

Т.С. ПЕРЕПАНОВА,
д.м.н.,

П.Л. ХАЗАН,
НИИ урологии
Росмедтехнологий,
Москва

Применение нитрофуранов при инфекции мочевых путей

Несмотря на почти 60-летний опыт применения в медицинской практике, нитрофураны остаются одними из самых активных антибактериальных препаратов в отношении возбудителей неосложненной инфекции нижних мочевых путей (НИМП): цистита, уретрита. Высокая природная активность нитрофурантоина и фуразидина как против *E.coli*, так и против грамположительных возбудителей, в частности *Enterococcus faecalis* и *S.saprophyticus*, заставляет оставлять их в формуляре лекарственных средств для лечения мочевой инфекции.

В последнее время к ним увеличивается интерес из-за низкого уровня резистентных штаммов возбудителей мочевой инфекции, в то время как отмечается рост устойчи-

вости *E.coli* к триметоприм/сульфаметоксазолу (ТМП/СМХ), ампициллину, амоксициллину, защищенным бета-лактамам, хинолонам.

Практикующие врачи должны быть знакомы с данными о резистентности возбудителей в том или ином регионе и учитывать их при принятии решений о назначении эмпирической терапии по поводу ИМП, т. к. резистентность возбудителя к применяемому препарату повышает риск неэффективности проводимого лечения.

В течение последних 9 лет НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) и кафедра клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии в сотрудничестве с ведущими урологическими клиниками Российской Федерации проводят серию исследований по единым шифрам УТИАР,

которые направлены на изучение спектра возбудителей и мониторинг антибиотикорезистентности основных уропатогенов.

Всего проведено три исследования: УТИАР-1 (1998 г.), УТИАР-2 (2002 г.) и УТИАР-3 (2005 г.). (1) (таблица 1 и 2).

Антибиотики и антимикробные препараты, уровень резистентности к которым превышает 20% – ампициллин и ко-тримоксазол по критериям, принятым международными сообществами (IDSA, EAU, AUA), не могут рассматриваться как средства эмпирического выбора для терапии амбулаторных ИМП. Антибиотики, обладающие высокой микробиологической активностью в отношении основных возбудителей амбулаторных неосложненных ИМП (в первую очередь *E.coli*), – фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин), цефалоспорины II-III (цефуросксим, цефтибутен), нитрофурантоин. Не все из перечисленных антимикробных препаратов, несмотря на высокую микробиологическую активность, имеют одинаковое клиническое значение для терапии неосложненных ИМП. Кроме уровня резистентности в регионе, необходимо учитывать такие характеристики, как безопасность и переносимость, фармакокинетический профиль, доказанную в клинических испытаниях эффективность препарата. Высокой активностью против *E.coli*, выделенной у пациентов с неосложненными ИМП, обладают цефалоспорины II-III поколения (цефуросксим и цефтибутен). В то же время б-лактамы в целом менее эффективны при терапии ИМП по сравнению с фторхинолонами, т. к. при их введении достигаются

Таблица 1. Структура возбудителей неосложненных ИМП в России

ВОЗБУДИТЕЛЬ	ИССЛЕДОВАНИЕ		
	УТИАР-1 (1998) n=271	УТИАР-2 (2002) n=498	УТИАР-3 (2005) n=295
<i>E.coli</i>	90,6	85,9	73,9 * †
<i>K. pneumoniae</i>	6,4	6	6,4
<i>Proteus spp.</i>	3	1,8	2,7
<i>Staphylococcus spp.</i>	0	1,6	3,4
<i>S. aureus</i>	0	0	1
<i>S.saprophyticus</i>	0	0	1,4
<i>Paeruginosa</i>	0	1,2	0
<i>E. faecalis</i>	0	0	4,4
<i>Enterococcus spp.</i>	0	1	1
<i>Enterobacter spp.</i>	0	0	1,4
другие	1	2,5	4,4

* $p < 0,05$ при сравнении частоты выделения между 1998 и 2002 гг.;

† $p < 0,05$ при сравнении частоты выделения между 2002 и 2005 гг. при помощи теста хи-квадрат

более низкие концентрации в моче. Именно поэтому б-лактамы антибиотиков нельзя использовать для терапии ИМП короткими курсами (3-5 дней). К третьей группе можно отнести препараты, уровень резистентности к которым является промежуточным, – примитивные хинолоны и амоксициллин/клавуланат. Резистентность уропатогенных *E.coli* к ранним («примитивным») хинолонам, налидиксовой и пипемидиновой кислотам в России относительно низкая (8,9%), однако в 2 раза превышает уровень резистентности к фторированному хинолонам – норфлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину. Ранние хинолоны необходимо принимать не реже 4 раз в сутки для создания достаточных концентраций в моче, что резко снижает комплаентность пациентов к этим уросептикам. Сравнительные клинические испытания, проведенные у пациентов с неосложненными ИМП, выявили достоверно более высокий микробиологический эффект и лучшую переносимость фторхинолонов (норфлоксацин) по сравнению с ранними хинолонами (налидиксовая кислота). Учитывая угрозу роста антибиотикорезистентности в целом и к возбудителям ИМП в частности, необходимо принимать во внимание свойство ранних хинолонов индуцировать развитие резистентности не только к самим ранним хинолонам, но и к фторхинолонам (1).

Поданным исследований антибиотикорезистентности у возбудителей мочевой инфекции у амбулаторных больных в Москве (исследования УТИАР с 1998 по 2005 гг.), основными возбудителями амбулаторных ИМП являются представители семейства *Enterobacteriaceae*, которые были выделены в 86% случаев. При этом наиболее частым уропатогеном является *E.coli*, которая встречалась у 90% пациентов. Другие возбудители встречались значительно реже. В 16% случаев были выделены другие представители семейства *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella spp.*, *P.mirabilis* и *Enterobacter spp.*, в то время как грамположительные микроорганизмы – *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* и *S.agalactiae* – в 10% случаев.

В таблице 3 представлены возбудители неосложненной (НИМП) и осложненной (ОИМП) инфекции мочевых путей у амбулаторных пациентов в разные временные интервалы в Москве (2).

