

Иммунотерапия
и ТК1
вытесняют
эверолимус

Минимально-
инвазивная
цистэктомия
на потоке

Опухоль в трансплан-
тате надо лечить так
же, как в нативной
почке

Когда курабельность
зависела от болевого
порога

От редактора



**Баходур
Камолов**

К.м.н., врач-уролог,
главный редактор
газеты «Урология
сегодня»

Уважаемые коллеги!

По традиции мы подводим итоги уходящего года – 2015-й оказался достаточно насыщенным, и в особенности – в отношении лечения онкоурологических заболеваний. Мы постарались обсудить большинство из них, и здесь я хочу вернуться к тем, которые должны стать переломными для широкой клинической практики.

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) пересмотрело стандарты лечения пациентов с метастатическим РПЖ: химиотерапия рекомендована до установления кастрационной рефрактерности, о чем опубликован материал в УС4. Однако пока не все специалисты готовы перестроиться, и мы надеемся, что именно мнения экспертов позволят рассматривать раннее назначение химиотерапии как реальность клинической практики.

В терапии метастатического почечно-клеточного рака появился препарат с принципиально новым механизмом действия, можно сказать таргетная иммунотерапия – ниволумаб. Препарата показал преимущество в сравнении с эверолимусом, увеличив медиану ОВ почти на 6 мес. Ранее препарат был зарегистрирован для лечения меланомы, по этому же показанию препарат зарегистрирован в России. Но основываясь на данных CheckMate 025, FDA обеспечило препарату ускоренную регистрацию нового показания (мПКР) и дальнейшие административные привилегии. О новых данных и трендах развития терапии мПКР мировые лидеры рассказали в текущем

номере УС. Безусловно, некоторое время ведущая роль все еще будет принадлежать «знакомым» препаратам. Однако осведомленность позволит информировать пациентов о существующих возможностях, в том числе включать в протоколы клинических исследований.

Интересными и значимыми были данные AUA о возможности использования Индекса здоровья простаты (Phi) даже на фоне применения 5-альфа-редуктазы – об этом опубликован материал в УС3. До появления отмечаемых данных не было работ, оценивающих диагностические возможности Phi при применении 5АРИ.

И, наконец, несмотря на кажущееся совершенство хирургии, «взрывными» оказались и хирургические публикации – в частности об опыте проведения робот-ассистированной тромбэктомии при тромбе НПВ 3-го уровня. Российские хирурги пока не выполняют операции подобной сложности, однако отдельные специалисты все же имеют опыт минимально-инвазивной тромбэктомии. Обо всем этом – в УС4.

В целом «уровень роботической активности» низок – годовой объем всех робот-ассистированных операций (более 20 роботов) в России сравним с нагрузкой на одного робота в США, например. Немногие владеют даже лапароскопической хирургией, и единичные отечественные центры соответствуют международным критериям «экспертности» – об этом в УС1 и УС4.

Большинство материалов подготовлено с участием мировых лидеров. Поэтому в уходящем году я благодарю экспертов, без которых работа газеты невозможна, а также активных участников конференций и образовательных курсов за то, что они делятся своим опытом.

Мы ценим ваши знания, ваши мнения и вклад в распространение и популяризацию знаний! Поздравляю всех коллег с Новым 2016-м Годом и желаю вам профессиональных успехов и прорывов. Не бойтесь пробовать новое и двигаться вперед!

Тема номера

РПЖ как костная болезнь



**Бертранд
Томбаль/
Bertrand Tombal**

Доктор медицины,
проф., руководитель
Университетской
клиники Сен-Люк
(Брюссель, Бельгия)



**Александр
Викторович
Говоров**

К.м.н., доцент кафедры
урологии ГБОУ ВПО
«МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
член президиума
Европейского общества
онкоурологов (ESOU)

Появление костных метастазов при РПЖ – начало «обратного отсчета», однако профессиональные ассоциации не дают четких рекомендаций по поводу времени инициации и длительности терапии ОМА. Сами же урологи зачастую неверно используют остеомодифицирующие агенты (ОМА). О выборе остеомодифицирующего препарата при метастатическом РПЖ, обоснованности терапии и профиле пациента журналисты УС беседовали с ведущими мировыми экспертами.

Оказавшись в непосредственной близости с остеокластами – клетками, обеспечивающими резорбцию костной ткани, – покоящиеся опухолевые клетки «просыпаются». Так в скелете начинается рост и пролиферация опухолевых клеток, месяцами и даже годами находившихся в так называемом «дремлющем» состоянии. Таковы данные новейшего фундаментального исследования, опубликованного Peter Croucher et al. в декабре 2015 г. в Nature Communications.

В этой работе ученые впервые не просто проследили на живой модели заселение метастатических ниш опухолевыми клетками, но и с помощью прижизненной микроскопии изучили сигналы и обстоятельства, которые «работают как будильник» для покоящихся клеток. «В будущем возможно достаточно радикальное применение новых данных – активация остеокластов для выявления скрытых метастазов, – комментирует исследование Peter Croucher. – Основ-

ной же вывод исследования на сегодня – именно ингибирование остеокластов держит опухолевую клетку в покоящемся состоянии».

«Недоиспользованная» терапия

Несмотря на обилие фундаментальных и клинических данных, во всем мире остается открытым и проблемным вопрос применения ОМА.

«Около 80% пациентов с костными метастазами РПЖ не получают бисфосфонаты последнего поколения [...]. У половины пациентов лечение не начинается до выявления скелетных осложнений, и примерно треть получают всего одну дозу бисфосфоната», – говорится в исследовании G. Oster et al. (Support Care Cancer, 2014). В работе проанализированы данные двух крупнейших

Продолжение на с. 2 ▶

Коротко

Курсы IRCAD/EITS в 2016 году



Это возможность в короткие сроки повысить профессиональный уровень, овладеть новыми методами и развить навыки малоинвазивной хирургии.

Компания «Медицина Сегодня» обладает солидным опытом в обучении медицинского персонала в России и за рубежом, ее сотрудники возьмут на себя все организационные вопросы: регистрацию, визы, билеты и проживание. Планируйте ваш год с «Медициной сегодня»!

Микроскопические и эндоскопические доступы к основанию черепа
08–10 июня, 2016 г.

Общая лапароскопическая хирургия
23–27 мая 2016 г.
04–08 июля 2016 г.
12–16 сентября 2016 г.
14–18 ноября 2016 г.

Лапароскопическая хирургия в урологии
01–05 февраля, 2016 г.
30 мая–03 июня, 2016 г.
03–07 октября, 2016 г.
05–09 декабря, 2016 г.

Лапароскопическая хирургия в урологии. Продвинутый курс
19–20 февраля 2016 г.

Видеохирургия в детской урологии. Продвинутый курс
10–12 марта, 2016 г.

Видеоторакопический метод. Продвинутый курс
03–05 марта, 2016 г.

Минимально инвазивная перианальная и трансанальная хирургия
18 мая и 14 декабря, 2016 г.

Минимально-инвазивная хирургия в гинекологии

21–23 марта и 28–30 ноября, 2016 г.

Дополнительные методы в оперативной гинекологической эндоскопии
20–22 июня, 2016 г. Онкогинекология и лапароскопические доступы. Последние достижения

05–07 сентября, 2016 г. Современные методики лечения эндометриоза

Лапароскопическая колоректальная хирургия

19–21 мая, 2016 г.

15–17 декабря, 2016 г.

Зарегистрироваться и получить подробную программу можно на сайте www.mctoday.ru и по электронной почте: info@protiv-raka.ru.

Членам Российского общества онкоурологов, Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Российского общества детских онкологов, Общества специалистов по нервномышечным болезням предоставляется скидка 10% от стоимости регистрации.

РПЖ как костная болезнь

◀ Продолжение, начало на с. 1

медицинских систем США с 1995 по 2009 гг., включены административные и медицинские записи по почти 2000 пациентам, 461 из которых — больные РПЖ. И основной вывод: «Бисфосфонаты недоиспользуются среди пациентов с костными метастазами, обусловленными злокачественными новообразованиями молочной железы, простаты и легкого».

«Недоиспользованность» профилактики костных осложнений отмечена и в других работах. Например, Velde NV, проанализировав данные с 2002 по 2009 гг. по 585 пациентам Veterans Administration facilities, выяснили, что только 12,5% мужчин получают золедроновую кислоту в течение 6 мес после выявления костных метастазов.

Интересно, что при РМЖ пациентки так же часто страдают от костной метастатической болезни, как и мужчины с РПЖ, однако им необходимое лечение назначают, как минимум, в два раза чаще (G. Oster et al., 2014). Почему при равной потребности, больше мужчин остаются без лечения?

— Золедроновая кислота и деносуаб не имеют очевидного противоопухолевого эффекта при лечении пациентов с РПЖ, как минимум, основанного на ПСА и объективном ответе; эти препараты не показали преимущества в общей выживаемости, — обращает внимание профессор Бертрадт Томбаль. — Для «ПСА-ориентированных» докторов и пациентов отсутствие преимуществ по маркеру или общей выживаемости ставит под вопрос эффективность лечения, а значит, и целесообразность назначения.

В целом исследователи описывают метастатическую костную болезнь как «порочный круг»: при остеокласт-индуцированной резорбции кости высвобождаются факторы (например, tumour growth factor β [TGF- β]), которые поддерживают рост и выживание клеток РПЖ. В свою очередь, сами клетки РПЖ продуцируют протеины (например, parathyroid hormone related-protein [PTH-rP]), которые побуждают продукцию RANKL и, соответственно, развитие и функционирование остеокластов.

При подготовке материала журналисты УС пытались найти общероссийские данные по назначению ОМА в России, однако соответствующей статистической информации не существует.

— Действительно, в России отсутствуют достоверные данные о применении остеомодифицирующих препаратов, поэтому сложно провести сравнение с зарубежной статистикой, — отмечает А.В. Говоров. — Основываясь на собственном опыте, могу сказать, что врачи и пациенты об этих препаратах осведомлены недостаточно.

«С того момента, как плоть покинула тело, твои кости — непосильная ноша, которая прибавляет тебя к земле», — писала о кахексии Herta Muller, лауреат Нобелевской премии по литературе 2009 г. Но и сама плоть становится непосильной ношей, когда поражены кости, единогласны эксперты, отвечавшие на вопросы УС: «Имобилизованные пациенты зачастую вовсе пропадают из поля зрения врача и вскоре погибают», — резюмируют они.

— В принципе, нет методов лечения костных метастазов, за исключением терапии

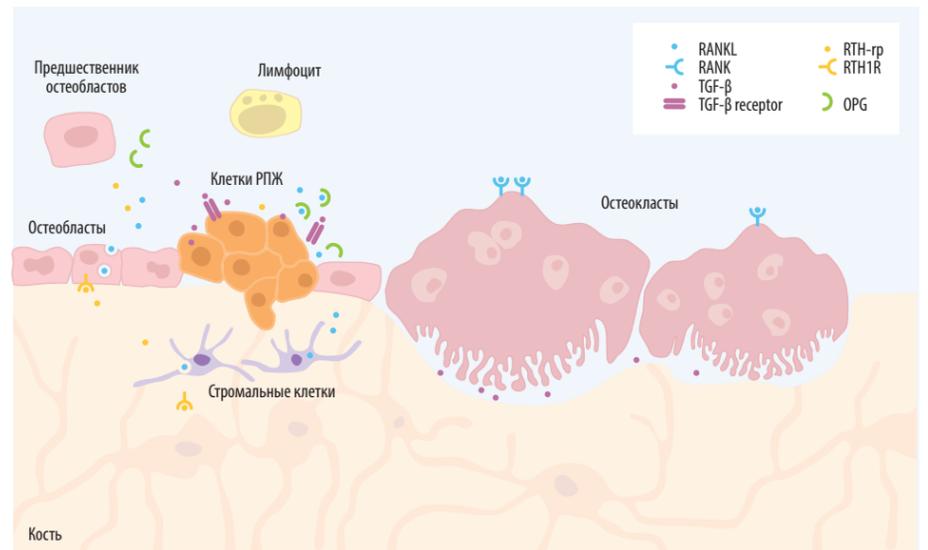


Рис. 1. «Порочный круг» метастатического поражения костей

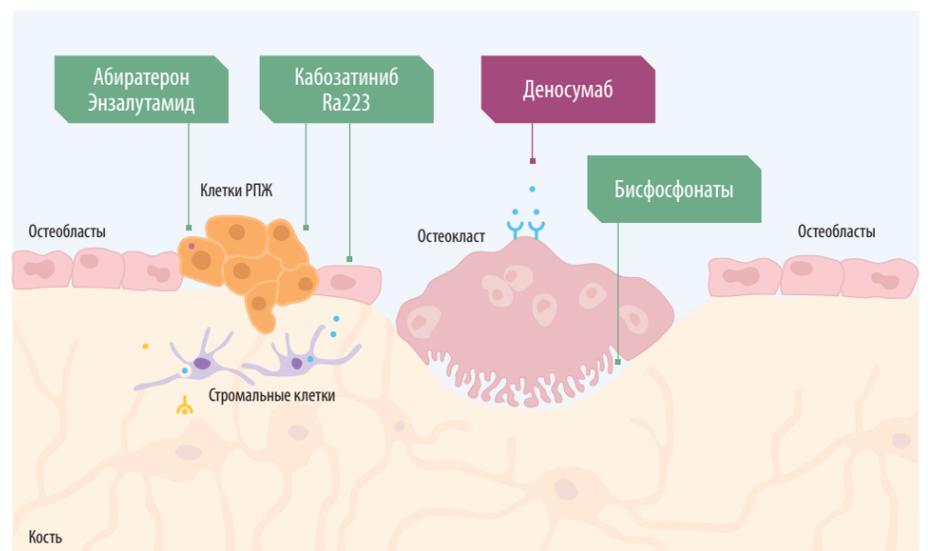


Рис. 2. Мишени действия препаратов

радием-223, которые бы обеспечили увеличение общей выживаемости, но это не должно настораживать онкологов, — говорит Бертрадт Томбаль, отвечая на вопрос о целесообразности и необходимости профилактики костных осложнений. — Основная цель — придать силы человеку, «покоряющему гору».

Представьте, что чем выше поднимается скалолаз, тем тяжелее становится его «рюкзак» — метастатическая болезнь. Наша задача здесь и сейчас — не столько «уменьшить рюкзак», сколько «помочь скалолазу» безболезненно забраться выше.

Соглашаясь с этим утверждением, А.В. Говоров отмечает, что отсутствие влияния на общую выживаемость нельзя считать непоколебимой догмой.

— Если скелетные осложнения развиваются реже или позже, как это показано во многих исследованиях, то очевидно, что пациенты долны жить дольше, — говорит А.В. Говоров. — Я полагаю, что улучшение общей выживаемости в ряде протоколов достоверно не продемонстрировано из-за особенностей селекции, отсутствия подгруппового анализа или иных причин.

ОМА: кому назначать?

— Распространенный РПЖ — костная болезнь, в этом нет сомнения, — говорит проф. Бертрадт Томбаль. — Скелетные осложнения РПЖ — основная причина так называемой добавочной morbidity, болевого синдрома и снижения качества жизни. Скелетные метастазы становятся одной из главных причин смерти мужчин с РПЖ.

ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ (ОМА): ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТА И ЦЕЛИ ТЕРАПИИ

Рекомендации по выбору ОМА отработаны ассоциациями онкологов и урологов.

УС предлагает квинтэссенцию гайдлайнов и экспертное мнение

«ОМА должны быть назначены при метастатическом КРРПЖ даже при отсутствии клинических симптомов»
проф. Б. Томбаль

НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РПЖ	ОМА не показаны
МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ РПЖ	ОМА для профилактики остеопороза (золедроновая кислота или деносуаб 60 мг)
Показания: длительная гормонотерапия; наличие факторов риска остеопороза (возраст ≥ 70 лет, T-критерий $< -1,5$, ИМТ < 24 , семейная история переломов бедренной кости, наличие в анамнезе переломов в возрасте старше 50 лет, использование оральных глюкокортикоидов более 6 мес).	
МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КРРПЖ	ОМА для профилактики костных осложнений (золедроновая кислота или деносуаб 120 мг)

«Лично я предпочитаю деносуаб — помимо клинических преимуществ важно удобство применения»
проф. Б. Томбаль

ОМА	Деносуаб — полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2) с высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL). Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование и активацию остеокластов, снижает продолжительность их существования, как результат — уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кости. Препарат вводится подкожно 120 мг, один раз в 4 нед. Пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекция дозы.	Деносуаб 120 мг в качестве стартового ОМА у нелеченных больных. - нарушения функций почек по клиренсу креатинина; - угроза патологического перелома; - отсутствие адекватного венозного доступа. - болевой синдром; - множественные метастазы; - преимущественное поражение осевого скелета (позвоночник, кости таза);
	Золедроновая кислота — наиболее активный бисфосфонат. Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функций почек требуется коррекция дозы. После 9–12 мес ежемесячного использования золедроновой кислоты возможно дальнейшее назначение один раз в 3 мес в прежней дозе. Препарат вводится внутривенно по 4 мг в 100 мг раствора для инфузии.	Смена золедроновой кислоты на деносуаб: - при доказанном клинически значимом снижении СКФ на фоне приема бисфосфонатов; - при усилении болевого синдрома на фоне бисфосфонатов без радиологических, биохимических признаков прогрессии; - по критериям PCWG2. Показана для профилактики остеопороза и костных осложнений. При профилактике костных осложнений уступает деносуабу по ряду конечных точек (на основании прямого сравнительного исследования Fizazi K. et al., 2011).

