

Белосов В.В., Борзунов В.М., Кузнецов П.Л., Веревищikov В.К.

## Влияние дозы триметоприма-сульфаметоксазола на течение пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных

Кафедра инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

*Belousov V.V., Borzunov V.M., Kuznetsov P.L., Verevschikov V.K.*

### Trimethoprim-sulfamethoxazole dose effect on *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients

#### Резюме

Целью настоящего исследования является оценить возможность применения сниженных доз триметоприма-сульфаметоксазола для лечения пневмоцистной пневмонии. Для этого из группы пациентов с диагнозом: ВИЧ-инфекция 4в стадия по классификации Покровского В.И., пневмоцистная пневмония легкой степени тяжести, установленным на основании типичной клинической и рентгенологической картины, выбраны случайным образом 7 пациентов, которые получали сниженную дозу ТМП-СМЗ (960мг/сут.) Группа сравнения состояла из 21 пациента получавших ТМП-СМЗ в дозе 1920 мг/сут. В обеих группах оценивалась длительность госпитализации и побочные эффекты от приема лекарственных препаратов активных в отношении пневмоцистной пневмонии. В результате медиана госпитализации 1 группы (7 пациентов) и второй группы (21 пациент) составила: 18 (16;22), 18 (14;26), соответственно. В то время как частота осложнений в 1 группе и 2 группе составила 1(14%) и 11(52%), соответственно. Это свидетельствует о том, что сниженные дозы триметоприма-сульфаметоксазола являются причиной меньшего числа побочных эффектов, при этом не приводят к удлинению сроков госпитализации.

**Ключевые слова:** пневмоцистная пневмония, триметоприм-сульфаметоксазол, ВИЧ-инфицированные

#### Summary

The purpose of this study is to evaluate the possibility of using lower doses of trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. For this group of patients with a diagnosis of HIV infection 4c classification Pokrovsky V.I., *Pneumocystis pneumonia* of mild, established on the basis of typical clinical and radiological picture, randomly selected 7 patients who received a reduced dose of TMP-SMZ (960mg / d.) The comparison group consisted of 21 patients treated with TMP-SMZ at a dose of 1920 mg / day. In both groups, estimated length of stay and side effects of drugs are active against *Pneumocystis carinii* pneumonia. As a result, hospitalization median Group 1 (7 patients), and the second group (21 patients) was 18 (16, 22), 18 (14, 26), respectively, and did not reveal any significant differences. While the complication rate in group 1 and group 2 was 1 (14%) and 11 (52%), respectively. As a result, this indicates that the reduced dose of trimethoprim-sulfamethoxazole cause fewer side effects and do not cause prolongation of hospitalization.

**Keywords:** pneumocystis pneumonia, trimethoprim-sulfamethoxazole, HIV-infection

#### Введение

Пневмоцистная пневмония (ПП) является одной из ведущих причин госпитализации среди ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИДа[1]. Внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), привело к существенному снижению случаев СПИД-ассоциированных заболеваний. Заболеваемость пневмоцистной пневмонией, среди ВИЧ-инфицированных в начале эпидемии (1980 год), составляла 20 на 100 человек в год, после внедрения ВААРТ заболеваемость составляет 0.3 на 100 человек в год

[2]. Такое резкое снижение заболеваемости обусловлено не только появлением ВААРТ, но и внедрением во врачебную практику первичной и вторичной профилактики ПП [3] и пониманием роли здоровых носителей *Pneumocystis jirovecii* в распространении инфекции[4,5].

Изменения во взгляде на эпидемиологию ПП, расширило показания для назначения препаратов активных в отношении *Pneumocystis jirovecii*. В настоящее время терапией первого ряда для лечения и профилактики пневмоцистоза является препарат триметоприм-сульфаметоксазол (ко-тримоксазол, ТМП-СМЗ). При

установлении диагноза ПП назначаются сразу высокие дозы препарата: суточная доза составляет 10-15 мг/кг (расчет по триметоприму) 3-4 раза в сутки, длительность лечения - 21 день [6]. Профилактическая дозировка меньше и составляет 1 таблетка по 480 мг. ТМП-СМЗ, но назначается на длительный период от 3 месяцев до 1-2 лет, а иногда и пожизненно [7]. Как свидетельствуют лигатурные данные это не предел, в последних зарубежных статьях приводятся данные о расширении показаний для назначения препаратов против *Pneumocystis jirovecii* с профилактической целью [8]. Такая стратегия лечения резко снизила заболеваемость и летальность от ПП, но обратной стороной медали стало появление устойчивых к профилактике и лечению штаммов *Pneumocystis jirovecii* [9], а также увеличение побочных эффектов при приеме триметоприма/сульфаметоксазола, частота которых в настоящее время составляет от 20% до 85%, и по этой причине около 20% ВИЧ-инфицированных не в состоянии перенести полный курс терапии [10]. Среди побочных эффектов самыми распространенными являются: аллергическая сыпь (30-50%) (включая синдром Стива-Джонсона), лихорадка (30-40%), лейкопения (30-40%), тромбоцитопения (15%), азотемия (1-5%), токсический гепатит (20%) и гиперкалиемия [11]. Это обуславливает важность поиска более безопасных способов лечения ПП [12,13].

