

Открыты шлюзы
лечения РМП

6

EAU,
лучшее и наши

10

Суд после
операции

16

Стволовые
клетки
восстановят ЭФ

18

От редактора



**Баходур
Камолов**

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

Уважаемые коллеги!

С удовольствием представляю вам новый номер газеты «Урология Сегодня».

Тема выпуска посвящена ранней диагностике РПЖ, а именно — роли серологических и визуальных методов исследования.

Алгоритм применения «усовершенствованного ПСА», то есть РНЦ, уже хорошо изучен: значение оПСА в «серой зоне» при отрицательном ПРИ — повод для проведения дополнительного анализа крови. Более пристального внимания требует визуализация потенциально летального очага, для верификации которого лидирующей в мире технологией сегодня считают мПМРТ. Однако в нашей стране мало не только центров, в которых возможно выполнение этого вида исследования, но и специалистов, умеющих «читать» и интерпретировать полученные данные. Нужно учесть определенные особенности метода, а именно — специализированный «язык», выраженный в шкале PI-RADS.

Шкала PI-RADS появилась всего несколько лет назад, а ее обновленная версия — лишь в прошлом году. В силу этой новизны не все специалисты успели принять и осознать PI-RADS, хотя именно ради оценки по ней имеет смысл выполнять мПМРТ, а затем — в зависимости от этой оценки! — назначать фьюжн-биопсию.

Говоря о PI-RADS как инструменте коммуникации между урологами, онкологами и специалистами лучевой диагностики, приведу пару наблюдений из собственного

опыта. Относительно недавно один пациент, получивший в EMC рекомендацию выполнить мПМРТ с оценкой PI-RADS, снова обратился в клинику. Но не с результатами исследования, а с просьбой разъяснить врачу лучевой диагностики, что такое PI-RADS и как его определить. Другому пациенту весьма уважаемый коллега назначил фьюжн-биопсию без предварительно проведенной мПМРТ.

Эти примеры заставляют вновь коснуться вопроса качества диагностики, а также непрерывности образования. До сих пор описание подозрительных очагов по итогам мПМРТ предстательной железы составляется без использования шкалы PI-RADS. И нередко в патоморфологических заключениях сумма баллов по шкале Глисона оценивается как 2+2. Очевидно, что недостаточная информированность специалистов практически полностью обесценивает надежные и современные способы верификации рака простаты.

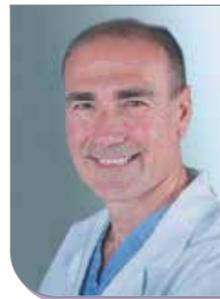
Повторюсь, на мой взгляд, проблема лежит отнюдь не в плоскости материально-технического оснащения. Даже если доктор не выполняет самостоятельно конкретный вид исследования, он должен уверенно ориентироваться в данных, которые предстоит интерпретировать. А специалисты диагностического профиля обязаны понимать, какую информацию должен получить уролог, чтобы объективно принимать решение о следующем этапе диагностики или лечения. Да, это командная работа, где каждый должен четко понимать общую цель и вместе с коллегами стремиться к ее достижению. Тогда, если в медицинском учреждении отсутствует возможность выполнения высокоточной биопсии, то наличие качественной мПМРТ позволит сделать ее в другой, лучше оснащенной клинике.

Я думаю, что, стремясь к улучшению качества урологической помощи в рамках реализации продолженного медицинского образования, мы должны обращать большее внимание на освоение результатов технологических инноваций. А взаимодействие между клиниками позволит частично решить вопрос неравномерности их материального обеспечения.

Тема номера

ПСА нужны помощники

О знаковых данных, мнениях лидеров Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), перспективах и личном опыте — журналист УС беседовал с Massimo Lazzeri.



**Массимо Лазерри/
Massimo Lazzeri**

Клиническая
и исследовательская
больница Хуманитас/
Istituto Clinico Humanitas
Clinical and Research Hospital
(Милан, Италия)

«Если вы верите только в простатический специфический антиген (ПСА), то выполните вдвое больше ненужных биопсий. Используя РНЦ, можно избежать лишних биопсий с минимальным риском (менее 1%) пропустить клинически значимый рак», — так Massimo Lazzeri ответил на вопрос об основной роли индекса здоровья предстательной железы (Prostate Health Index, РНЦ).

Даже до появления ПСА большинство пациентов не умирали от рака предстательной железы (РПЖ). «Летальными были и остаются симптоматические формы РПЖ, поэтому если вы хотите вылечить пациента, то должны обнаружить рак как можно раньше», — заявил во время своего выступления на EAU проф. Jonas Hugosson (Йонас Хьюгоссон) из Университета Гетеборга. Однако сохранить баланс, используя только ПСА, слишком сложно. Антиген обладает положительной прогностической ценностью 25–40% в отношении выявления

РПЖ, в итоге у 65–70% мужчин с ПСА 4,0–10,0 нг/мл данные биопсии отрицательные. Но, с другой стороны, не менее 15% мужчин с РПЖ имеют уровень ПСА ниже 4,0 нг/мл, из-за чего рак остается незамеченным.

По мнению эксперта, скрининг по ПСА был и остается важным этапом в своевременном выявлении заболевания. Однако в будущем, как отмечает проф. Jonas Hugosson, порог ПСА должен быть снижен до 1–2 нг/мл и дополнен одновременным исследованием с дополнительными маркерами.

«В случае подозрения на РПЖ по данным серологических исследований следующим этапом должны стать исследование с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и прицельная биопсия», — отмечает Jonas Hugosson.

В кругу первом

Помимо хорошо известных РНЦ и ПСА3, для практического применения доступны 4K score, Decipher, ConfirmMDX и другие исследования; многие другие еще изучаются.

Сказать, что лучше, эксперты не могут: прямые сравнения проведены только в отношении ПСА3 и РНЦ. Но уже сейчас ясно, что при относительной равнозначности отмеченных двух маркеров РНЦ — дешевле

Продолжение на с. 2 ▶

РООУ
Российское общество онкоурологов

Приглашаем принять участие в ежегодном

XII Конгрессе Российского общества онкоурологов

5 – 6 октября 2017 г.

г. Москва, отель «АЗИМУТ МОСКВА ОЛИМПИК»



Тезисы принимаются до 1 июня 2017 г., e-mail: tezis@roou.ru

С более подробной информацией вы можете ознакомиться на сайте www.roou-congress.ru

При возникновении вопросов вы можете обращаться к сотрудникам Конгресс-оператора «АБВ-экспо», тел./факс: +7 (495) 988-8992, e-mail: info@abvexpo.ru

ПСА нужны помощники

◀ Окончание, начало на стр. 1

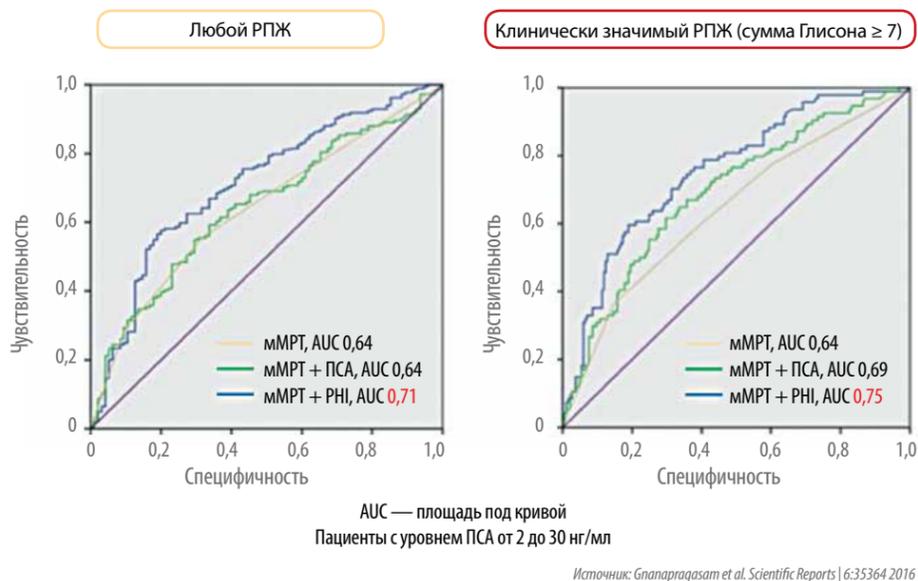


Рис. 1. Выявляемость рака простаты по результатам повторной биопсии.

и доступнее. Более того, интересно, что при переходе РПЖ в метастатическую форму или при приобретении кастрационной резистентности по такой характеристике, как экспрессия ПСА3, клетки опухоли начинают приобретать «нормальный вид». То есть ПСА3 может ввести и в заблуждение.

«Экспрессия ПСА3 снижается до нормы или уровня, характерного для доброкачественной

гиперплазии, в части случаев РПЖ с индексом Глисона ≥ 8 , при метастатической болезни и кастрационной резистентности», — отметил во время конгресса EAU Jack Schalken (Джек Шолкан) из университета Радбуд.

Кроме того, для ПСА3 не показана прогностическая ценность, а это — одно из основных требований к современным маркерам. И оно особенно важно для пациентов с РПЖ, при

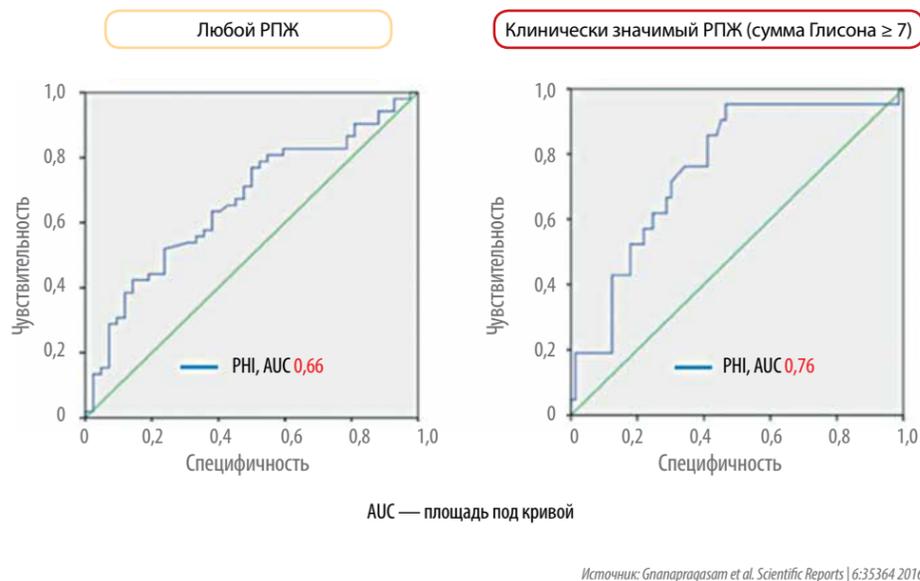


Рис. 2. Выявляемость рака простаты при отрицательной картине мультипараметрической МРТ.

котором возможны активное наблюдение и существен риск избыточного лечения.

«Неважно, сколько раз вы проходите скрининг, но риск гипердиагностики закладывает именно в первом круге», — объясняет Jonas Hugosson, ссылаясь на данные Göteborg randomized population based prostate cancer screening trial, опубликованные в 2016 г. [1].

Причем риск гипердиагностики повышается с возрастом начала скрининга, и расширение интервалов между обследованиями не снижает его, а увеличивает шанс упустить «окно излечиваемости». Суммируя данные процитированной работы, Jonas Hugosson заключает, что эра ПСА продолжается, но его рутинное изучение обязательно должно быть дополнено применением более чувствительных и информативных маркеров.

Наиболее перспективным кандидатом в помощники ПСА эксперты считают PHI: он уже рекомендован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для определения необходимости биопсии при значениях ПСА в «серой зоне». Также PHI предсказывает риск реклассификации биопсии во время активного наблюдения и может быть использован для предварительной оценки характеристик опухоли и в прогнозе заболевания после радикальной простатэктомии.

«В отличие от ПСА, индекс не коррелирует с размером ПЖ и не изменяется при доброкачественной гиперплазии ПЖ», — обращает внимание Massimo Lazzeri. — Данные PHI дают истинное представление о патологическом процессе, позволяя онкоурологу смотреть на пациента не через «запыленные очки».

Расширяя границы

PHI предназначен для выявления необходимости проведения биопсии при ПСА 2/4–10 нг/мл и отрицательном («нормальном») пальцевом ректальном исследовании. EAU рекомендует тест для принятия решения о необходимости проведения первичной биопсии, а также для выявления необходимости проведения повторной биопсии при отрицательных данных первичной.

«Начиная исследования PHI, мы говорили только о применении в «серой зоне», — рассказывает УС проф. Massimo Lazzeri. — Сейчас

мы можем утверждать, что при его использовании у пациентов с ПСА 10–20 нг/мл можно избежать не менее 50% ненужных биопсий». Также уже достоверно показано, что PHI помогает распознать агрессивный РПЖ.

«Недавно ко мне обратился симптоматический пациент с метастазами в мозг и легкие, но уровень общего ПСА был всего 2,6 нг/мл; PHI значимо превышал рамки дозволенного», — делится опытом Massimo Lazzeri. По его мнению, в таких необычных случаях PHI может оказаться основным помощником, маяком для ориентации онкоуролога — именно повышение PHI «подскажет» необходимость дополнительных исследований. Ведь если учитывать потенциал индекса в отношении предсказания агрессивности рака и риска реклассификации, его можно использовать и по более расширенным показаниям — при ПСА ниже 2 нг/мл.

«Здесь ключевую роль будет играть история болезни пациента, — говорит Massimo Lazzeri, отвечая на вопрос УС. — Я делаю выбор в пользу PHI для пациентов с семейной историей РПЖ в молодом возрасте (не старше 60 лет) у мужчин I степени родства. Нередко при наличии семейной истории при очень низком ПСА PHI оказывается завышенным, и впоследствии выявляется РПЖ с индексом Глисона 7 или более».

По словам Massimo Lazzeri, при ПСА ≤ 2 нг/мл определение PHI требуется и мужчинам, у которых женщины I степени родства в молодом возрасте имели рак молочной железы, в особенности если заболевание было связано с мутациями BRCA.

«В случаях с семейной историей PHI это основа диагностики», — убежден Massimo Lazzeri. Однако необходимо соблюдать баланс между стремлением предупредить излишнее лечение и опасностью не оказать надлежащую помощь. «PHI помогает распознать по меньшей мере 95% агрессивного РПЖ, — отмечает он. — Я считаю, что при повышенном значении PHI мы должны переходить от активного наблюдения к лечению. Даже в случаях РПЖ низкого риска при повышении PHI я предпочитаю провести простатэктомию».

PHI для наблюдения

Урологи все чаще делают выбор в пользу активного наблюдения. А с учетом данных ProtecT, в котором 10-летняя общая и раково-специфическая выживаемости

ИНДЕКС ЗДОРОВЬЯ ПРОСТАТЫ PHI

УНИКАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КРОВИ ДЛЯ ЛУЧШЕЙ
ВЫЯВЛЯЕМОСТИ РАКА ПРОСТАТЫ

- В 3 раза более специфичен, чем ПСА
- Больше уверенности в выборе решения о биопсии

Чтобы получить брошюру для пациентов по PHI или методические рекомендации для врачей по применению PHI, пришлите запрос по адресу: beckman.ru@beckman.com

ООО «Бекмен Култер»
Тел.: +7 (495) 228-67-30
www.beckmancoulter.com

КОМПАС СОВРЕМЕННОГО УРОЛОГА

Биопсия прозрела

для всех групп оказались одинаковыми, активное наблюдение будет использоваться все чаще, уверены лидеры EAU.

Однако экспертов настораживает, что в группе активного наблюдения ProtecT вдвое чаще регистрировалось прогрессирование заболевания, в том числе метастазирование. И хотя около половины (44%) пациентов из группы активного наблюдения не получили радикального лечения в течение 10-летнего периода и смогли избежать побочных эффектов, преимущество качества не должно стоить жизни. «Включив в протокол активного наблюдения МРТ и дополнительные исследования по биомаркерам, мы, вероятно, сможем сравнить кривые, полученные в ProtecT», — отметил в ходе конгресса EAU проф. Steven Joniau (Стивен Жоне) из Университетской больницы Левена.

В своем выступлении Steven Joniau акцентирует внимание на РН1 и 4 Score, хотя и не говорит, что именно они «сравнивают кривые ProtecT». В настоящее время РН1 все чаще используется в протоколах активного наблюдения. И хотя четкие рекомендации пока не сформулированы, некий абрис онкоурологов очертили, говорит Massimo Lazzeri: «Мои коллеги используют порог 34, и если РН1 превышает его, то они рекомендуют начать лечение».

Возрастает роль РН1 при наблюдении пациентов после РПЭ. В текущем году на конгрессе Американской урологической ассоциации (AUA) проф. Massimo Lazzeri et al. представили долгосрочные данные проспективного наблюдательного исследования. Всего в протокол вошли более 130 пациентов после РПЭ.

Оказалось, что в отношении контроля биохимического рецидива (БХР) 2proPSA более чувствителен в сравнении с общим ПСА. У некоторых пациентов уровень 2proPSA увеличивался до появления признаков рецидива по ПСА. Для пациентов рТ2c-GS3+4/4+3-R1 и рТ3a-R0/1 применение 2proPSA наиболее значимо/информативно при контроле БХР, заключили авторы исследования.

Не для терапевтов

В большинстве стран назначение РН1 не покрывается страховыми компаниями или системой здравоохранения. Хотя применение РН1 даже в скрининговых программах экономически эффективно.

Так, по результатам European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer trial E.A. Heijnsdijk et al. рассчитали, что при ПСА 3–10 нг/мл применение РН1 с отсечкой 25 снижает стоимость диагностических процедур на 17% и затрат на РПЖ — на 1%. При этом количество отрицательных биопсий снижается на четверть [2]. И, как отмечает Massimo Lazzeri, зная о преимуществах РН1, пациент не отказывается от дополнительных трат и даже сам стремится пройти дополнительные процедуры.

«Приходится объяснять и тратить время, только в таком случае мы можем достичь взаимопонимания, осознать общую цель и принять решение», — говорит проф. Massimo Lazzeri. Однако он обращает внимание на то, что исследование РН1 не для терапевтов: «Терапевт может назначать исследование РН1, и, безусловно, он должен знать о такой возможности. Но интерпретировать данные РН1 должны урологи и онкоурологи».

Слишком много вариаций связано с историей болезни пациента и его семьи, его возрастом. И, безусловно, знать об особенностях интерпретации может только опытный и интересующийся уролог, который не то чтобы утратил веру в ПСА, но, по крайней мере, объективно оценивает необходимость полноценного взгляда на проблему.



Искандер Ильфакевич Абдуллин

К.м.н., хирург-онколог, уролог, руководитель Центра лечения заболеваний простаты Европейского медицинского центра (EMC)



Гаэль Фиард / Gaëlle Fiard

К.м.н., врач-уролог Гренобльского Госпитального центра, Франция, эксперт по фьюжн-биопсии, президент Французской ассоциации урологов по вопросам образования в медицине

Продолжая тему номера о новых методах диагностики, применяемых для снижения риска летальности при раке предстательной железы (РПЖ), предлагаем короткий обзор о визуализации при биопсии. Таргетная биопсия — шаг к персонализированному лечению рака простаты и осознанному принятию решений по дальнейшей диагностике и лечению. О визуализации, позволяющей выполнять биопсию не поголовно и не слепо, — в материале экспертов, ее выполняющих.

