

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
БЕЛАРУСЬ**

Утверждено  
Первый заместитель Министра  
\_\_\_\_\_ Д.Л.Пиневиц  
« 11 » января 2014г.  
Регистрационный № 002-0114

МЕТОД ТЕРАПИИ ТОКСОПЛАЗМОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С  
ТОКСОПЛАЗМЕННЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛА/ТРИМЕТОПРИМА

**инструкция по применению**

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

ассистент Иванова М.А.; профессор, д.м.н. Карпов И.А.

Минск, 2014

Настоящая инструкция излагает способ применения сульфаметоксазола/триметоприма (СМК/ТМП) для контроля над токсоплазмозом у ВИЧ-инфицированных пациентов с токсоплазменным энцефалитом.

## **1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА**

Развитие у ВИЧ-инфицированного пациента оппортунистического поражения ЦНС – токсоплазменного энцефалита.

## **2. ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Сульфаметоксазол/триметоприм (sulfamethoxazole + trimethoprim), таблетки 480 мг, суспензия для приема внутрь 240 мг/5 мл во флаконах 100 мл, ампулы 480 мг/5 мл.

## **3. ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

Несмотря на активное применение антиретровирусной терапии токсоплазменный энцефалит остается основной формой оппортунистического поражения центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Беларусь. По характеру течения и исходам токсоплазменный энцефалит является фатальным без своевременного медицинского вмешательства.

### **3.1. Этапность применения СМК/ТМП**

Контроль над токсоплазменным процессом основывается на особенностях цикла развития возбудителя (*Toxoplasma gondii*) и взаимодействия его с организмом человека. Активное размножения паразита требует применения подавляющей дозы СМК/ТМП на первом этапе контроля – это начальная терапия. Лекарственное подавление приводит к формированию внутриклеточных тканевых цист, в которых возбудитель может контролироваться либо постоянным присутствием

СМК/ТМП в плазме крови, либо восстановленной иммунной системой (результат успешной антиретровирусной терапии). Поэтому второй этап контроля – это вторичная профилактика до увеличения уровня CD4+лимфоцитов 200 клеток/мкл в течение 6 месяцев. Конечная цель врача при контроле над токсоплазменной инфекцией – перевод пациента с лекарственного контроля над возбудителем на иммунный контроль.

### **3.2. Первый этап. Начальная терапия СМК/ТМП**

Начальная терапия СМК/ТМП показана любому ВИЧ-инфицированному пациенту с неврологическим дефицитом и очаговым поражением головного мозга при нейровизуализации, то есть в режиме «подозрение на ТЭ». Диагноз ТЭ подтверждается *ex juvantibus* по клиническим и нейровизуализационным данным (до 14-х суток терапии). Если клинического улучшения не наступает или состояние пациента прогрессивно ухудшается, то нейровизуализация (магнитно-резонансная томография головного мозга) производится на 14 сутки. При отсутствии положительной динамики или при прогрессии необходимо перейти к диагностическому поиску альтернативной природы поражения ЦНС.

СМК/ТМП использовать в суточной дозе 10 мг/кг по триметоприму. Расчет суточной дозы не зависит от формы выпуска препарата: таблетки, суспензия или раствор для внутривенного введения в ампулах. Разнообразие форм выпуска позволяет назначать СМК/ТМП неспособным глотать пациентам парентерально, затем переходить на суспензию и далее на таблетки. Соотношение сульфаметоксазола к триметоприму во всех формах выпуска 5:1, например 480 мг СМК/ТМП содержит 400 мг сульфаметоксазола и 80 мг триметоприма.

