Застосування нітрофурантоїну для лікування неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів: ефективність та запобігання антибіотикорезистентності

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) – поширена проблема серед інфекційних захворювань дорослого населення світу. Підраховано, що 50-60% усіх жінок мають щонайменше 1 випадок ІСШ протягом життя. Термін «ІСШ» охоплює спектр інфекційних хвороб, які уражають різні відділи сечовидільного тракту (від уретри до нирок). Патогенетичним підґрунтям ІСШ є колонізація бактеріями уретри або периуретрального простору з подальшою міграцією в сечовий міхур і розвитком запальної відповіді. Зазвичай бактерії, які провокують ІСШ, походять із травного тракту і належать до ентеробактерій. ІСШ можуть виникати і за наявності сепсису, однак такий спосіб інфікування зустрічається надзвичайно рідко. Факторами ризику ІСШ є жіноча стать, нещодавній статевий контакт, цукровий діабет, структурні або функціональні аномалії сечової системи (Al Lawati H. et al., 2023).

Частота однієї з найпоширеніших ІСШ (гострого циститу) в Україні становить 314 на 100 тис. населення, хронічного циститу – 135 на 100 тис. населення. Більшість хворих становлять жінки молодого віку та передклімактеричного періоду. В середньому кожен епізод гострого циститу в жінок пов'язаний з наявністю симптомів протягом 6,1 доби, обмеженням активності упродовж 2,4 доби, неможливістю відвідувати навчання або роботу протягом 0,4 доби (Пасєчніков С.П., 2016). Через високу поширеність ІСШ і їхній значний вплив на працездатність та якість життя рішення щодо антибіотикотерапії має бути обдуманим і виваженим.

З огляду на наростання антибіотикорезистентності рекомендації з лікування неускладнених ІСШ (НІСШ) були модифіковані; засобами першої лінії стали нітрофурантоїн і фосфоміцин (Gupta K. et al., 2011). Нітрофурантоїн внесено до рекомендацій багатьох урологічних асоціацій як першу лінію терапії. Метааналізи рандомізованих клінічних досліджень свідчать, що ефективність нітрофурантоїну при інфекційних процесах нижніх сечовивідних шляхів є зіставною з новітніми препаратами, зокрема фторхінолонами (Huttner A. et al., 2015; Zalmanovici Trestioreanu A. et al., 2010). Імовірно, це обумовлено тим, що до 80% усіх ІСШ зумовлює *Escherichia coli*, чутливість якої до нітрофурантоїну є надзвичайно високою і становить 99,5% (рис. 1) (Палагін І.С. і співавт., 2019).

Переваги нітрофурантоїну – подвійний ефект (бактерицидний та бактеріостатичний), максимальна чутливість до нього *Escherichia coli* (серед пероральних антибіотиків), широкий спектр дії, підтвердження його ефективності як першої лінії терапії неускладненого циститу в жінок у рекомендаціях провідних фахових організацій, максимальне накопичення в сечі (Синякова Л.А., Косова И.В., 2005; Палагін І.С. і співавт., 2019; EAU Guidelines, 2021).