Визуализация и верификация очага с наибольшим злокачественным потенциалом позволяет максимально персонализировать лечение рака предстательной железы. Сейчас признаны три основных метода выявления потенциально летального очага, так называемого «index lesion»:

- промежуточная картирующая биопсия
- мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ)
- ультразвуковое сканирование

Дополнительно специалисты ультразвуковой диагностики рассматривают «мультипараметрическое ультразвуковое сканирование простаты», что подразумевает изучение предстательной железы не только в серой шкале, но и с применением цветного и энергетического доплеровского картирования, контрастного усиления, а также эластографии. Как и при мпМРТ, суммарная информация, полученная с применением различных режимов ультразвукового сканирования, должна позволить перейти от «слепой» рандомной биопсии к прицельной. Данная методика активно изучается, однако Hessel Wijkstra (Хессель Вийкстра) на конгрессе EAU ставит вопрос: не являются ли ее преимущества фикцией? По его словам, в ближайшее время стартует проспективное исследование и расставит все точки над i. Помимо прорех в научной базе, к недостаткам метода специалисты относят дороговизну контрастов и ультразвуковых аппаратов экспертного класса.

Лидер верификации

Сейчас мпМРТ остается лидирующей технологией для верификации клинически значимого рака простаты. Для описания потенциально летального очага используется PI-RADS (Prostate imaging reporting and data system) — система данных, которая стандартизирует варианты интерпретации результатов исследования ПЖ по мпМРТ. С 2016 года применяется вторая версия — PI-RADSV2, она включает параметры оценки анатомии (T2W), биологии (DWI) и васкуляризации (DCE). Именно DCE позволяет с большей уверенностью отличить истинное новообразование от артефактов, а также доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатита и гематомы. Полученные при различных режимах данные мпМРТ анализируются комплексно, на основании чего выявляется очаг с наибольшим злокачественным потенциалом, в дальнейшем — мишень для биопсии и/или приложения методов фокальной терапии.

«Лично для меня практически полностью решен вопрос раннего выявления заболевания», — отметил в беседе с «Урологией сегодня» профессор Bertrand Tombal (Бертран Томбал) из Университетской клиники

Сен-Люк в Бельгии. — Для нашей клиники выполнение мпМРТ — рутинная практика. Я могу сказать больше: я доверяю РН1, но в повседневной практике его почти не использую, потому как при сравнимой стоимости визуализационный метод более точен».

Профессор J.J. Futterer (Юрген Футтерер) из Университета Твенте в Нидерландах считает, что мпМРТ должна быть выполнена обязательно. На конгрессе EAU в ходе сессии «How to get the most out of prostate cancer imaging» ему оппонировал профессор P.A. Pinto (Петер Пинто) из Национального института рака США. Американский эксперт вынужден был признать все преимущества мпМРТ, а основным аргументом для применения бипараметрической МРТ вместо мультипараметрической назвал лишь «ценность доллара». «Слишком велики финансовые и временные затраты, что может быть невозможно в условиях национальной системы здравоохранения», — заметил профессор Pinto, отвечая на вопрос о том, что ограничивает повсеместное применение мпМРТ

В остальном к мпМРТ вопросов нет. С клинической точки зрения эксперты не сомневаются в обоснованности выбора мпМРТ как для выявления РПЖ, так и для активного наблюдения при уже подтвержденном диагнозе, что и было отражено в обновлениях рекомендаций EAU.

6.1.5 Рекомендации для активного наблюдения и выжидательной тактики

	УД	СР
Выполнение мпМРТ перед контрольной биопсией.	2b	B
Контрольная биопсия включает как систематическую, так и прицельную биопсии	2a	B

УД — уровень доказательности
СР — степень рекомендации

В контексте активного наблюдения интересно сообщение, признанное на конгрессе EAU лучшим. A.R. Alberts (Арно Альбертс) из Медицинского центра Университета Эразма Роттердамского в Нидерландах на примере 210 мужчин показал, что плотность ПСА является значимым предиктором выявления РПЖ при фьюжн-биопсии у больных, находящихся на активном наблюдении. А если отбор кандидатов для биопсии проводить на основании плотности ПСА, то можно предупредить около 50 % ненужных биопсий у мужчин с PI-RADS 3. То есть в случаях, когда по мпМРТ риск РПЖ не низкий, но и не высокий [1].

Биопсия — не поголовно!

Не выполнять биопсию поголовно и слепо — основной вектор развития персонализи-

рованного подхода в диагностике РПЖ. Снизить долю бесполезных биопсий позволяет РН1. Другая стратегия — выполнение мпМРТ до биопсии. В таком случае, как показано в новейшем исследовании PROMIS, около четверти мужчин с повышенным уровнем ПСА (до 15 нг/мл) могут избежать ненужной биопсии. Также выполнение мпМРТ при повторной биопсии снижает риск гипердиагностики клинически незначимого рака и позволяет выявить до 90 % клинически значимого. Если сравнивать два разных подхода — с применением мпМРТ до биопсии или просто «поголовной» ТРУЗИ-биопсии — то в первом случае обнаруживается на 18 % больше клинически значимого рака [2].

Действительно, уже сейчас мпМРТ может быть клинически и экономически эффективна и включаться в стандарты перед проведением первичной биопсии. Научная база для рутинного применения мпМРТ достаточна, и, по всей видимости, чтобы включить этот метод исследования в рекомендации, необходимо увеличить его доступность и обеспечить высокий уровень специализированной подготовки радиологов.

С увеличением доступности мпМРТ увеличится и распространенность фьюжн-биопсии, подразумевающей совмещение мпМРТ и УЗИ-изображений. Но даже при самом оптимистичном сценарии, вряд ли в ближайшее время таргетная биопсия заменит рандомную. Консенсус по этому поводу еще не достигнут. Более того, до 15 % аденокарцином простаты с оценкой по шкале Глисона ≥ 7 все-таки не выявляются с помощью мпМРТ, поэтому пока что нельзя полностью отказаться от стандартной рандомной биопсии. А методика сочетанной рандомной биопсии и фьюжн-биопсии дает наиболее достоверную информацию о патологических процессах в предстательной железе. Эта стратегия реализуется, в частности, в Европейском медицинском центре Москвы (EMC), где всего лишь за год выполнено более 40 прицельных биопсий.

Помимо осознанности в проведении биопсии, применение мпМРТ и фьюжн-технологий позволяет с большей безопасностью предлагать пациентам различные варианты нервосберегающих методик, а также более точно отбирать пациентов, которым показана тазовая лимфаденэктомия. Верификация топографии очагов, по всей видимости, даст вторую жизнь фокальным методам лечения рака простаты, таким как HIFU, криотерапия, радиочастотная абляция и другие. Стоит заметить, что об этом свидетельствует и появление новых публикаций на данную тему.

Итак, мпМРТ и фьюжн-биопсия позволяют персонализировать лечение. Но окончательная точка в верификации рака предстательной железы все-таки не поставлена. Нет сомнений, что ближайшее время не только будут усовершенствованы нынешние методики таргетной биопсии простаты, но и появятся новые, более точные способы исследования. Слияние различных методов визуализации позволит суммировать преимущества каждого из них и получать более точную патоморфологическую карту предстательной железы.

Сейчас эксперты считают, что эра слепой биопсии завершается. Пока прицельная биопсия выполняется в единичных центрах, однако взаимодействие между клиниками и специалистами позволит сделать современные методики диагностики РПЖ более доступными.

Гиперактивный мочевой пузырь: стареть без симптомов

EAU повысила силу рекомендаций по применению мирабегрона до максимальной (категория A). Также в обновленном руководстве появилось упоминание о возможности назначать мирабегрон в комбинации с солифенацином. О возможностях лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) — в нашем материале на основе новых рекомендаций и данных актуальных исследований.



Григорий Георгиевич Кривобородов
Д.м.н., проф.
кафедры урологии
ГБОУ ВПО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Слишком заманчиво считать детрузорную гиперактивность и другие симптомы нижних мочевых путей (СНМП) возрастными. Заманчиво, но необоснованно. «Эти нарушения можно корректировать, их возможно улучшать или по меньшей мере останавливать их прогрессирование», — отметили William Gibson и Adrian Wagg [1].

Заманчиво, но необоснованно

Дать четкое определение «возрастной норме» ученые не могут. Но все-таки такие симптомы, как urgenность или недержание мочи (НМ) нельзя считать нормой старения.



Рис. 1. Оценка результатов лечения.
Адаптировано по Chapple C. et al. (Eur. Urol., 2016)

«Благодаря лечению коморбидных состояний можно значительно продвинуться в повышении эффективности лечения симптомов ГМП», — отметил Jean-Nicolas Cornu (Centre

Hospitalier Universitaire Rouen, Франция) в рамках дискуссионной встречи на конференции EAU2017.

«У подавляющего числа пациентов с ГМП выявляется ряд сопутствующих заболеваний, — говорит эксперт. — И, к примеру, при лечении пациентов с признаками метаболического синдрома немалую роль должны играть комплексная терапия по контролю уровня гликемии, артериального давления, а также снижение веса».

Также Jean-Nicolas Cornu, говоря о патофизиологической связи между ненейрогенной детрузорной гиперактивностью и синдромом раздраженного кишечника, одновременное выявление которых у одного пациента встречается довольно часто, предположил, что лечение этих двух состояний, возможно, обладает потенцирующим эффектом и положительно сказывается на проявлениях обоих состояний.

Поэтому необходимо взаимодействие различных специалистов, в том числе в области гериатрической медицины. Возможно, потребуется некоторое уточнение рекомендаций, в частности, по отбору пациентов для назначения того или иного метода консервативного лечения. Сейчас этот вопрос остается открытым, хотя определенные критерии уже формируются.

Например, мировые лидеры отмечают, что в группе пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией применение мирабегрона может быть ограничено, в связи с чем антимускариновые препараты должны выходить на первый план.

Более того, имея дело с пациентами старшей возрастной группы, необходимо оставаться настороженными в отношении когнитивных функций. Так, оксибутинин имеет значительные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, и поэтому следует воздержаться от применения данного препарата у ослабленных пожилых пациентов, отдав

Табл. Обновленные рекомендации EAU2017 в отношении использования препарата мирабегрон при лечении пациентов с ГМП.

Примечание	Уровень доказательности
Мирабегрон превосходит по клиническому эффекту плацебо, его эффективность в снижении выраженности симптомов urgenтного НМ сравнима с эффективностью антимускариновых препаратов	1a
Частота развития побочных явлений при применении мирабегрона не отличается от таковой при использовании плацебо	1a
Добавление мирабегрона к терапии солифенацином в дозе 5 мг (при недостаточности клинического эффекта) более эффективно, чем повышение дозы солифенацина до 10 мг	1b

Рекомендации	Сила рекомендации
У пациентов с urgenтным НМ и недостаточным клиническим эффектом от других методов консервативной терапии возможно использование мирабегрона, за исключением пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии	A

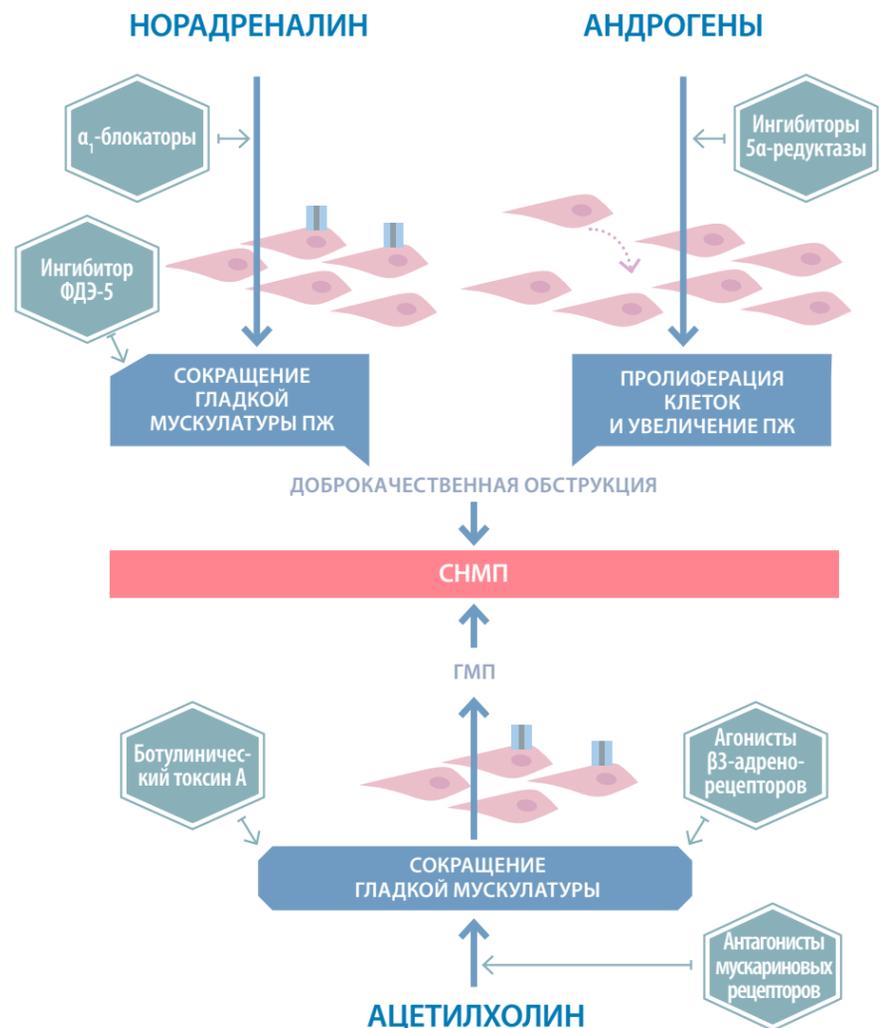


Рис. 2. Патофизиология и медикаментозная терапия СНМП.

Обструктивные симптомы часто объясняются увеличением размера предстательной железы (ПЖ) и тонуса гладкой мускулатуры, что связано с ДГПЖ. Применение α1-блокаторов или ингибиторов ФДЭ-5 уменьшает обструктивные симптомы за счет снижения тонуса гладкой мускулатуры ПЖ; положительный эффект ингибиторов 5-α-редуктазы выражается в снижении объема ПЖ. Ирритативные симптомы часто вызваны гиперактивным МП, что связано с чрезмерной сократительной активностью детрузора. Следовательно, имеющиеся варианты лечения симптомов накопления мочи основаны на расслаблении и уменьшении тонуса гладкой мышцы МП путем применения антагонистов мускариновых рецепторов, агонистов β₃-адренорецепторов или ботулинического токсина А. Адаптировано по статье <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989821/figure/F1/>.

предпочтение более новым и селективным антимускариновым препаратам с лучшим профилем безопасности [2–4].

Напротив, продемонстрировано, что солифенацин (Везикар) не оказывает негативного влияния на внимание, скорость запоминания, а также рабочую и эпизодическую память у пожилых людей без нарушений когнитивной функции и у лиц с умеренными когнитивными нарушениями [5].

Данные особенности применения антимускариновых препаратов уже нашли отражение в рекомендациях EAU2017, в которых указано, что оксибутинин может ухудшать когнитивную функцию у пожилых пациентов в отличие от солифенацина, дарифенацина и фезотеродина. Поэтому оксибутинин не рекомендован к использованию у пожилых лиц с риском когнитивной дисфункции (сила рекомендаций — А).

Синергизм по-хорошему

EAU повысила силу рекомендаций для применения препарата мирабегрон (Бетмига)

у пациентов с urgenтным НМ и неэффективностью других консервативных методов лечения до максимальной (сила рекомендаций — А). Также в обновленном документе появилось упоминание о возможности применения мирабегрона в комбинации с солифенацином у пациентов, отмечающих недостаточную эффективность монотерапии солифенацином 5 мг.

Ранее в исследованиях II и III фазы (таких, как ARIES, CAPRICORN, SCORPIO и других) мирабегрон в дозах 25, 50 и 100 мг показал эффективность в снижении симптомов ГМП в сравнении с плацебо; выраженных побочных явлений не было. Новые данные двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования BESIDE IIIb фазы уровня доказательности 1b показали, что при недостаточной эффективности монотерапии солифенацином в дозе 5 мг добавление к схеме лечения мирабегрона в дозе 50 мг позволило достичь достоверного клинического улучшения и повышения показателей качества жизни в сравнении с эскалацией дозы солифенацина до 10 мг [6].

«Комбинированная терапия превзошла 5 мг солифенадина в отношении частоты НМ в течение 24 ч, количества мочеиспусканий за тот же промежуток времени и НМ, отмеченного в 3-дневном дневнике, — отмечает M.J. Drake в комментарии от редакции Journal of Urology [7]. — В сравнении с применением 10 мг солифенадина комбинированная терапия превзошла его по критериям улучшения дневного мочеиспускания».

Синергическое действие солифенадина и мирабегрона ученые активно исследуют в экспериментах на животных [8, 9]. Также показано, что, помимо известного влияния на адreno- и холинорецепторы детрузора, мирабегрон и солифенадин влияют на афферентную активность МП. А по данным иммуногистохимических исследований, β_3 -адренорецепторы обильно экспрессируются на холинергических нейронах МП человека. Это означает, что при ГМП эффекты агониста β_3 -адренорецепторов обусловлены не только прямым ингибированием возбудимости гладкомышечных клеток МП, но и могут включать более сложный механизм, в том числе ингибирующее воздействие на холинергические нейроны [10].

Однако, говоря о синергизме, то есть явлении, когда общий эффект больше, чем сумма действий двух лекарств, клиницисты всегда опасаются усиления нежелательных явлений (НЯ). Авторы приведенного выше комментария в Journal of Urology отмечают, что добавление мирабегрона к солифенадину незначительно влияет на профиль безопасности терапии. И, пожалуй, на это стоит обратить особое внимание — ведь при увеличении эффективности профиль безопасности остается приемлемым и даже более выигрышным в сравнении с применением 10 мг солифенадина! Частота возникновения НЯ была самой низкой при примене-

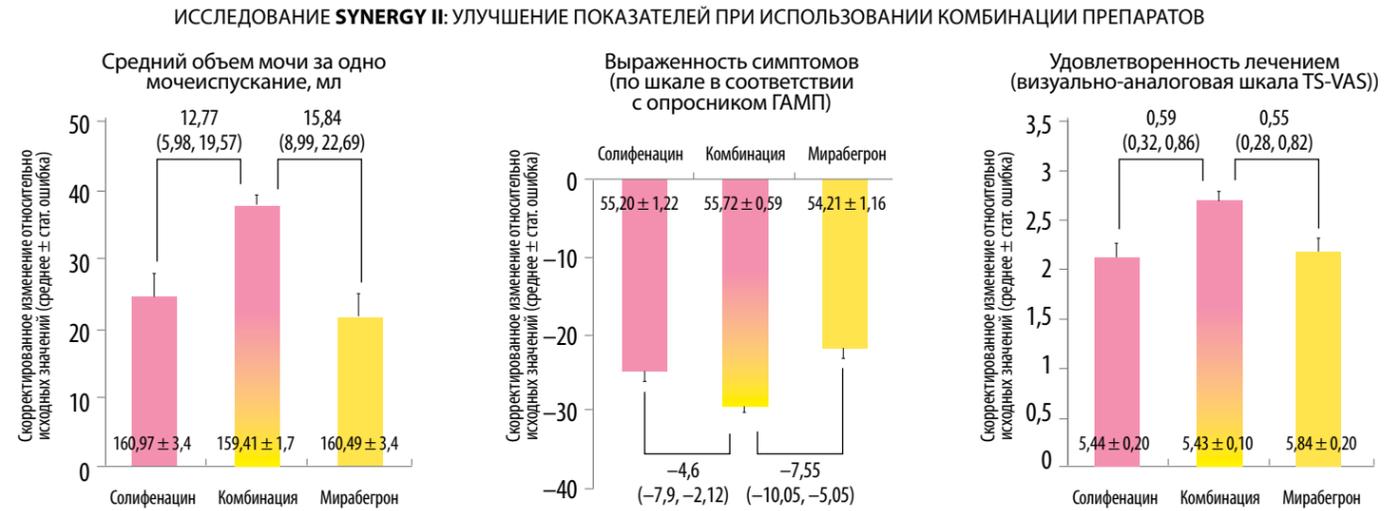


Рис. 3. Последние результаты: эффективность и достаточная переносимость комбинированной терапии солифенадином в сочетании с мирабегроном при гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП). Источник: <http://www.iaua2017.org/>

нии 5 мг солифенадина (33,1%), самой высокой — при применении 10 мг солифенадина (39,4%), умеренной при комбинированной терапии — 35,9%. Сухость во рту и запоры были наиболее распространенными НЯ. Случаев острой задержки мочи, требующей катетеризации, не было.

