

Глава 17. Нитрофураны

Класс нитрофуранов включает синтетические препараты, обладающие бактерицидным действием, первые из которых были созданы еще в 40-х гг. прошлого века. Имея сходство по химической структуре и микробиологической активности, нитрофураны отличаются по некоторым другим свойствам, в частности по фармакокинетике и токсичности, и имеют различные показания к применению. В последние десятилетия, в связи с появлением многих новых более эффективных и безопасных классов антибиотиков, применение нитрофуранов сократилось. Клиническое значение сохраняют такие препараты, как **нитрофурантонин**, **фуразидин** (при инфекциях МВП), **нифуроксазид** (при инфекциях ЖКТ), **нифурател**, **фуразолидон** (при лямблиозе и трихомониазе) и **нитрофурал** (как антисептик) (табл. 47).

Антибактериальный эффект нитрофуранов складывается из нескольких механизмов: нарушение синтеза белка в микробной клетке и других биохимических процессов в микробной клетке, активация перекисного окисления, деструкция цитоплазматической мембранны микроорганизмов. Нитрофураны обладают широким спектром активности, который включает бактерии, вирусы, простейшие, и способны действовать на штаммы, устойчивые к некоторым антибиотикам. К нитрофуранам редко развивается вторичная резистентность микроорганизмов.

17.1. ОБЩИЕ СВОЙСТВА

Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — чаще всего тошнота и рвота, поэтому нитрофураны следует принимать во время или после еды.
- ◆ Гепатотоксичность — холестаз, желтуха, гепатит, цирроз (прогноз, как правило, благоприятный, но восстановление функции печени может занимать несколько месяцев).
- ◆ Гематотоксичность — острая гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в эритроцитах), в редких случаях — мегалобластная анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, лейкопения.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, нистагм, внутриструпная гипертензия; периферические нейропатии, которые проявляются парестезиями и дизестезиями опорных поверхностей, мышечной слабостью, распространяющейся от периферии к центру (обусловлены прямым токсическим действием самих нитрофуранов или их метаболитов либо активацией перекисного окисления). Прогноз зависит от степени поражений. *Факторы риска:* почечная недостаточность, длительный прием (более 1,5 мес.).
- ◆ Реакции гиперчувствительности — чаще макулопапулезная сыпь, кожный зуд, реже отек Квинке, крапивница, лихорадка, эксфолиативные

дерматиты, «волчаночноподобный» синдром. У больных бронхиальной астмой возможно обострение.

- ◆ Легочные реакции — описаны при приеме нитрофурантоина:
 - острые (90%) — отек легких, бронхоспазм; в легких может наблюдаться лobarная инфильтрация, альвеолярная и плевральная экссудация, интерстициальное воспаление, васкулиты; одновременно могут отмечаться сыпь, зуд, дискомфорт в груди (отражают особую форму гиперчувствительности к препарату и обычно проходят после его отмены);
 - хронические (10%) — пневмониты, сопровождающиеся затруднением дыхания, лихорадкой, эозинофилией; чаще отмечаются у женщин старше 60 лет при длительном приеме. Отмена препарата ведет к очень медленному восстановлению структуры и функции легких, однако описаны случаи необратимых легочных изменений, закончившиеся летальным исходом. Эффективность глюокортикоидов клинически не доказана.
- ◆ Дисульфирамоподобный эффект (при приеме алкогольных напитков) — характерен для фуразолидона.

Противопоказания

- ◆ Беременность.
- ◆ Возраст до 1 мес.
- ◆ Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- ◆ Тяжелая патология печени (фуразолидон).
- ◆ Почечная недостаточность (нитрофурантоин, фуразидин).

17.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

НИТРОФУРАНТОИН

Спектр активности

Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (кроме MRSA), энтерококки.

Грам(−) палочки: *E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры и др.

Устойчивы анаэробы, *P. aeruginosa*, серрации, ацинетобактеры.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ (биодоступность около 100%). Создает низкие концентрации в сыворотке крови, поскольку быстро метаболизируется в печени и в тканях. Терапевтические концентрации, превышающие МПК для чувствительных патогенов, создаются только в моче (30–40% от принятой дозы). В мочу препарат элиминируется путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При кислой реакции мочи его эффект усиливается, а при щелочной — ослабляется. $T_{1/2}$ — около 1 ч. При почечной недостаточности экскреция нитрофурантоина ослабляется пропорционально снижению клубочковой фильтрации и терапевтические концентрации в моче не создаются. В то же время уровни его в крови могут возрастать, что повышает риск токсического действия. Поэтому при клубочковой фильтрации меньше 40 мл/мин препарат противопоказан.

Показания

- Инфекции нижних отделов МВП: острый цистит, супрессивная терапия хронических инфекций.
- Профилактика инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря.

Предупреждение

Нельзя назначать при остром пиелонефрите, так как препарат не создает терапевтической концентрации в ткани почек.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — по 0,05–0,1 г каждые 6 ч во время или после еды, для длительной супрессивной терапии — 0,05–0,1 г/сут.

Дети старше 1 мес.

Внутрь — 5–7 мг/кг массы тела/сут в 4 приема во время или после еды.

