

Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. Обзор литературы

С.В. Яковлев^{✉1,2}, М.П. Суворова^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В последние годы достигнута гармонизация отечественных и зарубежных клинических рекомендаций по лечению цистита. В качестве средств 1-й линии рекомендованы нитрофураны и фосфомицина трометамол, в качестве альтернативных препаратов – пероральные цефалоспорины III поколения. Фторхинолоны исключены из рекомендованных средств из-за неблагоприятного профиля переносимости. Основным обоснованием включения в рекомендации в качестве средств 1-й линии терапии служит уровень устойчивости уропатогенов, прежде всего ведущего – *Escherichia coli* – к антибиотикам. Стабильно низкая устойчивость *E. coli* в Российской Федерации отмечена к нитрофуранам и фосфомицину (<5%), более высокая – к цефалоспорином. Среди нитрофуранов фуразидин характеризуется более высокой активностью против *E. coli* по сравнению с нитрофурантоином. Калиевая соль фуразидина в лекарственной форме с магния карбонатом основным является предпочтительной, поскольку характеризуется более высокой биодоступностью и обеспечивает терапевтический уровень концентраций в моче выше минимальной подавляющей концентрации в течение всего периода дозирования. В связи с глобальным ростом устойчивости уропатогенов, наблюдаемым в последние годы, эксперты стали обращать все больше внимания на экологическую безопасность антимикробной терапии с целью минимизации риска развития сопутствующего (параллельного) ущерба терапии, способствующего селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов. В последнем документе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2021 г. эксперты разделили антибиотики на 3 группы (ACCESS, WATCH, RESERVE) по приоритету выбора. Из препаратов для лечения цистита в группу ACCESS включены нитрофурантоин и фуразидин как средства с минимальным сопутствующим эффектом, а фосфомицина трометамол и цефалоспорины указаны в группе WATCH. Таким образом, с позиции экологической безопасности при лечении цистита эксперты ВОЗ рекомендуют в 1-й линии терапии назначать нитрофураны.

Ключевые слова: цистит, инфекции мочевыводящих путей, антибактериальная терапия, *Escherichia coli*, нитрофураны, антибиотикорезистентность, экологическая безопасность антибиотиков, коллатеральное повреждение антибиотикотерапии

Для цитирования: Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика для лечения цистита: рекомендации клинических фармакологов. Обзор литературы. Терапевтический архив. 2022;94(8):1006–1013. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201775

REVIEW

Rationale for choosing an antibiotic for the treatment of cystitis: recommendations of clinical pharmacologists: A review

Sergey V. Yakovlev^{✉1,2}, Margarita P. Suvorova^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

In recent years, the harmonization of domestic and foreign clinical recommendations for the treatment of cystitis has been achieved. Nitrofurans and fosfomycin trometamol are recommended as first line therapy antibiotics, and oral 3rd generation of cephalosporins are recommended as alternative antibiotics; fluoroquinolones are excluded from the recommended medications due to an unfavorable safety profile. The main rationale for inclusion of antibiotics in the recommendations as a first line therapy of cystitis is the level of resistance of uropathogens to antibiotics, primarily *Escherichia coli*. Stable low level of resistance of *E. coli* in Russia was noted to nitrofurans and fosfomycin (<5%), higher to cephalosporins. Among nitrofurans, furazidone is characterized by higher activity against *E. coli* compared to nitrofurantoin. The potassium salt of furazidone in dosage form with magnesium carbonate is preferred, since it is characterized by higher bioavailability and provides a therapeutic level of concentrations in urine above the MIC during the entire dosing period. Due to the global increase in the resistance of uropathogens observed in recent years, experts have begun to pay more and more attention to the ecological safety of antimicrobial therapy in order to minimize the risk of concomitant (collateral) damage, contributing to the selection of multi-drug resistant strains of microorganisms. In the latest WHO document of 2021, experts divided antibiotics into three groups (ACCESS, WATCH, RESERVE) according to the priority of choice. The ACCESS group of drugs for the treatment of cystitis includes nitrofurantoin and furazidone as agents with minimal collateral effect, while fosfomycin trometamol and cephalosporins are listed in the WATCH group. Thus, from the standpoint of ecological safety, WHO experts recommend prescribing nitrofurans in the treatment of cystitis in the first line of therapy.

Keywords: cystitis, urinary tract infections, antibacterial therapy, *Escherichia coli*, nitrofurans, antibiotic resistance, environmental safety of antibiotics, collateral damage of antibiotic therapy

For citation: Yakovlev SV, Suvorova MP. Rationale for choosing an antibiotic for the treatment of cystitis: recommendations of clinical pharmacologists: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(8):1006–1013. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201775

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Яковлев Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач – клинический фармаколог ГКБ им. С.С. Юдина. Тел.: +7(916)681-91-92; e-mail: antimicrob@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7606-8608

Суворова Маргарита Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач – клинический фармаколог ГКБ им. С.С. Юдина. ORCID: 0000-0002-1389-6454

✉ **Sergey V. Yakovlev.** E-mail: antimicrob@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7606-8608

