

© А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, 2006
УДК 616.6:616.9]-08:546.173

А.В. Смирнов, И.Г. Каюков

МЕСТО НИТРОФУРАНОВ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

A.V. Smirnov, I.G. Kayukov

PLACE OF NITROFURANES IN MODERN THERAPY OF INFECTIONS OF THE URINARY TRACTS

Кафедры пропедевтики внутренних болезней и нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, лечение, нитрофураны.

Key words: infections of urinary tracts, treatment, nitrofuranes.

Введение. Инфекции мочевых путей (ИМП) довольно разнородная группа заболеваний, которая встречается весьма часто и по некоторым данным по распространенности уступает только острым респираторным инфекциям. Несмотря на успехи современной медицины, проблема терапии этих заболеваний далека от разрешения. Основу лечения ИМП составляют различные противомикробные средства как сравнительно новые, так и известные весьма давно. Современное место одной из таких групп противобактериальных химиотерапевтических средств – нитрофуранов, вошедших в арсенал медицины еще в середине прошлого века мы и предполагаем обсудить в настоящей лекции.

Определение и медико-социальная значимость ИМП. Моча здорового человека, находящаяся в мочевыводящих путях (за исключением нижней трети уретры у женщин) стерильна. Поэтому инфекция мочевыводящих путей (ИМП) может быть определена как состояние, при котором бактерии вне зависимости от их количества размножаются внутри мочевых путей [1].

ИМП весьма распространенные бактериальные инфекции, особенно у женщин. У половины всех женщин во взрослом возрасте возникает, по крайней мере, один эпизод острого цистита и у одной из четырех из них проявляются рецидивы этого заболевания [2,3]. При этом около 11% женщин старше 18 лет указывают на перенесенный эпизод ИМП на протяжении предыдущего года [4,5].

Широкая распространенность ИМП определяет их высокую не только медицинскую, но и социальную значимость. Например, в США ИМП более, чем в 7 млн случаев в год являются причиной обращения за медицинской помощью. При этом

цистит является поводом для такого обращения более чем в 2 млн случаев, а около 15% назначений антибиотиков связаны с ИМП. Прямые расходы на такое лечение составляют около 1 млрд \$ в год, а с учетом косвенных затрат достигают 1,6 млрд \$/год [6]. В этой же стране ИМП (главным образом пиелонефрит) ответственны за 100 000 госпитализаций ежегодно.

Отдельную, но очень важную проблему составляют ИМП, связанные с катетеризацией мочевого пузыря. Они не только ведут к значительному увеличению расходов на лечение больных, которым требуются эти манипуляции, но и служат резервуаром для антибиотикорезистентных штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций [6].

Разыскать более-менее надежную статистику в отношении распространенности и социально-экономической значимости ИМП в Российской Федерации весьма сложно. Тем не менее повседневный врачебный опыт дает основания полагать, что и для нашей страны эта проблема стоит не менее остро и требует самого пристального внимания со стороны врачей общей практики, которые сталкиваются с львиной долей неосложненных ИМП, урологов, нефрологов и организаторов здравоохранения.

Классификация ИМП. Общепринятой классификации ИМП не существует. В настоящее время чаще всего выделяют следующие варианты данных заболеваний [7]:

1. Острый неосложненный цистит у молодых женщин
2. Рецидивирующий цистит у молодых женщин
3. Острый неосложненный пиелонефрит у молодых женщин
4. Осложненные ИМП

5. ИМП, связанные с катетеризацией мочевого пузыря

6. ИМП у мужчин

7. Бессимптомная бактериурия

Традиционно также ИМП разделяют на инфекции верхних и нижних мочевыводящих путей.

Наиболее разнородной группой являются осложненные ИМП, возникающие на фоне или отягчающие течение целого ряда состояний [6]:

– анатомические, структурные или функциональные изменения мочевого тракта (например, нарушения оттока мочи, инструментальные вмешательства на мочевых путях, конкременты, опухоли, неврологические расстройства)

– нарушения функции почек, связанные с паренхиматозными заболеваниями этого органа или преренальными причинами (например, сердечная недостаточность)

– сопутствующие заболевания, приводящие к нарушениям иммунитета (например, сахарный диабет).

Кроме того, в качестве особых групп пациентов с ИМП рассматривают беременных и женщин в постменопаузе [3,8].

Наконец, отдельную проблему представляет весьма распространенный в нашей стране диагноз «первичный (необструктивный) хронический пиелонефрит». Объем настоящей лекции не позволяет подробно остановиться на данной тематике. Отметим только, что многие специалисты вообще сомневаются в наличии такого заболевания. С другой стороны, авторы соответствующей главы в «библии» современной нефрологии (руководство под редакцией В.М. Brenner) все же считают это заболевание возможным, хотя и весьма редким («идиопатический хронический пиелонефрит») [9].

Этиология ИМП. ИМП могут вызываться очень широким спектром возбудителей. При этом они не обязательно должны быть бактериями. Однако большая часть осложненных и неосложненных ИМП вызывается именно бактериальными агентами (табл. 1).

Нетрудно заметить, что даже среди осложненных вариантов ИМП в качестве возбудителей преобладают различные штаммы *E. coli*, хотя доля их в последних ситуациях снижается.

Современные подходы к фармакотерапии ИМП. Понятно, что важнейшее место в проблеме ИМП занимает лечение данных состояний. Естественно, что терапия ИМП во многом, но не исключительно (поскольку в ряде случаев адекватное лечение осложненных ИМП требует оперативных вмешательств или иных урологических пособий) базируется на использовании тех или иных антибактериальных препаратов. При этом появление новых противомикробных агентов (или даже новых классов таких препаратов) все больше и больше расширяет возможности врача. С другой стороны, появляются штаммы микроорганизмов, резистентных к тем или иным средствам, что побуждает к поиску новых антибиотиков и отказу от использования ранее применявшихся препаратов.

