

Оценка клинической эффективности и безопасности препарата норфлоксацин в терапии острого цистита

Н. В. Кобелевская, П. П. Огурцов, И. А. Ласский

Среди инфекций мочевыводящих путей (ИМП), которые являются одной из наиболее частых причин обращений пациентов за амбулаторной медицинской помощью, острый цистит (ОЦ) занимает лидирующие позиции.

ОЦ относится к неосложненным инфекциям нижних мочевых путей (ИНМП) и имеет очень высокую распространенность.

В исследовании СОНАР (2005–2006 гг.) было показано, что к 18–20 годам по крайней мере один эпизод цистита развивается у 20% женщин, а с возрастом распространенность этой нозологической формы значительно возрастает. ОЦ характеризуется высокой частотой (до 50%) рецидивирования после первого эпизода. Примерно половина женщин имеют по крайней мере один эпизод ИМП в своей жизни, а 20–30% — два или более [1, 2].

Основой этиотропной терапии всех ИМП, в том числе ОЦ, является назначение антимикробных препаратов (АМП), что составляет до 15% всех назначений антибиотиков в амбулаторной практике [3].

По данным литературы этиологическим фактором неосложненных ИМП более чем в 95% случаев являются грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых до 90% приходится на долю *Escherichia coli* (*E. coli*), значительно реже выделяются *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* и др. Значение грамположительных микроорганизмов, среди которых преобладают *Staphylococcus saprophyticus*, крайне мало (3–5%). При осложненных ИМП частота выделения грамотрицательной флоры в целом уменьшается до 60%, а *E. coli* до 30%, в то время как выделение других грамотрицательных возбудителей (*Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp.), представителей грамположительной флоры (*Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp.), а также грибов (преимущественно *Candida albicans*) увеличивается [4].

При выборе АМП с целью терапии ИМП учитывается его активность в отношении основных уропатогенов, способность создавать терапевтически эффективные концентрации в моче и органах мочевыделительной системы, доказанная клиническими исследованиями эффективность и благоприятный профиль безопасности (в первую очередь отсутствие нефротоксичности).

При использовании АМП в амбулаторной практике к препаратам дополнительно предъявляются такие требования, как наличие пероральной лекарственной формы, небольшая кратность приема препарата в сутки и общая длительность лечения, что обеспечивает комплаентность пациентов [3, 4].

Кроме того, необходимо учитывать, что в последние годы накапливается все больше данных о росте резистентности к АМП штаммов уропатогенов, в том числе вызывающих внебольничные ИМП, что является поводом для переоценки места препаратов разных групп для их терапии.

Так, результаты исследований UTIAP I (1998–1999 гг.), UTIAP II (2000–2001 гг.) и UTIAP III (2004–2005 гг.), в ходе которых изучались неосложненные и осложненные внебольничные ИМП у взрослых, показали высокую частоту выделения штаммов *E. coli*, резистентных к ампициллину, ко-тримоксазолу и нефторированным хинолонам; наблюдалась высокая активность фторхинолонов, пероральных цефалоспоринов II–III поколения, нитрофурантоина и несколько более низкая амоксициллина/клавуланата [5, 6].

Исследование ДАРМИС (2010–2011 гг.), в котором также изучались неосложненные и осложненные внебольничные ИМП у детей, взрослых и беременных, показало наибольшую активность в отношении уропатогенов пероральных препаратов: фосфомицина, нитрофурантоина, цефалоспоринов III поколения и фуразидина, а среди парентеральных — меропенема, имипенема, эртапенема, амикацина, пиперациллина/тазобактама, гентамицина и цефалоспоринов III–IV поколения. Однако в сравнении с результатами предыдущих исследований было отмечено снижение активности в отношении *E. coli* ингибиторозащищенных аминопенициллинов и фторхинолонов, которые традиционно считаются «золотым стандартом» в лечении ИМП [7].

