

УДК 615.035.4-616.035-616.61-616.612

ДОМБРОВСКИЙ Я.А.¹, ИВАНОВ Д.Д.²

¹Киевская городская больница № 18

²Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ НИФУРАТЕЛА В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Резюме. В статье рассматриваются вопросы лечения инфекций мочевыводящих путей, в частности, уделено внимание антибиотикотерапии. Подчеркивается, что результаты множества исследований и опыт практического применения позволяют рассматривать в качестве оптимальной группу нитрофуранов, в том числе нифурател.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, лечение, нифурател.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — группа инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполового аппарата, отвечающих за экскрецию мочи. Европейская ассоциация урологов (EAU, 2014), исходя из локализации, выделяет цистит, уретрит и пиелонефрит. Такое разделение является условным, так как изолированные поражения одного сегмента мочевыводящих путей почти не встречаются. Таким образом, цистит рассматривается как преимущественное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря, а пиелонефрит — как поражение чашечно-лоханочной системы и тубулоинтерстициальной ткани.

Согласно классификации Европейской ассоциации урологов, которая используется и в Украине, выделяют острые и хронические (манифестация которых наблюдается на протяжении трех и более месяцев), а также осложненные и неосложненные ИМП. Осложненными ИМП считаются также эпизоды обострения при рецидивирующем течении, которые наблюдаются более трех раз в год или дважды за полугодие.

ИМП занимают первое место по частоте среди всех нефрологических заболеваний и одно из лидирующих мест среди всех инфекционных заболеваний человека. Также ИМП составляют 40 % всех внутрибольничных инфекций [1].

ИМП встречаются в два раза чаще у женщин [2], в три раза чаще — в детском возрасте [3]. В течение жизни у 40–50 % женщин наблюдается как минимум один эпизод ИМП [4, 5].

Чаще всего возбудителями ИМП являются: грамотрицательная флора, в частности *Escherichia coli* (75–90 %), внутриклеточные возбудители (уреаплазма, микоплазма, хламидия), простейшие, та-

кие как *Trichomonas vaginalis*, грамположительные бактерии (*Staphylococcus saprophyticus*), грибы, редко — вирусы.

Во взрослом возрасте ИМП в преобладающем большинстве случаев ассоциируется с инфекциями половых органов и часто развивается как осложнение последних.

Как известно, клинически ИМП, в частности цистит, манифестирует в виде уретрального синдрома, характеризующегося частыми болезненными мочеиспусканиями, императивными позывами к мочеиспусканию, лейкоцитурией и бактериурией. В то же время инфекции верхних мочевыводящих путей характеризуются появлением экстрауренальных симптомов в виде фебрильной температуры тела, явлений общей интоксикации, болей в пояснице, характерных изменений в периферической крови.

Главенствующую и обязательную роль в ведении пациентов с ИМП играет антимикробная терапия. На сегодняшний день вопрос выбора адекватного препарата актуален и неоднозначен. Дело в том, что препараты, традиционно использовавшиеся для лечения ИМП, — уроантисептики, такие как нитрофурантоин, фурагин и триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), становятся все менее эффективными в связи с постоянно воз-

Адрес для переписки с авторами:

Домбровский Я.А.

E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Домбровский Я.А., Иванов Д.Д., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

растающей резистентностью к ним возбудителей ИМП. Все чаще лечащим врачам приходится назначать дополнительные антимикробные препараты.

К примеру, данные одного из масштабных исследований показывают рост резистентности *E.coli* к препаратам первой линии, а именно комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом, а также нитрофурантоину, в США в период с 1995 по 2001 г. [6]. По данным другого исследования, также проведенного в США, 10–20 % выделяемых из мочи штаммов *E.coli* являются резистентными к триметоприму/сульфаметоксазолу и около 2 % из них — и к нитрофурантоину [7]. В Мексике резистентность к ко-тримоксазолу составляет 60,1 %, а к нитрофурантоину — 7,4 % [8].

Масштабное исследование ECO-SENS, в ходе которого были изучены данные 4734 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, собранные в 252 лечебных учреждениях 16 стран Европы и Канады, приводит следующие показатели резистентности: 15 % для триметоприма и 14 % в случае использования комбинации триметоприма и сульфаметоксазола [9].

Что касается стран Африки, внимания заслуживает исследование, проведенное в одной из национальных больниц Танзании, по результатам которого резистентность к нитрофурантоину и ко-тримоксазолу была самой высокой среди всех тестируемых препаратов и составляла 18,7 и 38,5 % [10].

