**Современные взгляды на применение ко-тримоксазола**

Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол, Бактрим, Бисептол, Септрин) - один из наиболее известных антибактериальных препаратов для лечения легких и средне-тяжелых внебольничных инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кишечных инфекций. Кроме того, его нередко используют и при внутрибольничных инфекциях. Ко-тримоксазол вызывает большое число нежелательных реакций, в связи с чем целессобразно обсудить современные взгляды на применение этого препарата.

**Рациональность комбинации**

Триметоприм, как и сульфаниламиды, принадлежит к группе антифолиевых препаратов, в терапевтической концентрации тормозящих синтез фолиевой кислоты у прокариотов и не нарушающих его у человека. Это связано с тем, что бактериальная дигидрофолатредуктаза (ДГФР) в 50000–100000 раз чувствительнее к триметоприму, чем ДГФР животных и человека. "Сердцем" комбинации является триметоприм. Учитывая сходный механизм действия, сульфаметоксазол был выбран из-за близости фармакокинетических параметров. Триметоприм можно использовать и с другими сульфаниламидами, например, с сульфамонометоксином (Сульфатон).

В течение более 20 лет из руководства в руководство приводятся два главных достоинства комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом: (1) синергизм компонентов и, как результат, бактерицидное действие комбинации; (2) более медленное развитие резистентности. Однако, оба утверждения не имеют под собой достаточных оснований. Соотношение 1 части триметоприма к 5 частям сульфаметоксазола было выбрано для того, чтобы в сыворотке их соотношение составляло 1:20 соответственно. Именно в этом случае invitro отмечается максимальный синергизм двух препаратов в отношении патогенных бактерий [24]. Однако этот фундаментальный принцип "конструирования" ко-тримоксазола в настоящее время серьезно оспаривается [6]. Во-первых, большинство клинических ситуаций, когда назначают ко-тримоксазол, не сопровождается бактериемией, поэтому большее значение имеет их соотношение в тканях и биологических жидкостях помимо крови. Из-за различной липофильности объем распределения триметоприма (около 100л) более чем в 12 раз превосходит объем распределения сульфаметоксазола (около 8л), поэтому соотношение концентраций препаратов в тканях значительно отличается от 1:20. В моче, например, оно может достигать 1:1; при этом какой-либо синергизм отсутствует. Во-вторых, синергизм может иметь реальное значение для микроорганизмов более чувствительных к сульфаниламидам, чем к триметоприму. Однако дозы и соотношение компонентов не всегда являются оптимальными, что требует, например, как минимум удвоения стандартных доз ко-тримоксазола при гонорее или бруцеллезе. Поэтому предлагалось для лечения гонореи использовать соотношение триметоприма к сульфаметоксазолу 3:1 [25]. Таким образом, синергизм в основном является лабораторным феноменом и не имеет какого-либо существенного значения для клинической эфективности ко-тримоксазола [6]. Триметоприм, возможно, замедляет развитие резистентности к сульфаниламидам [6]. Однако, повышение чувствительности к сульфаниламидам можно также объяснить снижением селективного давления вследствие уменьшения их использования.

Сульфаниламидный компонент ко-тримоксазола в большинстве клинических ситуаций не представляет ценности, что связано с высокой резистентностью вне- и внутребольничной микрофлоры к сульфаниламидам. Фактически преимущество ко-тримоксазола над триметопримом показано только при пневмоцистной инфекции [6]. Кроме того, именно сульфаниламидный компонент представляет риск тяжелых нежелательных реакций и лекарственных взаимодействий, которые особенно часто встречаются у больных с хроническими заболеваниями и пожилых людей [6]. Вот почему с 1973 г. триметоприм стали применять для монотерапии различных инфекций.

**Фармакокинетика [21]**

После приема внутрь триметоприм хорошо всасывается. При приеме внутрь обычной дозы триметоприма (160мг) концентрация в сыворотке достигает пика (2мг/л) через 1–2ч, период полувыведения составляет 9–13ч. Ввиду своей липофильности триметоприм быстро и хорошо распределяется в различных органах и тканях, особенно высокие концентрации отмечаются в печени, почках, простатической жидкости и вагинальном секрете. При воспаленных мозговых оболочках триметоприм, как и сульфаметоксазол, хорошо проникает в ЦНС, где его концентрация составляет 25–40% от сывороточной. Триметоприм выводится преимущественно с мочой и меньше с желчью; 60–80% дозы выводится в неизмененном виде с мочой в течение 24ч, а метаболиты обладают биологической активностью. Концентрация триметоприма в моче во много раз превышает ингибирующую концентрацию для большинства уропатогенов. По степени всасывания и экскреции сульфаметоксазол близок к триметоприму. При почечной недостаточности выведение сульфаметоксазола и триметоприма замедляется до 20–30ч и более, что требует изменения схемы применения. Оба препарата удаляются при гемодиализе.

