

Альфа-терапия
костных
метастазов

5

Стандарты
гормональной
терапии

8

Когда возможна
резекция

11

О простатических
стентах

12

От редактора



**Баходур
Камолов**

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

Уважаемые коллеги!

С удовольствием представляем вам очередной выпуск газеты «Урология сегодня»!

Представляя номер, я хочу заметить, что мы наблюдаем смену поколений экспертов. Приятно, что не только в этом выпуске, но и в течение года над газетой активно работают многие молодые урологи. Коллеги демонстрируют высокий уровень знаний, заинтересованность и компетентность. И мы, работая с ними как журналисты, нередко отмечаем: молодые урологи быстрее и охотнее воспринимают новые научные данные и более уверенно владеют ими.

Такой же тренд мы отследили и на состоявшемся в октябре XIII конгрессе Российского общества онкоурологов (РООУ). Молодые специалисты из различных учреждений нашей страны приняли участие в конгрессе как в качестве выступающих, так и модераторов секций.

Наблюдая работу именно молодых специалистов, можно смело утверждать: они — новое поколение экспертов и будущее отечественной медицины и науки.

И, кстати, именно молодым кадрам мы обязаны проведением новых секций, которыми в текущем году дополнена научная программа конгресса РООУ. В первую очередь я имею в виду школы по онкологической патологии и фьюжн-технологиям: оба направления имеют огромное значение

для современной практики. Не сбрасывая со счетов другие научные и клинические тренды, хочу отметить, что в отношении отмеченных двух направлений критическое значение имеют не столько доступность, например в применении новых лекарственных форм, сколько осведомленность, что неоднократно обсуждалось на страницах газеты.

Ведь насколько важно владение шкалой PI-RADS и функционалом аппаратуры, позволяющее в итоге проводить более точную оценку состояния здоровья.

Показательно, что в ежегодном конкурсе тезисов лучшей признана работа А.А. Кельн, посвященная фьюжн-биопсии предстательной железы. И я считаю, что именно этим РООУ продемонстрировало свою заинтересованность во внедрении мировых трендов в отечественную клинику.

Хочу обратить внимание, что на XXVIII Мировом конгрессе по видеонуриологии, состоявшемся 8–10 ноября в г. Абу-Даби, проф. Н.А. Григорьев представил Россию как страну проведения следующего Мирового конгресса по видеонуриологии.

Он пройдет в начале октября 2018 г., следом за конгрессом РООУ. Такого уровня международное событие будет проходить в нашей стране впервые, что крайне важно не только для урологии, но и для отечественной медицины в целом. Решение о проведении данного конгресса в России — результат многолетней работы С.П. Даренкова, Д. Ахунова и В.Б. Матвеева.

Уверен, что мы должны представить свои самые лучшие достижения на суд мировой урологической общественности. Призываю всех активно включиться в работу по созданию качественных видеороликов. Тем более, как показывает опыт работы конгрессов и публикаций в газете, в нашей стране достаточно специалистов, небезосновательно претендующих на роль экспертов.

Тема номера

ERAS: беречь бюджет и пациентов

Принципы раннего послеоперационного восстановления (ERAS) становятся частью специализированных рекомендаций и уже рассматриваются как основа лечения, а не возможный вариант периоперационного ведения пациента. Протоколы ERAS продолжают «вызревать» и, по всей видимости, станут основой специализированных гайдлайнов. Об обязательном и желательном с позиции ERAS устранении потерь и безосновательных убеждениях — в материале экспертов, уже ускоряющих процесс выздоровления своих пациентов.



**Александр
Константинович
Носов**

К.м.н., зав. отделением
онкоурологии ФГБУ
«НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации,
Санкт-Петербург

В текущем году Американская ассоциация урологов (American Urological Association, AUA) включила ряд принципов раннего послеоперационного восстановления (early recovery after surgery, ERAS) в рекомендации по лечению пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП). Теперь дооперационная коррекция общего состояния пациента, периоперационная профилактика тромботических осложнений и использование антагонистов μ -опиоидных рецепторов — неотъемлемая часть лечения с достаточно высоким уровнем доказательности [1].



**Сергей
Александрович
Рева**

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

ERAS без абсолюта

«Я люблю оперировать курильщиков — желая взять сигарету, эти пациенты раньше остальных начинают послеоперационную мобилизацию», — заметил Urs E. Studer (Берн, Швейцария), выступая в текущем году на ежегодном онкологическом форуме «Белые ночи».

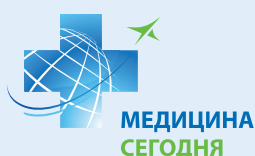
Комментарий Urs E. Studer не без определенной доли юмора, но и правда в нем есть. Ранняя мобилизация — основной принцип

Продолжение на с. 2 ►

Коротко

Курсы IRCAD в 2018 году

Страсбург, Франция



Курсы IRCAD — это возможность в короткие сроки повысить профессиональный уровень, овладеть новыми методами и развить навыки минимально инвазивной хирургии.

Курсы Европейского института телехирургии IRCAD признаны ведущими мировыми специалистами образцом организации учебного процесса.

Программа включает теорию и практические сессии на «живых» тканях под руководством экспертов и позволяет специалисту в сжатые сроки получить новые практические навыки в области лапароскопических вмешательств. Во время курсов проводятся интерактивные сессии между экспертами и учащимися. Программа обновляется ежегодно, отражая последние мировые тенденции.

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.

Лапароскопическая урология и почечнокаменная болезнь. Продвинутый курс
12–13 января

Общая лапароскопическая хирургия. Интенсивный курс
14–18 мая
02–06 июля
24–28 сентября
12–16 ноября

Лапароскопическая хирургия в урологии. Интенсивный курс
05–09 февраля
11–15 июня
03–07 декабря

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

- Членом Российского общества онкоурологов,
- Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи,
- Общества специалистов по онкологической колопроктологии,
- Российского общества детских онкологов,
- Общества специалистов по нервно-мышечным болезням

предоставляется скидка 20% от стоимости регистрации.



ERAS: беречь бюджет и пациентов

◀ Продолжение, начало на стр. 1

ERAS. Но и прекращение курения и чрезмерного употребления алкоголя считается одним из основных этапов подготовки, которая, однако, должна быть начата не менее чем за месяц до операции, а согласно гайдлайнам ERAS — за 8 нед [2]. Резкое же прекращение курения может привести к дополнительным легочным осложнениям и пневмонии: поэтому если уж бросать курить, то только заранее [3]. В противном случае и к сигарете можно отнести как к фактору реабилитации.

С воздержанием от курения согласно ERAS статуса абсолюта лишена и триада «голод, холод и покой». Пересмотрев тиражируемые догмы, ученые пришли к выводу, что голодание перед операцией и после нее, длительная предоперационная подготовка кишечника и постельный режим — не первооснова хирургии, что и отражено в рекомендациях ERAS.

Оптимизация здоровья

Сегодня принято считать, что возраст не играет определяющую роль при решении вопроса о возможности хирургического лечения, в отличие от функционального статуса и сопутствующих заболеваний. В 2012 г. Sultan P. et al. в системном обзоре показали, что при прочих равных условиях пациенты, которым проводилась адекватная предоперационная подготовка, имели гораздо более быстрое восстановление функциональной активности по сравнению с теми, которые попадали в отделение неподготовленными [4].

Одним из основных способов подготовки к операции служит физическая активность, которую Платон называл «целительной частью медицины», а Плутарх — «кладовой жизни». Так, еще в 1985 г. Asoh T. et al. провели эксперимент на мышах, сравнив результаты восстановления после однотипной травмы тех, кто вел обычный образ жизни (контрольная группа), и тех, кто подвергался физическим нагрузкам в течение 3–7 нед. Смертность была ниже среди животных, проходивших тренировки в течение 5 нед и более, и не отличалась между контрольной группой и мышами с 3-недельной длительностью упражнений (Asoh T. et al. Circulatory Shock, 1985). Аналогичные результаты получены в системном обзоре Sultan P. et al. (2012): пациенты, проходившие физическую реабилитацию (prehabilitation, физические нагрузки перед операцией), выздоравливали быстрее тех, которые этого не делали [4].

Эти результаты напрямую связаны с лечением пациентов с саркопенией; новые работы показали, что лечение пациентов с саркопенией, саркопеническим ожирением и мио-стеатозом ассоциировано с худшим послеоперационным прогнозом [5]. Именно в таких клинических ситуациях применение протокола ERAS особенно важно, так как уменьшает негативное влияние этих состояний [6].

Оптимизации требует и питание пациента. Так, недостаточное питание и диета считаются достоверными факторами неблагоприятного прогноза при хирургических вмешательствах. Для оценки нутритивного статуса пациента Европейское общество парентерального и энтерального питания (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) рекомендует использовать индекс нутритивного риска (The Nutritional Risk Score), который рассчитывается на основании индекса массы тела, степени снижения массы тела, объема потребляемой пищи и степени тяжести заболевания [4].

Также может быть использована методика субъективной глобальной оценки недостаточности питания — SGA (subjective global assessment), разработанная еще в 1982 г. J. Baker и разделяющая пациентов на 3 группы — А, В, С, которые коррелируют с частотой послеоперационных осложнений и летальностью. При отнесении пациента к последним 2 группам требуется нутритивная поддержка перед проведением плановой операции (Makhija S. et al., NCT 2008). Более используемая в наши дни альтернатива этой системы — индекс CONUT (controlling nutritional status) — рассмотрена E. Ruz (Испания) в качестве предиктора изменения функциональных и онкологических показателей в лечении МИРМП. Классические параметры индекса CONUTscore — уровень альбумина, лимфоцитов и холестерина — достоверные предикторы безрецидивной выживаемости пациентов МИРМП.

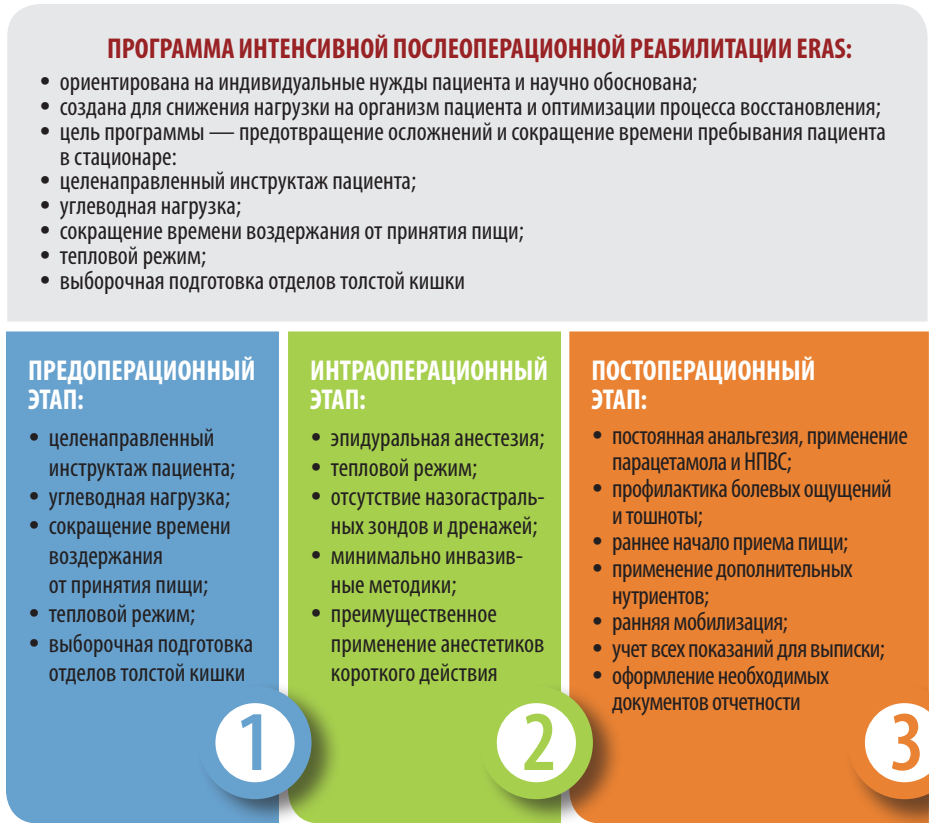


Рис. 1. Программа ERAS.

Коррекция анемии — также одно из важнейших мероприятий предоперационной подготовки, так как анемия — это не только предиктор гемотрансфузии, но и частоты осложнений и летальности. Один из наиболее распространенных и приемлемых при подготовке к операции методов коррекции — терапия препаратами железа, которая должна начинаться не менее чем за 2 нед до операции при внутривенном введении и минимум за 4–6 нед при пероральном введении препаратов. Первый приводит к повышению уровня гемоглобина приблизительно на 50% через 5 дней терапии и на 75% — через 10–14 дней с достижением максимального эффекта через 3 нед (Munoz et al., BJA 2015; Munoz et al., Anesthesia 2017).

Также необходима предоперационная коррекция при наличии у пациента сахарного диабета (СД). Кроме того, наличие СД — уже само по себе фактор риска развития осложнений/или фактор неблагоприятного прогноза, по современным данным, недиагностированный диабет (соответственно без надлежащей подготовки к лечению) — предиктор худшего прогноза. Считается, что гликозилированный гемоглобин (HbA1c) — оптимальный показатель контроля над заболеванием, при этом целевой уровень при подготовке к операции составляет менее 69 ммоль/моль (<8,5%).

Тромбозы и инфекции

«Тромбозэмболические осложнения — одна из основных причин летальности в послеоперационном, в том числе и отдаленном, периоде», — отметил проф. H. Kehlet, представив доклад на 5-м ежегодном конгрессе ERAS, прошедшем в мае текущего года в Лионе.

В известном исследовании Bergqvist et al. наблюдали значительное снижение постопитализационных венозных осложнений среди онкологических пациентов, которым в течение 19–21 дня была продолжена профилактика низкомолекулярным гепарином [7].

Современные стандарты предписывают проводить профилактику ТЭЛА не менее 10–14 дней, а при обширных вмешательствах — не менее 30–35 дней после операции

реза, повторному введению при длительности операции более 3 ч, 1–2 дозам препарата в течение 1-х суток и к соблюдению локальных стандартов по антибактериальной терапии.

Алвимопан

Несмотря на то что применение антагонистов μ -опиоидных рецепторов вошло в рекомендации AUA, отношение научного сообщества к препаратам данной группы весьма настороженное.

В своем докладе Blache J-L (Франция) обратил внимание: «12 из 20 положений в стандартах ERAS для пациентов с раком мочевого пузыря (PMI) после цистэктомии (ЦЭ) посвящены восстановлению функций кишечника; из них ни одна рекомендация не имеет такого высокого уровня доказательности, как при применении алвимопана».

Алвимопан и есть тот самый антагонист μ -опиоидных рецепторов из нового фармакологического класса PAMORA (Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonist, периферические антагонисты μ -опиоидных рецепторов). К этой группе кроме препарата Entereg (алвимопан) также относятся Movantik (налуксегол) и Relistor (метилналтрексон), используемые для лечения опиоид-индуцированных запоров и хронической, не вызванной опухолевым процессом боли.

Но несмотря на то, что алвимопан одобрен FDA для использования в колоректальной хирургии еще в 2008 г., а для ведения пациентов после радикальной ЦЭ (РЦЭ) в 2013 г., на сегодняшний день этот препарат не одобрен в Европе. Кроме того, имеющиеся данные исходят только из одного рандомизированного исследования, показавшего преимущество алвимопана в отношении длительности госпитализации (7 против 8 дней), снижения частоты гастроинтестинальных осложнений (8,4 против 29,1%) и частоты установки назогастрального зонда (7,7 против 24,6 %) [10].

Пересмотр данных этого исследования показал, что наивысшую степень достоверности препарат имеет в отношении именно неустановки зонда (RR 0,16–0,59) (Sultan S. et al., 2017). Еще несколько мета-анализов показали преимущество использования алвимопана в послеоперационном периоде в виде уменьшения длительности госпитализации, времени до перехода на обычный диетический стол [11].

Насколько безопасен алвимопан? Этот вопрос также остается открытым. Профиль безопасности препарата включает, в частности, сердечно-сосудистые осложнения (по данным FDA на 2014 г., их риск на 44% выше при использовании алвимопана). Учитывая это, в 2008 г. препарат одобрен FDA только для короткого использования: не более 15 доз на курс терапии (7–8 дней применения).

И, наверное, самое главное — это то, что протоколы ERAS без алвимопана также фиксировали существенное улучшение послеоперационных показателей. Сравнение этих данных с работами по изучению препарата показало, что эффект отмечается только при его использовании с остальными элементами ERAS.

Еще один актуальный вопрос — стоимость препарата и корреляция стоимости с эффективностью препарата. Исследование Hilton W.M. et al. (2012) показало умеренную эффективность по отношению к стоимости препарата [12].

Без голодовок

Более века назад основатель хирургической антисептики сэр Josef Lister (1827–1912) пророчески по отношению к современной предоперационной подготовке сказал: «Несмотря на то что при назначении хлороформов в желудке не должно быть твердой пищи, очень полезно за 2 ч до этого дать выпить чашку чая или бульона».

Однако на медицинскую общественность влияла описанная в 1848 г. сэром James Young Simpson смерть от аспирации желудочного содержимого в конце анестезии хлороформом; впоследствии это описано как синдром Мендельсона.

