

С.П. Пасечніков, М.В. Мітченко
Інститут урології АМН України

Відділ запальних захворювань нирок, сечовивідних шляхів та чоловічих статевих органів
(зав. – д-р мед.наук, проф. С.П. Пасечніков)

Застосування Фурамагу при лікуванні гострого пієлонефриту.

Гострий пієлонефрит (ГП) є проблемою великого медичного та соціального значення. Це зумовлено його поширеністю серед населення працездатного віку, високою частотою і тяжкістю ускладнень [1, 3].

Успішна антибактеріальна терапія пієлонефриту у гострому періоді багато в чому визначає прогноз захворювання [1]. Разом з тим резистентність мікробних збудників, що викликають ГП, складає головну проблему в лікуванні цієї патології. Особливі труднощі виникають при боротьбі з госпітальними штамами мікроорганізмів [4, 6, 7]. У зв'язку з цим актуальним є визначення нових препаратів для лікування гострих інфекційно-запальних захворювань нирок.

Наше повідомлення є досвідом застосування при лікуванні гострого неускладненого пієлонефриту (ГНП) препарату Фурамаг (Olain Farm, Латвія). Визначальним фактором при виборі цього антибіотика став ряд його позитивних властивостей, таких як покращена фармакокінетика і дія на грамнегативні штами ентеробактерій, які найчастіше виступають як етіологічний фактор ГНП [4, 5].

Фурамаг (желатинові капсули для перорального застосування) є поєднанням фурагіну розчиненого та основного карбонату магнію у співвідношенні 1:1. Завдяки цій комбінації фармакокінетичні властивості препарату принципово відрізняються від фурагіну розчинного. Фурамаг не руйнується в кислому середовищі шлунку, що підвищує його абсорбцію із шлунково-кишкового тракту у 3 рази. Відповідно зростає бактеріостатичний ефект (у 2 рази) при одночасному зниженні токсичності, порівняно з раніше відомими препаратами нітрофуранового ряду (фурадонін, фуразолідон, фурацилін). Все це дозволяє знизити дозу введеного в організм лікарського засобу.

Препарат Фурамаг має широкий спектр антимікробної дії на грампозитивні та грамнегативні бактерії. Відносно стафілококів та стрептококів, калієва сіль фурагіну є найбільш активним препаратом із класу нітрофуранів. Ціла група збудників ГП (*E.coli*, *Proteus* spp., *Aerobacter aerogenes*, *Bact. citrovoгum*) проявляють чутливість до Фурамагу. Повільний розвиток резистентності мікроорганізмів, у тому числі стафілококів, до Фурамагу вигідно відрізняє його від антибіотиків, що

застосовують для лікування стафілококових захворювань.

Завдяки високій біологічній доступності Фурамагу препарат швидко всмоктується у шлунку і в великих кількостях екскретується із сечею. На відміну від фурагіну, а також фурадоніну, Фурамаг не змінює рН сечі, що забезпечує його підвищену концентрацію в сечі [5]. Максимальна концентрація його у крові зберігається від 3 до 7-8 годин.

Препарат з успіхом застосовується для лікування гнійних інфекцій ран, запалення легень, запальних захворювань сечових шляхів, анаеробних інфекцій [2, 5].

Матеріали та методи дослідження.

У клініці запальних захворювань нирок, сечовивідних шляхів та чоловічих статевих органів Інституту урології АМН України Фурамаг застосовували в комплексній терапії 30 хворих на гострий неускладнений пієлонефрит. Хворі були віком від 18 до 74 років, чоловіків було 2 (6,7%), жінок – 28 (93,3%). Хворі мали початкову стадію захворювання і не приймали до початку дослідження антибактеріальні препарати. Перші 5 днів перебування у клініці хворі отримували ініціальну емпіричну комбіновану антибактеріальну терапію. Призначався цефтриаксон внутрішньом'язово 1,0 г 1 раз на добу в комбінації з капсулами Фурамагу по 0,05 г 3 рази на добу per os. Наступні 5 днів антибактеріальна терапія проводилась тільки Фурамагом у тій же дозі і була етіотропною, бо враховувала антибіотикограми. До початку прийому препарату всім пацієнтам проведено звичайне урологічне обстеження, що включало посів сечі з антибіотикограмою, загальні аналізи сечі та крові, креатинін крові, УЗД. При необхідності, виконували рентгенурологічне обстеження. Жодний хворий не мав порушень пасажу сечі у верхніх сечових шляхах. Показниками для призначення препарату було, крім клінічних даних, виділення із проб сечі збудника у клінічно значущих концентраціях (> 10 000 КУО в 1 мл) і його чутливість до Фурамагу. У дослідження не включали хворих, проби сечі яких не дали росту умовно патогенної мікрофлори, які не переносять в анамнезі препарати із групи нітрофуранів, хворих із резистентною до Фурамагу мікрофлорою, з нирковою недостатністю, а

