

Я.А. Домбровский, КГКБ № 18, Д.Д. Иванов, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Применение нифурателя в терапии инфекций мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – группа инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевого 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.

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.

ИМП встречаются в два раза чаще у женщин, в три раза чаще – в детском возрасте. В течение жизни у 40-50% женщин наблюдается как минимум один эпизод ИМП.

Чаще всего возбудителями ИМП являются грамотрицательная флора, в частности *Escherichia coli* (75-90%), внутриклеточные возбудители (уреаплазма, микоплазма, хламидия), простейшие, такие 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 возрастающей 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 год. По результатам другого исследования, также проведенного в США, 10-20% выделяемых из мочи штаммов *E. coli* являются резистентными к триметоприму/сульфаметоксазолу и около 2% из них – к нитрофурантоину. В Мексике резистентность к ко-тримоксазолу составляет 60,1%, а к нитрофурантоину – 7,4%.

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.

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, возникновением 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 пузырьках.

Приведенные данные позволяют оценить серьезность проблемы, связанной с использованием препаратов первой линии для лечения ИМП, таких 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 – нифуратель.

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.

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

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

Спектр антимикробной активности нифурателя включает:

- *L. acidophilus*; *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*; *Rahnella aquatilis*; *Acinetobacter* spp.; *Proteus mirabilis*; *P. vulgaris*; *Pseudomonas aeruginosa*;

- простейшие: амебы; лямблии.

Многие исследования показывают высокую эффективность применения нифурателя в лечении грибковых ИМП, вызванных *Candida*.

При этом большинство исследователей отмечают низкий уровень его минимальной подавляющей концентрации. В этом плане молекула интересна тем, что ее использование предупреждает грибковые осложнения назначенного лечения.

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

МАКМИРОР

нифуратель, таб. 200 мг

Защита от инфекции без развития дисбиоза и нагрузки на печень¹



- лямблиоз, амебиаз²
- эрадикация *Helicobacter pylori*^{**2}
- инфекции мочевыводящих путей^{**2}



Рекомендован приказом Министерства здравоохранения Украины у детей с 6 лет¹

Ковальская С. Ю., Сердюк О. А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы практической педиатрии. 2008 г. Том 1, №4
 Инструкция для медицинского применения препарата Макмирор, таблетки 200 мг
 P/c № UA/5045/01/01, утверждено приказом Министерства здравоохранения Украины № 128 от 23.02.12
 Протокол лечения хронического гастрита у детей, утвержден приказом Министерства здравоохранения Украины № 438 от 26.05.2010

¹ в составе комплексной терапии
^{**2} цистит, уретрит, пиелонефрит, пиелит

Производитель лекарственного средства:
 Doppel Фармацевтици С.р.л. Виа Волтурно,
 48 – Квинто Де Стампи – 20089 Роццано (МИ) – Италия.

Информация о лекарственном средстве,
 Информация для врачей (и фармацевтов) для использования
 в профессиональной деятельности.



А.Л. Тихомиров, д.м.н., профессор, С.И. Сарсания, кафедра акушерства и гинекологии л/ф МГМСУ

Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ

На современном этапе основными проблемами этиотропной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) являются следующие аспекты: расширение спектра патогенов (условно-патогенная флора, вирусно-бактериальные ассоциации, микст- и коинфекции и др.); увеличение числа устойчивых штаммов (вследствие нерациональной антибиотикотерапии, самолечения, в том числе с использованием препаратов новейших поколений, внутривидовых мутаций микроорганизмов и др.); появление новых данных об изменении фармакодинамики в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, осложнений, локализации поражения и др.; возрастание количества осложнений и побочных эффектов, повышение стоимости лечения.

Перспективы эффективной терапии связаны с исследованиями в области изучения тканевых, клеточных и молекулярных механизмов патогенеза инфекционного процесса. Такие работы приобретают особую актуальность в связи с тем, что для многих широко распространенных (и распространяющихся) инфекций (герпетической, цитомегаловирусной, микоплазмоза, хламидиоза, ВИЧ-инфекции, токсоплазмоза и др.) характерна внутриклеточная локализация возбудителя, которая обуславливает существенные повреждения на уровне клеток или в системе микроциркуляции (Ю. Лобзин, В. Волжанин, С. Захаренко).

Помимо возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в этиологии ВЗОМТ не последнюю роль играют микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре, в норме определяемые в нижних отделах полового тракта женщин. Отмечено, что тяжелые формы ВЗОМТ, как правило, ассоциируются с наличием ИППП и полимикробной флоры. Прослеживается четкая корреляция ИППП и тяжелых форм ВЗОМТ. Так, за последнее время отмечено относительное сокращение тяжелых форм ВЗОМТ и снижение показателей распространенных ИППП. По данным официальной статистики, на протяжении последних лет (2002–2006 гг.) в РФ показатели заболеваемости гонококковой инфекцией снизились на 32,6%, трихомониазом – на 29,7%, урогенитальным хламидиозом – на 9,5% (II Всероссийский конгресс дерматовенерологов, 2007 г.). Однако за последние годы возросло количество случаев амбулаторного лечения больных, страдающих легкими и умеренными формами гинекологических инфекций.

Вообще провести количественную оценку заболеваемости ВЗОМТ затруднительно в связи с тем, что во многих странах статистическая информация базируется в основном на данных, полученных из стационаров, в то время как многие пациентки лечатся амбулаторно, а также за счет большого распространения малосимптомных форм заболевания, особенно в индустриально развитых странах.

Необходимо учитывать и тот факт, что данные о заболеваемости ИППП далеки от реальной картины, так как основываются, главным образом, на официальных источниках без учета коммерческих медицинских организаций, обследующих значительное число пациентов.

