

# НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Роль нитрофуранов  
в современной урологической практике

1 ( 6 ) / 2 0 1 8



**Hi+Med**  
Высокие технологии в медицине



# Роль нитрофуранов в современной урологической практике

На одной из секций V Московской урологической школы 1 декабря 2017 г. с лекцией «Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевыводящих путей: поиск новых возможностей в эпоху резистентности микроорганизмов» выступил А.В. Зайцев, д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Профессор Зайцев начал свой доклад с высказывания Александра Флеминга, открывшего пенициллин, о вероятности развития резистентности к микроорганизмам: «Возможно, наступит время, когда пенициллин можно будет купить в магазине. И тогда появится опасность, что невежественный человек сможет принять недостаточную дозу и подвергнет собственные микроорганизмы экспозиции сублетальных концентраций препарата. Это может сделать микробы устойчивыми». Опасения ученого оправдались, проблемой антибиотикорезистентности в настоящее время специалисты занимаются на государственном уровне. Премьер-министром подписано распоряжение правительства РФ № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности» от 25 сентября 2017 г. Данная стратегия определяет политику государства по ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, биологическим и химическим средствам на период до 2030 г. Документ, в частности, регламентирует изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности и системный мониторинг ее распространения; совершенствование мер по предупреждению и



ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью; разработку противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений; информирование населения по вопросам применения противомикробных препаратов и проблемам антимикробной резистентности; обеспечение межведомственного взаимодействия и развитие международного сотрудничества в об-

ласти предупреждения и ограничения антимикробной резистентности.

Специалист отметил актуальность проблемы инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у женщин и привел эпидемиологические данные: в возрасте от 18 до 24 лет ИМП встречаются в 17,5% случаев у женщин и в 0,5% случаев – у мужчин.

ИМП развиваются у 50% взрослых женщин, причем 40% отмечают рецидив ИМП в течение 1 года. Прямые и косвенные затраты на внебольничные ИМП в США составляют более 3,5 млрд долл. в год, в странах – членах Евросоюза – 1,5 млрд евро. Это заставляет вновь и вновь пересматривать имеющиеся рекомендации и повышать выявляемость резистентности к существующим антимикробным препаратам.

Основной путь инфицирования нижних мочевыводящих путей у женщин – восходящий, когда есть воспалительный процесс (например, цервиковагиниты, вульвовагиниты или какая-то анатомическая предрасположенность). Микрофлора интритуса и дистального отдела уретры идентична у 80% больных ИМП. В 75–90% случаев коитус является причиной развития ИМП у сексуально активных женщин.

По словам А.В. Зайцева, при установлении диагноза сексуаль-

но активным молодым женщинам с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) необходимо проводить обследование на ИМП и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), они могут сочетаться. При патологии обязательно наличие положительного бактериологического посева мочи. В метаанализе J.S. Huppert и соавт. изучались результаты исследований 264 женщин с СНМП. У 152 из них (58%) были обнаружены ИМП, у 23 (9%) – сочетание ИМП и ИППП, у 75 (28%) – только ИППП. «Диагностика должна быть более точной (рекомендуется использовать общий анализ мочи, посев мочи, тест на полимеразную цепную реакцию, микроскопию нативного препарата), и мы должны рассматривать все возможные варианты инфицирования. Иногда мы склонны к гипердиагностике инфекций мочевыводящих путей и недооцениваем инфекции, передающиеся половым путем», – заявил докладчик.

Об этом сообщали еще 15 лет назад профессор В. Foxman и соавт., проводившие исследование среди 166 гетеросексуальных пар с ИМП у женщин (было показано, что большинство ИМП было вызвано *E. coli*) и 94 контрольных пар у женщин без ИМП. У 123 из 166 (74%) женщин с ИМП в моче и пробах из прямой кишки имелись генетически идентичные штаммы *E. coli*. *E. coli* также были обнаружены во влагалище у 146 из 166 (88%) женщин с ИМП и 26 из 94 (28%) женщин без ИМП. Микроорганизмы из влагалища соответствовали мужской ректальной флоре у 54 из 146 (37%) пар, имевших ИМП, и у 8 из 26 (31%) в контрольной группе. Микроорганизмы, выделенные из уретры у мужчин основной группы, были идентичны *E. coli*, обнаруженной в моче и влагалище их половых партнерш. В. Foxman было предложено причислить *E. coli* к ИППП, но никаких решений по этому поводу до сих пор не принято.

Согласно рекомендациям Европейского общества урологов (EAU), фосфомицин, макрокристаллический нитрофурантоин и пивмециллин являются препаратами выбора для лечения ИМП, также для этих целей используется ко-тримоксазол (но резистентность микроорганизмов к нему достигает 30%). Альтернативные препараты – цефалоспорины. «Нитрофурантоина, который присутствует в рекомендациях EAU, на российском рынке нет», – отметил спикер.