При осложненных инфекциях нижних мочевых путей достоверно реже встречается *E.coli* (53% и 80,9%) и достоверно возрастает доля таких возбудителей как *P.aeruginosa* (4,5% и 0%) и *E.faecalis* (9,1% и 4,2%).

При исследованиях УТИАР доля неосложненных ИМП составляла 37,6%, а осложненных – 38,8%. (2)

Одним из самых частых осложняющих факторов является мочекаменная болезнь и, как следствие, наличие конкрементов в почках или мочевыводящих путях – 48,5%. Другими

частыми осложняющими факторами были: сахарный диабет – 24,2%, значительно реже встречались состоя-

Практикующие врачи должны быть знакомы с данными о резистентности возбудителей в том или ином регионе и учитывать их при принятии решений о назначении эмпирической терапии по поводу ИМП, т. к. резистентность возбудителя к применяемому препарату повышает риск неэффективности проводимого лечения.

ния после операций – 3%, инфравезикальная обструкция – 6,1% и др.

Данные по резистентности *E.coli*, как самого частого возбудителя



Таблица 2. Частота выделения резистентных штаммов *E.coli* у пациентов с амбулаторными ИМП в России к пероральным антибиотикам, %

Антибиотик	1998-1999 (n=271)	2001-2002 (n=428)	2004-05 (n=125)
Ампициллин	33,3	37,1	33,1
Амоксициллин/клавуланат		2,6	0,8
Цефуроксим		2,4	0
Налидиксовая кислота	5,5	6,9	8,9
Ципрофлоксацин	2,2	4,3	4,8
Ко-тримоксазол	17,7	21	19,4
Нитрофурантоин	1,4	1,2	0

Таблица 3. Возбудители неосложненной и осложненной инфекции мочевых путей у амбулаторных пациентов в Москве

Возбудитель	Все формы ИМП, 2005 г., %	ОИМП, 2005 г., %	НИМП, 1998 г., %	НИМП, 2005 г., %
<i>E. faecalis</i>	5,8	9,1*	0	4,3
<i>E. fecium</i>	0,8	0	0	0
<i>E. cloacae</i>	1,7	0	0	3,0
<i>E. coli</i>	72,5	53*†	80,7	80,9
<i>K. pneumoniae</i>	8,3	9,1	13,1	9,2
<i>K. oxitoca</i>	0	0	2,3	0
<i>M. morgani</i>	0,8	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	0	4,5*†	0	0
<i>P. mirabilis</i>	4,2	6,1	3,1	0
<i>P. vulgaris</i>	0,8	0	0	0
<i>S. marcescens</i>	1,7	9,1†	0,8	1,3
<i>S. aureus</i>	1,7	6,1†	0	1,3
<i>S. epidermidis</i>	1,7	3	0	0

† – p<0,05 при сравнении ОИМП, 2005 г. и НИМП, 1998 г.;

* – p<0,05 при сравнении ОИМП, 2005 г. и НИМП, 2005 г.

Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам штаммов *E.coli*, выделенных у пациентов с неосложненными ИМП в Москве (2)

Антибиотик	УТИАР1 Москва, 1998, S (N-108)	УТИАР3 Москва, 2005, S (N-52)	P
Ампициллин	71,4	50,0	0,05†
Амоксициллин/клавуланат	86,8	93,75	1,0‡
Цефуроксим	76,6	93,75	0,04†
Цефотаксим	97,6	100	1,0‡
Налидиксовая кислота	96,2	93,75	0,68‡
Ципрофлоксацин	98,1	93,75	0,33‡
Норфлоксацин	98,1	93,75	0,33‡
Гентамицин	98,1	87,5	0,005‡
Ко-тримоксазол	82,8	81,25	0,58†
Нитроксалин	7,6	НД	НД
Нитрофурантоин	98	100	1,0‡
Фосфомицин	99,2	100	1,0‡

S - чувствительные штаммы

P - вероятность нулевой гипотезы, при сравнении частоты резистентных штаммов, выделенных в 1998 г. и в 2005 г., определенной с помощью теста χ^2 (†) или точного критерия Фишера (‡)

мочевой инфекции, представляют наибольший интерес и являются основой для дальнейшего использования в практических руководствах по рекомендациям выбора препаратов для эмпирической терапии неосложненной инфекции мочевых путей.

Данные по исследованию чувствительности основного возбудителя НИМП кишечной палочки представлены в таблице 4.

Полученные данные демонстрируют различный уровень резистентности *E.coli* к бета-лактамам антибиотикам. Обращает на себя внимание высокая частота выделения резистентных штаммов *E.coli* к ампициллину (28,6-43,75%)¹. Факт высокой устойчивости *E.coli* к ампициллину не изменился с течением времени, более того отмечается тенденция к росту. Высокий уровень резистентных штаммов к ко-тримоксазолу не позволяет рекомендовать его для эмпирической терапии НИМП в Москве, а

данные по резистентности *E.coli* к нитроксалину (93,4% – резистентных штаммов) позволили даже исключить его из исследований УТИАР в 2004-2005 гг.

Сидоренко С.В. с соавторами (3) при исследовании 375 штаммов – возбудителей мочевой инфекции в Москве, также подтверждает приоритет кишечной палочки среди всех возбудителей НИМП. Далее, значительно отставая по значимости, следуют *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter*, из грамположительных – *Enterococcus faecalis*. Штаммы кишечной палочки были высокочувствительны к нитрофуранам – 88%, в частности к нитрофурантоину. Критерии эффективности к фуразидину и калиевой соли фуразидина в настоящее время не разработаны. Однако, среднегеометрические значения МПК этих соединений значительно ниже, чем у нитрофурантоина, что свидетельствует об их большей антибактериальной активности.

Полученные в ходе исследования данные значительно не отличаются от данных других исследований по изучению резистентности возбудителей мочевой инфекции. Среди грамотрицательных возбудителей число чувствительных штаммов к ко-тримоксазолу отмечено в 47-75%.