К сожалению, это не единственный недостаток вышеуказанных препаратов. С их приемом связано возникновение множества неблагоприятных побочных эффектов.

Для ко-тримоксазола характерно возможное угнетение всех ростков кроветворения, развитие депрессии, периферических нейропатий, бронхоспазма, гастрита, холестаза, гепатита, гепатонекроза, гематурии, токсической нефропатии, асептического менингита, а также множества тяжелых аллергических реакций, в том числе токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) и синдрома Стивенса — Джонсона.

Что касается нитрофурантоина, то его применение нередко связано с развитием бронхолегочных поражений, таких как бронхоспазм, лобарная инфильтрация, плевральная экссудация, развитие пневмонита и фиброза легких.

Помимо всего прочего, нитрофурантоин, как и остальные уроантисептики, не рекомендуется назначать при пиелонефрите, так как он не создает необходимых концентраций в ткани почек, и лицам мужского пола, что обусловлено возможным наличием возбудителя в ткани предстательной железы и семенных пузырьков.

Приведенные данные позволяют оценить серьезность проблемы, связанной с использованием препаратов первой линии для лечения ИМП, та-

ких как нитрофурантоин и триметоприм, и актуальность поиска адекватной альтернативы.

Применение антимикробных препаратов из группы фторхинолонов также не является выходом из ситуации, так как резистентность к ним микроорганизмов развивается еще быстрее, и на сегодняшний день фторхинолоны нередко становятся малоэффективными, особенно в случае осложненных поражений. Об этом свидетельствуют и рекомендации Европейской ассоциации урологов (2014), определяющие возможность использования фторхинолонов при популяционной резистентности менее 10 %.

В последние годы результаты множества исследований и опыт практического применения позволяют рассмотреть в качестве оптимальной альтернативы еще один представитель антимикробных лекарственных средств из группы нитрофуранов — нифурател.

Ранее данный препарат активно применялся для лечения урогенитальных инфекций, однако сейчас его начинают широко использовать в терапии ИМП в связи с его широким спектром активности, отсутствием резистентности и относительной безопасностью.

Нифурател обладает антибактериальной, антипротозойной и противогрибковой активностью, высокой эффективностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, в том числе мультирезистентных.

При оценке антимикробной активности нифуратела стоит упомянуть об исследовании, целью которого было определение степени активности 5 представителей нитрофуранов на 201 штамме различных микроорганизмов. Согласно результатам этого исследования, нифурател обладает намного большей антимикробной активностью по сравнению с нитрофурантоином [11].

Спектр антимикробной активности нифуратела включает:

- *L.acidophylus*;
- *E.coli*;
- *S.faecalis*;
- *S.faecium*;
- *S.aureus*;
- *B.subtilis*;
- *S.flexneri 2a*;
- *S.flexneri 6*;
- *S.sonnei*;
- *S.typhi*;
- *S.typhimurium*;
- *S.enteritidis*;
- *T.vaginalis*;
- *Klebsiella* spp.;
- *Enterobacter* spp.;
- *Serratia* spp.;
- *Citrobacter* spp.;
- *Morganella* spp.;
- *Rettgerella* spp.;

- *Pragia fontium*;
- *Budvicia aquatica*;
- *Rachnella aquatilis*;
- *Acinetobacter* spp.;
- простейшие:
- амебы;
- лямблии;
- *Proteus mirabilis*;
- *P. vulgaris*;
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Многие исследования показывают высокую эффективность применения нифуратела в лечении грибковых ИМП, вызванных *Candida* [12]. При этом большинство исследователей отмечают низкий уровень его минимальной подавляющей концентрации (МПК). В этом плане молекула интересна тем, что ее использование «профилактирует» грибковые осложнения назначенного лечения.

Заново проанализировав гораздо более ранние исследования, можно отметить, что изначально нифурател использовался для лечения ИМП так же широко, как и другие антимикробные препараты, и часто более успешно.

Примером может служить исследование с участием 120 пациентов, включая 53 беременные женщины, у которых наблюдалась значительная бактериурия. Пациентки прошли семидневный рандомизированный курс антимикробной терапии антибиотиками пенициллинового ряда и нифурателем. При приеме пенициллиновых антибиотиков, которые считаются наименее токсичной группой антибиотиков, неблагоприятные побочные эффекты наблюдались у 30–40 % пациентов, в то время как в группе принимавших нифурател данный показатель составлял 15 %. При этом существенной разницы в антимикробной активности препаратов отмечено не было [13].

