

ЗАСТОСУВАННЯ ФУРАЗИДИНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ІНСУЛІННЕЗАЛЕЖНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

І.І. Лапчинська, А.Є. Громова, К.В. Матвєєв

Українська військово-медична академія, Київ

Резюме. Результати проведених досліджень свідчать, що застосування Фурамагу при комплексному лікуванні хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет з загостренням хронічного пієлонефриту (по 100 мг тричі на добу протягом перших 7 днів у поєднанні з ципрофлоксацином в дозі 400 мг 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно впродовж 2 тиж) підвищує ефективність лікування і не має побічних ефектів.

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, фуразидин, Фурамаг, інсуліннезалежний цукровий діабет, лейкоцитурія, бактеріурія.

ПРИМЕНЕНИЕ ФУРАЗИДИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

И.И. Лапчинская, А.Е. Громова, К.В. Матвеев

Резюме. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение Фурамага при комплексном лечении больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с обострением хронического пиелонефрита (по 100 мг трижды в день на протяжении первых 7 дней в сочетании с ципрофлоксацином в дозе 400 мг в сутки внутривенно капельно на протяжении 2 нед) повышает эффективность лечения и не имеет побочных эффектов.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, фуразидин, Фурамаг, инсулиннезависимый сахарный диабет, лейкоцитурия, бактериурия.

APPLICATION OF FURAZIDINE IN COMPLEX THERAPY OF ACTIVE CHRONIC PYELONEPHRITIS IN PATIENTS WITH NON-INSULINDEPENDENT DIABETES MELLITUS

I.I. Lapchynska, A.E. Gromova, K.V. Matveev

Summary. The results of conducted study evidenced that application of Furamag in complex treatment of patients with non-insulindependent diabetes mellitus with active chronic pyelonephritis (100 mg three times per day during first 7 days with ciprofloxacin in dose 400 mg per day once a day intravenously during 2 weeks) increases the effectiveness of treatment and has no adverse reactions.

Key words: chronic pyelonephritis, furazidone, Furamag, non-insulindependent diabetes mellitus, leukocyturia, bacteriuria.

Адреса для листування:

Лапчинська Інна Ігорівна,
010016, Київ, вул. Госпітальна, 18
Українська військово-медична академія МО України,
кафедра військової терапії

ВСТУП

В останній час інфекціям сечових шляхів у хворих на цукровий діабет (ЦД) приділяється значна увага внаслідок швидкого зростання кількості пацієнтів з ЦД, особливо інсуліннезалежним (ІНЦД), яка за прогнозом вчених до 2025 р. збільшиться у розвинутих країнах на 51%, а в країнах, що розвиваються — на 170% [5, 6]. За результатами ряду проспективних епідеміологічних досліджень виявлена достовірно вища частота інфікування сечової системи у жінок із ЦД (у 5,2% випадку), ніж у таких без ЦД (у 2,1%), однак така залежність у чоловіків не встановлена [5–7]. За даними аутопсії, пієлонефрит виявляють значно частіше у пацієнтів із ЦД (у 6,8% випадку), ніж без нього (у 1,6%) [2, 5].

Раніше вважали, що структура уропатогенів у хворих на ЦД подібна до такої у хворих без діабету. Однак результати проведених в 80–90-х рр. минулого століття рандомізованих багатоцентрових

досліджень свідчать про суттєво меншу частоту виявлення *E. coli* у хворих з ЦД [5–7]. У хворих на ЦД частіше, ніж у пацієнтів без нього, інфекції сечових шляхів викликають *S. agalactiae*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* (останній збудник превалює у пацієнтів з емфізематозним пієлонефритом) [5–7], а наявність у хворого ЦД є важливим фактором ризику появи мультирезистентних уропатогенів [6].

У якості факторів ризику розвитку інфекцій сечових шляхів у хворих на ЦД є неадекватний контроль рівня глікемії; тривалість ЦД; наявність периферичної нейропатії, діабетичної мікроангіопатії та протеїнурії; рецидиви вагініту; анатомічні і функціональні порушення сечової системи, що асоціюються з ЦД; порушення функції лейкоцитів, зумовлені гіперглікемією; імунна дисфункція; зниження антибактеріальної функції сечі і підвищення адгезії бактерій до уроепітеліальних клітин [2].