В то же время обращает на себя внимание рост резистентных штаммов к хинолонам. Так, чувствительность к налидиксовой кислоте среди энтеробактерий отмечена в 70,8-79%, а к ципрофлоксацину – в 82,3-85,7% соответственно (3). Это, конечно, связано с тем, что в исследовании принимали участие не только больные с неосложненной, но и с осложненной инфекцией мочевых путей, и мужчины с бактериальным простатитом.

Интересны данные североамериканского объединенного исследования инфекций мочевых путей (North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-NAUTICA) по выяснению чувствительности к широко применяемым антибактериальным препаратам возбудителей амбулаторных ИМП (неосложненных и осложненных), выделенных в разных областях США и Канады. Исследование проводилось в 41 медицинском центре (30 – в США и 11 – в Канаде). В период с апреля 2003 по июнь 2004 года включительно каждый Центр представил до 50 возбудителей. Интерес представляет исследование влияния возраста и пола на резистентность возбудителей. В случае ампициллина резистентность была более высокой у людей в возрасте до 14 лет включительно, а резистентность к ТМП/СМХ была наименьшей у женщин в возрасте от 15 до 50 лет, в то же время статистически достоверных различий в обоих случаях не было выявлено. Резистентность к фторхинолонам (ципрофлоксацину и левофлоксацину) увеличивалась с возрастом и была более высокой у мужчин, чем у женщин, являясь наиболее высокой у мужчин в возрасте от 65 лет и старше ($p < 0,05$). Резистентность к нитрофурантоину не была связана с возрастными и половыми особенностями.

Одним из самых частых осложняющих факторов является мочекаменная болезнь и, как следствие, наличие конкрементов в почках или мочевыводящих путях – 48,5%. Другими частыми осложняющими факторами были: сахарный диабет – 24,2%, значительно реже встречались состояния после операций – 3%, инфравезикальная обструкция – 6,1% и др.

ПОЧЕМУ ФУРАМАГ?

1. Новая Формула

- ★ Уникальный двухкомпонентный состав

2. Новая Форма

- ★ Нитрофуран в капсулах

3. Новые Факты

- ★ Быстрый эффект
- ★ Удобство и безопасность применения
- ★ Одна упаковка на курс лечения



СОВРЕМЕННЫЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ АНТИМИКРОБНЫЙ ПРЕПАРАТ НИТРОФУРАНОВОГО РЯДА С ПОВЫШЕННЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ

фуразидина калиевая соль с магнием карбонатом основным 1:1

➔ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Инфекции мочевыводящих путей (острые и хронические циститы, уретриты, пиелонефриты). Для профилактики инфекционных осложнений при урологических операциях. Применяется при инфекциях ЖКТ, гинекологических инфекциях и в комплексном лечении гнойно-септических заболеваний (сепсис, перитонит, холецистит и др.).

➔ СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:

Фурамаг принимают после еды по 50–100 мг (1–2 капсулы) 3 раза в день. Курс лечения 5–10 дней. При необходимости после 10–15 дневного перерыва курс лечения повторяют.

Представительство АО «ОЛАЙНФАРМ» в России:
115193, г. Москва, 7-ая Кожуховская ул., д. 20
тел./факс: (495) 626-84-54
E-mail: moscow@olainfarm.ru
www.olainfarm.ru

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: ⇐

Повышенная чувствительность к нитрофуранам, тяжелые нарушения функции почек, беременность и период лактации.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ: ⇐

Очень редко наблюдаются характерные для других нитрофуранов головная боль, тошнота, рвота, невриты, потеря аппетита, аллергические реакции. Обычно быстро устраняются антигистаминными средствами, отмены препарата не требуют.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ⇐

- ★ От 1 года до 6-ти лет - 5 мг/кг веса в сутки в два приема
- ★ От 6-ти лет до 12-ти - по одной капсуле(50мг) 2 раза в сутки
- ★ От 12-ти лет и старше - по одной капсуле(50мг) 3 раза в сутки

Таблица 5. Бактериологические характеристики 1990 изолятов (NAUTICA)

Микроорганизм	% от общего числа изолятов		
	Всего (n=1990)	США (n=1494)	Канада (n=496)
<i>Escherichia coli</i>	57,5	57,6	56,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12,4	12,8	11,4
<i>Enterococcus spp.</i> ^a	6,6	6,2	7,8
<i>Proteus mirabilis</i>	5,4	5,5	4,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,9	3,4	1,1
<i>Citrobacter spp.</i> ^b	2,7	2,8	2,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,2	2,0	2,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,9	2,0	1,3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1,1	1,3	0,7
Коагулаза-негативные стафилококки	1,3	1,0	2,5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1,2	0,6	3,1
<i>Klebsiella spp.</i> ^c	1,2	1,3	0,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,0	1,0	1,1
<i>Morganella morganii</i>	0,7	0,8	0,2
<i>Serratia marcescens</i>	0,4	0,1	1,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,3	0,3	0,2
<i>Providencia stuartii</i>	0,3	0,3	–

С частотой ≤0,2% также выделены *Providencia rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Serratia liquefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia vesicularis*, *Enterobacter agglomerans*, Group A streptococci, *Pseudomonas fluorescens/putida* and *Serratia fonticola*,
^a Включая *E. faecalis*, *E. faecium* и *Escherichia fergusonii*,
^b Включая *C. freundii*, *C. braakii* и *C. amalonaticus*,
^c Включая *K. oxytoca*, *K. kluyvera*, *K. ascorbata* и *K. ozaenae*.

Наиболее высокой резистентность *E. coli* (n=1142) была к ампициллину (37,7%), за ней следовал ТМП/СМХ (21,3%), ципрофлоксацин (5,5%), левофлоксацин (5,1%) и нитрофурантоин (1,1%). Резистентность ко всем антибиотикам была выше в США по сравнению с Канадой. Так для ампициллина эти показатели составили 39,3% и 33%, ТМП/СМХ – 22,6%

и 17,7%, ципрофлоксацин – 6,8% и 1,1%, левофлоксацин – 6,4% и 0,7% и нитрофурантоин – 1,4% и 0% соответственно (p<0,05).