ФУРАЗИДИН

Выпускается в виде обычного фуразидина (слабой кислоты) и его калиевой соли, которая обладает улучшенными микробиологическими и фармакокинетическими свойствами и профилем переносимости. Именно фуразидину калия в последнее время отдается предпочтение при клиническом использовании.

Спектр активности

См. Нитрофурантоин.

Фуразидин калия более активен, чем нитрофурантоин, в отношении *E. coli*, *P. mirabilis*, *Staphylococcus* spp., *E. faecalis*.

Фармакокинетика

При приеме внутрь фуразидин калия имеет более высокую биодоступность, чем обычный фуразидин. Относительно равномерно распределяется в организме. Концентрации, создаваемые в желчи и моче, в несколько раз выше, чем в крови. Причем терапевтические концентрации в моче после приема фуразидина калия сохраняются дольше, чем после приема обычного фуразидина. Высокие уровни препарата отмечаются в лимфе (при этом задерживается распространение инфекции по лимфатическим путям). Концентрация в слюне составляет 30% от концентрации в крови. Метаболизируется менее 10% препарата, при нарушении функции почек интенсивность метаболизма возрастает. Выделение осуществляется почками, преимущественно (85%) путем канальцевой секреции; частично подвергается обратной реабсорбции в канальцах. При кислой реакции мочи процесс реабсорбции усиливается, при щелочной — ослабляется, что способствует выведению препарата.

Показания, предупреждения

См. Нитрофурантоин.

Не рекомендуется во время лечения назначать ЛС, способные «подкислять» мочу (например, аскорбиновую кислоту), поскольку в этих условиях может усиливаться канальцевая реабсорбция фуразидина с повышением риска развития нежелательных реакций.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — по 0,05–0,1 г 3 раза в день.

Дети

Внутрь — фуразидин калия не более 5 мг/кг массы тела/сут в 3 приема; фуразидин 5–7,5 мг/кг массы тела/сут в 3 приема.

НИФУРАТЕЛ**Отличия от нитрофуранттоина:**

- ◆ действует на простейшие (трихомонады, лямблии) и грибы *Candida*;
- ◆ образует активные метаболиты;
- ◆ концентрации интактного препарата в моче низкие;
- ◆ более длительный $T_{1/2}$ (3 ч);
- ◆ менее токсичен, лучше переносится (наиболее характерны нежелательные реакции со стороны ЖКТ и кожи).

Показания

- ◆ Инфекции ЖКТ — острая инфекционная диарея, энтероколит.
- ◆ Лямблиз.
- ◆ Кишечный амебиаз.
- ◆ Трихомонадный вульвовагинит.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — по 0,2–0,4 г каждые 8–12 ч.

Дети

Внутрь — 10–20 мг/кг массы тела/сут в 2–3 приема.

ФУРАЗОЛИДОН

Действует преимущественно на грамотрицательные бактерии, а также на лямблии и трихомонады. В отличие от нитрофуранттоина не создает терапевтических концентраций в моче. Метаболизируется в печени. Высокие концентрации препарата отмечаются в просвете кишечника.

Ранее широко использовался при бактериальных кишечных инфекциях, особенно у детей. В настоящее время применяется только при лямблизе в качестве препарата резерва.

При совместном применении с алкоголем может вызывать дисульфирамоподобную реакцию.

Фуразолидон ингибирует МАО, поэтому при сочетании с другими ингибиторами МАО, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами или пищевыми продуктами, содержащими тирамин (сыр, красное вино), возникает риск развития гипертонического криза.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — по 0,1 г каждые 6 ч после еды.

Дети

Внутрь — 6–7 мг/кг массы тела/сут в 4 приема после еды.

НИФУРОКСАЗИД

По спектру активности близок к нитрофуранттоину. Практически не всасывается в ЖКТ. Не оказывает отрицательного влияния на нормальную микрофлору кишечника.

Применяется при кишечных инфекциях (острая инфекционная диарея, энтероколит).

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,2 г каждые 6 ч.

Дети

Внутрь: от 1 мес. до 2,5 лет — по 0,1 г каждые 8–12 ч, старше 2,5 лет — по 0,2 г каждые 8 ч.

Таблица 47

Препараты нитрофуранов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Нитрофурантоин	<i>Фурадонин, Фурадонин Авексима, Фурадонин-ЛекТ</i>	Таблетки по 0,03 г (для детей), 0,05 г и 0,1 г
Фуразидин	<i>Урофурагин, Фурагин, Фурагин-Актифур, Фурагин-ЛекТ, Фурагин-СЗ, Фуразидин</i>	Таблетки по 0,05 г
Фуразидин калия	<i>Фурамаг, Фурасол</i>	Капсулы по 0,05 г и 0,025 г; пакетики по 0,1 г порошка для приготовления раствора для местного и наружного применения
Нифурател	<i>Макмирор</i>	Таблетки по 0,2 г
Фуразолидон	<i>Фуразолидон</i>	Таблетки по 0,05 г; гранулы для приготовления суспензии
Нифуроксазид	<i>Адисорд, Мирофурил, Стандиар, Экофурил, Энтерофурил, Эрсефурил</i>	Таблетки по 0,2 г; суспензия 4%