Табл. 1. Рандомизированные контролируемые клинические исследования по применению деносумаба у пациентов с КРРПЖ

Цель исследования	Кол-во пациентов	Критерии включения	Рандомизация	Конечная точка	Результат
Предупреждение метастазов Smith M.R., 2012	1432	КРРПЖ; отсутствие костных метастазов; ПСА \geq или время удвоения ПСА \leq 10 мес	Деносумаб 120 мг каждые 4 нед vs плацебо	Без костных метастазов	Деносумаб достоверно увеличивает выживаемость без метастазов: 29,5 vs 25,2 мес ($p = 0,028$)
Предупреждение скелетных осложнений Fizazi K., 2011	1901	КРРПЖ, костные метастазы	Деносумаб 120 мг каждые 4 нед vs золедроновая кислота 4 мг каждые 4 нед	Скелетные события	Деносумаб увеличивает период до первого скелетного события: -20,7 vs 17,1 мес ($p = 0,0002$)

«Около 70% пациентов сталкиваются с костной метастатической болезнью. А по данным посмертных вскрытий, костные метастазы обнаруживаются у 90% мужчин с РПЖ. Каждый пятый пациент с костными метастазами сталкивается с патологическими переломами, каждому четвертому требуется лучевая терапия», — обобщают клинические данные Handbook of cancer-related bone disease, RE Coleman et al (Bioscientifica, 2012).

И если недавно костная система воспринималась как «инертный каркас», который создает структуру тела, то сейчас понятно, что кость — это динамичная система, равновесие которой поддерживают остеокласты и остеобласты. Первые — строители, вторые — разрушители.

И метастазирование в кость требует взаимодействия между костной тканью, раковыми клетками, костным матриксом и клеточными элементами кости. При костной метастатической болезни увеличивается активность как остеокластов, так и остеобластов — и именно увеличение активности тех и других связано с интенсификацией роста и пролиферации метастазов (Ning Wang et al., J Exp Clin Cancer Res, 2015).

В целом, исследователи описывают метастатическую костную болезнь как «порочный круг»: при остеокласт-индуцированной резорбции кости высвобождаются факторы (например tumour growth factor β [TGF- β]), которые поддерживают рост и выживание клеток РПЖ. В свою очередь, сами клетки РПЖ продуцируют протейны (например, parathyroid hormone related-protein [PTH-rP]), которые побуждают продукцию RANKL и, соответственно, развитие и функционирование остеокластов.

— При выявлении метастазов необходимо начать профилактику осложнений, даже если отсутствуют клинические проявления, —

обнаружены у пациента, не получавшего никакого лечения, не стоит торопиться с назначением ОМА: «Мы можем ожидать эффекта от назначения АДТ или, как уже рекомендовано ESMO — от комбинации АДТ и химиотерапии», — говорят они.

Аналогично у пациента с КРРПЖ и костными метастазами стоит сначала ожидать ответа на начало терапии (гормональной терапии 2-й линии или химиотерапии) и только при отсутствии эффекта в отношении костных метастазов начинать терапию ОМА.

Метастатический РПЖ: как помочь?

Для лечения костных метастазов РПЖ профессиональными ассоциациями рекомендованы золедроновая кислота и деносумаб. Золедроновая кислота — наиболее «мощный» среди всех бисфосфонатов и наиболее часто используемый препарат, ингибирующий остеокласт-опосредованную резорбцию костного матрикса.

Деносумаб — человеческое моноклональное антитело (IgG2) с высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL). Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование и активацию остеокластов, снижает продолжительность их существования, как результат — уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кости.

Так как деносумаб и золедроновая кислота снижают риск скелетных событий при мКРРПЖ, эти два препарата сравнили в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы. В исследовании (K. Fizazi et al., 2011) приняло участие более 1900 пациентов, рандомизированных в группы деносумаб + плацебо

и золедроновая кислота + плацебо. Первичной точкой было время до первого скелетного события: эти данные показали преимущество деносумаба (20,7 vs 17,1 мес) и снижение риска развития первого костного события на 18% в группе деносумаба (HR 0.82, 95% CI 0,71–0,95; $p = 0,0002$). Общая выживаемость и время до прогрессии заболевания оказались одинаковыми в двух группах, однако деносумаб более эффективно снижал маркеры костной резорбции (uNTx and BALP) в сравнении с золедроновой кислотой. Гипокальцемия встречалась



С ПРЕПАРАТОМ ЭКСДЖИВА ВЫ МОЖЕТЕ ЛУЧШЕ ЗАЩИТИТЬ ПАЦИЕНТОВ ОТ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ^{1*}

ПРИЦЕЛЬНО. ЭФФЕКТИВНО. НАДЕЖНО.

Литература: 1. Lipton A, et al. Eur J Cancer. 2012; 48: 3082–3092.

*Эксджива достоверно увеличивает время до возникновения первого костного осложнения на 8,2 месяца и достоверно уменьшает риск возникновения первого костного осложнения на 17% (HR, 0.83 [95% CI, 0.74–0.90], $p < 0.001$) по сравнению с золедроновой кислотой. Данные комплексного анализа исследований 2 фазы, включающие пациентов с раком молочной железы, раком предстательной железы, другими солидными опухолями и множественной миеломой.¹

Эксджива (деносумаб)
Деносумаб — это 120 мг деносумаба в 1,7 мл раствора (20 мг/мл). Код ATC: M05BD04.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессии спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость. Лечение гиперкальциемической опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Тяжелая почечная недостаточность. Беременность и период кормления грудью. Детям в возрасте до 18 лет (по показаниям — профилактика осложнений со стороны костной ткани). Дети до 12 лет и несформировавшийся скелетом (по показаниям) — лечение гиперкальциемической опухоли кости.

ООО «Амгени» 123317, Россия, г. Москва, Пресненская наб., 8, стр.1
Тел.: +7(495)745-0478. Факс: +7(499)995-1965.
www.amgen.com
www.amgen.ru DMO-RUS-AMG-189-2014-June-P



AMGEN
Oncology

чаще в группе деносумаба (13 vs 6%; $p < 0,0001$), некроз нижней челюсти был одинаково распространен в двух группах (2,3% в группе деносумаба и 1,3% в группе золедроновой кислоты $p = 0,09$). Показано и достоверное увеличение времени до применения опиоидных анальгетиков. И, единогласно обращают внимание эксперты, именно возможность продлить жизнь пациента без переломов и болей — основная цель терапии.

Как отмечено в рекомендациях ESMO, деносумаб более эффективен по сравнению с золедроновой кислотой в отношении скелетной морбидности пациентов с солидными опухолями, он увеличивает продолжительность жизни без костных метастазов и отдалает период до первого симптоматического скелетного события у пациентов КРРПЖ.

— Если говорить о нашей практике, то мы предпочитаем деносумаб, — говорит в интервью УС проф. Берtrandт Томбаль. — Помимо клинических преимуществ есть и чисто практические — препарат вводится подкожно и более удобен в применении. Иногда мы наблюдаем гипокальцемию или некроз нижней челюсти, но это случается довольно редко и в целом поддается коррекции.

В России в силу экономических факторов предпочтение отдается золедроновой кислоте. Однако при нарушении функции почек, появлении новых метастазов и усилении болевого синдрома Ассоциация онкологов России рекомендует применять деносумаб. В качестве критерия выбора деносумаба в 1-й линии специалисты рассматривают такие характеристики пациента, как

- нарушение функции почек по клиренсу креатинина;
- наличие болевого синдрома;

- наличие множественных метастазов и/или преимущественное поражение осевого скелета;
- угроза патологического перелома;
- отсутствие адекватного венозного доступа.

— В целом нет четкого руководства, каким пациентам и по каким показаниям назначать тот или иной ОМА, — утверждает А.В. Говоров — Причем это справедливо как в отношении Европейских, так и Американских рекомендаций.

Обращаясь к данным о неадекватном применении ОМА, эксперты единогласно отмечают: терапия костных метастазов проводится пожизненно и не должна прекращаться даже при прогрессировании метастатической болезни.

По мнению проф. Берtrandта Томбаля неадекватное использование возможностей лекарственной профилактики костных осложнений имеет в некотором смысле парамедицинские причины. Самое главное — отсутствуют четкие и измеримые параметры, которые продемонстрируют явное преимущество лекарственной профилактики. В связи с этим было введено понятие «симптоматическое скелетное событие».

Smith et al. переоценили результаты регистрационного исследования деносумаба с учетом симптоматических скелетных событий, еще раз подтвердили необходимость его назначения. «Возможно, это изменит мышление сомневающийся докторов, но я не уверен», — пишет проф. Б. Томбаль, обсуждая причины «недоиспользования» лекарственных возможностей. **УС**

Подготовила Алла Солодова

Хорошая новость

В 2015 г. Минздрав России включил деносумаб в Стандарт специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях предстательной железы (гормонорефрактерной форме).

С 2016 г. деносумаб включен в список ЖНВЛП.

говорит УС проф. Берtrandт Томбаль. — Данные исследования STAMPEDE, опубликованные в этом году, еще раз подтверждают, что нет необходимости начинать профилактику костных осложнений слишком рано — нет преимущества ни в частоте скелетных «событий», ни в общей выживаемости. Терапия нужна, когда у пациента появились костные метастазы, и он перешел в стадию кастрационной рефрактерности. Эксперты обращают внимание, что при гормонально-чувствительном распространенном РПЖ, то есть когда костные метастазы

Рутинное назначение альфа-адрено-блокаторов не оправдано



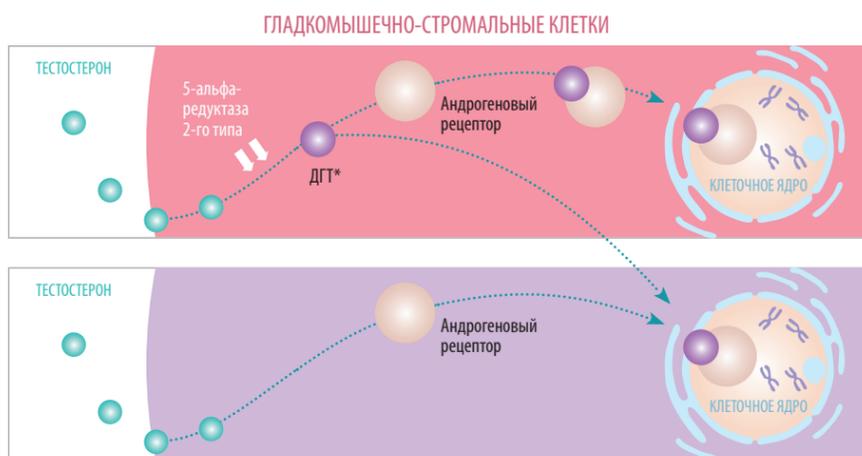
Несмотря на новые гипотезы, обязательным условием развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) остается наличие тестикулярных андрогенов: предстательная железа (ПЖ) сохраняет способность отвечать на них на протяжении всей жизни. О патогенезе ДГПЖ, роли комбинированной терапии и выборе урологов журналист УС беседовал с ведущими мировыми экспертами.

Патологический механизм

ДГПЖ — это стромально-эпителиальное заболевание. Ингибирование фермента 5-альфа-редуктазы 1-го и 2-го типа нарушает главный патологический механизм.

При нормальном уровне тестостерона и XY-кариотипе рождаются мальчики с гипоспадией, микропенисом, женскими или «неоднозначными» гениталиями... У них не бывает ни рака ПЖ, ни ДГПЖ. Часто они инфертильны и воспитываются как девочки, меняя социальную роль уже во взрослом возрасте. Именно благодаря этим чрезвычайно редким пациентам около 40 лет назад была описана недостаточность 5-альфа-редуктазы 2-го типа и роль дигидротестостерона.

Различные механизмы воздействия тестостерона на стромальные и эпителиальные клетки предстательной железы. Паракринный и аутокринный механизмы



* ДГТ, образованный в периферических тканях и органах под воздействием ферментов 5-альфа-редуктазы 1-го и 2-го типов.

В эпителиальных клетках обеспечивается прямое андрогеновое воздействие через комплекс тестостерон+андрогеновый рецептор, связывающий промоторы андроген-регулируемых генов. В стромальных клетках реализуется непрямой путь через активный метаболит тестостерона — дигидротестостерона (ДГТ). Он оказывает аутокринную стимуляцию генов в стромальных клетках и паракринную — в эпителиальных клетках. В ПЖ также поступает активный ДГТ из клеток кожи и печени.

Несмотря на новые гипотезы (теория стволовых клеток, активизация эмбриональных генов, дисфункция NO-системы), в этиологии ДГПЖ достоверно доказана только роль стероидных гормонов, прежде всего андрогенов и межклеточных взаимодействий эпителиальных и стромальных структур ПЖ.

«Гиперплазия ПЖ — это стромально-эпителиальное заболевание, — подчеркивает в интервью УС проф. К. Роуборн. — Ошибочно полагать, что ДГПЖ реализуется исключительно за счет стромального компонента. Примечательно, что ПЖ отвечает на андрогены на протяжении всей жизни, что обеспечивается стабильной концентрацией андрогеновых рецепторов».

Несмотря на возрастное снижение уровня андрогенов в крови и органах, в ПЖ всегда остается повышенный уровень активного метаболита тестостерона — ДГТ, обеспечиваемый ферментами 5-альфа-редуктазы 1-го и 2-го типа.

Комплекс ДГТ с андрогеновым рецептором играет ключевую роль в балансе стромальной пролиферации и апоптоза в ПЖ. В передаче андрогенной стимуляции участвуют также факторы роста и нейротрансмиттеры: в дополнение к описанному проф. М.Т. Стори (M.T. Story, 1989) основному фактору роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF-2), в гиперплазированной стромальной ткани

Различие мишеней для основных классов лекарственных препаратов



Ингибиторы 5-альфа-редуктазы блокируют продукцию ДГТ в стромальных клетках, воздействуют на эпителиальную ткань ПЖ. Альфа-адреноблокаторы воздействуют на стромальную ткань.

ПЖ выявлены измененные концентрации кислого фактора роста фибробластов (FGF-1), фактора роста кератиноцитов (FGF-7), FGF-3, трансформирующего фактора роста β 1, эпидермального фактора роста.

В исследовании Дж. Е. МакНила (J.E. McNeal, 1978, 1990) было показано, что гиперплазированные узлы в перипростатальной зоне ПЖ на ранней стадии почти полностью состоят из фибро-мышечно-стромальной ткани. И, напротив, узлы переходной зоны формируются преимущественно из пролиферирующей железисто-эпителиальной ткани. Благодаря аутокринным и паракринным андрогенным взаимодействиям между стромальными и железистыми компонентами ПЖ, непрямая стимуляция ДГТ реализуется во всем органе.

При этом аффинность ДГТ к андрогеновым рецепторам значительно выше, чем у его предшественника (G. Andriole et al., J. Urol., 2004). Поэтому ингибирование фермента 5-альфа-редуктазы 1-го и 2-го типа нарушает главный патологический механизм в гиперплазии стромально-железистой ткани ПЖ.

Раскрытие патофизиологии симптомов нижних мочевых путей (СНМП) позволило перейти к медикаментозному лечению. Ранее гипотеза о роли повышенного внутриуретрального давления, обусловленного увеличением ПЖ, полностью оправдывала хирургическое лечение. Сегодня эта теория представляется слишком упрощенной моделью.