Современная альтернатива чаю и супу — карбогидратная нагрузка — изучена в целом ряде исследований в абдоминальной хирургии, но, кроме того, этот подход около 50 лет используется у атлетов для повышения мышечного гликогена и приводит к увеличению выносливости и около 30 лет — в медицине. Роль карбогидрата многогранна: снижение резистентности к инсулину, минимизация потери протеинов, улучшение послеоперационной мышечной функции, что в результате приводит к уменьшению частоты послеоперационных осложнений и общего комфорта пациента. В качестве препаратов в основном используются мальтодекстрины (полисахариды), которые эвакуируются из желудка через 2 ч. Рекомендованная Британским королевским хирургическим госпиталем схема применения подразумевает прием внутрь 2 саше (1 саше — 50 г, разведенное в 400 мл жидкости) в ночь перед операцией и 1 саше — через 2–4 ч после операции. По данным Thorell A. et al., это повышает чувствительность к инсулину на 45% и повышает содержание гликогена в печени на 65% [13]. Кроме того, карбогидраты поддерживают послеоперационный мышечный анаболизм. В итоге карбогидраты независимо от остальных причин значимо снижают длительность госпитализации [14].

Отдельную группу в плане предоперационного использования карбогидратов представляют пациенты с СД; однако недавние работы показали, что нейропатия у этих больных не приводит к замедлению опорожнения желудка, более того, при совместном применении карбогидратов с антидиабетическими препаратами снижается риск развития гипергликемии в послеоперационном периоде.

Голодать не нужно не только до операции, но и после нее. На конгрессе ERAS J. Nugren (Швеция), ссылаясь на результаты мета-анализа рандомизированных исследований, показал, что среди пациентов после РЦЭ доказано не только уменьшение частоты инфекционных осложнений и несостоятельности кишечных анастомозов, но и снижение послеоперационной летальности при приеме пищи. Причем эксперты отмечают, что пользу принесет и фиктивное питание, а именно употребление жевательных резинок. Главное — заставить кишечник работать [15, 16].

Аналгезия

Вид и особенности проведения анестезии различаются в зависимости от операции, однако основными целями ERAS считаются предотвращение послеоперационной тошноты и рвоты, снижение потребности в опиатах и минимизация стрессового ответа.

Сегодня роль анестезиолога не сводится к непосредственно анестезии. Крайне важна работа анестезиолога на этапе предоперационной подготовки пациента (в том числе проведение антибактериальной профилактики, адекватной гидратации и тому подобного) и в послеоперационном периоде. Для стандартизации работы в настоящее время внедрено множество номограмм, таких как

Apfel Scoring System, для выявления пациентов высокого риска развития послеоперационной тошноты и рвоты.

С момента создания концепции fast track эпидуральная анестезия — один из ключевых компонентов ERAS наряду с ранним питанием и мобилизацией. Однако, как ожидают эксперты, с развитием минимально инвазивной хирургии эпидуральная анестезия будет утрачивать свою значимость: от отсутствия необходимости ее применения в принципе (M. Scott) до необходимости в определенных ситуациях, например у ослабленных пациентов, с дыхательной недостаточностью и так далее (F. Carli).

Премедикация бензодиазепинами длительно-го действия снижает психомоторные функции и считается нецелесообразной. Предпочтение, согласно рекомендациям ERAS, должно быть отдано интраоперационному применению препаратов короткого

достоверно увеличило частоту случаев негерметичности зоны анастомоза, хотя и не повлияло на летальность [17].

Что касается кардиальных рисков, то, как отмечено в литературе, они повышаются при длительном применении НПВС (перечислены в порядке уменьшения рисков: диклофенак, ибупрофен, напроксен). При этом риски, связанные с применением по «острым показаниям», в послеоперационном периоде неизвестны.

Эксперты обращают внимание: помимо известных нежелательных явлений применения опиоидных анальгетиков опасение вызывает их влияние на опухолевый процесс. В своем выступлении на ежегодном конгрессе ERAS Y. Bouffard (Франция) заметил: «Механизм влияния опиоидов на прогрессирование опухолей не достаточно изучен, хотя взаимосвязь между их использованием и прогрессированием заболевания достаточно отчетливая».



Рис. 2. Схема ERAS.

действия, таких как пропофол для индукции анестезии и альфентанил или ремифентанил для обезболивания.

Также все большую роль приобретает мониторинг нейромускулярного блока — активно развивающееся направление в анестезиологической службе, позволяющее добиться адекватной релаксации мышц брюшной стенки, облегчить операцию за счет более низкого абдоминального давления, снижения риска микроаспираций и послеоперационной пневмонии.

«Послеоперационная аналгезия — это балансирование между недостаточным обезболиванием и чрезмерным обезболиванием пациента. Последняя снижает активность пациента и потенциально стирает симптомы нежелательных явлений, — отметил M. Scott (Великобритания) в своем выступлении на конгрессе ERAS. — И в достижении этого баланса анестезиолог играет ключевую роль».

Эффективность применения парацетамола или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) задокументирована в отношении пациентов, которым выполнялась ЦЭ. Однако опасения остаются относительно кардиологических эффектов данных препаратов, а также возможного развития несостоятельности анастомозов, что может быть связано с применением перечисленных препаратов. НПВС увеличивают частоту микротромбозов, что и становится основной причиной несостоятельности анастомозов: в датском исследовании, включившем почти 2800 пациентов, применение диклофенака

Идеи о возможном влиянии опиоидов на течение онкологических заболеваний развиваются несколько десятилетий. В настоящее время наиболее вероятными причинами считаются угнетение противоопухолевых иммунных реакций (подавление активности клеток CD4+, CD8+, NK), стимулирование ангиогенеза в опухоли [18].

Данные о влиянии опиоидов на онкологические показатели противоречивы. Но тем не менее согласно ERAS стоит придерживаться щадящего режима применения опиоидов.

Операция, дренажи и зонды

Основная причина использования назогастральных зондов — приверженность традиции, за которой стоит убежденность хирургов в уменьшении частоты тошноты/рвоты, предотвращении аспирации. Однако, ссылаясь на данные системных обзоров, эксперты обращают внимание на то, что у пациентов без зонда наблюдается более раннее восстановление функций кишечника, уменьшение частоты легочных осложнений, отсутствие разницы в герметичности зоны анастомоза, уменьшение дискомфорта пациента, при этом некоторое увеличение частоты послеоперационных грыж.

Аналогично ситуация обстоит и с дренажами; традиционная убежденность в возможности контроля за зоной операции абдоминальными хирургами опровергнута в колоректальной хирургии.

Мочевые катетеры после гинекологических вмешательств при их раннем удалении не

уменьшают частоты инфекционных осложнений, задержки мочи, однако при раннем их удалении достоверно реже развиваются связанные с катетеризацией симптомы. Сегодня в стандартах ERAS отражено положение о необходимости раннего (через 6 ч после операции) удаления уретрального катетера после вагинальной и абдоминальной гистерэктомии (Nelson G. et al., ERAS Society recommendations 2016). В постерном сообщении T. Andersson (Швеция) показано, что раннее удаление уретрального катетера после обширного хирургического вмешательства с применением эпидуральной анестезии у пациентов, проходящих восстановление согласно протоколу ERAS, не повышает частоту острых задержек мочеиспускания (abstract P056).

Выступая на конгрессе ERAS, M. Scott отметил, что за этими важными моментами, касающимися непосредственно хирургического вмешательства, не стоит забывать о рутинных вещах, таких как согревание пациента во время операции (теплый воздух в операционной, подогревание операционного стола, теплые внутривенные растворы), что уменьшает кровоточивость тканей и необходимость гемотрансфузии, риск раневой инфекции и болевые ощущения в послеоперационном периоде. B. Horosz (Польша) в постерном сообщении выявил взаимосвязь между температурой тела пациента во время РЦЭ и уровнем интерлейкина-6, который выше при гипотермии, что может служить одной из причин роста послеоперационных осложнений и, возможно, ухудшения онкологических показателей (abstract P054).

Поддержание водного баланса во время и после операции — важный принцип ERAS. Здесь, по утверждению M. Scott, важно избегать как гипогидратации, так и избыточного введения жидкости. Последнее не менее вредно и существенно повышает частоту осложнений. Объем интраоперационно вводимой жидкости зависит от массы тела, потери жидкости, показателей гемодинамики. В идеале баланс не должен быть менее 5 мл/кг массы тела (в этом случае возникает риск гипоперфузии органов) и не превышать 10 мл/кг (развивается отек тканей). Современный подход, называемый goal directed fluid therapy (GDFT), по сравнению с традиционным расчетом объема вводимой жидкости уменьшит частоту осложнений, длительность пребывания в реанимации и длительность госпитализации [19].

Также в стандартах NICE говорится о желательном прекращении парентерального введения жидкости через сутки после операции, «пока не возникнет в этом потребность». «Особенно осторожно следует использовать физиологический раствор, 1 л которого содержит столько же соли, сколько в 18 пакетиках чипсов — 9 г», — отметил докладчик, «и выведение этого количества требует суток при нормальной функции почек», в результате — гиперхлоремический ацидоз, задержка натрия и жидкости в организме. Предпочтительны для интраоперационного и раннего послеоперационного использования жидкости, остающиеся в сосудистом русле, — растворы Рингера, Хартманна и так далее.

ERAS в урологии

Радикальная цистэктомия — наиболее приспособленное к протоколу ERAS хирургическое вмешательство в урологии. Проблемы и перспективы ее выполнения освещены в ходе ежегодного конгресса ERAS на сессии урологической группы. Председатель этой группы Yannick Cerantola (Швейцария) представил еще неопубликованные результаты собственного сравнения пациентов, которым проведено лечение согласно протоколу ERAS (2012–2015 гг., проспектив-

ный анализ) и без него (2003–2012 гг., ретроспективная группа). Среди пациентов, ведение которых проводилось согласно принципам раннего восстановления, отмечены значительно меньшая частота гастроинтестинальных осложнений (13 против 27%) и длительность госпитализации (большинство пациентов выписывались на 4-й, 5-й день в группе ERAS, в контрольной группе — на 8–10-й день).

Если работ, посвященных внедрению ERAS при ЦЭ, в последнее время достаточно, то остальные онкоурологические заболевания «обделены вниманием», хотя и не бесперспективны. Два сообщения, связанные с ранним восстановлением при лечении почечно-клеточного рака, представлены специалистами из Швейцарии (Y. Cerantola, лапароскопическая нефрэктомия) и Франции (P. Pargel, роботическая резекция почки). В 1-м случае докладчик представил собственные данные, сравнивая результаты восстановления при лапароскопической технике до внедрения ERAS (56 пациентов) и после нее (133 больных). Программа раннего восстановления позволила снизить общую частоту осложнений с 35 до 21% и частоту осложнений grade III и выше с 13 до 3%. При этом объем интраоперационной кровопотери не различался между «лапароскопическими группами» без и с ERAS и был заметно меньше, чем в группах открытого вмешательства. Интересной находкой исследования

стало то, что соблюдение протокола ERAS не улучшает результаты лечения при открытом выполнении нефрэктомии, что приводит к выводу о том, что минимально инвазивный подход — это ключевой фактор раннего восстановления после выполнения операций при опухолях почки. К аналогичному выводу пришел P. Pargel (Франция), сравнив результаты роботической и открытой резекции почки при почечно-клеточном раке.

Итоговое сообщение о стандартах ERAS в урологии представил глава урологической группы общества Y. Cerantola (Швейцария). Результаты внедрения этих стандартов на первый взгляд кажутся однозначными: уменьшение частоты гастроинтестинальных осложнений, длительности госпитализации и так далее. Но, со слов докладчика, приверженность к соблюдению положений протокола даже в крупных центрах не превышает 65%. Причины этого заключаются, прежде всего, в низком уровне осведомленности медицинского персонала о требованиях ERAS и результатах выполнения протокола.

Вопреки общепринятому мнению, минимально инвазивная хирургия в протоколе ERAS имеет умеренный уровень доказательности и занимает не самое высокое место, уступая антибактериальной профилактике, отсутствию НГИ и предоперационной подготовке кишечника.

В постерном сообщении специалистов из группы SPACeR (Великобритания) роль роботической хирургии в РЦЭ акцентирована на сокращении сроков госпитализации. По их данным, роботическая РЦЭ позволяет сократить госпитализацию до 4 дней в 60% случаях, при частоте повторных поступлений в течение 90 дней после операции 17% (abstract P005).

Заключение

Преимущества программы раннего восстановления ERAS многогранны. Безусловно, на 1-м месте всегда стоит приносимая для пациентов польза в виде не только снижения частоты осложнений, но и более раннего возвращения к повседневной активности. Однако реализация принципов ERAS невозможна без среднего медицинского персонала. Так, по словам A. Balfour, при опросе пациентов из отделения колоректальной хирургии проводился опрос, в результате которого оказалось, что больше всего пациентов беспокоит уход за стомой. Чем не яркий пример роли среднего медицинского персонала, на плечи которого чаще всего возлагается обязанность обучения пациента этому навыку (в том числе и после выполнения ЦЭ)?!

Поэтому эксперты соглашаются: препятствиями для реализации ERAS остаются отсутствие времени, персонала, тесного взаимодействия

и должной координации между отделениями. Кроме того, соблюдение принципов ERAS выгодно не только пациенту, но и всей системе здравоохранения. Относительно недавно показаны и экономические преимущества ERAS (The Institute of Health Economics report). Thanh et al. подсчитали, что соблюдение протокола ERAS при выполнении обширных хирургических вмешательств приводит к экономии в среднем 638 долларов на 1 пациента, а «инвестиция» в ERAS 1 доллара «возвращает» в среднем 3,8 долларов [20]). Тем не менее, согласно сообщению T. Wainwright, даже в высокоспециализированных центрах у пациентов после больших хирургических вмешательств принципы ERAS применяются менее чем в 50% случаев. Причины этому приведены ранее, и прежде всего это низкая осведомленность специалистов и пациентов.

Julian Smith сравнивает ERAS с философией бережливого производства, позволившей Toyota Production System стать мировым лидером [21]. Бережь надо и пациентов, и бюджет, уверен Julian Smith. Но, чтобы научиться это делать, надо чаще говорить о проблеме и способах решения. А еще — переступить себя и отказаться от убежденностей, которые достоверно не имеют ничего общего с реальностью.

Список литературы находится в редакции.

Восстановиться без покоя

Холод, голод и покой — более не краеугольные камни реабилитации после хирургического вмешательства. О том, что такое быстрое восстановление и какими усилиями оно дается — краткий экскурс от реаниматолога.



Игорь Николаевич Пасечник
Д.м.н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента Российской Федерации

В Западной Европе и США последние 2 десятилетия плановая хирургическая помощь оказывается по канонам fast track («fast track surgery» — «быстрый путь в хирургию»), или иначе Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), то есть ускоренное восстановление после хирургических вмешательств. В России эквивалент этих понятий — термин «Программа ускоренного выздоровления (ПУВ) после хирургических вмешательств».

Концепция ускоренного выздоровления востребована и врачами, и пациентами. Предполагается, что она также позволит добиться значимого экономического эффекта. Однако необходимо сразу подчеркнуть мультидисциплинарность ПУВ: успешная реализация зависит от командной работы хирургов, анестезиологов-реаниматологов, клинических фармакологов, реабилитологов, среднего медперсонала.

Вопреки распространенному мнению, главная цель ПУВ — это далеко не просто ранняя выписка пациента из стационара. Ускоренная реабилитация и сокращение сроков пребывания в стационаре — это результат внедрения новых подходов лечения хирургических пациентов, отражающий их

эффективность, а также развитие поликлинического звена.

Разработка ПУВ неразрывно связана с именем датского ученого H. Kehlet, который в конце XX в. провел патофизиологический анализ послеоперационных осложнений, развивавшихся после плановых хирургических вмешательств. Результатом стал комплекс мероприятий, направленных на снижение стрессовой реакции организма пациента на хирургическую агрессию. Именно нивелирование хирургического стресса стало краеугольным камнем новой концепции и позволило оптимизировать результаты лечения хирургических пациентов. На начальных этапах использовались отдельные компоненты программы: рациональное обезболивание на основе эпидуральной анестезии, раннее энтеральное питание и ранняя активизация пациентов. В дальнейшем спектр применяемых технологий был расширен за счет включения компонентов, эффективность которых подтверждена в исследованиях, основанных на принципах доказательной медицины.

ПУВ предусматривает минимизацию стрессового воздействия хирургического лечения на всех этапах периоперационного периода: до, во время и после операции. Комплекс мероприятий подразумевает рациональную предоперационную подготовку, минимально инвазивную хирургию, регионарную анестезию и анестетики короткого действия, раннюю реабилитацию в послеоперационном периоде. В конечном итоге мы получаем улучшение результатов хирургического лечения, уменьшение количества осложнений, снижение стоимости и, что немаловажно, повышение качества оказыва-

емой медицинской помощи в стационаре и удовлетворенность пациента от встречи с врачами. Использование отдельных компонентов ПУВ зависит от области хирургического вмешательства и вида операции. В колоректальной хирургии, например, акцент делается на нутритивную подготовку, а при операциях на крупных суставах повышенное внимание уделяется минимизации кровопотери и профилактике тромботических осложнений. Безусловно, обсуждая новую концепцию, мы прежде всего ведем речь о плановых хирургических вмешательствах.