Эмпирическая терапия острого неосложненного цистита включает 5-дневный курс нитрофурантоина или однократный прием 3 г фосфомицина трометамола. Во второй линии терапии используются фторхинолоны и β-лактамы (амоксциллин/клавуланат), в третьей линии для лечения ИМП, вызванной β-лактамазами расширенного спектра действия, применяются фосфомицин, нитрофурантоин, фторхинолоны, цефепим, пиперациллин/тазобактам и карбапенемы.

В российских федеральных клинических рекомендациях 2017 г. препаратами выбора для лечения острого неосложненного цистита являются: фосфомицин, нитрофурантоин и фуразидин.

«Минимальная резистентность к нитрофурантоину побудила наших коллег в США – J. Kashman и соавторов – опубликовать статью «Нитрофурантоин: возвращение старого друга». В американских рекомендациях этот препарат присутствует наряду с фосфомицином, – отметил профессор Зайцев. – В исследовании J. Kashman с 2003 по 2007 год изучались 10 417 урокультур. По данным исследования, был зафиксирован рост *E. coli*, 95,6% штаммов которой были чувствительны к нитрофурантоину, уровень резистентности не превышал 2,3%. Чувствительность *E. coli* к ципрофлоксацину составила 75,6%, к левофлоксацину – 75,9%. Ко-тримоксазол продемонстрировал уровень резистентности 29%».

## На заметку специалисту

В исследовании В. Foxman et al., проведенном в 2002 г., приняли участие 166 гетеросексуальных пар, в которых у женщин была ИМП, вызванная *E. coli*. 94 пары были контрольными (женщины не страдали ИМП). У женщин с ИМП в 123/166 (74%) случаях в моче и в пробах из прямой кишки имелись генетически идентичные штаммы *E. coli*. *E. coli* обнаружена во влагалище у 146/166 (88%) женщин с ИМП и 26/94 (28%) женщин без ИМП. Микроорганизмы из влагалища соответствовали мужской рек-

тальной флоре у 54/146 (37%) пар, имевших ИМП, и у 8/26 (31%) в контрольной группе. Микроорганизмы, выделенные из уретры у мужчин основной группы, были идентичны *E. coli*, обнаруженной в моче и влагалище их половых партнерш.

### Источник:

*B. Foxman et al. Uropathogenic Escherichia coli are more likely than commensal E. coli to be shared between heterosexual sex partners. American Journal of Epidemiology. 2002. Vol. 156. No 12.*

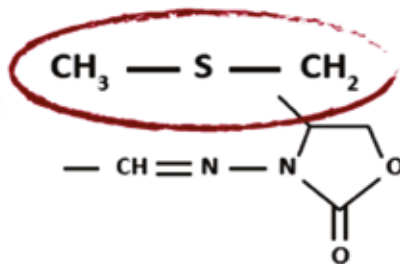


В 2017 г. в американских рекомендациях для семейных врачей, так же как и в европейских, FDA рекомендует β-лактамы и фторхинолоны применять только тогда, когда нет другого выбора.

«В то же время не все идеально с нитрофурантоином. Есть ограничения при длительном его применении в связи с риском развития серьезных побочных эффектов – во Франции специалистам здравоохранения было направлено письмо по этому поводу. Нитрофурантоин может вызывать серьезные легочные реакции. Наши коллеги из Великобритании Y. Madani, V. Mann опубликовали снимки пациентки с выраженными признаками пневмосклероза, который развился на фоне длительного приема нитрофурантоина для профилактики ИМП. Поэтому считается, что применение нитрофурантоина должно быть ограничено 6 месяцами. При длительном приеме пациентам необходимо регулярное обследование, нитрофурантоин необходимо отменить при первых признаках поражения легких», – заявил докладчик.

Затем профессор Зайцев добавил, что в семействе нитрофуранов препаратов много, еще в 1970-х гг. проводилось сравнение различных представителей данного класса препаратов. Было показано, что помимо нитрофурантоина есть нифурател, производный

### МАКМИРОР® (НИФУРАТЕЛ)



Это производное нитрофурана с антибактериальными (*E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и др.), противогрибковыми и противопрозоидными свойствами.

Наличие в химической формуле нифуратела (Макмирора®) тиоэфирной группы обеспечивает:

- широкий спектр системного действия (бактерии, простейшие, грибки);
- выраженную бактерицидную и антипротозойную активность;
- отсутствие резистентности у бактерий и простейших к нифурателю;
- лучшую переносимость и меньшее количество побочных эффектов.