Margarita P. Suvorova. ORCID: 0000-0002-1389-6454

Актуальность

Глобальный рост антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей инфекций человека, наблюдаемый в последние годы, требует серьезного пересмотра отношения врачей к проблеме рациональной антимикробной терапии. Недавно опубликованы результаты проспективного исследования, проведенного во всех регионах мира в 2019 г., в котором установлено, что от инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми возбудителями, ежегодно умирают 4,95 млн человек, при этом в 1,27 млн случаев смерть непосредственно обусловлена антимикробной резистентностью (АМР) [1]. Особый интерес представляет тот факт, что наибольшее число летальных случаев (около 800 тыс. смертей ежегодно), обусловленных АМР среди всех патогенов, связано с *Escherichia coli*, которая, как известно, является главным возбудителем инфекций мочевыводящих путей (ИМВП). В другом недавно проведенном многоцентровом исследовании [2] показано, что ежегодное число смертей при ИМВП, вызванных АМР-возбудителями, составляет 64 тыс., 260 тыс. смертей непосредственно обусловлены АМР. При этом наибольшее число смертей связано с *E. coli*, устойчивой к цефалоспорином и фторхинолонам.

Наибольшее значение АМР имеет при нозокомиальных инфекциях, однако в последние годы в Российской Федерации стали чаще регистрировать устойчивые микроорганизмы у пациентов с внебольничными ИМВП, в частности со штаммами *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и устойчивыми к цефалоспорином и фторхинолонам [3] (рис. 1). Так, продукция БЛРС среди внебольничных штаммов *E. coli* увеличилась с 8,5 до 27% в период с 2011 по 2018 гг.

ИМВП занимают 2-е по частоте место после острых респираторных инфекций, а самыми частыми среди них являются инфекции нижних отделов МВП – острый и рецидивирующий цистит. По весьма консервативной оценке, распространенность острого цистита (ОЦ) у взрослых женщин составляет около 11% [5], следовательно, в РФ следует ожидать примерно 8 млн ежегодных случаев, и это без учета рецидивирующих и хронических инфекций. В отличие от респираторных инфекций, ОЦ является бактериальной патологией, а значит, требует обязательного назначения антибактериальной терапии. Столь массовое применение антибиотиков закономерно способствует формированию устойчивости в популяции среди основных возбудителей ИМВП, прежде всего *E. coli*. Связь между частотой назначения антибиотиков и уровнем резистентности не вызывает сомнения. В недавно проведенном метаанализе показано, что отношение шансов развития АМР у *E. coli* в течение 1 мес после применения антибиотика по поводу ИМВП составляет 4,40 (95% доверительный интервал 3,78–5,12) по сравнению с лечением без антибиотиков; в некоторых случаях персистенция устойчивых бактерий сохраняется в течение 6–12 мес [6].

Не все антибиотики в равной степени провоцируют развитие устойчивости, что подробно обсуждается в ряде отечественных практических рекомендаций [7, 8] и далее в нашей работе. Следовательно, правильное назначение антибиотиков при ИМВП важно не только применительно к излечению конкретного пациента, но и в рамках всей медицины и общества в целом с учетом современной стратегии сдерживания антибиотикорезистентности, что находит отражение в документах научных профессиональных обществ [7, 9], международных организаций [10, 11] и правительства РФ [12].

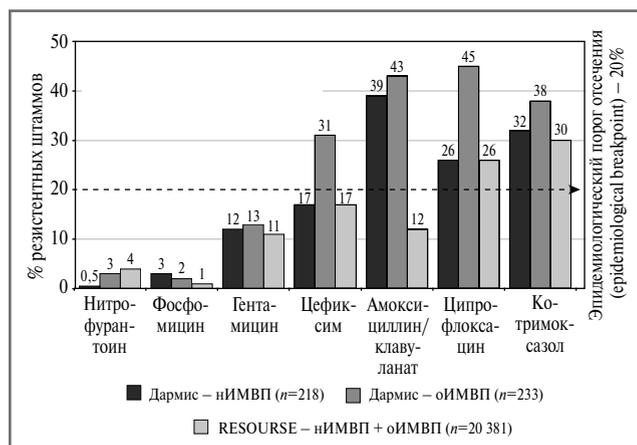


Рис. 1. Устойчивость к антибиотикам внебольничных штаммов уропатогенной *E. coli*, выделенной у больных с неосложненными и осложненными ИМВП в России: исследование ДАРМИС (2017–2018 гг.) [3] и RESOURCE (2017 г.) [4].

Примечание. нИМВП – неосложненная ИМВП, оИМВП – осложненная ИМВП.

Fig. 1. Antibiotic resistance of community-acquired strains of uropathogenic *E. coli* isolated from patients with uncomplicated and complicated urinary tract infections (UTIs) in Russia: DARMIS (2017–2018) [3] and RESOURCE (2017) studies [4].

