



Фармакотерапия урологических заболеваний: что нового?

В Центральном доме ученых РАН 6–7 февраля 2020 г. прошла XIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2020». Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения РФ, Российское общество урологов, МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии» и НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Итоги конференции – в отчете, подготовленном членом оргкомитета конференции, профессором, д.м.н. Т.С. Перепановой.

Открыл конференцию директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. О.И. АПОЛИХИН. Собравшихся также поприветствовали председатель Российского общества урологов, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Ю.Г. АЛЯЕВ, исполнительный директор РОУ, заместитель директора НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека, директор Института электронного медицинского образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор, д.м.н. М.А. ГАЗИМИЕВ и заведующий кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, президент МОО «Мужское и репродуктивное здоровье», академик РАН, профессор, д.м.н. А.А. КАМАЛОВ. Приветствие генерального директора НМИЦ радиологии, академика РАН, профессора, д.м.н. А.Д. КАПРИНА зачитал его первый заместитель член-корр. РАН, профессор, д.м.н. А.А. КОСТИН. С программным докладом «Федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов 2020 года» выступила д.м.н., профессор Тамара

Сергеевна ПЕРЕПАНОВА, заведующая отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, председатель Московского общества урологов, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», член правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской ассоциации урологов. Профессор Т.С. Перепанова обозначила предпосылки пересмотра рекомендаций и перечислила семь обновленных за последние два года международных рекомендаций по мочевой инфекции (в том числе по бессимптомной бактериурии, уросепсису, профилактике инфекции операционного поля). Важной проблемой остается рост антибиотикорезистентности уропатогенов как во внебольничной, так и в госпитальной среде. Докладчик кратко охарактеризовала данные последнего российского эпидемиологического исследования по антибиотикорезистентности уропатогенов во внебольничной среде. Последние семь-восемь лет наблюдается стремительный рост частоты обнаружения микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия, которые вызывают гидролиз практически всех цефалоспоринов третьего-четвертого поколения, монобактамов и оказывают коллатеральный эффект, то есть способствуют развитию

резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам, ко-тримоксазолу и тетрациклинам. Ведущим возбудителем неосложненной инфекции мочевых путей (ИМП) остается уропатогенная кишечная палочка во всех категориях (взрослые, дети, беременные) – в среднем свыше 70%. Чувствительность *Escherichia coli* на уровне 97–98% сохраняется только к фосфомицину и нитрофурантоину, а также инъекционным препаратам: карбапенемам, аминогликозидам, которые рекомендуется применять исключительно при серьезной урологической инфекции и уросепсисе. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) и Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency – EMA) запретили использовать хинолоны/фторхинолоны для лечения острой и рецидивирующей ИМП и периперационной профилактики. Этот запрет связан не только с ростом резистентных штаммов микроорганизмов, но и серьезными нежелательными побочными действиями этой группы препаратов. В частности, они могут вызывать удлинение интервала QT на электрокардиограмме, вплоть до остановки сердца, диарею, рвоту, повреждение сухожилий, суставов, мышц, нервов, отслойку сетчатки, аневризму аорты, нарушения цен-



XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2020»

тральной нервной системы (бессонницу, возбуждение, усталость, судороги, конвульсии, психоз и инвалидизацию). Так, FDA требует обозначения у всех системных фторхинолонов опасности риска развития сильной гипогликемии и влияния на психическое здоровье. Однако из-за уникальной фармакокинетики, большого объема распределения эти антибиотики остаются в арсенале врача-уролога для лечения инфекции паренхиматозных органов: острого пиелонефрита, острого простатита и эпидидимоорхита.

Поиски альтернативных средств для профилактики и лечения ИМП продолжают. Профессор Т.С. Перепанова представила результаты исследования эффективности применения Пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения и профилактики развития инфекционных осложнений после перкутанной нефролитотрипсии в сравнении с антибиотикопрофилактикой. Перед перкутанной нефролитотрипсией 30 пациентов получали пиобактериофаг, а еще 30 пациентов – ципрофлоксацин. Кроме того, в первой группе для борьбы с биопленкообразованием в раствор пиобактериофага погружали уретральные катетеры (на 30 минут). Большого бактериологического эффекта это не дало, поскольку на катетерах сформировались биопленки. Однако в двух биопленках были обнаружены живые бактериофаги, что требует дальнейших исследований. При сравнительном анализе отмечены снижение частоты развития синдрома системной воспалительной реакции в группе, леченной бактериофагами, по сравнению с группой, получавшей антибиотика, и равный эффект лечения и профилактики на седьмые сутки после операции. Таким образом, препарат Пиобактериофаг поливалентный очищенный может применяться с целью профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений при перкутанной нефролитотрипсии как альтернатива антибиотикам. Для улучшения антимикробного действия необходим

постоянный мониторинг чувствительности микроорганизмов к препаратам бактериофагов и регулярное обновление препаратов бактериофагов к возбудителям конкретного стационара или пациента.