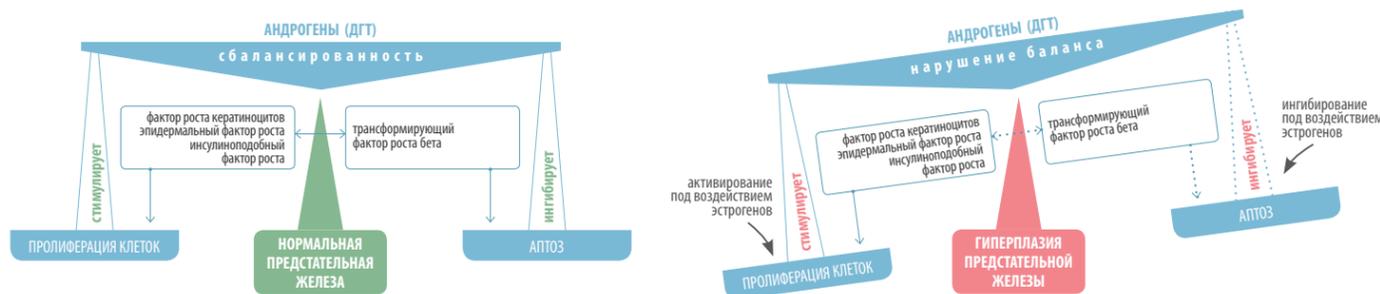
В СНМП важную роль играет изменение нервно-мышечного аппарата детрузора, которое часто имеет вторичный характер и может быть обусловлено инфравезикальной обструкцией, вызванной увеличением ПЖ и состоянием простатической капсулы, передающей «давление» пролиферирующей ткани на уретру. Наконец, у многих пациентов СНМП связаны с возрастной дисфункцией детрузора.

Несмотря на то что ДГПЖ остается одной из важнейших причин СНМП, четкая зависимость между степенью увеличения ПЖ, инфравезикальной обструкцией и тяжестью СНМП не доказана. «В моей практике встречаются пациенты с выраженной гиперплазией ПЖ и отсутствием даже незначительных жалоб на СНМП», — говорит УС проф. Ш. Мадерсбахер.

Как отметил проф. К. Роуборн, признаки СНМП отсутствуют у 25% мужчин с ДГПЖ. «В том случае, если у такого пациента нет остаточной мочи и лишь слабо беспокоят жалобы, ему не следует проводить лечение, в том числе назначать какие-либо лекарственные препараты», — считает профессор.

Современный подход предусматривает хирургическое лечение при СНМП, рефрактерных к медикаментозной терапии, а также в случае развития серьезных нежелательных явлений и побочных реакций на медикаментозную терапию.

Регулирование клеточного роста в предстательной железе: роль факторов роста и ингибиторов роста



В здоровой ПЖ процессы пролиферации клеток и апоптоза сбалансированы. Изменение в концентрации/активности как андрогенов, так и факторов роста сдвигает равновесие в сторону пролиферации клеток.

Комбинированная терапия

Продолжительное одновременное применение ААБ и ингибиторов 5-альфа-редуктазы (5-АРИ) у пациентов с СНМП средней и тяжелой степени (≥ 7 баллов по шкале IPSS) эффективнее снижает симптомы заболевания в сравнении с монотерапией ААБ или 5-АРИ.

Фармакологические группы, включенные в обновленные клинические рекомендации EAU для лечения СНМП

Фармакологическая группа	Субъективная симптоматика		Объективная симптоматика		Предупреждение клинического прогрессирования заболевания	Наличие клинического исследования более 1 года
	Улучшение симптомов (по шкале IPSS)	Начало действия	Улучшение максимальной объемной скорости мочеиспускания	Уменьшение размеров предстательной железы		
Альфа-адреноблокатор	Да	Дни	Да	Нет	Да (в отношении симптомов)	Да
Ингибитор 5-альфа-редуктазы	Да	Месяцы	Да	Да	Да	Да
Альфа-адреноблокатор + ингибитор 5-альфа-редуктазы	Да	Дни	Да	Да	Да	Да
Антагонисты мускариновых рецепторов	Да	Недели	Нет	Нет	Н/д	Нет
Альфа-адреноблокатор + антагонисты мускариновых рецепторов	Да	Дни	Да	Нет	Н/д	Нет
Ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа	Да	Дни	Да/нет	Нет	Н/д	Нет
Ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа + альфа-блокатор	Да	Дни	Да	Н/д	Н/д	Нет

Хирургия как «терапия отчаяния» отходит на задний план. Для лечения СНМП разработаны шесть различных фармакологических групп. Тем не менее монотерапия ААБ остается средством выбора у больных ДГПЖ как в России, так и в большинстве развитых стран (R. Fourcade et al., World J Urol., 2012).

«ААБ эффективно снижают тонус гладкой мускулатуры ПЖ, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры за счет блокады адренорецепторов, тем самым улучшая показатели мочеиспускания, как субъективные (снижение суммарного балла симптомов по шкале IPSS), так и объективные (повышение максимальной объемной скорости мочеиспускания Q_{max} , снижение объема остаточной мочи), — поясняет проф. К. Руборн. — Однако рутинное назначение ААБ не оправдано».

Пипотетически для терапии СНМП могут быть выбраны не менее двух десятков различных комбинаций препаратов. Однако клинически эффективны, детально изучены и рекомендо-

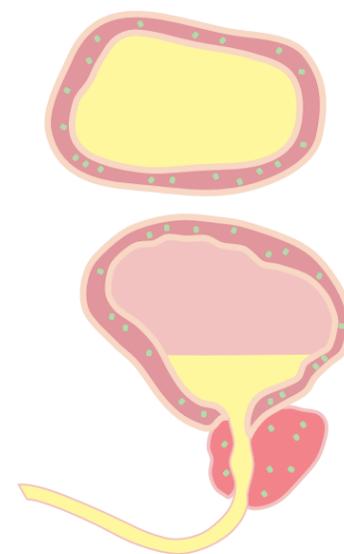
ваны к применению лишь некоторые из них. «Взаимно дополняют друг друга ААБ и 5-АРИ: если первые снижают динамический компонент заболевания, то 5-АРИ воздействуют на статическую составляющую», — отмечает проф. Ш. Мадерсбахер.

За более чем 20-летний опыт применения 5-АРИ доказаны преимущества комбинации с ААБ в сравнении с монотерапией, сформулированы четкие клинические рекомендации. Результаты длительных работ, в частности четырехлетнего исследования CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin), показали, что продолжительное одновременное применение ААБ и 5-АРИ у пациентов с СНМП средней и тяжелой степени тяжести эффективнее снижает симптомы заболевания в сравнении с монотерапией ААБ или 5-АРИ (C. Roehrborn et al., Eur Urol., 2010; 57:123–131). «Комбинация ААБ с 5-АРИ потенцирует эффект терапии, препятствуя росту ПЖ, — поясняет проф. К. Руборн. — При лечении только ААБ гиперплазия ПЖ не разрешается».

В эпидемиологических исследованиях установлено: каждый третий мужчина в возрасте 80 лет вынужден пройти хирургическое лечение по поводу ДГПЖ. И это совпадает с данными о 30% частоте распространенности СНМП умеренной и тяжелой степени тяжести среди мужчин старше 65 лет (M.J. Naslund et al., Int. J. Clin. Pract., 2007). Вправе ли урологи утверждать, что медикаментозная терапия заменила хирургическое лечение СНМП или все-таки следует говорить об отсроченном хирургическом лечении?

В длительных клинических исследованиях достоверно подтверждено снижение риска необходимости операции на 70,6% и предупреждение прогрессирования заболевания у пациентов, которым было назначено комбинированное лечение 5-АРИ и ААБ в сравнении с больными, получавшими монотерапию (J.L. Спивак соавт. Урология, 2015; C.G. Roehrborn et al., J Urol., 2008). Для клинически значимого уменьшения объема ПЖ как основного результата терапии 5-АРИ требуется,

Блокирование динамического компонента СНМП



Альфа-адреноблокаторы эффективно связывают адренорецепторы в гладкомышечно-стромальных клетках ПЖ, шейки мочевого пузыря, детрузоре, простатической части уретры. Уменьшаются как симптомы опорожнения, так и симптомы наполнения, обусловленные повышенным тонусом гладкой мускулатуры и детрузорной гиперактивностью.

как правило, 6 мес и более, поэтому краткосрочное назначение 5-АРИ перед хирургическим лечением, по мнению проф. К. Руборна, не имеет смысла. Назначение монотерапии ААБ определяется целями лечения: такой подход оправдан для улучшения качества жизни больных с запланированным хирургическим вмешательством (трансуретральная резекция ПЖ) в срок не более 6 мес.

«В том случае, если пациент не дает согласия на выполнение операции, я рекомендую сразу назначать комбинированную терапию, — говорит проф. Ш. Мадерсбахер. — Так называемое «ступенчатое» лечение, когда 5-АРИ назначается на 2-ом этапе, то есть после прогрессирования заболевания, приводит к «отсрочке» решения проблемы».

Стратификация риска

У пациентов высокого риска прогрессирования ДГПЖ раннее начало комбинированной медикаментозной терапии имеет преимущества. При отсутствии эффекта на ААБ, выбор дальнейшей стратегии зависит от результатов стратификации риска.

Высокий риск прогрессирования характерен для пациентов старше 50 лет, с объемом ПЖ ≥ 30 см³, уровнем простатического специфического антигена (ПСА) $> 1,4$ нг/мл. «Уже во время первого визита необходимо оценить вероятность прогрессирования ДГПЖ учитывая, что наиболее достоверный предиктор роста — уровень ПСА», — утверждает проф. К. Руборн.

При этом не обнаружено зависимости между уровнем сывороточного тестостерона и размером ПЖ, в частности не выявлено такой связи в группе мужчин с ДГПЖ (M. Marberger et al., J Clin Endocrinol Metab, 2006).

Всем пациентам с СНМП умеренной и тяжелой степени тяжести и объемом ПЖ более 30–40 см³ должно быть назначено комбинированное медикаментозное лечение ААБ и 5-АРИ. «Без сомнения, это наиболее оптимальная комбинация», — считает проф. Ш. Мадерсбахер.

Как долго должна продолжаться терапия? Эксперты единогласно отмечают: из-за

возрастающего риска острой задержки мочи и выраженного эффекта 5-АРИ в виде доказанного предупреждения клинического прогрессирования заболевания, оптимальным представляется максимально длительное назначение (Урология. Российские клинические рекомендации под ред. Ю.Г. Аляева. М., 2015, с. 466).

В исследовании SMART ученые сочли возможным отмену приема ААБ после 24 нед комбинированной терапии, за исключением больных с СНМП тяжелой степени, у которых длительная комбинированная терапия приводит

к лучшим клиническим результатам в сравнении с краткосрочным шестимесячным курсом комбинации ААБ и 5-АРИ и последующей длительной монотерапией 5-АРИ (J. Barkin et al., Eur Urol 2003; 44:461–466).

Комментируя эти данные, проф. Ш. Мадерсбахер пояснил: «Я допускаю прекращение приема ААБ лишь через 12 мес от начала лечения и исключительно при развитии побочных явлений или проблемах с доступностью лечения. Я не рекомендую прекращать прием ААБ у мужчин с изначально тяжелыми формами СНМП: если на момент

начала лечения у пациента более 19 баллов по шкале IPSS, то требуется длительное использование и ААБ, и 5-АРИ».

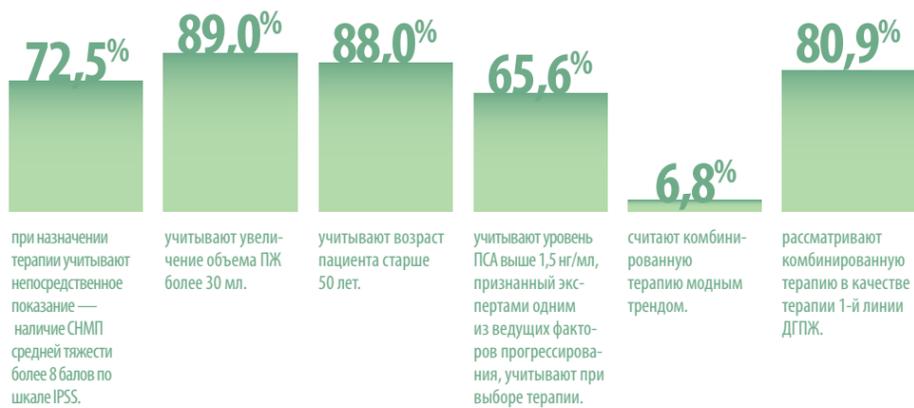
Все эксперты отмечают очень быстрое улучшение симптомов нарушенного мочеиспускания в течение первых дней назначения комбинированной терапии, что обусловлено действием ААБ. Результат от терапии 5-АРИ отмечается через 3–6 мес. По опыту проф. К. Руборна, объем ПЖ — это основной прогностический фактор ответа на лечение: чем он больше, тем медленнее наступает эффект.

В исследовании CONDUCT терапия комбинированным препаратом Дуодарт проводилась исключительно у больных с умеренными СНМП (8–19 баллов по шкале IPSS), имеющими высокий риск прогрессирования, что в отличие от исследования CombAT более точно отвечает практическим запросам российских урологов. Именно умеренные СНМП, или СНМП средней степени тяжести, как показывают современные эпидемиологические исследования, преоблада-

Регистрация

08.10.2014 в России зарегистрирован первый комбинированный препарат для лечения ДГПЖ — Дуодарт®, содержащий в своем составе дутастерид 0,5 мг и тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг. Он разрешен к применению у больных с умеренными и тяжелыми СНМП, обусловленными ДГПЖ, в 2010 г. в Швейцарии, странах ЕС и США, в 2012 г. в Казахстане, в 2013 г. на Украине.

Практика российских урологов*



* Данные получены при опросе российских специалистов во время лонча препарата Дуодарт.

ют у мужчин с ДГПЖ и наблюдаются у 60% мужчин с симптоматическим ДГПЖ на момент определения диагноза (J. Carballo, Eur Urol Suppl, 2012). Через 24 мес приема препарата Дуодарт улучшение субъективных симптомов $\geq 25\%$ или ≥ 3 баллов по шкале IPSS наблюдалось у 73% и 77% пациентов соответственно (C.G. Roehrborn et al., BJU Int, 2015).

В отличие от СНМП средней и тяжелой степени, в отношении которых не остается сомнений о целесообразности лечения, о легких СНМП такого сказать нельзя. По вопросу «Какая тактика должна быть выбрана для пациентов с легкими СНМП, имеющих факторы высокого риска прогрессирования ДГПЖ?» мнения ведущих экспертов разошлись кардинально. Проф. Ш. Мадербахер придерживается стратегии динамического наблюдения: «Все крупные клинические исследования не включали мужчин с СНМП легкой степени. Так как у этих пациентов наблюдается, как правило, медленное прогрессирование, я рекомендовал бы динамическое наблюдение с регулярными контрольными осмотрами и обследованиями». Проф. К. Роуборн напоминает: «У пациентов высокого риска прогрессирова-

ния раннее начало комбинированной медикаментозной терапии имеет преимущества, что подтверждено результатами исследования CONDUCT».

По данным интерактивного опроса российских урологов, проведенного в г. Москве в рамках лонча препарата Дуодарт, 43% пациентов, получающих комбинированную терапию ААБ и 5-АРИ, исходно прогрессировали на фоне предшествующей монотерапии ААБ. По мнению проф. Ш. Мадербахера, в таких случаях дальнейшая стратегия зависит от риска прогрессирования: «При малых размерах ПЖ эффект от дополнительного назначения 5-АРИ маловероятен. При размерах ПЖ более 30–40 см³ к терапии ААБ следует добавить 5-АРИ, за исключением мужчин с преобладающими симптомами накопления, которым я бы рекомендовал антимиускариновые препараты».

Проф. К. Роуборн добавляет: «Всем пациентам высокого риска необходимо проводить комбинированную терапию вне зависимости от наличия предшествующего лечения, что было убедительно доказано в исследовании MTOPS. Но для достижения стойкого эффекта требуется не менее 4-5 лет».