Пример расчета *суточной* дозы СМК/ТМП:

пациент с массой тела 70 кг,

$$70 \times 10 = 700 \text{ мг}$$

$$700 \text{ мг} \div 80 \text{ мг} = 8,75 \left( \begin{array}{l} \approx 9 \text{ таблеток,} \\ \text{ампул} \\ \text{или} - 90 \text{ мл} \\ \text{суспензии} \end{array} \right) \text{ должен получать в сутки.}$$

Продолжительность начальной терапии должна быть не менее 4 (четырёх) недель. У некоторых пациентов с медленной положительной динамикой начальная терапия может быть продолжена до 6 недель. Кратность введения или приема СМК/ТМП зависит от суточной дозы, может быть 2-3-4 раза в сутки. Важно производить коррекцию суточной дозы СМК/ТМП по фактической массе тела пациента, так как наблюдались обострения ТЭ у пациентов с быстрым восстановлением массы тела после купирования воспалительного синдрома. Начальная терапия должна проводиться в стационарных условиях.

Клиническая оценка эффективности терапии СМК/ТМП проводится по интоксикации, уровню сознания, неврологическому дефициту.

Для нейровизуализационной оценки эффективности терапии СМК/ТМП использовать шкалу нейровизуализации (Приложение 1). Шкала предусматривает качественную и количественную оценку очагов головного мозга. Баллы 4, 5 и 6 соответствуют неэффективности терапии.

Антиретровирусная терапия (АРТ) у наивных пациентов должна начинаться через 7-14 суток от начала применения СМК/ТМП для оценки переносимости. Это очень важное условие, т.к. побочные эффекты препаратов АРТ и СМК/ТМП могут совпадать.

### **3.3. Второй этап. Вторичная профилактика СМК/ТМП**

Вторичная профилактика является непосредственным продолжением начальной терапии СМК/ТМП. Суточная доза определяется индивидуально, соответствует *половине* дозы начальной терапии, определенной по фактической массе тела пациента к 28-м суткам (5 мг/кг по триметоприму в сутки). Таким образом, если пациент к концу начальной терапии получал 10 таблеток СМК/ТМП 480 мг, то на вторичную профилактику он перейдет на 5-ти таблетках. Вторичная профилактика – это амбулаторный период для пациента. Продолжительность вторичной профилактики зависит от времени восстановления иммунной системы пациента. Прекращение приема СМК/ТМП возможно при уровне CD4+ лимфоцитов 200 клеток/мкл в течение не менее 6 месяцев. Если при дальнейшем контроле уровень CD4+лимфоцитов вновь снижается до 200 клеток/мкл и менее, то прием СМК/ТМП необходимо возобновить *в дозе вторичной профилактики*. На практике вторичная профилактика может длиться месяцы, и даже годы. Коррекция суточной дозы СМК/ТМП по фактической массе тела пациента должна проводиться в течение всего периода вторичной профилактики.

#### **4. ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Тяжелые побочные эффекты редко встречаются при применении СМК/ТМП. Степень опасности побочных эффектов определяется по шкале риска, предложенной ВОЗ (Приложение 2). В связи с жизnezависимостью приема препарата отмена его производится только при уровне опасности 4 по шкале риска побочных эффектов. Наиболее часто встречаются поражения кожи (от кожного зуда до синдрома Стивенса-Джонсона), миелосупрессия (анемия, нейтропения, тромбоцитопения), гепатотоксичность (цитолиз, нарушение

пигментного обмена). При уровне опасности 1 или 2 препарат не отменять, использовать антигистаминные средства. При 3 уровне опасности необходимо отменить СМК/ТМП на 2 недели, затем провести десенсибилизацию (Приложение 3) и возобновить прием препарата в полной дозе (Рекомендации ВОЗ, 2006. - <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctxguidelines.pdf>). Если в процессе десенсибилизации наблюдаются нетяжелые побочные реакции, то необходимо повторить шаг на следующий день. При уменьшении выраженности реакций можно переходить к следующему шагу процедуры. Если побочные эффекты усилились, то десенсибилизацию необходимо оборвать.

## **5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА**

Анафилактический шок, синдром Стивенса-Джонсона при применении СМК/ТМП в прошлом.