В заключение профессор Т.С. Перепанова кратко охарактеризовала новые антибактериальные препараты, зарегистрированные в России в последние годы: цефтолозан + тазобактам, цефтазидим + авибактам, цефотаксим + сульбактам, цефепим + сульбактам. Все они представляют собой комбинацию цефалоспорины и ингибитора бета-лактамаз. Стоит отметить антипсевдомонадную активность препарата «цефтолозан + тазобактам». В доказательных клинических исследованиях он не уступал по эффективности левофлоксацину при осложненной ИМП.

И.С. ПАЛАГИН (СГМУ) проанализировал последние данные, полученные в российском исследовании антибиотикорезистентности возбудителей внебольничной мочевой инфекции ДАРМИС-2 (2018). В нем участвовали 34 центра из 26 городов. Во всех возрастных категориях (дети, взрослые, беременные) основными возбудителями неосложненных ИМП были микроорганизмы семейства *Enterobacterales*: *Escherichia coli* (69,4, 77,1 и 73,6% соответственно), *Klebsiella pneumoniae* (6–11%) и *Proteus mirabilis* (2–3%). Чувствительность изолятов *Escherichia coli* в пределах 97–98% наблюдалась только к нитрофурантоину и фосфомицину, а также инъекционным препаратам: имипенему, амикацину и пиперацилину/тазобактаму. Чувствительность *Escherichia coli* к цефалоспорины колебалась от 69 до 76%, аминопенициллинам – от 40 до 57%, в том числе защищенным, а к ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу – от 60 до 63%. Уровень бета-лактамаз расширенного спектра действия в среднем вырос в 3,2 раза (с 8,5 до 26,8%), при неосложненных ИМП – в 8,3 раза (с 2,3 до 19,2%), а осложненных ИМП – в 2,4 раза (с 13,9 до 32,9%). Д.м.н., профессор М.Н. ЗАМЯТИН поделился опытом внедрения про-

граммы СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) в практическое здравоохранение на примере НМХЦ им. Н.И. Пирогова.

Д.м.н., профессор И.Н. ПЕТУХОВА привела данные по антибиотикорезистентности микроорганизмов у онкоурологических пациентов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

О перспективах лечения осложненных ИМП и пиелонефрита рассказал председатель Европейской секции инфекций в урологии Европейской ассоциации урологов, профессор Университетской клиники Гиссена и Марбурга Ф. ВАГЕНЛЕННЕР (F. Wagenlehner, Германия). Он представил результаты исследования распространенности урологических инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (исследование GPIU) в 56 странах мира на протяжении 2003–2018 гг. Всего проведен анализ лечения 27 230 пациентов. Основными возбудителями серьезной урологической инфекции выступили *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter agglomerans*, *Proteus mirabilis*. Частота уросепсиса выросла с 10 до 25% всего за восемь лет наблюдения. Далее профессор Ф. Вагенленнер остановился на исследовании эффективности новых антибиотиков, в частности комбинации «меропенем + ваборбактам», которая сравнивалась с комбинацией «пиперациллин + тазобактам» (исследование TANGO1). В группе, получавшей меропенем и ваборбактам, излеченность составила 74,5%, в группе сравнения – 70,3%. Исследуемая комбинация была эффективнее при остром пиелонефрите: 97,5 против 94,1%, при осложненной ИМП с устранимым источником – 100 против 92%, а с неустранимым источником – 100 против 95,3%. Общая клиническая излеченность составила 90,6 против 86,3%, микробиологическая излеченность – 68,8 против 62,1%.