В период с 2003 по 2006 г. было проведено международное многоцентровое проспективное исследование ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis), в ходе которого изучалась антибиотикорезистентность уропатогенов у пациенток в возрасте 18–65 лет с симптомами неосложненного цистита. По полученным данным из российских центров наибольшая чувствительность *E. coli* отмечена к фосфомицину (99,3%), мециллину (97,3%), нитрофурантоину (94,7%) и ципрофлоксацину (87,4%), а самая низкая — к ампициллину (42,1%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (69,4%). В общем бактериальном спектре наибольшая чувствительность была обнаружена к фосфомицину (96,5%), нитрофурантоину (85,6%) и ципрофлоксацину (82,8%), меньшая — к ампициллину (44,3%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (70,1%) [8].

Результаты проводимых мониторинговых исследований ложатся в основу рекомендаций по вопросам диагностики, лечения и профилактики ИМП, которые в основном и определяют врачебную тактику в отношении больных с внебольничными ИМП. В настоящее время в их числе «Рекомендации по урологическим инфекциям Европейской урологической ассоциации» пересмотра 2017 г. [9] и российские федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов — 2017» [10].

Несмотря на широкий арсенал антимикробных средств, можно сказать, что в амбулаторной практике проблема рационального выбора АМП для лечения ИМП остается весьма актуальной. Улучшение результатов лечения данной категории пациентов требует проведения динамического изучения спектра и уровня антибиотикорезистентности (АБР) уропатогенов, вызывающих внебольничные ИМП, а также оценки эффективности и безопасности отдельных препаратов.

Согласно последним данным по выписке АМП амбулаторным пациентам с ОЦ в российской практике норфлоксацин занимает третье место. [11] Учитывая это, в условиях возрастания частоты выделения АБР штаммов возбудителей инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП) представляется интересным оценить текущий уровень чувствительности уропатогенов к норфлоксацину, а также клиническую эффективность и уровень безопасности короткого курса его применения при лечении ОЦ в амбулаторной практике.

Целью данной работы было оценить клиническую эффективность и уровень безопасности препарата Норбактин® (норфлоксацин) 400 мг в терапии острого неосложненного внебольничного цистита при оказании амбулаторной медицинской помощи.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов амбулаторного лечения 125 женщин в возрасте 18–50 лет (средний возраст $34 \pm 4,6$ года), обратившихся за медицинской помощью в ГБУЗ ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ за период 2016–2018 гг. (по июнь включительно), у которых по данным клинико-лабораторного обследования был диагностирован первый эпизод внебольничного неосложненного ОЦ согласно диагностическим критериям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) 2017 г. [9], при обследовании получен положительный результат культурального исследования мочи, не нуждавшихся в стационарном лечении.

Критериями не включения были: беременность, ранее перенесенные ИМП и выполненные урологические вмешательства, проводимая в течение 3 месяцев до обращения АМТ независимо от показаний, острая задержка мочи любой этиологии, непереносимость препаратов группы фторхинолонов.

В физикальном исследовании, которое проводилось по общепринятой методике, главным оценочным критерием была болезненность при пальпации в проекции мочевого пузыря.

Лабораторное исследование мочи для выявления лейкоцитурии, эритроцитурии и протеинурии проводилось на анализаторе ADVIA 1800 (Siemens, Германия). Диагностически значимыми отклонениями считались: лейкоциты > 3–6 в п/зр., эритроциты > 2–3 в п/зр., белок > 0,003 г/л.

На бактериологическое исследование направлялась средняя порция мочи. Диагностически значимым считали титр бактериурии > 10^3 КОЕ/мл [9, 10].

Исследование АБР проводилось согласно МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [12] и рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, «EUCASTv5.0») [13] на автоматическом бактериологическом анализаторе «Sensititre» (Trek Diagnostic Systems Ltd, Великобритания).

Изучена чувствительность выделенных грамотрицательных штаммов к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму, цефепиму, доксициклину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину, нитрофурантоину, фосфомицину, триметоприму/сульфаметоксазолу. Результаты оценивались как «S» — чувствительные штаммы, %; «I» — умеренно резистентные штаммы, %; «R» — резистентные штаммы, %.

Все пациентки получали препарат Норбактин® (действующее вещество норфлоксацин) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, строго после еды, запивая большим количеством воды.

После этого производилась оценка клинических симптомов заболевания, данных физикального обследования и клинического лабораторного анализа мочи на 5-й день от начала приема препарата Норбактин®. Повторное культуральное исследование мочи выполнялось через 7–10 дней после завершения курса АМТ. В качестве дополнительных критериев оценивались комплаентность пациентов и наличие побочных эффектов.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью методов описательной статистики.