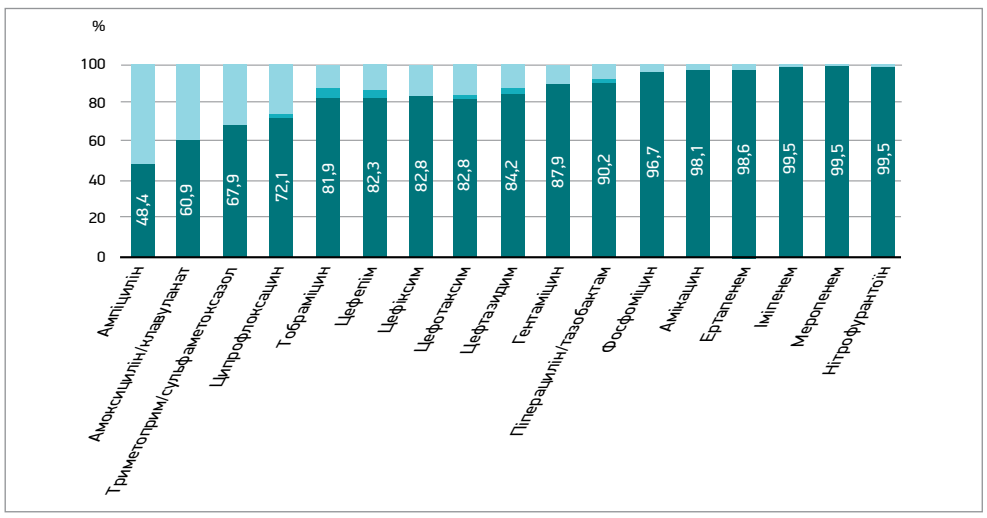

Рис. 1. Чутливість *Escherichia coli* до різних антибіотиків

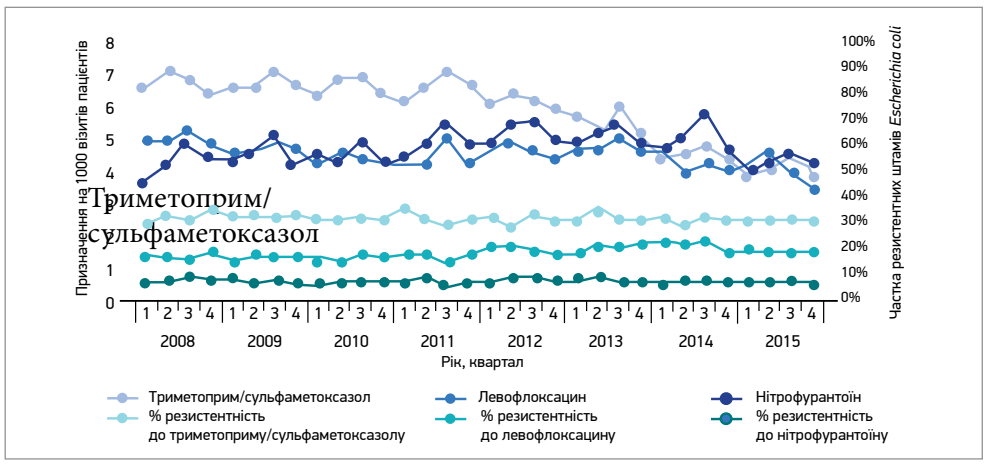

Рис. 2. Динаміка призначень різних антибіотиків і резистентності до них

Нітрофурантоїн забезпечує практично повне антибактеріальне «перекриття» спектра уропатогенів і досягає високих концентрацій у тканинах сечового міхура й не змінює при цьому мікрофлору кишечнику (Kashouris E. et al., 2023).

Дослідження свідчать, що попри тривалий час застосування резистентність *Escherichia coli* до нітрофурантоїну не зростає: при збільшенні застосування нітрофурантоїну на майже 14% резистентність залишалася стабільною на рівні 2% протягом 8-річного періоду (рис. 2) (Ryan P.P. et al., 2019).

Нітрофурантоїн дозволено призначати вагітним у I та II триместрах; вживання цього препарату в III триместрі слід уникати через ризик розвитку гемолітичної анемії у новонародженого (Al Lawati H. et al., 2023).

Під час проведення відкритого багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження у Швейцарії, Ізраїлі та Польщі A. Huttner і співавт. (2018) порівняли клінічну ефективність 5-денного курсу нітрофурантоїну та однієї дози фосфоміцину в лікуванні НІСШ у жінок. У випробуванні взяли участь 513 осіб, рандомізованих до груп нітрофурантоїну та фосфоміцину. Приблизно в 90% усіх учасниць спостерігався підвищений ризик резистентних інфекцій, у >½ із них – через вживання антибіотиків протягом минулого року. У 77% отриманих культур сечі було вирощено мікроорганізми, серед яких домінували *Escherichia coli* (61%), *Klebsiella* spp (7%), *Enterococcus* spp (7%) та *Proteus* spp (5%). Через 28 днів після завершення лікування симптоми НІСШ були відсутніми в 70% осіб групи нітрофурантоїну та в 58% осіб групи фосфоміцину (відмінність достовірна; p=0,004). Через 14 днів частка клінічної відповіді в групі нітрофурантоїну також була достовірно вищою, ніж у групі фосфоміцину, і становила 75% проти 66% (p=0,03). При post-hoc-аналізі підгрупи пацієнтів з інфекцією, спричиненою *Escherichia coli,* відмінність у частці клінічної відповіді була ще виразнішою: через 28 днів після лікування ефект зберігався в 78% пацієнток, які отримували нітрофурантоїн, та лише в 50% жінок, котрі лікувалися фосфоміцином (p<0,001). Пієлонефрит як ускладнення інфекцій виникав досить рідко: в 0,4% жінок групи нітрофурантоїну та в 2% жінок групи фосфоміцину (p=0,22). Побічні ефекти лікування спостерігалися однаково часто.

В жінок, які отримували нітрофурантоїн, спостерігалася вища частка не лише клінічної, а й бактеріологічної відповіді. Відсутність рецидиву на 14-й день після лікування спостерігалася у 82 та 73%, а на 28-й день – у 74 та 63% груп нітрофурантоїну і фосфоміцину відповідно. Аналогічно клінічній відповіді відмінність у частці бактеріологічної відповіді в осіб з інфекцією, обумовленою *Escherichia coli*, була ще більшою: 72% у групі нітрофурантоїну проти 58% у групі фосфоміцину. Отже, при НІСШ 5-денний курс нітрофурантоїну забезпечує достовірно вищу імовірність клінічного та бактеріологічного одужання через 28 днів після курсу лікування, ніж одноразове вживання фосфоміцину.

Відомим препаратом нітрофурантоїну на українському фармацевтичному ринку є Фурадонін (АТ «Олайнфарм», Латвія). Показання до застосування Фурадоніну – бактеріальні ІСШ (пієліт, пієлонефрит, цистит, уретрит), у т. ч. рецидивуючі; препарат також застосовується із профілактичною метою для запобігання інфекції при урологічних операціях, катетеризації, цистоскопії. За гострих НІСШ Фурадонін застосовується в дозі 100 мг 2 р/добу протягом 7 днів, у разі тяжких рецидивуючих ІСШ – у дозі 100 мг 3 р/добу протягом 7 днів, з профілактичною метою – в дозі 100 мг перед сном одноразово. Дітям віком >12 років при гострій НІСШ можна застосовувати Фурадонін у дорослих дозах.

Отже, Фурадонін ефективний у пацієнтів із НІСШ, не змінює мікрофлору кишечнику та зручний у застосуванні.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***