Нажаль, лікування інфекцій нирок і сечових шляхів успішне далеко не у всіх хворих на ЦД, а рецидивуючий перебіг має місце у 30–50% пацієнтів [2, 5–7]. Таким пацієнтам необхідно проводити повторні курси антибактеріальної терапії, що призводить до порушення мікробіоценозу порожнин організму, появи антибіотикорезистентних штамів збудників, зміни етіологічного фактора з більшим набором факторів агресії, появи мікст-інфекції.

У зв'язку з вищевикладеним, ми звернули увагу на препарат Фурамаг (фуразидин) (Olain Farm, Латвія) із групи нітрофуранових; незважаючи на те, що препарати цієї групи застосовують у клінічній практиці давно, чутливість до них збудників різних таксономічних груп залишається високою [1]. Повільний розвиток резистентності мікроорганізмів, у тому числі *Staphylococcus spp.*, до Фурамагу вигідно відрізняє його від інших антибіотиків [1].

Препарат Фурамаг, розроблений в Інституті органічного синтезу (Латвія), є комбінацією фуразидину розчинного і магнію карбонату основного (1:1) у поєднанні з тальком. Завдяки сполученню фуразидину з карбонатом магнію препарат не розпадається в кислому середовищі шлунка, що підвищує його абсорбцію із травного тракту і знижує токсичність [1]. Концентрація Фурамагу в сечі втричі більша, ніж після прийому звичайного фуразидину, що дозволяє знизити дозу лікарського засобу. Фурамаг не змінює рН сечі, що забезпечує його підвищену концентрацію в цьому середовищі; при пероральному застосуванні максимальна концентрація препарату в крові зберігається від 3 до 8 год. У сечу Фурамаг потрапляє через 3–4 год і через 24 год повністю виводиться з організму. Тривалість збереження максимальної концентрації препарату в сечі втричі перевищує таку після прийому фуразидину [1]. У разі дотримання рекомендованої схеми прийому Фурамагу (по 2 капсули (100 мг) тричі на добу) протягом 10–14 днів у тканині нирок і сечі зберігається постійна концентрація препарату, яка перевищує рівень бактеріостатичної.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 50 пацієнтів з хронічним пієлонефритом на фоні ІНЦД (15 жінок та 35 чоловіків віком від 32 до 59 років), що лікувалися у Головному клінічному військовому госпіталі МО України. Усі пацієнти отримували гліквідон в дозі 30–60 мг/добу і перебіг ЦД був в стадії субкомпенсації за рівнем глікемії. 25 пацієнтів (основна група) отримували ципрофлоксацин в дозі 400 мг 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно у поєднанні з пероральним прийомом Фурамагу в дозі 100 мг (2 капсули) тричі на добу впродовж 7 днів, а в подальшому — тільки Фурамаг у тій же дозі ще протягом тижня; 25 хворих (група порівняння) лікували ципрофлоксацином (400 мг 1 раз на добу внутрішньовенно

крапельно протягом тижня, потім перорально по 500 мг двічі на добу протягом ще 7 днів). За наявності вираженого синдрому інтоксикації (8 хворих основної групи і 7 пацієнтів групи порівняння) в схему лікування включали реополіглюкін (по 200 мл внутрішньовенно крапельно через день № 5) у поєднанні з 5 мл 2,4% розчину амінофіліну з метою поліпшення мікроциркуляції в нирках. З цією ж метою усі хворі отримували пентоксифілін по 300 мг/доба внутрішньо протягом 2 тижнів. За віком, статтю та вихідними клініко-лабораторними параметрами пацієнти групи порівняння достовірно не відрізнялися від таких основної групи.