Результаты настоящего исследования показывают, что частота резистентности к ампициллину среди всех изолятов составила 45,9%, а к ТМП/СМХ – 20,4%. Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, показавшими, что резистентность к ампициллину и ТМП/СМХ в Северной Америке продолжает расти. Общая резистентность к нитрофурантоину имела место у 14,3% изолятов. Этот показатель достаточно велик и, по-видимому, отражает тот факт, что лишь 57,5% изолятов были *E. coli* и значительную часть выделенных микроорганизмов составляли такие энтеробактерии, как *Klebsiella spp.* и *Proteus spp.*, относительно резистентные к действию нитрофурантоина. Очевидно, что сбор мочи осуществляли не только у женщин с неосложненным циститом и уре-

тризмом, но и у женщин в постменопаузе, и у пациентов обоего пола с асимптоматической бактериурией (осложненная ИМП). В то же время эти данные имеют большую практическую ценность, т. к. отражают реальную клиническую практику. Среди *E. coli* частота резистентности к нитрофурантоину составила 1,1%. Данные о резистентности к ципрофлоксацину (9,7%) и левофлоксацину (8,1%) согласуются с полученными ранее. Эти результаты указывают на то, что подобные препараты следует назначать обоснованно, для того, чтобы предотвратить рост резистентности к ним (4).

Последнее международное эпидемиологическое исследование по изучению антибиотикорезистентности возбудителей неосложненной инфекции мочевых путей (ARESC) завершено в 2006 году. В исследовании приняли участие 10 стран, в том числе и Россия. Исследованы возбудители цистита из 61 медицинского центра, 10 центров – из России. Среди возбудителей неосложненной инфекции мочевых путей *E. coli* выделена в 76,3%, *S. saprophyticus* – 3,6%, *Klebsiella pneumoniae* – 3,5%, *Proteus mirabilis* – 3,1%, *Enterococcus faecalis* – 3%, на долю других видов семейства *Enterobacteriaceae* приходится 6,4%, другие представители грамположительной флоры – 3,7% (таблица 6).

Таким образом очевидно, что процент резистентных штаммов к нитрофурантоину кишечной палочки во всех исследованиях составляет менее 5%. Чувствительность грамположительной флоры, в частности *Enterococcus faecalis* и *S. saprophyticus*, этиологическое значение которых в последнее время увеличивается, приближается к 100%. Это обстоятельство не могло остаться без внимания, что подогрело наш интерес к нитрофурановым препаратам вообще, и к фурамагу, в частности.

ИСТОРИЯ НИТРОФУРАНОВ

История клинического применения нитрофуранов или производных 5-нитрофурана начинается с 1943-1947 гг. после открытия *M. Dodd* и *W. Stilman* лечебного эффекта фурациллина (5).

Таблица 6. Данные по чувствительности *E. coli* в исследовании ARESC (2006 г.)

Антимикробный препарат	%, S
Фосфомицин	98,3
Мециллинам	95,4
Нитрофурантоин	94,8
Ципрофлоксацин	92,3
Налидиксовая кислота	83,1
Амоксилав	80,9
Цефуроксим	80,1
Ко-тримоксазол	72,2
Ампициллин	41,7

Препараты нитрофуранов являются классическими синтетическими химиотерапевтическими средствами с широким антимикробным спектром действия. Крайне важно то, что нитрофурановые препараты не являются общими ферментативными ядами, а проявляют строго селективное воздействие на определенные ферментативные системы. Столь длительное присутствие нитрофурановых препаратов в списке первой линии для лечения мочевого инфекции обусловлено тем, что они обладают уникальным антимикробным механизмом действия на патогенную микрофлору – влияние на клеточное дыхание (6).

На сегодняшний день наиболее популярными нитрофуранами, используемыми в урологии для химиотерапии инфекционных заболеваний являются:

- Нитрофурантоин (Фурадонин) – впервые был синтезирован в США в 1952 году.
- Фуразидин (Фурагин) – оригинальный препарат, созданный в институте органического синтеза АН Латвии в 1954 году.
- Фурамаг капсулы 50 мг – оригинальная лекарственная композиция фурагина растворимого с магнезия карбонатом основным была разработана сотрудниками ИОС АН Латвии О.Н. Акифьевым, Г.М. Гринбергом, М.Я. Паберзой, А.П. Гилевым и главным урологом СССР А.Я. Пытелем в 1986-87 г.г.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НИТРОФУРАНОВ

Антимикробный спектр действия нитрофуранов включает микроорганизмы – возбудителей как урологической, так и кишечной инфекций. К ним относятся грамотрицательные микроорганизмы: *E.coli*, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Aerobacter aerogenes* и грамположительные аэробные бактерии: *Staphylococcus spp*, *S.pyogenes*, *E.faecalis*, *Corynebacterium spp*, патогенные грибы – *candida albicans*, *Microsporium spp*, некоторые простейшие: *Trichomonas vaginalis*, *Lambliа intestinalis*, *Entamoeba histolytica*. (7).

Говоря об общей характеристике нитрофурановых препаратов по

степени активности «in vitro» по МПК и бактерицидным концентрациям следует отметить, что они, конечно, уступают фторхинолонам и антибиотикам широкого спектра действия. Имеется различие в степени активности отдельных нитрофуранов.

Механизм действия нитрофуранов складывается из нескольких факторов (6, 7, 8).

Выступая в качестве акцепторов водорода, они вступают в конкурентные отношения с естественными акцепторами водорода в цепи окислительных процессов. Нитрофураны, восстанавливаясь в культуральной среде, отвлекают электроны (водород) с их нормального метаболического пути, тем самым тормозят клеточное дыхание и препятствуют образованию энергии, необходимой для роста и размножения микробной клетки. Препараты подвергаются внутриклеточной трансформации, происходит процесс восстановления нитрогруппы под действием бактериальных флавопротеинов. В результате образуются метаболиты нитрофуранов, которые оказывают цитотоксическое действие. Препараты ингибируют биосинтез ДНК микроорганизмов и в меньшей степени – РНК. Механизм действия нитрофуранов до конца не изучен, однако он специфичен только для препаратов этой группы. Именно поэтому нитрофураны активны в отношении большинства бактерий, устойчивых к антимикробным препаратам других классов химических веществ (7). Биологические жидкости (кровь, сыворотка крови, моча, ликвор), также как новокаин не снижают антибактериальную активность нитрофуранов. Антагонистами нитрофуранов являются витамины группы В и хинолоны.