Вторым антифолиевым препаратом, применяемым в клинической практике с 1993г., является бродимоприм. Он имеет сходный спектр активности с триметопримом, но отличается от него по физико-химическим и фармакокинетическим свойствам, в частности более длительным периодом полувыведения (35ч). Опыт применения бродимоприма пока очень ограничен [5].

**Микробиология**

Триметоприм обладает выраженной бактерицидной активностью в отношении многих грамположительных кокков и грамотрицательных палочек. Сульфаметоксазол более активен, чем триметоприм только против N.gonorrhoeae, Brucella spp., N.asteroides, C.trachomatis. Ко-тримоксазол имеет широкий спектр активности и действует на многие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы ( табл. 1). Активность ко-тримоксазола в отношении госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий, таких как энтеробактер, ацинетобактер, морганелла и др. вариабельна.

Табл. 1. Спектр активности ко-тримоксазола

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | Чувствительные | Умеренно чувствительные | Резистентные | | S.aureus  S.pneumoniae  N.asteroides  H.influenzae \*  M.catarrhalis  N.meningitidis  L.monocytogenes  E.coli  P.mirabilis  Salmonella spp.  Shigella spp.  Yersinia spp.  Vibrio cholerae  Aeromonas hydrophilia  C.trachomatis  P.carinii | S.pyogenes  H.ducreyi  M.marinum  N.gonorrhoeae  Brucella spp.  P.vulgaris  S.marcescens  K.pneumoniae  Enterobacter spp.  Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia  Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei  Y.enterocolitica | Enterococcus spp.  P.aerouginosa  Campylobacter spp.  Helicobacter spp.  Treponema pallidum  Анаэробы (спорообразующие и неспорообразующие) | |

\* Включая штаммы, продуцирующие b-лактамазы.

В зависимости от чувствительности к триметоприму и сульфаниламидам W.Brumfitt и J.Hamilton-Miller (1994) разделили микрофлору на 4 категории ( табл. 2). К I категории относятся бактерии, для которых invitro показан синергизм между триметопримом и сульфаметоксазолом, но клинически он не подтвержден. Во II категорию включены микроорганизмы, более чувствительные к сульфаниламидам, чем к триметоприму. К III категории отнесены бактерии, резистентные к обоим компонентам и их комбинации. И, наконец, к IV категории относятся микрорганизмы, чувствительные к триметоприму, но резистентные к сульфаниламидам: энтерококки, сульфаниламид-резистентные штаммы кишечных палочек. Для бактерий, входящих в IV категорию, нет никаких микробиологических оснований для дополнения триметоприма сульфаниламидами.

Табл. 2. Распределение микрофлоры в зависимости от чувствительности к триметоприму и сульфаниламидам [6]

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Чувствительность к триметоприму | Чувствительность к сульфаниламидам | | | | Чувствительные (МПК<100 мкг/мл) | | Резистентные  (МПК>100 мкг/мл) | | Чувствительные (МПК<2мкг/мл) | I категория | | IV категория | | E.coli  K.pneumoniae  P.mirabilis | Salmonella spp.  S.aureus  S.pyogenes | Enterococcus spp. | | Умеренно чувствительные  (МПК 4-32 мкг/мл) | II категория | |  | | Neisseria spp.  M.catarralis  Brucella spp.  Nocardia spp.  S.maltophilia | Bacteroides spp.  Acinetobacter spp.  B.pseudomallei  B.cepacia | | Резистентные  (МПК>32 мкг/мл) |  | | III категория | | P.aeruginosa  M.tuberculosis | |

P.Huovinen и соавт. заметили: "Триметоприм в виде монотерапии или в комбинации с сульфаметоксазолом является довольно эффективным и недорогим препаратом. В последние годы отмечено драматическое увеличение резистентности к триметоприму на фоне резистентности к сульфаметоксазолу. Механизмы возникновения резистентности и ее распространенность среди патогенных бактерий показывают значительную эволюционную адаптацию к триметоприму и сульфаметоксазолу" [2].