Разработка ПУВ во многом обязана появлению эндовидеохирургии, которая принципиально изменила наши представления об оперативном лечении большинства хирургических заболеваний. Менее заметны изменения, направленные на оптимизацию ведения пациентов в периоперационном периоде. Здесь нет дорогостоящей материальной составляющей, как при эндовидеохирургических вмешательствах, наоборот, используется идея улучшения лечебного процесса на основе уже имеющихся технологий.

Хочется заметить, что многие подходы в хирургии (схемы операции, оперативная техника, принципы предоперационной подготовки и выхаживания пациентов) сформировались еще в доантибиотиковую эру. Все мы помним триаду «холод, голод и покой». Развитие эндовидеохирургии потребовало пересмотра сложившейся к концу 80-х гг. XX в. практики. Одновременно происходило становление доказательной медицины, и началась ревизия устоявшихся положений, рассматривавшихся как догмы. Важная роль в развенчании мифов, «гулявших» из одного руководства в другое, принад-

лежит Кокрановскому сотрудничеству — международному сообществу исследователей, основанному в 1992 г. и поставившему своей целью обобщать результаты выполненных ранее рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Анализ опубликованных в 1990–2010 гг. работ, основанных на принципах доказательной медицины, выявил, что ряд методов ведения пациентов в периоперационном периоде неэффективен. К ним можно отнести: голодание перед операцией, длительную предоперационную подготовку кишечника, продолжительный постельный режим и так далее. Коррекция этих положений нашла отражение в ПУВ.

Сейчас мы понимаем, что при внедрении ПУВ повышается значимость поликлинического звена. Подготовка пациента к плановой операции происходит на догоспитальном этапе. И при ранней выписке именно поликлинический хирург активно участвует в лечении пациента. Именно эти составляющие позволяют уменьшить нагрузку на стационарный этап лечения. Должен быть сделан акцент не только на медикаментозные методы лечения, но и на психологическую реабилитацию пациентов.

В России в ведущих хирургических клиниках получены положительные результаты применения ПУВ. Однако в процессе внедрения ПУВ в клиническую практику мы сталкиваемся с определенным консерватизмом как среди врачей, так и пациентов. Впрочем, это ожидаемо — все новое с трудом прокладывает себе дорогу. В известной степени недоверие к новой концепции базируется на недостаточной информированности специалистов и общественности. **УС**

Радий жизни

Недавно арсенал онкологов пополнился первым радиоизотопным препаратом, основанном на использовании альфа-частиц. Входящий в его состав Ra-223 позволяет бороться с болевым синдромом, вызванным костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ), а также сдерживает и даже подавляет опухолевый рост, что увеличивает выживаемость пациентов. Чтобы узнать об особенностях этого препарата, журналист УС побеседовал с европейскими и российскими специалистами, применяющим его на практике.



Валерий Васильевич Крылов
Д.м.н., зав. отделением радионуклидной терапии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России



Карим Физази/ Karim Fizazi
Проф., Institut Gustave Roussy (Франция)



Крис Паркер/ Chris Parker
Доктор медицины, консультант по клинической онкологии Royal Marsden Hospital (Великобритания)

Костные метастазы при РПЖ — тяжелое испытание. Жизнь пациента становится многогранным страданием, состоящим из мучительного и плохо поддающегося терапии болевого синдрома, резкого снижения мобильности, ухудшения общего самочувствия, психологического дискомфорта. Грубо снижается качество жизни, сокращается ее продолжительность. По данным посмертных вскрытий, приведенным в Handbook of cancer-related bone disease, RE Coleman et al. (Bioscientifica, 2012), костные метастазы обнаруживаются у 90% мужчин с РПЖ: каждый 5-й пациент с костными метастазами сталкивается с патологическими переломами; каждому 4-му требуется лучевая терапия.

Метастаз метастазу рознь

Важно понимать, что скелет — это не инертная структура, а динамическая система, равновесие которой поддерживается клетками-строителями (остеокластами) и клетками-разрушителями (остеобластами). При костном метастазировании опухолевые клетки изменяют активность одних и/или других, создавая оптимальные условия для собственного выживания и развития. Соответственно в зависимости от преобладающего типа клеток метастазы могут быть

остеокластическими (остеолитическими) или остеобластическими. При остеокластических метастазах происходит лизис кости, при остеобластических — избыточное формирование измененной костной ткани.

Именно биология метастаза определяет агрессивность метастатической болезни и эффективность остеомодифицирующих агентов (ОМА). Так, бисфосфонаты и деносумаб действуют на остеолитический компонент и ожидаемо демонстрируют большую эффективность именно при остеокластических (остеолитических) поражениях кости, чем при остеобластических, которые более характерны для РПЖ.

— Интересно, что золедроновая кислота впервые была максимально рекомендована именно при костных метастазах РПЖ, а, например, не щитовидной, где метастазы в основном литические, — обращает внимание В.В. Крылов. — Но сейчас понятно, что при костных метастазах КРРПЖ недостаточно воздействовать только на остеолитический компонент, который неизменно присутствует при остеобластических метастазах РПЖ.

Эксперты не ставят под сомнение необходимость применения ОМА. Но и ингибирование только остеолитического компонента выглядит недостаточным [1]. По всей видимости, это действительно так — ведь применение ни одного из препаратов из класса ОМА не увеличивает общую выживаемость (ОВ) пациентов при РПЖ и не имеет очевидного противоопухолевого эффекта.

— В отличие от бисфосфонатов и деносумаба, Ra-223 способен поражать опухолевые клетки. И важно относиться к нему как к антинеопластическому агенту, — отметил в интервью УС Chris Parker из Royal Marsden Hospital.

Однако говоря о механизме действия, необходимо обратить внимание, что препарат Ra-223 хлорид (Ксофиг) — не таргетный и не прямой туморотропный препарат. Радий «находит» патологическую костную ткань, но не конкретно опухолевые клетки. Он принадлежит к группе щелочноземельных металлов и имеет такую же электронную конфигурацию внешнего энергетического уровня, как кальций (Ca), благодаря чему и замещает его в костной ткани и метастатических очагах. Эффект реализуется благодаря воздействию альфа-частиц на микроокружение опухоли. Это целый каскад событий, приводящий к невозможности восстановления поврежденных ДНК и повреждению клеток, участвующих в разрушении костной ткани и патологическом костеобразовании, а также к повреждению самих опухолевых клеток, в том числе за счет «bystander effect» [2, 3, 4].

Эксперты ESMO единогласно отметили: перед началом терапии стоит убедиться, что метастазы активно накапливают диагностический остеотропный препарат, то есть минеральный метаболизм в метастазах действительно патологически усилен.

Показания для лечения радием

NCCN, ASCO, ESMO, EAU и NICE уже рекомендуют Ra-223. Обновления гайдлайнов основаны на исследовании III фазы ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer), которое завершено досрочно по причине очевидного преимущества в группе применения Ra-223 [5].

— В отличие от других исследований радиофармпрепаратов, первичной конечной точкой ALSYMPCA было изменение ОВ, — обращает внимание в интервью УС Karim Fizazi из Institut Gustave Roussy.

Ключевым параметром эффективности Ra-223 также было время до появления первого симптоматического скелетного события, которое регистрировалось в случае проведения паллиативной лучевой терапии, возникновения патологических переломов, компрессии спинного мозга или проведения ортопедической операции.

По данным ALSYMPCA, Ra-223 увеличивает выживаемость пациентов с мКРРПЖ на 3,6 мес (14,9 против 11,3 мес в группах, получавших Ra-223 и плацебо соответственно). Преимущества в ОВ выявлены во всех подгруппах, за исключением пациентов со статусом ECOG ≥ 2 , при наличии менее 6 метастазов, а также в группе пациентов с генерализованным поражением скелета, так называемым «суперсканом». Важно, что по сравнению с плацебо Ra-223 достоверно увеличил ОВ у 57% пациентов, которые прежде прошли лечение доцетакселем: 14,4 против 11,3 мес соответственно. Также хемо-наивные пациенты получили еще более выраженное преимущество в ОВ: у таких мужчин, составлявших 43% от общей популяции исследования, медиана ОВ составила 16,1 против 11,5 мес.

Показано, что применение Ra-223 почти на полгода отодвигает появление первого симптоматического скелетного события (15,6 против 9,8 мес в группах радия и плацебо соответственно). Сами же пациенты, получавшие Ra-223, отметили улучшение качества жизни по опроснику FACT-P.

Ra-223 имеет благоприятный профиль токсичности. Характерными для Ra-223 считаются диарея, запоры, боль в животе и другие нарушения работы кишечника — это связано с тем, что препарат выводится через кишечник. Показательно, что даже в течение

3-летнего наблюдения после введения последней инъекции препарата общая частота миелосупрессии не превысила 3%.

— Наверное, некоторая дискуссия возможна относительно критериев назначения терапии и наблюдения за пациентами. Что же касается переносимости, то, бесспорно, по профилю токсичности Ra-223 выгодно отличается от всех остальных радиофармпрепаратов, которые мы имели и имеем в своей практике, — поделился своим мнением проф. В.В. Матвеев, зав. урологическим отделением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Обращаясь к собственному опыту, такое же мнение высказал В.В. Крылов. — На настоящий момент Ra-223 можно назвать самым безопасным остеотропным радиофармпрепаратом, — сказал он.

В международных ассоциациях имеются рекомендации применять Ra-223 при симптоматических костных метастазах (ESMO) или выбирать лечение, учитывая симптоматику (EAU). Но сами эксперты расходятся во мнении о том, какие метастазы можно считать симптоматическими: костные симптомы могут быть непостоянными или неболевыми и соответственно недооцененными.

Так, по данным International Prostate Cancer Coalition (MenWhoSpeakUp.com), пациент может предъявлять жалобы не на боль, а на сложности с преодолением препятствий, дискомфорт при посадке в автомобиль и высадке из него, быструю утомляемость, дискомфорт при засыпании и прочие неочевидные скелетные симптомы [6].

Многие же доктора склонны разделять симптомы на наличие или отсутствие боли и поэтому не замечают клинические признаки метастазирования РПЖ. В цитируемом исследовании показано, что большинство мужчин многие месяцы живут с незамеченными костными симптомами, при этом врачи оценивают их состояние лучше, чем пациенты в действительности чувствуют себя. Не жить со стиснутыми зубами, а сообщать о жалобах и получать лечение. Таков основной посыл проекта MenWhoSpeakUp, призванного повысить информированность обеих сторон и раскрепостить мужчин в разговорах о боли и дискомфорте.

В рамках этого проекта даже разработан специальный опросник, который позволяет выявить симптомы метастазирования в кости: помимо боли в перечень включены слабость, утомляемость, онемение или покалывание в конечностях и другие [7].

— На самом деле сейчас уже наличие симптоматических метастазов — не обязательное условие для назначения Ra-223, — поправляет В.В. Крылов. — Важно наличие

мишеней, то есть метастазы должны быть не столько симптоматическими, сколько метаболически активными.

Крылов подчеркивает, что наличие именно множественных метаболически активных костных метастазов и есть показание к применению Ra-223. При единичном метастазе целесообразно провести локальную лучевую терапию, отмечает он.

По словам В.В. Крылова, противопоказания к применению радия стандартны, как и при назначении других радиофармпрепаратов: прогрессирующее падение показателей крови; ожидаемая продолжительность жизни менее 2 мес; тяжелая коагулопатия; угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга; планируемая миелосупрессивная терапия; быстрое прогрессирование внекостных метастазов.

В инструкции отмечена необходимость регулярного проведения анализа крови. Перед 1-м введением радия хлорида абсолютное число нейтрофилов (АЧН) должно быть $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов — $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ и Hb — ≥ 10 г/дл. Перед последующими введениями АЧН должно быть $\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов — $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$ [8].

В то же время В.В. Крылов на конгрессе РООУ отметил, что в его практике были пациенты, которые с большим трудом укладывались в требуемые показатели, однако в итоге демонстрировали очень хорошие результаты.

— У пациента показатели кроветворения были пограничными, и мы сомневались в возможности проведения терапии, — рассказывает В.В. Крылов, представляя клинический случай. — Однако уже после

хлорида Ra-223 показатели крови не снизились, а, наоборот, начали восстанавливаться. Подавление кроветворения мы объясняем опухолевой прогрессией как в костной ткани, так и в костном мозге, а восстановление показателей связываем с противоопухолевым действием хлорида Ra-223.

Как отметили эксперты в текущем году во время конгресса ESMO, перед началом лечения необходимо оценить функции почек и печени. О нарушениях, при их наличии, следует знать, однако они не должны расцениваться как противопоказание, так как хлорид Ra-223 не метаболизируется печенью и не выводится с желчью или мочой.

— Конечно, если нарушения функции не имеют угрожающего характера, — дополняет В.В. Крылов.

Оценить ответ

Мониторинг лечения не должен быть только ориентированным только на простат-специфический агент (ПСА): в исследовании ALSYMPCA к 12-й неделе лечения ответ по ПСА зарегистрирован лишь у 16% пациентов, а время до ПСА-прогрессии не было клинически значимым (3,6 против 3,4 мес в группах лечения и плацебо соответственно).

Эксперты предлагают с осторожностью интерпретировать данные ПСА в первые 3 мес лечения, в течение которых может наблюдаться и феномен вспышки, выраженный как в усилении боли, так и в изменении серологических маркеров.

Согласно рекомендациям рабочей группы по клиническим исследованиям РПЖ (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3,

PCWG3) и консенсусу Сент-Галлена 2015 г., изолированное повышение уровня ПСА, не сопровождаемое проявлением клинических симптомов или радиологическими признаками прогрессирования, не должно расцениваться как свидетельство прогрессирования заболевания и быть триггером изменения лечения [9, 10].

снижение лактатдегидрогеназа: 19,5 против 14,5 мес.

В настоящее время научное сообщество не сформулировало четкого алгоритма наблюдения за пациентами, получающими Ra-223. Эксперты отмечают, что маркеры должны использоваться в комплексе. А для

При костном метастазировании опухолевые клетки изменяют динамическое равновесие между остеокластами и остеобластами, создавая оптимальные условия для собственного выживания и развития. Соответственно, в зависимости от преобладающего типа клеток метастазы могут быть остеокластическими (остеолитическими) или остеобластическими. При остеокластических метастазах происходит лизис кости, при остеобластических — избыточное формирование измененной костной ткани.

Измерение щелочной фосфатазы (ЩФ) может быть более подходящим и приемлемым маркером для наблюдения за пациентами, получающими Ra-223. Так, в ALSYMPCA у 47% пациентов в группе Ra-223 отмечено снижение уровня ЩФ более чем на 30%; в группе плацебо таких пациентов было всего 3%. К 12-й неделе терапии у 87% пациентов, получавших Ra-223, отмечено снижение уровня ЩФ, в группе плацебо такая тенденция отмечена только у 23% больных.

Важно, что в группе мужчин, имевших подтвержденное снижение уровня ЩФ (любое снижение ЩФ через 12 нед после начала лечения, подтвержденное 3 нед позже), медиана ОВ была выше, чем в группе пациентов, не имевших снижения уровня ЩФ: 17,8 против 10,4 мес соответственно. Аналогично преимущества в ОВ имели пациенты, имевшие подтвержденное

принятия решения о прекращении лечения необходимо оценивать как жалобы пациента, так и данные визуализационных исследований.

— Если есть позитивная динамика по симптоматике и по маркерам, но по радиологическим данным улучшение не определяется, мы все равно должны считать лечение эффективным, — говорит В.В. Крылов — Один из трех параметров не решающий. Здесь работает принцип «два против одного».

Полный курс

Эксперты обращают внимание: усиление боли и отсутствие изменений по уровню ПСА или даже рост маркера, зачастую наблюдаемые при начале лечения, могут быть расценены как показание к отмене терапии. Но такое решение должно быть исключительно взвешенным.

223Ra

ЕДИНСТВЕННЫЙ
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ
АЛЬФА-ЭМИТТЕР
В КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ

МЕХАНИЗМ АЛЬФА-ТЕРАПИИ
КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ КРРПЖ

95,3% энергии

4 α-ЧАСТИЦЫ (2p2n)

Проникает в ткани на 0,05-0,1 мм
Энергия альфа-частиц 3800 МэВ
Самый высокий потенциал ионизации

НЕРЕПАРИРУЕМЫЕ
ДВУХЦЕПОЧЕЧНЫЕ
РАЗРЫВЫ ДНК

Короткий пробег α-частиц
минимизирует воздействие
на костный мозг.

Период полураспада – 11,4 сут

МЕХАНИЗМ
ДЕЙСТВИЯ

Замещает Ca в зоне
патологического
костеобразования
Через 24 часа после
введения – 99% в костях
Распадается до ²⁰⁷Pb,
испуская 4 α-частицы
Непоглощенный –
выводится кишечником
Не нефротоксичен
Не гепатотоксичен

2 β-ЧАСТИЦЫ

Проникает в ткани на 2-3 мм
Энергия бета-частиц 0,5 МэВ

РЕПАРИРУЕМЫЕ
ОДНОЦЕПОЧЕЧНЫЕ
РАЗРЫВЫ ДНК

Длинный пробег β-частиц
увеличивает нежелательное
воздействие на костный мозг.