Сложности правильного назначения антибиотиков при инфекциях нижних МВП объясняются тем, что такие пациенты приходят на прием не только к урологу, но также к врачу общей практики, терапевту, педиатру, гинекологу. Именно поэтому важна гармонизация практических рекомендаций по лечению цистита в разных медицинских дисциплинах. Кроме того, значительная часть женщин с симптомами ОЦ вообще не обращаются к врачу и, приобретая антибиотик в аптеке, получают совет у работника первого стола.

В разработке клинических рекомендаций по лечению цистита важно учитывать не только тактические вопросы выбора антибиотика с наибольшим терапевтическим потенциалом против возбудителей ИМВП, но и стратегическую задачу сдерживания антибиотикорезистентности, чтобы в перспективе в нашем арсенале остались эффективные препараты. В связи с этим интересно проследить трансформацию рекомендаций Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU) по лечению цистита с 2006 г. по настоящее время и сопоставить их с отечественными рекомендациями (табл. 1) [13–16].

В ранних документах EAU приводился перечень рекомендованных для лечения цистита антибиотиков в алфавитном порядке, без указания какого-либо приоритета в выборе. Около 10 лет назад произошло принципиальное изменение позиции экспертов EAU, и рекомендованные антибиотики ранжировали по приоритету: средства 1-й линии и альтернативные средства. Этим делением эксперты подчеркивали, что при равной эффективности следует отдавать предпочтение более фармакологически безопасным антибиотикам (в то время еще не обозначили понятие «экологическая безопасность»), к которым, помимо этого, регистрировали меньший уровень устойчивости уропатогенов. В частности, в 2011 г. уже зафиксировали более высокую устойчивость *E. coli* к фторхинолонам и цефалоспорином по сравнению с нитрофуранами и фосфомицином. В последних рекомендациях EAU (2021 г.) категорически

Таблица 1. Клинические рекомендации EAU по лечению ОЦ 2006 [13], 2011 [14], 2022 г. [15] и Российские клинические рекомендации 2021 г. [16]**Table 1. EAU clinical guidelines for the treatment of acute cystitis 2006 [13], 2011 [14], 2022 [15] and Russian Clinical Guidelines 2021 [16]**

	Рекомендации EAU		Клинические рекомендации Минздрава России	
	2006	2011	2022	2021
Рекомендованные антибиотики (по англ. алфавиту):		1-я линия терапии:	1-я линия терапии:	1-я линия терапии:
Цефподоксим		Фосфомицина трометамол	Фосфомицина трометамол	Фосфомицина трометамол
Ципрофлоксацин		Пивмециллиам	Нитрофурантоин макрокристаллический, моногидрат	Нитрофурантоин
Фосфомицина трометамол		Нитрофурантоин	Пивмециллиам	Фуразидин
Левифлоксацин		Триметоприм*		
Нитрофурантоин		Ко-тримоксазол*	Альтернатива:	Альтернатива:
Норфлоксацин			Цефподоксим	Цефиксим
Офлоксацин		Альтернатива:	Триметоприм*	
Пивмециллиам		Ципрофлоксацин	Ко-тримоксазол*	
Триметоприм		Левифлоксацин	Не рекомендуются:	Не рекомендуются:
Ко-тримоксазол		Норфлоксацин	Амоксициллин/клавуланат	Амоксициллин
		Офлоксацин	Другие цефалоспорины	Ампициллин
		Цефподоксим	Фторхинолоны	Ко-тримоксазол
				Фторхинолоны

*В регионах с устойчивостью <20%.

подчеркнуто, что препаратами 1-й линии терапии являются нитрофураны, фосфомицина трометамол и пивмециллиам, а альтернативными средствами – цефалоспорины III поколения, тогда как фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины других поколений исключены из рекомендаций из-за высокого уровня устойчивости, риска селекции резистентных микроорганизмов и/или токсичности. Российские клинические рекомендации (2021 г.) практически идентичны Европейским рекомендациям за исключением отсутствующего в РФ пивмециллиама и включенного в отечественные рекомендации фуразидина, который недоступен в других странах. Таким образом, можно говорить о достигнутом консенсусе экспертов в части рекомендаций по лечению цистита. Именно в строгом выполнении врачами первичного звена здравоохранения рекомендаций по лечению ИМВП ведущие специалисты видят успех в сдерживании АМР [17].

Для того чтобы практикующие врачи-терапевты и урологи осознанно следовали рекомендациям, необходимо привести аргументы, обосновывающие выбор экспертами определенных антибиотиков для лечения цистита. Практически важно обсудить, какие учетные факторы принимают во внимание эксперты, рекомендуя или не рекомендуя тот или иной антибиотик для лечения наиболее частой ИМВП – ОЦ и рецидивирующего цистита. Цистит относится к нетяжелым инфекциям, поэтому врачи иногда позволяют себе небольшое «творчество» и вольно подходят к трактовке рекомендаций в отличие от ситуаций с более тяжелыми инфекциями (например, пиелонефритом, сепсисом) с серьезным прогнозом.