також таких, що приймали антибіотики протягом останнього місяця. Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили загальноприйнятими мікробіологічними методами. Антимікробну активність оцінювали дискодифузійним методом у щільному живильному середовищі шляхом накладання дисків Фурамагу на чашку з культурами мікроорганізмів. Оцінка ефективності лікування ґрунтувалася на вивченні клініко-лабораторних показників у динаміці (на п'яту і десятю добу терапії). Аналіз результатів лікування проводили на основі суб'єктивної оцінки ефективності лікування пацієнтами і лікарем, а також динаміки об'єктивних досліджень: лабораторних даних, картини УЗД, посів сечі.

Визначені клінічні та бактеріологічні критерії оцінки ефективності антибактеріальної терапії. До основних клінічних та лабораторних параметрів, які характеризують активність запального процесу, віднесені біль, наявність симптомів інтоксикації (тахікардія, блювання, гіповолемія), температурна реакція, озноб, лабораторні показники (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули крові, підвищення ШОЕ, лейкоцитурія, вміст креатину крові, ультразвуковий моніторинг нирок). Для визначення клінічного критерію необхідно було врахувати суб'єктивний та об'єктивний стани хворих до, у процесі та після лікування. Ефективність препарату оцінювалася як "добра", якщо при його застосуванні відмічалось швидке (на 2-3 добу) поліпшення суб'єктивного та об'єктивного стану хворих, нормалізація або зниження до субфебрильної температури тіла, зникнення болю, поліпшення аналізів крові та сечі. Клінічний ефект вважали "задовільним", коли мало місце деяке поліпшення суб'єктивного та об'єктивного стану, а також аналізу крові та сечі. Зменшення вираженості, аж до повного зникнення клінічних симптомів запального процесу наставало у пізніший строк – на 5-6 добу. При "незадовільному" результаті лікування стан хворих майже не поліпшувався, аналізи крові та сечі не мали позитивної динаміки.

Бактеріологічні результати визначалися шляхом порівняння даних мікробіологічних досліджень, одержаних до початку призначення Фурамагу і після десятиденного курсу терапії. Кількісне визначення мікроорганізмів давало змогу вважати ефект лікування добрим, якщо після проведеного лікування не було росту мікробної флори або спостерігалось зниження мікроб-

ного числа до значень, менших 1000 колонієутворюючих одиниць в 1 мл. Якщо мікробне число після лікування знаходилося в межах 1000-10000 колонієутворюючих одиниць в 1 мл сечі, то клінічний ефект вважався задовільним. Випадки зміни збудника відносилися до добрих або задовільних результатів, залежно від мікробного числа чинника суперінфекції. При стабільно високому, або такому, що збільшилося, мікробному числі результат антибактеріальної терапії визнавався незадовільним.

Результати та їх обговорювання.

На першому етапі дослідження визначена *in vitro* антимікробна активність Фурамагу відносно основних збудників запальних захворювань нирок і сечовивідних шляхів. Досліджено 355 культур бактерій, виділених із сечі урологічних хворих, які знаходилися на лікуванні у клініці протягом березня-червня 2002 року. Результати вивчення чутливості виділених культур до Фурамагу наведені у табл. 1.

Аналіз антибіограма показав, що загальна кількість чутливих до Фурамагу штамів склала 69,0%. Препарат виявляє максимально високу ефективність проти *Staphylococcus spp.* – 94,6±2,0% чутливих штамів із 93 ідентифікованих. Також, що дуже важливо для урологічних хворих, відносно *Enterococcus faecalis* активність Фурамагу становила 72,4±6,0%. Майже всі ідентифіковані штами *Pseudomonas spp.* і *Acinetobacter anitratus* були нечутливі до Фурамагу. Також дуже високу резистентність виявили штами *Proteus spp.* (70,0±6,5%) і *Klebsiella pneumonia* (61,9±6,7%). Тільки половина виділених штамів *Enterobacter spp.* були чутливими до препарату. Високу чутливість до Фурамагу виявила *E. coli* – 69,8±5,0%.

Таким чином, аналіз антибіограма показав, що максимальну активність Фурамаг виявляє відносно уростамів *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus faecalis* та *E. coli*.