Проведено сопоставление полученных результатов с данными других исследований и мнениями авторов по

вопросам эквивалентности и отличий применения норфлоксацина в терапии ОЦ при оказании амбулаторной помощи в сравнении с фосфомицином и производными нитрофурана.

Результаты

Средние сроки обращения за медицинской помощью после появления вышеуказанных отклонений были $3,5 \pm 0,5$ дня.

Основными клиническими проявлениями ОЦ у исследуемых пациенток были: дизурия — 125 (100%), боли в нижних отделах живота — 98 (78,4%) и гематурия — 48 (38,4%). Состояние пациентов расценено как удовлетворительное.

Исходные данные лабораторных исследований мочи характеризовались следующими отклонениями: лейкоцитурия выявлена у всех 125 (100%) пациенток, эритроцитурия — у 102 (81,6%), протеинурия — у 72 (57,6%).

При микробиологическом исследовании мочи наиболее часто (116, 92,8%) были выделены грамотрицательные микроорганизмы: в подавляющем большинстве случаев — это *E. coli* (104; 89,7%) и значительно реже другие представители семейства *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* (7; 6,03%) и *Proteus mirabilis* (5; 4,31%). Грамположительная микрофлора выделена у 9 пациентов (7,20% случаев) и была в основном представлена *Enterococcus faecalis* (5; 55,6%) и коагулазонегативными стафилококками (*Staphylococcus saprophyticus* — 2 (22,2%) и *Staphylococcus epidermidis* — 2 (22,2%), причем последние определялись только в составе микробных ассоциаций грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

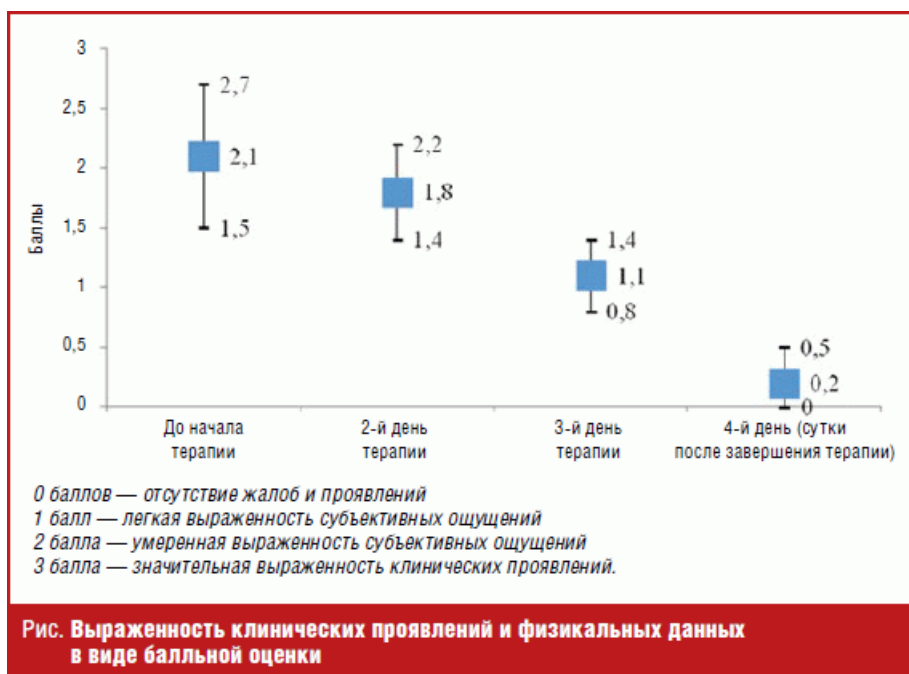
Исследование чувствительности выделенных грамотрицательных микроорганизмов показало высокую устойчивость бактерий к ампициллину (*E. coli* — 60,1%, *K. pneumoniae* — 43,3%, *Proteus mirabilis* — 37,9%), доксициклину (*E. coli* — 44,4%, *K. pneumoniae* — 27,7%, *Proteus spp.* — 21,9%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (*E. coli* — 31,1%, *K. pneumoniae* — 21,4%, *Proteus mirabilis* — 26,3%). Относительно невысокий уровень резистентности отмечен к цефуроксиму (*E. coli* — 10,8%, *K. pneumoniae* — 10,1%, *Proteus mirabilis* — 11,8%) и амоксициллину/клавуланату (*E. coli* — 3,4%, *K. pneumoniae* — 5,7%, *Proteus mirabilis* — 6,9%),

