

Нитрофураны в терапии неосложненных инфекций мочевых путей

А.В. Голуб

Смоленская государственная медицинская академия

Актуальность неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП) для современного здравоохранения обусловлена их повсеместной распространенностью и чрезвычайно высокой частотой, а также высокими затратами, закономерно связанными с лечением. Исходя из структуры и картины резистентности возбудителей неосложненных ИМП, выбор антимикробных препаратов (АМП) для их терапии ограничен фторхинолонами, ингибиторозащитными пенициллинами, цефалоспоридами (ЦС) II-IV поколений, фосфомицином и нитрофуранами, причем последние до недавнего времени рассматривались исключительно как препараты второго ряда. Однако имеются фармакодинамические, фармакокинетические и клинические предпосылки к более широкому использованию некоторых АМП нитрофуранового ряда в качестве препаратов выбора при неосложненных ИМП.

В настоящее время неосложненные ИМП и их самая распространенная нозологическая форма – острый цистит (ОЦ) – относятся к наиболее частым инфекционным заболеваниям, встречающимся в амбулаторной врачебной практике и требующим адекватной антибактериальной терапии (АБТ). Женщины наиболее подвержены заболеванию, что объясняется анатомическими особенностями строения их урогенитального тракта. По современным данным, каждая вторая женщина хотя бы раз в жизни переносит ОЦ, а заболеваемость последним со-

ставляет 0,5-0,7 случаев на одну женщину в год (1, 2). В России ежегодно регистрируется до 36 млн случаев ОЦ в год, а в США женщинам с ИМП ежегодно выписывается приблизительно 11,3 млн рецептов с общими затратами на лечение до 1,6 млрд долл. США (3, 4).

Микробный пейзаж неосложненных ИМП в 70-95% случаев представлен *E. coli*, в остальных случаях возбудителями являются другие представители энтеробактерий (клебсиелла, протей) или грамположительные бактерии *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* (1, 5-7). Именно такое безусловное доминирование кишечной палочки в этиологической структуре неосложненных ИМП и оправдывает ссылки исследователей на чувствительность именно этого патогена при обосновании выбора АМП для терапии.

Долгое время ко-тримоксазол оставался препаратом выбора для терапии неосложненных ИМП, однако на протяжении последнего десятилетия за рубежом и в России отмечается чрезвычайно высокий уровень устойчивости основных уропатогенов к этому препарату, что зачастую делает невозможным дальнейшее его эмпирическое использование при данной патологии. Другой мировой современной тенденцией является рост резистентности возбудителей ИМП к фторхинолонам и ингибиторозащитным пенициллинам, связанный с их повсеместным и широким использованием в клинической практике (5, 6, 7, 8, 9). Последнее обстоятельство заставило клиницистов, клинических микробиологов

и фармакологов искать выход из сложившейся ситуации и, исходя из актуальной необходимости сохранения активности фторхинолонов, обратить внимание на класс АМП группы производных нитрофурана (10, 11).

ВОЗБУДИТЕЛИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИМП И ИХ УСТОЙЧИВОСТЬ К АМП

С 1998 г. в НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Научно-методическом центре по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию проводятся исследования этиологической структуры и динамики устойчивости к АМП возбудителей ИМП. В одном из последних опубликованных исследований изучена резистентность 1064 штаммов возбудителей, полученных от пациентов с неосложненными ИМП из 12 крупных российских городов Центрального, Северо-Западного, Южного, Приволжского, Уральского и Сибирского федеральных округов.

Следя известной особенностью более медленного формирования устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам в России, резистентность кишечной палочки к ко-тримоксазолу и незащищенным аминопенициллинам при неосложненных ИМП достаточно высока (19,4 и 33,9% соответственно), но все-таки несколько отстает от общемировых показателей. Наибо-

лее активными в отношении *E. coli* по состоянию на 2006 г. являлись фторхинолоны, ЦС II-IV поколения, фосфомицин и нитрофурантоин (см. таблицу) (8).