Профессор Ф. Вагенленнер охарактеризовал новый антибиотик цефидерокол, который обладает уникальным механизмом действия. Он хелатирует внеклеточное железо. Далее хелатный комплекс активно транспортируется в периплазму

Урология



рецепторами наружных мембран, где цефидерокол диссоциирует с образованием ионов железа. Как и другие бета-лактамы антибиотики, цефидерокол проникает в периплазму посредством диффузии через порины. Оказавшись внутри периплазмы, цефидерокол связывает и ингибирует пенициллин-связывающие белки. В клиническом исследовании оценивалась эффективность лечения цефидероколом пациентов с осложненной ИМП и острым пиелонефритом. При сравнении с комбинацией «имипенем + циластатин» (1 г три раза) получены результаты в пользу цефидерокола (2 г): 69 против 48,8% и 83,1 против 68,6%.

Докладчик также упомянул исследование нового аминогликозидного антибиотика плазомидина (15 мг/кг массы тела), активного в отношении аминогликозид-модифицирующих ферментов, и исследование клинико-бактериологической эффективности фосфомицина в сравнении с комбинацией «пиперациллин + тазобактам» у пациентов с осложненной ИМП или острым пиелонефритом. Показана практически равная эффективность двух препаратов.

К.м.н. Ж. АЛИДЖАНОВ (Республиканский специализированный центр урологии, Узбекистан) представил собственную разработку – шкалу оценки симптомов острого цистита (Acute Cystitis Symptom Score – ACSS). Этот опросник предназначен для самостоятельного заполнения и позволяет оценить выраженность симптомов и их влияние на качество жизни у женщин с симптоматическими инфекциями нижних мочевых путей. ACSS разработан с целью диагностики инфекций нижних мочевых путей, в том числе их дифференциальной диагностики с другими урогенитальными заболеваниями у женщин. Чувствительность русскоязычной версии ACSS составляет 97,4%, а специфичность – 86,7%. Опросник может быть использован при первичной диагностике острого цистита, а также для оценки эффективности лечения цистита в динамике. Согласно международным руко-

водствам и решениям ЕМА и FDA, критериями диагностики острого цистита служат наличие пиурии и как минимум одного из таких симптомов, как дизурия, учащенное мочеиспускание (поллакиурия) и urgentные позывы к мочеиспусканию (ЕМА) или наличие пиурии и по меньшей мере двух из таких симптомов, как дизурия, учащенное мочеиспускание (поллакиурия), urgentные позывы к мочеиспусканию и боль над лоном (FDA). При сравнении разных диагностических методов положительное прогностическое значение шкалы ACSS составляет 91%, отрицательное прогностическое значение для острого цистита – 86%, в то время как эти же показатели для лейкоцитурии равны 70 и 79%, бактериурии при микроскопии осадка мочи – 80 и 62%, посева мочи на флору – 94 и 20% соответственно. Стоит отметить, что при статистическом анализе такой симптом, как выделение из влагалища, не влияет на диагностику острого цистита, в отличие от симптомов нарушения мочеиспускания. Ж. Алиджанов привел интересные данные по корреляции различных критериев с диагнозом «острый цистит». Если учитывать один симптом из трех, предложенных ЕМА, корреляция с диагнозом равна 0,5, а при добавлении пиурии – 0,67. Если учитывать два симптома из четырех, предложенных FDA, корреляция с диагнозом составляет 0,67, а при добавлении пиурии – 0,71. Тогда как при оценке типичных симптомов по шкале ACSS > 6 баллов корреляция с диагнозом равна 0,75, если к ним прибавить пиурию – 0,69. Таким образом, показана высокая диагностическая ценность шкалы ACSS. Симптоматическая диагностика острого цистита является целесообразной в амбулаторной практике. Выраженность симптомов позволяет более точно диагностировать цистит. Опросник ACSS служит достоверным инструментом для симптоматической и дифференциальной диагностики острого цистита у женщин. Он переведен на 20 языков мира, включен в междисциплинарные медицинские стандарты Германии,

а также федеральные российские клинические рекомендации и клинические рекомендации по лечению бактериального цистита у взрослых Минздрава России 2020 г.