В апреле текущего года M.J. Drake et al. опубликовали подробный анализ данных по нежелательным сердечно-сосудистым явлениям, зафиксированным в BESIDE. «Добавление мирабегрона к солифенадину не имеет синергического эффекта в отношении НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы», — заключили M.J. Drake et al. [11]. В апреле текущего года опубликованы результаты SYNERGY — самого масштабного исследования, включившего почти 7000 пациентов, рандомизированных в группы монотерапии, комбинированной терапии и плацебо. В отличие от предше-

ствующих клинических исследований, в данном случае изучались различные дозировки мирабегрона в комбинации с 5 мг солифенадина или без него. Оказалось, что в группах комбинированной терапии были улучшения по наиболее релевантным симптомам ГМП — ургентности и недержанию [12]. Эксперты EAU возлагают надежды на новые возможности комбинированной терапии ГМП, но напоминают: в любой клинической ситуации при назначении мирабегрона нельзя забывать о риске повышения артериального давления.

В российской инструкции по применению препарата мирабегрон присутствует рекомендация измерять артериальное давление до начала лечения и периодически во время лечения мирабегроном, особенно у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. Поскольку исследования с препаратом мирабегрон у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией (систолическое

артериальное давление ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 110 мм рт. ст.) не проводилось, препарат не рекомендован к применению у этой категории пациентов.

Без дневника

Не в первый раз специалисты поднимают вопрос о достоверности оценки результатов лечения. Принимая во внимание различную степень выраженности симптомов ГМП, эксперты подчеркивают сложность универсальной и корректной оценки результатов лечения. Kevin Rademaker (Maastricht Universitair Medisch Centrum, Голландия) отмечает, что при выборе тактики лечения пациентов с ГМП все большее значение по сравнению с результатами объективных уродинамических обследований стало придаваться изучению субъективных параметров в оценке состояния пациента, таких

Окончание на с. 6 ▶





Везомни

солифенацин/тамсулозин

Двойная сила в одной таблетке*



Краткая информация из инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Везомни РУ: ЛП-003196 от 14.09.2015. Торговое название препарата: Везомни. Группировочное название: Солифенацин+Тамсулозин. Показания для применения: лечение симптомов наполнения (ирритативных симптомов), от умеренных до сильно выраженных (ургентные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание), и симптомов опорожнения (обструктивных симптомов), связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы у мужчин. Противопоказания: повышенная чувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ, проведение гемодиализа, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность или умеренная печеночная недостаточность при одновременном лечении сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом); наличие тяжелых желудочно-кишечных заболеваний (включая токсический мегаколон), миастении и закрытоугольной глаукомы, ортостатическая гипотензия, детский возраст до 18 лет (отсутствие данных по эффективности и безопасности). С осторожностью. Везомни следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, риском задержки мочеиспускания, с желудочно-кишечными обструктивными заболеваниями, с риском пониженной моторики желудочно-кишечного тракта, с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальным рефлюксом и пациентам одновременно принимающим лекарственные препараты (например бисфосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит; с автономной нейропатией; у пациентов с такими факторами риска, как синдром удлинения интервала QT и гипокалиемия, наблюдалась пролонгация интервала QT и тахикардия типа «пируэт». Взрослые старше 18 лет, а также пожилые пациенты: внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетка должна быть принята целиком, ее нельзя разжевывать, так как это может повлиять на пролонгированное высвобождение активного вещества. Побочное действие: Везомни может вызывать побочные эффекты, связанные с м-холинблокующим действием солифенадина, чаще слабой или умеренной выраженности. Наиболее часто в ходе клинических исследований с применением Везомни сообщалось о таких побочных эффектах, как сухость во рту (9,5%), запор (3,2%) и диспепсия (включая боли в животе — 2,4%). К другим общим нежелательным реакциям относятся головокружение (1,4%), нечеткость зрения (1,2%), усталость (1,2%) и расстройства эякуляции (включая ретроградную эякуляцию — 1,5%). Острая задержка мочеиспускания (0,3%, редко) — это наиболее серьезный побочный эффект, который наблюдался в ходе лечения препаратом Везомни при проведении клинических исследований (полный перечень приведен в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения). Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

* Действие двух действующих веществ: солифенадина сукцината 6,0 мг и тамсулозина гидрохлорида 0,4 мг

Информация для специалистов здравоохранения
Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Везомни РУ: ЛП-003196 от 14.09.2015.
С инструкцией можно ознакомиться на сайте www.grls.rosminzdrav.ru

АО «Астеллас Фарма».
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел. +7 (495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Фатальность отменяется



Сергей Александрович Рева

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

Текущий год, по мнению лидеров мировой медицины, наконец обещает стать «открытием шлюзов для потока новых работ» в области лечения рака мочевого пузыря (РМП). Публикуем подборку из нескольких позитивных новостей о системной терапии уротелиального рака, представленных на конгрессах ASCO-GU, EAU и AUA.

В течение последних 30 лет для РМП оставались неизменными опухолево-специфическая смертность, роль платиносодержащей химиотерапии (ХТ) и показатель пятилетней выживаемости. Новая эра обозначилась в мае 2014 г., когда Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило атезолизумабу (анти-PD-L1-антитело) статус «прорыва в терапии» (breakthrough therapy). Уже в 2016 г. Управление одобрило этот препарат у пациентов с распространенной уротелиальной карциномой, прогрессирующей на платиносодержащей терапии.

И теперь «вакуум» заполняется: многочисленные иммуноонкологические препараты с уникальными механизмами действия изучаются в клинических исследованиях (КИ)

для применения в 1-й линии терапии при неинвазивном РМП, в неoadъювантном и адъювантном режимах, в комбинации с лучевой терапией и друг с другом.

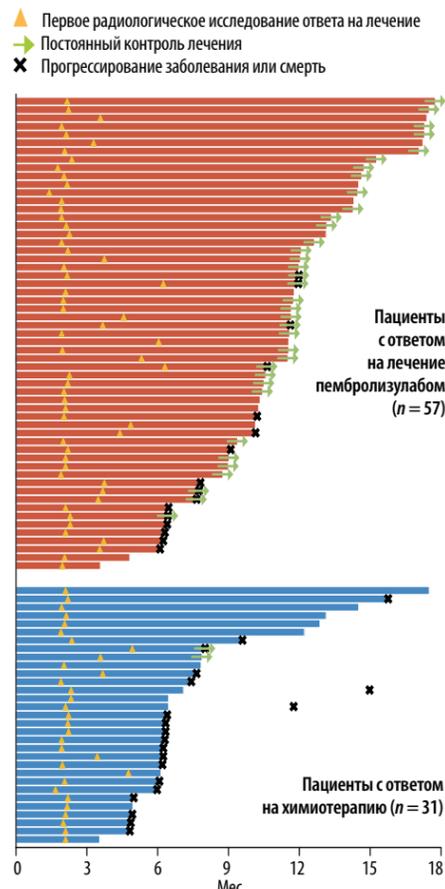
Похоже, очень скоро урологи позволят себе отказаться от тезиса известного онколога Уиллета Вайтмора (Willet F. Whitmore): «Уровень выживаемости слабо зависит от лечения».

На лечение ответил

В десятках протоколов изучается роль иммунотерапии при РМП. И только в текущем году FDA одобрило для применения во 2-й линии терапии три новых препарата — ниволумаб (2 февраля), дурвалумаб (1 мая) и авелумаб (9 мая). В апреле этого года FDA одобрило применение атезолизумаба в 1-й линии терапии для пациентов, не подходящих для проведения платиносодержащей терапии.

Пембролизумаб будет одобрен для применения во 2-й линии терапии в ближайшее время, данные рандомизированного КИ уже опубликованы в феврале текущего года в NEJM [1].

Всего в протокол включены 542 пациента с распространенной уротелиальной карциномой. После рецидива или прогрессии на платиносодержащей терапии пациенты рандомизировались в группы ХТ. По выбору лечащего врача пациенты получали паклитаксел, доцетаксел, винфлуинин или пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе иммунотерапии составила 10,3 мес, в группе ХТ — 7,4 мес. Кроме того, в группе иммунотерапии отмечена меньшая общая частота нежелательных явлений III–V степени тяжести (15,0 vs 49,4%).



Данные по ответу на лечение и прогрессированию опухоли получали в соответствии с критериями оценки ответа при единичных опухолях, версия 1.1 — с использованием радиологического обследования слепым независимым центрированным методом. Бары показывают продолжительность ответа во время сбора данных.

Рис. 1. Время и продолжительность ответа у пациентов с объективно подтвержденным ответом.

По словам проф. Йохима Беллмонта (J. Bellmunt), данные по применению пембролизумаба были наиболее ожидаемыми, и именно они перевернули представление о возможности терапии метастатического РМП. И на конгрессе ASCO-GU, и в ходе Ежегодного конгресса EAU ожидания экспертов в отношении иммунотерапии в 1-й линии были достаточно сдержанными. Дело в том, что данные по применению иммунотерапии в 1-й линии получены при лечении 119 пациентов, не подходящих для проведения ХТ в исследовании IMvigor210.

Но что касается иммунотерапии во 2-й линии — здесь научное сообщество переполнено надеждами. На момент проведения Ежегодного конгресса EAU КИ с пембролизумабом было единственным рандомизированным, и мировые эксперты с оптимизмом обсуждали грядущее появление данных аналогичного эксперимента с атезолизумабом (NCT02302807, IMvigor211). «Химиотерапия продолжает сохранять свои позиции в стандартах лечения, однако ее роль во 2-й линии весьма скромна, и я думаю — иммунотерапия вытесняет привычные всем схемы лечения», — заявил проф. Роб Джонс (Rob Jones) на лекции в ходе конгресса EAU.

Исследование IMvigor211 — продолжение IMvigor210, по результатам которого атезолизумаб и получил ускоренное одобрение от FDA [2]. Тогда были представлены данные по 310 пациентам, 40% которых предварительно получили две и более предшествующие системные схемы терапии; 74% пациентов ранее получили терапию на основе цисплатина.

При среднем периоде наблюдения, равном 14,4 мес общая частота ответа (ORR) составила

Гиперактивный мочевой пузырь: стареть без симптомов

◀ Окончание. Начало на стр. 4.

как дневник мочеиспускания, шкала по оценке выраженности ургентного позыва к мочеиспусканию и оценка пациентом результатов лечения (ОПРЛ, «patient-reported outcomes»).

Традиционно считающийся «золотым стандартом» дневник мочеиспускания, как отмечают эксперты, характеризуется необходимостью строгого соблюдения правил по его заполнению в течение нескольких дней, частой недооценкой или переоценкой пациентом своего состояния, а также склонностью к усилению плацебо-эффекта. В связи с этим все больше интереса проявляется к разработке шкал оценки пациентом результатов лечения.

«Изучение ОПРЛ как альтернативы дневнику мочеиспускания при проведении клинических исследований позволит эффективнее оценивать степень выраженности симптомов гиперактивности МП, их влияние на качество жизни пациента и удовлетворенность пациента результатами лечения», — отмечает Christopher Chapple (Кристофер Чеппл; Eur. Urol., 2016). — Итогом этого станет более качественная оценка эффективности того или иного метода лечения». Однако следует отметить, что ни одна из разработанных на сегодняшний день шкал ОПРЛ полностью не соответствует требованиям FDA и Европейского медицинского агентства (EMA) по разработке подобных систем оценок.

Должна ли ОПРЛ заменить в клинической практике дневник мочеиспускания? Скорее

всего, да. Как считает Christopher Chapple, традиционное использование в исследованиях показателей дневника мочеиспусканий как одних из главных первично-оцениваемых результатов создает условия для неправильной трактовки эффективности лечения. Новые системы ОПРЛ, по мнению специалистов, должны включать основные показатели дневника мочеиспусканий, качественно и количественно ранжировать степень выраженности симптомов ГМП, а также оценивать качество жизни, связанное со здоровьем (health-related quality of life, HRQoL), и степень удовлетворенности пациентом результатами лечения.

Ожидания

Различные препараты показали эффективность при лечении ГМП. Однако холинолитики остаются препаратами 1-го выбора. Выбор между мирабегроном и холинолитиками должен основываться на балансе эффективности/переносимости, который должен быть оценен для каждого пациента индивидуально, считают эксперты EAU. Незначительный спектр побочных эффектов мирабегрона также позволяет рассматривать его к применению у пациентов с невозможностью приема антимикардиальных препаратов, отмечают эксперты EAU.

Безусловно, имеется недостаток прямых сравнений между доступными методами лечения. И, как отметили специалисты во время дискуссии, дальнейшие исследования необходимы для оценки возможного инте-

SYNERGY II

Долгосрочное применение комбинации солифенацина и мирабегрона эффективно и безопасно. Так сформулирован основной вывод по данным клинического исследования III фазы SYNERGY II, представленного на ежегодном конгрессе Американской урологической ассоциации (AUA). В протокол включили более 1800 пациентов с симптомами ГМП, у которых недельное количество эпизодов НМ составляло 3 или более. Пациенты были рандомизированы (4:1:1) в группы комбинированного лечения (5 мг солифенацина и 50 мг мирабегрона) и получали монотерапию соответствующими препаратами. К окончанию наблюдения при применении комбинированной терапии исследователи отметили достоверное и значимое изменение количества эпизодов НМ и среднее количество суточных мочеиспусканий. «Мы отметили клиническую эффективность и отсутствие каких-либо опасений относительно безопасности применения комбинации», — заключил Christian Gratzke (Кристиан Гратцке), представив данное сообщение в секции Late-breaking news.

реса комбинации этих препаратов, а также для поиска прогностических факторов ответа на различные методы лечения. Постепенно на вопросы о возможности комбинированного применения препаратов появляются ответы. В настоящее время также ожидаются результаты новых исследований по оценке эффективности мирабегрона в комбинации с другими препаратами: так, например, исследование PLUS изучает безопасность и эффективность комбинации мирабегрона с тамсулозином у пациентов с ДГПЖ/СНМП.

Данные исследования PLUS, по всей видимости, расширят возможности лекарственной терапии пациентов со смешанными симптомами на фоне ДГПЖ благодаря возможности комбинированного примене-

ния α -блокатора и агониста β_3 -рецепторов. В настоящее время стандартом терапии мужчин при наличии как симптомов наполнения (ургентность, поллакиурия), так и симптомов опорожнения на фоне ДГПЖ признана комбинированная терапия α -блокатором и М-холиноблокатором. На сегодня единственный комбинированный препарат из этой группы — препарат Везомни (солифенацин 6 мг + тамсулозин 0,4 мг), эффективность и безопасность которого у пациентов с ДГПЖ/СНМП продемонстрированы в рамках рандомизированных клинических исследований NEPTUNE и NEPTUNE II с длительностью наблюдения 12 мес.

Список литературы находится в редакции.

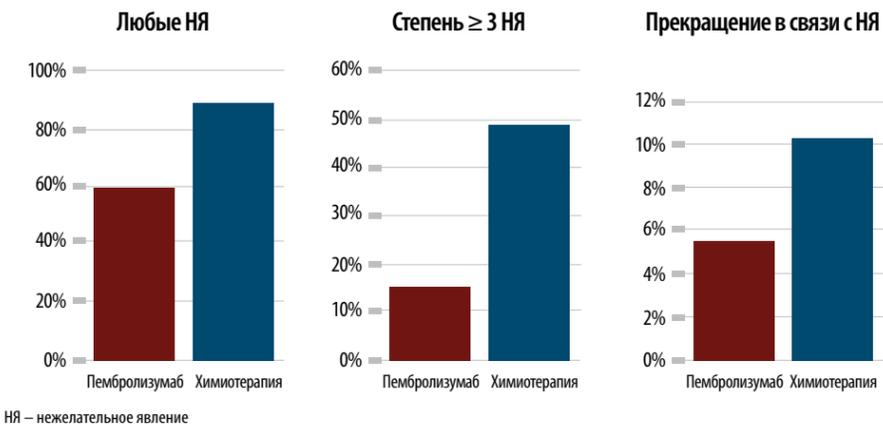


Рис. 2. Третья фаза исследования: токсичность пембролизумаба.

14,8%. В подгруппе, состоящей из 59 пациентов, которые прогрессировали после неоадьювантной или адьювантной ХТ на основе платины, ORR составляла 22%.

Однако 10 мая компания Roche опубликовала пресс-релиз с обновленной информацией по исследованию IMvigor211. Сообщение оказалось неожиданным для научного сообщества: атезолизумаб не увеличил ОБ по сравнению с ХТ. С одной стороны, такие результаты выбивают почву из-под ног, что отмечается и в пресс-релизе: «Это не то, что мы ожидали получить». С другой — стоит обратить внимание на то, что и во всех остальных исследованиях на иммунотерапию отвечали не более 20% пациентов. Поэтому сотрудники компании не отчаиваются и обещают в текущем году провести подробнейший анализ полученных данных, оценив в том числе долю ответивших на лечение, а также маркеры и результаты, полученные в этой группе.

Устойчивый ответ

Если пациент ответил на терапию, то результаты превосходят ожидания: ответ на терапию длится долго — 18–24 мес. Такие данные получены как в КИ с пембролизумабом, так и с другими ингибиторами PD-L1 и PD-1. «Интересно, что в разных протоколах доля пациентов, ответивших на лечение, примерно одинаковая, как и продолжительность самого ответа», — подчеркивает Rob Jones в лекции EAU. — Не исключено, что при продолжительном наблюдении ответ на иммунотерапию

окажется и более длительным». Действительно ли это так, станет ясно с увеличением продолжительности наблюдения.

«Несмотря на то, что на ХТ отвечает гораздо большее количество пациентов, при ее применении не наблюдается столь длительного и устойчивого ответа», — отмечает Rob Jones в лекции EAU. — Но если вы один из немногих отвечающих на терапию, то результат невероятный! Поэтому нашей целью я вижу выявление именно тех пациентов, которые отвечают на иммунотерапию».

К другим несомненным преимуществам онкоиммунологических подходов эксперты относят меньшую частоту и меньшую выраженность нежелательных явлений. Например, в КИ по пембролизумабу частота нежелательных явлений ≥ III степени оказалась в 3 раза меньше в сравнении с группой ХТ. Доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных явлений, в группе иммунотерапии была вдвое меньше по сравнению с группой ХТ.