В отличие от пиелонефрита, который является тканевой инфекцией с риском развития бактериемии, при цистите

бактериальная инвазия захватывает в основном слизистую оболочку мочевого пузыря, поэтому создание высоких концентраций антибиотика в моче, а не в тканях является основным фармакологическим условием возможности применения препарата при этом заболевании. В результате те антибиотики, которые характеризуются преимущественно почечным путем выведения, отвечают этим условиям. Однако в антимикробной терапии существует еще одна составляющая – микроорганизм – возбудитель инфекции, поэтому для лечения цистита требуются антибиотики, которые проявляют высокую природную активность против наиболее актуальных возбудителей данной инфекции. Со временем микробы приобретают способность выживать в присутствии антибиотика, то есть формировать АМР, ввиду чего текущая ситуация с АМР основных возбудителей ИМВП является 3-м учетным фактором, который надо принимать во внимание, рекомендуя антибиотик. И, наконец, новая концепция рациональной антимикробной терапии подразумевает учет экологической безопасности антибиотика, а именно его способности вызывать нарушение биоценоза на микро- и макроэкологическом уровнях и индуцировать селекцию антибиотикорезистентных бактерий. Об этой новой концепции не следует забывать при назначении антибиотиков, поскольку в глобальном аспекте нашей стратегической целью является сдерживание АМР.

С позиции клинической фармакологии следует выделить 3 основных учетных фактора выбора антибиотика при цистите.

1. Уровень природной активности антибиотика против основных возбудителей и уровень региональной устойчивости ведущих уропатогенов.

Таблица 2. Значения МПК (в мг/л) изолятов *E. coli*, выделенных у взрослых пациентов с неосложненными и осложненными внебольничными ИМВП в РФ [3]

Table 2. MIC values (mg/L) of *E. coli* isolated from adult patients with uncomplicated and complicated community-acquired UTIs in the Russian Federation [3]

Антибиотики	Неосложненные ИМВП (n=215)		Осложненные ИМВП (n=233)	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Пероральные</i>				
Нитрофурантоин	16	32	16	32
Фуразидин	1	2	1	2
Фосфомицин	1	8	1	8
Цефиксим	0,25	16	0,5	16
Амоксициллин/клавуланат	8	256	8	128
Ципрофлоксацин	0,03	32	0,25	64
<i>Парентеральные</i>				
Гентамицин	0,5	32	0,5	16
Амикацин	2	4	2	8
Цефотаксим	0,125	256	0,125	0,25
Имипенем	0,125	0,25	0,125	0,25

2. Фармакокинетика антибиотика – преимущественно почечная экскреция с созданием терапевтической концентрации (концентраций выше минимальной подавляющей концентрации – МПК) активного антибиотика в моче в течение интервала дозирования.
3. Экологическая безопасность антибактериальной терапии:
 - воздействие на микробиоту желудочно-кишечного тракта и урогенитальных органов – так называемый коллатеральный, или параллельный, ущерб, существенно различающийся для разных антибиотиков;
 - селекция под действием антибиотика полирезистентных бактерий.

Антимикробная активность и резистентность

Доминирующим возбудителем острого неосложненного цистита является *E. coli*, на долю которой приходится от 70 до 90% всех случаев заболевания; при осложненном цистите, при котором имеются предрасполагающие факторы (сахарный диабет, мочекаменная болезнь, врожденные или приобретенные аномалии или обструкция мочевыводящих путей, уретральный катетер), и рецидивирующем цистите увеличивается вклад других энтеробактерий (*K. pneumoniae*, *Proteus* spp.) и энтерококков [4, 18–21].

Если в отношении *E. coli* природная активность рекомендованных антибиотиков примерно одинакова, то относительно *Enterococcus faecalis* некоторые антибиотики обладают крайне низкой природной активностью либо не действуют вообще. В частности, энтерококки природно устойчивы к антибиотикам цефалоспоринового ряда. У фосфомицина трометамола природная активность против *E. faecalis* крайне низкая, и, по данным Европейской организации по микробиологическому тестированию EUCAST, МПК фосфомицина в отношении практически

всех штаммов энтерококков находятся в диапазоне нечувствительности, то есть >4 мг/л со значением МПК₅₀=32 мг/л, в то время для нитрофурантоина 98% значений МПК находятся в диапазоне чувствительности – менее эпидемиологического порога отсечения в 32 мг/л [22].

В отношении основного возбудителя цистита *E. coli* также можно обнаружить определенные различия в уровне активности антибиотиков 1-й линии. Так, в последнем исследовании чувствительности российских уропатогенных штаммов *E. coli* приводятся значения МПК для нитрофурантоина, фуразидина и фосфомицина (табл. 2) [3]. Из представленных данных видно, что значения МПК₅₀ для фуразидина и фосфомицина одинаковые (1 мг/л), а значения МПК₉₀ для фуразидина ниже (2 и 8 мг/л), что свидетельствует о потенциально более высокой эрадикационной (и, соответственно, терапевтической) способности фуразидина по сравнению с фосфомицином. Интересно, что активность фуразидина против *E. coli* оказалась выше, чем активность нитрофурантоина: значения МПК₅₀ составили 1 и 16 мг/л, а МПК₉₀ – 2 и 32 мг/л соответственно. Таким образом, среди нитрофуранов фуразидин имеет определенные преимущества перед нитрофурантоином, причем активность фуразидина *in vitro* против *E. coli* сопоставима с таковой парентеральных антибиотиков – аминогликозидов и карбапенемов.