Рис. 2. Фармакологическое действие нифуратела (Макмирор®)

нитрофурантоина. В исследовании В.В. Ружару и соавт. оценивалась эффективность нифуратела у 80 пациентов с хроническими ИМП, вызванными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Наиболее выраженный эффект нифуратела наблюдался при лечении пациентов с ИМП, обусловленными *E. coli*, – у 75% пациентов было показано отсутствие этого микроорганизма через 14 дней лечения. Препарат также активен против *Klebsiella*, *Strep. faecalis* и *Proteus species*. Побочные эффекты были минимальны.

В. Daves и соавт. в 1975 г. провели рандомизированное исследование с участием 120 пациенток, включая

53 беременных с выраженной бактериурией. Они прошли 7-дневный курс лечения, затем их наблюдали 6 недель. Эффективность нифуратела составила от 73 до 86%\*. В 1977 г. Л. Воссом-Gibod и соавт. провели исследование с участием 30 больных (14 женщин, 16 мужчин). Анализировался эффект терапии 24 пациентов с ИМП, 6 – с пиелонефритом. Они все получали нифурател 1200 мг/сут\*\*. Эрадикация уропатогенов была зафиксирована в 16 случаях (*E. coli* – 10 из 15, *Proteus* – 5 из 7, *Enterococcus* – 1 из 1).

«В 2002 году наши коллеги из Швейцарии W. Mending и соавторы показали, что нифурател обладает широким антимикробным спектром действия, включающим грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, наличие которых подтверждено результатами исследований *in vitro* и *in vivo*, а также других микроорганизмов (в том числе простейших и грибов *Candida spp.*). Сейчас он присутствует в 10 странах», – сообщил А.В. Зайцев.

\* 67 пациентов обратились в результате неуспешного лечения в других клиниках, уже пройдя курс антимикробной терапии.

\*\* Из 24 пациентов у 5 был диагноз «простатит» (в т. ч. хронический), у 6 – стриктуры уретры, у 8 – острый цистит, у 1 – МКБ, у 1 – эпидидимит. 4 пациента обращались по поводу эндоскопических вмешательств.