Резистентность к нитрофуранам носит перекрестный характер только в пределах данного класса веществ. Штаммы бактерий, устойчивые к бета-лактамам, аминогликозидам, злорамфениколу, фторхинолонам, тетрациклинам, сульфаниламидам остаются чувствительными к нитрофуранам. Необходимо изучать биохимические механизмы резистентности

развития лекарственной устойчивости бактерий к нитрофуранам. Однако, проблема лекарственной резистентности к нитрофуранам клинического значения не имеет,

Нитрофураны обладают узкой терапевтической широтой и применяются в низких терапевтических дозах. Рекомендуемые дозы необходимо строго соблюдать. Превышение дозировок связано с существенным риском нежелательных реакций.

т. к. несмотря на длительное применение в медицинской (с1950-х) и ветеринарной практике (с 1994 г) и выделение в настоящее время чувствительных к нитрофуранам штаммов возбудителей можно прогнозировать дальнейшее успешное применение некоторых препаратов этой группы.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ, ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нитрофураны обладают узкой терапевтической широтой и применяются в низких терапевтических дозах. Рекомендуемые дозы необходимо строго соблюдать. Превышение дозировок связано с существенным риском нежелательных реакций. Нитрофурантоин более токсичен, чем фуразидин (фурагин) и фурамаг (таблица 7). Нитрофураны вызывают те же нежелательные побочные реакции, что и другие лекарственные препараты. Со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть боль и тошнота, неприятные ощущения, редко – потеря аппетита, еще реже – диарея и рвота. Со стороны печени возможно транзиторное повышение трансаминаз. Аллергические реакции на нитрофураны могут проявляться в виде кожной сыпи и зуда, артралгий и миалгий, эозинофилии, лихорадки. К числу редких нежелательных побочных реакций, специфичных для нитрофуранов и требующих особого внимания врача, относятся:

- реакции со стороны дыхательной системы (острый пневмонит –



Таблица 7. Сравнение токсичности и побочных действий нитрофуранов

Препарат	LD 50
Фурамаг	1400 мг/кг
Фуразидин (Фурагин)	400 мг/кг
Нитрофурантоин (Фурадонин)	166,7 мг/кг

боль в области грудной клетки, кашель, затрудненное дыхание, повышение температуры тела) чаще встречаются у больных пожилого возраста обычно обратимы после прекращения лечения (7). В урологической практике пневмонит описан только у пожилых больных, чаще мужчин, находящихся в домах престарелых, получавших нитрофурантоин в течение длительного времени – 12 месяцев (9);

- реакции со стороны нервной системы в виде головокружения, сонливости и состояния усталости, головной боли, полинейропатий, мышечная слабость;
- гематологические реакции: гранулоцитопения, лейкопения, анемия, снижение агрегации тромбоцитов, очень редко – гемолитическая анемия (7).

Риск нежелательных побочных реакций повышается при почечной и печеночной недостаточности, при совместном применении с препаратами, угнетающими кроветворение, у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Нитрофураны нельзя назначать детям первого месяца жизни из-за высокого риска развития гемолитической анемии в

связи с недостаточным возрастным развитием ферментных систем.

НИТРОФУРАНТОИН

Активность нитрофурантоина является энзимозависимой и уникальной среди антимикробных препаратов, вследствие множественных механизмов действия. Препарат вмешивается в бактериальные энзимные системы, включая синтез ДНК и РНК, метаболизм карбогидрата и других метаболических энзимных протеинов (10).

Нитрофурантоин – слабая кислота, экскретируется в почках путем гломерулярной фильтрации и тубулярной секреции, достигая высоких концентраций в моче, которые отчасти зависят от pH мочи. Так как это слабая кислота, наличие кислой реакции мочи увеличивает количество препарата, реабсорбируемого из почечных канальцев; наоборот, при щелочной реакции мочи уменьшается реабсорбция препарата и огромное количество лекарственного препарата затем экскретируется, приводя к большой концентрации в моче (10). После приема соды, за счет образования водорастворимой натриевой соли, увеличивается выделение препарата с мочой. Он быстро метаболизируется в тканях организма. В результате в сыворотке крови остаются низкие концентрации препарата относительно мочи, возможно окрашивание мочи в коричневый цвет. Терапевтические концентрации достигаются только в моче. Прием препарата с едой увеличивает биоактивность на

40%, и увеличивает длительность терапевтической концентрации в моче. Связь с белками крови – средняя – 60%. Биотрансформация: 2/3 препарата быстро метаболизируются и инактивируются в большинстве тканей организма, включая печень. Период полувыведения у пациентов с нормальной функцией почек составляет от 20 минут до 1 часа и примерно половина препарата экскретируется в активной неизменной форме. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) должны избегать приема нитрофурантоина для предотвращения кристаллурии и возможных нежелательных побочных реакций лекарственной аккумуляции. При гемодиализе препарат выводится (11).

Имеется две разных формы нитрофурантоина: макрокристаллы дозируются 4 раза в день и модифицированная моногидрат-макроткристалльная форма, которая позволяет дозировать 2 раза в день (12). Форма макрокристаллов обеспечивает задержку выделения и небольшое уменьшение биоактивности из желудочно-кишечного тракта, в то время как модифицированная форма моногидрата задерживает усвоение желудком, благодаря уникальному гелевому матриксу, и позволяет увеличить интервал дозирования (10).

ФУРАЗИДИН

Фурагин является слабой кислотой и, благодаря наличию в молекуле активного водорода, способен образовывать соли (6). Замещение атома водорода на атом калия приводит к получению калиевой соли фурагина – солафур. Однако в присутствии углекислого газа и паров воды, или в присутствии соляной кислоты в желудке, происходит обратная реакция, в результате которой из солафура образуется фурагин.

В эксперименте на мышках показано, что интенсивное всасывание препарата происходит в дистальном отделе тонкого кишечника, транспорт фурагина осуществляется путем пассивной диффузии (13).