К остальным изучаемым препаратам отмечен низкий уровень резистентности в целом и отсутствие его существенного нарастания за период 3-летнего наблюдения. Данные для *E. coli* представлены в табл.

Уровень резистентности <i>E. coli</i> за период 2016–2018 гг.									Таблица
АМП	2016 г.			2017 г.			2018 г.		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ципрофлоксацин	89,3	1,1	9,6	87,9	1,4	10,7	87,8	1,4	10,8
Норфлоксацин	89,2	0	9,7	87,9	1,3	10,8	87,7	1,5	10,8
Левифлоксацин	91,2	0	8,8	91,0	0	9,0	89,1	1,2	9,7
Нитрофурантоин	96,2	Нд	3,8	96,1	Нд	3,9	96,1	Нд	3,9
Фосфомицин	98,2	Нд	1,8	97,8	Нд	2,2	97,9	Нд	2,1
Примечание: Нд — нет данных.									

Все 125 пациенток завершили 3-дневный прием препарата, полностью соблюдая на протяжении всего срока лечения рекомендации врача, т. е. зафиксирован высокий комплаенс. При этом отмечена хорошая переносимость препарата Норбактин®: не было ни одного случая, потребовавшего бы отмены или досрочного прекращения приема, а также не зарегистрировано ни одной нежелательной побочной реакции, что свидетельствует о высоком уровне безопасности препарата.

В ходе приема препарата (самостоятельно пациентами) и по завершении курса всем пациентам проведена оценка выраженности клинических проявлений и физикальных данных в виде балльной оценки: 0 баллов — отсутствие жалоб и симптомов, 1 балл — легкая выраженность симптомов, 2 балла — умеренная, 3 балла — значительные клинические проявления.



Выраженность симптомов заболевания до начала лечения составила $2,1 \pm 0,6$ балла, на 2-й день (через сутки после начала приема) — $1,8 \pm 0,4$ балла, на 3-й день — $1,1 \pm 0,3$ и на 4-й день (через сутки после завершения приема) — $0,2 \pm 0,3$ балла.

На 4-й день выполнен клинический анализ мочи, в котором отмечена нормализация показателя эритроцитурии и значительное снижение выраженности лейкоцитурии и протеинурии. При контрольном исследовании мочи на 7–10 день от начала терапии у всех пациенток указанные показатели не превышали значения нормы.

Повторное культуральное исследование мочи, выполненное через 7–10 дней после завершения приема препарата Норбактин®, выявило отсутствие роста микроорганизмов практически у всех пациентов (119; 95,2%), и только у 6 (4,8%) отмечен клинически незначимый уровень бактериурии ($10\text{--}10^2$ КОЕ/мл), при котором идентификация микроорганизмов не производится.

Обсуждение

Ведущая этиологическая роль *E. coli* объясняется адгезионной способностью микроорганизма к клеткам уротелия и высокой пролиферативной активностью в моче, что является центральным звеном в патогенезе ОЦ. Препаратами выбора при эмпирической терапии, т. е. без данных бактериологического анализа мочи, являются АМП, к которым по данным современных исследований выявлен наименьший уровень резистентных штаммов уропатогенов [3, 9, 10].

Традиционно к арсеналу средств для терапии ОЦ в амбулаторной практике относятся бета-лактамы (аминопенициллины, в том числе ингибиторозащищенные, и пероральные цефалоспорины II–III поколений), триметоприм/сульфаметоксазол, производные нитрофуранов (фуразидин, нитрофурантоин), фторхинолоны, фосфомицин.

Согласно последним пересмотрам международных и российских клинических рекомендаций по урологии препаратами выбора для эмпирической терапии острой неосложненной ИМП считаются фосфомицина трометамол, фуразидина калиевая соль с карбонатом магния и нитрофурантоин.

