



Резолюция Экспертного совета, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с инфекцией нижних мочевых путей

11 февраля 2016 г. в Москве в Центральном доме ученых состоялось заседание Экспертного совета, организованного Межрегиональной общественной организацией «Рациональная фармакотерапия в урологии» – ассоциированным членом Российского общества урологов и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

В совещании приняли участие российские и международные эксперты.

Вагенленер Флориан (Wagenlehner Florian, Германия) – профессор, председатель комиссии по урогенитальной инфекции Международного общества по антимикробной и противоопухолевой химиотерапии (International Society of Chemotherapy for Infection and of Cancer), член правления секции по инфекциям в урологии Европейской ассоциации урологов (EAU Section of Infection in Urology).

Курт Набер (Kurt Naber, Германия) – профессор, член комиссии по урогенитальной инфекции Международного общества по антимикробной и противоопухолевой химиотерапии (International Society of Chemotherapy for Infection and of Cancer), член правления секции по инфекциям в урологии Европейской ассоциации урологов (EAU Section of Infection in Urology).

Козлов Роман Сергеевич (Россия) – д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

Аполихин Олег Иванович (Россия) – д.м.н., профессор, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Зырянов Сергей Кенсаринович (Россия) – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Перепанова Тамара Сергеевна (Россия) – д.м.н., профессор, заведующая отделом инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, председатель Московского общества урологов, председатель Межрегиональной общественной организации «Рациональная фармакотерапия в урологии», член правления секции по инфекциям в урологии Европейской ассоциации урологов (EAU Section of Infection in Urology).

Синякова Любовь Александровна (Россия) – д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной андрологии РМАПО.

В ходе заседания обсуждались актуальные вопросы, клинические рекомендации и стандарты по

ведению пациентов с инфекцией нижних мочевых путей:

- подходы к терапии инфекций мочевыводящих путей на основе доказательной медицины (обзор Федеральных клинических рекомендаций 2015 г., клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов 2015 г.);
- изменения, внесенные в связи с ростом резистентности уропатогенов в Федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов 2015 г.;
- место оригинальных и генерических препаратов в лечении инфекции нижних мочевых путей.

I. Подходы к терапии инфекций мочевыводящих путей на основе доказательной медицины

Инфекционно-воспалительные урологические заболевания и вопросы их лечения представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. Это связано с их высокой распространенностью, частым рецидивированием, социально-экономической и репродуктивной



значимостью, а также с прогрессирующим ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Эти факторы определяют, с одной стороны, постоянный поиск новых подходов к лечению урогенитальных инфекций (как антимикробной, так и альтернативной терапии), с другой – необходимость стандартизации схем лечения в широкой клинической практике.

Разработанные Российским обществом урологов, Межрегиональной общественной организацией «Рациональная фармакотерапия в урологии», Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов (2015) предусматривают назначение антимикробных препаратов пациентам с инфекциями нижних мочевых путей (острым бактериальным циститом, рецидивирующим бактериальным циститом) в 100% случаев.

В европейских и российских клинических рекомендациях по терапии острого цистита и обострений рецидивирующего цистита рекомендованы следующие группы антимикробных препаратов:

1) препараты первого выбора:

- фосфомицина трометамол (оригинальный препарат Монурал);
- нитрофураны;

2) альтернативные препараты:

- фторхинолоны;
- цефалоспорины (только для острого цистита).

Стандартизация подходов терапии призвана минимизировать неоправданное назначение антибиотиков широкого спектра действия в лечении цистита (цефалоспоринов III поколения, фторхинолонов), ведущее к формированию защитных ферментов – бета-лактамаз расширенного спектра действия у основного возбудителя цистита – уропатогенной кишечной палочки.

Неоправданное лечение асимптоматической бактериурии почти у всех категорий пациентов (кроме беременных) провоцирует рост резистентности микроорганизмов. Данные постоянного бактериологического мониторинга во всех регионах России должны в обязательном порядке учитываться при разработке клинических схем лечения.

II. Изменения в Федеральных клинических рекомендациях 2015 г.

В рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2015 г. по сравнению с предшествующими версиями были внесены изменения, основанные на результатах последнего российского эпидемиологического исследования «ДАРМИС» 2012 г.:

- 1) цефалоспорины III поколения удалены из рекомендаций по лечению рецидивирующего цистита;
- 2) фторхинолоны, к которым был отмечен существенный рост резистентности (19,2%), были перенесены из группы основных препаратов в альтернативные;
- 3) норфлоксацин удален из рекомендуемых к применению фторхинолонов.

Эти изменения обусловлены ростом продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия среди амбулаторных уропатогенов (9,5–12%), инактивирующих несколько групп антибиотиков.

Правильный выбор антибиотика и его адекватное назначение при массовых инфекциях мочевыводящих путей (неосложненном бактериальном цистите) имеют ключевое значение для ведения данной группы пациентов и во многом определяют как дальнейшее течение заболевания у конкретного больного, так и глобальные риски развития микробной резистентности в целом.