ДУОДАРТ - ВЕРНЫЙ ШАГ
В ЖИЗНИ МУЖЧИНЫ с ДГПЖ*

ДУОДАРТ
(дутастерид/тамсулозин) капсулы

* с риском прогрессии заболевания, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
1. Российские клинические рекомендации "Урология" под ред. Аляева Ю.Г. и соавт., 2015, 2: 3; Grayas, T., Bach, A., Bachmann, M., Drake, M., Gacci, C., Gratzke, S., Madersbacher, C., Marmoulakis, K.A.O., Tikkinen "Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)", European Association of Urology guidelines 2015

Краткая информация о препарате Дуодарт. Торговое название препарата: Дуодарт®. Группировочное наименование: дутастерид + тамсулозин. Фармакологическая группа: простаты гиперплазии доброкачественной средство лечения. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Показания к применению: Лечение и профилактика прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Противопоказания: Повышенная чувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5-α редуктазы, тамсулозину или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе). Выраженная печеночная недостаточность. Возраст до 18 лет. Применение препарата противопоказано женщинам и детям. Способ применения: Рекомендуемая доза препарата Дуодарт одна капсула внутрь один раз в сутки, спустя приблизительно 30 минут после одного и того же приема пищи. Побочные явления: Эректильная дисфункция, снижение либидо, нарушение эякуляции, гинекомастия, аллергические реакции (включая сыпь, зуд, крапивницу, локализованный отек), головокружение и ангионевротический отек. Применение при беременности и лактации: Препарат Дуодарт противопоказан для применения у женщин. Нет данных о выделении дутастерида или тамсулозина с грудным молоком. Взаимодействие с другими препаратами: Дутастерид: При проведении исследований взаимодействия дутастерида с тамсулозином, теразозином, варфарин, дигоксин и колестирамином у человека каких-либо клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не отмечалось. Тамсулозин: Имеется теоретический риск усиления гипотензивного эффекта при применении тамсулозина совместно с препаратами, способными снижать артериальное давление, включая анестетики, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и другие α1-адреноблокаторы. Не следует применять препарат Дуодарт в комбинации с другими α1-адреноблокаторами. Форма выпуска: Капсулы с модифицированным высвобождением, 0,5 мг и 0,4 мг. По 90 капсул во флаконе из полистилена высокой плотности. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по применению.

Полные указания по применению препарата (полную инструкцию) можно получить по адресу: ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр.3. Тел.: (495) 777-8900, факс: (495) 777-8901 RU/Pharma/0001/15 06/07/2015

Заключение

Комбинированная терапия — не модный тренд, а необходимость.

«Все клинические рекомендации в настоящее время утверждают риск-стратифицированный подход в лечении мужчин с ДГПЖ», — подчеркивает проф. Ш. Мадербахер, подводя итог дискуссии.

Современный подход, связанный с оценкой возможного риска, основан на результатах исследования MTOPS, показавшего преимущества комбинированного медикаментозного лечения. Также согласно MTOPS и CombAT,

комбинация ААБ и 5-АРИ становится эффективной в сравнении с монотерапией ААБ или 5-АРИ лишь при длительном назначении. Через два года от начала исследования CombAT комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином статистически значимо снижала суммарный балл IPSS на 6,2 балла по сравнению с моно-терапией этими препаратами (4,9 и 4,3 балла соответственно ($p < 0,001$) (J. McConnell et al., New Engl J Med, 2003; C.G. Roehrborn et al., Eur Urol, 2010).

Комбинированная терапия продолжительностью менее одного года не позволяет уменьшить прогрессирование заболевания. Интерактивный опрос, проведенный среди российских урологов показал, что 12,3% специалистов признают наличие узких

показаний для комбинированной медикаментозной терапии ААБ и 5-АРИ у пациентов с СНМП, вызванными ДГПЖ. Лишь 6,8% врачей считают комбинированную терапию модным трендом, в то время как 80,9% рассматривают ее в качестве терапии 1-й линии ДГПЖ. [УС](#)

RU/Pharma/0050/15 18/12/2015

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании «ГлаксосмитКляйн». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании. Компания «ГлаксосмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данного материала.

Ученые пишут

МАРКЕР ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ТАКСАНАМ

Возможно появление нового биомаркера, позволяющего выделить таксан-чувствительные опухоли молочной и предстательной желез, а также новых препаратов, увеличивающих чувствительность рака к таксанам. Это дайфанус-связанный формин-3 (diaphanous-related formin-3, DIAPH3) — представитель семейства форминов, участвующий в цитоскелетном белковом взаимодействии, которое делает клетки «жестче». При утрате или снижении концентрации DIAPH3 клетки становятся более деформируемыми, просачиваются в межклеточное пространство и приобретают так называемый амебидный фенотип. Это приводит к прогрессированию болезни.

«Ранее мы показали, что утрата DIAPH3 связана с развитием метастатической болезни», — пишут Samanta Morley et al. в Nature. — Напротив, увеличение экспрессии DIAPH3 подавляет амебидный фенотип раковых клеток, которые оказываются более чувствительными к таксанам [...]. Низкая экспрессия DIAPH3 коррелирует с увеличением выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с РПЖ, получающих таксан». Исследования DIAPH3 поможет выделять группу пациентов, которые ответят на лечение таксанами.

Данные опубликованы в *Regulation of microtubule dynamics by DIAPH3 influences amoeboid tumor cell mechanics and sensitivity to taxanes*.

ИССЛЕДУЕТСЯ НОВОЕ ВЕЩЕСТВО ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХБП И СД

Финеренон (finerenone) дозозависимо уменьшает альбуминурию у пациентов с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) — таковы данные рандомизированного клинического исследования, включившего более 800 пациентов из 23 стран.

Все пациенты страдали СД и повышенной альбуминурией, получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецептора ангиотензина. Финеренон продемонстрировал дозозависимое снижение альбумин/креатининовой соотношения. В группах активного вещества и плацебо не было различий в снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 30% или более, как и не было выявлено различий в частоте тяжелых нежелательных явлений.

«Добавление финеренона приводит к улучшению такого показателя, как соотношение альбумин/креатинин», — пишут George L. Bakris et al. в JAMA. — Дополнительные исследования необходимы для сравнения финеренона с другими активными веществами».

Результаты клинического исследования опубликованы в *Effect of Finerenone*.

Силденафил

ДИНАМИКО

ГОЛУБАЯ ТАБЛЕТКА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ СОСТАВОМ



**ПОЖАЛУЙ, ЕДИНСТВЕННЫЙ «ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ» —
ЭТО РЕМОНТ КВАРТИРЫ. И НИКАКОГО ПРИВЫКАНИЯ!***

Таблетка силденафила с модифицированным составом:¹

- дает качественную эрекцию;^{1, 2}
- обеспечивает минимум побочных эффектов;²
- * не вызывает привыкания.³



ТЕВА

1. Возможны побочные действия. Более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Динамико.

2. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Осмоловский Б.Е., Тахирзаде А.М., Геворкян А.Р. / Комбинированная терапия больных с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией. // Естественные и технические науки. – 2013. – № 1. 3. Giuliano F., Jackson G., Montorsi F., Martin-Morales A., Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. The International Journal of Clinical Practice. Blackwell Publishing Ltd. Jan 2010, 64, 2, 240–255. ООО «Тева». 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35.

Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35/36. FIRE-DYN-AD-070415-EL-1414-060416. Реклама.

ДАТА	МЕРОПРИЯТИЕ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ИНФОРМАЦИЯ
ЯНВАРЬ	7–9	Ежегодный симпозиум Американского общества клинической онкологии (ASCO) по изучению злокачественных новообразований мочеполовой системы	США Сан-Франциско http://gucasym.org
	15–17	13-й Съезд сессии Европейской ассоциации урологов (EAU) по онкоурологии	ПОЛЬША Варшава http://esou.uroweb.org
	28–29	VIII Всероссийская урологическая видеоконференция	РОССИЯ  Москва http://www.webmed.ru http://www.urovideo.ru
ФЕВРАЛЬ	10–12	Конференция «Малоинвазивные технологии в урологии – 2016»	РОССИЯ  Москва http://academy.uroweb.ru
	11–12	X Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2016»	РОССИЯ  Москва www.umedp.ru www.medforum-agency.ru
	12–13	Конференция «Активное наблюдение при раке предстательной железы низкого риска»	ИТАЛИЯ Милан http://www.eso.net
	13–16	Ежегодный форум европейских урологов	ШВЕЙЦАРИЯ Давос http://esudavos16.uroweb.org
	25–26	2-я Московская урологическая школа под научным руководством проф. Д.Ю. Пушкаря	РОССИЯ  Москва http://urostandart.moscow
МАРТ	11–15	31-й Конгресс Европейской ассоциации урологов (EAU)	ГЕРМАНИЯ Мюнхен http://www.uroweb.org
	12–14	17-я Международная встреча EAUN	ГЕРМАНИЯ Мюнхен http://www.eau16.org
	25	2-я Московская урологическая школа под научным руководством проф. Д.Ю. Пушкаря	РОССИЯ  Москва http://urostandart.moscow
АПРЕЛЬ	7–9	V Юбилейная Всероссийская школа по детской урологии-андрологии	РОССИЯ  Москва http://uro.ru
	21–22	2-я Научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа	РОССИЯ  Санкт-Петербург http://uroweb.ru
	22	Конференция РООУ в Южном федеральном округе	РОССИЯ  Ростов-на-Дону http://www.roou.ru
МАЙ	6–20	Ежегодный съезд Американской ассоциации урологов (AUA)	США Сан-Диего https://www.auanet.org/eforms/planning
	13–14	V Конгресс урологов Сибири	РОССИЯ  Красноярск http://www.oou.ru
ИЮНЬ	3–7	Ежегодный съезд Американского общества клинической онкологии (ASCO)	США Чикаго http://www.asco.org
	6–8	Конгресс с международным участием «ХИРУРГИЯ — XXI век: соединяя традиции и инновации»	РОССИЯ  Москва http://expo.medi.ru

Я Н В А Р Ь	Ф Е В Р А Л Ь	М А Р Т	А П Р Е Л Ь	М А Й	И Ю Н Ь	И Ю Л Ь	А В Г У С Т
пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс	пн вт ср чт пт сб вс
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

НОВАЯ БОЛЬШАЯ УПАКОВКА
Максимальный эффект по стоимости дженерика^{1,2,3,4}



ВИАГРА®
(сildenafil цитрат) таблетки
Pfizer

ООО «Пфайзер»: 123317, г. Москва, Пресненская наб., 10.
Тел.: (495)287-50-00, Факс: (495) 287-53-00

¹Ch. Mulhall J.P., Levine L.A., Jänemann K.P. Erection hardness: a unifying factor for defining response in the treatment of erectile dysfunction. *Urology* 2006;68(3 Suppl):17-25.
²Kadoglou A., Grahmann W., Desko A., Levinson I.P., Sun F., Collins S. Quality of erections in men treated with flexible-dose sildenafil for erectile dysfunction: multicenter trial with a double-blind, randomized, placebo-controlled phase and an open-label phase. *J Sex Med* 2008;5(3):226-34.
³Mulhall J., Althof S.E., Block G.B., Goldstein I., Jänemann K.P., Kirby M. Erectile dysfunction: monitoring response to treatment in clinical practice – recommendations of an international study panel. *J Sex Med* 2007;4(2):448-64.
⁴Average price. IMS data H1 2014.
Более подробную информацию см. в инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата Виагра одобрена Росздравнадзором от 12.08.09 с изменениями от 11.02.10, 30.06.11, 17.01.14 и 12.11.2014)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИАГРА®
Торговое название лекарственного средства: Виагра®
Международное непатентованное название: sildenafil
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав: sildenafil цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг sildenafil)
Фармакологические свойства: sildenafil – инновационный селективный ингибитор цитрухизиминифосфата (cGMP) – специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (PDE5). Sildenafil эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: повышенная чувствительность к sildenafilу или к любому другому компоненту препарата. Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами дозы оксида азота, органические нитраты или нитраты в любых формах, поскольку sildenafil усиливает гипотензивное действие нитратов. Совместное применение ингибиторов PDE5, включая sildenafil, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как ризоцитат, так как это может приводить к симптоматической гипотензии. Безопасность и эффективность препарата Виагра® при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Тяжелая печеночная недостаточность (стадия С по классификации Чайлд-Пью). Односторонний или двусторонний паралич ританила. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних шести месяцев инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца), артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.). Пациенты с симптомами развития макулярной дегенерации сетчатки или макулярной дегенерации сетчатки в одном глазу. Наследственный пигментный ретинит. По зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у детей до 18 лет и женщин. **С осторожностью:** анатомическая деформация полового члена (ангуляция, клапанный фиброз или болезнь Пейрони), заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, миеломатозная миелома, лейкоз, тромбоцитоз), заболевания, сопровождающиеся кровопотечением и обострение язвенной болезни. **С осторожностью применять в дозах: интра:** Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая частота применения – один раз в сутки. Нарушение функции почек: при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) – дозу sildenafil следует снизить до 25 мг. Нарушения функции печени: Поскольку выведение sildenafilа нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Виагра® следует снизить до 25 мг. **Побочное действие:** обычно побочные эффекты препарата Виагра® слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. В исследованиях с применением фиксированной дозы показано, что частота некоторых нежелательных явлений повышается с увеличением дозы. Наиболее частые побочные явления: головная боль, вазодилатация («приливы» крови к коже лица). Частые побочные явления: головокружение, изменение зрения (затемнение зрения, изменение чувствительности к свету), заложенность (затекание) в носоглотке, главным образом изменение восприятия оттенков цвета), учащенное сердцебиение, ринит (заложенность носа), диспепсия. При использовании препарата Виагра® в дозах, превышающих рекомендуемые, нежелательные явления были связаны с отчетливыми вышесказанными, но обычно встречались чаще. Особые указания: сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. **Более подробную информацию см. в инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата ВИАГРА® одобрена Росздравнадзором от 12.08.09, с изменениями от 11.02.10, 30.06.11, 17.01.14, 12.11.14, 22.05.15 и ...).**

ДАТА	МЕРОПРИЯТИЕ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ИНФОРМАЦИЯ
ИЮНЬ	2–3	Невский урологический форум	РОССИЯ Санкт-Петербург http://uroweb.ru
	15–17	IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии	БЕЛАРУСЬ Минск http://www.cis-oncology2016.org
	22–25	27-й Конгресс Европейского общества педиатрической урологии (ESPU)	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ Харрогейт http://www.espu.org
	26–7.07	Мастер-класс по общей урологии от ESU и Weill Cornell	АВСТРИЯ Зальцбург http://www.uroweb.org
	29–1.07	Всемирный конгресс по раку предстательной железы	АВСТРИЯ Вена http://proscra.org/node/2113
ИЮЛЬ	9–12	24-й Конгресс Европейской ассоциации по исследованию рака (EACR)	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ Манчестер http://www.eacr.org
АВГУСТ	28–1.09	68-й Съезд немецкой ассоциации урологов (DGU)	ГЕРМАНИЯ Лейпциг http://www.dgu.de
СЕНТЯБРЬ	12–16	Ежегодный съезд международного общества по недержанию мочи (ICS)	ЯПОНИЯ Токио http://www.ics.org/2016
	14–16	13-й Ежегодный съезд секции роботической урологии Европейской ассоциации урологов (ERUS)	ИТАЛИЯ Милан http://erus16.uroweb.org
	14–16	36-й Конгресс Европейского общества хирургической онкологии (ESSO)	ПОЛЬША Краков http://www.ecco-org.eu
ОКТАБРЬ	5–7	Конгресс РООУ	РОССИЯ Москва http://www.roou.ru
	7–11	Конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)	ДАНИЯ Копенгаген http://www.esmo.org
	13–14	3-я Московская урологическая школа под научным руководством проф. Д.Ю. Пушкаря	РОССИЯ Москва http://urostandart.moscow
	20–23	35-й съезд международного общества урологов (SIU)	АРГЕНТИНА Буэнос-Айрес http://www.siu-urology.org
НОВАЯ	18	3-я Московская урологическая школа под научным руководством проф. Д.Ю. Пушкаря	РОССИЯ Москва http://urostandart.moscow
	24–27	EMUS 2016, 8-й Европейский мультидисциплинарный съезд, посвященный злокачественным образованиям мочеполовой системы	ИТАЛИЯ Милан http://www.esmo.org
	29–2.12	28-й Симпозиум по молекулярным мишеням и терапии рака Европейской организации по исследованию и лечению рака, Национального института рака и Американской ассоциации по исследованию рака (EORTC-NCI-AACR)	ГЕРМАНИЯ Мюнхен https://www.ecco-org.eu
ДЕКАБРЬ	2	Конференция РООУ в Сибирском федеральном округе	РОССИЯ Омск http://www.roou.ru

СЕНТЯБРЬ	ОКТАБРЬ	НОВАЯ	ДЕКАБРЬ
пн вт ср чт пт сб вс			
1 2 3 4	1 2	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4
5 6 7 8 9 10 11	3 4 5 6 7 8 9	7 8 9 10 11 12 13	5 6 7 8 9 10 11
12 13 14 15 16 17 18	10 11 12 13 14 15 16	14 15 16 17 18 19 20	12 13 14 15 16 17 18
19 20 21 22 23 24 25	17 18 19 20 21 22 23	21 22 23 24 25 26 27	19 20 21 22 23 24 25
26 27 28 29 30	24 25 26 27 28 29 30	28 29 30	26 27 28 29 30 31



ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБ УРОЛОГИИ

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ ОБ УРОЛОГИИ
НА ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ВРАЧЕБНОМ
РЕСУРСЕ

Иммунотерапия и ТКИ вытесняют эверолимус

Эверолимус смещается в 3-ю линию терапии мПКР — уже в следующем году его место в гайдлайнах должны занять ниволумаб и кабозантиниб. Эксперты также пересматривают отношение к нежелательным явлениям и резистентности, связанным с применением ингибиторов ТКИ в 1-й линии, — обсуждается возможность модификации режима терапии. О новейших данных 2015 года, новом взгляде на терапию мПКР и прогнозах на 2016 год журналист УС беседовала с ведущими мировыми экспертами и авторами революционных исследований.