Важной для рассмотрения является динамика резистентности кишечной палочки в разные годы исследований в период с 1998 по 2006 гг. Так, устойчивость этого микроорганизма к налидиксовой кислоте и цiproфлоксацину в указанный период времени достоверно увеличилась с 5,5 до 8,9% и с 2,2 до 4,8% соответственно, а чувствительность к нитрофурантоину в разные годы исследования не превышала 1,4%.

Данные по России, полученные в панъевропейском многоцентровом исследовании возбудителей ИМП ARESC, указывают на резистентность кишечной палочки к цефуроксиму и цiproфлоксацину в 14,3% и 13,6% соответственно, в то время как устойчивость к нитрофурантоину и фосфомицину остается на низком уровне в 5,3% и 0,6% (6).

Значительный ознакомительный и прогностический интерес представляют и данные, полученные в Северной Америке (США и Канада). Во время исследования NAUTICA была изучена резистентность 1142 штаммов кишечной палочки, наиболее активными препаратами в отношении которой оказались нитрофурантоин и фторхинолоны с показателями чувствительности 98,9% и 94,5% соответственно. Активность же ампициллина и ко-тримоксазола составила соответственно 62,3% и 81,7% (5).

Другие авторы, исследовав чувствительность 59653 штаммов *E. coli*, выделенных из мочевых путей амбулаторных пациенток в США в 1995 и 2001 гг., отметили цiproфлоксацин как единственный препарат, резистентность к которому достоверно выросла в указанный период более чем в три раза (с 0,7 до 2,5%) (12).

В тоже время резистентность кишечной палочки к фосфомицину и нитрофурантоину во всем мире редко превышает 5% и незначительно меняется со временем, что заставляет предположить особые механизмы действия препаратов,

препятствующие развитию резистентности, а также предрасполагают к более пристальному вниманию в отношении указанных АМП в качестве выбора последних для терапии неосложненных ИМП (10, 11).

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА И ИХ МЕСТО В ТЕРАПИИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИМП

Нитрофураны являются синтетическими АМП, известными уже более 65 лет. Примечательно, что приоритет разработки оригинальных препаратов данного класса во многом принадлежит советским ученым, работавшим тогда в Институте органического синтеза АН Латвии вплоть до конца 1980-х годов.

Механизм действия производных нитрофурана во многом уникален и заключается в угнетении клеточного дыхания, что препятствует образованию энергии, необходимой для роста и размножения бактерий. Подобный механизм действия и отсутствие селективного влияния на определенные ферментные системы роднит эти АМП с антисептиками, коими и являются некоторые производные нитрофурана (фурацилин) (13, 14, 15).

Первыми нитрофурановыми АМП стали нитрофурантоин (Фурадонин), синтезированный в США в 1952 г. и фуразидин (Фурагин), синтезированный в Латвии в 1954 г. Препараты обладали относительно низкой токсичностью, что сделало возможным их системное применение, а механизм антимикробного действия наделил их важными в будущем преимуществами, заключающимися в медленном росте резистентности возбудителей и отсутствии перекрестной устойчивости с другими классами АМП. Отражением этого является низкий и практически не меняющийся со временем уровень устойчивости кишечной палочки и некоторых грамположительных возбудителей неосложненных ИМП к нитрофурантоину.

Сравнительно редкому использованию при терапии ИМП производные нитрофурана обязаны появлением на рынке первых не-

Таблица. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с неосложненными ИМП в 2004-2006 гг.

Антибиотик	Все формы неосложненных ИМП, n = 125			
	МПК ₅₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	66,1	0,8	33,1
Амоксициллин клавуланат	16	87,9	11,3	0,8
Цефуроксим	8	99,2	0,8	0
Цефотаксим	0,125	100	0	0
Цефепим	0,125	100	0	0
Налидиксовая к-та	8	91,1	0	8,9
Цiproфлоксацин	0,06	95,2	0	4,8
Нитрофурантоин	32	100	0	0
Фосфомицин	2	100	0	0
Ко-тримоксазол	128	80,6	0	19,4

фторированных хинолонов (налидиксовой кислоты) в начале 60-х годов прошлого столетия, а затем и фторхинолонов в начале 80-х. Хинолоны, а тем более фторхинолоны обладали по сравнению с нитрофуранами массой преимуществ, включая значительно большую активность (МПК₅₀ цiproфлоксацина, налидиксовой кислоты и нитрофурантоина для *E. coli* составляют соответственно 0,06, 8,0 и 32,0 мг/л), лучшие фармакокинетические характеристики (достижение бактерицидных концентраций не только в моче, но в сыворотке и тканях) и высокие показатели безопасности, связанные в том числе и с более короткими курсами терапии. Однако, несмотря на это, все ведущие отечественные и мировые рекомендации включали и включают нитрофурантоин в качестве препарата второго ряда для терапии неосложненных ИМП (1, 7).