Проведенное нами исследование показало, что отечественная среда АГВ непригодна для определения чувствительности к ко-тримоксазолу [30]. Ввиду высокого содержания в АГВ тимидина не образуются зоны подавления вокруг дисков, что может привести к неправильной трактовке результатов и выявлению ложной резистентности. При определении чувствительности к ко-тримоксазолу следует использовать агар Мюллер-Хинтона и диски, содержащие 1,25мкг триметоприма и 23,75мкг сульфаметоксазола [32].

Сульфаниламиды, являясь структурными аналогами пара-аминобензойной кислоты, действуют как конкурентные ингибиторы дигидроптероатсинтетазы, необходимой для биосинтеза фолатов. В результате нарушается образование дигидроптероевой кислоты – промежуточного продукта синтеза фолиевой кислоты, которая является субстратом для синтеза нуклеиновых кислот бактерий. Наиболее частым механизмом резистентности к сульфаниламидам у клинических штаммов грамотрицательных бактерий является плазмидная резистентность, обусловленная наличием альтернативных сульфаниламид-резистентных вариантов дигидроптероатсинтетазы. Хромосомные мутации гена dhps, кодирующего дигидроптероатсинтетазу, описанные у N.meningitidis, S.pneumoniae, B.subtilis, ведут к резистентности к сульфаниламидам [14].

Триметоприм является конкурентным ингибитором дигидрофолатредуктазы и нарушает один из этапов синтеза нуклеиновых кислот – образование тетрагидрофолиевой кислоты из дигидрофолиевой. Существует три хромосомно-детерминированных механизма резистентности к триметоприму: (1) потеря потребности в тимине; (2) гиперпродукция дигидрофолатредуктазы; (3) нарушение проницаемости клеточной стенки. Четвертым механизмом является плазмидная устойчивость вследствие выработки триметоприм-резистентных вариантов дигидрофолатредуктазы, обусловливающая высокий уровень резистентности к триметоприму [2].

Ко-тримоксазол очень широко используется для лечения инфекций дыхательных путей, поэтому большой интерес представляет собой проблема резистентности основных бактериальных возбудителей этих инфекций. Пенициллин-резистентные пневмококки устойчивы к ко-тримоксазолу в 75% случаев, а цефотаксим-резистентные – в 95% [28]. В целом, промежуточный уровень резистентности к ко-тримоксазолу (МПК 1–2мкг/мл) отмечается у 18% пневмококков, а высокий (МПК≥4мкг/мл) – у 7%. Хотя полирезистентные штаммы S.pneumoniae обычно резистентны к ко-тримоксазолу, пенициллин-чувствительные штаммы обычно чувствительны к этой комбинации [18]. Резистентность к ко-тримоксазолу отмечается как у S.aureus (особенно госпитальных штаммов), так и коагулазонегативных стафилококков. В международной коллекции штаммов 28% метициллин-резистентных S.aureus (MRSA) резистентны к триметоприму и 35% – к сульфаметоксазолу [12]. По данным многоцентровых исследований в Европе было установлено, что уровень резистентности H.influenzae к ко-тримоксазолу наиболее высокий в Испании (41%) и Италии (12%), в то время как в других странах он не превышал 8% [11]. В США только 0,7% штаммов H.influenzae устойчивы к ко-тримоксазолу. Уровень резистентности Moraxella (Branhamella) catarrhalis, которая является третьим по частоте возбудителем инфекций дыхательных путей, еще ниже, чем у H.influenzae и S.pneumoniae [18]. Гонококки с хромосомным типом резистентности к пенициллину часто устойчивы к ко-тримоксазолу [21]. При исследовании резистентности к ко-тримоксазолу более 20000 штаммов E.coli и 5000 штаммов K.pneumoniae уровень резистентности к этой комбинации составил в Средней Азии 41% у E.coli и 23% у K.pneumoniae, причем уровень резистентности в Азии значительно выше, чем в США и Западной Европе [17]. Резистентность к ко-тримоксазолу возбудителей инфекций мочевыводящих путей возросла в Англии с 1971г. по 1992г. с 3,4% до 21,5% во внебольничных учреждениях и с 16,1% до 29,5% в стационарах [7]. В Дании резистентность E.coli увеличилась с 14,5% в 1972г. до 28% в 1992г., а грамотрицательной флоры в целом до 25% [7]. Тем не менее, чувствительность к ко-тримоксазолу остается достаточно высокой (выше, чем к ампициллину и тетрациклину), что позволяет рекомендовать его для лечения этих инфекций [7]. Ко-тримоксазол долгое время был препаратом выбора для лечения шигеллеза (дизентерии). В настоящее время резистентность шигелл к препарату резко возраста. В 70-х – начале 80-хгг. уровень резистентности сред шигелл был минимальным; уже в 1983-84гг. резистентность достила 4–17%, в 1985 – 7–21%, а несколько позднее резистентность к триметоприму составила 52% (в зависимости от вида) [19].