Пересмотр рекомендаций

«Новые данные смещают эверолимус на более поздние этапы лекарственного лечения мПКР», **Б. Эскудиер**

Результаты исследования III фазы CheckMate 025, представленные в сентябре на ежегодном конгрессе ESMO, заставляют пересмотреть отношение ко 2-й линии терапии ингибиторами mTOR — эверолимусом.

Среди пациентов со светлоклеточным ПКР (821 человек) ниволумаб показал преимущество в сравнении с терапией эверолимусом: медиана общей выживаемости (ОВ) составила 25 и 19,6 мес соответственно. Объективный ответ (objective response rate) составил 25% в группе ниволумаба и 5,4% в группе эверолимуса; частичный ответ (partial response rate) — 24,1 vs 4,9% при применении ниволумаба и эверолимуса соответственно.

«Это единственное исследование, показавшее эффективность современной иммунотерапии в отношении пациентов, уже получавших лечение по поводу мПКР», — отмечает Padmanee Sharma, проф. Departments of Genitourinary Medical Oncology and Immunology at the MD Anderson Cancer Center, USA.

При этом частота серьезных нежелательных явлений (III-IV ст.) была ниже в группе ниволумаба — 19 vs 37%. Интересно, что ОВ была выше в группе ниволумаба независимо от экспрессии мишени к данному препарату — PD-L1.

«Экспрессия PD-L1 — это не предиктор ответа при мПКР в отличие, например, от меланомы, ПКР; экспрессирующая PD-L1 не более чувствительна к ниволумабу», — отмечает в интервью УС Б. Эскудиер, руководитель исследования. — Но, с другой стороны, мы и раньше знали, что экспрессия PD-L1 — это фактор плохого прогноза».

Проф. Б. Эскудиер отмечает, что причиной несоответствия может быть изменение профиля опухоли в результате терапии 1-й линии, в ходе метастазирования и появления вторичных очагов. «Не исключено, что данные об экспрессии PD-L1 уже во время лечения будут коррелировать с ответом на терапию», — отметил в беседе с УС проф. Б. Эскудиер. Результаты этого исследования уже опубликованы в статье «Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma».

Промежуточные данные другого исследования, также представленного на конгрессе ESMO,

демонстрируют превосходство в сравнении с эверолимусом кабозантиниба (LBA 4).

В исследовании III фазы METEOR включено 658 человек. Согласно предварительным данным по 375 пациентам, выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе кабозантиниба вдвое лучше по сравнению с группой эверолимуса — 7,4 vs 3,8 мес соответственно.

Частота объективного ответа составила 21% для кабозантиниба и 5% — для эверолимуса. Распространенность серьезных нежелательных явлений была одинакова в обеих группах.

Результаты опубликованы в статье «Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma».

«Ниволумаб и кабозантиниб станут стандартом лечения во 2-й линии уже в ближайшие годы, — отметил в интервью УС проф. Б. Эскудиер. — Гайдлайны должны измениться уже в следующем году».

Левантиниб, результаты по использованию которого представлены в текущем году (ASCO, тезис 4506), по мнению Б. Эскудиера, должен быть изучен в комбинации с ниволумабом, потеснившим эверолимус.

В исследовании II фазы продемонстрировано значительное увеличение ВБП по сравнению с монотерапией этими препаратами. Медиана ВБП в группе пациентов, получавших левантиниб в комбинации с эверолимусом, составила 14,6 мес, по сравнению с 5,5 мес при монотерапии эверолимусом (HR 0,40; 95% ДИ: 0,24–0,68; $p < 0,001$) и 7,4 мес при терапии левантинибом (OR 0,61; 95% ДИ: 0,38–0,98). Частота объективного ответа (ЧОО) составила 43% при терапии левантинибом в комбинации с эверолимусом, 27% при монотерапии левантинибом и 6% при монотерапии эверолимусом.

«Экстраординарная ВБП получена при использовании левантиниба, однако это — данные пока что только II фазы исследования, поэтому в отношении данного препарата сложно делать какие-то уверенные прогнозы, — отметил в интервью УС проф. Б. Эскудиер. — Учитывая, что препарат изучался в комбинации с эверолимусом и соответственно имеются новые данные CheckMate 025, логичным выглядит изучение комбинации левантиниба и ниволумаба».

Позиции ТКИ стабильны

«Нам вряд ли удастся обойтись без ингибиторов ангиогенеза», **Б. Эскудиер**

При использовании иммунотерапии (ниволумаб) отсроченный ответ наблюдается при прекращении лечения, также возможно полное излечение — это связано именно с механизмом действия препарата, то есть активизацией собственных возможностей организма. «У нас есть пациент, полностью излечившийся при применении ниволумаба», — рассказывает УС проф. Б. Эскудиер.

По мнению онкологов, терапия ингибиторами чекпойнтов или клеточными вакцинами

в перспективе может применяться на I этапе лечения, пока иммунитет пациента не скомпрометирован препаратами системного действия. «Исследования с ранним началом иммунотерапии необходимы, и они будут проведены в ближайшее время», — соглашается проф. Б. Эскудиер. — Но для этого необходимо сравнение с 1-й линией терапии, что в целом возможно. Для выяснения роли иммунотерапии в неoadьювантном режиме потребуется слишком много времени, и в ближайшее время таких работ не предвидится».

ПКР: 10 ЛЕТ ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ

За 10 лет FDA одобрило восемь новых препаратов для применения при метастатическом ПКР, последний — в ноябре 2015 г. УС проследила историю по клиническим исследованиям и данным, на основании которых FDA принимало положительное решение.

Ниволумаб для применения после антиангиогенной терапии

Моноклональное антитело к протеину программируемой клеточной смерти (PD-1) блокирует PD-1 рецепторы и восстанавливает противоопухолевые функции Т-клеток.

CheckMate 025

В сравнении с терапией эверолимусом увеличена медиана ОВ: 25 vs 19,6 мес соответственно. Объективный ответ 25% в группе ниволумаба и 5,4% в группе эверолимуса; частичный ответ — 24,1% vs 4,9% при применении ниволумаба и эверолимуса соответственно. FDA признало ниволумаб «прорывным» препаратом и обеспечило приоритетный статус в дальнейших исследованиях. FDA отмечает: при регистрации препаратов увеличение ОВ показано только для ниволумаба и темсирилимуса. Остальные препараты одобрены на основании данных по ВБП.

2015

Акситиниб для применения после прогрессирования на антиангиогенной и цитокиновой терапии

Ингибитор рецепторов тирозин-киназы действует на VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3 в 40-450 активнее в сравнении с раними VEGF-ингибиторами.

AXIS

ВБП увеличена на 2 мес в сравнении с сорафенибом: 6,7 vs 4,7 мес; объективный ответ в группах акситиниба и сорафениба 19,4% vs 9,4%; токсичность, потребовавшая прерывания терапии, ниже: 4% vs 8%.

2012

Пазопаниб в 1-й линии для пациентов хорошего и промежуточного прогноза

Ингибитор VEGFR, PDGFR и c-Kit (протоонкоген и фактор роста стволовых клеток).

Safety and Efficacy of GW786034 (Pazopanib) In Metastatic Renal Cell Carcinoma
Увеличена ВБП в сравнении группой плацебо — 9,2 и 4,2 мес соответственно.

COMPARZ

Пазопаниб менее эффективен в отношении ОВ при сравнении с сунитинибом — 28,4 vs 29,3 мес; пазопаниб уступил сунитинибу в отношении ВБП — 8,4 vs 9,5 мес соответственно. Однако различия не были статистически достоверными.

PISCES 70% предпочли пазопаниб, 22% — сунитиниб.

2009

Эверолимус во 2-й линии после ТКИ

Ингибитор mTOR регулирует рост и пролиферацию клеток, выживание клеток и ангиогенез.

RECORD-1

Увеличена ВБП в сравнении с плацебо — 4,9 vs 1,9 мес. В исследование включены пациенты, ранее получавшие сорафениб и сунитиниб. Допускалась предшествующая терапия бевацизумабом, интерлейкином-2 и интерфероном-альфа.

2009

Сунитиниб в 1-й линии

Ингибитор VEGFR 1-3, PDGFR-alpha и PDGFR-beta.

ВБП 11 мес в сравнении с 5 мес для группы IFN-α. В финальном анализе сунитиниб превзошел группу сравнения по ОВ и объективному ответу 26,4 мес и 47% vs 21,8 мес и 12% соответственно.

2006

Бевацизумаб для использования в комбинации с IFN-α в 1-й линии для пациентов хорошего и промежуточного прогноза

Моноклональное антитело к VEGF, блокирует ангиогенез.

AVOREN

ВБП 10,2 мес в сравнении с 5,4 мес при монотерапии IFN-α. Статистически достоверные различия в ОВ не получены.

2009

Темсирилимус в 1-й линии для пациентов плохого прогноза

Ингибитор mTOR.

Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma
ОВ в группе плохого прогноза 10,9 мес vs 7,3 мес для группы IFN-α; увеличена ВБП — 5,5 vs 3,1 соответственно. Не показано улучшение эффекта при комбинации интерферона с темсирилимусом.

2007

Сорафениб в 1-й линии

Действует на рецепторы тирозин-киназы — Raf, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-beta, c-KIT, FLT-3 и RET.

ВБП 5,5 мес в сравнении с 2,8 мес для группы плацебо
Появление сорафениба FDA признало началом новой эры: по данным Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), с 1975 по 1996 г. медиана выживаемости таких больных не превышала 10 мес. Ни один химиотерапевтический или гормональный препарат не давал постоянного ответа более чем у 10% пациентов; лишь у 5–7% пациентов эффективной была иммунотерапия.

2005

В целом же, как отметил проф. Б. Эскудиер, позиции ингибиторов ТКИ в 1-й линии терапии стабильны и вряд ли будут пересмотрены в ближайшее время. «Несмотря на высокую гетерогенность внутри опухоли и огромную мутационную активность, ПКР остается наиболее васкуляризированной опухолью, поэтому мы вряд ли сможем отказаться от ингибиторов ангиогенеза», — сказал он. Одно из исследований по раннему применению иммунотерапии будет завершено в 1-й половине 2016 г. Исследование III фазы ADAPT — это протокол по изучению комбинации стандартной терапии и AGS-003 — аутологичной вакцины на основе дендритных клеток, полученных при использовании клеток опухоли самого пациента с помощью лейкофереза и «обученных» для индукции специфического уникального Т-клеточного ответа. В исследова-

нии II фазы при комбинации AGS-003 с сунитинибом у пациентов с только что диагностированным мПКР и неблагоприятном прогнозом медиана ОВ превысила 30 мес.

«Сунитиниб выбран не случайно, дело в том, что он не уменьшает иммунореактивность Т-клеток, — рассказывает проф. Геннадий Братславский, непосредственный участник данного протокола. — В то время как при применении сорафениба ухудшались функции Т-клеток, которые необходимы для конечного результата».

По данному протоколу уже набрано 450 пациентов, которые после нефрэктомии рандомизируются в группы терапии сунитинибом или комбинированного лечения — сунитиниб в сочетании с вакциной. Результаты должны появиться уже в 2016 г. (NCT01582672).

Модификация режима ТК1

«Основная задача [...] — минимизировать токсичность и максимизировать качество жизни, не компрометируя эффективность», Bradley J. Atkinson et al.

Эскалация дозы ТК1 после прогрессии позволяет преодолеть резистентность к терапии, уменьшить объем опухоли, сделать возможным продолжение терапии ТК1.

Этот тренд, подкрепленный данными в том числе генетических исследований, в течение уходящего года обсуждается на всех знаковых урологических и онкологических конгрессах. Например, на конгрессе EAU Remi Adelaide представила данные клинической работы и результаты изучения ксенографтов опухолей, «пересаженных» мышам и также пролеченных в стандартной дозировке и при эскалации дозы. Показано, что устойчивость к сунитинибу связана с гиперэкспрессией метилтрансферазы E2H2, и увеличение дозы — одна из возможных стратегий борьбы с резистентностью к ТК1.

В исследовании, представленном на 14th International Kidney Cancer Symposium (IKCS), ученые сообщили собственные данные по эскалации дозы ТК1. Из 17 пациентов, для которых было возможно проведение измерения опухоли, при эскалации дозы в 82% снижался объем опухоли в среднем

на 14%. У 24% пациентов объем опухоли уменьшился на треть. До эскалации дозы медиана продолжительности лечения составила 6,8 мес, после эскалации — 6,7 мес (MC Ornstein et al., Clinical Effect of TK1 Dose-Escalation after Disease Progression in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma *BJU Int.* 2015. doi: 10.1111/bju.13365).

Повышение дозы препарата с изначальных 50 мг до 62,5 и 75 мг эффективно у большинства пациентов и не приводит к появлению значимых побочных эффектов, отметили авторы.

Таким образом, большее развитие получает идея о возможности продлить терапию ТК1, отложив переход к следующей линии. Эксперты также говорят о возможности изменения режима применения ТК1, что не только снижает частоту и тяжесть нежелательных явлений, но и, по мнению специалистов, позволяет увеличить эффективность терапии.

Накапливаются данные о возможности модификации режима: график лечения —

14 дней «on» и 7 «off», возможно, лучше стандартного, считают ученые. В особенности для больных с нежелательными явлениями и сниженной переносимостью терапии в стандартном режиме. «Основная задача в отношении сунитиниба — минимизировать токсичность и максимизировать качество жизни, не компрометируя эффективность», — отметил Bradley J. Atkinson et al. годом ранее в ретроспективном анализе почти 200 пациентов. Исследователи показали, что альтернативный режим нивелирует нежелательные явления, позволяя при этом получить результаты, сравнимые со стандартным режимом (Clinical Outcomes for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Alternative Sunitinib Schedules, *The Journal of Urology*).

Альтернативный режим применения сунитиниба 2:1 обоснован, обращают внимание исследователи. Так, в работе A.W. Griffioen et al. показано, что в тканях первичной опухоли пациентов с мПКР при прекращении лечения ТК1 интенсифицируется пролиферация эндотелиальных клеток пропорционально периоду «каникул» (*Clin Cancer Res.*, 2012).

Восстановление метаболической активности опухоли и более интенсивная прогрессия в период «каникул» связаны с худшим прогнозом заболевания. Так, T. Powles et al. наблюдали у пациентов прогрессию в период прекращения применения ТК1 для проведения

циторедуктивной терапии, интенсивность прогрессии коррелировала с увеличением риска смерти от заболевания (*Ann Oncol.*, 2013).

Реваскуляризация опухоли в период «каникул» динамична и различна у разных пациентов. И пока не понятно, необходимо ли изменение режима/дозировки лечения пациентам, у которых эти процессы интенсифицированы.

Тем не менее данные по фармакокинетике, фармакодинамике подтверждают возможность применения модифицированного режима: стабильная концентрация сунитиниба и его метаболитов, как и оптимальная супрессия васкуляризации, достигается через 2 нед терапии.

Возможность применения альтернативного режима изучена ретроспективно. В настоящее время начато проспективное многоцентровое исследование II фазы, цель которого — проверить гипотезу о снижении частоты тяжелых нежелательных явлений при режиме 2/1 и увеличении количества пациентов, которые могут получить полную дозу сунитиниба (NCT02060370).

Эти и другие исследования, полагают эксперты, позволят расширить возможности применения ТК1 при непереносимости, появлении тяжелых нежелательных явлений и развитии резистентности. **УС**

Новый подход

Простатопротекторы: от лечения к предупреждению

Концепция перехода от медицины лечебной к медицине, предупреждающей заболевания, призывает улучшить своевременное выявление и лечение урологических заболеваний. На симпозиуме компании Stada, проходившем на XV Конгрессе РОУ с участием EAU, ведущие европейские и российские эксперты предложили практические пути, которые уже могут использовать российские урологи.