Клінічну оцінку ефективності Фурамагу при лікуванні неускладненого гострого пієлонефриту проводили у 30 хворих з бактеріологічно встановленою бактеріурією. Також у цих хворих усі виділені культури були чутливі до Фурамагу. Під час скринінгу були виключені із дослідження хворі з резистентними до Фурамагу штамми *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter anitratus* та інші.

Таблиця 1

Антимікробна активність Фурамагу

Вид збудника	Кількість штамів	Кількість чутливих штамів	
		абс.	%
<i>E. coli</i>	96	67	69,8
<i>Proteus spp.</i>	20	6	30,0
<i>Enterobacter spp.</i>	12	7	58,3
<i>Klebsiella pneumonia</i>	21	8	38,1
<i>Pseudomonas spp.</i>	15	1	6,7
<i>Acinetobacter anitratus</i>	3	0	0
<i>Staphylococcus spp.</i>	93	88	94,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	58	42	72,4
<i>Curinebaeleria spp.</i>	37	26	70,3
Всього:	355	245	69,0

Бактеріологічна ефективність лікування хворих Фурамагом

Вид збудника	Кількість штамів	Бактеріологічний результат		
		Ліквідація збудника	заміна збудника	зберігання збудника
E. coli	12	8	4	–
Enterobacter spp.	2	1	–	1
Staphylococcus spp.	11	10	1	–
Enterococcus faecalis	5	3	1	1
Всього:	30	22(73,3)	6(20,0)	2(6,7)

Примітка: в дужках - дані у відсотках.

Клінічна ефективність лікування хворих Фурамагом

Клінічний результат	Кількість хворих (абс.)	Кількість хворих (%±m)
Добрий	21	80,0±6,0
Задовільний	4	13,3±5,6
Незадовільний	2	6,7±4,1
Всього:	30	100,0

У табл. 2 і 3 відображені бактеріологічні та клінічні результати лікування.

Із 30 хворих у 14 (46,7%) мікрофлора була грамнегативною, у 16 (53,3%) – грампозитивною. Видовий спектр був представлений в основному E.coli та Staphylococcus spp. У 16,7% випадків зустрічався Enterococcus faecalis.

Лікування цефтриаксоном у комбінації з Фурамагом із наступним застосуванням тільки Фурамагу мало виражений позитивний ефект у 80,0%. На 2-3 добу температура тіла знизилась до нормальної, зникли болі у поперековій ділянці і дизурія. Відмічалася стерилізація сечі за даними контрольного її посіву. Ультразвуковий моніторинг розмірів нирок та товщини ниркової паренхіми зафіксував позитивну динаміку: регрес потовщення паренхіми та збільшених розмірів нирки, враженої інфекційно-запальним процесом – вже на п'яту добу лікування. На 10-ту добу ці показники досягали нормальних значень. При “задовільному” результаті у 13,3±5,6% хворих динаміка клініко-лабораторних показників була повільною і окремі симптоми захворювання, зміни лейкограми, лейкоцитурія простежувались у більший чи менший мірі вираженості аж до десятої доби

спостереження. Спостерігалось зниження активності мікробно-запального процесу при наявності патологічних змін у загальному аналізі сечі. Відмічалася стерилізація сечі або суперінфекція штамми з низьким мікробним числом.

При “незадовільному” результаті лікування (6,7±4,1%) зберігалася субфебрильна температура тіла з підвищенням до значень фебрильної у вечірні години. Не відмічено також переконливої позитивної динаміки за лабораторними і бактеріологічними критеріями. Незадовільний результат лікування 2 хворих зумовлений виникненням у штамів Enterobacter та Enterococcus faecalis резистентності у процесі застосування Фурамагу.

Побічні реакції при застосуванні Фурамагу відмічені у 2 хворих (6,7±4,1%) у вигляді нудоти і незначної діареї, які купіровані корекцією дієти. Терапія Фурамагом не переривалася, спеціальне лікування не проводилось. Клінічно значущих змін лабораторних аналізів крові і сечі, пов'язаних із прийомом препарату, не відмічено.

Таким чином, у 93,3±4,8% хворих на неускладнений гострий пієлонефрит комбіноване лікування Фурамагом (10 діб) та цефтриаксоном (перші 5 діб) привело до завершення патологічного процесу клініко-лабораторною ремісією.

Висновки

1. Результати лабораторного вивчення антимікробної активності Фурамагу (Olain Farm, Латвія) дають можливість вважати його високоактивним антибіотиком щодо більшості збудників гострого неускладненого пієлонефриту, як грамнегативних, так і грампозитивних, особливо відносно кишкової палички, стафілококів, ентерокока, які найчастіше є етіологічними чинниками цього захворювання.