Одним из антибактериальных препаратов, обозначенных в стан-

Для достижения клинического эффекта и уменьшения риска рецидива должны использоваться высококачественные антибиотики с доказанными в ходе рандомизированных клинических исследований свойствами. Выбор препарата должен осуществляться с учетом особенностей эпидемиологии и индивидуальных характеристик пациента

дартах и рекомендациях по терапии острого и рецидивирующего цистита, является фосфомицина трометамол (оригинальный препарат Монурал). Применение данного препарата фармакокинетически и фармакодинамически обосновано для лечения инфекции нижних мочевых путей. Препарат способен эффективно накапливаться в мочевыводящих путях, достигая больших бактерицидных концентраций в моче, обладает длительным периодом полувыведения (что определяет возможность его назначения однократно при остром цистите и бессимптомной бактериурии у беременных и один раз в десять дней в течение трех месяцев при рецидивирующем цистите) и высокоактивен в отношении основного возбудителя неосложненного цистита *Escherichia coli* даже в случае наличия бета-лактамаз расширенного спектра действия.

По данным отечественных и европейских исследований, к фосфомицину трометамолу (оригинальный препарат Монурал) сохраняются стабильно высокие показатели чувствительности *Escherichia coli* – 98,9%. Безусловным достоинством препарата является то, что на протяжении длительного времени (начиная с 1999 г.) резистентность *Escherichia coli* и других возбудителей к фосфомицину трометамолу



не возрастает. Это подтверждено результатами как российских, так и международных исследований (ARESC, «ДАРМИС»)¹-³.

III. Генерические препараты в терапии инфекций нижних мочевых путей

В настоящее время с целью более оптимального расходования финансовых средств на фармакотерапию в том числе бактериальной инфекции все чаще рекомендуется использование воспроизведенных лекарственных препаратов – генериков.

На первый взгляд, широкое использование генериков в медицинской практике в нашей стране – это благо, позволяющее при меньших материальных затратах оказать лекарственную помощь большому количеству пациентов, так как воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле (иногда в десятки раз) оригинальных.

В то же время, по данным исследований Всемирной организации здравоохранения, 10–20% генерических лекарственных препаратов, отобранных для проведения исследований по контролю качества, не смогли пройти такую проверку⁴.

В нашей стране, например, один из генериков меропенема отличался недопустимо долгим временем растворения содержимого флакона и содержанием различного количества нерастворимых частиц, что могло неблагоприятно сказаться на эффективности терапии⁵.

Из исследованных азитромицинов только оригинальный азитромицин отвечал всем требованиям по содержанию активного вещества в препарате. При этом содержание азитромицина составило $100,1 \pm 1,9\%$ от указанного на этикетке, в то время как во флаконе одного из генерических препаратов обнаружено только $94,3 \pm 2,9\%$ азитромицина⁶.

Становится очевидно, что генерики, которые по терапевтической эффективности уступают оригинальному препарату, теряют свое главное преимущество – меньшую стоимость, поскольку при использовании такого генерического препарата необходимо назначать его в больших дозах, с другой кратностью введения. Это может повлиять на безопасность и эффективность лечения и привести к клиническим неудачам.

Заключение

Для достижения клинического эффекта и уменьшения риска рецидивирования процесса должны использоваться высококачественные антимикробные препараты с доказанными в ходе рандомизированных клинических исследований свойствами.

Во избежание роста резистентности необходимо учитывать Федеральные клинические рекомендации при выборе антибактериальной терапии инфекций нижних мочевых путей.

Выбор антибактериального препарата при рецидивирующем

цистите должен осуществляться с учетом особенностей эпидемиологии и индивидуальных характеристик пациента.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов 2015 г., фосфомицина трометамол (оригинальный препарат Монурал) может применяться в качестве препарата первого выбора:

- при остром цистите в дозировке 3 г однократно;
- рецидивирующем цистите 3 г один раз в десять дней. Курс до трех месяцев;
- бессимптомной бактериурии у беременных 3 г однократно при выявлении возбудителя, чувствительного к указанному препарату.

Оптимальные подходы к ведению пациентов с инфекционно-воспалительными урологическими заболеваниями требуют дальнейшего изучения, обсуждения и анализа в рамках научно-практических конференций и экспертных советов врачей-урологов с привлечением специалистов смежных областей (дерматовенерологов, клинических микробиологов, терапевтов, клинических фармакологов), а также в ходе регулярных долгосрочных образовательных программ, направленных на обмен опытом и обучение современным подходам к лечению урологических инфекций. 🌐

¹ Garcia Garcia M.I., Munoz Bellido J.L., Garcia Rodriguez J.A. In vitro susceptibility of community-acquired urinary tract pathogens to commonly used antimicrobial agents in Spain: a comparative multicenter study (2002-2004) // J. Chemother. 2007. Vol. 19. № 3. P. 263–270.

² Linhares I., Raposo T., Rodrigues A., Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009) // BMC Infect. Dis. 2013. Vol. 13. ID 19.

³ Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14. № 4. С. 280–302.

⁴ Forty-fourth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (WHO technical report series; no. 957) World Health Organization, 2010 // apps.who.int/iris/bitstream/10665/44291/1/WHO_TRS_957_eng.pdf.

⁵ Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А. и др. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. Т. 12. № 1. С. 31–40.

⁶ Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Цюман Ю.П., Козлов Р.С. Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его воспроизведенных препаратов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. Т. 13. № 4. С. 335–345.