Тем не менее иммунотерапия далеко не безболезненна. Более того, онкоурологи пока еще не подготовлены к специфическим иммуно-опосредованным нежелательным явлениям. Проводя обзор литературы, Carl H. June (Карл Джун) отмечает, что «нежелательные явления, связанные с применением иммунотерапии, затрагивают практически все системы органов». Хотя, как отмечает автор, вовлечение того или иного органа в аутоиммунный ответ специфично для каждого отдельного пациента [3].

По всей видимости, частота аутоиммунных осложнений в результате применения современных иммуноонкологических препаратов недооценивается отчасти потому, что в большинстве исследований наблюдение за пациентами непродолжительное, и многие симптомы могут иметь неясную этиологию. Более того, и эффект лечения, и токсичность могут проявляться отсроченно.

Понимание механизмов и факторов, которые определяют риск развития иммунной токсичности, потребует фундаментальных и доклинических исследований, а также изменений в существующей практике клинической отчетности, в частности, включения в протоколы наблюдений данных по аутоантителам. Интерес представляют и данные генетического анализа, и выявления предрасположенности к проявлению иммунологической токсичности.

Более не фатальное состояние

«Метастатическая уротелиальная карцинома — более не фатальное состояние», — заявляет Rob Jones. Ключевым фактором становится выявление той когорты пациентов, для которых применение иммунотерапии станет целесообразным. Как ее выделить?

Экспрессия PD-L1 в биоптате опухолевых клеток связана с выраженностью ответа, и это показано в многочисленных исследованиях по лечению опухолей различных локализаций, в том числе онкоурологических. Так, целью

исследования CheckMate 275 (II фаза) была валидация эффективности ниволумаба при различных уровнях экспрессии PD-L1.

Пациентам (270 человек) после определения PD-L1-статуса ниволумаб вводился в дозе 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед до прогрессирования или выраженной токсичности. Первичной конечной точкой исследования определена ORR по критериям RECIST v1.1 у всех пациентов, а также отдельно у пациентов с экспрессией PD-L1 > 1% и > 5%. Вторичными конечными точками стали выживаемость без прогрессирования, ОБ, безопасность данной схемы лечения, качество жизни пациентов при ее проведении и биомаркеры, ассоциированные с эффективностью схемы.

Критериями включения служили подтвержденная нерезектабельная уротелиальная карцинома, прогрессирующая после 1-й линии терапии, благоприятный статус ECOG (0-1), наличие таргетного очага и опухолевого образца для оценки экспрессии PD-L1. Экспрессия PD-L1 > 1% отмечена у 45,9% пациентов и > 5% — у 30,7%. У большинства (84,1%) пациентов были висцеральные метастазы, а состояние почти трети (29,3%) пациентов оценено как ECOG 2. Оказалось, что эффективность сопоставима с исторической когортой.

При длительности наблюдения 7 мес объективный ответ отмечен у 19,6% пациентов (полный ответ — 2,3%), и наибольшим он был у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 > 5% — 28,4%, в том числе 4,9% пациентов имели полный ответ. Также у пациентов с наибольшим уровнем экспрессии PD-L1 наблюдался лучший показатель ОБ — 11,3 против 5,8 мес при показателе > 1% и менее соответственно.

В описанном выше исследовании IMvigor210 объективный ответ составил 26% у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 5% и 9,5% у пациентов с экспрессией PD-L1 < 5%. Показатели полного ответа в общем, а также в группах с высоким и низким уровнем экспрессии PD-L1 составили 5,5; 12 и 2,4% соответственно. Частота частичного ответа составила 9,4; 14 и 7,1% соответственно.

В исследованиях по другим препаратам также прослеживается корреляция в зависимости от экспрессии PD-L1, хотя и разная для различных препаратов.

«Однако, стоит заметить, и пациенты с отсутствием экспрессии PD-L1 отвечают на лечение», — подчеркивает проф. Шахрух Шарият (S. Shariat). Так, в исследовании CheckMate 275 при экспрессии лиганда < 1% на иммунотерапию отвечает более чем 10% пациентов. Поэтому эксперты обращают внимание на то, что отсутствие экспрессии PD-L1 не может служить противопоказанием для применения иммунотерапии.

В то же время они задаются вопросом о том, что делать с пациентами, у которых отмечено прогрессирование уже в первые 2–3 мес лечения — таких, по разным данным, не менее 50%. Рассценивать это как прогрессирование или продолжать терапию, рассчитывая на отсроченный ответ? Начинать пациенту следующую линию или комбинированное лечение? Эти вопросы пока остаются без ответа, так как известно, что при иммунотерапии ответ может быть и отсроченным, а также сопровождаться псевдовспышкой.

В целом, определение статуса PD-L1 оказывается недостаточным для выбора адекватной терапии. В публикациях Rosenberg et al. (Lancet, 2016) и Bellmunt et al. (JCO, 2015) показано, что воспалительная инфильтрация в среде, окружающей опухоль, — независимый предиктор ответа, и, стало быть, ее выявление может также служить основанием для назначения подходящего лечения. Неясно и то, какие маркеры должны определяться для оценки ответа; из предлагаемых вариантов наиболее перспективными считаются инфильтрация CD8, экспрессия TCR и так далее (Zitvogel et al., Cell, 2016).

Эксперты также обсуждают роль такого показателя эффективности, как CPS (combined positive score), являющегося процентным отношением PD-L1-позитивных клеток к общему количеству опухолевых клеток. По данным цитируемых выше работ, максимальная эффективность иммунотерапии отмечается при CPS 10% и более.

Проф. Мэтью Гальски (M. Galsky), представив ранее на ESMO данные по ниволумабу, акцентировал внимание на еще одном интересном наблюдении: лучший ответ на терапию имели пациенты с определенными подтипами уротелиального рака — люминальным II типа и базальным I типа.

Шарият, подытоживая дискуссию по определению пациентов для проведения иммунотерапии, обращает внимание на необходимость стандартизировать подходы патологической оценки. Так, необходимо поставить отсечку, определяющую негативный статус по PD-L1: сейчас в разных протоколах негативность определяется по-разному — от 1 до 25%. Также необходима стандартизация иммуногистохимического исследования, используемых антител и протокола фиксации материала.

Заключение

Пока ни одна из профессиональных ассоциаций не изменила рекомендации по лечению уротелиального рака: ХТ остается стандартом, иммунотерапия — возможным вариантом лечения в случаях «неудовлетворенных медицинских потребностей». Однако, как заявили на ASCO-GU Мэтью Кемпбелл (Matthew T. Campbell) и Ашиш Камат (Ashish M. Kamat), «открылись шлюзы, и теперь мы ждем потока новых научных работ».

Список литературы находится в редакции.

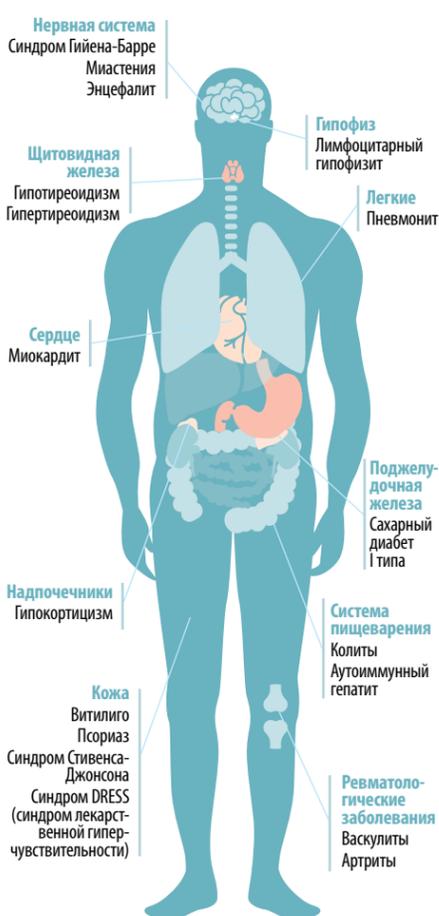


Рис. 3. Примеры аутоиммунных и других связанных с иммунной системой нежелательных явлений иммунотерапии рака.

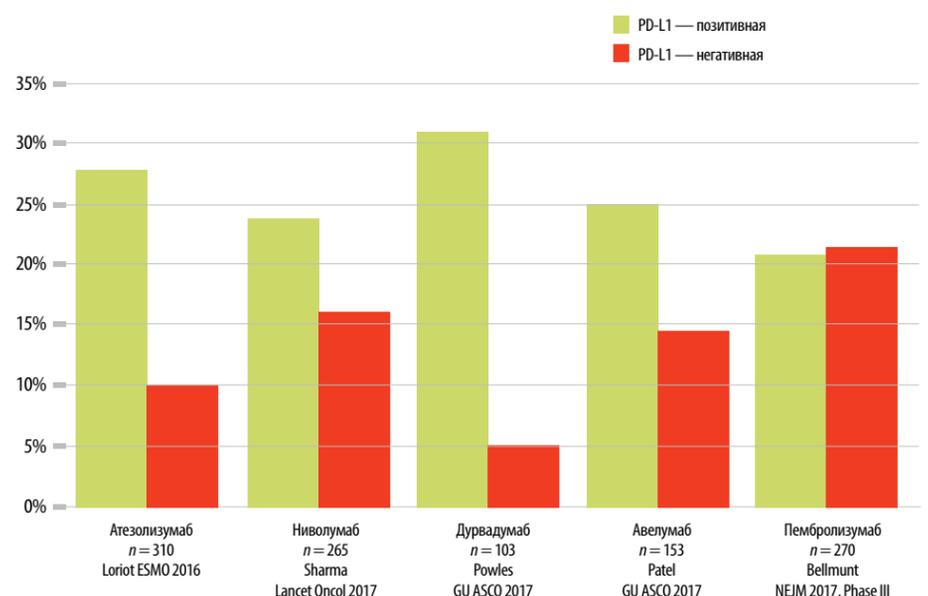


Рис. 4. Реакция, связанная с экспрессией PD-L1.

Терапия эрекции не помеха

Вопреки укоренившемуся мнению, терапия симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) не становится причиной эректильной дисфункции (ЭД). Подобные симптомы на самом деле — это нарушения, вызванные действием препаратов. Такой вывод следует из результатов исследования, представленного в ходе Ежегодного конгресса EAU в качестве Late-breaking news.



**Клаус Роурборн/
Claus Roehrborn**

Проф., руководитель
департамента урологии
Юго-Западного
медицинского центра,
Техасский университет,
США

Дисфункция без подтверждения

«Сотни исследований по СНМП/ДГПЖ подтверждают информацию о нарушении сексуальной функции, связанном с применением α -адреноблокаторов и ингибиторов 5- α -редуктазы», — начал разговор с журналистом «Урология сегодня» проф. Claus Roehrborn.

Однако, как отметил С. Roehrborn, это утверждение основано лишь на случайных сообщениях пациентов, которые наблюдают за своим состоянием и обязательно предъявляют жалобы на нарушение сексуальной функции. Более того, и сами пациенты могут неточно описывать симптомы, испытывая трудности вербализации столь деликатной проблемы.

Аналогичное заключение делает д-р Джанкарло Джуппони. (Giancarlo Giurroni), опубликовавший обзор по препаратам, нарушающим сексуальную функцию [1], 5-й выпуск которого посвящен исключительно альфа-адреноблокаторам и ингибиторам 5-альфа-редуктазы. Перечисляя десятки публикаций по проблеме сексуальных нарушений при консервативной терапии, авторы отмечают, что лишь единицы опубликованных клинических исследований (КИ) — рандомизированные (РКИ) или плацебо-контролируемые.

«Разные исследования дают схожие результаты, — отмечает автор обзора. — Удивительно, но всего в 2 из 21 РКИ использовались специфические валидизированные опросники. В большинстве нерандомизированных КИ применялся специфический опросник, чаще всего — МИЭФ. А для 9 из 38 нерандомизированных КИ не выбран ни один из валидизированных опросников».

«В КИ используются разные опросники, — отмечает С. Roehrborn. — Но наиболее распространенный — МИЭФ — не оценивает сексуальную функцию комплексно. А при изучении сексуальной функции/дисфункции,

помимо эрекции, должны оцениваться эякуляция, либидо, оргазм и общая сексуальная удовлетворенность».

Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) был разработан для оценки сексуальной дисфункции у пациентов с ДГПЖ и содержит вопросы по нескольким доменам: эректильная функция, либидо, эякуляторная функция, общая сексуальная удовлетворенность [2].

Профессор Роурборн с коллегами MSHQ провел проспективное исследование, цель которого — оценить изменения сексуальной функции при лечении СНМП/ДГПЖ комбинированным препаратом дутастерид + тамсулозин в сравнении с плацебо [3].

«По факту оказалось, что эректильная функция практически неизменна, — отмечает С. Roehrborn. — И это самое важное».

Лечение с сексуальным удовлетворением

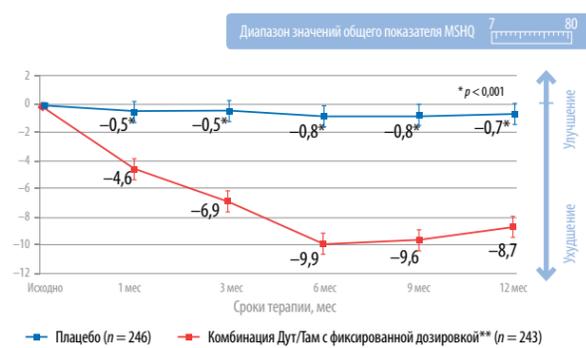
Исследование, ставшее «последней новостью» конгресса EAU, проходило с февраля 2013 г. по апрель 2016 г. В протоколе приняли участие почти 500 пациентов из шести европейских стран (Франция, Германия,

Греция, Венгрия, Нидерланды и Испания) и Австралии. Все участники протокола — сексуально активные пациенты старше 50 лет с умеренными СНМП (IPSS \geq 12), объемом простаты более 30 мл и уровнем ПСА 1,5–10 нг/мл. Одна половина пациентов получала лечение фиксированной дозой комбинации дутастерид + тамсулозин, другая половина — плацебо.

Первичной целью работы стала оценка изменения сексуальной функции в течение года применения комбинированной терапии. В ходе исследования также рассматривалось изменение параметров сексуальной функции через 1, 3, 6 и 9 мес. от начала терапии. Кроме того, ученые проверяли изменение IPSS и выраженность сексуальной дисфункции после прекращения лечения.

Оказалось, что MSHQ фактически «обвалилось» — почти на 9 баллов в сравнении с плацебо. Столь заметные изменения — повод для беспокойства, несмотря на достоверно известное наличие ноцебо-эффекта: у пациентов, предупрежденных о риске развития сексуальной дисфункции, она действительно может развиваться. Однако при изучении изменений по доменам оказалось, что около 80–90% изменений общего балла MSHQ

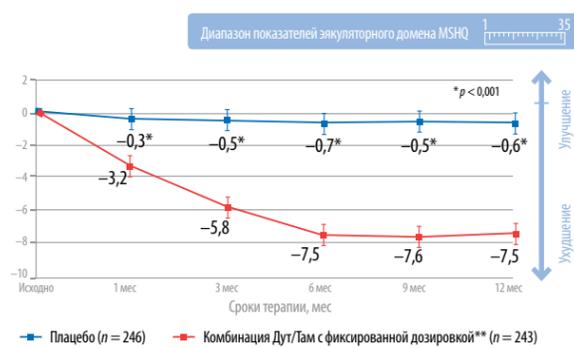
Скорректированное среднее изменение (\pm стандартная ошибка) по сравнению с исходным уровнем показателей эякуляторного домена MSHQ в зависимости от сроков терапии (анализ наблюдаемых случаев, выборка всех рандомизированных пациентов, подлежащих лечению).



** 0,5 мг дутастерид и 0,4 мг тамсулозина

Зафиксировано снижение общего показателя MSHQ от исходных значений, более выраженное в группе пациентов, получающих комбинацию препаратов с фиксированной дозировкой, по сравнению с группой плацебо, на 12-й мес от начала терапии.

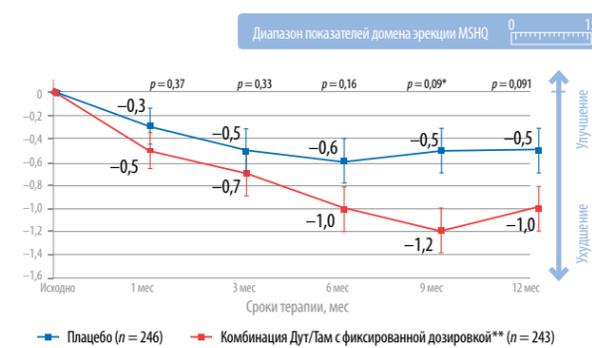
Рис. 1. Изменение общего показателя MSHQ по сравнению с исходным уровнем через 1, 3, 6, 9 и 12 мес от начала терапии.



** 0,5 мг дутастерид и 0,4 мг тамсулозина

Снижение показателей эякуляторного домена MSHQ оказалось более выраженным в группе пациентов, получающих комбинацию препаратов с фиксированной дозировкой, по сравнению с группой плацебо, на 12-й мес от начала терапии.

Рис. 2. Изменение по эякуляторному домену MSHQ по сравнению с исходным уровнем через 1, 3, 6, 9 и 12 мес от начала терапии.



** 0,5 мг дутастерид и 0,4 мг тамсулозина

Значительных различий между двумя группами испытуемых не зарегистрировано ни за один контрольный период.

Рис. 3. Изменение по домену эрекции MSHQ по сравнению с исходным уровнем через 1, 3, 6, 9 и 12 мес от начала терапии.

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

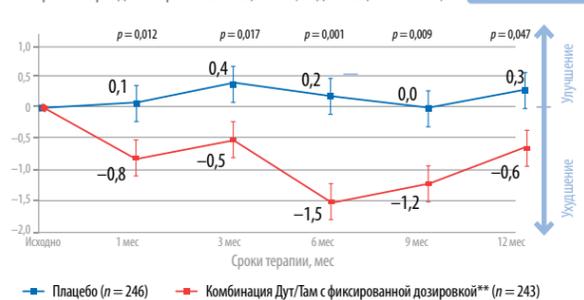
Предлагаемые читателям издания:

- газеты «Онкология Сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов I-os и Android.

Скорректированное среднее изменение (\pm стандартная ошибка) по сравнению с исходным уровнем показателей домена удовлетворения MSHQ в зависимости от сроков терапии (анализ наблюдаемых случаев, выборка всех рандомизированных пациентов, подлежащих лечению).



** 0,5 мг дутастерида и 0,4 мг тамсулозина

Отмечается снижение показателей домена удовлетворения MSHQ, более выраженное в группе пациентов, получающих комбинацию препаратов, по сравнению с группой плацебо, на 12-й мес от начала терапии.

Рис. 4. Изменение по домену удовлетворения MSHQ по сравнению с исходным уровнем через 1, 3, 6, 9 и 12 мес от начала терапии.

обусловлено эякуляторным доменом, при этом какая-либо вариабельность по домену эректильной функции абсолютно отсутствует.

«Пациенты сообщали об анэякуляции и снижении объема эякулята, также зафиксированы ретроградная эякуляция и снижение силы эякуляции, — поясняет С. Roehrborn. — Но по факту различия по эректильной функции отсутствуют, около 90% эпизодов сексуальной дисфункции — это далеко не реальное нарушение эрекции».

При этом изменения по эякуляторному домену — не неожиданность, а прямое отображение механизма действия препарата.

«В течение 6 мес объем простаты уменьшается, и вследствие этого снижается объем эякулята, что абсолютно закономерно, потому что простата разжижает сперму, — рассказывает исследователь. — Изменение объема и плотности эякулята не остается незамеченным, о чем незамедлительно сообщают пациенты». Это стало понятно благодаря применению опросника MSHQ, который позволяет дифференцировать жалобы пациента, в то время как при использовании другой методологии пациенты описали бы свои жалобы как «нарушение эрекции».