Среди сальмонелл уровень резистентности к ко-тримоксазолу достаточно низок. Наибольшая устойчивость отмечается у S.typhimurium: в 1981г. резистентность к сульфаметоксазолу в Англии составляла 26%, в 1988г. – 30%; к триметоприму – 8 и 11% соответственно. У S.enteritidis и S.virchow резистентность была значительно меньше: от 2 до 14% и от <1 до 9% [2]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, в 1995–96гг. резистентность S.enteritidis к ко-тримоксазолу составила 5%, S.typhimurium – 2%, а резистентность к сульфаметоксазолу равнялась 22% [27].

При исследовании назофарингеального носительства пневмококков в дошкольных учреждениях г.Смоленска в 1994г. 41,9% выделенных штаммов S.pneumoniae были резистентны к ко-тримоксазолу. В многоцентровом исследовании резистентности госпитальной флоры, проведенном в одиннадцати центрах России в 1995г., к ко-тримоксазолу было устойчиво в среднем 45% штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных у больных из отделений интенсивной терапии.

**Нежелательные реакции**

Частота и спектр легких реакций не отличаются от таковых при применении других антибактериальных препаратов. Чаще всего (в 1–4% случаев) встречается сыпь, которая в некоторых случаях сыпь может быть начальным проявлением синдрома Стивенса-Джонсона. Диагностические трудности представляет лихорадка при приеме ко-тримоксазола, которая иногда сопровождается сыпью. В этих случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом Стивенса-Джонсона, скарлатиной, вирусными инфекциями, синдромом Кавасаки [10].

В связи с нежелательными эффектами ко-тримоксазола в Великобритании был создан специальный общественный комитет, по данным которого зарегистрировано 130 летальных исходов, связанных с применением препарата. Наибольшую опасность представляют тяжелые, потенциально смертельные реакции со стороны кожи (слизисто-кожные фебрильные синдромы) – синдром токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона. При применении сульфаниламидов и ко-тримоксазола относительный риск их развития примерно в 10–20 раз выше, чем при использовании b-лактамных антибиотиков [3]. Эти реакции обусловлены в основном сульфаниламидным компонентом и встречаются значительно реже при применении одного триметоприма. Наиболее часто кожные реакции отмечаются у больных со СПИДом при лечении пневмонии, вызванной P.carinii, особенно после 10-го дня терапии. Выраженность нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении может быть различной, вплоть до развития летального исхода. Факторами риска являются пожилой возраст, длительные курсы лечения, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы [20]. При парентеральном введении ко-тримоксазола в высоких дозах имеются многочисленные наблюдения развития гиперкалиемии [9]. Асептический менингит чаще отмечается при парентеральном применении и у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани [8]. Описаны кома, депрессия, поражение внутренних органов, врожденные уродства.

Взаимодействия отмечены с непрямыми антикоагулянтами, фенитоином, дигоксином, оральными противодиабетическими препаратами производными сульфанилмочевины, трициклическими антидепрессантами и многими другими препаратами. Ко-тримоксазол потенциирует угнетение костно-мозгового кроветворения, вызываемого иммунодепрессантами и цитостатиками.