Необходимо обратить внимание на два вопроса. Во-первых, ИМП представляют собой очень широкий спектр заболеваний (см. выше). Они могут вызываться разными возбудителями, характеризуются различной тяжестью клинического течения (от бессимптомной бактериурии до, например, бактериального сепсиса), что и естественно требует разной терапии. Во-вторых, современные подходы к лечению должны базироваться на принципах доказательной медицины.

Некоторые широко известные препараты (наличием и пипемидовой кислоты, нефторированные хинолоны и др.) не прошли проверки в контролируемых исследованиях или их эффективность в плане терапии ИМП не была подтверждена. От ряда этих же или других лекарственных средств также приходится отказываться из-за появления большого количества резистентных к ним штаммов микроорганизмов. Заметим, что не существует и каких-либо надежных подтверждений и целесообразности популярной в нашей стране фитотерапии ИМП (толокнянка, березовые почки, лист брусники и др.). С позиций

доказательной медицины определенный смысл, по-видимому, имеет только применение сока или экстракта американской клюквы (*Vaccinium macrocarpon*), которая обеспечивает умеренный эффект, если не в плане лечения, то для профилактики рецидивирующих ИМП у женщин [11].

Таблица 1

Микроорганизмы, вызывающие некоторые виды ИМП [10]

Микроорганизм	Острый неосложненный цистит (%)	Острый неосложненный пиелонефрит (%)	Осложненные ИМП(%)	ИМП, связанные с катетером(%)
<i>E. coli</i>	68	89	32	24
<i>Staph. sapr.</i>	8	0	1	0
<i>Proteus</i>	6	4	4	6
<i>Klebsiella</i>	4	4	5	8
<i>Enterococci</i>	3	0	22	7
<i>Pseudomonas</i>	0	0	20	9
Смешанные	3	5	10	11
Прочие	0	0	15	8

**Основные группы и дозы химиотерапевтических препаратов, применяемых
в настоящее время для лечения ИМП у взрослых [6]**

Фармакологическая группа	Антимикробная субстанция	Суточная доза	
		<i>per os</i>	в/в-в/м
β-лактамы			
Мециллинам	Пивмециллинам	*200-400 мг×2	-
Аминопенициллины+ ИБЛ	Ампициллин+Сульбактам	750 мг×2	0,75-3 г×3
	Амоксициллин+		
	Клавулановая к-та	625-1000 мг×3	1,2-2,2 г×3
Ацилуреидо-пенициллины+ИБЛ	Пиперациллин+Тазобактам	-	2,5-4,5 г×3
Цефалоспорины I пк	Цефалексин	Только для профилактики	-
Цефалоспорины II пк	Цефуросксим аксетил	250-500 мг×2	-
	Цефуросксим	-	0,75-1,5 г×3
	Цефотиам	-	1-2 г×2-3
Цефалоспорины III пк	Цефподоксинпроксетил	200 мг×2	-
	Цефиксим	400 мг×1	-
	Цефтибутен	*200-400 мг×1	-
Цефалоспорины IIIa пк	Цефотаксим	-	1-2 г×2-3
	Цетриаксон	-	1-2 г×1
Цефалоспорины IIIб пк	Цефтазидим	-	1-2 г×2-3
Цефалоспорины IV пк	Цефепим	-	2 г×2
Карбопенемы I пк	Эртапенем	-	1 г×1
Карбопенемы II пк	Имипенем	-	0,5-1 г×3-4
	Меропенем	-	0,5-1 г×3
Фторхинолоны			
Фторхинолоны I пк	Норфлоксацин	*400 мг×2	-
Фторхинолоны II пк	Ципрофлоксацин	500-750 мг×2	400 мг×2-3
Фторхинолоны III пк	Левифлоксацин	500 мг×1-2	500 мг×1-2
Фторхинолоны IV пк	Гатифлоксацин	400 мг×1	400 мг×1
Пириметамины			
Триметоприм		200 мг×2	-
Триметоприм + Сульфаметоксазол		160 мг×2800 мг×2	-
Фосфомицины			
Фосфомицин	Фосфомицин-триметамол	*3 г×1	-
Нитрофураны			
Нитрофуран	Нитрофурантоин	*100 мг×3	-
Аминогликозиды			
Аминогликозид	Гентамицин	-	5-7 мг/МТ×1
	Тобрамицин	-	5-7 мг/МТ×1
	Амикацин	-	15 мг/МТ×1
Оксазолиденоны			
Оксазолиденон	Линезолид	600 мг×2	600 мг×2
Гликопептиды			
Гликопептид	Ванкомицин	-	1 г×2
	Тиекопланин	-	400 мг×2

Примечание. ИБЛ - ингибиторы бета-лактамаз, пк - поколение, МТ - масса тела (кг), *рекомендованы для лечения только неосложненных ИМП.

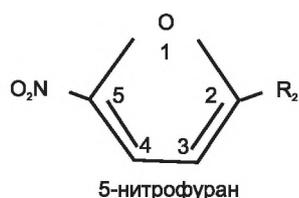
В силу причин, изложенных выше, современный спектр лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения ИМП, достаточно узок (табл. 2) [6].