Тем не менее известно, что за последние 10 лет, по данным ВОЗ, количество женщин в возрасте 20–24 лет с диагнозом ВЗОМТ увеличилось в 1,5 раза, и с тех пор существенного снижения заболеваемости отмечено не было. При этом ее наибольший риск отмечается в возрастной группе 16–19 лет, что коррелирует с высоким процентом заболеваемости хламидиозом именно в этой возрастной группе. Отмечено также, что возросло количество заболеваний, вызванных микроорганизмами, резистентными к антибиотикам. Кроме того, хронические формы ВЗОМТ встречаются чаще, чем острые у более старших пациенток.

Возвращаясь к вопросу этиологии ВЗОМТ, хочется отметить, что в последнее время, по мнению различных авторов, из патогенных микроорганизмов, вызывающих гинекологические инфекции, все чаще стали выделять грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы, а количество случаев полимикробной флоры увеличивается. Эти данные коррелируют с собственными исследованиями, проведенными за период 2006–2010 гг.

По нашим сведениям, при обследовании больных с воспалительными заболеваниями половых органов (ВЗПО) в условиях гинекологического отделения (стационар и амбулаторный прием) выявлен абсолютный лидер по частоте встречаемости как в виде

моноинфекции, так и в ассоциации с другими микроорганизмами, в том числе ИППП: *Escherichia coli* обнаружены в 73,5% случаев ВЗПО. Нами также выявлено присутствие: *Ureaplasma urealyticum* – в 57,4% случаев; *Enterococcus faecalis* – в 36,5%; различные анаэробы – в 33,6%, *U. parvum* – в 32,3%; *Gardnerella vaginalis* – в 28,8%; *Streptococcus spp.* – в 25,4%; *Chlamydia trachomatis* – в 20,3%; *Mycoplasma genitalium* – в 20%; *Mycoplasma hominis* – в 19,2%; *Staphylococcus spp.* – в 15,2%; *Trichomonas vaginalis* – в 11,02%; *Neisseria gonorrhoeae* – 9,43%.

Другие авторы обратили также внимание на то, что за последние два года в культуре влагалищного отделяемого пациентов с ВЗПО увеличилась частота встречаемости *Klebsiella pneumoniae*. При тщательном обследовании таких больных выявлены иммунодефицитные состояния различной этиологии. Но даже при тщательном обследовании пациентов в 20% наблюдений ВЗОМТ выявить возбудителя не представляется возможным.

По данным некоторых авторов, смешанные инфекции или инфекции, развившиеся на фоне выраженного дисбаланса микробиоценоза влагалища, этиологически связанные с условно-патогенной микрофлорой, наблюдаются в 20–60% случаев клинически выраженных генитальных инфекций. Известно, что 50% нарушений состава микробиоценоза влагалища протекают без клинических проявлений, а влияние бессимптомных форм заболевания на репродуктивное здоровье женщин становится едва ли не более значимым, чем при наличии жалоб, так как они остаются невыявленными и, следовательно, без лечения. Таким образом, оценка роли условно-патогенной микрофлоры в развитии, особенностях течения ВЗПО приобретает особенно большое значение, и одним из актуальных направлений в этой связи является изучение урогенитальных микоплазм.

По данным ВОЗ (июнь 2006 г.), 60–70% всех ВЗОМТ развиваются за счет хламидиоза и гонореи.

Нередко причиной ВЗОМТ являются *T. vaginalis* (частота выявления значительно варьирует), уреамикоплазменная инфекция (12–20%). Этиологическим фактором развития ВЗОМТ могут являться факультативная и облигатная анаэробная флора бактериального вагиноза и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробные и аэробные бактерии.

Обсуждение тактики лечения ВЗОМТ

Нет сомнений, что при выборе препарата для лечения ВЗОМТ класс фторхинолонов остается по-прежнему актуальным. Фторхинолоны характеризуются широким антимикробным спектром действия, с преимущественной антибактериальной активностью, бактерицидным типом действия и фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости и в клетки макроорганизма. При этом они обладают высокой активностью против основных возбудителей, встречающихся в акушерско-гинекологической практике, широким антимикробным спектром, включающим грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии, микоплазмы, хламидии, риккетсии, боррелии. Фторхинолоны оказывают системное действие при генерализованных инфекциях. Оптимальная фармакокинетика обеспечивает не только высокие бактерицидные, но и необходимые терапевтические концентрации препаратов в органах и различных средах организма. Отмечается хорошее проникновение фторхинолонов

Примером может служить исследование с участием 120 пациенток, 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% пациенток, в то время как в группе принимавших нифуратель данный показатель составлял 15%. При этом существенной разницы в антимикробной активности препаратов отмечено не было.

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

Нифуратель 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 *T. vaginalis*) и составляющих треть всех вагинальных инфекций.

Об этом свидетельствует заключение экспертной группы представителей Польского гинекологического сообщества по использованию комбинированного препарата нифурателя с нистатином Макмирор комплекс 500, наиболее часто применяемого в связи с тем, что нифуратель значительно усиливает противогрибковые свойства нистатина и определяет возможность его использования у беременных женщин.

Антирихотомонадный эффект нифурателя не уступает эффекту метронидазола. Помимо высокой эффективности в лечении кандидозов, нифуратель также проявляет высокую активность в отношении хламидий и микоплазмы.

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

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 *T. vaginalis*, у 6 женщин наблюдалась инфекция смешанной этиологии. Во всех группах для лечения применялся Макмирор комплекс.

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

Следует отметить, что в большинстве стран мира нифуратель никогда не оставил 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 нифурателя.

Почему мы увидели актуальность анализа нифурателя сегодня? Рекомендации EAU 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 г. 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 пероральные 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 нифуратель.

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