Современным микробиологическим методам диагностики урологической инфекции было посвящено выступление д.м.н., профессора С.В. СИДОРЕНКО (ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург). Докладчик представил интересные данные по микробиому мочи: всего известно 21 тыс. видов бактерий, примерно 2200 видов бактерий ассоциированы с организмом человека. 562 вида бактерий описаны как компоненты микробиоты мочи (из них 352 вида связаны хотя бы с одним случаем мочевой инфекции), а 225 видов – как возбудители ИМП. В настоящее время микробиологическая диагностика быстро развивается. Так, скрининг на бактериурию включает в себя тест-полоски и окраску по Граму. Для идентификации патогенов используют хромогенные агары, биохимическую идентификацию и матрично-активированную лазерную десорбцию/ионизацию с времяпролетной масс-спектрометрией (MALDI-TOF). Для оценки антибиотикочувствительности применяют диски и автоматические тесты на принципе разведения. В будущем ожидается появление «прикроватных» тестов для эмпирической диагностики: иммунохроматографический тест, быстрый оптический скрининг, мультиплексная ПЦР (идентификация) и биосенсоры (идентификация патогенов). Перспективы индивидуальной диагностики связываются с методиками комплексного тестирования: бисенсорными картриджами (идентификация + чувствительность), микрофлюидикой (идентификация + чувствительность) и высокопроизводительными мультиплексными ПЦР (идентификация + чувствительность). Таким образом, приближение к пациенту, быстрота выполнения и снижение требований к квалификации персонала обеспечат иммунохроматографические «прикроватные»



XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2020»

тесты. А синдромальная диагностика будет осуществляться за счет молекулярных мультиплексных методов. Полногеномное short-gun-секвенирование даст возможность определять широкий круг редких патогенов. Новый мультиплексный иммунохроматографический тест для быстрого определения карбапенемаз ОХА-48, КРС, NDM позволит избежать назначения новых дорогостоящих антибиотиков, которые не действуют на патогены, экспрессирующие эти карбапенемазы. Докладчик рассказал о новом морфокинетическом анализе – темнопольной микроскопии в реальном времени, позволяющей увидеть живые микроорганизмы в материале, а также использовании в клинике «биосенсоров» – собак, которые распознают при помощи нюха вспышку внутрибольничной инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. В последующих докладах были отражены современные подходы к лечению и диагностике инфекции нижних мочевых путей (д.м.н., профессор Л.А. СИНЯКОВА) и вопросы безопасности применения антимикробных препаратов (д.м.н., профессор С.К. ЗЫРЯНОВ).

Профессор Т.С. Перепанова подчеркнула необходимость написания региональных рекомендаций по антимикробной терапии ввиду различий в возбудителях инфекции, уровне резистентных микроорганизмов и зарегистрированных лекарственных препаратах. Кроме того, она обозначила критерии отбора лекарственных препаратов в федеральные рекомендации, к которым относятся:

- высокая активность препарата против основных возбудителей мочевой инфекции;
- низкий уровень резистентных штаммов;
- высокие концентрации в месте локализации инфекции (моча, почки);
- доказанная клиническая эффективность;
- приемлемый профиль безопасности;
- учет особенностей разных форм ИМП;
- учет особенностей пациентов.

На примере фосфомицина трометамола как препарата первого выбора для лечения острого бактериального цистита профессор Т.С. Перепанова продемонстрировала механизм отбора лекарственных средств для включения в клинические рекомендации, основанный на принципах доказательной медицины. Были приведены систематические обзоры и метаанализ по фосфомицина трометамолу 2010 и 2019 гг. Микробиологическое обоснование отбора фосфомицина трометамола базируется на данных последних международных (NODARS) и российских (ДАРМИС) исследований резистентности возбудителей внебольничной ИМП. Резистентность к нему основных возбудителей (*Escherichia coli*) не превышает 1,0–1,5%. Каковы преимущества применения этого препарата? Во-первых, краткий курс лечения – однократный прием (3 г). Во-вторых, высокие концентрации в моче (99,5% выделяется с мочой). В-третьих, благоприятные фармакокинетические показатели (концентрация в моче в течение 30 часов превышает не только минимально ингибирующую концентрацию для большинства уропатогенов, но и концентрацию, предотвращающую мутацию, что обеспечивает полный киллинг возбудителей – *Escherichia coli*).

В качестве перспективного препарата для отбора в федеральные клинические рекомендации докладчик отметила феназопиридин. Он предназначен для симптоматического лечения – купирования боли и жжения при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря и мочевыводящих путей, обусловленных травмами, хирургическим вмешательством, эндоскопическими процедурами или использованием катетера. За последние годы по данному препарату опубликовано много клинических исследований. В частности, двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное сравнительное исследование, проведенное в 2016 г. в пяти клиниках России, показало эффективность (снижение боли у 96,6 против 50% в группе плацебо) и безопасность (серьезных

нежелательных побочных действий не отмечено) феназопиридина.