Ампициллин, амоксициллин, триметоприм/сульфаметоксазол не рекомендованы в качестве стартовой терапии, так как уровень резистентности *E. coli* к этим препаратам выше 20%, а защищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат) в связи с показанной малой эффективностью коротких курсов рекомендуются к применению длительностью не менее 5 дней [10].

Фторхинолоны (ФХ), как и цефалоспорины, из-за экологического коллатерального эффекта (селекции полирезистентных микроорганизмов) не рекомендуется назначать рутинно при ИНМП, а только в отдельных случаях, например, при подтвержденной чувствительности к ним.

ФХ рекомендуется резервировать, как препараты с хорошим проникновением в ткани и органы, для лечения инфекций паренхиматозных органов (пиелонефрит, простатит), поэтому они отнесены к альтернативным средствам терапии [10]. Тем не менее среди препаратов этой группы применение норфлоксацина при инфекциях ИНМП (цистит, уретрит) считается допустимым [3].

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют отметить ряд существенных отличительных моментов в отношении применения препаратов группы фторхинолонов, и конкретно норфлоксацина, в сравнении с препаратами других рекомендуемых групп, прежде всего фосфомицином и производными нитрофурана, в связи с чем вопрос применения норфлоксацина для эмпирической терапии ИМП можно считать весьма актуальным:

1. Общепринято, что АМП не должны применяться в качестве эмпирической терапии, если уровень резистентности к ним превышает 10–20% в популяции [10].

При этом локальные данные по чувствительности должны играть главную роль при выборе АМП.

Данные по АБР уропатогенов в Московском регионе весьма ограничены, но они хорошо коррелируют с результатами исследований в целом по России и указывают на высокий уровень резистентности штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов с неосложненными ИМП, к ко-тримоксазолу и ампициллину, низкий — к амоксициллину/клавуланату, фторхинолонам, цефуроксиму, нитрофурантоину, цефотаксиму и фосфомицину [14, 15].

Общая тенденция позволяет расположить АМП в следующей убывающей последовательности с учетом антибиотикочувствительности этиологических возбудителей: фосфомицина трометамол, левофлоксацин, цефиксим, норфлоксацин, цiproфлоксацин, нитрофурантоин, хлорамфеникол, налидиксовая кислота [16].

В регионах России по результатам различных исследований уровень АБР к препаратам группы ФХ колеблется от 4,3% до 12,9%, составляя в среднем 7–8% [5, 6, 10, 14].

В связи с этим следует отметить, что у многих ученых возникают сомнения в обоснованности нижнего отсекающего значения, равного 10%, для группы ФХ. Этому вопросу был посвящен консенсус ведущих специалистов по терапии инфекционных заболеваний, состоявшийся в 2010 г. в Тайване. Авторы консенсуса выделили для обсуждения основное противоречие в применении ФХ для терапии ИМП, которое сформулировали следующим образом: «Резистентность уропатогена к фторхинолонам *in vitro* не всегда сопровождается клинической неэффективностью при использовании фторхинолона для терапии ИМП, в частности при использовании более высоких доз» [17].

В контексте обсуждения резистентности уропатогенов к ФХ важным фактом является то, что критерии Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSA) оценки чувствительности представителей семейства *Enterobacteriaceae* к АМП ориентированы прежде всего на лечение системных инфекций, т. е. интерпретация резистентности или чувствительности штамма базируется на сывороточных концентрациях препарата. Сомнения в справедливости такого подхода основываются на данных исследований по сопоставлению фармакокинетики и фармакодинамики ФХ, а также клинических данных, свидетельствующих, что для ИМП необходимо использовать специфические значения по интерпретации чувствительности [18].

Доказательная база по эффективному применению фторхинолонов при ИМП, вызванных фторхинолонрезистентными уропатогенами, представлена достаточным количеством клинических исследований, в том числе и по оценке норфлоксацина. В. В. Рафальским с соавт. в 2009 г. было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности норфлоксацина при ОЦ в регионе с уровнем резистентности *E. coli* к ФХ, превышающим 10%, в ходе которого эрадикация возбудителя и стойкий бактериологический ответ отмечены соответственно у 100% и 95,2% пациентов, получавших норфлоксацин. Результаты исследования показали, что норфлоксацин сохраняет клиническую и микробиологическую эффективность при остром неосложненном цистите в условиях 10%-й распространенности фторхинолонрезистентных штаммов [19].