Нетрудно заметить, что многие препараты, введенные в табл. 2, сравнительно недавно появились на рынке, а еще позже стали входить в арсенал отечественной медицины. В то же время, в ней фигурируют лекарственные средства, противомикробная активность которых была выявлена еще в 1944 г. M.Dodd, W.Stillman [12]. Речь идет о нитрофуранах. 5-нитрофураны – классические синтетические химиотерапевтические средства с широким антимикробным спектром действия. Противомикробными свойствами характеризуются только соединения, содержащие нитрогруппу (NO₂)

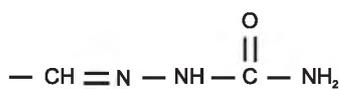
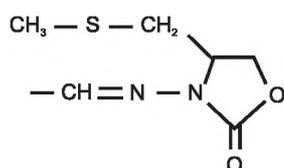
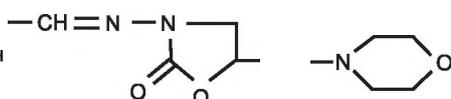
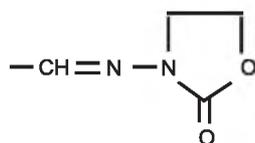
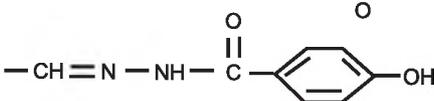
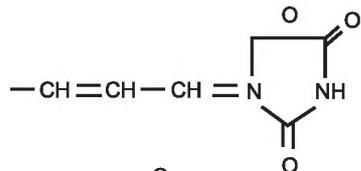
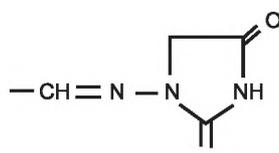
строго в положении 5-го фуранового цикла. Различия в активности и спектре действия 5-нитрофуранов с антимикробными свойствами зависят от характера заместителей по положению 2-го цикла (рисунок) [12-15].

Характеристика основных представителей класса нитрофуранов, имеющих значение в современной медицине, дана в табл. 3.

Антимикробный спектр действия нитрофуранов включает микроорганизмы, имеющие значение в патологии гнойно-воспалительных процессов и кишечных инфекций у человека. К ним относятся: 1) большая группа грам-отрицательных аэробных бактерий – *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus* spp.; 2) грам-положительные



Препарат	Структура заместителя по R ₂
Нитрофурантоин (фурадонин)	
Фуразидин (фурагин)	
Нифуроксазид	
Фуразолидон	
Фуральтадон	
Нифурател	
Нитрофура́л (фурацилин)	



Особенности химического строения антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана

аэробные бактерии *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (в первую очередь *S. pyogenes*, *E. faecalis*), *Corynebacterium* spp.: 3) патогенные грибы – *Candida albicans*, *Microsporium* spp, *Trichophyton* spp.: 4) некоторые простейшие – *Trichomonas vaginalis*, *Lamblia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* [16].

Действие нитрофуранов на микробную клетку определяется рядом факторов [12,13,17]. Препараты являются акцепторами кислорода и нарушают процесс клеточного дыхания; ингибируют активность ряда дыхательных ферментов (пируват оксидазы, глутатион редуктазы, альдегид дегид-

рогеназы). Нитрофураны трансформируются внутри клеток (восстановления нитрогруппы под действием бактериальных флавопротеинов), что приводит к образованию метаболитов, обладающих цитотоксическим действием. Этот эффект нитрофуранов в сочетании с нарушением клеточного дыхания обуславливает активность некоторых препаратов (фуразолидон, нифурател) в высоких концентрациях не только в отношении бактерий и простейших (трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба), но и в отношении грибов, в том числе рода кандиды. Препараты подавляют биосинтез ДНК микроорганизмов и в меньшей степени РНК. Механизм действия нитрофуранов нельзя считать полностью расшифрованным, но он специфичен только для препаратов этой группы. Именно поэтому нитрофураны активны в отношении большинства штаммов бактерий, устойчивых к антимикробным препаратам других классов химических веществ (см. ниже) [16].

Фармакокинетика. Большая часть нитрофуранов (но не все) достаточно хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Однако биодоступность разных препаратов варьирует от 50 до 90–95%.

Несмотря на то, что нитрофураны связываются с белками плазмы (нитрофурантоин на 20–60%), они быстро выводятся из организма. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из крови большинства препаратов составляет около 1 ч (для нитрофурантоина – $1 \pm 0,2$ ч). Поэтому концентрации нитрофуранов в крови и тканях не достигают необходимых терапевтических уровней. Кроме того, низкие концентрации препаратов в плазме крови варьируют в значительных пределах. Выведение препаратов в основном осуществляется почками, главным образом за счет клубочковой фильтрации и частично канальцевой секреции. Тубулярная реабсорбция нитрофуранов, по-видимому, тоже имеет место, но она невелика, особенно при щелочной моче [18]. У взрослых с нормальной функцией почек пиковая концентрация нитрофурантоина в моче 50–150 мкг/мл обычно наблюдается в течение 30 мин после однократного приема 100 мг препарата в микрокристаллической форме [18].

В силу причин, изложенных выше, концентрации нитрофуранов, значительно превышающие минимальные подавляющие концентрации (МПК), достигаются только в моче и содержимом кишечника. При этом содержание активного препарата в моче зависит от особенностей метаболизма конкретного нитрофурана в организме. Препараты, которые метаболизируются в организме в меньшей степени, накапливаются в моче в очень значитель-

Таблица 3

Общая характеристика основных препаратов группы 5-нитрофуранов [16]