Большой интерес вызвал симпозиум «Влияние инфекции на функцию репродуктивных органов у мужчин». В нем участвовали член-корр. РАН, профессор, д.м.н. О.И. Аполихин, директор Института урологических исследований Университета Вита-Салюте Сан-Раффаэле, профессор А. САЛОНИ (А. Salonia, Италия) и доцент кафедры андрологии и репродуктивной медицины Университета Падуи А. ГАРОЛЛА (А. Garolla, Италия). Среди факторов, которые снижают репродуктивную функцию у женщин, были отмечены инфекции, передаваемые половым путем (на 74%), а также неинфекционные заболевания (инфаркт миокарда, сахарный диабет, инсульт). Кроме того, на репродукцию большое влияние оказывают аборт и сверхсмертность мужчин в молодом возрасте. Предлагается выдавать сертификат молодой семье на бесплатное обследование в центрах репродуктивного здоровья. Отмечена роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в бесплодии у мужчин. Инфицированность ВПЧ мужчин на протяжении всей жизни остается высокой, в отличие от женщин (будучи высокой в первые годы после начала половой жизни, с течением времени она снижается). Наличие ВПЧ в головке сперматозоида исследователи связывают с уменьшением его подвижности, фрагментацией ДНК сперматозоида у бесплодных мужчин. Возможно, ВПЧ-инфекция приводит к самопроизвольным абортам и выкидышам. Большое внимание уделяется стерильности банка спермы, поэтому предлагается включить анализ на ВПЧ в протокол банков донорской спермы. Обсуждаются вопросы вакцинации мужчин против ВПЧ. В конце первого дня конференции также рассматривались вопросы применения отдельных лекарственных препаратов при некоторых урологических заболеваниях: пиелонефрите, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, гиперактивном мочевом пузыре.

Урология



XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2020»

Во второй день конференции были проведены школы по рациональной фармакотерапии андрологических заболеваний (модераторы д.м.н. Е.А. ЕФРЕМОВ, д.м.н., профессор Н.Д. АХВЛЕДИАНИ), мочекаменной болезни (модераторы д.м.н., профессор В.С. САЕНКО, д.м.н. О.В. КОНСТАНТИНОВА, к.м.н. М.Ю. ПРОСЯННИКОВ) и симптоматической доброкачественной гиперплазии предстательной железы (модераторы к.м.н. А.В. СИВКОВ, д.м.н., профессор П.И. РАСНЕР, к.м.н. В.В. ПАНТЕЛЕЕВ). Кроме того, в конце второго дня выступали докладчики из регионов (Воронежа, Екатеринбурга, Краснодара, Курска, Москвы, Московской области, Нижнего Новгорода). В рамках конференции был проведен круглый стол с главными урологами стран СНГ: Узбекистана,

Кыргызстана, Казахстана, Молдовы, Армении, Азербайджана. Обсуждались вопросы диагностики и консервативного лечения гиперактивного мочевого пузыря, доброкачественной гиперплазии простаты, мочекаменной болезни в разных странах. Была принята резолюция экспертного совета урологов стран СНГ по вопросам подходов к диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Запланировано эпидемиологическое исследование по мочекаменной болезни в странах СНГ. Всего в работе конференции приняли участие 850 человек (650 в зале и 200 онлайн) из разных городов России, стран СНГ и ближнего зарубежья (Украины, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Азербайджана, Узбекистана, Молдовы, Армении) и европейских

стран (Германии и Италии). При регистрации все делегаты бесплатно получали сборник материалов конференции и книгу «Федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (М., 2020). Регистрационный взнос на конференции традиционно отсутствовал. Всем участникам в конце каждого дня после краткого опроса были начислены баллы непрерывного медицинского образования и выданы сертификаты участников конференции. Несомненно, в рамках конференции прозвучало много полезной информации, которая пригодится специалистам как в научной, так и практической деятельности. В выставочной экспозиции приняли участие 25 отечественных и иностранных фармацевтических фирм. 🌐



ПОЛИКЛИНИКА №3

Управление делами Президента Российской Федерации



Научно-практическая конференция Новые горизонты мужского и женского репродуктивного здоровья

2/VI-20

ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ
Москва, Грохольский переулок, 31

Программа конференции базируется на междисциплинарном подходе к обсуждению ключевых направлений репродуктивной гинекологии, андрологии и эндокринологии.

Темы конференции представляют интерес как для акушеров-гинекологов, андрологов, эндокринологов, так и для врачей смежных специальностей – терапевтов, семейных врачей, педиатров, урологов, хирургов, врачей функциональной диагностики, специалистов-генетиков.

Программа и регистрация на сайте eventumc.com