КАЛЬЦИЙ

КОСТЬ

КОСТНЫЙ МОЗГ

МЕТАСТАЗ
КРРПЖ

ПОКАЗАНИЯ: КРРПЖ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТЯХ

6

«Урология сегодня» №4 (49) 2017 | www.urotoday.ru

Пациент должен получить 5–6 введений препарата. В исследовании ALSYMPCA показано преимущество в ОВ при прохождении полного курса в сравнении с получением 1–4 введений: 17,9 против 6,2 мес. Также преимущества отмечены по другим показателям, включая изменения биохимических маркеров, появление скелетных событий и так далее. Аналогичные заключения ученые делают по данным программ раннего доступа. Karim Fizazi в интервью УС отметил, что существенным ограничением в применении Ra-223 во Франции признается необходимость оплаты лечения самим пациентом. По его словам, именно из-за этого не все пациенты получают лечение или завершают курс. Однако даже если курс был прерван, при первой же возможности лечение стоит продолжить.

— У нас есть один особенный пациент, который при применении Ra-223 продемонстрировал уникальный ответ — практически полное исчезновение множественных костных метастазов по данным сцинтиграфии, этот пациент живет с хорошим качеством жизни уже более 2,5 лет, — рассказывает В.В. Крылов.

После 2-го введения пациент в течение пяти с половиной месяцев не мог продолжить лечение радием. В это время были прекращены поставки препарата в России.

— Нам казалось, что это трагедия, что лечение сорвалось, — продолжает В.В. Крылов. — Но оказалось, что столь длительный вынужденный перерыв не стал для пациента трагическим. Мы убедились, что сорванные графики — не сорванное лечение. Если по какой-то причине отсутствует возможность ввести препарат через 28 дней, то лечение должно не прекращаться, а возобновиться при первой же возможности.

Такое же мнение высказывают и мировые эксперты. В текущем году Fosbol M.O., проанализировав 17 случаев лечения, прерванного по немедицинским причинам, заключил: вынужденное увеличение интервалов между инъекциями Ra-223 не оказывает негативного влияния на ОВ и выживаемость без прогрессирования [11].

Более того, В.В. Крылов отмечает, что увеличение интервалов может быть и преднамеренным, не только по «немедицинским показаниям»:

— Перерыв больше 28 дней может потребоваться для улучшения показателей кровотока, — отметил эксперт.

Без ОМА?

Ra-223 — это первый препарат альфа-терапии. — Ничего подобного в практике онкологов не было, поэтому сейчас мы говорим именно о появлении нового направления, — заявляет Chris Parker. — Лично я ожидаю появления исключительно новых схем лечения онкологических заболеваний в общем, не только КРРПЖ.

После внутривенного введения Ra-223 преимущественно распределяется в костной ткани, в особенности в зонах патологически усиленного минерального метаболизма. Он образует комплекс с гидроксипатитом, основным компонентом костной матрицы, и включается в костную матрицу. При радиоактивном распаде Ra-223 высвобождает 4 α-частицы и 2 β-частицы для каждого атома, причем почти вся энергия (95,3%) испускается α-частицами.

По сравнению с β-частицами энергия, испускаемая α-частицами, значительно выше, но при этом излучение имеет меньшую глубину проникновения (40–100 мкм). Это обеспечивает более интенсивное и более локализованное облучение. Неоспоримое преимущество α-излучения заключается в том, что оно вызывает невосстанавливаемые двухпочечные разрывы ДНК, тогда как β-эмиттеры, как правило, обеспечивают в ДНК репарируемые однопочечные разрывы.

Еще одно преимущество — минимальный ущерб окружающим тканям, включая костный мозг. Миелосупрессия, связанная с Ra-223, расценивается экспертами, как легкая и кратковременная, что контрастирует с последствиями применения β-эмиттеров, которые (особенно при неверном использовании) могут привести к тяжелой миелосупрессии.

Означает ли это, что онкологам более не требуются ОМА? Можно ли применять Ra-223 вместе с ОМА или надо выбирать что-то одно?

— Применение Ra-223 совместно с ингибиторами остеокластов, золедроновой кислотой или деносумабом допустимо и оправдано, — отвечает на вопросы УС Karim Fizazi. — Мы видели в ALSYMPCA, что при так называемом «контаминированном» ОМА лечении пациенты получают преимущества. В подгруппе пациентов, принимавших бисфосфонаты, было существенно выше время до появления скелетных событий.

Ингибирование остеокластов деносумабом или золедроновой кислотой приводит к аккумуляции минерального компонента и может увеличивать поглощение Ra-223. То есть действие ОМА синергетическое. Кроме того, применение Ra-223 снижает потребность в бисфосфонатах, что может стать крайне необходимым при развитии некроза нижней челюсти.

— Есть пациенты, для лечения которых вообще нельзя использовать ни бисфосфонаты, ни деносумаб, — объясняет В.В. Крылов, подчеркивая важность проблемы нежелательных явлений при применении ОМА. — В таких случаях радионуклидная терапия становится единственным средством воздействия на костную ткань.

Без опасений

— Многие боятся радия и альфа-излучения, и мы тоже опасались, — говорит В.В. Крылов. — Но на самом деле препарат намного

КСОФИГО® ПОКАЗАН для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

Для пациентов с метастатическим КРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания на первой линии терапии.^{1,2}

Ксофиго®

Группировочное наименование: Радия хлорид [223Ra]
Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).
Показания к применению: кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.
Противопоказания: детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует); гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата.
С осторожностью: у пациентов со снижением функции костного мозга; раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин).

Для специалистов здравоохранения

АО "БАЙЕР" 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2.
Тел.: +7 (495) 231 12 00, факс: +7 (495) 231 12 02, www.pharma.bayer.ru
L.RU.MKT.09.2017.0439

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от **08.08.2017**

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение
Байер АГ, Германия

Производство готовой лекарственной формы
Институт Энергетических Технологий, Норвегия

Выпускающий контроль качества Байер АС, Норвегия

Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений.
Не подлежит реализации через аптечную сеть.

Подробная информация (включая информация о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

References: 1. Møhler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 2.2017. National Comprehensive Cancer Network; 2017 2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2017.

безопаснее, чем другие радиофарм-препараты. Для работы нужен комплект защитной одежды и откалиброванный на Ra-223 радиометр. Лечение может выполняться амбулаторно. В Великобритании Ra-223 рекомендован NICE, и, как отметил Chris Parker, конкретно в его клинике применение Ra-223 — практически ежедневная рутина.

— За год около 100 пациентов получили Ra-223, сколько точно — сказать не могу, — рассказал УС Chris Parker. — Но совершенно точно в нашей клинике радий не вызывает страха, работать с ним не опаснее, чем с другими препаратами.

По словам Chris Parker, среди его пациентов есть несколько мужчин, которые с помощью альфа-терапии достигли полного ответа в отношении костных метастазов. Такие случаи редкие, и как долго длится такое «выздоровление» — специалисты не знают, да и вообще боятся называть эти случаи выздоровлением.

Пока что в Royal Marsden Hospital задокументировано несколько клинических случаев полного избавления от множественного поражения костей. Эти мужчины уже живут без признаков прогрессии по два с лишним года,

Заключение

Пока что Ra-223 зарегистрирован с единственным показанием — для лечения костных метастазов мКРРПЖ. Но в настоящее время изучается возможность применения Ra-223 у пациентов, не получавших химиотерапию, в комбинации с абиратероном или энзалутамидом. Исследуется возможность и целесообразность увеличения дозы препарата и/или курса лечения до 12 циклов. Эксперты ожидают, что инструкция по применению Ксофиго пополнится новыми показаниями.

— Изучается возможность применения Ra-223 при метастазах рака молочной железы (РМЖ), почечно-клеточного рака и других опухолей, костные метастазы которых преимущественно имеют остеолитический компонент, — рассказывает В.В. Крылов. — Несмотря на преобладание остеолитического компонента применение Ra-223 при РМЖ может оказаться еще более эффективным, так как пороги воздействия на клетки РМЖ, вероятно, ниже, чем на клетки РПЖ.

— Мы все ждем новых результатов, и мне кажется, что мы получим какие-то совершенно новые схемы лечения, — завершает интервью Chris Parker. — Я оптимистичен не просто в отношении радия, а в целом в отношении всего направления и новых альфа-эмиттеров, которые также активно изучаются в повседневных проектах и клинических исследованиях. **УС**

Список литературы находится в редакции.
Данная статья отражает независимое мнение эксперта и не является рекламной публикацией.

МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО/ОРГАНИЗАЦИЯ		РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ СИМПТОМАТИЧЕСКОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КРРПЖ
 National Comprehensive Cancer Network®	Национальная всеобъемлющая онкологическая сеть США (NCCN)	²²³ Ra рекомендован для лечения костных метастазов при симптоматическом метастатическом КРРПЖ без висцеральных метастазов (рекомендации категории 1); препарат рекомендован и может применяться до и после химиотерапии, но НЕ одновременно
 GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE	Европейское общество медицинской онкологии (ESMO)	²²³ Ra рекомендован для лечения симптоматических костных метастазов КРРПЖ без висцеральных метастазов (рекомендации категории 1, A)
 European Association of Urology	Европейская ассоциация урологов (EAU)	При метастатическом КРРПЖ с симптоматическими костными метастазами, при прогрессировании на доцетакселе или противопоказаниях к назначению доцетаксела, лечение ²²³ Ra оказывает улучшение в выживаемости

Гормональная терапия по современным стандартам

Передача андрогенного сигнала — ключевой фактор прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ). «Этот механизм реализуется через взаимодействие тестостерона и андрогенного рецептора в цитоплазме клеток, перемещение комплекса в клеточное ядро и запуск транскрипции определенных генов, — поясняет проф. Б.Я. Алексеев из НМИЦ радиологии Минздрава России. — Активация генов сопровождается усилением пролиферативной активности клеток, что приводит к прогрессии опухолевого процесса».



Опции гормональной терапии

Сегодня золотым стандартом гормональной терапии (ГТ) РПЖ признана андроген-депривационная терапия (АДТ), направленная на снижение уровня циркулирующего тестостерона до посткастрационных значений. Хирургическая кастрация, по данным мета-анализа, не имеет значимых преимуществ в общей выживаемости у пациентов с метастатическим РПЖ (мРПЖ) по сравнению с медикаментозной кастрацией агонистами лютеинизирующего гормона релизинг гормон (ЛГРГ) и все реже применяется вследствие психологического дискомфорта и необратимости эффекта.

Другие варианты ГТ в настоящее время не рекомендованы к применению у пациентов с РПЖ: они либо уступают по эффективности (монотерапия антиандрогенами), либо значительно увеличивают частоту осложнений лечения (максимальная андрогенная блокада) без существенного преимущества в эффективности при сравнении с АДТ.

Режим максимальной андрогенной блокады (МАБ) не обеспечивает дополнительного

эффекта по сравнению с АДТ, поэтому следует избегать добавления антиандрогенов I поколения, за исключением случаев кратковременного курса для профилактики «феномена всплески» перед 1-м введением аналогов ЛГРГ. При выборе препаратов для АДТ могут быть назначены аналоги (агонисты) или антагонисты ЛГРГ. Последние не получили широкого применения в клинической практике, за исключением случаев компрессии спинного мозга при мРПЖ, когда рекомендовано сразу назначить антагонисты ЛГРГ или хирургическую кастрацию. В остальных случаях отсутствуют рекомендации высокого уровня доказательности по выбору между этими препаратами.

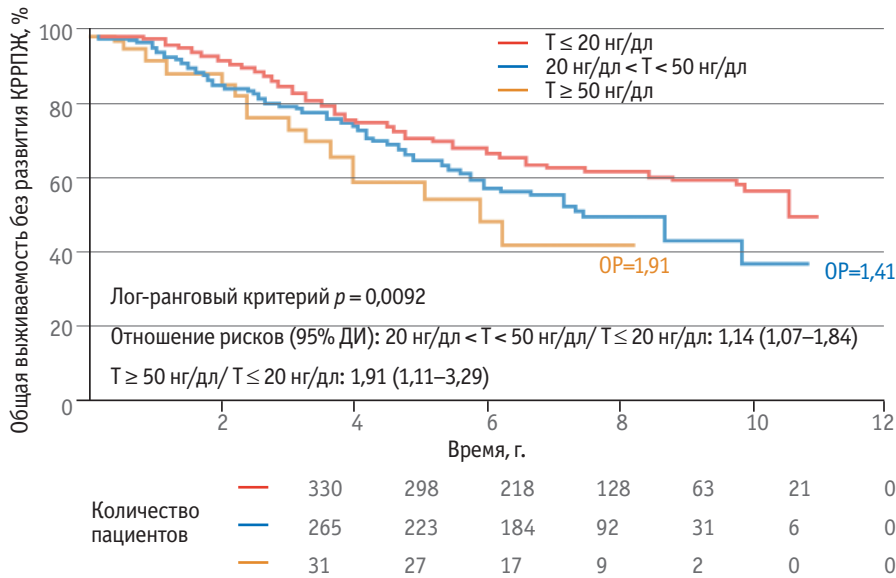
В отличие от агонистов ЛГРГ, антагонисты представлены единственным препаратом только с 1-месячной депо-формой и обладают выраженным местно-раздражающим действием.

«Более 90% пациентов с РПЖ, которые проходят курс ГТ, получают агонисты ЛГРГ», — отметил проф. Б.Я. Алексеев.

В составе комбинированного лечения

Согласно современным клиническим рекомендациям, ГТ может быть назначена в составе комбинированного лечения у пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ. Длительность адьювантной АДТ у пациентов, получающих лучевую терапию (ЛТ), зависит от риска прогрессирования заболевания.

Короткий курс адьювантной ГТ (4–6 мес) совместно с ЛТ рекомендован для пациентов с локализованным РПЖ промежуточной группы риска. После ЛТ у пациентов с местно-



Источник: Klotz L, et al., J Clin Oncol 2015;33:1151–6.

Рис. 1. Показатели выживаемости и длительности ответа на ГТ в зависимости от надир тестостерона.

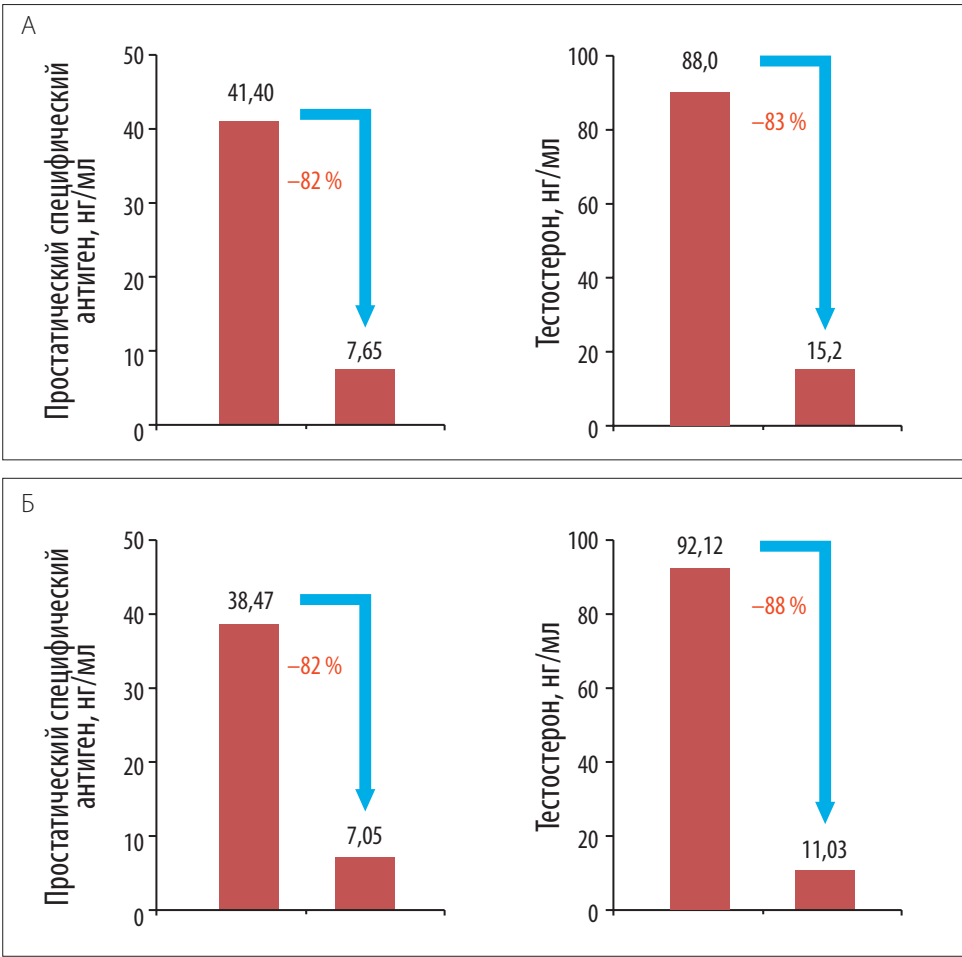


Рис. 2. Динамика изменения уровней тестостерона и ПСА препаратом Элигард 45 мг у российских пациентов: А – через 12 мес, Б – через 24 мес. лечения.

распространенным и локализованным РПЖ высокого риска прогрессирования рекомендован длительный курс адьювантной ГТ (2–3 года), при этом в крупных исследованиях не выявлено значимого повышения частоты сердечно-сосудистых осложнений и поздней токсичности.

С высокой степенью доказательности (1b, А) адьювантная ГТ остается стандартом лечения у пациентов с выявленными метастазами в лимфатических узлах (pN+) после радикальной простатэктомии (РПЭ). Неoadьювантный курс ГТ перед РПЭ, напротив, в настоящее время не показан.