Препарат: МИН* (торговое название), лекарственная форма	Основные показания для применения	Дополнительная характеристика	Дозы внутрь взрослым	Дозы внутрь детям
1. Нитрофурантоин (фурадонин), таблетки по 0,05; 0,1; 0,03 г (для детей); в виде микро- или микрокристаллической формы	ИМВП: лечение и профилактика	Макрокристаллическая форма медленнее всасывается, лучше переносится со стороны ЖКТ [7]	0,1-0,15 г 3-4 раза в сутки	5-8 мг/кг в 3-4 приема
2. Фуразидин (фурагин), таблетки по 0,05 г	ИМВП: лечение и профилактика	Местное применение: растворы калиевой соли фурагина	0,1-0,2 г 3 раза в сутки	7,5 мг/кг в 2-3 приема
3. Нифуроксазид (диастат, эрсефурил, эрцефурил), таблетки по 0,2 г, суспензия 4	Острая бактериальная кишечная инфекция	Практически не всасывается, действует только в кишечнике	0,2 г 4 раза в сутки	0,1-0,2 г 2-3 раза в сутки**
4. Фуральтадон (фуразолин)	ИМВП, кишечные инфекции	Не применять более 14 дней	0,1 г 3-4 раза в сутки	Разовая 0,01-0,05 мг**
5. Фуразолидон (фуразолидон), таблетки по 0,05 г; гранулы для суспензии (50 г в банке по 150 мл)	Шигеллез, бактериальные диареи, лямблиоз, трихомонадные кольпиты	Ингибитор моноаминоксидазы (MAO); учитывать при применении с ингибиторами MAO	0,1-0,15 г 4 раза в сутки (не более 10 дней)	6-7 мг/кг в сутки в четыре приема
6. Нифурател (макмирор), таблетки по 0,2 г	ИМВП и кишечные: бактериальные, трихомониаз, лямблиоз	Возможна эффективность при кишечном амебиазе и вагинальном кандидозе	0,2-0,4 г 2-3 раза в сутки	10-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема
7. Нитрофурал (фурацилин), таблетки по 0,1 и 0,02 г для приготовления растворов; мазь 0,2%, раствор 0,02%, раствор спиртовой 1:1500	Местная терапия неосложненных гнойно-воспалительных процессов	Нецелесообразно применение внутрь для лечения шигеллеза	0,1 г 4-5 раз в день	Не применять
8. Хинифурил, 0,5% мазь	Местно при гнойно-воспалительных процессах	Не применять при беременности, кормлении грудью	Местно 1 раз в сутки	Нет клинических данных

Примечание. *Международное непатентованное название (INN), ** для детей дозы нифуроксида и фурадалятона строго в зависимости от возраста (см. инструкции), ИМВП – инфекции мочевыводящих путей.

ных количествах. Это и обеспечивает бактерицидное действие ряда нитрофуранов в отношении основных возбудителей неосложненных ИМП. Такими препаратами являются нитрофурантоин и фуразидин. Следует иметь в виду, что из-за быстрого выведения с мочой (а возможно и из-за особенностей почечного транспорта – экскреция главным образом путем гломерулярной фильтрации) не происходит существенного накопления препаратов в интерстиции почек. Поэтому необходимые терапевтические концентрации в почечной ткани не достигаются. Последнее ограничивает эффективность нитрофуранов при интерстициальных повреждениях почек инфекционной природы (пиелонефритах), особенно хронических.

При снижении функции почек выведение нитрофуранов значительно замедляется. Например, при клиренсе креатинина ниже 40 мл/мин терапевтические концентрации нитрофурантоина в моче не достигаются [18].

Ряд фармакокинетических параметров нитрофуранов изучен недостаточно, в том числе вопро-

сы проникновения через гистогематические барьеры. В целом они плохо пересекают такие барьеры. Некоторые препараты (нитрофурантоин) могут проходить через плаценту, в незначительных количествах проникать в грудное молоко и определяться в желчи [16, 18].

Нитрофураны метаболизируются главным образом в печени, частично в мышечной ткани и стенке кишечника. В процессе метаболизма происходит восстановление нитрогруппы. Метаболиты не обладают антимикробным действием и частично инактивируются в организме. Аминопроизводные нитрофуранов могут быть токсичными и в незначительных количествах выводятся с мочой [19].

Побочные реакции. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что нитрофурантоин и нитрофурал (фурацилин) более токсичны (ЛД₅₀ при введении внутрь на уровне 166 мг/кг). Фурагин (фуразидин) и фуразолидон переносятся значительно лучше (ЛД₅₀ 2813 и 1807 мг/кг соответственно). Для фурагина характерна и наиболее высокая максимальная переносимая доза (2000 мг/

кг при однократном введении мышам препарата внутривенно) [13]

Хотя по токсикологическим характеристикам в эксперименте нитрофураны различаются между собой, при применении в клинике переносимость и характер нежелательных реакций в целом однотипны для всех старых лекарственных форм препаратов этой группы.

Гастроинтестинальные эффекты. Наиболее частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота и метеоризм. При приеме нитрофурантоина они наблюдаются в 8 и 1,5 % соответственно. Рвота, анорексия, диарея, диспепсия, запоры, абдоминальные боли встречаются намного реже. Такие побочные эффекты дозозависимы и могут быть минимизированы при уменьшении дозы или приеме препаратов с пищей или молоком. В качестве редких осложнений описаны панкреатиты и сиалоадениты [16,20,21].

Нервная система. Наиболее частый симптом – головная боль. Наблюдаются также реакции в виде головокружения, сонливости и состояния усталости. Крайне редко возможно возникновение полинейропатий (парестезии и дизестезии преимущественно нижних конечностей, сопровождающиеся прогрессирующей мышечной слабостью). Такие осложнения иногда развиваются у пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), анемией, сахарным диабетом электролитными нарушениями и дефицитом витаминов группы В [22].

Система дыхания. Реакции со стороны дыхательной системы являются следствием гиперчувствительности и могут быть острыми, подострыми и хроническими. В литературе описаны серьезные побочные эффекты при применении нитрофурантоина, в частности, острая и хроническая легочная токсичность в виде кашля, одышки и пневмонита [23,24]. Однако тщательное наблюдение за пациентами, длительно принимающими нитрофураны с целью профилактики (до 1 года), позволило установить, что риск развития острой и хронической легочной токсичности при применении нитрофуранов незначителен и подобных осложнений не развивалось у девочек и женщин молодого и среднего возраста (III) [25,26].