Исследования по экскреции препарата (таблетки по 50 мг) пока-

Таблица 8. Антибактериальная активность in vitro МПК, мкг/мл

Микроорганизм	Фуразидин	Нитрофурантоин
<i>St.aureus</i>	2,2-4,5	10,2-20,8
<i>Srteptococcus spp.</i>	1,6	16,6
<i>E.coli</i>	1,1-1,6	6,6-16,6
<i>Proteus vulgaris</i>	17	29-38,4

Таблица 9. Фармакокинетические данные фурагина и фурамага

Препарат	AUC мкг х час/мл	T 1/2 час
Фурамаг 100мг	21,6±0,8	10,2±0,4
Фурагин 100 мг	9,1±0,5	6,1±0,5

зали, что при приеме препарата до еды максимальная концентрация фурагина достигалась через 6 часов и составляла 20,06±5,33 мкг/мл. Аналогичные показатели при приеме препарата после еды составили соответственно 2 часа и 22,6±2,27 мкг/мл. При этом при приеме препарата на голодный желудок в первые 4 часа после применения препарата его концентрация в моче была в среднем в 2 раза ниже, чем в случае приема таблеток фурагина после еды (14).

ФУРАМАГ

Было установлено, что совместное выделение солафура с магния карбонатом основным позволяет снизить пирофорность солафура и существенно повысить биодоступность препарата при его оральном введении. В институте органического синтеза АН Латвии на основе калиевой соли фурагина в сочетании с магния карбонатом основным в соотношении 1:1 удалось разработать оптимизированную лекарственную форму фуразидина для перорального применения под торговым названием «Фурамаг». Магния карбонат основной препятствует превращению калиевой соли фуразидина в кислой среде желудка в фурагин и обеспечивает в тонкой кишке более полное всасывание препарата в виде хорошо растворимой калиевой соли. Биодоступность фуразидина, содержащегося в фурамаге в 2,5-3 раза выше, чем биодоступность фурагина. Более высокая степень биодоступности фуразидина в виде фурамага позволяет получить терапевтический эффект в меньших дозах. При применении фурамага перорально калиевая соль фуразидина быстро всасывается, выводится почками путем канальцевой секреции и клубочковой фильтрации. В моче достигаются высокие концентрации калиевой соли фуразидина, превышающие бактериостатические более, чем в 50 раз (таблица 8).

Максимальная концентрация в моче калиевой соли фуразидина определяется через 3-4 часа после перорального приема. При применении фурамага в крови достигаются более высокие концентрации препа-

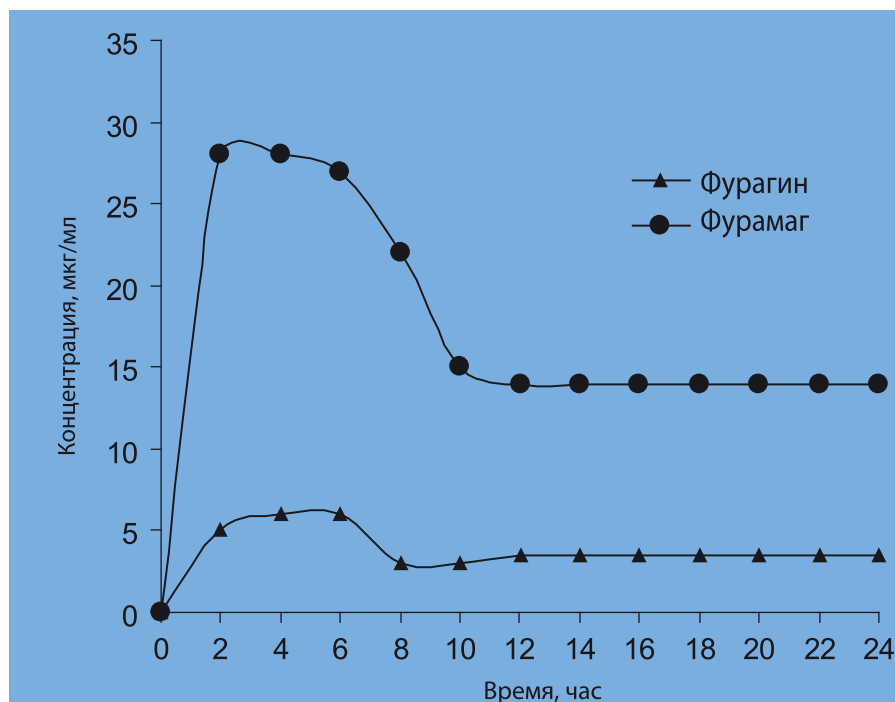


Рисунок 1. Концентрация препаратов в моче (однократный прием 100 мг препарата)

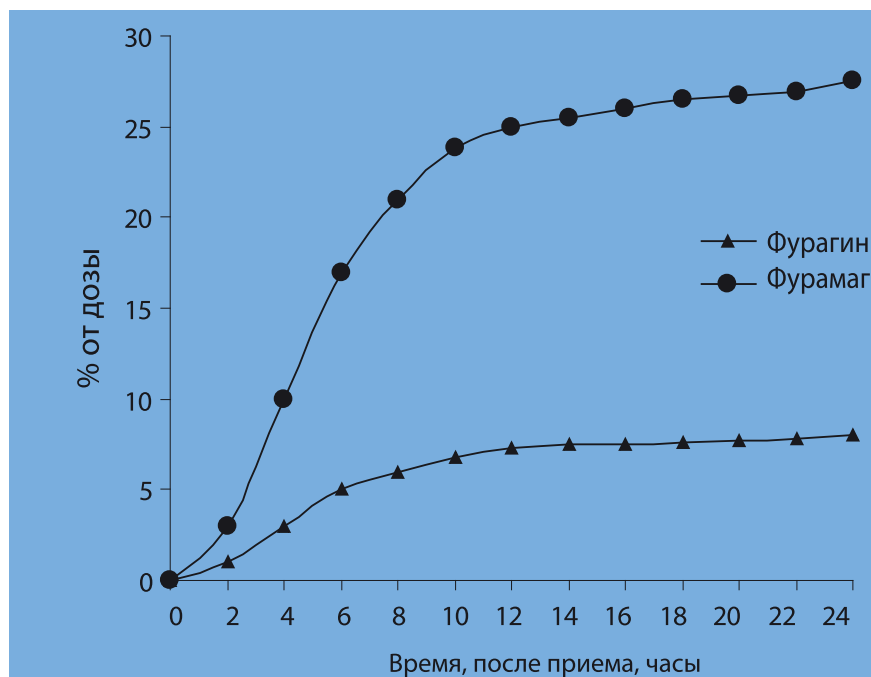


Рисунок 2. Общая экскреция препаратов с мочой (однократный прием 100 мг препарата)

рата, чем других нитрофуранов. Это является основанием для более подробных исследований возможного системного действия препарата (7). При исследовании фармакокинети-

ки фурамага и фурагина биодоступность фурамага выше в среднем в 2,5 раза (15) (таблица 9).