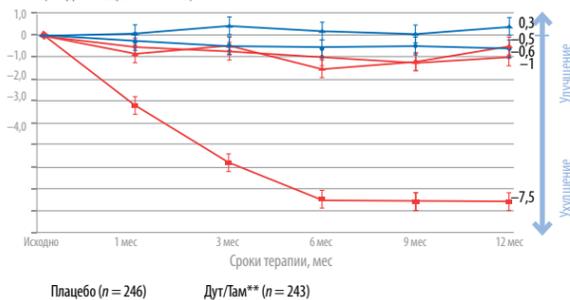
«Эти данные — невероятно ценная находка, — считает С. Roehrborn. — Ведь прежде специалисты единогласно и безапелляционно считали, что дутастерид + тамсулозин индуцируют ЭД. Но это абсолютно не подтверждено в новом проспективном исследовании!»

Домен эректильной функции не изменился в ходе лечения. И при анализе показателя «сексуальной удовлетворенности» у пациентов, принимавших комбинированную терапию, ее изменений также не выявлено. При этом выраженность эякуляторной дисфункции уменьшилась по истечении 18 мес терапии по сравнению с результатами года лечения.

Все отмеченное меняет понимание профиля безопасности и сексуальной дисфункции у пациентов, принимавших комбинированную терапию для лечения ДГПЖ. И, по мнению С. Roehrborn, ни врачам, ни пациентам нечего опасаться — сексуальное желание, возможность его реализовать (эректильная функция) и сексуальная удовлетворенность не зависят от лечения. Ничего, кроме ноцебо-эффекта, не должно мешать вести полноценную половую жизнь, несмотря на наличие СНМП/ДГПЖ и получаемого по этому поводу лечения.

И если рассматривать какие-то перспективы улучшения безопасности лечения, и в том числе с учетом влияния на сексуальную

Скорректированное среднее изменение (\pm стандартная ошибка) по сравнению с исходным уровнем показателей доменов эякуляции, эрекции и удовлетворения MSHQ в зависимости от сроков терапии (анализ наблюдаемых случаев, выборка всех рандомизированных пациентов, подлежащих лечению).



** 0,5 мг дутастерида и 0,4 мг тамсулозина

1) Нет статистически значимых различий между группами ни на одном из контрольных этапов.
2) Есть статистически значимые различия между группами на определенном этапе после исходного.

Рис. 5. Изменения по доменам эякуляции, эрекции и удовлетворения MSHQ по сравнению с исходными уровнями через 1, 3, 6, 9 и 12 мес от начала терапии.

функцию, то как возможность применения 5-АРИ с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (5-иФДЭ).

«Это мое личное мнение, и гипотеза еще не подтверждена, — говорит С. Roehrborn. — Но очень вероятно, что более эффективной и безопасной будет комбинация 5АРИ и 5-иФДЭ. По крайней мере, достоверно известно, что тадалафил в отношении СНМП/ДГПЖ столь же эффективен, как и тамсулозин».

Симптомы и дисфункция

И все-таки проблема ЭД при СНМП/ДГПЖ остается насущной. Однако С. Roehrborn считает, что рассматривать ее стоит с другого ракурса. «Достоверно известна корреляция между выраженностью симптомов и тяжестью ЭД, — считает он. — Для улучшения эректильной функции необходимо бороться с этиологическими факторами этого сексуального нарушения, в числе которых, помимо СНМП/ДГПЖ, также присутствуют гипертоническая болезнь, ревматизм, заболевания легких, сахарный диабет и другие заболевания».

В ходе конгресса EAU эксперты подняли также вопрос качества и финансовой эффективности лечения. В этом контексте С. Roehrborn предложил обратить внимание на внутривезикулярный рост простаты (ВРП): чем выше данный показатель, тем ниже эффективность как альфа-блокаторов, так и 5АРИ. Более того, при высоком значении индекса ВРП увеличивается риск острой задержки мочи и необходимости проведения хирургического лечения; применение консервативной терапии неэффективно в контексте снижения ВРП [4]. Хотя, согласно данным небольшого исследования, проведенного в текущем году, добавление дутастерида к терапии тамсулозином все-таки снижает ВРП [5].

В рекомендациях EAU данный параметр обсуждается в контексте выбора хирургического метода лечения и при назначении ингибиторов 5- α -редуктазы, но не считается обязательной рекомендацией. С. Roehrborn же полагает, что ультразвуковое исследование и оценка ВРП обязательно должны проводиться перед выбором любого метода лечения.

«Оценка ВРП перед назначением консервативной терапии может предупредить неэффективность медикаментозного лечения», — отметил С. Roehrborn в лекции от Американской ассоциации урологов (AUA), представленной на Ежегодном конгрессе EAU.

Также важно соответствие результатов лечения ожиданиям пациентов. Так, ссылаясь

Персистирующие нежелательные явления (через 12 и 18 мес после начала терапии).

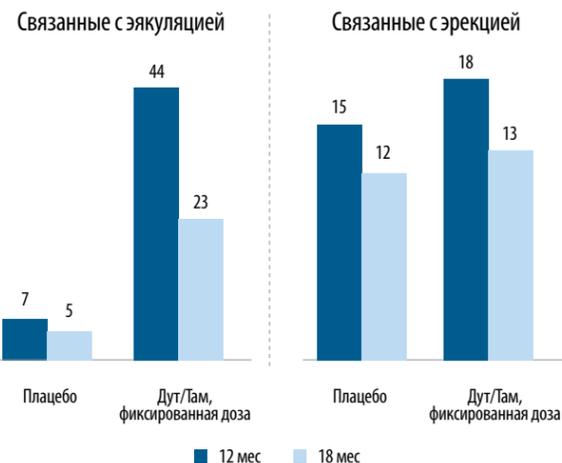


Рис. 6. Сохраняющиеся нежелательные явления особого значения, фиксируемые через 12 мес (окончание терапии) и 18 мес (по итогам последующего наблюдения).

на данные PROBE I, эксперты EAU обратили внимание на то, что три четверти пациентов хотят принимать лечение, которое снижает не только выраженность СНМП, но и риск проведения операции. Однако по данным этого же протокола, лишь небольшая доля врачей, считая, что 5АРИ предупреждают прогрессирование ДГПЖ, назначает препараты этой группы.

Консервативная терапия в отмеченном аспекте может быть довольно спорной. Но новейшее исследование Lin W. et al. на основе изучения историй болезни более чем 22 000 пациентов показало, что в долгосрочной перспективе у пациентов с увеличением простаты и максимальной скоростью потока мочи менее 15 мл/с терапия ингибиторами 5- α -редуктазы откладывает время проведения операции более чем

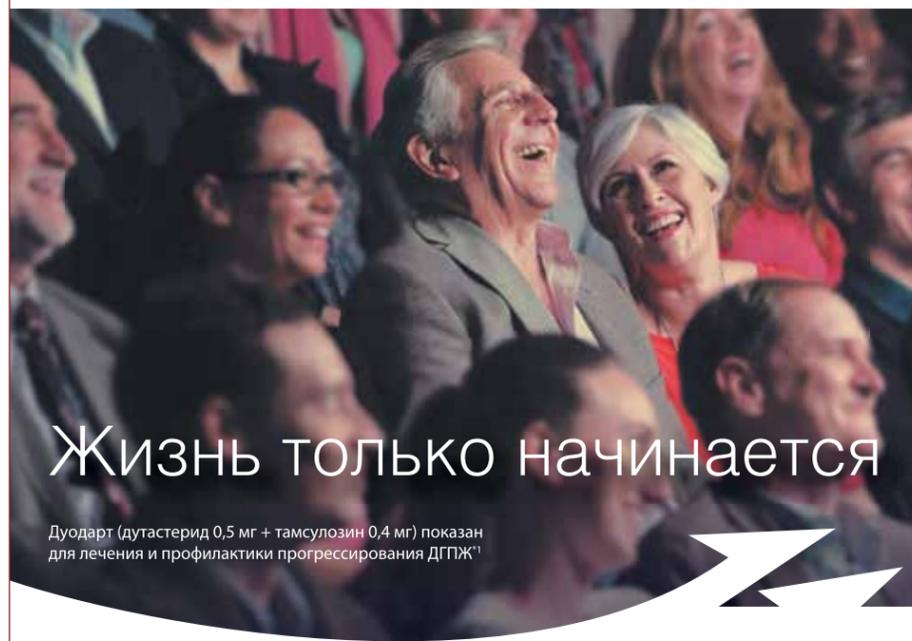
на 8 мес [6]. И при этом наибольшая продолжительность комбинированной терапии, а также наличие ее модификации наблюдаются в том случае, если пациент проходит лечение у уролога. Если же пациента лечит терапевт, то с наибольшей вероятностью после α -блокаторов пациенту не будет назначено больше ничего, и следующим шагом станет только операция [7].

Приведенные данные опубликованы в текущем году и стали предметом для отдельного разговора о проблеме адекватного лечения и взаимодействия врача с пациентом, на которое, как показал опрос EAU, у половины врачей нет времени [8].

Список литературы находится в редакции.

КОГДА К ВАМ ПРИХОДИТ ПАЦИЕНТ С РИСКОМ ПРОГРЕССИИ ДГПЖ, НАЧНИТЕ С ПРЕПАРАТА

ДУОДАРТ®
(дутастерид/тамсулозин) капсулы



Дуодарт (дутастерид 0,5 мг + тамсулозин 0,4 мг) показан для лечения и профилактики прогрессирования ДГПЖ¹⁾

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ДУОДАРТ
Регистрационный номер: ЛП-002650. Торговое наименование препарата: Дуодарт. Международное непатентованное название (МНН): дутастерид + тамсулозин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Показания к применению: лечение и профилактика прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Противопоказания: повышенная чувствительность к дутастериду, другим ингибиторам 5- α -редуктазы, тамсулозину или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе). Выраженная печеночная недостаточность. Возраст до 18 лет. Применение препарата противопоказано женщинам и детям. С осторожностью: Хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 10 мл/мин, артериальная гипотензия, запланированная операция по поводу катаракты, при совместном применении с мощными или умеренно активными ингибиторами фермента СУР3А4 (кетоконазол, варфарином, дигоксином и колестираманом у человека каких-либо клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий не отмечалось. Тамсулозин: имеется теоретический риск усиления гипотензивного эффекта при применении тамсулозина совместно с препаратами, способными снижать артериальное давление, включая анестетики, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и другие α 1-адренорецепторы. Не следует применять препарат Дуодарт в комбинации с другими α 1-адренорецепторами. Особые указания: у пациентов необходимо проводить пальцевое ректальное исследование и другие методы диагностики рака предстательной железы до начала лечения препаратом Дуодарт и периодически повторять их в процессе лечения для исключения развития РГЖ. Форма выпуска, условия выписки: капсулы с модифицированным высвобождением, 0,5 мг + 0,4 мг. По 30, 90 капсул во флаконе из полиэтилена высокой плотности, отпускается по рецепту. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

¹⁾ ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы. 1. Инструкция по применению препарата Дуодарт
Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГласоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3, либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте: ru.safety@gsk.com, RUJPharma001317/09/03/17

БОЛЬШЕ ИНФОРМАЦИИ НА: www.doctorgsk.ru



Лучшее EAU

EAU — с почвой под ногами



Арнольф Штенцль/Dr. Arnulf Stenzl,

Председатель научного отделения Конгресса EAU17 London/Chairman of the Scientific Congress Office – EAU17 London

Что «уезжать с собой»? Arnulf Stenzl, ответственный за научную программу Ежегодного конгресса EAU, рассказал УС о темах и сообщениях, которые не должны остаться без внимания специалистов.

– **Чем Вам запомнится конгресс?**
– В этом году большая часть научных дискуссий посвящена технологическим вопросам — возможностям визуализации и абляции.

Результаты исследования К. Роуборна (К. Roehrborn), представленные в качестве Late-breaking news, должны придать уверенности врачам и успокоить пациентов, переживающих относительно эректильной функции при консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Говоря о новых возможностях визуализации, мы отмечаем увеличение точности и безопасности биопсии ПЖ. Обратите внимание: ранее не более 30% пациентов были биопсированы точно в опухоль, сейчас же — до 2/3, и это огромное достижение! С появлением возможностей визуализации роль рандомной биопсии становится все менее значимой — и это было ключевой мыслью многих дискуссий.

Что касается распространенного рака предстательной железы (РПЖ), то сейчас наблюдается тенденция перехода некоторых препаратов на более ранние стадии лечения. Например, энзалутамид смещается на этап применения при гормонально-чувствительном РПЖ.

Меняется отношение к иммунотерапии. Если ранее она рассматривалась с некоторой настороженностью и опасением, что это «надувательство», то сейчас мы совершенно точно говорим о том, что одни пациенты, которые не подходят для проведения химиотерапии на основе цисплатина, будут иметь преимущества при применении иммунотерапии, а другие — совершенно точно будут выигрывать за счет снижения токсичности.

Резекция en block приобретает «почву под ногами». Действительно, требуется определенное техническое оснащение. Однако совершенно точно в ряде случаев опухоль надо удалять, не разрывая ее на части.

Развиваются новые идеи в отношении биомаркеров. Но пока все подобные работы сугубо научные, еще нет ничего,

что реально может войти в широкую клиническую практику.

– **Какова роль онкопатологии и взаимодействия урологов с морфологами или патанатомами?**

– Нельзя сказать, что на конгрессе много внимания уделено онкопатологии. Однако это не означает, что нас не интересует морфологическая оценка опухолей.

При организации конгресса мы больше внимания уделили генетическому анализу. Понятно, что он дорог и не всегда доступен. Но именно данные генетиков дают принципиально новые возможности. Например, в текущем году активно обсуждалось, что рак мочевого пузыря (РМП) может отвечать на блокирование андрогенных рецепторов. Получается, что мы наблюдаем зарождение новых клинических идей: видим клетки, которые ведут себя так, словно они принадлежат другому органу. Это действительно может изменить протоколы лечения.

Развитие получает такое направление, как культивирование опухолевых клеток для изучения влияния лекарств на них прежде, чем они будут применены для лечения пациента.

Урологи должны работать в тесной связке как с патологами, так и с генетиками. Например, при наличии криброзных клеток РПЖ онкоуролог должен задуматься о необходимости проведения генетического анализа. Аналогично, при наличии семейной истории РПЖ или рака молочной железы, например.

– **Для чего приезжать на EAU-2018?**

– В первую очередь, мы ожидаем новых данных и активного обсуждения по вопросам применения иммунотерапии. Также ожидается активная дискуссия по вопросам визуализации (в том числе применения простат-специфического мембранного антигена, PSMA). Продолжится развитие уже заявленных направлений — изучение опухоли in vitro и при ксенотрансплантации, оценка маркеров и данных генетического анализа. Что касается фармакологии, то здесь возможно появление новых препаратов для лечения пациентов с костными метастазами.

О лучших работах, перспективных темах и о тех, кто получил признание EAU, — в интервью с экспертом, определяющим научную программу крупнейшего урологического конгресса.

Сиалис® 5 мг

5 ПРИЧИН, ЧТОБЫ ПАЦИЕНТ ДОВЕРЯЛ ИМЕННО ВАМ

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

Сиалис® 5 мг – одно решение двух проблем

www.ochenprosto.ru

Тел: +7 495 258 5001. Факс: +7 495 258 5005. metro@lilly.ru

000 «Лилли Фарма» 103317 Москва, Протоколная наб., д. 10

Lilly

УРО-РМ-2623-2017-02-14

На правах рекламы

Признание без поддержки

eau European Association of Urology

www.uroweb.org



Ежегодно EAU отмечает лучшие работы, публикации и сообщения каждой постерной сессии.

«Доктора, отмеченные как призеры в онкологической и неонкологической части, получают небольшое вознаграждение и возможность опубликовать свои данные в журнале *European Urology*», — рассказывает Arnulf Stenzl.

ОНКОЛОГИЯ



Пациент для химиотерапии

Роланд Сейлер

Почему при РМП неoadъювантная химиотерапия не всегда демонстрирует должный эффект? «Все просто — опухоли разнородны», — говорит Roland Seiler (Роланд Сейлер) из Университета провинции Британская Колумбия (University of British Columbia) в Ванкувере, Канада.

Roland Seiler et al. провели работу по молекулярному типированию мышечно-инвазивных опухолей мочевого пузыря (МИРМП). Ученые разработали единый классификатор, позволяющий предсказать эффективность неoadъювантной химиотерапии на основе цисплатина (Abstr 901).

Исследователи разделили опухоли на 4 подтипа: с низким содержанием клаудина (клаудин-трансмембранный белок, компонент плотных контактов — прим. авт.), базальный, люминальный инфильтрирующий и люминальный.

Всего в исследование было включено около 700 пациентов, половина из которых получала химиотерапию. При сравнении с группой контроля оказалось, что у пациентов с люминальным подтипом проведение неoadъювантной химиотерапии необоснованно. Так, общая выживаемость при таком подтипе МИРМП была максимальной и не зависела от химиотерапии.

Опухоли с низким содержанием клаудина и люминальные инфильтрирующие опухоли продемонстрировали высокую частоту рецидивирования и слабый ответ на неoadъювантную химиотерапию. Авторы предполагают, что эти пациенты должны быть включены в протоколы альтернативных вариантов лечения, таких как иммунотерапия.

Общая выживаемость пациентов с базальными опухолями оказалась значительно выше в группе, получающей неoadъювантную химиотерапию, по сравнению с пациентами, которым выполнялось только хирургическое лечение.

Авторы считают, что после апробации метод может быть перспективен в разработке индивидуальных терапевтических тактик в отношении пациентов с МИРМП. «Эти данные позволяют выделить пациентов, которые получат преимущество от столь токсичного лечения», — говорит автор исследования.



Рак in vivo

Проф. Йенс Бедке

Проф. Бедке с соавторами (prof. Dr. J. P. Bedke et al.) применили метод ксенотрансплантации опухоли и изучения молекулярного профиля клеток для оценки перспектив терапевтического воздействия лекарственными препаратами на почечно-клеточный рак (ПКР). ПКР характеризуется значительной гетерогенностью, что и может стать причиной недостаточной эффективности лечения или резистентности к терапии.

Предложенная схема не нова и позволяет в достаточно короткие сроки (от 2 до 4 недель) спрогнозировать ответ опухоли на лечение как стандартными препаратами, так и иммунологическими. Трансплантируя клетки из различных участков опухоли, а также из метастатических очагов, ученые стремились глубже понять связь между гетерогенностью клеток внутри одной опухоли, различиями между опухолями и ответом на терапию.

Образцы первичных и метастатических почечно-клеточных карцином, полученные от пациентов в течение 24 ч, трансплантировались иммунотолерантным мышам. Первоначальное приживление трансплантата опухоли контролировалось в течение 4 мес. Затем были изучены гистологические срезы трансплантатов, успешно прижившихся в организме мыши, и проведено сравнение между опухолью пациента и животного.

На стабильно развивающихся ксенотрансплантатах ученые проверили чувствительность к препаратам стандартной терапии — сунитинибу, сорафенибу, бевацизумабу и эверолимусу. Также они проанализировали глобальную экспрессию генов с использованием панелей для микроматричного анализа Affymetrix и вариации нуклеотидных последовательностей с использованием панели Illumina TruSeq Amplicon.