## Приложение 1

### Шкала нейровизуализации, качественно-количественная оценка очагов головного мозга

Оценка, баллы	Характеристика ответа
1	Полный ответ – нормализация МРТ/КТ головного мозга.
2	Хороший ответ – отсутствуют новые очаги, старые очаги (один или более) уменьшились в размерах более чем на 50% от изначального.
3	Частичный ответ – отсутствуют новые очаги, старые очаги (один или более) уменьшились в размерах на 1-50% от изначального.
4	Смешанный ответ – уменьшение в размерах одних очагов, но увеличение других или появление новых.
5	Отсутствие ответа – очаги не меняются (ни количество, ни размеры).
6	Прогрессия – старые очаги не изменились или увеличились в размерах, при этом появились новые очаги.

## Приложение 2

### Шкала риска побочных эффектов СМК/ТМП (уровни опасности)

Показатель или признак	Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3	Уровень 4
<b>Кровь</b>				
Гемоглобин (г/л, возраст >2 лет)	100-109	70-99	<70	Сердечная недостаточность
Абсолютное число нейтрофилов ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,750 – 1,200	0,400 – 0,749	0,250 – 0,399	<0,250
Тромбоциты (клетки/мкл)	69 999 – 100 000	50 000 – 70 000	25 000 – 49 999	<25 000 или кровотечение
<b>ЖКТ</b>				
Билирубин	До 2-х норм	2 - 2,9 норм	3 - 7,5 норм	>7,5 норм
Асат	До 5-ти норм	5 - 9,9 норм	10 - 15 норм	>15 норм
Алат	До 5-ти норм	5 - 9,9 норм	10 - 15 норм	>15 норм
ГГТП	До 5-ти норм	5 - 9,9 норм	10 - 15 норм	>15 норм
Амилаза панкреатическая	До 1,5 норм	1,5 - 1,9 норм	2 – 3 нормы	>3 норм
Боли в животе	Слабые	Умеренные, без обезболивания	Умеренные, без обезболивания	Сильные, требуется обезболивание
Диарея	Кашицеобразный стул	Жидкий стул	Жидкий стул, дегидратация, примесь крови	Дегидратация, требующая внутривенной регидратации
Тошнота	Слабая	Умеренная, прием пищи снижен	Тяжелая, прием пищи незначительный	Невозможен прием пищи и жидкостей более 24 часов
Рвота	1 эпизод в сутки	-3 эпизода в сутки или продолжительность > 3 суток	>3 эпизодов в сутки или продолжительность > 7 суток	Непрекращающаяся
<b>Кожа</b>				
Аллергия	Кожный зуд без сыпи	Сыпь и зуд кожи	Слабые уртикарные высыпания	Выраженные уртикарные высыпания
Лекарственная лихорадка	37,6 – 38,4°C	38,5 – 40°C	>40°C	>40°C длительность более 5 суток
Поражение кожи	Эритема, зуд	Распространенная макулопапулезная сыпь без мокнутия	Везикулезная сыпь, язвы и мокнутие	Многоформная экссудативная эритема; синдром Стивенса-Джонсона; эксфолиативный дерматит

### Приложение 3

**Протокол проведения десенсибилизации при гиперчувствительности к сульфаметоксазолу/триметоприму**  
Десенсибилизация проводится под прикрытием антигистаминных препаратов. Удобнее использовать суспензию СМК/ТМП для приема внутрь.

Шаг	Доза
День 1	80 мг сульфаметоксазола + 16 мг триметоприма (2 мл суспензии)
День 2	160 мг сульфаметоксазола + 32 мг триметоприма (4 мл суспензии)
День 3	240 мг сульфаметоксазола + 48 мг триметоприма (6 мл суспензии)
День 4	320 мг сульфаметоксазола + 64 мг триметоприма (8 мл суспензии)
День 5	Одна таблетка СМК/ТМП (400 мг сульфаметоксазола + 80 мг триметоприма)
День 6	Две таблетки СМК/ТМП (800 мг сульфаметоксазола + 160 мг триметоприма)