В 2000 г. в городе Модена (Италия) стартовало исследование по изучению химиопрофилактики РПЖ (Translational Research Program on Chemoprevention). О его результатах в своем выступлении рассказал проф. Маурицио Браузи (Maurizio Brausi).

На доклиническом этапе Моденского исследования, по данным *in vitro*, было показано, что эпигаллокатехин-3-галлат (ЭГКГ) специфически индуцирует апоптоз и оказывает супрессивное действие на канцерогенез путем селективного ингибирования протеосомальных химотрипсин подобных факторов в злокачественных клетках рака предстательной железы (РПЖ).

При экспериментальном изучении на мышках TRAMP линии получено снижение заболеваемости РПЖ со 100 до 20% на 24-й нед перорального приема ЭГКГ при отсутствии побочных явлений.

На III этапе проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование Ib фазы, в котором приняли участие 60 мужчин в возрасте 45–75 лет с гистологически верифицированной ПИН высокой степени (число биопсийных столбиков не менее 8 и не более 18, в соответствии с размерами предстательной железы, ПЖ). Контроль включал регулярные каждые 3 мес исследования ПСА, пальцевое ректальное исследование, заполнение анкеты IPSS/QoL; каждые 6 мес выполняли УЗИ ПЖ. Биопсию ПЖ проводили в случае роста ПСА или подозрения на РПЖ по данным ПРИ.

Результаты клинического исследования под руководством проф. М. Браузи показали высокую эффективность и безопасность высокодозной терапии ЭГКГ по снижению частоты РПЖ у мужчин с ПИН высокой степени. Также наблюдали уменьшение симптомов нарушенного мочеиспускания и отсутствие влияния лечения на уровень ПСА.

При дальнейшем двухлетнем наблюдении за мужчинами после завершения исследования выявлено значительное различие в частоте развития РПЖ ($p < 0,01$), что, по мнению проф. М. Браузи, подтверждает долгосрочный эффект ингибирования роста злокачественных клеток ПЖ.

Подтвержденная эффективность в предупреждении прогрессирования заболевания уже в ранние сроки приема препарата (к 6–12-му мес) позволяет предположить его пользу при лечении мужчин с индолентным РПЖ.

К сожалению, не выявлено какого-либо влияния на риск развития доброкачественной гиперплазии ПЖ.

Проф. М. Браузи призвал российских урологов к активной химиопрофилактике РПЖ у мужчин (и потенциально РМЖ у женщин) — этого требует возрастающее распространение онкологических заболеваний и старение населения.

Доказательная медицина пока не выяснила эффективность монотерапии химиопрофилактических препаратов по сравнению с их комбинациями. «Назначение препаратов, в составе которых содержатся активные вещества из группы катехинов, ликопинов и генистеина, оправдано даже при не полностью изученном механизме действия этих веществ. Прием ЭГКГ в высоких дозах эффективно снижает риск развития РПЖ у мужчин с ПИН высокой степени, в том числе в долгосрочной перспективе», — резюмировал проф. М. Браузи. **УС**

ПростаДоз®

ЗДОРОВЬЕ ПРОСТАТЫ
БЕЗ СКРЫТЫХ УГРОЗ

СИМПТОМЫ

ПОСЛЕДСТВИЯ

ОНКОПРОТЕКТОРНОЕ
ДЕЙСТВИЕ
ДВУХ КОМПОНЕНТОВ

- ЭКСТРАКТ TEAVIGO™
- ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ

• Экстракт плодов *Sesuvium portulacastrum*
• Цинк • Селен • Витамин Е

**ПРОСТАТОПРОТЕКТОР
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**

МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «НИЖФАРМ», РФ 603950, Нижний Новгород, ГСП-458, ул.Салганская, 7
Тел.: +7 831 278 8088, факс: +7 831 430 7213. СОГР RU.77.99.11.003.E.005050.06.14.
Имеются противопоказания.

STADA

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Минимально-инвазивная цистэктомия на потоке



Александр Константинович Носов

К.м.н., зав. отделением онкоурологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург



Сергей Александрович Рева

К.м.н., врач отделения онкоурологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Специалисты ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» провели четыре лапароскопических цистэктомии в режиме «онлайн» — фильмы с записью уникальных операций доступны для просмотра в Интернете. О прошедших и грядущих событиях — в материале организаторов.

«Если быть пессимистом, то, глядя на достижения в лечении рака мочевого пузыря (РМП), можно заключить, что за прошедшие десятилетия изменилось совсем немного: не появилось новых препаратов для инфравезикальной или системной терапии, выполняются все те же операции [...], и, что самое главное, не увеличилась выживаемость», — написал J. Alfred Witjes в Nature Reviews Urology.

Характеризуя онкоурологические достижения, эксперты относительно сдержаны в отношении РМП. Наиболее знаковое достижение среди практически применимых — развитие минимально-инвазивной хирургии.

В последнее время были предложены несколько минимально-инвазивных способов выполнения радикальной цистэктомии, в том числе лапароскопическая (ЛЦЭ) и робот-ассистированная (РАЦЭ). По собственным и литературным данным, ЛЦЭ относится к безопасным радикальным методам лечения РМП, связанным с меньшей кровопотерей, меньшей частотой ранних послеоперационных осложнений, приводящих к уменьшению сроков госпитализации (А.К. Носов соавт., 2015; V.J. Challacombe et al., 2011).

По нашему мнению, «живая» хирургия имеет право на существование, так как только она позволяет начинающим специалистам увидеть процесс без монтажа и прикрас, со всеми сложностями, которые могут ожидать хирурга в повседневной практике.

Однако длительность этих вмешательств выше, чем при открытом доступе. Кроме того, данная операция требует хорошего оснащения и высокого хирургического мастерства. Отчасти поэтому даже в крупных центрах ЛЦЭ/РАЦЭ выполняются полностью интракорпорально только в 3% случаев (А.В. Smith et al., 2012).

В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» специалисты отделения онкоурологии ежегодно проводят около 30 радикальных цистэктомий по поводу РМП, из которых последние два года 95% выполняются полностью лапароскопически, в том числе



Рис. 1. Сформированный интракорпорально инконтинентный резервуар (илеоконduit).

около 20% — с формированием ортотопического мочевого пузыря. Можно говорить с уверенностью — опыт позволил достичь техники выполнения операции и послеоперационного ведения больных по самым лучшим стандартам.

Чтобы продемонстрировать, с одной стороны, безопасность ЛЦЭ с интракорпоральным отведением мочи и, с другой, — выполнимость данной операции в «режиме потока», мы провели онлайн мастер-класс «Неделя минимально-инвазивного радикального хирургического лечения рака мочевого пузыря — лапароскопические цистэктомии с различными видами интракорпоральной деривации мочи». Все операции были выполнены в 3D-режиме.

Спустя месяц мы можем сообщить первые итоги лечения (учитывая анализ ранних послеоперационных осложнений и результаты морфологического исследования) четырех пациентов с различными стадиями РМП и разной техникой операции.

Возраст больных был от 45 до 69 лет. У двоих пациентов клинически определялся местнораспространенный процесс (с3b-T4a), в том числе у одного — массивное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

Согласно плану операции выполнялась ЛЦЭ с расширенной лимфаденэктомией, при этом в двух случаях было проведено интракорпоральное формирование илеокондита по Бриккеру и еще в двух сформирован U-образный ортотопический мочевой пузырь (в том числе один — пациентке женского пола).

Длительность операции составила 240 и 390 мин при инконтинентной деривации (в последнем случае 180 мин потребовалось на выполнение лимфодиссекции), 250 и 310 мин при ортотопическом отведении. В одном случае выполнено интраоперационно клипирование поврежденной общей подвздошной вены (плотное прилегание увеличенного лимфатического узла).

Одному больному на 7-е сутки после операции вследствие появившихся болей в животе, пареза кишечника была проведена релапароскопия, ревизия брюшной полости и таза; интраоперационно выявлена ущемленная левосторонняя бедренная грыжа, без некроза стенки кишки. Странгуляция была устранена, выполнена пластика ворот сеткой. Мочеточниковые стенты удалены на 10–12-е сутки, однако у одной пациентки на 6-е сутки произошло самостоятельное отхождение мочеточниковых стентов; развившийся впоследствии острый пиелонефрит купирован консервативно. Морфологическое исследование во всех случаях подтвер-



Рис. 2. Интракорпоральное формирование ортотопического мочевого пузыря.

дило наличие уротелиального РМП, у двух пациентов был выявлен местно-распространенный процесс, у одного — метастатическое поражение лимфатических узлов (всего было удалено 22, через 2 нед после операции начата адьювантная химиотерапия по схеме GC).

Все операции прошли в спокойном режиме, отклонений от первоначального плана операций не было. Безусловно, учитывая то, что это была прямая трансляция, потребовалась помощь в техническом сопровождении, в основном стандартном для этого формата: настройка качества изображения, звука, связи аудитории с оператором и так далее.

По нашему мнению, «живая» хирургия имеет право на существование, так как только она позволяет начинающим специалистам увидеть процесс без монтажа и прикрас,

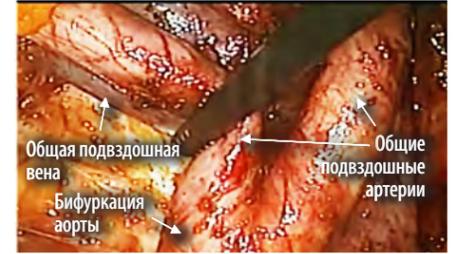


Рис. 3. Краниальный уровень лимфаденэктомии.

со всеми сложностями, которые могут ожидать хирурга в повседневной практике.

Трансляции из операционной сопровождались комментариями на сайте (ежедневные просмотры в режиме онлайн — около 20–30 человек). Но и сейчас не поздно увидеть все своими глазами, видео операций опубликовано в Интернете по адресам: www.youtube.com/watch?v=pE5uFqkH-YM, www.youtube.com/watch?v=tmAlr1HZRZM, www.youtube.com/watch?v=1r6lBW0LNGA, www.youtube.com/watch?v=6wOZsWfxp7k, www.youtube.com/watch?v=kDMoiYlgyI, www.youtube.com/watch?v=rJly8C4BPc

Прошедшее мероприятие — пилотный проект НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Однако на 2016 год уже запланировано проведение аналогичных событий:

Сиалис® 5 мг

5 ПРИЧИН, ЧТОБЫ ПАЦИЕНТ ДОВЕРЯЛ ИМЕННО ВАМ

1. Вы назначаете эффективное лечение пациентам как с ЭД, так и с СНМП при ДГПЖ
2. Лечение, которое Вы назначаете хорошо переносится
3. Вы рекомендуете одно решение двух проблем
4. Вы даете возможность пациенту восстановить спонтанность сексуальных отношений
5. Вы используете хорошо изученное и надежное лечение

Сиалис® 5 мг — одно решение двух проблем

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СИАЛИС 5 МГ
Торговое название препарата: Сиалис®
Международное (непатентованное) название: Тадалафил.
Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Фармакотерапевтическая группа: Орбитальная дисфункция: средство лечения, ФДЭ-5 ингибитор.
Показания к применению: Орбитальная дисфункция. Симптомы нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Орбитальная дисфункция у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому из компонентов, входящему в состав препарата; в случае приема препаратов, содержащих нитраты органические нитраты; Приемные и лиц до 18 лет; Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы; инфаркт миокарда в течение последних 90 дней; нестабильная стенокардия, возникновение приступа стенокардии во время полового акта; хроническая сердечная недостаточность III–IV класса по классификации NYHA; непереносимость цитратов, артериальная гипотензия (АД: менее 90/50 мм рт.ст.); неконтролируемая артериальная гипертензия; ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев; Потери зрения вследствие неартериальной передней и задней ишемической невриты зрительного нерва (вне зависимости от связи с приемом ингибиторов ФДЭ-5); Одновременный прием доксидамина, а также лекарственных средств для лечения орбитальной дисфункции: часто (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); Дифракция тадалафила; непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Приемные препарата Сиалис® по показанию орбитальной дисфункции (ОД). Для пациентов с частой сексуальной активностью (более двух раз в неделю): рекомендованная частота приема — ежедневно, один раз в сутки в 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. Для пациентов с частой сексуальной активностью (более двух раз в неделю) рекомендовано назначение препарата Сиалис® в дозе 20 мг, непосредственно перед сексуальной активностью согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Максимальная суточная доза препарата Сиалис® составляет 20 мг. Приемные препарата Сиалис® по показанию ДГПЖ или ОД/ДГПЖ. Рекомендованная доза препарата Сиалис® при применении один раз в сутки составляет 5 мг; препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время дня, независимо от времени сексуальной активности. Продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) и средней степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин и на гемодиализе); применение препарата Сиалис® один раз в сутки не рекомендуется.
Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с орбитальной дисфункцией являются головная боль и диспепсия, а также боль в спине, миалгия, приливы крови к лицу, заложенность носа. Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с ДГПЖ являются головная боль и диспепсия, более в количестве; гастроинтестинальный дискомфорт, миалгия.
Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг.
По 14 таблеток в блистер, состоящий из фольги алюминиевой ламинированной и пластика ПВД/ПЭТ/ПЭВД. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещает в пачку картонную.
За полное информирование обращайтесь к инструкции по медицинскому применению препарата Сиалис® 5 мг.
Регистрационный номер: ПИ-000133 от 11.01.2011

2015: химиотерапия после цистэктомии

Химиотерапия используется все чаще — с 2006 по 2010 г. частота назначения периперационной химиотерапии увеличилась с 29,5 до 39,8% ($p < 0,001$), сообщили в 2015 г. Z.D. Reardon et al., проанализировав данные по более чем 5,5 тыс. пациентов, прошедшим цистэктомию по поводу мышечно-инвазивного РМП $\geq cT2/cN0/cM0$. Тренд обязан нарастающему использованию неoadъювантной химиотерапии — двукратное увеличение за период с 2006 по 2010 г.

Как отметили Z.D. Reardon et al., вероятность получения химиотерапии часто зависит от неклинических факторов — доступности медицинской помощи, наличия страховки и прочего. Зачастую пациенты не подходят для проведения неoadъювантной химиотерапии, или сами урологи предпочитают начать с цистэктомии, отмечает J. Alfred Witjes, подводя итоги 2015 г. в Nature Urology Reviews.

Может ли адъювантная химиотерапия быть альтернативой для пациентов, не получивших химиотерапию до цистэктомии?

Согласно современным рекомендациям Европейской ассоциации урологов, адъювантная химиотерапия на основе цисплатина может быть предложена пациентам с pT3/4 и/или pN+ РМП, если им не была проведена неoadъювантная (GR C).

В январе 2015 г. Sternberg et al. опубликовали результаты крупного рандомизированного клинического исследования, сравнивающего немедленную и отсроченную химиотерапию у пациентов с РМП pT3–pT4 или N+M0 после радикальной цистэктомии и лимфодиссекции. В исследовании приняли участие клиники Европы и Канады; больные были рандомизированы в две одинаковые по количеству группы — одни получали химиотерапию в течение 90 дней после цистэктомии, другие — при рецидиве заболевания. Через семь лет наблюдения 284 пациентов общая выживаемость составила 53 и 43% соответственно в группах немедленной и отсроченной химиотерапии (отношение рисков 0,78; $p = 0,13$).

В декабре 2015 г. Carsten-Henning Ohlmann и Michael Stöckle, комментируя данные Sternberg et al., обратили внимание на неожиданно высокую общую выживаемость среди пациентов с метастазами в лимфатические узлы — 43–45%. «Учитывая смерть от иных причин, канцер-специфичная выживаемость должна быть еще на 10% выше», — указали авторы, отметив, что без химиотерапии этот показатель составляет около 23% (R.E. Hautmann et al., 2012). Интересно и то, что более чем у четверти пациентов в группе отсроченной химиотерапии не было отмечено рецидива.

«Учитывая, что набор пациентов шел в течение шести лет по 63 центрам, необходимо провести тщательный подгрупповой анализ, исключив необъективность оценки», — резюмировали Carsten-Henning Ohlmann и Michael Stöckle.

Публикация Sternberg et al. вызвала много споров. «Но в лечении пациентов с РМП мы сделали еще один маленький шаг вперед», — отметил J. Alfred Witjes, подытожив результаты 2015 г.



Рис. 4. Отделение онкоурологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» (справа налево): 1-й ряд — И.Б. Джалилов (врач отделения), П.А. Лушина (врач отделения), Л.А. Борисова (медицинская сестра перевязочного кабинета), И.В. Иванова (постовая медицинская сестра); 2-й ряд — С.А. Рева (врач отделения, к.м.н.), И.В. Толмачева (медицинская сестра процедурного кабинета), А.К. Носов (заведующий отделением, к.м.н.), Н.В. Назаренко (старшая сестра отделения), Э.М. Маммижев (врач отделения, к.м.н.)