Гепато-билиарная система. Потенциальная гепатотоксичность нитрофуранов тоже, скорее всего, связана индивидуальной гиперчувствительностью (идиосинক্রазией) и не зависит от дозы. Иногда проявляется симптомами острого гепатита или холестаза. Нередко повреждения печени протекают латентно и характеризуются только изменениями соответствующих биохимических показателей.

Система крови. Изредка применение нитрофуранов может привести к развитию гемолитической анемии, особенно у пациентов с исходным дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Описано также появление агранулоцитоза, лейкопении, тромбоцитопении, различных видов анемий (в том числе Г-6-ФДГ-дефицитной и мегалобластной). К счастью, гематологические осложнения нитрофуранов обычно разрешаются после отмены препарата.

Противопоказания. Назначая нитрофураны, следует помнить, что они обладают узкой терапевтической широтой и должны применяться в низких терапевтических дозах. Рекомендуемые дозировки следует строго соблюдать. Превышение дозы сопровождается существенным нарастанием риска нежелательных реакций [16].

Прямыми противопоказаниями к назначению нитрофуранов являются:

- гиперчувствительность к препаратам
- наличие олигоурии, анурии или отчетливого снижения функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин)
- младенческий возраст (менее 1 мес – очень высокий риск гемолитической анемии из-за недостаточного возрастного развития соответствующих ферментных систем)

В качестве относительных противопоказаний можно рассматривать:

- наличие умеренного снижения функции почек, сахарного диабета, анемии, дизэлектролитемий, дефицита витаминов группы В, других тяжелых хронических заболеваний. В этих случаях возрастает риск развития периферической полинейропатии. При длительном использовании нитрофуранов в таких ситуациях необходимо периодически контролировать состояние функции почек. Прием препаратов следует немедленно прекратить при появлении признаков снижения чувствительности или онемения (особенно конечностей), поскольку это может служить указанием на развитие периферической полинейропатии.

- дефицит Г-6-ФДГ – резко возрастает риск гемолитических осложнений. При появлении первых признаков гемолиза прием нитрофуранов должен быть немедленно прекращен.

- патология печени. Поскольку признаки повреждений печени при длительной терапии нитрофуранами долгое время могут оставаться скрытыми, то необходимо периодически контролировать состояние функции этого органа. Если такие признаки появились, прием препарата сразу следует остановить.

- заболевания легких. Как следует из изложен-

Чувствительность штаммов микроорганизмов, выделенных у женщин с циститом к различным антибактериальным препаратам (по L. E. Nicolle [3])

Препарат	Доля чувствительных штаммов (%)							
	Escherichia coli	Staphylococcus saprophyticus	Staphylococcus aureus	Enterobacter spp	Klebsiella spp	Proteus spp	Pseudomonas aeruginosa	Enterococcus spp
Ампициллин	60	29	16	3	1	92	НИ	98
Нитрофурантоин	99	99	99	51	57	1	НИ	98
Ципрофлоксацин	99	99	90	96	99	98	74	67
Левифлоксацин	99	100	95	99	98	98	72	83
ТМП-СМК	82	93	97	95	92	94	НИ	-

Примечание. ТМП-СМК – триметоприм-сульфаметаксазол, НИ – не изучалось.

ного выше, следует соблюдать определенную осторожность у пациентов с бронхиальной астмой и, возможно, с другими заболеваниями легких.

- в настоящее время не доказана безопасность и эффективность применения нитрофуранов у детей в возрасте до 12 лет. Поэтому такие препараты им должны назначаться по строгим показаниям.

- беременность. Согласно рекомендациям Американского Общества Инфекционистов (Infection Diseases Society of America – IDSA) [3], одобренных Американской Ассоциацией Урологов и Европейским Обществом по Клинической Микробиологии и Инфекционным Заболеваниям нитрофурантоин является препаратом первого ряда, по крайней мере, для лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин [3]. С другой стороны, вполне логичными выглядят опасения в том, что нитрофураны, назначенные в поздних сроках беременности (38–42 недели) могут способствовать развитию гемолитических осложнений у новорожденных (см. выше). Поэтому данные препараты беременным следует назначать с осторожностью.

Необходимо также иметь в виду, что риск возникновения нежелательных реакций на нитрофураны возрастает при их совместном применении с препаратами, блокирующими канальцевую секрецию. Кроме того, вероятность гематологических осложнений при терапии нитрофуранами повышается при совместном использовании со средствами, угнетающими кроветворение. Нитрофурантоин не следует назначать одновременно с препаратами, оказывающими нейротоксическое и гепатотоксическое действие.

Резистентность возбудителей к нитрофуранам. Из имеющихся сведений вытекает, что нитрофураны – давно применяемые препараты, хотя и с довольно широким антибактериальным спектром, но сравнительно узкой терапевтической широтой, обладающие рядом (как, впрочем, и все лекарства) побочных эффектов. В связи с этим логичен вопрос: почему они до сих пор остаются в арсенале современной медицины, несмотря на по-

явление все новых и новых высокоэффективных противомикробных средств. Ответ на него заключается в том, что к нитрофуранам очень медленно развивается резистентность возбудителей. Это является важным свойством данного класса антимикробных веществ [16].

Проведенное в 2002 г. в Бельгии рандомизированное контролируемое исследование вновь подтвердило значительную эффективность нитрофурантоина по сравнению с плацебо в плане достижения бактериологической и клинической ремиссии у женщин с неосложненными ИМП [27]. Анализ результатов широкого изучения чувствительности клинических штаммов бактерий к спектру антимикробных препаратов подтверждает медленное развитие лекарственной резистентности бактерий к нитрофуранам, несмотря на применение этих препаратов в медицинской практике почти в течение 60 лет [28,29]. При исследовании в 1999 г. чувствительности микроорганизмов, выделенных от больных с ИМП к 10 антимикробным препаратам был показан наиболее низкий уровень резистентности энтеробактерий к фторхинолонам (ноर्फлоксацину и ципрофлоксацину) и нитрофурантоину (частота выделения резистентных штаммов составила 2,6–2,0%). К ампициллину и ко-тримоксазолу этот показатель был на уровне 33,3 и 20,3%, к гентамицину и нефторированному хинолонам составил 4,4–5,9% [28]. Эти данные мало отличаются от тех, которые были получены в США у женщин в возрасте от 15 до 50 лет с наличием цистита (табл. 4) [3].