Актуальные данные по текущей резистентности *E. coli* к антимикробным препаратам представлены на рис. 1 [3, 4]. Наименьшее число резистентных уропатогенных штаммов *E. coli* наблюдается к двум антибиотикам – нитрофурантоину и фосфомицину, что обосновывает их включение в средства 1-й линии терапии. Для этих антибиотиков уровень устойчивости составляет <5%, что считается очень хорошим показателем, особенно по сравнению с другими препаратами: к примеру, устойчивость кишечной палочки к цефиксиму составляет от 17 до 31%, что выглядит тревожным сигналом для антибиотика 2-й линии терапии, учитывая, что популяционный эпидемиологический порог отсечения (максимальный уровень устойчивости, при котором антибиотик может быть рекомендован для эмпирической терапии в амбулаторной практике) составляет 20%. Разноречивые данные получены в 2 исследованиях и для амоксициллина/клавуланата (разброс устойчивости составил от 12 до 43%), но это не столь важно, поскольку в настоящее время он не рекомендован для лечения цистита. Устойчивость кишечной палочки к фторхинолонам и ко-тримоксазолу в РФ превышает 20%, что объясняет исключение этих антибактериальных препаратов из рекомендаций по лечению цистита.

На основании результатов исследований, выполненных в 1998–2017 гг., нами проанализирована динамика устойчивости *E. coli* к различным антибиотикам в РФ [4]. В течение указанного периода устойчивость кишечной палочки к фторхинолонам увеличилась с 2 до 36%, также в несколько раз увеличилась ее устойчивость к цефалоспорином и амоксициллину/клавуланату. Стабильно низкие цифры устойчивости сохраняются только к нитрофуранам и фосфомицину.

Особый интерес вызывает «феномен» нитрофуранов, уровень устойчивости к которым кишечной палочки и энтерококков за 60 лет применения в медицине существенно не изменился. Это в действительности уникальное явление в антимикробной терапии, другие такие примеры найти сложно. В качестве возможного объяснения этого явления можно привести несколько обоснований.

1. В микробной клетке нитрофураны имеют не 1, как все другие антибиотики, а 2 мишени, что, наряду с быстрым бактерицидным действием, затрудняет формирование устойчивости у микроорганизмов, так как

для развития резистентности необходимы 2 практически одновременные мутации, что представляется маловероятным событием.

2. Нитрофураны практически не применяют в сельском хозяйстве и агроиндустрии (животноводство, птицеводство, рыбоводство) в качестве промоторов роста. Это служит важным обоснованием, поскольку применение антибиотиков у животных и птиц является самостоятельным фактором, провоцирующим формирование устойчивости кишечных микроорганизмов, в том числе *E. coli*, поскольку экспозиция антибиотиков в этом случае практически постоянная, к тому же в субтерапевтических дозах. Рост устойчивости в популяции кишечной палочки к фторхинолонам, аминогликозидам и цефалоспорином связывают с интенсивным использованием этих антибиотиков в агроиндустрии [23].
3. Особенностью фармакокинетики нитрофуранов является их быстрая экскреция исключительно с мочой с минимальным проникновением в другие ткани и жидкости организма. С этим связано отсутствие, по сравнению с другими антибиотиками (например, фторхинолонами, цефалоспорином, фосфомицином), коллатерального повреждающего воздействия на микрофлору других экосистем (дыхательной, кожной, генитальной), а фуразидин по причине своей высокой биодоступности еще и не влияет на кишечную микробиоту. Отсутствие контакта антибиотика с микроорганизмами других экосистем снижает риск формирования устойчивости.
4. Область применения нитрофуранов в медицине ограничена исключительно ИМВП (некоторые неадсорбируемые нитрофураны также применяют для лечения кишечных инфекций), что снижает объем их потенциального использования, а соответственно, и риск развития резистентности.

Фармакокинетика

Все рекомендованные для лечения цистита антибиотики характеризуются хорошей фармакокинетикой и создают в моче терапевтические концентрации, превышающие значения МПК для *E. coli*. Однако определенные различия между антибиотиками все же можно указать. Так, самый активный среди нитрофуранов – препарат фуразидин – выпускается в двух лекарственных формах: стандартные таблетки фуразидина (Фурагин, АО «Олайнфарм», Латвия) и капсулы, содержащие калиевую соль фуразидина с магния карбонатом основным (Фурамаг, АО «Олайнфарм», Латвия). Калиевая соль фуразидина существенно лучше всасывается при приеме внутрь, а магния карбонат основной не дает фуразидину калия превратиться в кислой среде желудка в плохо растворимый фуразидин. В результате биодоступность фуразидина при приеме Фурамага примерно в 2 раза превышает таковую при приеме обычных таблеток Фурагина [24]. При этом, в отличие от Фурагина, при приеме которого концентрации в моче не превышают значения МПК₉₀ для кишечной палочки (2 мг/л) в течение всего интервала дозирования, при применении Фурамага терапевтические концентрации выше МПК сохраняются на протяжении 24 ч после приема 100 мг препарата.