21–25 марта 2016 г. — «Минимально-инвазивная суперрасширенная лимфодиссекция в онкоурологии — герминогенные опухоли, рак полового члена, рак почки, мочевого пузыря и предстательной железы»;

8–12 февраля 2016 г. — «Неделя безышемических резекций почки без наложения гемостатических швов с использованием современных клеевых композиций»;

ноябрь 2016 г. — «Неделя радикальных лапароскопических цистэктомий».

От имени коллектива отделения онкоурологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова мы благодарим всех участников и особенно — коллектив операционной бригады и отделения онкоурологии, на плечи которых легла серьезная нагрузка не только по выполнению операции, но и последующему уходу за пациентами. **УС**

События

Вопросы нейроурологии: новые возможности и тренды

Конференция с международным участием «Вопросы нейроурологии» прошла в Доме ученых в Москве 30 ноября 2015 г. Инициаторами мероприятия выступил комитет Международного Общества Нейроурологии совместно с Российским национальным исследовательским институтом имени Н.И. Пирогова при поддержке Российского общества урологов и Общества нейроурологии и нарушений акта мочеиспускания. Участниками конференции стали более 200 специалистов — урологов, неврологов, гинекологов и многих других специальностей.

Открывая мероприятие, проф. Г. Мадерсбахер (Инсбрук, Австрия) (в другом материале — «Рутинное использование альфа-адреноблокаторов не оправдано» — инициал этого профессора Ш. и город местонахождения — Вена) поздравил участников конференции с началом работы и рассказал об учреждении и регистрации международного общества нейроурологии (INUS). Новая общественная организация призвана развивать нейроурологию во всем мире и ориентирована на урологов широкого профиля, неврологов, геронтологов и урогинекологов, на специалистов, для которых нейроурология — сфера практических и научных интересов.

Он выразил уверенность в том, что создание INUS отражает тенденции современного времени и позволит врачам различных специальностей получать и развивать профессиональные навыки и проводить научные исследования. Профессор отметил высокий интерес урологов России к вопросам нейроурологии и пригласил всех желающих к активному участию в работе Общества. Доклады ведущих отечественных и зарубежных специалистов, дискуссии и новые данные в отношении современных лечебных и диагностических возможностей стали основой конференции.

Вопросы консервативного лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности с приме-

нением различных холинолитиков и возможности их комбинированного использования как первого метода лечения такой категории больных был всесторонне освещен проф. И.В. Кузьминым. Обсуждая перспективы применения мирабетрона как в качестве монотерапии, так и в сочетании с холинолитиками, участники пришли к общему мнению о необходимости инициировать клиническое исследование в данном направлении.

Н.С. Ефремов рассказал о важности периодической катетеризации и проблемах ее применения в нашей стране. В своем докладе он подчеркнул необходимость просвещения и обучения медицинского персонала, важность информирования специалистов и пациентов о неоспоримых преимуществах и удобстве периодической катетеризации по сравнению с надлобковыми дренажами.

Доклад проф. Г.Г. Кривобородова был посвящен применению ботулинического токсина в урологии. Хорошо известно, что данный препарат незаменим у пациентов с рефрактерными к медикаментозной терапии формами гиперактивного мочевого пузыря, особенно с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Профессор подчеркнул, что ботулинотерапия способна не только улучшить качество жизни, но и помочь

сохранить состояние верхних мочевыводящих путей. Активно обсуждались с аудиторией вопросы использования ботулинического токсина при синдроме болезненного мочевого пузыря и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Р.В. Салюков представил доклад о подходах к лечению инфекции нижних мочевыводящих путей у неврологических больных. Он обратил внимание на отсутствие необходимости рутинно использовать антибактериальные препараты у больных, использующих периодическую катетеризацию мочевого пузыря.

Г.Р. Касян осветил основные вопросы клиники, диагностики и лечения хронической тазовой боли и указал на важность неврологического исследования у таких больных.

Многие доклады были представлены детскими урологами, что подчеркивает их заинтересованность в тематике конференции и вселяет надежду на развитие преемственности между специалистами в лечении неврологических больных с нарушениями акта мочеиспускания.

Проф. С.Н. Николаев поделился богатым опытом лечения детей с менингомиелоцеле. Также активно обсуждались вопросы,

связанные с использованием объемообразующих средств у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом при нейрогенных формах нарушения акта мочеиспускания.

Проблемы нарушений акта мочеиспускания у пациентов с болезнью Паркинсона и мультисистемной атрофией затронул в своем докладе проф. Т. Кесслер, рассказав о медикаментозном лечении, ботулинотерапии и других методах лечения.

Вопросы электрической нейромодуляции и нейростимуляции и новые тенденции в использовании этих методик были всесторонне освещены проф. Г. Мадерсбахером. Он рассказал о механизмах электростимуляции, основных принципах и методах данного вида лечения, показаниях в выборе данного подхода, преимуществах, осложнениях и недостатках.

Особый интерес вызвали клинические примеры и случаи из практики.

Необходимо отметить неподдельный интерес к конференции со стороны урологов, неврологов, гинекологов, среди которых было много молодых специалистов. Это свидетельствует об актуальности поднятых тем и необходимости дальнейшего продвижения и развития образовательных программ в области нейроурологии. **УС**

Опухоль в трансплантате надо лечить так же, как в нативной почке

Органосохраняющее лечение — стандартный подход при небольших новообразованиях почек, но при злокачественной опухоли в трансплантате данное утверждение не общепризнано или даже отвергается (в частности, в РФ). УС приводит последние данные и мнения зарубежных экспертов о возможности лечения локализованных злокачественных новообразований (ЗНО) в аллографте.



Егор Андреевич Соколов

К.м.н., врач-уролог

Через 11 лет после трансплантации потерять пересаженную почку из-за опухоли — серьезное физическое и психологическое испытание, ожидавшее пациентку из Австралии, у которой, по данным УЗИ, в трансплантате была выявлена опухоль размером до 3,3 см, крайне подозрительная в отношении почечно-клеточного рака (ПКР).

Однако ее врачи (Jordan Li et al.) решили иначе. Несмотря на стандартную в данном случае тактику — удаление трансплантата, они выполнили органосохраняющее лечение, опубликовав в 2009 г. результаты трехлетнего наблюдения — рецидив и необходимость в заместительной почечной терапии отсутствовали.

Редкая, но значимая проблема

Опухоль в трансплантате (аллографте) — достаточно редкое явление: по данным литературы, распространенность колеблется в пределах 0,19% (X. Tillou et al., 2012) — 0,5% (M. Roupřet et al., 2004). Еще в 1995 г. I. Penn отметил, что непосредственно на трансплантат приходится лишь 1/10 часть злокачественных опухолей почек у реципиентов, хотя в целом распространенность ЗНО всех локализаций в этой группе выше.

И, как отмечает D. Xiao, если речь идет именно о трансмиссии опухоли, то чаще всего реципиент «получает» опухоль почки. Авторы работы, опубликованной в 2013 г. в American Journal of Transplantation, проанализировали 104 случая подтвержденной трансмиссии опухоли: 20% — ЗНО почки, 17% — меланомы, 14% — лимфомы, 9% — ЗНО легкого, 6% — глиобластомы, 5% — хориокарциномы, 23% — другие ЗНО. Тем не менее исследователи отмечают, что при трансмиссии опухоли почки отмечен наиболее благоприятный исход для пациента: «Более 70% пациентов жили как минимум 24 мес после получения трансплантата, для меланомы и рака легкого этот показатель оказался ниже 50%». В абсолютном большинстве случаев (85%) опухоль почки была локализованной, в то время как при выявлении меланомы, лимфомы или рака легкого в 80–90% случаев процесс был метастатическим.

F. Gomez Veiga et al., анализируя данные по 79 случаям *de novo* опухолей трансплантата, отмечают меньшую агрессивность в сравнении с общей популяцией (2013 г.).

Учитывая относительную благоприятность прогноза при выявлении опухоли в аллографте, эксперты считают возможным лечить этих пациентов так же, как если бы они были «обычными» больными. То есть отказаться

от трансплантатэктомии, которая существенно ухудшает качество жизни и требует перевода на гемодиализ, повторной постановки в лист ожидания и ретрансплантации.

Над этим вопросом необходимо задуматься: учитывая как увеличение возраста донора и реципиента, так и длительную медиану времени от трансплантации до выявления *de novo* опухоли почки (около 11 лет), стоит ожидать увеличения таких пациентов в будущем (F. Gomez Veiga et al., 2013).

Эффективность консервативного подхода

«Медиана времени от постановки диагноза до начала лечения составила 8,2 мес (0,3–81,6 мес), — пишут F. Gomez Veiga et al. — Столь длительный период до начала лечения может быть объяснен отсутствием конкретных рекомендаций относительно этой когорты пациентов».

По данным литературы, при выявлении опухоли в аллографте чаще всего проводится трансплантатэктомия. Проспективные данные о возможности органосохраняющего лечения в таких случаях отсутствуют, но интерес нарастает.

Так, еще в 1997 г. V. Krishnamurthi и A.C. Novick из Cleveland Clinic (США) описали успешное излечение после резекции у пациентки с наличием в аллографте двух очагов ПКР спустя 18 лет после трансплантации, отметив благоприятные онкологические и функциональные результаты операции.

Последующие годы ознаменовались накоплением опыта и сопровождалась публикацией целого ряда единичных наблюдений или результатов небольших серий, указывающих на допустимость и безопасность данного подхода. Например, в 2008 г. D. Chambade et al. представили результаты лечения пяти пациентов с ПКР размерами от 1,5 до 3 см, указав на 100% выживаемость без рецидива и отсутствие снижения функции трансплантата при медиане наблюдения 17,4 мес.

Появление достоверных рекомендаций относительно лечения пациентов с ПКР в трансплантате маловероятно, но это не повод отказываться от методов, безопасных и эффективных при «обычном» ПКР.

В 2014 г. X. Tillou et al. опубликовали результаты мультицентрового исследования, оценив исходы органосохраняющего лечения 43 пациентов с ПКР в трансплантате. Показаниями к резекции считалось кортикальное расположение опухоли и размер <4 см. При медиане наблюдения 35,2 мес не выявлено ни одного рецидива, а отсутствие значимого ухудшения почечной функции отмечено у 41 пациента (95,3%).

По данным исследования F. Gomez Veiga et al., включившего 41 случай *de novo* ПКР (до 5 см) в аллографте, при медиане наблюдения 37,5 мес сохранная функция трансплантата имела место у 65,9% больных. У одного пациента через три года после операции выявлены рецидивы

и локальная прогрессия опухоли, по поводу чего была выполнена трансплантатэктомия. Авторы отметили низкую морбидность и продолжительность госпитализации после органосохраняющего лечения. Чуть позже R. González-López et al. обобщили данные о 51 случае резекции аллографта с опухолью, также отметив хорошие результаты: выживаемость трансплантата составила 88%, частота рецидивов — 6%. Авторы указали, что у 77% пациентов с опухолью в трансплантате режим иммуносупрессии включал циклоспорин А, отметив, что его замена на ингибитор mTOR может быть адекватной дополнительной лечебно-профилактической мерой.

Органосохраняющее лечение улучшает качество жизни пациентов и позволяет избежать перевода на гемодиализ, повторной постановки в лист ожидания и ретрансплантации.

В недавнем обзоре литературы X. Tillou et al. (публикация в печати, 2015) суммировали опыт органосохраняющего и органосохраняющего лечения уже 201 *de novo* новообразования в функционирующем трансплантате, отметив, что в общем данная патология характеризуется низкой специфической смертностью (2,6%), имевшей место при наличии распространенного ПКР. По их мнению, агрессивность опухолей в трансплантате ниже, чем в общей популяции, и при технической возможности органосохраняющее лечение, в том числе радиочастотная абляция и криоабляция, должно быть методом выбора.

Важное значение имеет строгая приверженность интенсивному наблюдению перенесших трансплантацию больных, что позволяет выявлять новообразования на ранней стадии, когда органосохраняющее лечение выполнимо и эффективно.

Проверенное лечение

В ближайшее время появление проспективных рандомизированных исследований и достоверных клинических рекомендаций относительно тактики лечения пациентов с опухолью в трансплантате вряд ли возможно.

Кроме того, достоверно неизвестно происхождение опухолей в аллографте: они могут быть переданы от донора, могут иметь метастатический характер при опухолях нативных органов реципиента, а также представлять собой *de novo* ПКР, развивающийся уже после трансплантации. В литературе встречаются противоположные мнения, в которых результаты генетического анализа указывают как на донорский генез ПКР в аллографте (M. Banshodani et al., 2015), так и на его развитие из клеток реципиента (R. Boix et al., 2009).

Однако это не повод отказываться от проверенных методов, доказавших свою безопасность и эффективность при опухолях в «обычных» почках. «Лечение опухолей в трансплантате

должно проводиться согласно имеющимся рекомендациям по лечению рака почки, и при небольших размерах предпочтение должно отдаваться резекции, которая обеспечивает оптимальный баланс между онкологическим результатом и сохранением почечной функции», — заявил во время своего выступления на последнем конгрессе EAU L. Peri Cusi. Эксперт отметил, что выбор техники вмешательства должен быть основан на индивидуальных особенностях клинического случая и опыте хирурга, при этом лапароскопическая или робот-ассистированная резекция являются выполнимыми и хорошо зарекомендовавшими себя методиками.

В то же время, по мнению L. Peri Cusi, радиочастотная абляция и криоабляция не должны использоваться при лечении данной группы больных: «Доступная информация об эффективности данных методик все еще не позволила «официально» рекомендовать их для лечения опухолей почек. В данной же группе больных тем более стоит перестраховаться и иметь возможность оценить статус хирургического края после удаления опухоли».

Также отсутствуют рекомендации относительно ведения пациента после резекции трансплантата. «Мы считаем, что в течение 3–6 мес пациент должен пройти базовое обследование брюшной полости и грудной клетки (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, КТ или МРТ), — пишут X. Tillou et al. — В дальнейшем ультразвуковое исследование, КТ или МРТ должны проводиться каждые 6 мес в течение как минимум трех лет».

При подготовке ранее опубликованного материала о возможности трансплантации почки с малыми опухолями (УС 4, 2015) экспертам были заданы вопросы о вариантах лечения в том случае, если опухоль обнаружена в аллографте через несколько лет после трансплантации. «Стандартная тактика — немедленное удаление трансплантата», — единогласно заявили специалисты.

Такое единство мнений объясняется как небольшим количеством пациентов с почечным трансплантатом по сравнению с другими странами (см. УС 4, 2015), так и неудовлетворительным состоянием системы мониторинга пациентов с пересаженной почкой — во многих случаях пациенты просто «исчезают» из поля зрения врачей и перестают наблюдаться.

Пациенты с опухолью в трансплантате встречаются редко, однако в данном случае на кону стоит не только онкологический результат, но и «хрупкая» функция пересаженного органа. Следование онкологическим клиническим рекомендациям и выполнение органосохраняющего оперативного вмешательства — оптимальный подход, имеющий потенциал для решения обеих дилемм. **УС**

Фаллопротезирование: год технических и хирургических достижений



Игнасио Монкада / Ignacio Moncada

Руководитель отделения урологии Клиники Ла Сарсуэла (Мадрид)

Чем запомнится уходящий год? Созданы беспомповые многокомпонентные протезы, рассматривается возможность эктопической локализации резервуара и пересмотра рекомендаций по антибиотикопрофилактике. О новых данных, достижениях и основных тенденциях развития фаллопротезирования журналист УС беседовал с проф. Игнасио Монкада.

Становится ли фаллопротезирование более популярным? По данным Daniel Lee et al., опубликованным в апреле 2015 г. в журнале *Urology*, наблюдается достоверное снижение частоты применения фаллопротезов у больных эректильной дисфункцией (ЭД): с 4,6% в 2002 г. до 2,3% в 2010 г. ($p < 0,01$). Такую же тенденцию ученые обнаружили в исследовании Hospital-Based Trends in Penile Prosthetic Surgery (*Journal of sexual medicine*, 2015).

Однако Daniel Lee et al. отмечают, что тенденция роста фаллопротезирования наблюдается в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями (индексом коморбидности Чарлсона >1) и среди мужчин в возрасте 65–74 лет ($p < 0,01$). Схожими выводами в 2015 г. делится Amjad Alwaal: он отмечает тенденцию роста с 2000 г. удельного веса операций, проводимых у пациентов высокого риска осложнений (6% — в 2000 г., 19% — в 2010 г., $p < 0,0001$).