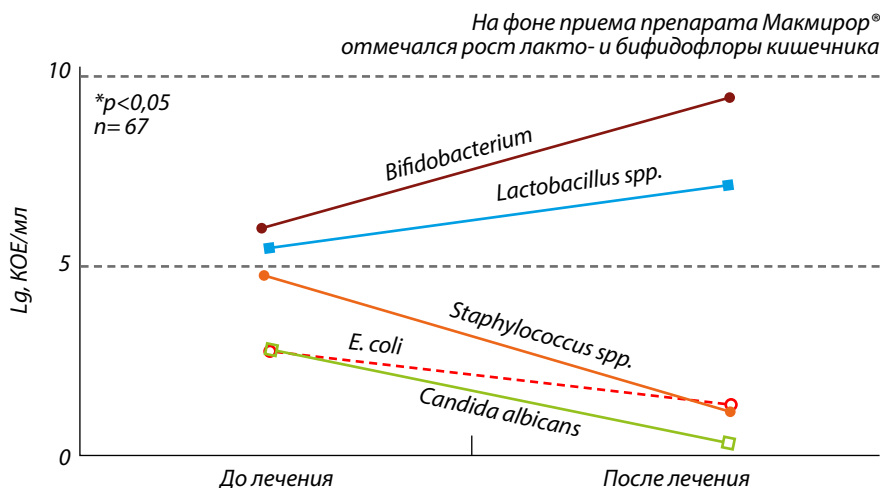


Рис. 1. Положительное влияние препарата Макмирор® на биоценоз кишечника

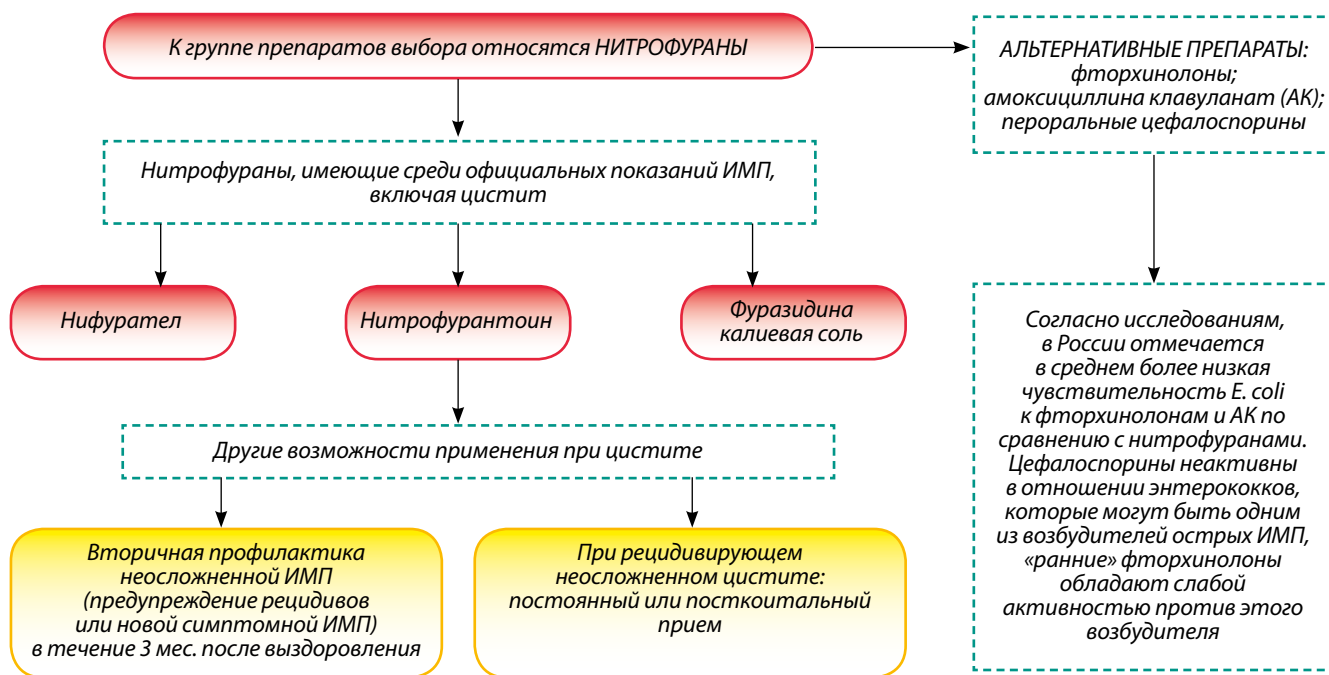


Рис. 3. Путеводитель врачебных назначений РНМОТ, 2017 г.

Гинекологи широко применяют данный препарат для лечения бактериального вагиноза, кандидозного вульвовагинита. Недавно была опубликована работа академика В.Н. Серова, который подтвердил, что у пациенток со смешанными вульвовагинитами этот препарат имел высокую эффективность.

В исследовании Q. Liang было показано, что нифурател подавляет рост *Atopobium. Vaginae* (он связан с бактериальным вагинозом в 80% случаев и может быть причиной неэффективности его лечения). Также в этом исследовании отмечались активность препарата против *Gardnerella vaginalis* и отсутствие негативного влияния на лактобактерии и нормальную кишечную флору (рис. 1).

Специалист рассказал о том, что в РФ нифурател зарегистрирован под торговым наименованием Макмирор®. «Данный препарат эффективен в отношении основных уропатогенов: *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*», – заявил профессор Зайцев (рис. 2).

Взрослым пациентам с ИМП в зависимости от тяжести течения заболевания препарат Макмирор® в таблетированной форме назначается по 200 мг 3 раза в день в течение 7–14 дней. По мере подавления патогенной флоры в мочеполовой системе препарат может способствовать росту лакто- и бифидобактерий и восстановлению нормоциноза влагалища (в отличие от других антимикробных препаратов, приводящих к дисбиозу, кандидозным вульвовагинитам).

«Наши коллеги – Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» (РНМОТ) – опередили нас, внеся нифурател в путеводитель врачебных назначений наряду с нитрофурантоином и фуразидина калиевой солью», – сообщил докладчик (рис. 3).

В заключение профессор Зайцев подчеркнул необходимость соблюдения рекомендаций; контроля региональной и локальной резистентности уропатогенов; поиска новых решений, индивидуального подхода к выбору антибактериальной терапии. «Антибактериальная

активность нифуратела равна или превышает активность нитрофурантоина при инфекциях мочевыводящих путей, – сообщил специалист. – Учитывая, что Макмирор® имеет широкий спектр действия, а также эффективен в отношении микроорганизмов, играющих роль в развитии вульвовагинитов, очень важно, что с помощью этого препарата мы можем лечить рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей».

Главный внештатный специалист-уролог Минздрава России, завкафедрой урологии МГМСУ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Д.Ю. Пушкарь поблагодарил профессора Зайцева за интересное выступление и добавил: «Вопрос лечения инфекций мочевыводящих путей до сих пор является открытым. Новые препараты есть (в Европе зарегистрирован один, остальные – в Америке и Японии, в России их пока нет), лечение ими обходится от 100 до 1500 долларов в день, и никакого отношения к урологической практике они не имеют. В связи с этим нитрофураны вновь включаются в клинические рекомендации».