Пациентам с местно-распространенным РПЖ при наличии противопоказаний для радикального лечения (РПЭ, ЛТ) может быть предложено отсроченное проведение АДТ. Немедленное начало ГТ показано пациентам с быстрым временем удвоения простатического специфического антигена (ПСА) (<12 мес), высоким исходным уровнем ПСА (>50 нг/мл) и низкой степенью дифференцировки опухоли.

Всем пациентам с мРПЖ должно быть предложено немедленное начало ГТ. «Раннее

проведение АДТ у пациентов с мРПЖ приводит к увеличению времени до прогрессирования и предотвращает серьезные осложнения: компрессию спинного мозга, патологические переломы, блок мочеточников, висцеральные метастазы», — замечает проф. Б.Я. Алексеев.

Надир тестостерона — предиктор выживаемости

Начиная с 2014 г. Европейская ассоциация урологов (EAU) признает новый порог кастрационного уровня тестостерона, который должен быть достигнут на фоне АДТ: менее 20 нг/дл (0,7 нмоль/л).

Длительное время кастрационным признавался уровень тестостерона ≤50 нг/дл (1,7 нмоль/л) на основании исследований, выполненных еще в конце 1960-х гг. «Однако после хирургической кастрации тестостерон снижается до гораздо более низкого значения, в среднем до 15 нг/дл, — уточняет проф. Б.Я. Алексеев. — Это показано в ряде более поздних исследований с усовершенствованными методами анализа».

В серии ретроспективных исследований обнаружена взаимосвязь между степенью подавления тестостерона и эффективностью

ПЕРВАЯ ДЕПО-ФОРМА В РОССИИ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ
1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ⁵

БОЛЕЕ 10 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕ⁶

Элигард позволяет снизить
уровень тестостерона
и поддерживать его на низком уровне^{1-3,7}



Ниже уровень — выше контроль

элигард
лейпрорелин



Для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания и побочные явления.

Перед применением следует внимательно ознакомиться
с инструкцией по медицинскому применению.

АО «Астеллас Фарма»:

109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16.

Список литературы:

1. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14. 2. Chu FM, et al. J Urol 2002;168:1199-203. 3. Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6. 4. Heidenreich A et al. EAU Guidelines on prostate cancer 2012. 5. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>. 6. Medigene, QLT say Eligard dosage wins EU approval. <http://www.reuters.com/article/2007/08/31/idUSL3162463320070831>. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Элигард. Регистрационный номер: ЛСР-006156/09 от 29.07.2009.

ГТ. В подгруппе пациентов с уровнем тестостерона <32 нг/дл отмечалось улучшение времени до развития кастрационной резистентности, общей и опухолево-специфической выживаемости.

Результаты крупного проспективного исследования в 2015 г. подтвердили предикторную роль надидра тестостерона при проведении ГТ. В исследование PR-7 были включены пациенты с биохимическим рецидивом после РПЭ или лучевого лечения, получающие ГТ в интермиттирующем ($n = 690$) или постоянном режиме ($n = 696$). В обеих группах проводилось контрольное измерение тестостерона (каждые 2 мес) в течение 1-го года лечения.

Как показало исследование, отдаленные результаты в группе постоянной ГТ коррелируют со степенью подавления тестостерона. Достоверное улучшение опухолево-специфической выживаемости и длительности ответа на ГТ отмечено у пациентов с надиром тестостерона <20 нг/дл (0,7 нмоль/л) в сравнении со стандартным уровнем <50 нг/дл (1,7 нмоль/л) (рис. 1).

Важным открытием данного исследования стало обнаружение относительно низкой частоты стойкого снижения уровня тестостерона при проведении постоянной ГТ. Так, кастрационный уровень тестостерона ≤ 20 нг/дл (0,7 нмоль/л) в рамках исследования PR-7 однократно достигался у 78% пациентов, при этом лишь у 27% пациентов в течение 1-го года лечения достигнуто стойкое снижение ≤ 20 нг/дл. Как минимум 1 эпизод некастрационного уровня >50 нг/дл фиксировался почти у каждого 4-го пациента (23%).

Согласно выводам исследователей, у пациентов, получающих ГТ, должен стать рутинным регулярный контроль ПСА и тестостерона

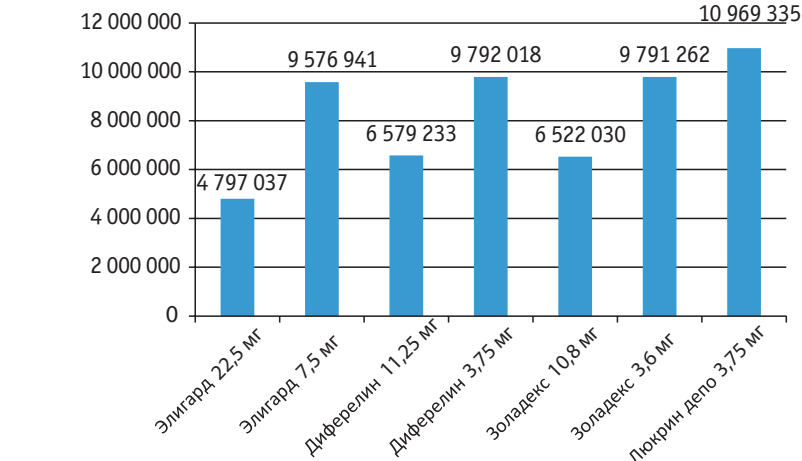


Рис. 3. Разница в затратах на применение элигарда 45 мг в сравнении с другими аналогами гонадотропин-рилизинг гормона, руб., на 100 пациентов в течение 5 лет.

непосредственно перед каждым следующим введением препаратов. Недостижение кастрационного уровня тестостерона <20 нг/мл (0,7 нмоль/л) во время курса ГТ при последовательных измерениях в течение 1-го года должно стать основанием для решения об изменении ее вида: выбор другого препарата агониста ЛГРГ, антагониста или даже хирургического метода кастрации.

Выбор оптимального препарата

Для ГТ РПЖ сегодня зарегистрировано большое количество депо-форм препаратов с различной длительностью действия (от 1 до 6 мес), однако единственным доступным препаратом с двойной дозировкой активного вещества и возможностью введения 1 раз в 6 мес остается элигард (лейпрорелин) в виде 1-месячной (7,5 мг), 3-месячной (22,5 мг) и 6-месячной (45 мг) депо-формы.

В отличие от традиционных агонистов ЛГРГ, элигард (лейпрорелин) обеспечивает стойкое и надежное подавление уровня тестостерона ниже современных значений ≤ 20 нг/дл (0,7 нмоль/л) у большинства пациентов. Средний уровень тестостерона в клинических исследованиях с применением элигарда составлял от 6 до 12 нг/дл. В недавно опубликованном американском исследовании при использовании различных депо-форм элигарда (лейпрорелина) с системой доставки Атригель у 90% пациентов достигнуто стойкое подавление уровня тестостерона ниже 20 нг/дл (0,7 нмоль/л) независимо от формы доставки препарата.

Для сравнения — недостижение стандартного (<50 нг/дл) и современного (<20 нг/дл) кастрационного уровня тестостерона при использовании других агонистов ЛГРГ отмечено соответственно у 1–12,5% и 13–40% пациентов.

Шестимесячная форма элигарда (лейпрорелина) показала свою эффективность и безопасность и в рутинной клинической практике российских онкоурологов. В проспективное многоцентровое исследование были включены 645 пациентов с распространенным РПЖ (стадии Т3–4, N+/M+ или с прогрессированием после радикального лечения). Финальные результаты, представленные в 2017 г., показали снижение ПСА на 82% и тестостерона на 88% к концу 2-го года постоянной ГТ элигардом 45 мг (рис. 2). К 24-му месяцу лечения современный кастрационный уровень тестостерона сохранялся у 88% пациентов, а стандартный — у 97%.

Проведенный в России фармакоэкономический анализ показал минимальные затраты на лечение элигардом в дозе 45 мг 1 раз в 6 мес, в сравнении с другими доступными депо-формами агонистов ЛГРГ при ГТ пациентов с распространенным РПЖ (рис. 3).

Потенциальная экономия бюджетных средств при использовании элигарда 45 мг признана существенной и при лечении 100 пациентов на протяжении 5 лет составляет от 5 до 11 млн руб. В 1-й год лечения экономия бюджета может составить от 1,5 до 3,5 млн руб.

Тщательный мониторинг (ПСА, тестостерон) и своевременная коррекция должны проводиться на протяжении всей ГТ РПЖ. Выбор 6-месячной депо-формы элигарда 45 мг (лейпрорелина) для проведения ГТ доказал свою безопасность и эффективность, отвечающие всем современным требованиям. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Андрей Киричек

Новости

FDA одобрило, EAU пока не рекомендует

Сунитиниб одобрен для применения в адъювантном режиме (AP) при почечно-клеточном раке (ПКР). О разногласиях и подводных камнях адъювантной терапии (AT) — по данным новейших публикаций.

Американское федеральное управление по надзору за качеством пищевых и лекарственных препаратов (FDA) 16 ноября 2017 г. одобрило сунитиниба малат (Sutent, Pfizer Inc.) в качестве препарата для AT взрослых пациентов с высоким риском рецидива ПКР после хирургического лечения [1].

S-TRAC, на основании данных которого и принято настоящее решение, — первое клиническое исследование (КИ) III фазы, продемонстрировавшее преимущества применения таргетной терапии в AP [2].

В этом международном многоцентровом, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 615 пациентов с высоким риском рецидива после нефрэктомии, которые были рандомизированы 1:1 и получали в течение года сунитиниб (в режиме 4/2) либо плацебо.

Медиана безрецидивной выживаемости в группах таргетной терапии и плацебо составила 6,8 и 5,6 лет соответственно (достоверность данных обязательно нужна). Данные по общей выживаемости (ОВ) на момент проведения анализа не получены.

Стоит отметить, что попытки проведения AT при раке почки предпринимаются последние 3-4 десятилетия. Однако все варианты предупреждения рецидива (лучевая терапия, цитокины, вакцинация) были неудачными, хотя все же позволяли сделать клинически значимые выводы, например подтвердить резистентность ПКР к проведению лучевой терапии.

Предшествовавшее исследованию ASSURE было более масштабным: в него включили почти 2000 пациентов. И по данным ASSURE, в AP преимущества не дают ни сунитиниб, ни сорафениб [3].

Принимая во внимание данные S-TRAC и ASSURE, в текущем году EAU опубликовала обновления гайдлайнов, в которых не рекомендовалось проведение AT сунитинибом [4]. Отдельно отмечалось, что при формировании этих рекомендаций EAU были учтены не только результаты исследований, но и экономическая эффективность и предпочтения пациентов.

«Несмотря на наличие высокого риска, многие пациенты с ПКР длительное время

живут без рецидива, в то время как побочные эффекты сунитиниба высокие», — подчеркивалось в материалах EAU.

Анализируя данные 2 исследований, эксперты обращают внимание на то, что в S-TRAC включены пациенты более высокого риска, в том числе pT3 и pT4 при условии N0M0. Что же касается ASSURE, то пациенты включались на стадии pT2 и pT1b при условии N0M0. Более того, значение может иметь высокая частота прерывания лечения из-за токсичности, отмеченная в ASSURE, — 45%. Эксперты не сбрасывают со счетов и такие факторы, как патоморфологические характеристики опухоли, которые имели различия в 2 исследованиях [5]. Также в свете появившихся разногласий встает вопрос о критериях выделения пациентов в группы высокого риска, для которых проведение AT будет оправдано.

Однако, как обратил внимание в 2016 г. Devin N. Patel et al., к моменту публикации результатов S-TRAC данные по ОВ не были получены. И это, по мнению эксперта, оставляет вероятность появления некоторых проблем. Во-первых, пациенты, получившие сунитиниб

в AP, могут оказаться менее чувствительными к таргетной терапии при появлении метастатической болезни. Во-вторых, у пациентов, получающих сунитиниб в AP, может наблюдаться больший риск смерти вследствие токсичности и нежелательных явлений [6].

На настоящий момент данные опасения теоретические и относятся ко всей терапии ПКР в AP, а не конкретно к применению сунитиниба. В 2016 г., предполагая регистрацию FDA нового показания, Devin N. Patel et al. отметили: «Тщательный разбор даст важные уроки для разработки новых протоколов КИ по применению неоадъювантной и адъювантной терапии ПКР». По мнению экспертов, важным компонентом назначения AT станет генетический анализ.

Несколько протоколов КИ, изучающих различные таргетные препараты в AP, уже зарегистрированы — SORCE (NCT00492258), EVEREST (NCT01120249), ATLAS (NCT01599754) и PROTECT (NCT01235962). Возможно, они позволят определить роль AT в лечении ПКР. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

РПЖ: резекция возможна!

Изолированное переднее расположение рака предстательной железы (РПЖ) встречается очень редко, но именно в таком случае пациенту может быть предложена резекция.



**Пьер Моно/
Pierre Monod**

Доктор медицины, проф. (Франция), руководитель Центра роботической хирургии сети клиник EMC (European Medical Centre)

Уникальный опыт выполнения резекции ПЖ по поводу рака у 17 пациентов представил проф. Arnaud Villers в сентябрьском выпуске European Urology [1]. О технике выполнения резекции ПЖ, роли и возможностях такого вмешательства — УС рассказал эксперт EMC.

Предстательная железа — едва ли не единственный орган, удаляемый полностью при обнаружении злокачественного новообразования (ЗНО). По меньшей мере, это утверждение справедливо для онкоурологии.

— Я помню, когда опухоль почки диаметром более 3 см была показанием для нефрэктомии, сейчас же мы прилагаем максимальные усилия для сохранения органа, и нефрэктомия проводится в действительно крайнем случае, — говорит проф. P. Monod. — Думаю, что в отношении пациентов с РПЖ намечается похожая тенденция, и мы все чаще будем склоняться в пользу выбора методик, сохраняющих ПЖ.

Сегодня органосохраняющие методики выходят на передний план, демонстрируя схожие онкологические результаты и давая функциональные преимущества [2, 3]. И в отношении РПЖ фокальные методы лечения набирают популярность, хотя и фигурируют на страницах рекомендаций не в качестве основного метода лечения.

IDEAL

Наряду с развитием фокальных аблятивных методов лечения, некоторый интерес вызывает возможность выполнения резекции ПЖ. И хотя это не тема №1 в профессиональной дискуссии, возможность такого рода операций все же не безынтересна. Речь идет о пациентах с локализацией ЗНО в передних отделах ПЖ, всего таких около 20%. Но иногда опухолевый узел может располагаться в основном внутри фибромускулярной стромы и перед границей переходной зоны, без проникновения в периферическую зону. Такие ситуации — исключительные, не более 5% среди новых случаев РПЖ [4, 5]. Но именно для пациентов с описанным расположением рака фокальное лечение выглядит наиболее привлекательным, хотя и в значительной мере ограниченным ввиду высокого риска повреждения сосудисто-нервных пучков и сфинктера [6].

Учитывая высокие риски фокальных методов лечения и особенности этой зоны, проф. Arnaud Villers (Арнольд Виллерс) предлагает выполнять переднюю робот-ассистированную резекцию ПЖ одним блоком (включая переходную зону, фибромускулярную строму и переднюю часть периферической зоны) с сохранением сосудисто-нервных пучков и сфинктера (external sphincteric unit) (рис.).

— Очень важным при фокальной терапии становится точное определение расположения

опухоли. На сегодня — это основная проблема и сдерживающий фактор в развитии фокальных методов лечения, — продолжает проф. P. Monod. — Я очень хорошо знаю проф. A. Villers. Мы обсуждали с ним резекцию ПЖ еще 10 лет назад. И уже тогда я задал себе вопрос: а сколько пациентов в своей жизни я видел с передним расположением РПЖ? Два? Или может три? За время моей работы в России, в EMC, я не видел такого расположения РПЖ ни разу. Тем более и бесценен опыт A. Villers.

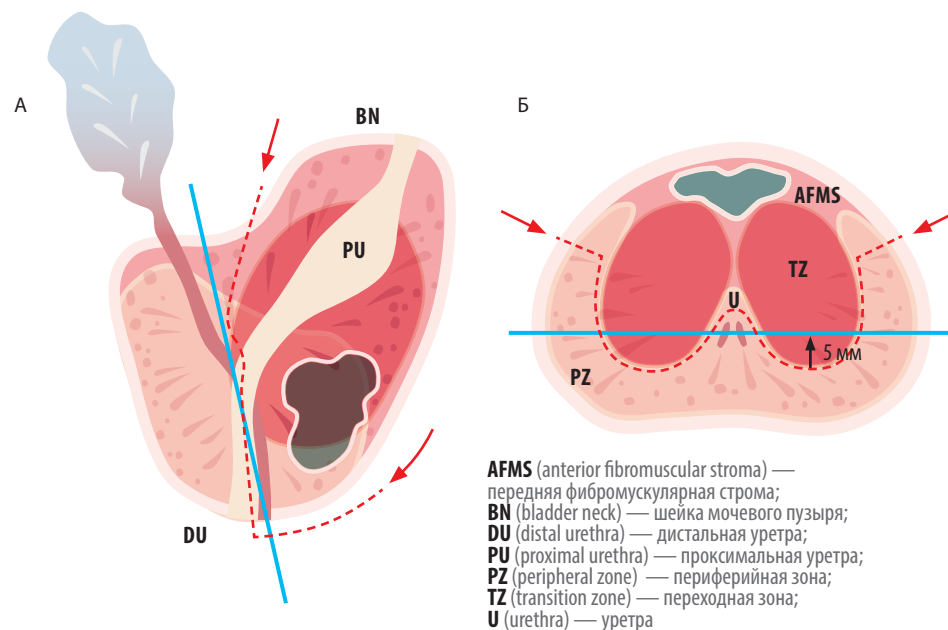


Рис. Схематическое изображение предстательной железы: А — сагиттальный срез, Б — поперечный срез.