Необходимо подчеркнуть, что работы по улучшению активности, фармакокинетических показателей и показателей безопасности нитрофуранов велись со дня появления их первых представителей. Для нитрофурантоина была предложена макрокристаллическая форма, которая медленнее всасывается и лучше переносится, для фуразидина вначале была синтезирована его калиевая соль, отличающаяся лучшей растворимостью, а затем был разработан комбинированный препарат, включающий калиевую соль фуразидина и карбонат магния основной (Фурамаг), что еще более

увеличило растворимость и биодоступность активного компонента, улучшило его фармакокинетику и переносимость терапии.

Сравнительные исследования показали значительные преимущества Фурамага по сравнению с обычным фуразидином, выражавшиеся в лучшей биодоступности (большей в среднем в 2,5-3 раза), создании и сохранении более высоких концентраций (в среднем в 3 раза) в моче после приема аналогичных доз. Так, при однократном приеме 100 мг калиевой соли фуразидина концентрация его в моче в течение интервала дозирования (8 часов) колеблется в пределах 18-28 мг/л (16, 17). Сегодня установлено, что среднегеометрические значения МПК фуразидина в отношении грамположительных микроорганизмов в 3 раза ниже, а в отношении грамотрицательных возбудителей в 7-10 раз ниже, чем у нитрофурантоина, что свидетельствует о значительно более высокой активности первого препарата. Предложенные недавно отечественными авторами предварительные критерии интерпретации чувствительности возбудителей к фуразидину равны его концентрации 16,0 мг/л, промежуточного уровня чувствительности – 32,0 мг/л и устойчивости – 64,0 мг/л, отмечается тем не менее необходимость проведения дальнейших исследований в этой области (18).

Таким образом, создание лекарственных форм нитрофуранов с улучшенной фармакокинетикой нивелирует, в известной степени, недостатки изначально предложенных препаратов, отличавшихся плохой растворимостью, низкой биодоступностью и трудностями

в создании и поддержании эффективных концентраций в моче.

Логично, что наибольшее количество сравнительных исследований эффективности и безопасности производных нитрофурана в терапии неосложненных ИМП было проведено в 1980-90-х гг. Тогда была показана примерно равная эффективность и безопасность терапии нитрофурантоином в сравнении с фосфомицином, триметопримом, ко-тримоксазолом (19, 20, 21, 22). Единственной разницей режимов сравнения являлась длительность назначения АМП, равнявшаяся в среднем 7 дням для групп пациентов, получавших производное нитрофурана. Однако некоторые исследования показали достаточную клиническую и микробиологическую эффективность и более коротких 3-дневных курсов терапии препаратами нитрофуранов с улучшенной фармакокинетикой (23).

Повышение внимания к нитрофуранам в качестве альтернативных препаратов выбора для терапии неосложненных ИМП в свете роста резистентности уропатогенов к фторхинолонам явилось стимулом к возобновлению сравнительных исследований эффективности и безопасности терапии неосложненных ИМП нитрофурановыми АМП с улучшенной фармакокинетикой (24). Некоторые авторы отмечают сходную эффективность 3-дневных курсов цiproфлоксацина и 7-дневных нитрофурантоина при лечении этой патологии (25, 26).

Определенный интерес представляет отечественное исследование клинической и бактериологической эффективности 5- и 7-дневных курсов терапии ОЦ комплексным препаратом калиевой соли фура-

зидина и магния карбоната основного (Фурамаг) у 105 пациенток. Авторы отмечают сходную высокую клиническую эффективность обеих режимов применения АМП (равную 96,3% и 96,1% соответственно). Бактериологическая эрадикация была достигнута в 93,9% и 97,1%, а нежелательные лекарственные явления отмечены в 3,7% и 5,9% случаев соответственно (27).