Следует, правда, иметь в виду, что чувствительность потенциальных возбудителей ИМП к нитрофуранам может оказаться ниже, если рассматривать не только неосложненные формы данных заболеваний. Об этом свидетельствуют результаты исследования, выполненного в Санкт-Петербурге [30]. В нем, в частности, изучалась чувствительность к антибактериальным агентам штаммов ряда микроорганизмов, выделенных в общей популяции больных урологического профиля (табл. 5).

Сходное, но более тщательно спланированное исследование, проведенное в Москве, в которое включались мужчины и женщины с диагнозами: острый цистит, рецидивирующий цистит, острый пиелонефрит и простатит, дало в целом аналогичные результаты [31] (табл. 6).

Однако результаты последних наблюдений интересны тем, что их можно интерпретировать как свидетельство определенных преимуществ фуразидина перед нитрофурантоином.

Устойчивость к нитрофуранам в основном носит перекрестный характер только в пределах этого вида препаратов. Штаммы бактерий, резистентные к сульфаниламидам, β -лактамам, аминогликозидам, хлорамфениколу, тетрациклину, фторхинолонам, чаще всего остаются чувствительными к нитрофуранам [16]. Однако полностью исключить развитие перекрестной резистентности между нитрофуранами и другими классами химиотерапевтических препаратов нельзя. Например, разработки, выполненные в США в 1998–2001 гг., показали, что среди штаммов *E. coli*, устойчивых к ко-тримоксазолу, 9,5% были резистентны и к ципрофлоксацину, но только 1,9% – к нитрофурантоину. Ампициллин-устойчивые изоляты были резистентны к ципрофлоксацину в 4,7% случаев, а к нитрофурантоину – в 1,2% случаев. Однако 10,4% штаммов, устойчивых к ципрофлоксацину были резистентны и к нитрофурантоину. С другой стороны изоляты, устойчивые как к фторхинолонам, так и к нитрофуранам, выявлялись только в 0,1-0,2% случаев [32]. В целом, можно полагать, что проблема ле-

карственной резистентности применительно к нитрофуранам в настоящее время не имеет существенного клинического значения. Тем не менее, интимные механизмы развития лекарственной резистентности микроорганизмов к нитрофуранам требуют изучения. Учитывая длительное использование в практике (с 1944 г.), но по-прежнему наличие чувствительных к нитрофуранам штаммов, можно прогнозировать дальнейшее достаточно успешное применение некоторых препаратов этой группы в клинике [16].

Лекарственные формы нитрофуранов, применяемые для лечения ИМП. Как следует из предыдущего обсуждения, для терапии ИМП в настоящее время используется только два препарата из группы нитрофуранов – нитрофурантоин (фурадонин, фурадантин) и фуразидин (фурагин). За рубежом наибольшее применение имеет нитрофурантоин, тогда как на постсоветском пространстве распространены оба лекарства. Зарубежные фармацевтические компании выпускают нитрофурантоин в нескольких лекарственных формах. В частности, на рынке имеются капсулы, содержащие 25 и 50 мг нитрофурантоина в виде макрокристаллов. Капсулы «двойного действия» (dual-release) включают 25 мг нитрофурантоина в виде макрокристаллов и 75 мг препарата в форме нитрофурантоин-моногидрата. Наконец, выпускается суспензия, содержащая 25 мг нитрофурантоина (в виде микрокристаллов) в 5 мл. Применение нитрофурантоина в капсулах, содержащих макрокристаллы, замедляет всасывание этого препарата в тонком кишечнике, что стабилизирует его концентрацию в крови и, в конечном итоге, в моче.

С другой стороны, нитрофураны обладают довольно плохой растворимостью, что, в частности, не позволило создать реальные инъекционные формы этих препаратов. Поэтому альтернативным путем, который мог бы способствовать повышению эффективности нитрофуранов в отношении возбудителей ИМП, является создание новых ле-

Таблица 5

Чувствительность к нитрофурантоину некоторых потенциальных возбудителей ИМП в общей популяции больных урологического профиля (по В. В. Тец [30])

Возбудитель	Доля чувствительных штаммов (%)
<i>Escherichia coli</i>	76
<i>Enterococcus spp</i>	87
<i>Enterobacter spp</i>	25

Таблица 6

Чувствительность к нитрофуранам некоторых потенциальных возбудителей ИМП у больных с острым циститом, рецидивирующим циститом, острым пиелонефритом и простатитом (по С. В. Сидоренко, Д. В. Иванову [31])

Препарат	Доля чувствительных штаммов (%)					
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Enterobacter spp</i> , <i>Citobacter ssp</i> , <i>Morganella spp</i> , <i>Serratia spp</i>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Нитрофурантоин	88	96,4	14,3	16,7	0	93,7
Фуразидин	83	100	28,5	33	0	100
Фуразидин К	88,5	100	48,2	29,3	0	100

Примечание. Фуразидин К - калиевая соль фуразидина.