Данные сравнительных исследований таблеток фурагина 50 мг и



капсул Фурамага 50 мг, выполненные на 19 добровольцах, приведены на рисунках 1 и 2. Как видно из представленных результатов, Фурамаг создает концентрацию препарата в моче почти в 6 раз превышающую аналогичный показатель для таблеток фурагина. При этом биологическая доступность Фурамага примерно в 2,5-3 раза выше, чем у таблеток фурагина 50 мг при одинаковых дозах введения (16).

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Клиническое применение фурамага при урологических заболеваниях показало их высокую клинико-бактериологическую эффективность. Еще в 1982 году при лечении цистита, пиелита, уретрита, простатита, эпидидимита у 63 пациентов в дозе по 50 мг 3 раза в день в течение 7-10 дней отмечена хорошая эффективность и переносимость препаратов (17). При исследовании 355 штаммов возбудителей мочевой инфекции в 70-94% случаев выявлены чувствительные штаммы *E.coli*, *Staphylococcus spp.*, *E. Faecalis*. Устойчивыми были *Proteus spp.*, *K. Pneumonia*, *Paeruginosa* (18) в Харьковской ме-

дицинской академии постдипломного образования при изучении клинической эффективности фурамага при ИМП у женщин и у мужчин (96 пациентов) в монотерапии по 50 мг 3 раза в день в течение 7-10 дней. Препарат был высокоэффективен при лечении уретрита у мужчин, а у женщин – хронического цистита или эндоцервицита. Препарат был слабо эффективен при лечении хронического эпидидимита, что объяснимо, т.к. тканевые концентрации нитрофуранов крайне низкие. Из побочных реакций авторы отметили неприятные ощущения, тошноту у 4,87% больных, которые не потребовали отмены препарата (19).

По данным многоцентрового проспективного открытого контролируемого сравнительного исследования клинической и бактериологической эффективности препарата Фурамаг при лечении 105 больных острым неосложненным циститом в Москве (20) выздоровление достигнуто в 92,6% и 96%, 5 и 7-дневные курсы лечения соответственно. Побочные действия в виде тошноты зарегистрированы в 4,8% случаев. Только 2 больных

прекратили лечение из-за нежелательных побочных реакций.

Бактериологическая эффективность (*E.coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*) отмечена в 94% и в 97% соответственно.

В НИИ урологии Росмедтехнологий в 2007 г проведено открытое клиническое постмаркетинговое исследование препарата фурамаг для лечения инфекционно-воспалительных урологических заболеваний. В исследование были включены взрослые больные, обоих полов, с бактериологически доказанной неспецифической инфекцией мочевых путей (ИМП) при наличии чувствительности к фуразидину. На основании указанных критериев в исследование было включено 40 пациентов. Препарат назначали внутрь, после еды, запивая большим количеством жидкости, по 50–100 мг 3 раза в сутки. Курс лечения – 5-7-10 дней; при необходимости курс повторяли. Разные режимы дозирования обусловлены тем, что мы отбирали больных строго по чувствительности микроорганизмов к фурагину, не только с острым циститом, но и с персистирующей, рецидивирующей инфекцией мочевых путей.

Возраст пациентов был от 18 до 79 лет, средний возраст – 37,58 года, из них: 5 мужчин и 35 женщин. Средняя длительность заболевания до обращения составила 1,12 года.

Распределение пациентов по диагнозам представлено в таблице 10.

У всех пациентов, включенных в исследование, в посевах мочи до лечения определялся рост микроорганизмов, чувствительных к фуразидину (таблица 11).

После лечения у 35 пациентов достигнута полная эрадикация возбудителей, т. е. отличный результат. У четырех пациентов отмечено снижение микробного числа микроорганизмов, в частности: у пациента с хроническим бактериальным простатитом и со смешанной мочевой инфекцией: *E.coli* + *Enterococcus faecalis* 10⁶ до лечения после 10-дневного курса лечения фурамагом отмечено снижение микроб-

Таблица 10. Характеристика пациентов, пролеченных фурамагом

Диагноз	Абсолютное значение	%
Острый цистит	3	7,5
Хронический цистит	27	67,5
Хронический простатит, ХИМП	4	10
Хроническая инфекция мочевых путей (ХИМП)	6	15

Таблица 11. Микробный спектр возбудителей

	До лечения	После окончания лечения
<i>Enterococcus faecalis</i> *****	18	2
<i>E. Coli</i> *****	12	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	6	<i>Streptococcus adalactae</i> у 1 пациента
<i>Staphylococcus spp.</i>	5	1
<i>Streptococcus spp.</i>	2	0
<i>Enterobacter spp.</i>	2	0
MRSA	1	0
<i>Klitsiella spp.</i>	1	0

* - смешанная инфекция (по количеству пациентов)
MRSA – метициллинрезистентный стафилококк
Из них у 6 пациентов выявлена микст-инфекция.

ного титра энтерококка до 10^4 и эрадикация кишечной палочки, что конечно можно расценить как положительный результат лечения. У женщин с персистирующей инфекцией, рецидивирующим циститом после 5 дней лечения отмечено клиническое улучшение состояния и снижение микробного числа *Enterococcus faecalis* на 2 Lg с 10^4 до 10^2 . Эрадикация одного из возбудителей у пациентки при смешанной инфекции и снижение микробного титра у второго возбудителя (*E.coli* + *Enterococcus faecalis* с 10^8 до *E.coli* в 10^2 ; *E.coli*+ *Staph.spp.* 10^4 до *Staph.spp* 10^2 после лечения). Результаты лечения этих 4-х пациентов расценены как хорошие, т.к. микробный титр 10^2 КОЕ/мл является клинически незначимым титром.