Известно, что в деле формирования резистентности возбудителей основную роль играет селективное давление АМП, зависящее в первую очередь от интенсивности и рациональности использования того или иного препарата. Решая вопросы, связанные с терапией ИМП, не следует забывать и о профилактическом применении АМП в урологии. Один из аспектов антибактериальной профилактики (АБП) касается длительного назначения АМП пациентам с рецидивирующими ИМП, в то же время совсем нередкие в урологической практике инвазивные трансуретральные манипуляции у пациентов с факторами риска также должны сопровождаться профилактическим назначением АМП для предупреждения развития инфекционных осложнений.

У 20-30% женщин с неосложненными ИМП наблюдаются рецидивы данного заболевания, определяемые как три эпизода ИМП в год или два эпизода ИМП за полгода (28). В многочисленных исследованиях показана эффективность АБП для снижения частоты рецидивов ИМП в 8 и 5 раз по сравнению с периодом до начала профилактики и по сравнению с плацебо соответственно (1). Европейское общество урологов рекомендует с этой целью длительный (6 месяцев) или однократный прием после полового акта (у пациенток, обострения ИМП у которых связаны с сексуальной активностью) ко-тримоксазола, нитрофурантоина или фосфомицина (для последнего предлагается режим однократного приема с интервалом 10 дней). Популярный стереотип мнения о плохой переносимости производных нитрофуранов не подтверждается результатами ряда качественных клинических исследований, продемонстрировавших

Популярный стереотип мнения о плохой переносимости производных нитрофуранов не подтверждается результатами ряда качественных клинических исследований, продемонстрировавших низкую частоту нежелательных лекарственных явлений при соблюдении режима приема АМП. На этом фоне использование комплексного препарата калиевой соли фуразидина и магния карбоната основного (Фурамаг) может быть еще более безопасным, так как его токсичность в 2,4-3,6 раза ниже, чем у нитрофурантоина.



®

ФУРАМАГ

30 капсул по 25 и 50 мг
(ФУРАЗИДИНА КАЛИЕВАЯ СОЛЬ И
КАРБОНАТ МАГНИЯ ОСНОВНОЙ)



Новые горизонты
НИТРОФУРАНОВОЙ
терапии

**НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ
НИТРОФУРАНОВОЙ
терапии**



OlainFarm

низкую частоту нежелательных лекарственных явлений при соблюдении режима приема АМП (29, 30). На этом фоне использование комплексного препарата калиевой соли фуразидина и магния карбоната основного (Фурамаг) может быть еще более безопасным, так как его токсичность в 2,4-3,6 раза ниже, чем у нитрофурантоина (31, 32, 35).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что в эру антибактериальной резистентности крайне важным представляется необходимость сохранения активности некоторых жизненно важных препаратов, таких, например, как фторхинолоны. Известно,

что снижение потребления определенных антибиотиков сопровождается закономерным ростом чувствительности к ним патогенов (36), поэтому сегодня как никогда возрастает необходимость в эффективных препаратах, имеющих направленный спектр активности и соответствующих показаний к применению. К таким препаратам, несомненно, относятся производные нитрофурана, интерес к которым еще более обоснован появлением лекарственных форм с улучшенной фармакокинетикой. По неспецифическому механизму действия эти АМП близки к антисептикам, именно поэтому устойчивость патогенов формируется к ним крайне медленно, кроме того, отсутствует перекрестная рези-

стентность с другими классами антибиотиков.

Хорошим примером ориентации российского здравоохранения на инновационные разработки лекарственных средств может являться широкое внедрение в урологическую практику комплексного оригинального препарата калиевой соли фуразидина и магния карбоната основного (Фурамаг). В немногочисленных пока исследованиях уже даны фармакодинамические и фармакокинетические обоснования его использования при неосложненных ИМП, а в клинических исследованиях показана его достаточная эффективность и безопасность, позволяющая говорить о своего рода ренессансе АМП нитрофуранового ряда. 