карственных форм, которые более быстро и полно всасываются и быстро выводятся, но при этом достигаются более высокие концентрации препаратов в моче. Таким условиям отвечает калиевая соль фурагина, полученная в Институте органического синтеза АН Латвии. В дальнейшем, сотрудниками этого же института была предложена лекарственная форма, содержащая калиевую соль фурагина в сочетании с карбонатом магния (магния карбонат основной) в соотношении 1:1, которая получила торговое название «Фурамаг». Магния карбонат основной препятствует превращению калиевой соли фурагина в кислой среде желудка в фурагин и обеспечивает в тонкой кишке более полное всасывание препарата. Это повышает биодоступность лекарства в 2,5–3 раза по сравнению с биодоступностью фурагина в таблетках и уменьшает количество побочных эффектов, характерных для старых лекарственных форм нитрофуранов. Максимальная концентрация калиевой соли фурагина в моче определяется через 3–4 ч после приема препарата внутрь. Изучение сравнительной фармакокинетики на здоровых добровольцах в конечном итоге показало, что после однократного приема внутрь фурамага или фурагина в таблетках в дозе 100 мг на прием фурамаг обеспечивает концентрации фурагина в моче почти в 3 раза выше по сравнению с обычными таблетированными формами [33].

Результаты экспериментальных исследований дали основания утверждать, что фурамаг малотоксичен. При этом сравнительное изучение общетоксического действия фурамага и фурагина (таблетки) на крысах (внутрижелудочное введение в течение 2 нед. в суточных дозах 100 мг/кг, что в 10 раз выше суточной дозы для человека) показало, что у животных, получавших фурагин, признаки очаговой нефропатии наблюдаются несколько чаще, чем у крыс, получавших фурамаг [34].

Результаты уже первых этапов клинического изучения фурамага продемонстрировали эффективность препарата при лечении 63 больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей и его хорошую переносимость [34–36]. В дальнейшем они были подтверждены в серии других наблюдений [37–40]. На наш взгляд, наиболее интересные данные получены в Институте урологии АМН Украины. В этом исследовании изучалась роль фурамага в комплексной терапии острого неосложненного пиелонефрита. В течение первых пяти дней лечения больные получали эмпирическую комбинированную терапию цефтриаксоном внутримышечно по 1 г 1 раз в сутки в комбинации с фурамагом перорально по 0,05 г 3 раза в день.

Начиная с 6-го дня лечения проводили этиотропную терапию на основании результатов бактериологического исследования мочи. Назначали только фурамаг, также по 0,05 г 3 раза в день в течение 5 дней. Хороший клинический эффект получен у 21 больного (80%), удовлетворительный – у 4 (13%); в 2-х случаях проведенная терапия была неэффективна [37].

Наиболее существенным итогом этой и ряда других указанных разработок [38–41] можно считать то, что фурамаг имеет смысл использовать, естественно, не как монопрепарат, а как одну из составляющих комбинированной терапии тех ИМП (различные варианты пиелонефрита), при которых нитрофураны обычно не применяются. Учитывая большую (до 19%) удельный вес энтерококков в этиологии различных ИМП, преимуществом сочетания фурамага с цефалоспоридами является наличие природной устойчивости энтерококков к цефалоспоридам и 100% чувствительность *Enterococcus faecalis* к фурамагу [31]. К сожалению, нельзя не признать, что ни одно из упомянутых выше исследований [37–41], как и разработки, посвященные использованию фурамага при пиелонефрите у детей [42], в строгом смысле не являются контролируемыми. Поэтому роль данной лекарственной формы фуразидина в терапии ряда вариантов ИМП нуждается в уточнении.

Роль нитрофуранов в современной терапии ИМП. Показания к применению. Результаты предыдущего обсуждения дают все основания полагать, что нитрофураны, несмотря на шестидесятилетний опыт их использования в клинике, остаются достаточно эффективным средством в эмпирической терапии и профилактике ряда ИМП. В соответствии с международными рекомендациями (IDSA) можно полагать, что они показаны (при условии чувствительности возбудителя к данному классу препаратов) прежде всего для лечения неосложненных ИМП [3, 43, 44].

- Острый неосложненный цистит у молодых небеременных женщин: пятидневный курс нитрофуранов, как альтернатива трехдневному лечению ко-тримоксазолом или фторхинолонами.

- Рецидивирующий цистит у молодых, сексуально активных женщин. Как средство профилактики рецидивов ИМП: ежедневный прием малых доз нитрофурантоина (50 мг ежедневно) или 50–100 мг после полового сношения.

- Беременные женщины с бессимптомной бактериурией или острым циститом: нитрофурантоин в качестве одного из препаратов первой линии в течение 7 дней (ограничения – см. раздел «Противопоказания»).