2. Клінічні дослідження, виконані з використанням клінічних і бактеріологічних даних, виразно продемонстрували ефективність та надійність Фурамагу у хворих із гострим неускладненим пієлонефритом. Етіотропна антибактеріальна терапія Фурамагом, яка проводилась після 5-денного терміну застосування ініціальної емпіричної терапії (комбінація цефтриаксону і Фурамагу), забезпечила добрі та задовільні результати лікування у 93,3% пацієнтів.

3. Застосування Фурамагу як засобу антибактеріальної терапії гострого неускладненого пієлонефриту, є етіологічно обґрунтованим, високоефективним і безпечним, що дозволяє рекомендувати його як допоміжний препарат для комбінованої антибактеріальної терапії хворих на гострий пієлонефрит у початковій фазі лікування з використанням для подальшої антибактеріальної монотерапії у хворих із визначеною до нього чутливістю збудника захворювання.

Список літератури.

1. Возіанов О.Ф., Пасечников С.П., Сайдакова Н.О. та інші. Оптимізація тактики ведення хворих на гострий пієлонефрит // Урологія. – 1998. - №4.- с.4-8.
2. Горобинская И.И., Гринев М.А., Шаповалова С.Е., Дидора Т.М. Фурамаг в комплексной терапии обострений хронического пиелонефрита // Український медичний альманах.- 2002.- Том 5, №3. – с.1-3.
3. Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Старцева Л.М. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2001 рік (Відомче видання). – К., 2002. – с.124.
4. Руденко А.В., Пасечников С.П., Митченко П.В. Новые данные об этиологических факторах острого пиелонефрита // Мікробіологічний журнал. – 1997. – Т.59,. №5. – с.34-41.
5. Balode A., Liberts G. Pretmikrobu lidzekla Furamag ledarbiba uz urincelu infekciju izancejinikroorganismiem // Gimenes arsts. – 2001. - № 1. – P. – 21-24.
6. Merle V., Germain J. M., Bugel H. et al. Nosocomial urinary tract in urologic patients. Assessment of a prospective surveillance program including 10 000 patients // Europ. Urology. – 2002. – V. 41, № 5. – P. 383-489.
7. Stratton C. W. A practical approach to diagnosing and treating urinary tract infections in adult // Antimicrob. Inf. Dis. – 1996. - № 15. – P. – 37-40.

Реферат

Summary

Клиническое изучение Фурамага (Olain Farm, Латвия) проведено у 30 больных с острым неосложненным пиелонефритом. In vitro Фурамаг проявил активность в отношении 93,3% выделенных грамотригативных и грампозитивных штаммов E.coli, Staphylococcus spp., Enterococcus faecalis.

Фурамаг применяли в течении 10 суток (первые 5 суток – в комбинации с цефтриаксоном 1,0 внутримышечно 1 раз в сутки). Суточная доза Фурамага составляла 150 мг (50 мг при трехкратном пероральном применении). По установленным клинико-лабораторным и бактериологическим критериям у 80,0% больных непосредственный результат терапии оценен как хороший, у 13,3% случаев – как удовлетворительный и только у 6,7% пациентов – неудовлетворительный.

Слабовыраженные побочные реакции были зарегистрированы у 6,7% больных.

Применение Фурамага как средства антибактериальной терапии при остром неосложненном пиелонефрите является этиологически обоснованным, высокоэффективным и безопасным.

S. P. Pasechnicov, M. V. Mitchenko

The use of Furamag in the treatment of the acute pyelonephritis

The clinical study of Furamag (Olain Farm, Latvia) was conducted on 30 patients with acute uncomplicated pyelonephritis. In vitro Furamag was active to 93,3% of isolated Gram-negative and Gram-positive strains of E. coli, Staphylococcus spp. and Enterococcus faecalis.

Furamag was administered in the course of 10 days (for the first 5 days in combination with ceftriaxone – 1.0 intramuscularly, once a day). The daily oral dose of Furamag was 150 mg (50 mg three times a day). According to the established clinical, laboratory and bacteriological criteria, the immediate result of treatment was good in 80,0% of patients, satisfactory – in 13,3% of cases and unsatisfactory – in 6,7% of patients. Slight adverse effects were marked in 6,7% of cases.

The use of Furamag as an antibacterial drug for acute uncomplicated pyelonephritis is etiological justified, effective and safe.