В течение 8-летнего периода (2008–2015 гг.) проф. A. Villers et al. прооперировали 17 пациентов, включенных в одноцентровое проспективное исследование фазы 2a IDEAL — Innovation, Development, Exploration, Assessment, Long-Term.

Оценив безопасность и функциональные результаты 5 операций, ученые приняли решение продолжить их выполнение. Анализ 17 операций проведен по результатам наблюдения в течение 24 мес.

Основным критерием отбора пациентов было подтвержденное с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) и фьюжн-биопсии наличие РПЖ низкого и промежуточного риска в пределах передней зоны. Критерии исключения: определение при МРТ задней границы опухоли на расстоянии <5 мм перед условной плоскостью (см. рис.), расположенной на уровне задней границы переходной зоны, или выявление опухоли с оценкой по шкале Глисона >7. Также критериями исключения считались экзофитный рост опухоли, распространение ее на препростатическую жировую клетчатку или шейку мочевого пузыря.

Резекция ПЖ сопровождалась тазовой лимфаденэктомией у 3 пациентов: у 2 — на основании данных МРТ и 1 — в связи с суммой баллов по Глисон 4 + 3.

Онкологические результаты лечения оценивались на основании мониторинга ПСА через 3, 6 и далее каждые 6 мес. МРТ проведена через 6 и 12 мес. Семи пациентам через 6 мес. выполнена стандартная биопсия ПЖ из 12 точек. Через 3 мес после резекции ПЖ надир ПСА составил 0,4 нг/мл (0,3–0,7 нг/мл).

У 4 (24%) из 17 пациентов отмечено повышение уровня ПСА через 0,3–2,5 лет после операции.

По результатам мпМРТ и фьюжн-биопсии ПЖ подтверждено наличие злокачественных клеток в зоне резекции, в связи с чем выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РПЭ). Функциональные результаты не были скомпрометированы. Хотя 3 пациента в течение 2–3 мес после операции жаловались на urgency, недержание мочи не отмечено

отмечает: семенной бугорок служит четким ориентиром в анатомии ПЖ и в среднем располагается на расстоянии 1,5 см от простато-уретрального соединения (prostate-urethral junction) и 1,5 см от задней поверхности периферической зоны, независимо от массы ПЖ или наличия доброкачественной гиперплазии ПЖ.

Другие этапы выполнения операции более знакомы урологам и, вероятнее всего, не вызовут замешательства. В целом резекцию ПЖ проф. A. Villers называет безопасным и эффективным методом. Таким образом, при переднем расположении опухоли резекция ПЖ может рассматриваться как довольно конкурентоспособный метод лечения даже в сравнении с другими хирургическими подходами.

— Если говорить о возможности субтотальной трансуретральной простатэктомии (ТУРПЭ), то именно для этой локализации ее выполнение чрезвычайно опасно, — подчеркивает проф. P. Monod. — При центральном расположении РПЖ — да, но не при переднем РПЖ. Более того, у пациентов, перенесших ТУРПЭ ПЖ, в послеоперационном периоде возникают жалобы на наличие уретрального катетера, дизурию, гематурию. И всегда есть вероятность развития тампонады мочевого пузыря и проблем с мочеиспусканием в послеоперационном периоде. При РПЭ уже на 1-е сутки у пациента практически нет никаких жалоб, а эпителизация анастомоза происходит в течение 1-й недели. Да, у 4 пациентов был рецидив РПЖ, и они были повторно прооперированы. Но это не статистика, а пока что наблюдение.

— Один из подводных камней — это риск повреждения уретры, — обращает внимание проф. P. Monod. — Я обсуждал это с проф. A. Villers. При повреждении он просто накладывал несколько швов. Но в простатической части уретры — это не просто трубка, поэтому тут тоже могут возникнуть технические сложности.

Спросить Арнольда

— Проф. A. Villers — очень грамотный специалист и эксперт в фокальной терапии, — заверяет проф. P. Monod. — Имея большой опыт выполнения HIFU, он пришел к тому, чтобы выполнять резекцию ПЖ при переднем расположении РПЖ не с целью сделать исследование и быть первым. Хотя может быть исподволь, но все же проф. A. Villers и заявил о первенстве.

Всего в период с 2008 по 2015 гг. критериям включения соответствовали 28 пациентов, из них 17 — дали согласие принять участие в КИ. Отказавшимся пациентам были предложены РПЭ, лучевая терапия или предложено активное наблюдение. Однако в публикуемой статье проф. A. Villers не сравнивает результаты после резекции ПЖ и других методов лечения. Такое сравнение станет возможным только при накоплении опыта. Пока что вывод один: резекция ПЖ возможна и безопасна.

— Если у меня появится такой пациент, то да, я подумаю о резекции ПЖ, — замечает проф. P. Monod. — Я обязательно расскажу пациенту о преимуществах и недостатках выбранного метода лечения! Но в первую очередь я позвоню Арнольду и спрошу его мнения. **УС**

Список литературы находится в редакции.

С экспертом беседовал **В.А. Рубанов**

Простатический стент — не популярно, но эффективно

Острая или хроническая задержка мочи, связанная с инфравезикальной обструкцией, может быть купирована временным стентированием простатической части уретры. Однако такая технологическая возможность в России не пользуется популярностью. О непопулярном, но все же эффективном способе восстановления мочеиспускания УС рассказал проф. Н.А. Григорьев.



Николай Александрович Григорьев
Д.м.н., проф., уролог, эксперт Центра эндоурологии и лечения мочекаменной болезни, зав. кафедрой урологии Медицинской школы Европейского медицинского центра (ЕМС)

Довольно часто при острой задержке мочи (ОЗМ) мужчинам проводится пункционная цистостомия. Но далеко не все из них имеют длительный анамнез хронической задержки или осложнения этого состояния, что когда-то было показанием к цистостомии с целью подготовки к оперативному лечению основной причины затрудненного мочеиспускания.

Без агрессии

Установка цистостомического дренажа — агрессивная процедура, вместо которой может быть проведено расширение мочеиспускательного канала при помощи стента.

Временное стентирование широко применяется при обструкции верхних мочевых путей. Аналогичные решения возможны и при обструкции простатической части уретры, однако используются они гораздо реже. Как отмечает С. Реутон, появление хорошо переносимых и эффективных хирургических технологий значительно снизило интерес к стентированию [1]. И напрасно. Если и говорить в прошедшем времени или лишь в историческом контексте, то только о стентировании постоянном. Применение же временных простатических стентов остается эффективным методом восстановления мочеиспускания и для ряда пациентов, в том числе с сопутствующей патологией, слишком короткой ожидаемой продолжительностью жизни и/или когнитивными нарушениями — едва ли не единственным решением проблемы.

Стентирование задней уретры впервые выполнил К. Fabian в 1980 г. [2], через 13 лет после возникновения идеи о стентировании верхних мочевых путей, предложенной Р. Zimskind в виде перфорированной силиконовой трубки [3] и всего через 2 года после появления привычного всем J-J-стента, представленного R. Finney [4]. Стоит отметить, что в урологии развитие идеи происходило на волне успеха эндоваскулярного стентирования. В идеальном представлении стент должен был расширять просвет уретры, сохраняя континентность; его установка должна проводиться без общей анестезии. Однако в урологической практике постоянные стенты, столь успешно применяемые для устранения васкулярных стенозов, были скомпрометированы.

Постоянные стенты (эпителизирующиеся) могут полностью покрываться слизистой (рис. 1, 2). Говоря простым языком, они «врастают» в ткань уретры и могут быть удалены только вместе с фрагментом мочеиспускательного

канала. Предполагалось, что такой стент позволит на длительный период решить проблемы нарушения мочеиспускания, связанные с инфравезикальной обструкцией (ИВО). Однако оказалось, что постоянные стенты часто мигрируют, и едва ли не в половине случаев требуется их удаление в течение года.

Самый яркий представитель группы постоянных стентов — UroLume (AMS, США). Исчерпывающие сведения по его применению при анализе данных 990 пациентов представил Arnaitage J.N. в 2007 г. [5]. Оказалось, что после установки стента UroLume самостоятельное мочеиспускание восстановилось у 84% катетер-зависимых пациентов, а улучшение симптомов было таким же, как при проведении трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ). Тем не менее в течение года каждому 6-му пациенту потребовалось удаление стента, наиболее часто — из-за его миграции. Ключевым недостатком постоянных стентов была признана цилиндрическая форма, которая позволяла флотировать в уретре, имеющей несколько ромбовидные очертания. После доработок появились термочувствительные стенты, шаровидные, в форме песочных часов и так далее. Однако все попытки улучшить результаты постоянного стентирования не привели к успеху, и необходимость в эксплантации оставалась слишком высокой. В настоящее время постоянные стенты не используются не только в Российской Федерации, но и в США.

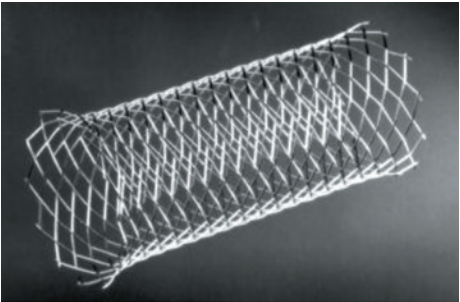


Рис. 1. Стент UroLume (AMS).

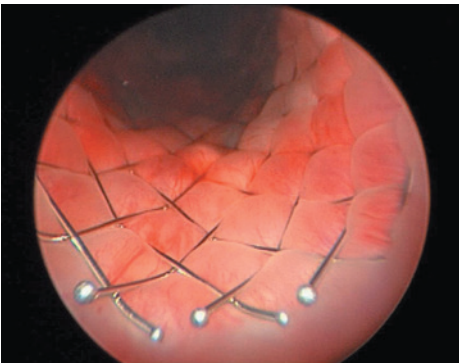


Рис. 2. Эндоскопическая картина стента UroLume.

«На фоне развития хирургических технологий научное сообщество признало постоянное стентирование простатической части уретры безынтересным направлением», — отмечает С. Реутон [1].

Временное стентирование приобрело популярность при развитии амбулаторной урологии —

в качестве метода облегчения симптомов, связанных с отеком ПЖ после применения термоабляции. И именно опыт амбулаторного применения временных стентов позволил сделать заключение об их эффективности и надежности.

Временные металлические стенты могут быть извлечены совершенно свободно непосредственно перед оперативным лечением гиперплазии ПЖ без нарушения целостности слизистой уретры. «Врастания» слизистой не происходит, так как стент представляет собой металлическую спираль с плотно прилегающими друг к другу витками. У российских урологов есть возможность работать с такими стентами. На отечественном рынке представлены металлические стенты Urospiral (Porges, Франция) (рис. 3) и Memokath (PNN Medical, Дания) (рис. 4).



Рис. 3. Стент Urospiral (Porges).



Рис. 4. Различные модели стентов Memokath (PNN Medical).

Неметаллические стенты представлены пластиковыми конструкциями, похожими друг на друга, которые, как правило, состоят из 2 частей и устанавливаются в простатическом и луковичном отделах уретры. Соединение между ними тонкое, расположено на уровне сфинктера уретры и не нарушает его смыкание во избежание инконтиненции (рис. 5, 6).

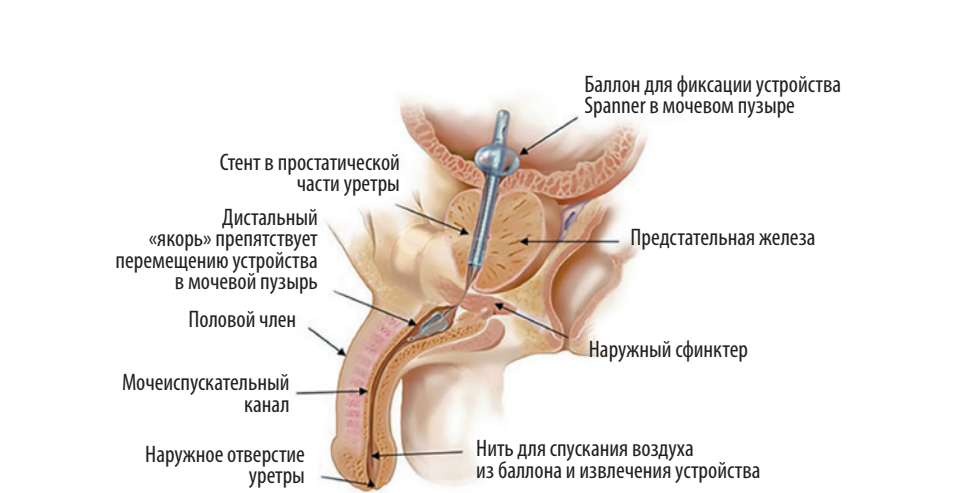


Рис. 5. Схема установки простатического стента Spanner (SRS Medical).

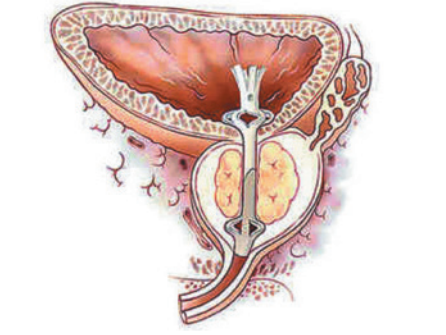


Рис. 6. Схема установки инфрауретрального катетера Nissenkorn'a.

Так же устроен и металлический стент Urospiral и биодеградирующий стент Biofix (Bionix Implants, Финляндия). Этот стент, распадавшийся на фрагменты через 4–6 мес, некогда присутствовал на российском рынке, но прорывной технологией не стал. В литературе обсуждаются такие недостатки биоразлагаемых стентов, как увеличение частоты инфекционных осложнений, формирование тромбов и сужение просвета уретры, вызванных деградацией стента. Один из последних вариантов урологических стентов, в том числе и простатических, — Allium (Allium Corporation, Израиль): Z-образная металлическая спираль, заключенная в пластиковую оболочку, которая предотвращает врастание слизистой в просвет (не зарегистрирована в России) (рис. 7).



Рис. 7. Простатический стент Allium (Allium Corporation).

В США коммерчески доступен единственный временный стент Spanner (SRS Medical, США).

Выбор стента

Итак, что же есть в арсенале отечественного уролога для купирования ОЗМ? Это катетер Нелатона для однократной катетеризации

мочевое пузыря, катетер Фоли для пролонгированной катетеризации, наборы для пункционной цистостомии, простатические металлические стенты Urospiral и Memokath. Простатические стенты не входят в программу обязательного медицинского страхования (ОМС), что, по всей видимости, и стало основным фактором их низкой популярности в России. Тем не менее именно стенты следует рассматривать как альтернативу цистостомии.

Итак, чем может быть обоснован выбор стента? Давайте разберемся.

Стент Urospiral выполнен из высококачественной медицинской стали. В результате манипуляций не теряет свою форму. Устанавливается под местным внутриуретральным обезболиванием. Техника установки довольно проста. При уретроцистоскопии в мочевой пузырь проводится направляющий градуированный катетер с баллончиком, позволяющим установить стент. Метки на катетере позволяют точно измерить нужную длину простатической части уретры и соответственно определить размер стента. Цистоскоп удаляется. На катетер надевается стент, находящийся в специальном тубусе, клов которого вводится в наружное отверстие уретры. Далее стент полностью вытаскивается в просвет уретры, и дальнейшее его продвижение вверх осуществляется клювом цистоскопа под визуальным контролем. Стент должен быть установлен таким образом, чтобы наружный сфинктер уретры имел возможность смыкаться. После окончательного позиционирования стента опирающийся баллончик направляющего катетера, и он легко извлекается. При необходимости в последующем положение стента тоже можно корректировать при уретроскопии.

Memokath изготовлен из термочувствительного сплава титана и никеля с эффектом памяти формы — нитинола. Этот стент приобретает заданную форму в условиях высокой температуры (60–65°C) (рис. 8) и сохраняет ее все время.

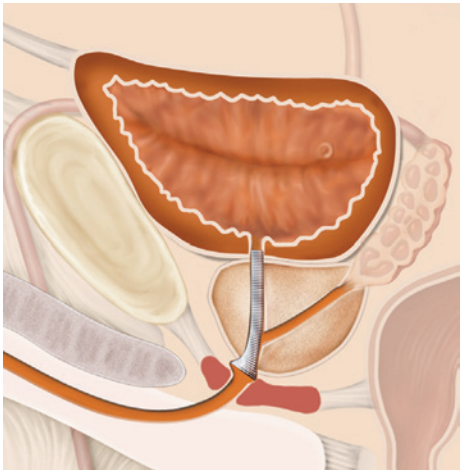


Рис. 8. Схема установки стента Memokath.