Литература

- Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on urological infections. Available from URL: <http://www.uroweb.org>.
- Hooton T.M., Scholes D., Hughes J. et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infections in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468-74.
- Лоран О.Б. Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных / Материалы симпозиума. М., 1999; 5-9.
- Foxman B., Barlow R., D'Arcy H. et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated cost. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 509-19.
- Zhanel G.G., Hisanaga T.L., Laing N.M. et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 380-8.
- Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 407-13.
- Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей внебольничного происхождения. Пособие для врачей. Смоленск, 2002.
- Многоцентровое исследование резистентности возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей (УТИАР-3). Научный отчет НИИ антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2006.
- Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002; 168: 1720-2.
- Hooton T.M. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl. 2): 65-72.
- Katsarolis I., Poulakou G., Athanasia S. et al. Acute uncomplicated cystitis: from surveillance data to a rationale for empirical treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 62-7.
- Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C. et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *E. coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2540-5.
- Блюгер А.Ф. Нитрофураны и их применение в медицине. Рига: Издательство Академии наук Латвийской ССР; 1958.
- Падейская Е.Н. Синтетические противобактериальные препараты. Итоги науки. Фармакология, токсикология, проблемы химиотерапии. М., 1967. С. 7-54.
- Гиллер С.А. Жизнь и научная деятельность. Рига: Зинатне, 1982.
- Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов Фурамаг и Фурагин // *Инфекции и антимикробная терапия* 2004; 6: 34-5.
- Падейская Е.Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики // *Инфекции и антимикробная терапия* 2004; 6: 24-31.
- Сидренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. Антибиотики и химиотерапия. 2005; 50: 3-10.
- Van Pienbroek E., Hermans J., Kaptein A.A. et al. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci* 1993; 15: 257-62.
- Sander J., Aandahl E., Fellner H. et al. The treatment of urinary tract infections in out-patients. A double-blind comparison between trimethoprim and nitrofurantoin. *J Int Med Res* 1981; 9: 181-5.
- Spencer R.C., Moseley D.J., Greensmith M.J. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 (Suppl. A): 121-9.
- Stein G.E. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999; 21: 1864-72.
- Lohr J.A., Hayden G.F., Kesler R.W. et al. Three-day therapy of lower urinary tract infection with nitrofurantoin macrocrystals: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1981; 99: 980-3.
- Christiaens T.C.M., De Meyere M., Verschraegen G. et al. Randomized controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *British Journal of General Practice* 2002; 52: 729-34.
- Iravani A., Klimberg I., Briefer C. et al. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43 (Suppl.A): 67-75.
- Dybowski B., Jablonska O., Radziszewski P. et al. Ciprofloxacin and furagin in acute cystitis: comparison of early immune and microbiological results. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 130-4.
- Яковлев С.В., Логвинов Л.А., Клочков И.А. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата Фурамаг у пациентов с острым циститом // *Инфекции и антимикробная терапия* 2005; 7: 120-6.
- Sanford J.P. Urinary tract symptoms and infection. *Annu Rev Med* 1975; 26: 485-98.
- Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary tract infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 363-71.
- Karpman E., Kurzrock E.A. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004; 172: 448-53.
- Krantz J.C., Evans W.E. A contribution to the pharmacology of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone. *J Pharmacol Exp Therap* 1945; 85: 324-31.
- Miyaji T. Acute and chronic toxicity of furoylfuramide in rats and mice. *Tohoku J Exp Med* 1971; 103: 331-69.
- Kraklau D.M., Wolf J.S. Jr. Review of antibiotic prophylaxis recommendations for office based urologic procedures. *Tech Urol* 1999; 5: 123-8.
- Wilson L., Ryan J., Thelning C. et al. Is antibiotic prophylaxis required for flexible cystoscopy? A truncated randomized double-blind controlled trial. *J Endourol* 2005; 19: 1006-8.
- Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: проблемы и пути решения // *Эффективная фармакотерапия в урологии* 2007; №3: 18-22.
- Butler C.C., Dunstan F., Heginbotham M. et al. Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *British Journal of General Practice* 2007; 57: 785-92.