром «исчезающего желчного протока», гипербилирубинемия, псевдомембранозный колит, острый панкреатит.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гипотромбинемия, агранулоцитоз, анемия (мегалобластная, гемолитическая/аутоиммунная или апластическая), метгемоглобинемия, эозинофилия.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, гематурия, повышение содержания азота мочевины крови, гиперкреатининемия, токсическая нефропатия с олигурией и анурией, кристаллурия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, рабдомиолиз (главным образом у пациентов СПИДом).

Аллергические реакции: повышение температуры тела, ангионевротический отек, зуд, фотосенсибилизация, кожная сыпь, крапивница, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, аллергический миокардит, гиперемия конъюнктивы, склер; анафилактические/анафлактоидные реакции, сывороточная болезнь, геморрагический васкулит (пурпура Шенлейн-Геноха), узелковый периартериит, волчаночноподобный синдром.

Местные реакции: тромбоз флебит (в месте венопункции), болезненность в месте введения.

Прочие: гиперкалиемия (главным образом у пациентов СПИДом при терапии пневмоцистной пневмонией), гипонатриемия, гипогликемия, слабость, усталость, бессонница, кандидоз.

Передозировка:

Симптомы: при остром отравлении - тошнота, рвота, кишечная колика, головокружение, головная боль, сонливость, депрессия, обморок, спутанность сознания, нарушение зрения, лихорадка, гематурия, кристаллурия; при хронической передозировке: тромбоцитопения, лейкопения, мегалобластная анемия, желтуха.

Лечение: отмена препарата; обильное питье, (при невозможности - инфузионная терапия), форсированный диурез, подкисление мочи (увеличивается выведение триметоприма); в/м - 5-15 мг/сут кальция фолината (устраняет действие триметоприма на костный мозг); при угнетении кроветворных функций костного мозга, вызванном триметопримом, для стимулирования эритропоэза применяют препараты фолиевой кислоты в/м (3.0-6.0 мг/сут курсом 5-7 дней), при необходимости — гемодиализ (перитонеальный диализ неэффективен).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Поскольку как триметоприм, так и сульфаметоксазол проникают через плацентарный барьер и, таким образом, могут повлиять на обмен фолиевой кислоты, при беременности препарат следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза от его применения превосходит возможный риск для плода. Беременным женщинам, получающим препарат, рекомендуется назначать по 5 мг фолиевой кислоты в сутки. На поздних сроках беременности необходимо избегать применения препарата из-за возможного риска ядерной желтухи у новорожденных.

Как триметоприм, так и сульфаметоксазол проникают в грудное молоко. При необходимости использования в период лактации грудное вскармливание следует отменить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармацевтически совместим со следующими лекарственными средствами: 5 и 10% растворами декстрозы, 0.9% раствором натрия хлорида, водным раствором, содержащим 0.18% натрия хлорида и 4% декстрозы, 6% раствором декстрана [ср. мол. масса 64000-76000] в 5% растворе декстрозы или в 0.9% растворе натрия хлорида, 10% раствором декстрана [ср. мол. масса 35000-45000] в 5% растворе декстрозы или в 0.9% растворе натрия хлорида, раствором Рингера.

Метосульфабол может усилить противосвертывающее действие варфарина. О возможности такого взаимодействия следует помнить при назначении Метосульфабола больным, которые уже получают антикоагулянты. В таких случаях необходимо заново определить время свертывания крови. Сульфаметоксазол, как и другие сульфонамиды, может потенцировать действие пероральных гипогликемических препаратов. У больных, принимающих индометацин, может увеличиться концентрация сульфаметоксазола в крови.

Метосульфабол может повысить сывороточные концентрации дигоксина, особенно у пожилых больных, поэтому необходим мониторинг концентраций дигоксина в сыворотке.

Снижает эффективность трициклических антидепрессантов.

Сульфонамиды, в том числе сульфаметоксазол, могут конкурировать за связывание с белками и почечный транспорт метотрексата, увеличивая, таким образом, концентрации свободного метотрексата и его системный эффект. Триметоприм обладает низкой аффинностью к дегидрофолатредуктазе человека, однако может усилить токсичность метотрексата, особенно в присутствии других факторов риска, таких как старческий возраст, гипоальбуминемия, нарушение функции почек, угнетение костного мозга. Подобные побочные реакции более вероятны, если метотрексат назначают в больших дозах. Для профилактики миелосупрессии рекомендуется назначать таким больным фолиевую кислоту или фолинат кальция.

Лекарственные средства, угнетающие костномозговое кроветворение, повышают риск миелосупрессии.

Описан один случай токсического делирия после одновременного приема ко-тримоксазола и амантадина.

При одновременном применении с ингибиторами АПФ (ангиотензин-превращающего фермента), особенно у пожилых пациентов, возможно развитие гиперкалиемии.

Метосульфабол может угнетать печеночный метаболизм фенитоина (удлиняет его период полувыведения на 39%). При одновременном назначении обоих препаратов важно следить за токсическим действием фенитоина.