По мнению проф. И. Монкады, такие данные о применении фаллопротезов могут быть объяснены появлением ингибиторов ФДЭ-5, которые были зарегистрированы и разрешены к применению в начале 2000-х гг. Как следствие, в клинических рекомендациях фаллопротезирование сместилось в 3-ю линию лечения. «Напротив, в настоящее время отмечается рост количества выполненных операций», — отмечает проф. И. Монкада.

Хирургия

Особенность фаллопротезирования — широкое «офф-лейбл» применение определенных хирургических техник, высокий уровень качества которых в то же время объективно подтверждается сокращением времени операции, снижением частоты инфекционных осложнений и улучшением результатов.

Особый интерес в последние годы отмечен в отношении эктопических локализаций резервуара. Применяемая при пеноскротальном доступе, «слепая» техника имплантации резервуара потенциально скомпрометирована у пациентов после робот-ассистированной лапароскопической простатэктомии (РАЛПЭ), когда вследствие гипермобилизации мочевого пузыря нарушается анатомия ретропубикального пространства Ретциуса — стандартной локализации резервуара.

В сравнении с рекомендацией многих экспертов воздерживаться от фаллопротезирования трехкомпонентным имплантатом и устанавливать двухкомпонентные/полуригидные устройства пациентам после РАЛПЭ, фаллопротезирование с эктопическим резервуаром представляется более оправданным. Надежда на официальное одобрение FDA этой хирургической методики связана с появлением в 2015 г. первого крупного исследования по применению фаллопротезов — PROPPER (Prospective Registry of Outcomes with Penile Prosthesis for Erectile Restoration), объединившего данные по более 1000 случаям протезирования.

По данным этого исследования, у 65% пациентов после РПЭ (преимущественно РАЛПЭ) установлен стандартный резервуар, у 31,8% — эктопический резервуар (интрафасциальный, подслизистый) ($p < 0,001$).

По данным PROPPER, не зарегистрировано ни одного случая повторной операции или повреждения магистральных сосудов/висцеральных органов при применении альтернативной установки резервуара. Тем не менее проф. И. Монкада продолжает применять данную методику только у некоторых пациентов — после радикальной цистэктомии или кишечной пластики мочевого пузыря, когда анатомически отсутствует пространство Ретциуса. «В остальных случаях, в том числе у всех пациентов после РПЭ, стандартная методика установки резервуара остается предпочтительной, так как она лучше скрывает резервуар», — сказал он.

Примечательно, что одним из недостатков трехкомпонентных имплантатов принято считать большую продолжительность операции, однако в исследовании PROPPER получены обратные результаты: большая продолжительность выявлена при фаллопротезировании полуригидными и двухкомпонентными имплантатами, когда хирургическая техника требует более широкой корпоротомии и ушивания большего размера операционной раны. Субъективной причиной может быть больший опыт операций с трехкомпонентными фаллопротезами, считают авторы исследования.

Осложнения

В исследовании PROPPER показано, что в отличие от 2004 г., когда все пациенты после фаллопротезирования находились на стационарном лечении, в 2014 г. стационарное наблюдение ≤ 24 ч проводилось у 51,3% прооперированных пациентов, более 24 ч — у 5,3% пациентов, наблюдение в дневном стационаре/амбулаторных условиях — у 43,3% пациентов.

В амбулаторных условиях фаллопротезирование чаще выполнялось у пациентов после РПЭ (56,8%), сахарным диабетом (52,1%) и реже у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (42,0%), пациентов с болезнью Пейрони (35,6%) ($p < 0,001$).

Наличие страхового дренажа в послеоперационном периоде достоверно ассоциировано с госпитализацией и длительным наблюдением ($p < 0,001$), однако дренирование в 2014 г. проводится значительно реже, чем в 2004-м. Несомненными недостатками PROPPER являются отсутствие рандомизации пациентов, участие в исследовании только «экспертных» медицинских центров с большим количеством

фаллопротезирований в течение одного года. Так, Amjad Alwaal et al. (2015) отмечают, что частота осложнений после фаллопротезирования достигает 13,5% в клиниках США и достоверно снижается в тех медицинских центрах, где выполняют более 10 фаллопротезирований в год ($p < 0,0001$). В целом, высокий риск осложнений характерен для пациентов, имеющих ≥ 3 сопутствующих заболеваний (ОР 1,45; 95% ДИ 1,18–1,78; $p = 0,0001$).

Послеоперационное укорочение длины пениса остается значимым фактором, ограничивающим применение фаллопротезирования. По обновленным в 2015 г. данным, выявлена достоверно обратная закономерность у определенной группы пациентов (Pruoy MB). При исследовании 2249 пациентов, которым выполнялась операция смены гидравлического пенильного имплантата, прогностическим фактором являлись сроки выполнения повторной операции: если она выполнялась ≥ 2 лет после первичного имплантирования AMS-700 LGX, то наблюдалось увеличение пениса на 1,10 см в сравнении с его укорочением на 0,11 см при репротезировании в первые два года ($n = 1532$, $p < 0,001$). Схожие результаты получены при применении имплантатов AMS-700 CX: +1,17 и $-0,03$ см к длине пениса при повторной операции, соответственно, через ≥ 2 и < 2 лет ($n = 717$ CX; $p < 0,001$). В 42% случаев имплантации AMS-700 LGX и 37,7% AMS-700 CX наблюдалось увеличение длины пениса более 1 см. Возраст пациентов и вид имплантатов не оказывали достоверного влияния на изменение длины пениса ($p = 0,619$).

Имплант-ассоциированная инфекция остается наиболее серьезным осложнением и основной причиной репротезирования. Сравнительный анализ сальважных операций, проведенный M.S. Gross et al. (*J.Urol.*, 2015), выявил преимущества в отдаленных результатах методики ирригации по Mulcahy с одновременным рефаллопротезированием полуригидным имплантатом (отсутствие инфекции у 93% в послеоперационном периоде) в сравнении с гидравлическим рефаллопротезированием (82% в послеоперационном периоде). При отсутствии инфекции у 28% пациентов выполнялось обратное репротезирование полуригидного имплантата на гидравлический трехкомпонентный через 1–29 мес (медиана 6,9 мес).

Согласно данным, полученным при репротезировании полового члена, проф. M.S. Gross et al. (2015) рекомендуют пересмотреть клинические рекомендации по антибиотикопрофилактике. При бактериологическом анализе фаллопротезов в 31% получен рост коагулазонегативных *Staphylococcus spp.*, в 12% — *Candida albicans*, в 8% — MRSA, в 1,5% — анаэробная инфекция и в 12% — микст-инфекция. Стандартная антибиотикопрофилактика включает аминогликозиды, ванкомицин, цефалоспорины и фторхинолоны, которые действуют в отношении грам-положительной и грам-негативной микрофлоры кожных покровов и мочевых путей и неэффективны против анаэробов и грибов.

Выбор имплантата

Исследование PROPPER собрало сведения о 1019 пациентах с имплантатами AMS-700 ($n = 983$), AMS Ambicor ($n = 26$) и AMS Spectra ($n = 10$). Средняя продолжительность ЭД составила $(6,9 \pm 4,7)$ лет ($n = 713$, 5,0; 0,1–30,0). Основными этиологическими факторами были РПЭ (28%), сахарный диабет (21%), сердечно-

сосудистые заболевания (19,6%) и болезнь Пейрони (8,9%). Авторы работы отмечают — точное знание этиологии ЭД важно как для индивидуального выбора имплантата или конкретной техники имплантации, так и для прогнозирования риска сопутствующих урологических заболеваний: стрессовое недержание мочи выявлено у 18,9% пациентов после РПЭ и лишь у 1,1% пациентов с другими этиологическими факторами ЭД ($p < 0,001$).

Практически всем пациентам после РПЭ (98,2%) устанавливали имплантат AMS-700, однако необходимо отметить, что если в 2004 г. 80% используемых имплантатов относились к серии AMS-700 CX, то в 2014 г. доля AMS-700 CX составила 37%, преобладают же серии AMS-700 LGX/Ultrex. В отличие от устройств серии CX, протезы серии LGX обеспечивают дополнительные +25% к длине протеза.

Отвечая на вопросы УС, проф. И. Монкада отметил, что не существует категории пациентов, которым он рекомендовал бы устанавливать полуригидные фаллопротезы: «Учитывая большую частоту осложнений в отдаленном периоде (в частности, высокий риск эрозии) и значительно худшие показатели удовлетворенности пациентов, единственными преимуществами полуригидных протезов могут быть простота их имплантации и конструкции, что однако не обеспечивает ни качественной эрекции, ни полного расслабления в обычном состоянии».

«Безопасность и эффективность гидравлических фаллопротезов несомненны, — говорит проф. И. Монкада. — Благодаря высокому уровню удовлетворенности пациентов и их партнерш, фаллопротезирование показано не только всем пациентам с рефрактерной ЭД, но и тем, кто несмотря на эффективную фармакотерапию, заинтересованы в улучшении своих результатов».

И, пожалуй, самое интересное новшество в 2015 г. представлено A. Colombo et al. (*J. Urol.*) — беспомповые многокомпонентные фаллопротезы, основанные на «бесконтактной» активации негидравлических имплантатов с заданной памятью формы (shape memory alloy, SMA). «Данная методика является экспериментальной и требует клинических исследований. Ее истинный потенциал раскроется в реальной клинической практике», — уверен проф. И. Монкада.

Профессор отмечает, что действительно перспективным трендом может стать применение фаллопротезов без помп: с одной стороны, это позволяет избежать болезненных ощущений, связанных с манипуляцией активации помпы (наиболее выражены в раннем послеоперационном периоде), а с другой — помпа остается наиболее технически уязвимым компонентом конструкции фаллопротезов. УС

Подготовил Андрей Киричек

Подробную информацию о фаллопротезировании можно получить по телефону: +7(916) 104-51-23. Boston Scientific Russia.

AMS700
Three-Piece Penile Implant

Когда курабельность зависела от болевого порога

До появления интрауретральной анестезии проведение многих урологических вмешательств было невозможно. Появившийся ранее эфирный наркоз не использовался — врачи не могли контролировать состояние больного, пациент мог погибнуть даже во время безукоризненного вмешательства. УС приводит историю развития интрауретральной анестезии.

Курабельность и боль

До начала XIX в. выживаемость и курабельность пациента зависели от его способности выносить боль. Нестерпимая боль не позволяла провести даже «простую» катетеризацию, для чего изначально использовались тростники или полые листья, позднее — медные и стеклянные трубки.

Боль считалась очищением души. Но сами врачи остерегались болезненных операций. Так, доктор Франсо в 1559 г. не по своей воле провел цистостомию для удаления камней мочевого пузыря — пациент и его родители утверждали, что лучше умереть во время операции, чем жить с болью. Ребенок благополучно поправился, однако сам доктор Франсо не был сторонником новаторского метода.

Задокumentированы попытки обезболивания сдавлением нервов, однако метод вызывал параличи и даже омертвление конечностей. Холодовая анестезия не прижилась, так как не всегда после ее проведения восстанавливалось кровообращение.



Местный анестетик

В середине 50-х гг. XIX в. Н.Н. Пирогов использовал эфир для анестезии нервов.

Но до 1884 г. у хирургов в основном был такой выбор — дать пациенту общий (эфирный) наркоз, алкоголь или ничего. Последняя опция была наиболее распространенной: при общей анестезии хирург не мог контролировать состояние оперируемого, поэтому пациенты погибали даже во время безукоризненно-го вмешательства.

В 1884 г. Карл Коллер (Karl Koller) нанес кокаин на роговицу, слизистую рта и века —

обработанные поверхности потеряли чувствительность.

Урологи быстро подхватили идеи К. Коллера и в течение нескольких месяцев начали использовать кокаина гидрохлорид для интрауретральной и местной анестезии.

В 1885 г. впервые кокаин в урологии применил доктор Фессенден Отис (Fessenden Otis). Он успешно выполнил две операции, проведение которых ранее было невозможно из-за сильной боли при введении инструментов в уретру. Одному больному с камнем в мочевом пузыре после интрауретрального применения 2%-ного раствора кокаина было выполнено дробление камня с помощью литотриптора; другому — проведено рассечение стриктур в уретре с использованием уретротомы и 4%-ного раствора кокаина, введенного интрауретрально.

В течение последующих лет кокаин был использован при лечении стриктур и спазмов уретры, фимозов, неполного опорожнения мочевого пузыря, обрезания крайней плоти.

Побочные эффекты

Кокаин некоторое время оставался идеальным средством для местной анестезии, хотя были сообщения о некоторых неблагоприятных явлениях и кокаиновой зависимости.

В 1895 г. медицинское сообщество всколыхнуло сообщение о побочных эффектах после использования 10%-ного раствора кокаина. Пациент, которому была проведена внутренняя уретротомия под местным обезболиванием, потерял сознание: развилась тахикардия, проявились цианоз, затрудненное дыхание и мышечные спазмы.

После ряда публикаций в учебниках по хирургии появилась рекомендация использовать только 2%-ный раствор кокаина.

Отступление

В 1923 г. Александр Ренделл (Alexander Randall) опубликовал исследование об использовании интрауретральных анестетиков в урологической хирургии: лишь 10% хирургов-урологов применяли кокаин для обезболивания; 30% специалистов использовали остальные, доступные к тому

времени препараты (новокаин, прокаин, алипин и апотезин), а 60% врачей вообще не видели необходимости в анестезии.

А. Ренделл также описал 38 случаев интоксикации и шесть летальных случаев: из них 25 случаев интоксикации и пять смертей были непосредственно связаны с использованием кокаина.

В 1954 г. Зенгер (Senger) и Зорниотти (Zorgniotti) провели опрос врачей: оказалось, что спустя 30 лет 8% врачей продолжают использовать кокаин для интрауретрального обезболивания.

Безопасное обезболивание

Врачам пришлось искать новые препараты для эффективного и безопасного обезболивания. Новокаин был неудобен — требовал длительной подготовки и не обеспечивал длительную потерю чувствительности.

В 1949 г. поступило первое сообщение из Морского госпиталя в Балтиморе, США, где для ряда трансуретральных процедур, в том числе цистоскопии, использовался 2%-ный раствор ксилокаина (лидокаина), синтезированного Нильсом Лофгреном (Nils Lofgren).

В 1953 г. Л. Пирски (L. Persky) и Х.С. Девис (H.S. Davis) дали подробную оценку ряду хирургических вмешательств, проведенных под интрауретральной анестезией с ксилокаином: 622 пациентам было введено уретрально 10 мл 2%-ного ксилокаина за 5–10 мин до начала процедуры. Пациентам были



проведены биопсия мочевого пузыря, биопсия, катетеризация, удаление камней. Ни одна операция не была остановлена из-за непереносимой боли. Лишь у одного человека во время цистоскопии возникло нежелательное явление — гипотензия.

Использование лидокаина уменьшило, а затем и свело на «нет», применение кокаина в урологии. В 1990 г. лидокаин стал повсеместно применяться при проведении хирургических манипуляций на мочеполовой системе: для твердой и гибкой цистоскопии, при трансуретральных исследованиях простаты, а также катетеризации мочевого пузыря.

Сейчас имеется множество препаратов для местной анестезии, главное условие для применения которых — хорошая растворимость в липидах, что обеспечивает свободное проникновение в нервные окончания. Современные местные анестетики обладают разной продолжительностью действия, что позволяет подбирать препарат в зависимости от срока хирургического вмешательства. При этом действие препаратов можно пролонгировать при помощи увеличения дозы или вазоконстриктора.



Урология сегодня | № 5–6 (39) 2015

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА
Главный редактор: к.м.н. Б.Ш. Камолов
Шеф-редактор: проф., д.м.н. Г.Г. Кривобородов
Руководитель контент-группы: Л.Ю. Оробец
Ведущий журналист: А.А. Солодова
Ответственный секретарь: Е.Л. Сухачёва
Фото: Ю.Ю. Бакланов-Ёлкин
Руководитель проекта: Е.В. Митрофанова
mitrofanova@abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Д.м.н., проф. А.З. Винаров
К.м.н. А.В. Говоров
К.м.н. Р.И. Пуспанов
К.м.н. Е.А. Султанова
К.м.н. В.А. Черняев
А.А. Киричек
А.С. Маркова

ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик: Е.В. Степанова
Корректор: Л.С. Зимилова

ПЕЧАТЬ
ООО «Тверская фабрика печати»
Заказ № 11878. Тираж 10 000 экз.

АДРЕС РЕДАКЦИИ
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15
Тел.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-36927 от 21.07.2009
Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции.
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.