Одним из возможных вариантов снижения количества побочных эффектов от приема препарата, является снижение его дозировки. Несмотря на наличие рекомендаций по лечению и профилактики ПП высокими дозами триметоприма-сульфаметоксазола, эффективность низких и средних доз ТМП-СМЗ при легких формах заболевания до конца не изучена. В данной статье изучается влияние низких доз триметоприма-сульфаметоксазола на течение пневмоцистной пневмонии легкой степени тяжести.

## Материалы и методы

Проспективному исследованию подверглись 28 ВИЧ-инфицированных пациентов, поступивших на лечение в инфекционный стационар ГКБ№ 40, в период с 2007 по 2009 год, с жалобами со стороны дыхательной системы: сухой кашель, одышка, затруднение вдоха.

Всем пациентам при поступлении назначался стандартный набор исследований, включающий сбор жалоб и анамнеза, осмотр по органам и системам, общий анализ крови и биохимические исследования, ИФА на ВИЧ, иммунограмма и рентгенографическое исследование органов грудной клетки. После получения результатов, на основании типичной клинической и рентгенологической картины устанавливался диагноз пневмоцистная пневмония. Диагноз ставился без морфологического подтверждения, так как типичная клиническая картина, по данным литературы, имеет более 85% специфичности и чувствительности для постановки диагноза ПП. [14].

Типичной клинической картиной ПП считается набор симптомов: гипертермия, одышка, продолжительный или непродолжительный сухой кашель, ощущение

невозможности сделать глубокий вдох. За типичную рентгенологическую картину пневмоцистной пневмонии принимается: отсутствие изменений на ранних этапах заболевания, а в дальнейшем появление ретикулярных инфильтратов в области корней легких. Из лабораторных данных типичным является повышение уровня ЛДГ. Необходимым условием является подтвержденная ВИЧ-инфекция у пациента и уровень CD4-клеток - ниже 200 кл/мкл.

В ходе лечения для мониторинга побочных действий терапии для каждого пациента проводился периодический физикальный осмотр, контроль показателей общей крови и биохимии, рентгенографии не менее чем через неделю после поступления и каждые 4-5 дней до конца госпитализации. За осложнения принимались лейкопения, тромбоцитопения, сыпь, лихорадка, азотемия, гиперкалиемия, обнаруженные в общем анализе крови или биохимическом анализе крови после начала терапии триметопримом-сульфаметоксазолом. Лекарственный гепатит оценивался по активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ, при условии отрицательных маркеров на гепатиты В и С и отсутствии жалоб со стороны гепатобилиарной системы при поступлении.

Критериями включения в исследования были: установленный диагноз ПП, на основании типичной клинической картины, отсутствие симптомов других оппортунистических заболеваний, отсутствие признаков поражения органов дыхания другой этиологии.

Из группы больных удовлетворяющих критериям включения в исследование, случайным образом (рандомизация проводилась методом конвертов) была выделена группа состоящая из 7 человек. Пациенты входящие в эту группу получали лечение триметопримом-сульфаметоксазолом в сниженной дозе - 960 мг/сутки. Группа сравнения состоящая, из 21 человека получала этиотропную терапию в виде триметоприма-сульфаметоксазола в дозе - 1920 мг/сутки. В каждой группе оценивалась: длительность госпитализации и частота осложнений связанных с лечением ТМП-СМЗ.

Статистический анализ приведенных данных выполнялся на бесплатном софте R.app GUI 1.61 (6492 Snow Leopard build), S. Urbanek & H.-J. Bibiko, © R Foundation for Statistical Computing, 2012. Оценка параметров проводилась с помощью непараметрических критериев. Сравнение 2 выборок проводилось по средствам непараметрического критерия Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

Группа №1 состояла из 7 пациентов в возрасте от 27 до 52 лет (средний возраст - 33 года). У всех пациентов на фоне лечения наблюдалось улучшение самочувствия и рентгенологической картины. Ответ на терапию ТМП-СМЗ был получен у всех пациентов не позднее 8 дня от начала терапии, что может быть подтверждением диагноза.

Медиана срока госпитализации составил 18 (16;22) (рис. 1). У одного пациента на фоне терапии появилось осложнение связанное с приемом ТМП-СМЗ, но в свя-

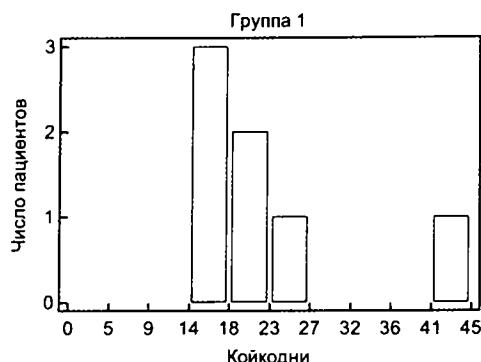


Рис. 1. Зависимость числа пациентов от длительности госпитализации в группе №1.