При одновременном назначении Метосульфабола больным, которые получают пириметамин для профилактики малярии в дозах более 25 мг в неделю, может развиваться мегалобластная анемия.

У больных, принимающих ко-тримоксазол и циклоспорин после пересадки почки, может наблюдаться обратимое ухудшение функции почек, проявляющееся гиперкреатининемией.

Триметоприм, ингибируя транспортную систему почек, увеличивает AUC на 103% и C_{max} на 93% дофетилида. При увеличении концентрации дофетилид может вызывать серьезные желудочковые аритмии с удлинением интервала QT, включая аритмию torsades de pointes. Одновременное назначение дофетилида и триметоприма противопоказано. У больных пожилого и старческого возраста, одновременно принимавших некоторые диуретики (в основном тиазиды), наблюдалась повышенная частота тромбоцитопении.

Особые указания и меры предосторожности:

Поскольку чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам *in vitro* изменяется в разных географических областях и во времени, при выборе препарата следует учитывать местные особенности бактериальной чувствительности.

Продолжительность лечения Метосульфаболом должна быть как можно более короткой, особенно у больных пожилого и старческого возраста. 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.

Нецелесообразно также на фоне лечения употреблять пищевые продукты, содержащие в больших количествах ПАБК, - зеленые части растений (цветная капуста, шпинат, бобовые), морковь, помидоры. При длительных курсах лечения необходимы регулярные анализы крови, поскольку существует вероятность возникновения гематологических изменений (чаще всего асимптоматических). Эти изменения могут быть обратимы при назначении фолиевой кислоты (3-6 мг/сут), что не нарушает противомикробной активности препарата. Особая осторожность должна проявляться при лечении пожилых больных или больных с подозрением на исходный дефицит фолатов. Назначение фолиевой кислоты целесообразно также при длительном лечении ко-тримоксазолом в высоких дозах. При значительном снижении числа любых клеток крови препарат следует отменить.

Больным, длительно получающим лечение Метосульфаболом (особенно при почечной недостаточности), необходимо регулярно делать общий анализ мочи и контролировать функцию почек. Во время лечения нужно обеспечить достаточное поступление жидкости в организм и адекватный диурез для предотвращения кристаллурии.

Вероятность токсических и аллергических осложнений сульфаниламидов значительно увеличивается при снижении фильтрационной функции почек. При первом появлении кожной сыпи или любой другой тяжелой побочной реакции препарат следует отменить.

Триметоприм нарушает обмен фенилаланина, однако это не влияет на больных фенилкетонурией при условии соблюдения соответствующей диеты.

Пациенты, для обмена веществ которых характерно «медленное ацетилирование», более склонны к развитию идиосинкразии к сульфонамидам.

Как и при назначении любых сульфонамидов, необходимо соблюдать осторожность у больных с порфирией или нарушением функции щитовидной железы.

Следует избегать чрезмерного солнечного и УФ-облучения в период лечения Метосульфаболом.

Риск развития побочных эффектов значительно выше у больных СПИДом.

Лабораторные исследования: триметоприм и сульфаметоксазол могут также воздействовать на результаты реакции Яффе (определение креатинина по реакции с пикриновой кислотой в щелочной среде), при этом в диапазоне нормальных значений результаты завышаются примерно на 10%.

Ко-тримоксазол и, в частности, входящий в его состав триметоприм могут повлиять на результаты определения концентрации метотрексата в сыворотке, проводимого методом конкурентного связывания с белками с применением бактериальной дигидрофолатредуктазы в качестве лиганда. Однако при определении метотрексата радиоиммунным методом интерференции не возникает.

Влияние на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстроты реакций

Нет данных, указывающих на отрицательное влияние Метосульфаболом на способность к вождению автотранспорта и на занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Учитывая вероятное развитие побочного действия препарата со стороны нервной системы, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Противопоказан: тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин).

Больным, длительно получающим лечение Метосульфаболом (особенно при почечной недостаточности), необходимо регулярно делать общий анализ мочи и контролировать функцию почек. Во время лечения нужно обеспечить достаточное поступление жидкости в организм и адекватный диурез для предотвращения кристаллурии.

Вероятность токсических и аллергических осложнений сульфаниламидов значительно увеличивается при снижении фильтрационной функции почек.

При нарушениях функции печени

Противопоказан: выраженная печеночная недостаточность.

Применение в пожилом возрасте

Особая осторожность должна проявляться при лечении пожилых больных. Продолжительность лечения Метосульфаболом должна быть как можно более короткой у больных пожилого и старческого возраста. 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.

Применение в детском возрасте

Метосульфабол

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

Противопоказан в детском возрасте (для парентерального введения - до 2 месяцев или до 6 недель при рождении от матерей с ВИЧ инфекцией).

Условия хранения:

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре от 2°C до 25°C. Не замораживать. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности. 3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Metosulfabol>