2. Обсуждая резистентность уропатогенов к АМП, необходимо учитывать, что выполненные к настоящему времени исследования не дают объективных оснований для использования сравнения уровней резистентности уропатогенов в качестве критерия прогнозирования и сопоставления клинической эффективности АМП, особенно при невысоком уровне устойчивости в диапазоне от 0% до 10%. Т. е. если в регионе резистентность *E. coli* к ФХ составляет 4,8%, а к нитрофурантоину и фосфомицину 0%, то нельзя утверждать, что эти препараты более эффективны, чем ФХ [20].

Сравнительному изучению клинической эффективности ФХ с фосфомицином и производными нитрофурана посвящено не одно клиническое исследование. Во многих из них именно норфлоксацин выступал в роли препарата сравнения. Результаты таких исследований позволяют сделать вывод, что курсовое применение норфлоксацина в течение 3–5–7 дней по клинической эффективности, безопасности и показателям эрадикации возбудителей не уступает рекомендованному однократному приему фосфомицина [19–23].

Сравнение нитрофурантоина с норфлоксацином также не продемонстрировало существенного превосходства первого. Кроме этого, для производных нитрофурана доказана малая эффективность коротких курсов приема, а

необходимость длительного приема препаратов нитрофурана кратностью 3–4 раза в день существенно снижает комплаентность пациентов [24–26].

3. Правила современной рациональной антимикробной терапии требуют назначения при относительно легких инфекциях, к которым относится внебольничный ОЦ, средств, активных в отношении потенциальных возбудителей заболевания, отдавая при этом предпочтение препаратам с узким спектром активности в отношении других микроорганизмов, что необходимо для предотвращения селекции устойчивых к химиотерапевтическим средствам микроорганизмов, получившей название феномена «параллельного ущерба» [27].

Нитрофурантоин и фуразидин обладают сравнительно узким, по сравнению с бета-лактамами, ФХ и фосфомицином антибактериальным спектром. Однако в группе ФХ именно норфлоксацин имеет достаточно узкий спектр активности: он не обладает клинически значимой антисинегнойной и антипневмококковой активностью, а также в отношении микобактерий туберкулеза и внутриклеточных микроорганизмов. В отличие от других ФХ он способен накапливаться в высоких концентрациях только в желудочно-кишечном тракте и мочеполовых путях [28].

4. В последние годы появляется все больше доказательств того, что для эрадикации уропатогенов и предупреждения рецидивов ОЦ необходимо создавать высокие концентрации антибиотика не только в моче, но и в уротелии, так как инвазия и внутриклеточное расположение уропатогенной *E. coli* позволяют бактериям реализовать механизмы защиты от иммунного ответа хозяина [29, 30].

Согласно исследованиям, оценивающим потенциал разных АМП в отношении подобных внутриклеточных бактериальных сообществ, наиболее активными являются нитрофурантоин и фторхинолоны [31]. Способность накапливаться в слизистой оболочке мочевыводящих путей более детально изучена для пефлоксацина, норфлоксацина и левофлоксацина, после приема средней разовой дозы которых в уроэпителии создаются концентрации 3,8, 1,8 и 5,7 мкг/мл соответственно [32, 33].

Поэтому применение ФХ является предпочтительным при циститах с признаками деструкции тканей (например, при геморрагическом цистите), а также при начале лечения не в первые дни развития воспалительного процесса, когда высока вероятность внедрения возбудителей в уротелий.

В связи с вышеизложенным следует отметить иммуностимулирующие эффекты, которые описаны для всех ФХ, в том числе и для норфлоксацина, главными из которых является блокирование синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α , а также стимуляция продукции IgG и IgM к бактериальным антигенам и ИЛ-2. ФХ свойственен постантибиотический эффект активации лейкоцитов, а также эффект усиления действия эндогенного γ -интерферона на фагоцитированные микроорганизмы [34, 35].