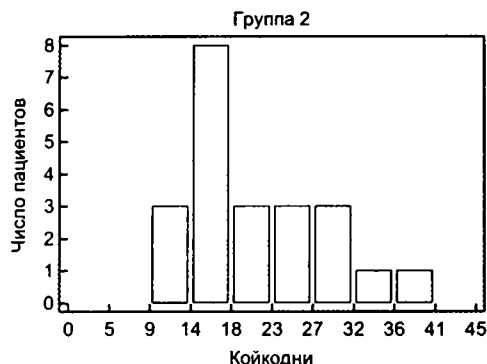


Рис. 2. Зависимость числа пациентов от длительности госпитализации в группе №2.

Таблица 1. Осложнения выявленные на фоне терапии триметопримом-сульфаметоксазолом в двух группах.

Осложнение	Группа №1	Группа №2
Лейкопения	1 (14%)	6 (28,5%)
Тромбоцитопения	-	2 (9,5%)
Уртикарная сыпь	-	3 (14,2%)

зи с легкой степенью тяжести проявления, не помешала получить полный курс препарата. Осложнением явилась лейкопения развившаяся на 3 день терапии.

Группа №2 или группа сравнения была идентична по половому составу с первой группой. Состояла из 21 пациента в возрасте от 23 до 39 лет (средний возраст - 29,4). У всех пациентов на фоне лечения наблюдалось улучшение клинической и рентгенологической картины. Ответ на терапию ТМП-СМЗ был получен у всех пациентов не позднее 8 дней от начала терапии, что также является подтверждением диагноза. Медиана срока госпитализации составила 18 (14;26) (рис. 2). Осложнения, появившиеся на фоне терапии, перечислены в таблице 1. Выявленные осложнения не препятствовали продолжить терапию до окончания полного курса, а проводимая терапия привела к исчезновению побочных эффектов к концу лечения.

Схожие медианы сроков госпитализации в обеих группах, 18 (16;22) в опытной группе и 18 (14;26) в контрольной группе, свидетельствуют об отсутствии влияния дозировки на сроки лечения и госпитализации. Количество побочных эффектов связанных с приемом триметоприма/сульфаметоксазола значительно отличается. Общее количество осложнений в 2-х группах составило 12 (43%), что согласуется с данными литературы.

Ни один из побочных эффектов не был тяжелым, отмена препарата не потребовалась. В группе №1 наблюдался лишь 1 (14%) случай побочного действия препарат, тогда как в контрольной их было 11(52%), что явно указывает на прямую зависимость дозы триметоприма и побочных реакций.

## Выводы

- 1) Доза триметоприма-сульфаметоксазола не влияет на срок госпитализации у ВИЧ-инфицированных больных с пневмоцистной пневмонией.
- 2) Доза триметоприма-сульфаметоксазола пропорционально влияет на количество побочных эффектов связанных с терапией.
- 3) Применения схемы лечения ПП, основанной на сниженной дозе ТМП-СМЗ, можно рекомендовать пациентам с высоким риском лекарственных осложнений. ■

*Белоусов В.В., д.м.н. проф. Борзунов В.М., к.м.н. доцент Кузнецов П.Л. к.м.н. доцент Веревищников В.К., Кафедра инфекционных болезней ГБОУ ВПО УГМА Росздрава расположенная на базе ГКБ№40, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: Белоусов В.В. очный аспирант кафедры инфекционных болезней. тел.:89221590747, e-mail: vitalb@icloud.com*

## Литература:

1. Alison Morris, Karen A. Norris. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and Its Role in Disease. *Clinical Microbiology Reviews* 2012; 25:297-317.
2. Alison Morris, Jens D. Lundgren, Henry Masur. *Current Epidemiology of Pneumocystis Pneumonia* 2004; 10:1713-1720
3. Juan C. Lopez Bernaldo de Quirous, Jose M. Miro, Jose M. Pena, et al. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344:159-167
4. S. Neumann, S. W. Krause, G. Maschmeyer, X. Schiel,

- M. von Lilienfeld-Toal. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Ann Hematol* 2013; 92:433-442
5. Francis Gigliotti, Terry W. Wright. *Pneumocystis*: Where Does It Live? *PLoS Pathog* 2012; 8(11):e1003025
  6. Ермак Т.Н. Лечение пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции. *Фарматека.-М.-2003*; 13:17-21.
  7. Wakefield A.E. Genetic heterogeneity in *Pneumocystis carinii*: an introduction. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1998; 22:5-13.
  8. Shunsuke Mor, Mineharu Sugimoto. *Pneumocystis jirovecii* infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51:2120-2130
  9. Alvarez-Martinez M, Moreno A, Miry J, et al: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Spanish HIV-infected patients in the combined antiretroviral therapy era: prevalence of dihydropteroate synthase mutations and prognostic factors of mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62:34-43.
  10. Kaplan JE, et al. *MMWR Recomm* 2009; Rep. 58:1-207.
  11. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;100:495-9.
  12. Eeftinck Schattenkerk JK, Lange JM, van Steenwijk RP, Danner SA. Can the course of high dose cotrimoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS be shorter? A possible solution to the problem of cotrimoxazole toxicity. *J Intern Med* 1990;227:359-62.
  13. Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:337-43.