Оказалось, что ответ на терапию у клеток, полученных из одной опухоли, различен. Эта находка — предмет для дальнейших научных работ, которые, как надеются ученые, помогут решить вопрос фармакорезистентности ПКР. В результате данного исследования разработан ряд моделей ксенотрансплантатов ПКР, которые могут быть использованы для дальнейших исследований патофизиологии заболевания, внедрения в клиническую практику и доклинических испытаний новых лекарственных препаратов.



Трейсеры без преимуществ

Никола Фоссати

Nicola Fossati (Никола Фоссати) из Миланского университета Vita-Salute San Raffaele представил результаты международного многоцентрового исследования по сравнению различных трейсеров для выявления метастазов РПЖ в лимфатические узлы (ЛУ) (Abstr 869).

В исследование были включены 266 пациентов с ограниченным метастазом в единичный ЛУ. Всем пациентам диагностировался на основании позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с использованием либо 11С-холина, либо 68Ga-PSMA. В ходе исследования оценивались: достоверность методов визуализации; соответствие между локализацией пораженных ЛУ по данным ПЭТ/КТ и их реальным расположением, устанавливаемым в ходе операции; биохимический ответ, определяемый как уровень ПСА $\leq 0,2$ нг/мл через 1 мес после проведения спасительной лимфодиссекции.

Сравнение клинических и патоморфологических данных продемонстрировало примерно одинаковую диагностическую точность визуализации для обоих фармацевтических препаратов. Соответствие ПЭТ/КТ-картины расположения пораженных ЛУ картине, наблюдаемой при операции, также было приблизительно одинаковым в обеих группах.

При окончательном анализе у четверти пациентов из обеих групп патологические данные были отрицательными, в то время как у 92 (47%) и 20 (30%) пациентов из групп 11С-холина и 68Ga-PSMA обнаружено ≥ 2 метастатических узлов. У 93 (47%) пациентов из группы с использованием 11С-холина и у 23 (32%) пациентов из группы с использованием 68Ga-PSMA обнаружены метастатические очаги вне локализации, визуализируемые при помощи ПЭТ/КТ, что в целом свидетельствует о недостаточной точности диагностики.

В ходе исследования не обнаружено явных преимуществ использования того или иного диагностического препарата. Исключение составляют случаи с низким уровнем ПСА в сыворотке крови, когда большую диагностическую эффективность демонстрирует 68Ga-PSMA.



НЕ ОНКОЛОГИЯ



Кровь под сомнением

Ганс Лангенгуйсен

Г. Лангенгуйсен с соавторами (dr. H. Langenhuisen et al.) сравнили результаты лечения первичного альдостеронизма, выявленного при помощи КТ или лабораторным методом — при взятии крови из надпочечниковой вены (Abstr 317).

Пациенты с альдостеронизмом рандомизированы в 2 группы — выполнение КТ или лабораторной диагностики с последующим выполнением адреналэктомии (при выявлении аденомы) или лекарственной терапии (при выявлении надпочечниковой гиперплазии).

Первой конечной точкой была оценка интенсивности медикаментозного лечения, требующейся для поддержания целевого артериального давления через год после начала наблюдения.

Вторичные конечные точки включали биохимические показатели у пациентов, которым была выполнена адреналэктомия, а также качество жизни, затраты на лечение и побочные эффекты.

В протокол были включены 200 пациентов, проходивших лечение в период с 2010-го по 2013-й год. Одной половине пациентов диагноз поставлен на основании КТ, другой половине — по исследованию крови. В каждой группе одной половине пациентов выполнена адреналэктомия, другой половине — назначена терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов.

Достоверных различий в интенсивности лечения антигипертензивными препаратами, необходимыми для контроля артериального давления,

между группами не было. При оценке результатов различий в качестве жизни также не прослеживалось.

Биохимическая ремиссия зафиксирована у 37 (80%) пациентов, перенесших адреналэктомию, после КТ-диагностики, и у 41 (89%) пациента с диагнозом, поставленным на основании лабораторных методов с последующим хирургическим лечением альдостеронизма.

Схожие данные получены и в отношении экономической выгоды терапии: вероятность того, что лабораторная диагностика по сравнению с КТ обеспечит экономически более эффективное использование медико-санитарных ресурсов при диагностике первичного альдостеронизма, оказалась крайне низкой. Более того, как отметили авторы исследования, при нынешних лабораторных возможностях затраты на проведение анализа крови из вен надпочечников гораздо более существенные.

Авторы не выявили различий и при оценке осложнений и побочных явлений между исследуемыми группами.

Резюмируя, исследователи отмечают: интенсивность лечения одинакова вне зависимости от метода диагностики. Кроме того, стоимость выполнения лабораторной диагностики значительно выше, и это ставит под сомнение действующие на сегодня рекомендации по проведению исследования крови из вен надпочечников для всех пациентов с первичным альдостеронизмом.



Умный скрининг

Маркус М. Илг

Причина отсутствия эффективной терапии для пациентов с болезнью Пейрони — это невозможность быстро и недорого оценить потенциал лекарств, обладающих антимиофибробластической активностью, считают М.М. Илг с соавторами (M.M. Ilg et al.).

Ученые представили метод скрининга высокой производительности для выявления соединений с антимиофибробластной активностью в клетках, полученных из белочной оболочки пещеристых тел полового члена. Они оценили 22 молекулы, одобренные Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA, Food and Drug Administration). Выяснилось, что 5 препаратов уже могут быть использованы для лечения болезни Пейрони.

Возможно, что для лечения болезни Пейрони не придется «изобретать велосипед», считают авторы работы. По их мнению, важно внимательнее изучить уже имеющиеся препараты — среди них точно имеются те, которые могут помочь при данном заболевании. И об этом научное сообщество может даже не подозревать.



BEST POSTERS

Авторы постеров, отмеченных EAU знаком «Best», не получают ни денег, ни привилегий. «По сути, мы не уделяем этим специалистам серьезного внимания, — признался Arnulf Stenzl. — Но мы ведь и не в детском саду! Мы ведь и не обязаны брать каждого за руку и вести к успеху».

По словам Arnulf Stenzl, ученый самостоятельно должен двигаться дальше, заявляя о своей работе и научных интересах, а возможно, и привлекая фандрайзинг. «Лично я не настолько умный, чтобы учить ученых, поэтому победители должны двигаться дальше самостоятельно», — замечает он.

«Урология сегодня» рассказывает о лучших постерах, представленных российскими учеными.

Все для сохранения почки



Сергей Александрович Рева

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

Органосохраняющее хирургическое лечение в настоящее время считается стандартным вмешательством в лечении небольших (менее 4 см и в отдельных случаях — 4–7 см) опухолей почек. Тем не менее на сегодняшний день недостаточно данных об объеме паренхимы, функционирующей после различных методов лечения. Мы сравнили результаты выполнения 2 вариантов резекции почки (с ушиванием и без ушивания паренхимы ложа резекции) и радиочастотной абляции (РЧА).

По элективным показаниям (односторонняя опухоль при обеих нормально функционирующих почках) 136 пациентам было проведено минимально инвазивное орган-сохраняющее лечение с января 2015-го по май 2016-го года:

100 (73,5 %) пациентам — лапароскопическая резекция почки (ЛРП), в том числе 30 (22,1 %) — с ушиванием паренхимы с использованием шовного материала Викрил 0 и/или 2/0; 70 (51,5 %) — без ушивания, с достижением гемостаза коагулирующей кровотокающей поверхностью биполярным инструментом и последующим покрытием клеевой композицией Evisel. Остальным 36 (26,4 %) пациентам выполнена лапароскопическая РЧА с использованием зонда для радиочастотной абляции RITA™ (Angiodynamics®), Latham, NY, USA).

Оценка общего и функционирующего объема паренхимы выполнялась с помощью КТ через 3 дня, 3 и 6 мес после операции. Кроме того, функция почек оценивалась определением изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Предоперационные показатели (СКФ, объем опухолевой ткани, сумма баллов по шкале R. E. N. A. L. nephrometry) не различались между группами пациентов, которым выполнена резекция почки.

В группе РЧА предоперационный балл R. E. N. A. L. score был ниже — 5,1, по сравнению с 5,6 при ЛРП с ушиванием паренхимы и 5,8 баллов без ушивания. Частота положительного хирургического края (ПХК) не различалась между подходами с резекцией опухоли — 10% при ушивании паренхимы и 7,8% без него ($p = 0,4$). Частота развития хронической болезни почек (ХБП) III степени не различалась между всеми тремя видами лечения ($p = 0,3$).

Вид резекции почки не влиял на изменение послеоперационного объема паренхимы: — 23,5 см³ и — 27,3 см³ соответственно, с реноррафией и без ($p > 0,05$).

Сравнение объема перфузируемой паренхимы показало достоверно ее более значимое уменьшение (— 30,1 см³) по сравнению с техниками резекции (— 14,8 см³ без ушивания паренхимы и — 16,4 см³ с ушиванием, $p < 0,05$ при сравнении между РЧА и ЛРП); при этом средний объем опухоли при РЧА (15,5 см³) значительно меньше неперфузируемой зоны.

Тем не менее эти показатели не коррелировали со снижением почечной функции, определяемой через 3 дня после интервенции: СКФ одинаково снизилась при обоих видах ЛРП (с 74,8 до 73,2 мл/мин и с 84,0 до 81,7 мл/мин при резекции и без нее соответственно, — 2,3 и — 1,6 мл/мин) и РЧА (с 72,5 до 66,5 мл/мин, — 6,0 мл/мин) ($p = 0,15$). В то же время отсроченная оценка почечной функции показала снижение СКФ через 6 мес после РЧА (— 4,3 мл/мин) и ЛРП с ушиванием паренхимы (— 5,1 мл/мин), в отличие от резекции почки без ушивания паренхимы (повышение СКФ по сравнению с 3-дневным показателем + 1,8 мл/мин).

Результаты исследования приводят к двум важным выводам: 1-й — зона термического воздействия на паренхиму может быть больше, чем зона абляции; 2-й — безышемическая ЛРП без ушивания паренхимы приводит к менее значимому снижению почечной функции по сравнению с РЧА и ЛРП с ушиванием паренхимы. В клинической практике это может иметь значение в выборе метода лечения при абсолютных показаниях к нефронсбережению (например, у пациентов с опухолью единственной почки).

Ботокс для мужчин



Виктория Валерьевна Ромих

Врач-уролог, руководитель отдела нейроурологии и уродинамики ФГБУ «НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

По-прежнему не теряет своей актуальности ботулинотерапия, которая сохраняет позицию центрального метода нейроурологической реабилитации.

Возможности этого направления еще до конца не раскрыты. Введение ботулинотоксина (БТ) позволяет корректировать спровоцированные нейропатией нарушения функции нижних мочевых путей. Важная роль принадлежит этому направлению и при лечении так называемых «идиопатических»

нарушений накопления — overactive bladder (OAB)/гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

Для лечения этого состояния в большинстве стран в 1-й линии применяются пероральные медикаментозные средства. Последние данные, также представленные на конгрессе, заставили урологическую общественность задуматься о безопасности некоторых из традиционных «таблеток», применяющихся в постоянном многолетнем режиме.

Так на «ясном небе» эффективного применения антимускаринов появились первые тучи сомнения в их безопасности. Широко обсуждаются данные о развитии деменции при длительном применении оксибутинина пациентами старше 65 лет. Поэтому сейчас геронтологи не рекомендуют назначать антимускарины в старшей возрастной группе.

В связи с этим метод ботулинотерапии актуализирован и при идиопатическом ГМП, что, кстати, и было первым зарегистрированным в урологии показанием.

В отношении применения БТ при нейрогенных нарушениях остается целый ряд дискуссионных вопросов, связанных с неоднородностью и многообразием симптомов, а также с их сочетанием у одного и того же пациента. Часто имеет-

ся не только гиперактивность мышцы, но и функциональная обструкция, связанная с гипертонусом мышечных структур тазового дна. Акцентированность современной урологии на ощущении и субъективной оценке динамики состояния самими пациентами предполагает анализ и контроль за этими изменениями в процессе лечения. В работе, представленной российскими специалистами, не только проведен анализ с объективных позиций уродинамического исследования, но и прослежена динамика субъективной оценки половой функции в группе мужчин с различными нейрогенными нарушениями функции нижних мочевых путей до и после ботулинотерапии.

Так как половая функция — одна из важнейших составных частей психоэмоционального состояния, то в исследовании она оценивалась дифференцированно, по 6 доменам. Введение БТ выполнялось не только в детрузор, но и в сфинктерную зону, что позволяло положительно влиять на уродинамические показатели фазы накопления при сохранности фазы опорожнения и улучшать половую функцию, что значимо в «ментальном» и «эякуляторном» доменах. В общем, качество половой функции — это комбинация многих факторов, вносящих вклад в психоэмоциональное состояние мужчины, где качество функции мочевой системы играет не последнюю роль.

TEVA

За дополнительной информацией о препаратах обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35; тел.: +7 (495) 644 22 34 (35). DYNF-RU-00032-PHARM-DOK.

ДИНАМИКО ФОРВАРД. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название: ДИНАМИКО ФОРВАРД. МНН: силденафил. Лекарственная форма: пленки, диспергируемые в полости рта. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции — ФДЭ5-ингибитор. Показания к применению: Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания (Полная информация — см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата; при постоянном или с перерывами применении донаторов оксида азота, органических нитратов или нитратов в любых лекарственных формах; пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна (например, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность); перенесенные в течение последних шести месяцев нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда; одновременный прием ритонавира; хроническая почечная недостаточность тяжелой степени; наследственные дегенеративные заболевания сетчатки; артериальная гипотензия; не рекомендуется применять одновременно с другими средствами для лечения нарушений эрекции; не предназначен для применения у женщин и детей до 18 лет. Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): Внутрь, примерно за 1 час до планируемой сексуальной активности. По 50 мг 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): головная боль, головокружение, «приливы», затуманивание зрения, нарушение зрения, цианопсия, заложенность носа, тошнота, диспепсия, боль в спине. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска: По рецепту. Регистрационный номер: ЛП-003518. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. 1. Пленка растворяется на языке приблизительно в течение 60 секунд. Data on file («A Clinical study in healthy male volunteers to evaluate buccal absorption of Please Orally Soluble Film 50 mg (Sildenafil)», Protocol Number CTC-CDF-003 Ver.1.5). Имеется в виду исключительно процесс растворения пленки, помещенной на язык. 2. Инструкция по медицинскому применению ДИНАМИКО ФОРВАРД.

Реклама

СЕКС БЕЗ ВОДЫ

ПЛЁНКА

для лечения эректильной дисфункции.

Быстро растворяется на языке¹ и не требует запивания.²

Подробности на
HAPPYEND.RU



Альфа-блокаторы, ключ к эффективности

Даже при точном и скрупулезном следовании мировым стандартам и рекомендациям каждый третий пациент с симптомами нижних мочевых путей/доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ) не удовлетворен результатами лечения. Как увеличить эффективность 1-й линии и выделить пациентов, для которых она окажется наиболее действенной? Об этом — в материале УС по актуальным публикациям и данным Ежегодного конгресса Европейской ассоциации урологов (EAU).



Александр Викторович Говоров
Д.м.н., кафедра урологии МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, член президиума Европейского общества онкоурологов (ESOU)



Валентин Александрович Рубанов
Уролог, эндоуролог, руководитель Центра нейроурологии сети клиник European Medical Centre (EMC)

Альфа-блокаторы — препараты 1-го выбора при СНМП/ДГПЖ. Это бесспорно. Однако в клинической практике не все пациенты отмечают улучшение симптомов. Например, в исследовании ComBAT почти у половины мужчин при приеме тамсулозина изменения по IPSS не превысили 25% [1]. Довольно часто урологи не наблюдают и значимого изменения показателя Qmax.

Почему так происходит? Мировые лидеры в области урологии предлагают обратить внимание на инфравезикальный рост предстательной железы (ПЖ) и индекс инфравезикальной обструкции (ИИВО), а также возможность сочетать альфа-блокаторы с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5).

Инфравезикальный рост предстательной железы

Эффективность альфа-блокаторов зависит от внутрипузырного роста ПЖ: чем выше данный показатель, тем ниже эффективность альфа-блокаторов.

Эффективность альфа-блокаторов зависит в том числе и от внутрипузырного роста ПЖ. Поэтому выделять пациентов, для которых медикаментозное лечение будет неэффективным, можно по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Такое предложение озвучил на Ежегодном конгрессе EAU Клаус Роуборн (Claus Roehrborn).

Впрочем, не он первый. Многие ученые говорят о том, что прогностическим маркером эффективности альфа-блокаторов может быть внутрипузырный рост ПЖ (ВРПЖ, Intravesical Protrusion

Parameter, IPP). Он определяется при транс-абдоминальном УЗИ как расстояние от наивысшей точки средней доли ПЖ до теоретически выделяемой линии шейки мочевого пузыря (МП) [2–4].

Доктор К. Foo (Кеонг Фу), вводя в практику данный параметр, выделил 3 степени: Grade I — < 5 мм, Grade II — 5–10 мм, Grade III — > 10 мм.

Он же показал, что ВРПЖ коррелирует с ИВО. Так, мужчины с ВРПЖ I и II степени в среднем (70%) не имеют ИВО; в случае Qmax > 10 и объема остаточной мочи (PVR) < 100 мл доля таких пациентов составляет 94%. В случае же ВРПЖ III степени в среднем ИВО присутствует у 97%, исключая тех, у кого Qmax > 10 и PVR < 100 мл [5].

«В сравнении с другими диагностическими возможностями, определение ВРПЖ простое и доступное, — отмечает доктор К. Foo, говоря о роли обсуждаемого параметра в практике уролога. — Это исследование может быть прекрасным дополнением перед выполнением уродинамических исследований» [6].

Однако в актуальных рекомендациях EAU данный параметр пока обсуждается в контексте выбора хирургического метода лечения и при назначении иФДЭ-5. «Я ставлю вопрос о том, что имеющиеся научные данные могут быть основанием для проведения УЗИ перед выбором любого метода

лечения, в том числе консервативной терапии», — говорит Claus Roehrborn в лекции от Американской ассоциации урологов (AUA), представленной на Ежегодном конгрессе EAU.

Какое значение имеет ВРПЖ при выборе консервативной терапии?

Cumpanas et al. (А. Кумпанас и коллеги) ретроспективно оценили эффективность применения тамсулозина в зависимости от ВРПЖ. Оказалось, что с увеличением степени ВРПЖ снижается эффективность тамсулозина, оцениваемая по таким параметрам, как изменение IPSS и Qmax [7].

А немногим более года назад опубликованы данные, согласно которым при применении дутастерида такие неблагоприятные исходы лечения, как необходимость проведения операции и острая задержка мочи, гораздо чаще встречаются в том случае, если ВРПЖ превышает 10 мм.

Так, 3-летняя кумулятивная частота эпизодов острой задержки мочи или операций по поводу ДГПЖ составила 9,9 против 71,5% в группах с низким и высоким ВРПЖ соответственно (p < 0,001). Интересно, что, несмотря на значительное уменьшение объема ПЖ на фоне применения дутастерида, не отмечено значительного изменения ВРПЖ [8].

«Оценка ВРПЖ перед назначением консервативной терапии может предупредить неэффек-

тивность медикаментозного лечения», — считает проф. Claus Roehrborn.

В текущем году Y. Matsukawa et al. (Ё. Матсукава и соавторы) опубликовали первое проспективное исследование, целью которого было изучение прогностических маркеров эффективности альфа-блокаторов. Более 100 пациентов в течение года ежедневно принимали силодозин (8 мг), который оказался неэффективным более чем для трети — IPSS и ИИВО улучшились менее чем на 25% [9].