Экологическая безопасность антибактериальной терапии

О большом значении экологической безопасности применения антибиотиков впервые упоминается в те-

хественных документах – Резолюции экспертного совета (2014 г.) [9], Евразийских рекомендациях по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике (2016 г.) [7] и программе Стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) [8]. В них указано на возможные экологически неблагоприятные последствия антибиотикотерапии, которые необходимо учитывать при создании рекомендаций по выбору антибиотиков для лечения различных инфекций наряду с природной антимикробной активностью и состоянием антибиотикорезистентности.

Проблема экологической безопасности применения антибиотиков детально обсуждена в работе, опубликованной в 2021 г. [25]. К экологически неблагоприятным последствиям антибиотикотерапии относят:

- изменение микробиоты желудочно-кишечного тракта, нижних МВП, влагалища, кожи, верхних дыхательных путей;
- мутации микроорганизмов с формированием устойчивости к антибиотикам, селекция антибиотикорезистентных штаммов бактерий;
- развитие суперинфекции, вызванной *Clostridioides difficile* (антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит);
- развитие суперинфекции МВП, вызванной полирезистентными микроорганизмами.

Важным неблагоприятным экологическим последствием антибиотикотерапии является изменение микробиома человека (прежде всего сбалансированной микробиоты кишечника), которое может сопровождаться не только формированием резистентности, но и существенными нарушениями обмена веществ [26, 27]. Некоторые антибиотики в большей степени приводят к нарушению баланса кишечной микрофлоры и рискам формирования резистентных штаммов, другие обладают минимальным побочным эффектом. К наиболее существенным и долго сохраняющимся изменениям микробиоты кишечника приводит применение фторхинолонов, клиндамицина, а также кларитромицина в сочетании с метронидазолом [28]. В то же время прием нитрофуранов не ведет к выраженным изменениям микробиоты кишечника по сравнению с фторхинолонами [29, 30].

Влияние антибиотиков на кишечную микрофлору также связано с биодоступностью, т.е. со степенью их абсорбции в тонкой кишке. Чем более полно всасывается антибиотик, тем меньшее его количество остается в кишечнике, и тем меньше окажется повреждающее воздействие на кишечную микробиоту. Именно поэтому оптимизированные лекарственные формы антибиотиков с более высокой биодоступностью в экологическом плане более безопасны. К примеру, биодоступность растворимой калиевой соли фуразидина в комплексе с гидрокарбонатом магния имеет биодоступность, более чем в 2 раза превышающую таковую при применении обычных таблеток фуразидина.

Повреждающее действие антибиотика на кишечную микрофлору и связанные с этим процессом формирование и селекция антибиотикорезистентных штаммов принято обозначать терминами «коллатеральное повреждение» (collateral damage), или «сопутствующий (параллельный) ущерб антибиотикотерапии». Чем шире природный спектр антибиотика, тем потенциально более выражен сопутствующий ущерб при его назначении, особенно для антибиотиков, хорошо проникающих в различные органы и ткани, в результате чего наблюдается потенциально более высокий риск формирования устойчивости различных микробов к антибиотикам. В нашей работе [25] приводятся обоснованные

Таблица 3. Рекомендации экспертов ВОЗ AWaRe по приоритетности выбора антибиотиков с позиции экологической безопасности (в сокращении, приведены только антибиотики, рекомендуемые для лечения ИМВП) [35]

Table 3. AWaRe Recommendations of WHO experts on the priority of choosing antibiotics from the standpoint of environmental safety (in abbreviations, only antibiotics recommended for the treatment of UTI are given) [35]

Группа AWaRe	Антибиотики
ACCESS (эффективность + экологическая безопасность)	Нитрофурантоин Фуразидин
WATCH (эффективность ± сопутствующий ущерб)	Цефалоспорины II–III поколения: • цефиксим • цефотаксим • цефтриаксон • цефуросим Фосфомицина трометамол Фторхинолоны: • левофлоксацин • офлоксацин • ципрофлоксацин Карбапенемы: • биапенем • дорипенем • имипенем • меропенем • эртапенем
RESERVE (эффективность + высокая вероятность сопутствующего ущерба)	Азтреонам Колистин Полимиксин В Фосфомицин внутривенно

данные о том, что из всех антибиотиков, рекомендованных для лечения цистита, наименьший сопутствующий ущерб будет при назначении нитрофуранов, более выраженный – при использовании фосфомицина трометамола, цефалоспоринов, фторхинолонов.

В идеальном случае антибиотик должен иметь спектр действия не широкий, а достаточный для киллинга наиболее актуальных возбудителей инфекции. То есть при выборе антибиотика в амбулаторной практике для лечения нетяжелых инфекций должен доминировать принцип «минимальной достаточности» спектра антимикробной активности, когда при прочих равных условиях следует отдавать предпочтение антибиотикам с более узким спектром, что впервые обосновано в отечественных рекомендациях [7].