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости препарата Норбактин® (действующее вещество норфлоксацин) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Сравнение с имеющимися в литературе данными не выявило противоречий и согласуется с многочисленными мнениями, что препараты группы ФХ могут использоваться в качестве эмпирической терапии внебольничного неосложненного ОЦ. Норфлоксацин имеет отличительные особенности, делающие его препаратом выбора среди препаратов группы ФХ.

Выводы

1. Выявлена высокая терапевтическая эффективность препарата Норбактин® в дозе 400 мг × 2 раза в сутки при проведении антимикробной терапии внебольничного неосложненного ОЦ в течение 3 дней, которая выражалась в клиническом и бактериологическом излечении.
2. Отличительными особенностями норфлоксацина от других ФХ являются: высокая тропность к мочевыделительной системе, достаточная избирательная активность в отношении уропатогенов, создание высоких концентраций как в моче, так и в стенке мочевого пузыря, наличие иммуномодулирующего эффекта.
3. Высокая клиническая эффективность и высокий уровень безопасности препарата Норбактин® (действующее вещество норфлоксацин) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней позволяет рекомендовать его для применения в качестве стартовой эмпирической терапии ОЦ при оказании амбулаторной помощи пациентам.

Литература

1. Rafalskiy V., Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicenter study SONAR // Eur. Urol. Suppl. 2008. Vol. 7 (3). P. 267.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infection: incidence, morbidity and economic costs. // Dis Mon. 2003, 49 (2): 53–67.
3. 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.: Издательство «Пре100 принт», 2016. 144 с.
4. Рациональная фармакотерапия в урологии: Compendium / Под общ. ред. Н. А. Лопаткина, Т. С. Перепановой. М.: Литтерра, 2015. 448 с.