Діагноз хронічного пієлонефриту усім пацієнтам верифікували за результатами комплексного клінічного, лабораторного, рентгенологічного та мікробіологічного обстеження. Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили загальноприйнятими мікробіологічними методами [4]. Антимікробну активність препаратів оцінювали за допомогою дискодифузійного методу у щільному живильному середовищі шляхом накладання дисків Фурамагу на чашку з культурами мікроорганізмів [3]. У хворих обох груп при УЗД-скануванні спостерігали нечіткість зовнішнього контуру нирок (втягнення, нерівномірне витончення кортикального шару нирки до 12–14 мм при нормі 17–19 мм), ущільнення контурів мисково-чашкової системи, порушення кортико-медулярної диференціації, що свідчило про наявність активного запального процесу. Жодний пацієнт не мав порушень пасажу сечі у верхніх сечових шляхах. Показаннями для призначення Фурамагу було, окрім клінічних даних, виділення з проб сечі збудника у клінічно значущих концентраціях ($>10^3$ КУО в 1 мл) та його чутливість до препарату. Критеріями виключення хворих із дослідження були: наявність в анамнезі непереносимості фторхінолонів та похідних нітрофурану, відсутність росту умовно патогенної флори в пробах сечі, рівень креатиніну крові більше 0,132 ммоль/л, лікування антибіотиками протягом останнього місяця. Усі хворі на початку лікування знаходилися в активній стадії хронічного пієлонефриту. Аналіз результатів лікування проводили на основі суб'єктивної оцінки ефективності лікування пацієнтом і лікарем, а також динаміки результатів об'єктивних досліджень: лабораторних даних, картини УЗД, посіву сечі на 5, 10 і 15 добу від початку лікування хворого.

Ефективність лікування оцінювали як «високу» за наявності швидкого (на 2–3 добу) поліпшення суб'єктивного стану хворого; нормалізації температури тіла; зникнення болю; зниження рівня лейкоцитурії, лейкоцитозу крові та ШОЕ; відсутності після проведеного лікування росту мікробної флори в пробах сечі або значенні мікробного числа нижче 10^2 КУО в 1 мл. Клінічний ефект вважали «задовільним» у випадку лише деякого поліпшення суб'єктивного та об'єктивного стану

пацієнта, а також аналізів крові та сечі на 5–6 добу терапії; мікробне число після лікування знаходилося в межах 10^2 – 10^3 КУО в 1 мл. При «незадовільному» результаті лікування стан хворих майже не поліпшувався, аналізи крові та сечі не мали позитивної динаміки; мікробне число залишалося стабільно високим або збільшувалося. Випадок зміни збудника оцінювали як високий або задовільний результат лікування залежно від мікробного числа чинника суперінфекції.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При мікробіологічному дослідженні сечі у 50 хворих виділили 129 штамів мікроорганізмів (по 2–3 штами у хворого), які були чутливі до ципрофлоксацину. Результати визначення чутливості до Фурамагу виділених із сечі досліджених пацієнтів штамів бактерій наведені у табл. 1.

Чутливість до Фурамагу виділених від хворих штамів уропатогенів

Рівень чутливості	Вид збудника і кількість штамів								
	<i>E. faecalis</i> (n=20)	<i>S. agalactiae</i> (n=16)	<i>Staphylococcus spp.</i> (n=11)	<i>S. aureus</i> (n=15)	<i>E. coli</i> (n=24)	<i>Proteus spp.</i> (n=9)	<i>K. pneumoniae</i> (n=7)	<i>Enterobacter spp.</i> (20)	<i>P. aeruginosa</i> (7)
чутливі	19	12	11	15	22	–	6	15	–
слабочутливі	–	3	–	–	1	–	–	2	–
стійкі	1	1	–	–	1	9	1	3	7

Слід відзначити, що всі штами *Staphylococcus spp.*, в тому числі *S. aureus*, були високо чутливі до Фурамагу, а також 95% штамів *E. faecalis*, 75% — *S. agalactiae*, 91% — *K. pneumoniae* та 75% — *Enterobacter spp.* (табл. 1). Це дуже важливо, оскільки саме стафіло- і стрептококи є провідними етіологічними факторами в розвитку гнійно-запальних захворювань нирок у пацієнтів з ЦД. Нечутливими до Фурамагу були всі штами *P. aeruginosa* і *Proteus spp.*

На момент госпіталізації усі пацієнти скаржилися на наявність болю у ділянці нирок, дизуричні прояви, підвищення температури тіла до 38–39° С, загальну слабкість. Практично у всіх

пацієнтів спостерігали лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ, лейкоцитурію, бактеріурію. Об'єктивно при пальпації живота визначали болючість в ділянці нирок, позитивний симптом поколювання обабічно. Після лікування у пацієнтів обох груп спостерігали позитивну динаміку — нормалізацію протеїнурії і лейкоцитурії, зникнення бактеріурії (табл. 2).