Стоит отметить, что риск развития ИМП многократно возрастает при наличии урогенитальной инфекции, особенно у женщин. В свете этого применение нифуратела выглядит еще более целесообразным. Как с эмпирической точки зрения, благодаря многолетнему использованию в практике, так и с точки зрения доказательной медицины, нифурател является одним из самых эффективных антимикробных средств для терапии инфекций половых путей, при этом не принося вреда естественной микрофлоре.

Нифурател уже давно зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство для лечения вагинальной инфекции. Особенно наглядно это проявляется при лечении вагинитов смешанной этиологии, вызываемых как минимум двумя из трех возбудителей (грибы, бактерии и *Trichomonas vaginalis*) и составляющих треть всех вагинальных инфекций.

Об этом свидетельствует заключение экспертной группы представителей Польского гинекологического сообщества по использованию комби-

нированного препарата нифуратела с нистатином Макмирор комплекс 500, наиболее часто применяемого в связи с тем, что нифурател значительно усиливает противогрибковые свойства нистатина и определяет возможность его использования у беременных женщин.

Антитрихомонадный эффект нифуратела не уступает эффекту метронидазола. Помимо высокой эффективности в лечении кандидозов, нифурател также проявляет высокую активность в отношении хламидий и микоплазмы.

Согласно заключениям указанной экспертной группы, нифурател является препаратом выбора при лечении смешанных вагинальных инфекций, а также предпочтительным при антимикробной терапии у беременных женщин [14].

К схожим выводам пришли также авторы следующего исследования. В нем принимали участие 52 женщины в возрасте от 20 до 54 лет, у 26 из которых был диагностирован вагинальный кандидоз, у 19 выделена *Gardnerella vaginalis*, в одном случае возбудитель был представлен *Trichomonas vaginalis*, у 6 женщин наблюдалась инфекция смешанной этиологии. Во всех группах для лечения применялся Макмирор комплекс.

По результатам исследования авторы сделали заключение, что комбинация нифуратела и нистатина является высокоэффективной для лечения вагинальных инфекций различной этиологии и оптимальным выбором в качестве их медикаментозной терапии [15].

Следует отметить, что в большинстве стран мира нифурател никогда не оставлял своих позиций в комплексном лечении ИМП и лишь в последние десятилетия уступал первенство нитрофурантоину и ко-тримоксазолу, как и представителям фторхинолонов и пенициллиновых антибиотиков. Однако в связи с тенденцией к усилению резистентности микроорганизмов к последним, а также множеством неблагоприятных эффектов их применения все больше медицинских организаций и практикующих специалистов своевременно начинают отдавать предпочтение препаратам нифуратела.

Почему мы увидели актуальность анализа нифуратела сегодня? Рекомендации Европейской ассоциации урологов в последние годы акцентировали внимание на использовании фторхинолонов и цефалоспоринов в лечении неосложненных инфекций мочевой системы, в частности цистита и уретрального синдрома. Вместе с тем для нашей практики такой подход казался излишне агрессивным. И наконец, в 2014 EAU отметила, что «пероральные цефалоспорины, в общем, не так эффективны в качестве краткосрочной терапии и не рекомендуются для эмпирической терапии из-за экологических побочных действий, но могут быть использованы в отдельных случаях». Далее: «Ввиду нежелательных экологических эффектов перо-

ральные фторхинолоны и цефалоспорины больше не рекомендуются для рутинной практики, за исключением особых клинических ситуаций... Рост резистентности к *E.coli* во всем мире ставит под сомнение применение триметоприма с сульфаниламидом или без него в качестве эффективного профилактического средства, как это было раньше. Есть недавние предупреждения государственных органов по ограничению долгосрочного профилактического применения нитрофурантоина по причине редких, но тяжелых легочных и печеночных побочных эффектов. В целом это показывает, что антимикробная профилактика при рецидивирующей ИМП должна быть тщательно оценена в каждом отдельном случае, а эффективные альтернативные меры будут приветствоваться». Таким образом, достаточно остро ставится вопрос о поиске новых или «давно забытых, но эффективных» препаратов, среди которых ввиду доказательной базы мы и обратили свое внимание на нифурател.

На фармацевтическом рынке нифурател представлен препаратом Макмирор в таблетированной форме для перорального приема и Макмирор комплекс (в комбинации с нистатином) в виде вагинальных капсул и вагинального крема.