5. *Stratchounski L. S., Rafalski V. V.* Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicenter studies, UTIAP-1 and UTIAP-2 // *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28 Suppl 1: S4–9.
6. *Рафальский В. В., Страчунский Л. С., Бабкин П. А., Валенская В. С., Габбасова Л. А.* и др. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России. // *РМЖ*. 2006, № 4, с. 341.
7. *Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В.* и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (4): 280–302.
8. *Перепапова Т. С., Синякова Л. А., Зайцев А. В., Козлов Р. С., Шевелев А. Н., Gualco L., Schito G., Naber K. G.* Российские результаты международного эпидемиологического исследования клинических аспектов и резистентности к антимикробным препаратам возбудителей цистита у женщин (ARESC): значение для эмпирической терапии // *Урология*. 2011. № 2. С. 30–36.
9. European Association of Urology Guidelines 2017 edition presented at the EAU Annual Congress London 2017.
10. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации/Под ред. Аляева Ю. Г., Аполихина О. И., Пушкаря Д. Ю., Козлова Р. С., Камалова А. А., Перепаповой Т. С. М., 2017. 72 с.
11. Ipsos Healthcare, PrIndex «Мониторинг назначений ЛП врачами», весна 2018. <https://www.ipsos.com/en>.
12. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.
13. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Методические указания. EUCAST, 2015. 161 с.
14. *Рафальский В. В., Рохликов И. М.* Резистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в г. Москве // *РМЖ*. 2007, № 12, с. 1012.
15. *Сидоренко С. В., Иванов Д. В.* Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди внебольничных возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I // *Антибиотики и химиотерапия*. 2005. Т. 50. № 1. С. 3–10.
16. *Геворкян А. Р., Авакян А. Ю., Павлюк М. Д., Пинчук И. С.* Неосложненные инфекции нижних мочевых путей у пациентов Западного округа Москвы в 2013–2014 гг. ГБУЗ «Городская поликлиника № 195», филиал № 2, г. Москва // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015, т. 10, № 3, с. 90–92.
17. *Hsueh P. R., Lau Y. J., Ko W. C., Liu C. Y., Huang C. T., Yen M. Y., Liu Y. C., Lee W. S., Liao C. H., Peng M. Y., Chen C. M., Chen Y. S.* Consensus statement on the role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections // *J Microbiol Immunol Infect*. 2011. 44 (2): 79–82.
18. *Рафальский В. В., Довгань Е. В., Ходневич Л. В.* Фторхинолоны в лечении инфекций мочевыводящих путей: что изменяет антибиотикорезистентность уропатогенов? // *Врач*. 2012, № 2, с. 36–39.
19. *Рафальский В. В., Малев И. В., Деревницкий А. В., Козлов С. Н., Галкин В. В.* Эффективность норфлоксацина при остром цистите в регионе с 10% уровнем резистентности *E. coli* к фторхинолонам: сравнительное рандомизированное исследование // *Урология*. 2009, № 3, с. 18–21.
20. *De Jong Z., Pontonnier F., Plante P.* Single-dose fosfomycintrometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections // *Urol Int*. 1991. Vol. 46: 344–348.
21. *Boerema J. B., Willems F. T.* Fosfomycintrometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice // *Infection*. 1990. Vol. 18. Suppl 2: 80–88.
22. *Reynaert J., van Eyck D., Vandepitte J.* Single dose fosfomycintrometamol versus multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice // *Infection*. 1990. Vol. 18. Suppl 2: 77–79.
23. *Selvaggi F. P., Ditunno P., Traficante A., Battaglia M., Di Lorenzo V.* Fosfomycintrometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs: multicenter randomized, double-blind study // *Chemotherapy*. 1990. Vol. 36. Suppl 1: 31–33.
24. *Cahen P., Honderlick P.* Nitrofurans: a modern treatment for uncomplicated urinary infections? // *Pathol Biol (Paris)*. 2000; 48 (5): 470–471.
25. *Huttner A., Verhaegh E. M., Harbarth S.* et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials // *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70 (9): 2456–2464.
26. *Aliaga L., Moreno M., Aomar I.* et al. Treatment of acute uncomplicated cystitis: a clinical review // *Int J Fam Commun Med*. 2017; 1 (2): 33–39.
27. *Синякова Л. А.* Антибактериальная терапия острого цистита в эру растущей резистентности возбудителей // *Тер. архив*. 2014, № 4, с. 125–129.
28. *Белоусов Ю. Б., Шатунов С. М.* Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001. 473 с.
29. *Conover M. S., Hadjifrangiskou M., Palermo J. J., Hibbing M. E., Dodson K. W., Hultgren S. J.* Metabolic Requirements of *Escherichia coli* in Intracellular Bacterial Communities during Urinary Tract Infection Pathogenesis // *MBio*. 2016, 12; 7 (2): e00104–116.
30. *Justice S. S., Hunstad D. A., Seed P. C., Hultgren S. J.* Filamentation by *Escherichia coli* subverts innate defenses during urinary tract infection // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 (52): 19884–19889.
31. *Blango M. G., Mulvey M. A.* Persistence of uropathogenic *Escherichia coli* in the face of multiple antibiotics // *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (5): 1855–1863.

32. Moreau J. L., Royer-Morrot M. J., Lozniewski A. et al. Penetration of pefloxacin and its desmethyl metabolite into the uroepithelium after a 800 mg single oral dose in human patients // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996; 49: 401–405.
 33. Hattori T., Kimura G., Kondo Y. et al. Urothelial mucosal concentration of levofloxacin administered before transurethral resection: Is the mucosal concentration predictable? // Int. J. Urol. 2001; 8: 171–176.
 34. Dalhoff A., Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones // Lancet Infect. Dis. 2003; Vol. 3, № 6: 359–371.
 35. Zapater P., González-Navajas J. M., Such J., Francés R. Immunomodulating effects of antibiotics used in the prophylaxis of bacterial infections in advanced cirrhosis // World J Gastroenterol. 2015; 21 (41): 11493–11501.
-

Н. В. Кобелевская*¹, кандидат медицинских наук
П. П. Огурцов*, доктор медицинских наук, профессор
И. А. Ласский**, кандидат медицинских наук

* **ФГАОУ ВПО РУДН**, Москва

** **ГБУЗ ГKB им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ**, Москва

¹ Контактная информация: kobelevskaya.nat@mail.ru

Оценка клинической эффективности и безопасности препарата норфлоксацин в терапии острого цистита/ Н. В. Кобелевская, П. П. Огурцов, И. А. Ласский
Для цитирования: Лечащий врач № 9/2018; Номера страниц в выпуске: 7-13
Теги: мочевыводящие пути, инфекция, этиотропная терапия