Слід відзначити хорошу переносимість призначених схем лікування: явища нудоти спостерігали у 4 (16%) пацієнтів групи порівняння і лише у 1 (4%) — основної.

Лікування ципрофлоксацином у комбінації з Фурамагом мало виражений позитивний ефект у 20 (80,0±8,2%) пацієнтів основної групи, тоді як застосування монотерапії ципрофлоксацином було високо ефективним тільки у 13 (52,2±10,2%)

Таблиця 1

пацієнтів групи порівняння ($p<0,05$). Серед збудників переважали *E. coli*, *Staphylococcus spp.*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *S. agalactiae*. УЗД-картина змінювалася недостовірно у всіх пацієнтів основної та контрольної груп.

Ефективність лікування була «задовільною» у 3 (12,0±6,6%) хворих основної групи і у 9 (36,0±9,8%) пацієнтів групи порівняння ($p<0,05$), у яких в сечі на початку лікування спостерігали ріст *E. faecalis*, *S. agalactiae*, *K. pneumoniae* та *Enterobacter spp.*, *S. aureus*, які поєднувались з *P. aeruginosa* і *Proteus spp.*

За «незадовільного» результату лікування (у 2 (8,0±5,5%) пацієнтів основної групи та у 3 (12,0±6,6%) — контрольної) зберігалася субфебрильна температура тіла з підвищенням до значень фебрильної ввечері, не спостерігали переконливої позитивної динаміки лабораторних і бактеріологічних даних. У цих пацієнтів у сечі виявили *P. aeruginosa* і *Proteus spp.*

Отримані нами результати застосування препарату Фурамаг при лікуванні пацієнтів з загостренням хронічного пієлонефриту на фоні ІНЦД дозволяють зробити висновок про його високу активність відносно основних патогенів-збудників пієлонефриту (як грампозитивних, так і

Таблиця 2

Динаміка лабораторних параметрів сечі у хворих в процесі лікування

Група хворих	Час дослідження	Лабораторні показники сечі		
		Бактеріурія (КУО в 1 мл)	Протеїнурія (г/доба)	Лейкоцитурія (в полі зору)
Основна	До лікування	$4 \times 10^6 \pm 10^6$	$0,325 \pm 0,11$	Все поле зору
	Після лікування	$2 \times 10^3 \pm 10^3$	$0,042 \pm 0,04$	6 ± 2
Порівняльна	До лікування	$4 \times 10^6 \pm 10^6$	$0,368 \pm 0,23$	Все поле зору
	Після лікування	$1,5 \times 10^4 \pm 10^4$	$0,036 \pm 0,02$	9 ± 4

грамнегативних). Застосування Фурамагу як засобу антибактеріальної терапії у пацієнтів з загостренням хронічного пієлонефриту на фоні ІНЦД є етіологічно обґрунтованим, високо-ефективним та безпечним, що дозволяє рекомендувати його як допоміжний препарат для комбінованої антибактеріальної терапії у даної категорії хворих із визначеною до нього чутливістю збудника захворювання і для подальшої антибактеріальної монотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Багдасарова І.В., Суслова Г.Д., Риков А.А. (2003) Застосування препарату Фурамаг у комплексному лікуванні пієлонефриту у дітей. Педіатрія, акушерство і гінекологія, 2: 56–58.
2. Дядьк А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. (2003) Инфекции мочевых путей у больных с сахарным диабетом. В кн.: Инфекции почек и мочевыводящих путей. Регион, Донецк, с. 209–218.
3. Инструкция по применению дисков для определения чувствительности к антибиотикам № 275 от 12.03.1995. Фармакологический комитет МОЗ Украины, 5 с.
4. Лисецьки П., Дудкевич Б. (2002) Інфекції сечової системи. Лабораторна діагностика, 4: 35–44.
5. Foxman B. (2002) Epidemiology of urinary tract infections in diabetes mellitus: incidence, morbidity and economic costs. Amer. J. Med., 113(4): 1–5.
6. Miller O., Hemphill R. (2001) Urinary tract infections and pyelonephritis in diabetes mellitus. Emerg. Med. Clin. N. Amer., 19(1): 655–674.
7. Stapleton A.E. (1997) Urinary tract infections in patients with diabetes. Amer. J. Med., 113(4): 719–731.