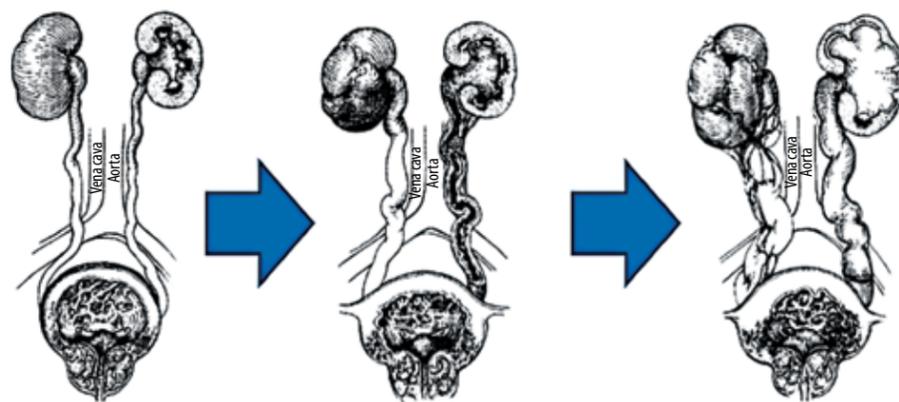
Но при мультивариантном анализе оказалось, что ВРПЖ — единственный фактор, связанный с улучшением IPSS и ИИВО. Важно отметить, что, как и в более ранних исследованиях, объем ПЖ, Qmax и уровень ПСА были негативными предикторами эффективности силодозина. Но именно выраженный ВРПЖ оказался более надежным фактором прогноза низкой эффективности силодозина при СНМП/ДГПЖ.

«Увеличение ВРПЖ более 11 мм может быть достоверным прогностическим фактором низкой эффективности силодозина у пациентов с СНМП/ДГПЖ», — заключают авторы исследования.

По единогласному мнению экспертов, использование ВРПЖ позволит персонализировать лечение альфа-блокаторами и сделать терапию 1-й линии более эффективной с клинической и экономической точек зрения.

Индекс обструкции

Эффективность консервативного лечения зависит от обструкции при исходном обследовании: максимальное уменьшение ИИВО отмечается при приеме силодозина.



Гипертрофия уретротригонального сфинктера вызывает функциональную обструкцию мочеточниково-пузырного соустья, приводящую к обратному давлению на почки и гидроуретеронефрозу

Затем остаточная моча вызывает дополнительное давление на уже гипертрофированный уретротригональный сфинктер, который увеличивает сопротивление потоку и вызывает прогрессирование гидроуретеронефроза

При декомпенсации уретротригонального сфинктера наблюдается пузырно-мочеточниковый рефлюкс и повышенное внутрипузырное давление перемещается непосредственно в почечную лоханку, что вызывает прогрессирование гидроуретеронефроза

Рис. 2. Мочевой пузырь реагирует на возрастающую рабочую нагрузку, проходя через последовательные фазы компенсации и, наконец, декомпенсацию.

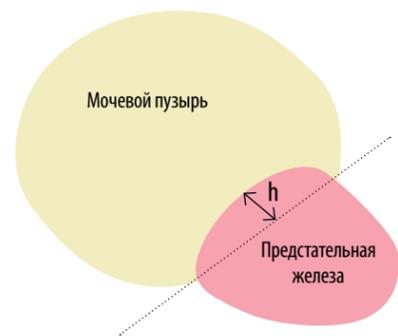


Рис. 1. Инфравезикальная протрузия (Intravesical Protrusion Parameter, IPP) определяется как расстояние от наивысшей точки протрузии до теоретически выделяемой линии основания МП. Выделяется 3 степени IPP: Grade I — < 5 мм, Grade II — 5–10 мм, Grade III — > 10 мм.

Индекс ИВО

Для диагностики доброкачественной обструкции ПЖ (ДОПЖ) требуется исследование «давление/поток», которое осуществлено в клинических исследованиях для всех существующих альфа-блокаторов. Получаемые при этом параметры — максимальная скорость потока (Qmax) и детрузорное давление при максимальном потоке (PdetQmax) — используются для вычисления ИИВО.

Индекс ИВО — цифровой показатель, выражающий соотношение между максимальной скоростью потока мочи (Qmax) и давлением детрузора (Pdet) во время мочеиспускания. Он служит расчетной величиной, которая комплексно описывает степень обструкции оттока мочи из МП (согласно данным Международного общества по недержанию мочи) и рассчитывается по формуле: $ИИВО = PdetQmax - (2 \times Qmax)$.

Значение индекса ИВО	Трактовка
> 40	Обструкция
> 20 — < 40	Промежуточное состояние
< 20	Отсутствие обструкции

Эффективность альфа-блокаторов зависит от реального наличия обструкции при исходном обследовании. При назначении и выборе альфа-блокаторов наибольшее значение имеет именно давление МП, а не скорость потока мочи. Такой вывод ученые сделали по результатам 1-го мета-анализа по влиянию альфа-блокаторов на ИИВО [12].

«Мочевой пузырь, подобно сердцу, представляет собой полый мышечный орган, который принимает жидкость и активно вытесняет ее, — отметил в своем выступлении на конгрессе EAU проф. Ferdinand Fusco (Фердинанд Фуско), автор упомянутой выше работы. — Как и сердце, он реагирует на возрастающую рабочую нагрузку, проходя через последовательные фазы компенсации и, наконец, декомпенсации».

При ИВО функция НМП уже находится в стадии компенсации, а наличие СНМП — и есть проявление ИВО. Но СНМП длительно проявляются во времени, и пациенты чаще просто адаптируются к ним, нежели обращаются с жалобами к специалистам. «Промедление чревато необратимыми последствиями», — говорит проф. F. Fusco.

Дело в том, что стенка МП сталкивается с повышенным механическим напряжением, что приводит к морфологическим и функциональным изменениям в эпителии, клетках гладкой мускулатуры, внеклеточном матриксе и нейронной сети. Проф. Vincenzo Mirone (Винченцо Мироне), характеризую эти изменения, отмечает: «Детрузор — невинная жертва ИВО» [13].

В итоге дезадаптация детрузора и приводит к СНМП. Именно это продемонстрировано

в мета-анализе F. Fusco et al., опубликованном в 2016 г.: альфа-блокаторы эффективны в том случае, если действительно имеется обструкция. При этом максимальное уменьшение ИИВО отмечается при приеме силодозина (рис. 3).

Безусловно, оценка ИИВО не может быть рутинной практикой. Но она должна быть проведена пациентам с выраженными СНМП, преимущественно на симптомы опорожнения, отмечают эксперты EAU. По мнению лидеров, это исследование необходимо пациентам, у которых функциональный объем МП менее 150 мл или ПVR превышает 300 мл.

Задавая вопрос о том, могут ли изменения детрузора быть обратимыми, эксперты обращаются к экспериментальным данным и новой публикации F. Fusco, в которой проведен обзор исследований с целью оценки и сравнения изменений уродинамических показателей у пациентов, перенесших эндоскопическую коррекцию гиперплазии ПЖ и принимавших альфа-адреноблокаторы (17 исследований — альфа-блокаторы, 26 — эндоскопические коррекции 1994–2013 гг.). Среди пациентов, принимавших альфа-блокаторы, силодозин продемонстрировал наиболее выраженный эффект снижения детрузорного давления, увеличения максимальной скорости потока мочи и снижения ИИВО наряду с некоторыми видами эндоскопической коррекции гиперплазии ПЖ [14].

«Мы можем говорить о том, что восстановление возможно даже на этапе декомпенсации», — заверяет F. Fusco, отмечая, однако, что пока еще не достигнут консенсус о дефиниции декомпенсации МП и точки невозврата, после которой восстановление функции МП уже невозможно.

Блокаторы с ингибиторами

Силодозин превзошел тадалафил. При недостаточной эффективности монотерапии препаратом силодозин возможно применение альфа-адреноблокатора в комбинации с иФДЭ-5.

С 2013 г. в Guidelines EAU отмечено, что иФДЭ-5 снижают выраженность умеренных и тяжелых СНМП как у мужчин с эректильной дисфункцией (ЭД), так и без нее. Данная рекомендация отмечена и в актуальных рекомендациях EAU (LE 1a, GR A).

Положительное влияние иФДЭ-5 показано в сравнении тамсулозина с тадалафилом, который так и остается единственным иФДЭ-5, разрешенным для применения при СНМП/ДГПЖ. До настоящего времени не было рандомизированных клинических исследований, сравнивающих другие альфа-блокаторы с тадалафилом.

Весной текущего года (русский вариант) M. Yoshida et al. (M. Ёсида и соавторы) опубликовали данные клинического исследования, сравнивающего эффективность силодозина и тадалафила. В нем среднее изменение IPSS по сравнению с исходным показателем в группе силодозина составило 10,1, в группе тадалафила — 8,0. Среднее изменение суммарного показателя OABSS за 8 нед составило 3 для силодозина и 2,2 для тадалафила.

То есть только при применении силодозина достигнуто минимальное клинически значимое изменение по отмеченному

параметру [10]. Что касается различий в улучшении каждой составляющей опросников IPSS и OABSS, то при применении силодозина отмечено более значимое улучшение по показателям ноктурии, ургентности и ощущения неполного опорожнения МП. Также силодозин, но не тадалафил, значительно улучшил максимальную и среднюю скорость потока мочи.

Современные рекомендации EAU также ставят вопрос о возможности применения

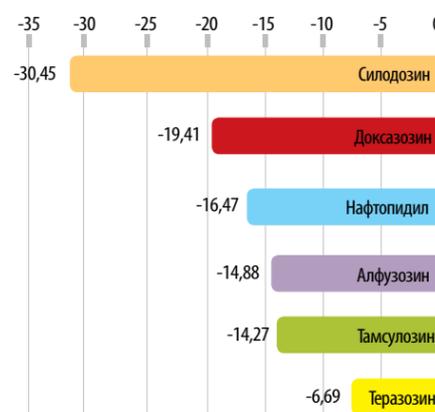


Рис. 3. Изменение индекса ИВО у пациентов с СНМП/ДГПЖ после приема альфа-блокаторов.

альфа-блокаторов совместно с иФДЭ-5. Исходя из теории патогенеза СНМП/ДГПЖ, комбинация препаратов двух групп возможна: ингибирование ФДЭ-5 приводит к накоплению циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных волокнах ПЖ и уретры, что и вызывает их релаксацию и приводит к облегчению симптомов.

В текущем году T. Yoshida (T. Ёсида) опубликовал первое исследование по сравнению эффективности комбинации силодозина (8 мг/сут) с тадалафилом (5 мг/сут) и монотерапией силодозином (8 мг). В исследовании проводился анализ побочных эффектов и улучшения симптомов НМП.

Оказалось, что при комбинированной терапии значительно снижается IPSS; кроме того, отмечено значительное снижение симптомов ургентности, увеличение скорости потока мочи и качества жизни по сравнению с монотерапией (-3,92 vs -1,24, -1,18 vs 0,10, and 1,09 vs -1,04 соответственно) при отсутствии статистически значимой разницы возникновения побочных эффектов. Авторы публикации считают, что комбинация альфа-адреноблокаторов и иФДЭ-5 показана для пациентов, у которых имеет место неэффективность монотерапии препаратом силодозин [11].

Кроме того, добавление иФДЭ-5 может давать пациентам дополнительный бонус — корректировать хроническую ишемию НМП, которая играет важную роль в патогенезе СНМП, особенно у пожилых пациентов.

Заключение

Новые данные пока не изменили клинические рекомендации по СНМП/ДГПЖ. Однако уже сейчас они могут быть применимы в клинической практике — для осознанного выбора терапии, а терапия должна быть осознанной и персонализированной. И результат должен удовлетворять.

Список литературы находится в редакции.

УРОРЕК

Силодозин 4мг; 8мг

Ноктурия
Частые позывы на мочеиспускание
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря

Качество жизни

ДЛЯ ИДЕАЛЬНОГО СЧЕТА в матче против ДГПЖ

Для пациентов с СНМП, вызванных ДГПЖ Урорек обеспечивает¹⁻⁶:

- быстрое разрешение наиболее мучительных СНМП и устойчивый эффект при лечении ДГПЖ
- высокую эффективность лечения ДГПЖ при минимальном числе СС осложнений

СНМП — симптомы нижних мочевыводящих путей; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; СС — сердечно-сосудистых ИВО — инфравезикальная обструкция

1. Tatemichi S, et al. Yakugaku Zasshi. 2006;126:209-216. 2. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology, 6th ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1995. 3. Data on file, Watson Laboratories, Inc. KMD-0005 Study Report. 4. Marks LS, Gitelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. J Urol. 2009;181:2634-2640. 5. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010; 9: 491-495. 6. Chapple CR. 25th EAU Congress, Barcelona 2010

Краткая инструкция
Урорек. Состав на одну капсулу: силодозин 4 мг или 8 мг. Показания к применению: лечение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Противопоказания к применению: гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость; дети до 18 лет; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность (недостаточно клинических данных). С осторожностью: при легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин). Не рекомендуется сочетание с другими альфа-адреноблокаторами из-за возможного потенцирования действия. Совместное применение ингибиторов изофермента СУР3А4 (кетоназол, кларитромицин, итраконазол, ритонавир) не рекомендуется, так как увеличивает концентрацию силодозина в плазме. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил) при совместном применении могут повышать риск развития головокружения. Гипотензивные препараты бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, препараты, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, диуретики при совместном применении усиливают ортостатическую гипотензию. Побочное действие: головокружение; синкопе; ортостатическая гипотензия; заложенность носа; ретроградная эякуляция; анкилопсия; интраоперационный синдром «дриллой» радужки во время операций по поводу катаракты. Условия отпуска из аптеки: по рецепту. Производится компанией Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.А. от имени Рекордати Илладиде И.Тд, по лицензии Киссей Фармасьютикал Ко. Лтд, Мацмото, Япония. Зарегистрировано МЗ РФ, РУ ЛСР-005971/10-250610. Более подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения

Организация, принимающая претензии:
ООО «Русфик», Россия 123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12.
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

RECORDATI GROUP

Операции на грани закона

Риск судебных разбирательств в работе врача-уролога довольно высок. Причем халатность или недостаток знаний не играют основной роли, а степень ответственности перед законом одинакова как для обычного врача, так и для специалиста экстра-класса. На Ежегодном конгрессе Европейской ассоциации урологов (EAU) состоялась уникальная дискуссия, призванная раскрыть суть рекомендаций без скуки — в свете судебного процесса.

Клинические случаи по лечению опухолей почки представляли мировые лидеры отрасли: Аксель Бекс [A. Vex, Amsterdam (NL)], Карим Бенсала (С.К. Bensalah), Ренне [Rennes (FR)] и В.Б. Матвеев (Россия). Сторону пациента и его семью принял Б. Ли (B. Leigh) — юрист, постоянно защищающий врачей.

Практика показывает, что вне зависимости от медицинской специализации небольшая часть исков доходит до суда, а еще меньшая — решается в пользу истца. В 2012 г. Американская медицинская ассоциация (American Medical Association) сообщила, что 64% всех исков в отношении ненадлежащего оказания медицинской помощи сняты, отозваны или отклонены [1]. По факту всего

3,5% урологических исков привели к выплате возмещения истцу [2].

Однако подобные данные не включают репутационные и эмоциональные последствия судебных тяжб. Более того, даже положительный судебный опыт изменяет повседневную практику — и не всегда в лучшую сторону.

Проведенная секция отнюдь не призвана поставить к барьеру врача и пациента. «Это всего лишь способ актуализировать сухие данные и рекомендации», — прокомментировал В.Б. Матвеев.

Тем не менее вопрос отношений врача и пациента не праздный. Порой эмоциональные и репутационные последствия тяжелее

финансовых. Интересно, что в районах с «напряженной» юридической обстановкой врачи приспосабливаются: как отметили Benjamin A. Sherer и Christopher L. Coogan, врачи назначают большее количество исследований [26]. И нет данных, что дополнительные исследования улучшают исход заболевания. Но, по крайней мере, напряженность отношений между врачом и пациентом снижается.

Интерпретация

Как показала дискуссия, врач и юрист одни и те же данные трактуют по-разному. Более того, из всего многообразия литературы каждый выбирает те, которые подходят для защиты определенной точки зрения. Кроме того, при обсуждении риска осложнений,

составляющих 1 и 6%, врач рассматривал обе цифры как небольшие в сравнении со 100%. Юрист же заметил, что на самом деле риски увеличились в несколько раз: ведь надо сравнивать не со 100%, а с рисками, налагаемыми альтернативными вмешательствами. Другим камнем преткновения стала релевантность статей. Если врач может откинуть данные некоторых статей, ссылаясь на неточности и неидеальную методологию, то юристу важнее то, что статья опубликована в уважаемом научном рецензируемом журнале, и в этом случае доказать неприменимость ее результатов в клинической практике будет непросто.

Подготовили Анна Петренко и Алла Солодова

Некорректная диагностика

Согласно данным National Practitioner Data Bank и крупнейшей Нью-Йоркской страховой компании Medical Liability Mutual Insurance Company, диагностические ошибки составляют 15–29% всех исков и признаются самыми проблематичными [3–5].

Пациент № 1		
МЕДИЦИНСКАЯ КАРТОЧКА ПАЦИЕНТА		
No		
1.	Новообразование 3 см у мужчины 70 лет	Активен, в целом здоров, играет в гольф, выкуривает 5 сигарет в день На ультразвуковом исследовании (УЗИ) по поводу микроскопической гематурии в правой почке выявлена опухоль d = 4 см. Артериальное давление 150/85, протеинурии нет, креатинин 99, проба Реберга–Тареева (eGFR) 75
2.	Уролог предлагает частичную нефрэктомия	
3.	День 0 — резекция	
4.	День 2-й — боль в груди	
5.	День 3-й — подтвержден инфаркт миокарда	
6.	День 3-й — коронарное стентирование	Без антикоагуляции, поскольку есть риск кровотечения
7.	День 10-й — выписан из больницы	
8.	День 22-й — гистология — доброкачественная опухоль	Пациент обратился к адвокату: «Я прошел курс лечения и перенес инфаркт из-за доброкачественной опухоли»

А. Вех начал свое выступление с вопроса о том, позволила бы визуализация уточнить диагноз. Согласно данным, представленным в литературе, подобные методы исследования пока не способны предоставить надежные данные по гистологической дифференциации различных опухолей почек, за исключением ангиомиолипомы.

Новообразование не было похоже на ангиомиолипому. А в обновленных рекомендациях EAU по почечно-клеточному раку (ПКР) сказано: «Проведение чрескожной биопсии опухоли почки /.../ рассматривается для пациентов-кандидатов с целью активного наблюдения за малыми опухолями для того, чтобы получить гистологические данные перед аблятивным лечением /.../, и в случаях метастатического заболевания, когда данные биопсии могут повлиять на выбор лечения».

Ссылаясь на данные рекомендаций, эксперт отметил, что чувствительность и специфичность core-биопсии для диагностики злокачественности новообразования — 99,1 и 99,7% соответственно. Однако результаты почти каждой 4-й core-биопсии (от 0 до 22,6% по мета-анализам) не диагностические. А. Вех также сослался и на статью Prince J. et al., по данным которой почти у каждого 5-го пациента с новообразованием ≤ 4 см результаты биопсии недиагностические [6].