Концепция коллатерального повреждения, или сопутствующего ущерба антибактериальной терапии, при лечении инфекций нижних МВП впервые указана в практических рекомендациях 2010 г. [31] и нашла отражение в последующих урологических документах [14, 15, 32].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) также акцентируют внимание врачей на принципе «минимальной достаточности» при проведении антибактериальной терапии для снижения риска сопутствующего ущерба, причем эта характеристика антибиотика является приоритетной в распределении препаратов на группы 1 и 2-й линий терапии. В документах ВОЗ 2017 и 2019 г. [33, 34]

и новом документе 2021 г. [35] приводятся 3 группы антибиотиков по приоритету выбора:

- группа ACCESS («доступные» антибиотики) – приоритетный выбор, минимальный сопутствующий ущерб;
- группа WATCH («контролируемые» антибиотики) – 2-я линия терапии, возможен сопутствующий ущерб;
- группа RESERVE («резервные» антибиотики) – выраженный сопутствующий ущерб, должны назначаться при отсутствии иной альтернативы лечения.

Сходные подходы к ранжированию антибиотиков по приоритету выбора в зависимости от их экологической безопасности приводятся и в российском документе 2016 г. [7], где в качестве обоснования включения антибиотика в 1-ю линию терапии или группу ACCESS приводятся 3 позиции:

- 1) минимальная достаточность спектра антимикробной активности (при ОЦ это *E. coli*, при рецидивирующем цистите – также и другие энтеробактерии и *E. faecalis*);
- 2) экологическая безопасность антибиотика;
- 3) отсутствие токсических эффектов.

При лечении цистита при равной клинической эффективности различных антибиотиков нитрофураны в наибольшей степени соответствуют этим критериям. Из антибиотиков для лечения ИМВП в группу приоритетного выбора ACCESS эксперты ВОЗ включили только нитрофурантоин и фуразидин, тогда как фосфомицина трометамол, цефалоспорины III поколения и фторхинолоны отнесены к группе WATCH (табл. 3).

Заключение

Последние европейские, американские и российские рекомендации по антибактериальной терапии ОЦ свидетельствуют о достигнутом консенсусе экспертов в вопросах выбора антибиотиков и тактики их применения, чему в немалой степени способствовали сходные тенденции распространения антибиотикорезистентности во всех регионах мира среди наиболее актуальных уропатогенов. С позиции клинической фармакологии современные рекомендации обоснованы особенностью фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков.

В настоящее время эксперты также подчеркивают важность проблемы экологической безопасности антибактериальной терапии, которая становится определяющей в рекомендациях по включению антибиотика в средства первой линии терапии. Рекомендации ВОЗ по ранжированию антибиотиков AWaRe (Access, Watch, Reserve) подразумевают приоритетность выбора врачами препаратов, включенных в группу Access, характеризующихся экологической безопасностью. Среди антибиотиков, рекомендованных для лечения цистита, в группу Access экспертами ВОЗ включены только нитрофураны – нитрофурантоин и фуразидин. Экологическая безопасность антимикробной терапии является важным компонентом сдерживания антибиотикорезистентности на глобальном и локальном уровнях.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АМР – антимикробная резистентность
 БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ИМВП – инфекции мочевыводящих путей
 МВП – мочевыводящие пути