Чтобы удалить стент в случае необходимости, его нужно поместить в условия низкой температуры (4°C), облив холодным физиологическим раствором, после чего он вытягивается в мягкую нить. Не стану описывать детали его установки, поскольку для работы со стентами Memokath нужна некоторая подготовка, организуемая обычно фирмой-производителем. Кроме того, каждая имплантация этих стентов происходит в присутствии представителя компании. В нашей стране официальный дистрибьютор этого продукта — ЗАО «Шаг».

Важный вопрос при установке стента Memokath — выбор анестезии. Мой личный опыт применения этого простатического стента

под местным обезболиванием продемонстрировал антигуманность процедуры, поскольку температура 65°C — это горячо и адекватно обезболить уретру и мочевой пузырь местными средствами невозможно. Все последующие установки таких стентов я проводил только под регионарной анестезией.

Выбор простатического стента зависит от предполагаемых сроков дренирования. Выбирая стент для пациента с гиперплазией или РПЖ, которому невозможно выполнить хирургическую коррекцию нарушенного мочеиспускания по его общесоматическому статусу, лучше остановиться на Memokath. Рекомендации Европейского общества урологов (EAU) признают стентирование задней уретры альтернативой хирургического лечения таких пациентов. Если же мы решаем проблему временного восстановления оттока мочи из мочевого пузыря, например у больного, только что перенесшего инфаркт миокарда или инсульт и которому плановые оперативные вмешательства нужно отсрочить, я бы выбрал Urospiral: его установка не требует наркоза, а цена на порядок ниже [6]. Этот стент иногда используют и как постоянный по экономическим соображениям. Мой личный опыт наблюдения максимального срока нахождения стента Urospiral в организме — 2 года. Memokath может стоять много дольше, что связано с его лучшей биосовместимостью.

Закпчение

В литературе имеется описание случая 14-летнего периода нахождения стента Memokath в уретре [7]. И тем не менее вечных стентов в мочевых путях не бывает. Такие осложнения, как миграция стента и недержание мочи, гематурия, дизурия, боль, инфицирование

и инкрустация, вполне возможны [8]. Пациент с простатическим стентом всегда должен быть под наблюдением. При необходимости мы можем скорректировать положение стента (имею в виду Urospiral), убрать эндоскопически внутрипросветные инкрустации солями, провести курс антибактериальной терапии или в крайнем случае удалить стент, если других способов ликвидации осложнений нет. Любое стентирование мы должны рассматривать как временную меру. У крайне тяжелых пациентов с невысокой ожидаемой продолжительностью жизни стентирование может быть хорошим решением для сохранения качества жизни [9]. И в этом контексте интересно, что даже отвергнутые постоянные стенты экспертами рассматриваются как возможная альтернатива для пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни и неспособных перенести любой вид общей анестезии.

Хочу еще раз отметить, что есть технологии, которые могут сделать жизнь пациентов комфортнее. Мы можем решать проблему задержки мочеиспускания также технологично, как сегодня решаем проблему обструкции верхних мочевых путей. Мы ведь знаем, что большинство мужчин с ОЗМ восстановит мочеиспускание после 1–2-дневной катетеризации. И, безусловно, этим пациентам необходимо рекомендовать лечение основной причины болезни в плановом порядке, но готовиться все же куда комфортнее без цистостомы.

Давайте думать и о качестве жизни наших пациентов, тем более что современные технологии позволяют решать проблему задержки мочеиспускания и без применения внешних дренажей. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

СИЛА ДВИЖЕНИЯ ВПЕРЕД

Эффективная терапия первой линии* при уровне качества жизни, предпочтительном для пациентов¹

ВОТРИЕНТ® (пазопаниб) показан для лечения распространённого и/или метастатического почечноклеточного рака (ПКР).⁵

NOVARTIS

ООО «Новartis Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru, 844100/Vol/adv mod 259/X183/11 17/5000

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ПЕРВАЯ ЛИНИЯ^{1, 2-4}
ESMO | EAU | NCCN | RUSSCO

¹ По данным двойного слепого перекрестного исследования IIIb фазы, ВОТРИЕНТ® является более предпочтительным выбором для пациентов, по сравнению с сунитинибом

ВОТРИЕНТ® (пазопаниб) показан для лечения распространённого и/или метастатического почечноклеточного рака (ПКР).⁵

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: ПКР: **очень часто (>10%):** анорексия, снижение аппетита, диспепсия, головная боль, артериальная гипертензия, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, запоры, изменение цвета волос, пальмарно-плантарная эриthroderмия, сыпь, артриты, повышение активности АЛТ и АСТ, повышение уровня утомляемости; **часто (1-10%):** нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, гипотиреоз, повышение активности тиреоидных гормонов в крови, снижение массы тела, обезвоживание, бессонница, головокружение, периферическая сенсорная нейропатия, парестезия, заторможенность, нечеткость зрения, носовое кровотечение, гематурия, гиперемия, венозные тромбоэмболические осложнения «приливы», дисфония, дисгевзия, кровоточивость, метеоризм, вздутие живота, кожный зуд, диспепсия, повышение уровня липидов, стоматит, сухость слизистой оболочки полости рта, гипотензия, нарушение функции печени, сухость кожи, гипергидроз, зуд, эритема, депигментация кожи, гипопигментация кожи, протрузия, мышечный спазм, артралгия, миалгия, гипербилирубинемия, повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности амилазы, повышение концентрации мочевины в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, воспаление слизистой оболочки, отеки, астеня, боль в грудной клетке; **СМТ: очень часто (>10%):** боль в новоброзовании, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анорексия, снижение массы тела, снижение аппетита, диспепсия, головная боль, артериальная гипертензия, боль в животе, диарея, тошнота, стоматит, рвота, акроцианотичная сыпь, изменение цвета волос, депигментация кожи, гипопигментация кожи, гиподермидемия, повышенная утомляемость; **часто (1-10%):** инфекция десен, гипотиреоз, обезвоживание, бессонница, головокружение, периферическая сенсорная нейропатия, нечеткость зрения, нарушение слуховой депигментация, брадикардия, носовое кровотечение, гиперемия, латентное кровотечение, венозные тромбоэмболические осложнения, кровотечение из полости рта, венозное кровотечение, «приливы», кашель, дисфония, дисгевзия, пневмогастроз, икота, метеоризм, вздутие живота, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, поражение кожи, аллергия, сухость кожи, поражение ногтей, гипергидроз, зуд, эритема, скелетно-мышечная боль, мышечный спазм, миалгия, повышение активности АЛТ и АСТ, изменение концентрации холестерина в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, отеки, боль в грудной клетке, озноб.

С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться, обратившись к инструкции по применению препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: Следует избегать одновременного применения пазопаниба с мощным ингибитором изофермента СР2А4, ингибиторами Р-гликопротеина (P-гликопротеина), пазопаниб может повышать концентрацию лекарственных препаратов, выведение которых осуществляется в основном при участии СР2А4 и P-гликопротеина. Прием пищи: пазопаниб следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Следует избегать одновременного применения пазопаниба с лекарственными препаратами, которые повышают pH желудочного сока.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

* При применении препарата по показанию распространенный почечно-клеточный рак.
1. Escudier B, Porta C, Bello P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. J Clin Oncol. 2014;32(14):1417-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(suppl. 3):iii43-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. Accessed September 12, 2016. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer. V.2.2016. © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. <http://www.nccn.org>. Updated 2015. Accessed July 20, 2016. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата ВОТРИЕНТ® RU NCT-00800370.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

СИЛА ПЕРВОЙ ЛИНИИ*

Вотриент®
пазопаниб

Показания к показательным

Об эффективности, безопасности и этичности, а также о том, почему сами врачи не хотели бы примерять на себя роль пациента, — в беседе с А.К. Носовым, выполнившим более 50 демонстрационных операций.



Александр Константинович Носов
К.м.н., зав. отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Показательные операции — неотъемлемая часть обучения хирурга и повышения его квалификации. В этом вряд ли возникнут сомнения. Однако саму демонстрацию операции в прямом эфире можно сравнить с гладиаторским боем, считает Sunil Moresar: «Обучаемая группа испытывает страх и восхищение. Не желаем ли мы при этом увидеть, как хирург совершает ошибку и после справляется с ней?» [1]

Мораторий на демонстрацию

На вопрос «быть или не быть хирургическим демонстрациям» ответы звучат неоднозначные.

Так, к примеру, после интраоперационной смерти пациента во время показательной операции American College of Obstetricians and Gynaecologists и American College of Surgeons ввели мораторий на проведение подобных операций в рамках своих конгрессов [2]. Европейская ассоциация урологов (EAU) демонстрационные операции не запрещает, но прежде требует соблюдение требований EAU Policy on Live Surgery Events [3].

В этом документе прописано более 30 пунктов — от выбора пациента и оперирующего хирурга до модерирования операции, соблюдения этичности и послеоперационного наблюдения. Аналогичный документ имеется и у Американской ассоциации урологов (AUA), и у других профессиональных организаций.

Главенствующий принцип всех рекомендаций — безопасность и интересы пациента превыше всего. А основной целью демонстрационной операции во всех случаях должно быть обучение.

— В России подобные стандарты или кодексы отсутствуют, — рассказывает А.К. Носов. — Однако это не делает ситуацию более благоприятной или менее бюрократизированной, но оставляет пациента абсолютно незащищенным и лишенным осознанного выбора. В этой ситуации и сам хирург оказывается в уязвимом положении, поэтому один из пунктов требований к хирургической бригаде, проводящей мастер-класс, — это наличие соответствующей страховки, которая позволит покрыть возникшие проблемы как у пациента, так и у врача. Нас спасает только то, что ответственность перед пациентом в нашей стране несет учреждение, а не лично врач.

Информация без бюрократизации

За рубежом появление регламентов показательных операций вызвало опасения экспертного сообщества, что излишнее регулирование и бюрократизация сделают

невозможным дальнейшее существование такой формы обучения. Частокол требований может стать для нее непреодолимым препятствием.

— Документальное регулирование подобных процедур необходимо и давно назрело в нашей стране, — считает А.К. Носов. — Но создание собственных национальных стандартов не должно обложить нас документами, сделав основную цель неинтересной и невыполнимой. Главное — призвать организаторов подобных мероприятий прежде всего учитывать интересы пациента и его безопасность по аналогии с зарубежным опытом.

Большое внимание должно быть уделено полноценному информированию пациента, выходящему за рамки формального информированного согласия. Так, Jaydeep Paler отмечает, что в Индии участниками показательных операций становятся пациенты, не способные оплатить обыкновенную операцию [4]. Он пишет: «В большинстве случаев предложение быть прооперированным бесплатно в ходе мастер-класса и не понести траты даже на расходные материалы столь привлекательно, что по сути пациент остается без выбора и лишь формально дает «информированное согласие».

В этом аспекте Российская Федерация немногим отличается от Индии.

— В большинстве случаев о полной информированности пациента о дополнительных рисках речь и не заходит, — рассказывает А.К. Носов. — В лучшем случае пациент дает стандартное информированное согласие. Сам же факт того, что его будет оперировать известный хирург, уже воспринимается как большая удача.

На самом же деле для пациента не должно быть знака равенства между участием транслируемой операции и возможностью получить лечение. И это четко отмечено в стандартах проведения мастер-класса в Royal College of Surgeons (Великобритания): «Пациенту должно быть объяснено, что возможность его лечения никак не связана с демонстрацией операции и что согласие на прямой эфир может быть отозвано в любой момент до начала анестезии без каких-либо ограничений в лечении. Пациентам должно быть предоставлено достаточно времени и информации для принятия целенаправленного решения о прямом эфире. Пациенты не должны полагать, что предоставление согласия на прямую трансляцию в любом случае принесет пользу или ускорит их лечение. Пациентам также следует четко указать, что их лечение не будет неблагоприятным, если они откажутся дать согласие на прямую трансляцию. Согласие пациента должно включать полное объяснение возможных дополнительных рисков проведения операции в реальном времени. Следует четко указать на то, что никакой дополнительной выгоды для пациента в результате прямой трансляции не будет».

— Конечно, стандарты содержат и должны содержать требования к хирургу и бригаде, порядку проведения операции и материально-техническому обеспечению, — подчеркивает А.К. Носов. — Но главным остается именно информированность пациента, о чем

нельзя не помнить, организуя мастер-класс. Соответственно для проведения хирургического мастер-класса прежде всего нужен такой пациент, который осознанно пойдет на дополнительные риски.

Дополнительные риски

— Убедительных доказательств худших результатов показательных операций на сегодня нет, — обращает внимание А.К. Носов. — Если такое мнение и есть, то я думаю, что в подобной оценке больше негативного популизма, чем объективной реальности.

Говоря о реальности, Jaap D. Legemate в текущем году сравнил свой 5-летний опыт выполнения показательных операций по поводу мочекаменной болезни с результатами операций, выполняемых рутинно, в «спокойной» обстановке [5]. Всего за 5-летний период выполнено 666 контактных уретеролитотрипсий (из них 95 как показательные) и 182 перкутанных нефролитотрипсий (из них 56 как показательные). В группе уретерореноскопии не выявлено значимых различий в общей частоте интраоперационных осложнений (3,2% при показательных операциях и 2,5% при рутинных, $p = 0,72$) и послеоперационных осложнений (13,7% при показательных операциях и 8,8% при рутинных, $p = 0,13$). Отсутствие значимых различий в частоте осложнений отмечено и при проведении перкутанной нефролитотрипсии. В целом показательные операции длились дольше, что можно объяснить старанием хирурга объяснить подробно отдельные этапы операций.

В этой работе авторы все же подчеркивают, что существует определенный тренд к повышению частоты осложнений, поэтому тщательное планирование показательной операции и наблюдение за пациентом после нее имеют первостепенное значение.

Ранее, в 2012 г., также проведено исследование Mullins et al., которое сравнило результаты 39 показательных робот-ассистированных резекций почки с 847 операциями, выполненными в обычных условиях [6]. Авторы данного исследования также не выявили значимых различий в частоте интра- и послеоперационных осложнений, радикальности операции, ее длительности, а также в продолжительности тепловой ишемии, что позволило сделать вывод о безопасности демонстративных робот-ассистированных резекций почки.

Действительно, дополнительные риски появляются. Так, Sunil Morekar интересуется: «Достоверно показано, что причиной ДТП зачастую служат разговоры по мобильному телефону. Чем в этом контексте телефон отличается от микрофона, данного хирургу для общения с аудиторией?»

— Но я уверен, что проблема не в самом факте демонстративности операций, а в качестве их организации, — отмечает А.К. Носов. — Те, кто берет на себя подобный труд, должны осознавать всю степень ответственности перед пациентом, приглашенным хирургом и аудиторией. Они должны ознакомиться с уже наработанным опытом по организации подобных мероприя-

тий, который нашел свое отражение в соответствующих стандартах, о которых мы уже говорили выше.

Другим фактором, потенциально компрометирующим безопасность, может быть новизна обстановки для оперирующего хирурга.

— Если чужая операционная пугает хирурга, то ему там нечего делать, — считает А.К. Носов. — Его появление в этих стенах должно зарядить всех уверенностью в успехе, за считанные минуты в него должны поверить все — от ассистентов до санитарки. Да, работа в чужой операционной — этап развития хирурга, к этому моменту он должен созреть как специалист, как личность, как организатор, без этого всего успеха не будет. Это очередной этап огранки специалиста и возможность взглянуть на все с другой стороны, найти более выгодное решение. В одной из публикаций Patrick Walsh призвал каждый раз заходить в операционную как в учебный класс, так вот чужая операционная — это учебный класс наивысшей сложности.

Без эмоций и перчинок

EAU одним из ключевых требований к проведению показательных операций выделяет отказ от сенсационализма (sensationalism), то есть от эмоционального представления клинического случая, акцентуации на драматичной истории пациента и игры на горе и скорби. Демонстрация должна быть обучением, но не эмоциональным зрелищем. Это требование напрямую связано с постоянным расширением круга лиц, имеющих доступ к информации: использование социальных сетей для более широкого охвата аудитории может привести к нарушениям прав пациентов на конфиденциальность.

Не рекомендуют эксперты выбирать и слишком сложные случаи.

— Первоначально мне казалось, что чем сложнее пациент, тем будет интересней демонстрация, — признается А.К. Носов. — С опытом моя позиция изменилась. Я считаю, что для мастер-класса, особенно в исполнении приглашенного хирурга, пациент должен быть максимально «удобным», то есть без избыточной массы тела, соматически сохранный, и показания к предлагаемому вмешательству у него должны быть абсолютными.

Только с «удобными» пациентами создаются лучшие условия для безопасности пациента и обеспечивается максимальный комфорт для хирурга. Это и позволяет максимально демонстративно раскрыть все секреты предлагаемого оперативного вмешательства, а перчику всегда подкинет анатомическая индивидуальность каждого пациента.

Демонстрациям быть!

— Наш опыт невелик, всего за 4 года мы провели около 50 показательных операций, — рассказывает А.К. Носов. — Наша первая демонстрационная операция — это лапароскопическая радикальная цистэктомия с интракорпоральным формированием резервуара, представленная в ходе небольшой конференции в ФГБУ НМИЦ онкологии

Табл. Система организационных требований для проведения трансляций хирургических операций от Европейской ассоциации урологов (EAU).