Список литературы

1. Stamm W.E. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections // *Am. J. Med.* — 2002 Jul 8. — 113 (1A). — 1S-4S.
2. Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997 // *Vital Health Stat* 13. — 1999. — 143. — 1-39.
3. Winberg J., Bergström T., Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution: recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood // *Kidney Int. Suppl.* — 1975. — 3 (suppl.). — S101-S106.
4. Foxman B., Barlow R., d'Arcy H. et al. Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs // *Ann. Epidemiol.* — 2000. — 10. — 509-515.
5. Kunin C.M. Urinary tract infections in females // *Clin. Infect. Dis.* — 1994. — 18. — 1-12.
6. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C., Jones M.E., Sahn D.F. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002 Aug. — 46 (8). — 2540-5.
7. Karlowsky J.A., Thornsberry C., Jones M.E., Sahn D.F. Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary *Escherichia coli* isolates to fluoroquinolones and nitrofurantoin // *Clin. Infect. Dis.* — 2003 Jan 15. — 36 (2). — 183-7.
8. Arredondo-García J.L., Amábile-Cuevas C.F. High resistance prevalence towards ampicillin, co-trimoxazole and ciprofloxacin, among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Mexico City // *J. Infect. Dev. Ctries.* — 2008 Oct 1. — 2 (5). — 350-3.
9. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO-SENS study // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2003 Oct. — 22 (suppl. 2). — 49-52.
10. Sabrina J. Moyo, Said Aboud, Mabula Kasubi, Samuel Y. Maselle. Bacterial isolates and drug susceptibility patterns of urinary tract infection among pregnant women at Muhimbili National Hospital in Tanzania // *Tanzania Journal of Health Research.* — 2010 Oct. — Vol. 12, № 4. — 233-236.
11. Hamilton-Miller J.M., Brumfitt W. Comparative in vitro activity of five nitrofurans // *Chemotherapy.* — 1978. — 24 (3). — 161-5.
12. Gríneberg R.N., Leakey A. Treatment of Candidal urinary tract infection with nifuratel // *Br. Med. J.* — 1976 Oct 16. — 2 (6041). — 908-10.
13. Davies B.I., Mummery R.V., Brumfitt W. Ampicillin, carbenicillin indanyl ester, and nifuratel in the treatment of urinary infection in domiciliary practice // *Br. J. Urol.* — 1975 Jun. — 47 (3). — 335-41.
14. Polish Gynecological Society Expert Group. Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the use of Macmiror Complex 500 // *Ginekol Pol.* — 2012 Dec. — 83 (12). — 956-9.
15. Zlatkov V., Karagórov. The treatment of vaginal infections with Macmiror and Macmiror Complex // *Akush. Ginekol. (Sofia)*, 1998. — 37 (2). — 57-9.
16. Scuri R. Nifuratel and metronidazole // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1971. — 3 (1). — 91-2.
17. Tynan A.P., Macis F.R., Ward-McQuaid J.N. Nifuratel in urinary infections // *Br. J. Urol.* — 1969 Jun. — 41 (3). — 271-9.
18. Korte W. Therapy of urogenital infections of the woman with nifuratel // *Ther. Umsch.* — 1968 Dec. — 25 (12). — 690-5.
19. Scholes D., Hooton T.M., Roberts D.L. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women // *J. Infect. Dis.* — 2000. — 182. — 1177-1182.
20. Nickel J.K. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2 — modern management // *J. Urol.* — 2005. — 173. — 27-32.
21. Иванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря: навчально-методичний посібник. — 2-ге вид. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012. — С. 178-215.
22. Gonzalez C.M., Schaeffer A.J. Treatment of urinary tract infection: what's old, what's new, and what works // *World J. Urol.* — 1999. — 17. — 372-382.

Получено 14. 10. 14 ■

Домбровський Я.А.¹, Іванов Д.Д.²

¹Київська міська лікарня № 18

²Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

ЗАСТОСУВАННЯ НІФУРАТЕЛУ В ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Резюме. У статті розглянуті питання лікування інфекцій сечовивідних шляхів, зокрема приділена увага антибіотикотерапії. Підкреслюється, що результати безлічі досліджень та досвід практичного застосування дозволяють розглядати як оптимальну групу нітрофуранів, у тому числі нифурател.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, лікування, нифурател.

Dombrovskiy Ya.A.¹, Ivanov D.D.²

¹Kyiv City Hospital № 18

²Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine

NIFURATEL APPLICATION IN THERAPY OF URINARY TRACT INFECTIONS

Summary. The article examines the treatment of urinary tract infections, in particular attention was paid to antibiotic therapy. It is emphasized that the results of many studies and practical experience enable to consider group of nitrofurans, including nifuratel, as the optimal group.

Key words: urinary tract infection, treatment, nifuratel.