**Показания к применению**

В 1995г. в Великобритании введены ограничения на использование ко-тримоксазола [1], которые обусловлены риском тяжелых нежелательных реакций и снижением эффективности препарата. Рекомендованы следующие показания к применению ко-тримоксазола:

лечение и профилактика пневмоцистных пневмоний у детей и взрослых, больных со СПИДом и другими иммунодефицитами;

лечение и профилактика токсоплазмоза;

лечение нокардиоза;

лечение обострений хронического бронхита и инфекций мочевыводящих путей при чувствительности возбудителя к ко-тримоксазолу и наличии серьезных оснований для его предпочтения перед монотерапией триметопримом или другими антибиотиками;

лечение острого среднего отита у детей при наличии серьезных оснований для его предпочтения перед монотерапией триметопримом или другими антибиотиками;

Госпитальные инфекции, вызванные MRSA. Несмотря на активность ко-тримоксазола invitro против MRSA [ 16, 17], его клиническая эффективность вариабельна и является непредсказуемой [22]. В связи с этим не следует рассматривать ко-тримоксазол как надежную альтернативу ванкомицину. Его можно применять только при отсутствии ванкомицина или его непереносимости. Предпринимались попытки использования ко-тримоксазола для санации носителей MRSA. При двойном слепом исследовании комбинаций рифампицина с ко-тримоксазолом уступала по эффективности комбинации и рифампицина с новобиоцином [29].

Госпитальные инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами. Ко-тримоксазол является лучшим препаратом для воздействия на редкого, но полирезистентного возбудителя госпитальных инфекций Stenotrophomonas maltophilia (Pseudomonas maltophilia, Xanthomonas maltophilia) [23]. Кроме того, ко-тримоксазол активен в отношении другого возбудителя госпитальных инфекций Enterobacter cloacae. По данным многоцентрового исследования, проведенного в России в 1995г. в 11 отделениях интенсивной терапии, 89,3% штаммов E.cloacae были чувствительны к ко-тримоксазолу.

Листериоз. Ко-тримоксазол является одним из наиболее эффективных средств лечения листериоза, так как он хорошо проникает внутрь клетки (Listeria monocytogenes является облигатным внутриклеточным паразитом) и действует бактерицидно. Эффективность терапии повышается при комбинации ко-тримоксазола с ампициллином [4].

Гранулематоз Вегенера – нетрадиционное показание к назначению ко-тримоксазола. Впервые эффект препарата отметил R.DeRemee в 1975г. В 1996г. противорецидивное действие препарата было доказано в контролируемом двойном слепом исследовании [26]. Ко-тримоксазол назначают для поддержания ремиссии после терапии цитостатиками и продолжают лечение (по 960мг 2 раза в день) в течение нескольких лет. Механизм действия препарата при данном заболевании неизвестен.

Спорным показанием к применению ко-тримоксазола является бактериальный простатит. Ко-тримоксазол сравнительно плохо проникает в простатическую жидкость из-за высокого рН при воспалении [13]. Однако, концентрация триметоприма в простате достигает необходимых терапевтических значений, поэтому его можно использовать для лечения простатита в комбинации с рифампицином. При применении этой комбинации повышается синергизм в отношении возбудителей простатита, а триметоприм препятствует возникновению резистентности к рифампицину [13]. Однако после появления фторхинолонов значение триметоприма в лечении простатита значительно снизилось.

**Заключение**

Таким образом, во второй половине 90-х годов применение ко-тримоксазола ограничивается внебольничными формами инфекций дыхательных, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта. Условием применения ко-тримоксазола является чувствительность возбудителя и наличие серьезных оснований для его предпочтения перед монотерапией триметопримом или другими антибиотиками, причем желательно проводить короткие (не более 5–7 дней) курсы терапии. Ко-тримоксазол применяется при ряде специфических заболеваний (пневмоцистоз, нокардиоз) и отдельных формах внутрибольничных инфекций, вызванных возбудителями, резистентными к b-лактамным антибиотикам, фторхинолонам и аминогликозидам (S.maltophilia, E.cloacae). Применение ко-тримоксазола требует тщательного контроля за нежелательными лекарственными реакциями, недоучет которых может привести к смертельному исходу. С микробиологической, клинической и фармакоэкономической точек зрения при подавляющем большинстве распространенных инфекций, которые традиционно служили показанием к применению ко-тримоксазола, предпочтение следует отдавать монотерапии триметопримом или антибиотикам других групп.

**Список литературы**

Co-trimoxazole restricted in UK. SCRIP No 2042, 14 July 1995, 21.

Huovinen P. et al. Trimethoprim and Sulfonamide Resistance. Antimicrob. Agents Chemother., 1995, 39, 279–289.

Roujeau J.-C. et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N. Engl. J. Med., 1995, 333, 1600–1608.

Southwick F.S. et al. Intracellular pathogenesis of listeriosis. N. Engl. J. Med., 1995, 334, 770–776.