В то же время, результаты ряда разработок наводят на мысль о том, что спектр показаний к назначению нитрофуранов (в том числе новых лекарственных форм, например фурамаг), может быть расширен за счет включения этих препаратов в комплексную терапию ряда ИМП, при которых ранее этот тип противомикробных агентов использовать не рекомендовалось.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бейли РР. Инфекции мочевых путей. В: Витворт Джа, Лоренс ДжР, ред. *Руководство по нефрологии*. Медицина, М., 2000; 246-261
2. Brown PD. Antibiotic selection for urinary tract infection: new microbiologic consideration. *Curr Infect Dis Rep* 1999; 1: 384-387
3. Nicolle LE Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002; 113 [Suppl 1A]: 35S-44S]
4. Grude N, Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen BE. Uncomplicated urinary tract infections. Bacterial findings and efficacy of empirical antibacterial treatment. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23(2):115-119
5. Foxmann B, Barlow R, D'Arcy H et al. Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs. *Ann Epid* 2000; 10: 509-515
6. Wagenlehner FM, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. *Eur Urol* 2006; 49(2):235-244
7. Williams DH, Schaeffer AJ. Current concepts in urinary tract infections. *Minerva Urol Nephrol* 2004; 56(1): 15-31
8. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents* 2006; [Suppl 28]:S42-S48
9. Tolkoff-Rubin NE, Cotran RS, Rubin RH. Urinary tract infections, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, sixth ed. W.B. Saunders, Philadelphia et al., 2000; 1449-1508
10. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am J Fam Phys* 2005; 71(5): 933-941
11. Lynch DM. Cranberry for prevention of urinary tract infection. *Am Fam Phys* 2004; 70(11): 2175-2177
12. Dodd MC, Stillman WB. The *in vitro* bacteriostatic action of some simple furan derivatives. *J Pharmacol Exp Ther* 1944; 82: 11-18
13. Блюгер АФ. *Нитрофураны и их применение в медицине*. Изд. Академии наук Латвийский ССР, Рига 1958
14. Paul HE, Paul ME. The Nitrofurans – Chemotherapeutic properties. In: Schnitzer RJ, Hawking F, eds. *Experimental Chemotherapy, vol. II. Chemotherapy of bacterial infections, Part 1*. Academic Press, New-York-London, 1964; 307-370
15. Падейская ЕН. Синтетические противобактериальные препараты. *Итоги науки. Фармакология, токсикология, проблемы химиотерапии*. М, 1967; 7-54
16. Падейская ЕН. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики. *Инфекции и антимикробная терапия* 2005; 6(1):24-31
17. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. USP DL. Русское издание. РЦ «Фармединфо», М, 1998; 317-319, 347-351
18. Procter&Gamble Macrobid® (nitrofurantoin monohydrate/macrocristalls) capsules prescribing information. Norwich, NY, 1991
19. Hoener B, Patterson SE. Nitrofurantoin disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 808-816
20. Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc. Macrocrystallin® (nitrofurantoin macrocrystals) prescribing information. In: *Physicians' desk reference*. 46th ed. Montvale NJ: Medical Economics Company Inc, 1992; 1624-1625
21. Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc. Furadantin® (nitrofurantoin) prescribing information. Norwich, NY, 1987
22. Mosby's drug Consult. Mosby Inc, 2005
23. Tatley M. Pulmonary reactions with nitrofurantoin. *Prescriber Update* 2002; 23: 24-25
24. Meyer MM, Meyer RJ. Nitrofurantoin induced pulmonary haemorrhage in renal transplant recipient receiving immunosuppressive therapy: case report and review of literature. *J Urol* 1994; 152: 938-940
25. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary tract infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;42: 363-371
26. Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004; 172:448-453
27. Christianes TCM, De Meyere M, Verschraegen G et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in adult women. *Brit J General Pract* 2002; 52: 729-734
28. Страчунский ЛС. Норфлоксаци (Нолицин) в лечении инфекций мочевыводящих путей. Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных. Материалы международного симпозиума. М., 1999; 29-32
29. Коровина НА, Захарова ИН, Страчунский ЛС и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей. *Клин микробиол. и антимикроб химиотер* 2002; 4(4):337-346
30. Тец ВВ. *Микроорганизмы и антибиотики. Заболевания мочевыводящих путей*. КЛЕ-Т, СПб, 2005; 5-162
31. Сидоренко СВ, Иванов ДВ. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентных возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. *Антибиотики и химиотерапия* 2005; 50(1):3-10
32. Karlowski JA, Thornsberry C, Jones ME, Sahn DF. Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary Escherichia coli isolates to fluorochinolones and nitrofurantoin. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 183-187
33. Раменская ГВ. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов фурамаг и фурагин. *Инфекции и антимикроб тер* 2004; 6(1): 34-35
34. Шарова СА, Соколова АС, Чичерина ЛА и др. *Отчет об изучении общетоксических свойств препарата фурамаг*. ЦХЛС-ВНИЗФИ, М., 2002; 23 (материалы фирмы «Олайн-Фарм»)
35. *Отчет о результатах клинического изучения фурагина растворимого в капсулах в качестве антибактериального химиотерапевтического препарата*. Кафедра факультетской хирургии Рижского медицинского института, 1982; 9 (материалы фирмы «ОлайнФарм»);
36. *Отчет о клинических испытаниях фурагина растворимого для приема внутрь при воспалительных заболеваниях мочеполовых органов*. Клиника урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Л., 1982; 9 (материалы фирмы «ОлайнФарм»)
37. Пасечников СЛ, Митченко МЛ. Применение Фурамага при лечении острого пиелонефрита. *Урология (Киев)* 2002; 4: 16-20
38. Перевертеев АС, Россихин ВВ, Адаменко АЛ. Клиническая эффективность нитрофуранов в урологической практике. *Здоровье мужчины* 2002; 3: 1-3
39. Ягмур БЭ, Сергеев НВ, Волицкая НВ и др. Применение фурамага при некоторых формах урологической патологии. *Актуальные проблемы медицины*. Днепропетровск, Наука и образование 2002; 179-181
40. Руденко АВ, Пирогов ВО. Фурамаг — в лечении воспалительных заболеваний мочевыводящей системы. *Урология (Киев)* 2003; 1: 17-23
41. Довбыш МА. Использование фурамага для лечения и профилактики инфекций верхних мочевых путей. *Дерматология. Косметология. Сексопатология* 2002; 5(1-2): 1-3

42. Багдасарова ИВ, Сулова ГД, Рыков АА, Назаренко ВА. Применение препарата «Фурамаг» в комплексном лечении пиелонефрита у детей. *Педиатрия, акушерство и гинекологии* 2003; 2: 56-58

43. Яковлев СВ. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей: комментарии к возможности практического использования в Рос-

сии. *Эффективная фармакотерапия в урологии* 2006; (3)

44. Яковлев СВ, Логвинов ЛА, Клочков ИА и др. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата «Фурамаг» у пациентов с острым циститом. *Инфекции и антимикробная терапия* 2005; 7 (4): 120-126

Поступила в редакцию 26.05.2006 г.