ВЫБОР ХИРУРГА	ВЫБОР ПАЦИЕНТА	ПОДГОТОВКА КОМАНДЫ СПЕЦИАЛИСТОВ	ПЛАНИРОВАНИЕ ОПЕРАЦИИ	ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ПРОВЕРКИ	ПРОВЕДЕНИЕ ТРАНСЛЯЦИИ	ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ УХОД
1. Профессиональный уровень хирурга соответствует требованиям, хирург проводит большое число аналогичных операций ежегодно. 2. Хирургу предоставляются привилегии по части проводимых операций в стране, гражданином которой он является. 3. Хирургу предоставляются привилегии по части проводимых операций в принимающей стране. 4. Перед началом операции с трансляцией для хирурга и лечебного учреждения оформляется страховой документ, гарантирующий освобождение от ответственности в случае несоблюдения требований принимающей стороной. 5. Приглашенному хирургу допускается выступать в качестве 1-го хирурга при выполнении операции. 6. Приглашенный хирург упоминается в листе информированного согласия пациента; также желательно, чтобы приглашенный хирург имел большой опыт в проведении операций с видеотрансляцией.	1. Предпочтительны и рекомендуются стандартные случаи заболевания. 2. Выбор пациента должен производиться в соответствии с текущей образовательной задачей трансляции. 3. Пациентам должно быть предложено заблаговременно принять участие в операции с использованием технологий телемедицины; пациент не должен испытывать никакого давления в случае отказа, включая касающегося его места в очереди на вмешательство. 4. В случае согласия лечение пациента не должно никоим образом откладываться в связи с участием в трансляции. 5. Специалистам следует формировать резервную группу пациентов и внимательно объяснять им цели возможного мероприятия.	1. От оперирующего хирурга требуется заранее предоставить детальный список предпочтительных инструментов, расходных материалов и устройств; сообщить о наиболее удобном для него расположении пациента, старшего и среднего медицинского персонала, а также об ассистентах, с которыми хирургу хотелось бы сотрудничать в ходе операции. 2. Следует заранее оценить возможность возникновения языковых затруднений и принять меры по их предотвращению. 3. Указанные ассистенты должны пройти регистрацию в соответствии с правилами и иметь необходимый опыт работы. 4. Планирование операции следует проводить при участии анестезиологов.	1. Все детали клинического обследования пациента, результаты анализов, данные методов визуализации отправляются приглашаемому хирургу заранее, с учетом времени, необходимого для обсуждения конкретного случая рабочей группой принимающей стороны. 2. Приглашаемый специалист имеет право отказаться от проведения операции; в таком случае принимающая сторона проводит операцию по альтернативному плану. 3. Специалист приезжает на территорию, где будет проводиться операция, за день до вмешательства. 4. Перед операцией должно быть подписано стандартное согласие, используемое в данном лечебном учреждении. 5. Пациент должен дать отдельное согласие на проведение трансляции во время операции (оно должно входить в лист информированного согласия). 6. Пациент имеет право отказаться на любом этапе перед операцией. Если операцию будет проводить приглашенный специалист, пациенту следует прийти на прием к хирургу соответствующего отделения и оформить согласие в спокойной обстановке за день до операции.	1. Весь персонал, присутствующий в операционной, должен быть проинформирован о предстоящем вмешательстве и формироваться в соответствии со списком требований ВОЗ или его версии, адаптированной для данной страны. 2. Персонал и оборудование, не задействованные при операции, не должны находиться в операционной. 3. Представители прикладных отраслей имеют право находиться в операционной только в случае веского обоснования их присутствия; им следует предварительно пройти регистрацию и сертификацию в принимающей клинике.	1. Вся информация должна регистрироваться в электронном виде. 2. Начало вмешательства должно быть своевременным: задержки не допускаются. 3. Необходимое требование: присутствие на операции опытного уролога, выступающего в качестве защитника прав пациента. 4. Рекомендуется участие в мероприятии одного или более модераторов. 5. Задача модераторов состоит в избирательном освещении актуальных вопросов аудиторией, объяснении основных моментов операции, помощи хирургу в образовательных задачах, подчеркивании наиболее важных и распознавании наиболее сложных задач, минимизации факторов, отвлекающих хирурга, и, при необходимости, во временном прекращении трансляции с целью устранения неполадок. 6. Оптимальным считается присутствие одного модератора в операционной и одного или нескольких (группы) в аудитории.	1. В период пребывания в стационаре пациенту должно быть предоставлено необходимое наблюдение специалистов. 2. Послеоперационное наблюдение осуществляется персоналом принимающей клиники в установленном в учреждении порядке. 3. Приглашенный хирург должен получать информацию о состоянии здоровья пациента после операции и по возможности участвовать в принятии решений в отношении данного случая, даже если приглашенный хирург уже отсутствует в принимающей клинике. 4. Регулярный послеоперационный обход врача осуществляется в обязательном порядке; лечащий хирург в отделении должен быть проинформирован обо всех отклонениях от плана лечения. 5. Все осложнения должны быть задокументированы с использованием критериев Martin последнего пересмотра; все результаты должны быть внесены в реестр «Живых операций» (Live Surgery) EAU.

им. Н.Н. Петрова. Тогда мы только начинали выполнять эти операции, но результаты мало инвазивного доступа нас искренне порадовали, и это вдохновило провести первую открытую демонстрацию.

Поднакопив опыт, специалисты НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова провели в течение года прямые трансляции различных лапароскопических операций, назвав их «Неделя онлайн-хирургии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Ежедневно в течение недели в стандартном рабочем графике выполнялось несколько транслируемых операций. По сути НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова открыл двери своей операционной для широкого круга специалистов, продемонстрировав возможности лапароскопического доступа в онкоурологии. Вершиной этих демонстраций стала неделя цистэктомии, проведенных в онлайн-режиме: в течение 5 дней были продемонстрированы различные варианты интракорпорального отведения мочи.

— Опыт таких мастер-классов остается единственным в своем роде, — делится своими впечатлениями А.К. Носов. — Это огромная нагрузка на все учреждение в целом. Нам везло на протяжении всех мастер-классов, начиная с подбора пациентов и организации интернет-трансляции до последнего дня послеоперационного периода каждого пациента, но за этим везением огромный труд каждого на своем месте. Я думаю, что все проведенные мастер-классы были очень интересны, так как в них отсутствовала рутинная работа: очень многое шло в разрез с общепринятыми нормами. Мы искренне показывали все то, чему сами научились в последнее время.

При обсуждении показательных операций нельзя не упомянуть одну из форм их проведения, а точнее, демонстрацию нередактированной видеозаписи операции, то есть «как бы живую трансляцию операции» («as-live surgical broadcast»). Интересным с этой точки зрения представляется исследование Finch et al. (2015), в ходе которого авторы в форме опроса попытались узнать: готов ли кто-то из урологов сам стать пациентом для показательной операции? Выяснилось, что из 212 урологов большинство скорее отказалось бы от операции в форме мастер-класса, если бы она проводилась им самим или их родствен-

никам, даже несмотря на ценность и относительную безопасность показательных операций. При этом все опрошенные гораздо более благосклонно относились к возможности демонстрации проводимой ими операции, когда ее полная видеозапись представляется другим хирургам с обучающей целью [7]. — Я слишком информированный пациент и не готов участвовать в показательной операции в качестве пациента, — замечает А.К. Носов, отвечая на вопрос, поставленный Finch. — Да и в целом не хочется быть пациентом.

Интересен тот факт, что большинство из опрошенных расценивает образовательную ценность «живых» показательных операций в сравнении с записанными нередактированными видеofilъмами как одинаковую, при этом полностью соглашаясь, что при формате «живого» общения оперирующий хирург испытывает большее волнение. Однако если сами хирурги боятся подвергать себя показательной операции, то можно ли остальных пациентов делать частью такого формата обучающего процесса? Вопрос остается открытым. Можно предположить, что в дальнейшем еще большую роль будут приобретать нередактированные видеозаписи операций, либо показательные операции станут более «домашними», то есть когда операция в большинстве случаев будет проводиться хирургом в его госпитале, в знакомой ему операционной, со знакомой хирургической бригадой и пациенту, с которым он знаком чуть более чем за день до операции.

— Я считаю, что живые хирургические демонстрации всегда будут привлекательными для хирургов, — замечает А.К. Носов. — Во-первых, это лучший способ сравнить себя с лидерами в данной области, особенно при редко выполняемых операциях или при различных хирургических подходах, когда ни один из них не кажется очевидным. Во-вторых, это общепринятый метод обучения, направленный на повышение квалификации хирургов и, в конечном счете, на повышение безопасности пациентов.

И даже если живая трансляция принимается как «бой гладиаторов», но только она способна иллюстрировать процесс принятия решений во время операции и показывать, как хирурги справляются с осложнениями в режиме реального времени.

— Я думаю, что дополнительных усилий в развитии этого направления не требуется, спрос рождает качественное предложение, — завершает беседу с УС А.К. Носов. — До момента востребованности нужно пройти долгий путь своего развития, нужно действительно хорошо делать свою работу

и еще всегда быть искренним в своих результатах.

Как на любом рынке удерживается только лучшее, а недостойное быстро отмирает. **УС**

Список литературы находится в редакции.

Реклама

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!

АНДРОДОЗ —
СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС
ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию

STADA

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11). ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул. Салганская, д. 7, тел. +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом.

Опухоли – не помеха трансплантации

Пациенты с онкоурологическими заболеваниями могут быть донорами печени. Проанализировав собственный опыт, итальянские ученые заключили: новообразования предстательной железы (ПЖ) и почек не должны быть однозначным противопоказанием к донорству печени.

Потребность в донорских органах никогда не была удовлетворена. Как размер листа ожидания, так и количество смертей в нем постоянно растут, с чем и связано расширение критериев для донорства. С начала 2000-х мировое сообщество постепенно стало позволять забор от пациентов с гипертонией, сахарным диабетом, вирусным гепатитом и другими патологиями, ранее считавшимися прямым противопоказанием. А с увеличением допустимого возраста для донорства увеличилось и количество злокачественных новообразований (ЗНО), обнаруживаемых на этапе забора.

Так, в США и Европе актуальна дискуссия о трансплантации от тех, кому «за восемьдесят». И, как отметили Lai et al., главное не возраст, а состояние самого органа [1]. И уж если печень более 80 лет противостояла стрессовым нагрузкам, то она может быть пересажена с приемлемыми долгосрочными результатами. Но чем старше донор, тем выше риск обнаружить ЗНО. По данным Yin M. et al. (2008), рак предстательной железы (РПЖ) встречается у 20% доноров в возрасте старше 50 лет [2]. Почечно-клеточный рак (ПКР) у доноров встречается значительно реже и представлен, как правило, единичным новообразованием в одной из почек [3].

В свете сказанного нет ничего удивительного в том, что донорство от людей с недиагностированными ЗНО стало разрешенным/допустимым и отнюдь не чем-то необычным для европейских и американских трансплантологов.

Целесообразность трансплантации от доноров с ЗНО обсуждается с учетом

двух конкурирующих аспектов: возможности трансмиссии опухолевого процесса и риска смерти реципиента в ожидании подходящего донора. И хотя вероятность передачи ЗНО нельзя сбрасывать со счетов, она все равно крайне мала по сравнению с преимуществами трансплантации органов, считают D. Pezzati et al., излагая свою точку зрения в письме к редакции Transplant International, обобщая свой опыт трансплантации печени от доноров с ЗНО урогенитального тракта (УТ) [4].

Доктор D. Pezzati проанализировал собственные данные по трансплантации печени за период с 2005 по 2014 г. Среди 1014 трансплантаций печени 84 (8,0%) были выполнены с использованием материала от доноров с ЗНО УТ. В их числе были доноры с ПКР (41 чел./3,9%) размером не более 2 см и с РПЖ (43 чел./4,1%). Сумма баллов по Глисона >6 была у 25,5% доноров с РПЖ (11 чел.); почечно-клеточная карцинома >1 см диагностирована в 12,2% случаев (у 5 чел.), причем у 14,6% таких доноров (6 чел.) она имела множественный характер, а у 4,9% (2 чел.) билатеральный.

Ни у одного из пациентов не было диагностировано «трансмиссивного» возникновения рака при медиане выживаемости трансплантата в 5,6 лет. При наблюдении в отдаленном периоде было выявлено 8 гистологически подтвержденных случаев (9,5% реципиентов) вновь возникшей онкопатологии: аденокарцинома толстой кишки, РМП и прочие. Немногим менее четверти реципиентов выборки (19 чел.) умерли по следующим причинам: рецидива вирусного гепатита С (5 чел./5,9%), септического шока (5 чел./5,9%), декомпенсации алкогольного цирроза печени, рецидива гепатоцеллюлярного рака, посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний и других.

Итальянские ученые считают: 8% от общего количества трансплантатов, приходящихся на органы от доноров с ЗНО УТ, — это весомый вклад в спасение жизней пациентов, остро нуждающихся в пересадке печени. По их мнению, сбрасывать со счетов участие таких кандидатов в донорстве органов нецелесообразно, и актуальной задачей будет более широкое применение данной категории доноров.

Действительно, научное сообщество оценивает риски трансмиссии опухоли реципиенту как минимальные. R. Desai et al. (2014) оценили общий риск возникновения онкологических заболеваний у реципиента по причине передачи от донора показателем менее чем 0,03% [5]. По их словам, в случае обнаружения новообразования такого рода реципиенту не всегда показано удаление трансплантата. В ряде случаев целесообразны снижение иммуносупрессивной нагрузки или смена препарата.

Некоторые аспекты работы с донорами, имеющими ЗНО, уже регламентированы трансплантологическими руководствами. В американских и европейских практических рекомендациях по трансплантологии приводятся схемы, позволяющие оценить риск «трансмиссии» опухолевого процесса реципиенту. Так, по данным американских трансплантологических служб UNOS (United Network for Organ Sharing) и OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network), риск развития ЗНО почки, взятой от донора, соотносится с параметрами резецированной опухоли (табл. 1).

Европейский трансплантологический совет (Council of Europe) публикует сходные данные (табл. 2).

В рекомендациях Европейского совета указаны и критерии для трансплантации при наличии у донора РПЖ. В качестве пограничного значения, характеризующего средний риск развития РПЖ у реципиента, установлено сумма Глисона в 7 баллов; при РПЖ у донора с оценкой по шкале Глисона ≤6 баллов риск «трансмиссии» расценивается как низкий, при показателе >7 баллов — как высокий (>10%). При прорастании опухоли за пределы капсулы ПЖ использование органов донора считается недопустимым.

Однако трансплантологи отмечают, что при пересадке печени существует риск возникновения рака de novo в трансплантате — особенно в том случае, когда трансплантация проводится на фоне терминальных стадий алкогольной болезни печени и вирусного гепатита С.

Что касается России, то развитие трансплантологии неравномерно. В одних регионах донорство процветает, в других — программы полностью закрываются. Хотя общий курс государственной политики все-таки направлен на развитие донорства и трансплантологической помощи. Возможно, когда-нибудь пул российских доноров также будет расширяться за счет органов от доноров с онкопатологией. Пока же по причине несовершенной организации донорства органов в России и малого числа операций в масштабах страны по сравнению с таковым в Америке и Европе вопрос использования органов от доноров с онкопатологией остается за гранью практики. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Елизавета Спила**

Табл. 1. Риск «трансмиссивного» возникновения ПКР у реципиента по данным американских трансплантологических служб UNOS/OPTN.

Риск «трансмиссии»	Параметры (резецированного) новообразования
Минимальный(<0,1%)	Единичный узел ≤1 см, 1-2 балла по шкале Фурмана
Низкий (0,1–1%)	Единичный узел >1 см, но ≤2,5 см, 1-2 балла по шкале Фурмана
Средний (1–10%)	Единичная опухоль стадии T1b (4–7 см), 1-2 балла по шкале Фурмана
Высокий (>10%)	Единичный узел >7 см или рак II–IV стадии

Табл. 2. Риск «трансмиссивного» возникновения ПКР у реципиента по данным Европейского трансплантологического совета.

Риск «трансмиссии»	Параметры резецированного новообразования
Минимальный(<0,1%)	Единичный узел <1 см, 1-2 балла по шкале Фурмана
Низкий (0,1–1%)	Единичный узел диаметром 1–4 см, 1-2 балла по шкале Фурмана
Средний (1–10%)	Единичный узел диаметром 4–7 см, 1-2 балла по шкале Фурмана
Высокий (>10%)	Единичный узел >7 см, 1-2 балла по шкале Фурмана или любой узел 3–4 баллов по шкале Фурмана

Урология сегодня | № 4 (49) 2017

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА
Главный редактор: к.м.н. Баходур Шарифович Камолов
Шеф-редактор: проф. д.м.н. Г.Г. Кривобородов
Руководитель контент-группы: А.В. Алексеев
Ведущий журналист: А.А. Солодова
Ответственный секретарь: Е.Л. Сухачёва
Фото: Ю.Ю. Бакланов-Елкин

Директор по рекламе:
К.Ю. Петренко
petrenko@abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Д.м.н., проф. А.З. Винаров
Д.м.н., проф. Н.А. Григорьев
Д.м.н. А.В. Говоров
Проф. Пьер Моно
К.м.н. И.И. Абдуллин
К.м.н. Р.И. Гуспанов
К.м.н. Е.А. Султанова
К.м.н. В.А. Черняев
Е.О. Баранова
А.А. Киричек
А.С. Маркова
О.А. Плеханова
В.А. Рубанов

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

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»
Заказ № 173111
Тираж 5 000 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.