Periti P. Evolution of the bacterial dihydrofolate reductase inhibitors.J. Antimicrob. Chemother., 1995, 36, 887–890.

Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M.T. Limitations of and indications for the use of co-trimoxazole. J.Chemother., 1994, 6, 3–11.

Gruneberg R.N. Urinary pathogens and antibiotic sensitivities. J. Antimicrob. Chemother., 1994, 33, Suppl.A, 1–8.

Auxier G.G. Aseptic meningitis associated with administration of trimethoprim and sulfamethoxazole. Am.J.Dis. Child., 1990, 144, 144–145.

Joffe A.M. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated aseptic meningitis: case reports and review of the literature. Am. J. Med., 1989, 87, 332–338.

Boyce T.G. et al. Fever as an adverse reaction to oral trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. Pediatr. Infect. Dis. J. 1992, 11, 772–773.

Kayser F.H. et al. The second European collaborative study on the frequency of antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1990, 9, 810–817.

Then R.L. et al. Frequency and transferability of trimethoprim and sulfonamide resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis. J. Chemother., 1992, 4, 67–71.

Chronic bacterial prostatitis. Lancet, 1983, 19 February, 393–394.

Scold O. R-factor-mediated resistance to sulfonamides by a plasmid-borne, drug-resistant dihydropteroate synthase. Antimicrob. Agents Chemother., 1976, 9, 49–54.

Tripodi M.-F. et al. Prevalence of antibiotic resistance among clinical isolates of methicillin-resistant staphylococci. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1994, 13, 148–152.

Yeldandi V. et al. In-vitro and in-vivo studies of trimethoprim-sulphamethoxazole against multiple resistant Staphylococcus aureus. J. Antimicrob. Chemother., 1988, 22, 873–880.

O’Brien T. O., Stelling J. Персональное сообщение, 1995.

Jorgensen J. H., Doern G.V., Maher L.A. et al. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, and Streptococcus pneumoniae in the Unites States. Antimicrob. Agents Chemother., 1990, 34, 2075–2080.

Heikkila E. et al. Increase of trimethoprim resistance among Shigella species, 1975–1988: analysis of resistance mechanisms. J. Infect. Dis., 1990, 161, 1242–1248.

Norrby R. Safety of folate inhibitors: an increasing concern. 7th Int. Congress of Infectious Diseases. HongKong, 1996, abstr. 81.001.

Lundstrom T.S., Sobel J.D. Vancomycin, trimetoprim-sulfamethoxasole, and rifampin. Infect. Dis.Clin.N.Amer., 1995, 9, 747–767.

Marcowitz N., Quinn E., Saravolatz L. Trimetoprim-sulfamethoxasole compared with vancomycin for the treatment of Staphylococcus aureus infections. Ann. Intern. Med., 1992, 117, 390–398.

Vartivarian S., Anaissie E. et al. A changing pattern of susceptibility of Xanthomonas maltophilia to antimicrobial agents: implication for therapy. Antimicrob. Agents Chemother., 1982, 22, 624–629.

Bushby S.R.M., Hitchings G.H. Trimetoprim, a sulphonamide potentiator. Br.J.Pharmacol., 1968, 33, 72–90.

Garrod L.P., Waterworth P.M. Action of three drug combinations on gonococci. Br.J.Vener. Dis., 1967;, 43, 75–79.

Stegeman C., Cohen Tervaert J., de Lona P., Kallenberg C. Trimetoprim-sulfamethoxasole (co-trimoxasole) for the prevention of relapses of Wegener’s granulomatosis. NEJM, 1996, 335, 16–20.

Angulo F. Персональное сообщение, 1996.

Hofman J., Cetron M. et al. The prevalence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Atlanta. NEJM, 1995, 333, 481–486.

Walsh T., Stansiford H. et al. Randomized double-blinded trial of rifampin with either novobiocin or trimethoprim-sulfamethoxazole against methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization: prevention of antimicrobial resistance and effect of host factors on outcome. Antimicrob. Agents Chemother., 1993, 37, 1334–1342.

Козлов Р.С., Страчунский Л.С., Ливермор Д.М. и др. Сравнение результатов определения чувствительности к антибиотикам на среде АГВ и агарах Мюллер-Хинтона и ИзоСенситест. Антибиотики и химиотер., 1996, 10, 22–27.

Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard M2-A5. 6th Ed. - Villanova, NCCLS, 1995.