Только у одной пациентки результаты лечения расценены как неудовлетворительные: у женщины с хронической инфекцией мочевых путей на фоне мочекаменной болезни (микролит в правой почке) и циститом на фоне 5-ти дневного лечения фурамагом произошла смена возбудителя: до лечения выделяли *Staphylococcus epidermidis* 10 в 4 степени, после лечения – *Streptococcus adalactae* 10 в 4 степени, хотя *Streptococcus adalactae* является нормальной микрофлорой влагалища (контрольные посевы мочи производились через 2-3 не-

дели т. н. «периода очищения», т. е. пациенты не принимали никакой противовоспалительной терапии).

Хорошая и отличная бактериологическая эффективность фурамага при лечении ИМП продемонстрирована у 39 пациентов, что составило 97,5%, у 1 пациентки (2,5%) бактериологический эффект отсутствовал. Хорошая клиническая эффективность отмечена у 35 пациентов (87%).


Только одна пациентка отметила головокружение на фоне приема фурамага, после лечения головокружение прекратилось. Остальные больные нежелательных побочных реакций во время терапии фурамагом не отметили. Аллергических реакций, связанных с приемом препарата, у пациентов не отмечено. Таким образом, переносимость препарата была отличной у 39 пациентов (97,5%).

Такие хорошие результаты лечения объясняются тщательным отбором больных для лечения фурамагом. Как видно из таблиц мы в основном отбирали больных с колибациллярной и энтерококковой инфекцией, которые наиболее чувствительны к фурамагу. Учитывая рост и значимость энтерококковой инфекции мочевых путей в послед-

нее время, а также возрастающую резистентность возбудителей мочевой инфекции ко многим анти-

Высокой активностью против *E.coli*, выделенной у пациентов с неосложненными ИМП, обладают цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим и цефтибутен). В то же время б-лактамы в целом менее эффективны при терапии ИМП по сравнению с фторхинолонами, т. к. при их введении достигаются более низкие концентрации в моче. Именно поэтому б-лактамы антибиотики нельзя использовать для терапии ИМП короткими курсами (3-5 дней).

биотикам наблюдается ренессанс нитрофуранов, эффективность и безопасность которых проверена временем.

Нитрофураны еще долгое время будут в арсенале врачей для лечения неосложненной и осложненной инфекции мочевых путей, при лечении асимптоматической бактериурии у беременных, а также в качестве профилактики рецидивирующей мочевой инфекции и санации мочевых путей перед урологическими операциями, дистанционным дроблением камней, эндоскопическими операциями и другими урологическими операциями. 

Список литературы:

1. Рафальский В.В., Малеев И.В., Рохликов И.М., Деревицкий А.В. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: динамика устойчивости основных возбудителей в России//Consilium medicum, т.4, №7, 2006 г.
2. Рохликов И.М. Клинико-микробиологическая и фармакоэпидемиологическая характеристика внебольничных инфекций мочевыводящих путей в г. Москве. // Дисс. канд.мед.наук. 2006 г., 116 с.
3. Сидоренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. 1 фаза. Антибиотики и химиотерапия 2005, 50, 1.
4. G.G.Zhanel, T.L.Hisanaga, N.M.Laing, M.R.DeCorby, K.A.Nichol, L.P.Palatnick, J.Johnson, A.Noreddin, G.K.M.Harding, L.E.Nicolle, D.J.Hoban «Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA)» in: International Journal of Antimicrobial Agents 2005; 26: 380-388.
5. Dann O, Moller E. F. Bacteriostatically action nitro compounds of thiophens and furans. Chemische Berichte, 1947,80, p. 23-36.
6. Фурагин и солафур, Рига, 1968, с.5, 25.; Акифьев О.Н. и др. Использование дериватографического анализа при разработке готовых лекарственных форм фурагина растворимого (солафура). – Тезисы 3 Всесоюзного совещания «Термический анализ», 1979, т.2, Рига, с.70-71.
7. Падейская Е.Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики. Инфекции и антимикробная терапия, том 6, № 1.
8. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства (USP DI Русское издание.М.:ПЦ «Фарммединфо», 1998; 317-9, 347-51).
9. EUA Guidelines on Urinary and Male Genital Tract Infections, 2007, 75с.
10. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. Drugs 2001; 61 (3): 353-64.
11. USP DI 1997, 17th Edition, v.1. Drug Information for the Health Care Professional.
12. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. Clin Infect Dis 2001; 33 (1): 89-94.
13. Набер К., Бергман Б., Бишоп М. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2002; 4 (4): 347-63.
14. Руководство по инфекционным болезням/под ред. Ю.В.Лобзин, А.П.Казанцев, СПб: Комета, 1996.
15. Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов фурамаг и фурагин. Инфекции и антимикробная терапия 2004.
16. Мисс М. и др. Опыт применения препарата фурагина в лечении инфекций мочевых путей, Терапевтический архив, том I, № 2, 1978, с. 119-123.
17. Отчет о результатах клинического изучения фурагина растворимого в капсулах в качестве антибактериального химиотерапевтического препарата. Кафедра факультетской хирургии Рижского медицинского института, 1982; 9с. Материалы фирмы «ОлайнФарм».
18. Пасечников С.П., Митченко М.В. Применение Фурамага при лечении острого пиелонефрита. Урология (Киев), 2002; 4: 16-20.
19. Переверзев А.С. Россихин В.В. Адоменко А.Н. Клиническая эффективность нитрофуранов в урологической практике. Здоровье мужчины, 2002, 3: 1-3.
20. Яковлев С.В., Логвинов Л.А., Ключков И.А., Поликарпова С.В. и др. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата Фурамаг у пациентов с острым циститом.// Инфекции и антимикробная терапия т.7, № 4, 2005 г.