МПК – минимальная подавляющая концентрация
 ОЦ – острый цистит
 EAU (European Association of Urology) – Европейская ассоциация урологов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
- Li X, Fan H, Zi H, et al. Global and Regional Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in Urinary Tract Infections in 2019. *J Clin Med*. 2022;11(10):2817. DOI:10.3390/jcm11102817
- Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):134-46 [Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study «DARMIS-2018». *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):134-46 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmac.2019.2.134-146
- Rafalskiy V, Pushkar D, Yakovlev S, et al. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:188-94. DOI:10.1016/j.jgar.2019.09.008
- Taich L, Zhao H, Cordero C, Anger JT. New paradigms in the management of recurrent urinary tract infections. *Curr Opin Urol*. 2020;30(6):833-7. DOI:10.1097/MOU.0000000000000823
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096. DOI:10.1136/bmj.c2096
- Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Пре100 Принт, 2016. Режим доступа: http://antimicrob.net/wp-content/uploads/strategy_201672-1.pdf. Ссылка активна на 26.07.2022 [Strategiia i taktika ratsional'nogo primeneniia antimikrobnikh sredstv v ambulatornoi praktike: Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. SV Iakovleva, SV Sidorenko, VV Rafal'skogo, TV Spichak. Moscow: Pre100 Print, 2016. Available at: http://antimicrob.net/wp-content/uploads/strategy_201672-1.pdf. Accessed: 26.07.2022 (in Russian)].
- Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Перо, 2018. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=2880>. Ссылка активна на 26.07.2022 [Programma SKAT (Strategiia Kontrolia Antimikrobnoi Terapii) pri okazanii stacionarnoi meditsinskoi pomoshchi. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. SV Iakovleva, NI Briko, SV Sidorenko, DN Protsenko. Moscow: «Pero», 2018. Available at: <http://nasci.ru/?id=2880>. Accessed: 26.07.2022 (in Russian)].
- Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность как угроза национальной безопасности: фокус на мероприятия в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Резолюция. *Вестник практического врача*. 2014;3:8-13 [Iakovlev SV, Sidorenko SV, Rafal'skii VV. Antibiotikorezistentnost' kak ugroza natsional'noi bezopasnosti: fokus na meropriiatiia v ambulatorno-poliklinicheskom zvene zdravookhraneniia. Rezoliutsiia. *Vestnik prakticheskogo vracha*. 2014;3:8-13 (in Russian)].
- WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf. Accessed: 26.07.2022.
- ECDC/EMEA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. Stockholm, 2009. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf. Accessed: 26.07.2022. DOI:10.2900/2518
- Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. №2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>. Ссылка активна на 26.07.2022 [Rasporiazhenie Pravitel'stva RF ot 25 sentiabria 2017 g. N2045-r "Strategiia preduprezhdeniia rasprostraneniia antimikrobnoi rezistentnosti v Rossiiskoi Federatsii na period do 2030 goda". Available at: <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvED7AhpLF3ywRRFpp.pdf>. Accessed: 26.07.2022 (in Russian)].
- Naber KG, Bjerklund-Johansen TE, Bishop MC, et al. and the Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology, 2006. Available at: <http://antibiotic.ru.net/files/pdf/metod/urology-eau.pdf?ysclid=l6yrfcdet1226530553>. Accessed: 26.07.2022.
- Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on urological infections. European association of Urology, 2011. Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-3/17471-urologicheskii_infekcii_2011.pdf. Accessed: 26.07.2022.
- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. EAU Guidelines on urological infections. European association of Urology, 2022. Available at: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2022.pdf>. Accessed: 26.07.2022.
- Цистит бактериальный у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14_2. Ссылка активна на 26.07.2022 [Bacterial cystitis in adults. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/14_2. Accessed: 26.07.2022 (in Russian)].
- Wagenlehner F, Nicolle L, Bartoletti R, et al. A global perspective on improving patient care in uncomplicated urinary tract infection: expert consensus and practical guidance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;28:18-29. DOI:10.1016/j.jgar.2021.11.008
- Strachounski LS, Rafalski VV. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicentre studies, UTIAP-1 and UTIAP-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(Suppl. 1):S4-9. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2006.05.015
- Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Бабкин П.А., и др. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России. *Урология*. 2006;5:34-37 [Rafal'skii VV, Strachunskii LS, Babkin PA, et al. Resistance of causative agents of uncomplicated urinary tract infections in Russia. *Urologiia*. 2006;5:34-37 (in Russian)].
- Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(5):407-13. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012
- Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты иссле-

- дования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(4):280-303 [Palagin S, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, et al. Current state of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: "DARMIS" Study (2010–2011). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;14(4):280-303 (in Russian)].
22. MIC and zone diameter distributions and ECOFFs. Available at: https://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/ Accessed: 26.07.2022.
23. MARAN 2009. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2009. Available at: <http://edepot.wur.nl/165958>. Accessed: 26.07.2022.
24. Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов Фурамаг и Фурагин. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2004;6(1):34 [Ramenskaia GV. Izuchenie sravnitel'noi farmakokinetiki preparatov furamag i furagin. *Infektsii i antimikrobnaya terapiia*. 2004;6(1):34 (in Russian)].
25. Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. *Урология*. 2021;4:97-105 [Yakovlev SV, Suvorova MP. Rationale for the choice of an antibiotic for urinary tract infections with an emphasis on the environmental safety of therapy. *Urologiia*. 2021;4:97-105 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.4.97-105
26. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1470-6. DOI:10.1053/j.gastro.2014.03.001
27. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(4):435-54. DOI:10.1586/eri.10.14
28. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota – a systematic review. *J Infect*. 2019;79(6):471-89. DOI:10.1016/j.jinf.2019.10.008
29. Vervoort J, Xavier BB, Stewardson A, et al. Metagenomic analysis of the impact of nitrofurantoin treatment on the human faecal microbiota. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):1989-92. DOI:10.1093/jac/dkv062
30. Stewardson AJ, Gaia N, François P, et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(4):344.e1-11. DOI:10.1016/j.cmi.2014.11.016
31. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20. DOI:10.1093/cid/ciq257
32. Anger J, Lee U, Ackerman AL, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2019;202(2):282-9. DOI:10.1097/JU.000000000000296
33. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259481/9789241210157-eng.pdf;jsessionid=B30EB53483079A0031CFAC1708FE542E?sequence=1>. Accessed: 26.07.2022.
34. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957>. Accessed: 26.07.2022.
35. 2021 AWaRe classification. WHO access, watch, reserve, classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. Accessed: 26.07.2022.

Статья поступила в редакцию/The article received: 08.07.2022



OMNIDOCTOR.RU