Доктор критично отнесся к мета-анализу Marconi et al., в котором показана высокая диагностическая точность чрескожной биопсии [7]: «Будучи соавтором данной публикации, хочу обратить внимание, что данные мета-анализов всегда имеют недостатки, в частности, отсутствие группы сравнения,

различная стратегия лечения и методология исследования. Так, в данный анализ включены работы, в которых после биопсии опухоли не удалены, а также протоколы, в которых из анализа исключаются опухоли, трудно поддающиеся биопсии».

По мнению А. Вех, выводы этого мета-анализа могут быть искажены еще и ввиду отсутствия данных о соответствии патологической оценки биопсийного и операционного материала. Кроме того, отсутствует определение недиагностической биопсии.

Эксперт обратил внимание на неясность в отношении воспроизводимости результатов биопсии в неспециализированных центрах, выбора идеальной методики и, что самое важное, — того, приводит ли риск «перелечивания» за счет проведения биопсии к улучшению онкологических и хирургических результатов, к улучшению качества жизни?

В одной из новейших публикаций установлено, что до четверти новообразований, определенных как «онкоцитомы» по данным биопсии, на самом деле оказались ПКР [8]. И, как показано в работе Joshi et al., не все онкоцитомы безобидные: определенные генетические альтерации приводят к развитию эозинофильного хроматофобного ПКР [9].

Поэтому эксперт пришел к заключению, что нет надежного подхода к диагностике онкоцитомы: диагноз остается «непростым» как до, так и после операции. А. Вех признал притязания пациента беспочвенными. «Лучшее лечение онкоцитомы — это формалин», — таков его вердикт.

КОММЕНТАРИЙ ЮРИДИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТАНТА

«При подготовке к операции на любом из органов пациенту проводится биопсия, — отмечает В. Leigh. — Так чем же почка отличается? Урологи рискуют при постановке диагноза только ли потому, что у человека есть «запасная» почка?»

Юридический консультант сослался на статью Fernando et al. [10]. Приведенная в ней статистика показывает, что у 18% пациентов, которым проведена резекция, опухоль была доброкачественной, а у 5% появлялись серьезные осложнения III и IV степени по Клавену.

«Не лучше ли все же задуматься о биопсии, которая гораздо менее травматична и позволяет выявить неопасные опухоли?» — спросил В. Leigh. — Представьте, что каждая пятая удаленная опухоль в груди была бы доброкачественной, но при этом каждая 20-я пациентка получала серьезные осложнения. Как бы вы отнеслись к такому методу?» На что А. Вех ответил, что даже доброкачественные опухоли негативно влияют на организм и имеют потенциальный риск канцерогенеза. Более того, данные Fernando et al. отражают только ситуацию в Великобритании, и, возможно, стоит получить цифры и по другим странам.

Без истинной ошибки

Интересно, что иски по качеству медицинского обслуживания слабо коррелируют с реальной невнимательностью врача: менее 15% случаев небрежности действительно становятся причиной разбирательств [11]. Многочисленные жалобы становятся ответом на ситуации, которые не имеют отношения к истинным ошибкам.

Пациент № 2

МЕДИЦИНСКАЯ КАРТОЧКА ПАЦИЕНТА

No		
1.	Новообразование у 39-летнего мужчины	Банкир, ведет активный образ жизни, занимается спортом, и в целом здоров Макроскопическая гематурия. обнаружена довольно большая масса в одной почке, другая абсолютно здоровая. Гемоглобин 138, проба Реберга-Тареева — 100, УЗИ аномальное, КТ
2.	День 0 — резекция	
3.	День 2-й — выписан из больницы	
4.	День 8-й — гематурия +++ Боль справа в пояснице	КТ Ангиограмма Ангиографическая микроэмболизация
5.	День 9-й — закупорка мочеточника	Промывка мочевого пузыря (bladder washout) и стентирование мочеточника
6.	День 12-й — выписан из больницы	Результаты гистологии — G3 CCRCC
7.	День 20-й	Выражает недовольство и обращается к адвокату: «Осложнения слишком серьезные»

Так, в 2006 г. Studdert et al. собрали рабочую группу экспертов для рассмотрения почти 1500 закрытых дел от 5 страховых компаний Нью-Йорка и обнаружили, что 40% исков не связаны с истинными врачебными ошибками [12].

С.К. Bensalah начал свое выступление довольно жестко: «Добро пожаловать в реальный мир, после операций действительно возникает множество осложнений, и их риск в целом оценивают в 36% — то есть та или иная проблема возникнет у каждого 3-го пациента, и опасна даже «безобидная» операция».

Вторая претензия пациента связана с выбором операции: он усомнился в правильности выбора резекции, а не нефрэктомии.

Однако резекция позволяет добиться онкологического контроля более чем в 95% случаев (Lap, 2000, Lee, 200, Patard, 2004, Thompson, 2009, Simmons, 2009) с меньшими функциональными потерями (Huang, 2006). «Итак, в чем проблема пациента? — спрашивает эксперт в заключение своего выступления. — Он дополнительно провел 4 дня в больнице, что составляет тысячные доли того, что ему осталось прожить». Ситуации, в которых эксперт склонился бы в пользу выполнения нефрэктомии, — это сложные и массивные опухоли, при которых роль резекции пока остается спорной [13].

КОММЕНТАРИЙ ЮРИДИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТАНТА

Защитя пациента, адвокат раскритиковал браваду медицинского эксперта относительно «осложнений в реальном мире». В. Leigh также обратил внимание, что пациент обоснованно усомнился в выборе операции — в статье Van Poppel et al., Our Urol., 2011, общая выживаемость за 10 лет после радикальной нефрэктомии выше, чем при резекции: 81 против 76% [14]. Однако С.К. Bensalah обратил внимание на методологические недостатки данного исследования и накопленную базу в пользу орган-сберегающих операций.

Следующим аргументом В. Leigh были опасения относительно рисков из-за положительных краев резекции [15].

Хирургические же риски III и IV степеней по Клавьеу в сложных случаях составляют 1% для лапароскопической нефрэктомии и 6% при резекции. «Эти цифры различаются в 6 раз!» — подчеркнул В. Leigh.

Доктор С.К. Bensalah отметил, что адвокат просто выбирает подходящие цифры, а кроме того, и те, и другие риски все равно низки: «Это как пятипроцентная скидка на «роллс-ройс» — разве вам это сильно поможет?» Однако В. Leigh париловал, ссылаясь именно на шестикратное различие. «Хотели бы вы попасть под скальпель человека, который без объяснений подвергает вас процедуре, которая опаснее другой в 6 раз?» — спросил В. Leigh у присутствующих.

Однако врач остался непреклонным: «Если бы я столкнулся с этой ситуацией на практике, я бы без колебаний провел те же процедуры!»

Уникальные случаи

Пациент № 3

МЕДИЦИНСКАЯ КАРТОЧКА ПАЦИЕНТА

No		
1.	Новообразование у 49-летней женщины	Ученая из Нигерии, внешне идеально здоровая и подтянутая Макроскопическая гематурия и новообразование размером 14 см в правой почке. Образование размером 6 см в лимфатических узлах (ЛУ). Тромб в Inferior Vena Cava (IVC) II степени. Метастазы в легких. Гемоглобин 107, количество лейкоцитов 4,0, тромбоцитов 231, проба Реберга-Тареева 63, тест на лактатдегидрогеназу 300, Са++ 2,30 по шкале Карнофского 80
2.	День 0 — циторедуктивная нефрэктомия	Иссечение ЛУ Экстракция опухоли из IVC Кровопотеря 500 мл
3.	День 8 — выписана из больницы	
4.	2 нед после операции — визит к врачу. Врач предлагает отложить прием ингибиторов тирозинкиназы и провести КТ через 2 мес	Сильная усталость, плохой аппетит, по шкале Карнофского 60
5.	3 мес после операции — обнаружены спинальные, почечные и легочные метастазы. Назначен пазопаниб	
6.	4 мес после операции — прогрессирование заболевания	Гемоглобин 110, количество лейкоцитов 3, тромбоциты 251, проба Реберга-Тареева 58, Са 2,31, альбумин 43, тест на аланинаминотрансферазу 27, тест на щелочную фосфатазу 99, по шкале Карнофского 50
7.	5 мес после операции — пациентка умирает	У родственников остались вопросы по стратегии лечения, они обращаются к адвокату: «Почему она так быстро умерла, это из-за операции?»

Гайдлайны EAU и AUA не всегда могут быть «юридическим стандартом лечения» и чаще используются судебным исполнителем в качестве примера приемлемой современной практики, отмечают юристы. К тому же гайдлайны редко применимы к уникальным клиническим случаям, которые чаще всего и становятся причинами исков [3, 4]. Чтобы установить стандарт лечения, суды чаще всего полагаются на показания экспертов, отмечают Benjamin A. Sherer и Christopher L. Coogan [9].

Защитя этот случай, «перед судом предстал» проф. В.Б. Матвеев. «Циторедуктивная нефрэктомия (ЦНЭ) может улучшить выживаемость пациента за счет элиминации негативного влияния опухоли на организм, — отметил проф. В.Б. Матвеев. — Например, с удалением новообразования исчезает источник циркулирующих опухолевых клеток и прекращается сигналинг цитокинов и проангиогенных факторов (VEGF и прочие), секретируемых опухолевыми клетками». Кроме того, при ПКР активизируются пути подавления иммунной системы, в частности, Т-клеток, и это иммуносупрессирующее действие опухоли снижается после операции [16–21].

Ссылаясь на эксперимент Danna et al. [22], эксперт отметил, что, несмотря на наличие метастазов, удаление первичной опухоли обращает вспять иммуносупрессию, индуцированную новообразованием.

Но как выбрать пациента для ЦНЭ? По рекомендациям EAU на 2016 г., ЦНЭ показана при метастатическом ПКР для пациентов в хорошем состоянии, с крупными первичны-

ми опухолями и при небольшом объеме метастазов [23].

Но согласно данным Heng et al., для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 12 мес и при наличии четырех или более прогностических факторов IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) ЦНЭ может не дать никаких преимуществ. Для остальных — преимущества тем больше, чем меньше прогностических факторов IMDC [24].

В данном случае пациентка не имела бы преимуществ от проведения неoadьювантной терапии, и ситуация с тромбозом вряд ли изменилась бы после лекарственного вмешательства, отметил В.Б. Матвеев. Кроме того, не стоит упускать из виду, что неoadьювантная терапия имеет определенные недостатки, в том числе вероятность инициации прогрессии [25].

«Пациентка была хорошим кандидатом для проведения ЦНЭ, и столь интенсивная прогрессия после операции не была предсказуемой», — резюмировал В.Б. Матвеев.

КОММЕНТАРИЙ ЮРИДИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТАНТА

Юрист поинтересовался, почему от послеоперационных жалоб до сканирования прошло 2 мес и противоопухолевая терапия не была назначена пациентке сразу после их появления. Врач ответил, что, по его мнению, в этом случае необходимо было оценить динамику, и более ранняя КТ не изменила бы стратегию лечения. Итогом дискуссии по этому клиническому случаю стало заключение о том, что нужно дожидаться появления маркеров, которые помогут предсказывать риск и скорость прогрессии.

Стволовые клетки в сексуальной жизни

Впервые в условиях клиники при помощи стволовых клеток восстановлена эректильная функция (ЭФ) у пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ). О результатах и ожиданиях — в интервью с автором исследования.



Марта Хаар / Martha Naahr

Университетская больница Оденсе / Odense University Hospital (Дания)

«После более чем 10 лет доклинических исследований с использованием стволовых клеток вспыхнула надежда действительно вылечить пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД)», — написал Mohammad Ayodhia Soebadi et al. в обзоре 2017 г. [1].

Авторы анализируют все исследования, связанные с попытками применить стволовые клетки в сексологии. Удачными признают только два: M. Naahr (Марты Хаар) et al. [2] и You et al. [3]. Данные, представленные на конгрессе EAU, дополняют предшествующую публикацию M. Naahr et al. и дают результаты по 12-месячному наблюдению.

Лучшее на конгрессе

Исследование группы Martha Naahr (Университетская больница Оденсе, Дания) — одна из 150 высоко оцененных работ, представленных на конгрессе EAU. В подтверждение этого статистика: всего на конгресс было подано более 5000 тезисов, а принята лишь 5-я часть.

M. Naahr et al. представили данные по 21 пациенту после РПЭ без признаков восстановления ЭФ при применении традиционной терапии, включенному в проспективную открытую фазу неконтролируемого исследования. РПЭ производилась в Университетской больнице в течение 6–17 мес до регистрации испытуемых. Все участники получали медикаментозную терапию (ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа или аналогами простагландина E1) и расценивали ее как неэффективную.

Основная цель исследования состояла в том, чтобы оценить безопасность аутологичных стволовых клеток и восстановление ЭФ. Каждый пациент получал инъекцию стволовых клеток однократно и проходил осмотр через 1, 3, 6 и 12 мес после процедуры. ЭФ оценивалась с помощью шкал ПЕФ (МИЭФ, международный индекс эректильной функции) и ЭНС (Erection hardness score, шкала твердости эрекции).

У всех участников отмечено увеличение МИЭФ с 6 (накануне трансплантации стволовых клеток) до 12 (через 6 мес терапии).

У 8 (57%) из 14 мужчин, не страдающих недержанием мочи (НМ), отмечали восстановление ЭФ: они могли осуществлять половой акт через 6 мес после инъекции, и этот эффект сохранялся через 12 мес. В группе мужчин, у которых, по их словам, половая функция была полностью восстановлена, показатель МИЭФ увеличился с 7 лишь до 14. И хотя средний показатель у мужчин с «нормальной» сексуальной функцией составляет около 25, этого

оказалось достаточно, чтобы позволить части пациентов, не страдающих НМ, иметь спонтанную эрекцию и половой акт; однако некоторым пациентам потребовался прием медикаментов.

У пациентов с НМ восстановления ЭФ не произошло.

«Впервые терапия стволовыми клетками позволила пациентам восстановить достаточную ЭФ для возобновления половой активности», — комментирует данные автор исследования.

Забор жировой ткани проводился под общей анестезией с помощью гидроструйной липосакции. «Местная анестезия может негативно сказаться на состоянии стволовых клеток, в том числе «убить» их, что мы и видели в доклинических исследованиях, — поясняет для «Урологии сегодня» Martha Naahr. — Именно для того, чтобы избежать риска утраты клеток, мы применяли общую анестезию». Объясняя выбор источника клеток, автор ссылается прежде всего на доступность такого материала.

«Использование клеток костного мозга более проблемно из-за инвазивности процедуры, — продолжает д-р Martha Naahr. — Более того, недостижимыми могут оказаться параметры, связанные, например, с минимальным необходимым объемом. Однако в отношении жировых клеток имеется другая сложность: у мужчин очень мало подкожного жира, он весь находится достаточно глубоко и получить его бывает проблематично».

О серьезных побочных эффектах не сообщалось; у 8 участников наблюдались незначительные симптомы (гематома, чувствительность кожи в абдоминальной области), связанные с липосакцией.

«Я была готова ко многим сложностям, поэтому всем пациентам оставила номер личного телефона, позволив звонить в любое время суток, если появятся какие-то сложности или опасения, — отмечает автор исследования. — Представьте, за год мне так никто и не позвонил!»

Авторы исследования считают, что аутологичные стволовые клетки из жировой ткани человека станут безопасным и перспективным средством интервенционной терапии ЭД как осложнения простатэктомии.

С осторожностью

Проведенное исследование относилось к числу ранних (фаза I) и в первую очередь было посвящено изучению безопасности терапии и режимов дозирования, поэтому его результаты необходимо интерпретировать с осторожностью.

Говоря о механизмах действия стволовых клеток, ученые пока не дают точного ответа. Вероятнее всего, результат опосредован паракринными эффектами.

«В протокол были включены пациенты не только после нервосберегающей простатэктомии, но и после обыкновенной РПЭ, —

поясняет Martha Naahr. — То есть в той или иной степени повреждение нервных волокон было у всех пациентов, но у кого-то — в большей степени, у кого-то — в меньшей. При нарушении иннервации происходит дегенерация кровеносных сосудов. И введение стволовых клеток положительно влияет как на регенерацию нервных волокон, так и на сам пенис, уменьшая фиброз». Доктор отмечает, что возможно и естественное восстановление иннервации. Однако и сами стволовые клетки могут значительно способствовать этому процессу.



Рис. Забор и подготовка адипоцитов для культивирования стволовых клеток.

«Благодаря исследованиям с животными и мечеными клетками мы знаем, что стволовые клетки, введенные в пенис или даже хвост, мигрируют выше — в область повреждения, — отмечает доктор. — Однако применять меченые клетки у человека мы не можем, поэтому и не беремся утверждать что-то относительно механизма терапевтического влияния стволовых клеток. Я предполагаю, что весомую роль играют паракринные эффекты».

Более того, Martha Naahr не исключает роль плацебо-эффекта: инвазивность процедуры должна оказывать колоссальный эффект на психосоматическую составляющую эрекции.

В ближайшее время будет начато масштабное исследование фазы II, оно позволит более прецизионно оценить эффективность и безопасность, а также ответить на вопросы, поднятые в этот раз.

Так, авторы пока не могут сказать, когда же начинать терапию ЭД.

«Мы выбирали промежуток между 6 и 18 мес после операции, так как считаем, что лечение бесполезно в случае распространенного и «застарелого» фиброза, — рассказывает Martha Naahr. — Однако в текущем протоколе мы не видели различий между группами раннего и отсроченного лечения, и, как мне кажется, для такого анализа просто недостаточное количество пациентов».

Несмотря на то, что пациенты с НМ не ответили на терапию ЭД, зафиксированы улучшения континенции. «В течение 6-месячного наблюдения отмечено улучшение континен-

ции, поэтому мы предполагаем, что терапия стволовыми клетками может быть перспективной и в контексте лечения инконтиненции», — полагает автор исследования. Более того, в данной работе не было группы сравнения. В исследование, запланированное на текущий год, будут включены только континентные и сексуально активные пациенты; также протоколом предусмотрено наличие группы плацебо.

Ограничения

Для широкого применения клеточных технологий в сексологии потребуются еще проведение клинических исследований II и III фаз. Какие ограничения могут помешать в клинической практике? Первое и основное — это дефицит подкожного жира, считают авторы исследования.

«Также процедура не может быть применима для пациентов, получающих антикоагулянты, так как липосакция — достаточно «кровавая» процедура, — отмечает доктор Martha Naahr. — Еще врачи могут столкнуться с административными сложностями».

Так, по словам исследователей, в Дании не было опыта применения стволовых клеток, а значит — и отработанных регуляторных механизмов.

«Я сначала думала, что разрешение на проведение протокола должен давать этический комитет, но в итоге клетки были классифицированы как лекарственное средство, и нас направили в медицинское агентство, — рассказывает доктор. — Так как у нас нет своей лаборатории, то нам пришлось столкнуться с дополнительными сложностями, связанными с оформлением логистических документов по биопродуктам».

По словам Martha Naahr, ее коллеги применяют примерно такую же методику при раке молочной железы (РМЖ). Но так как в случае с РМЖ клетки вводятся в «естественную для жировых клеток локализацию», то регуляторных сложностей по применению не появляется: «Наши сложности были связаны именно с тем, что пенис — не тот орган, в котором жир присутствует в норме».

Согласно данным обзоров, наиболее перспективным будет применение клеточных технологий при ЭД после РПЭ. При хронической ЭД, связанной с сердечно-сосудистыми нарушениями и эндотелиальной дисфункцией, клетки пока что не обнадеежили.

«При диабетической ЭД также происходит повреждение нервных волокон и кровеносных сосудов, — отмечает автор исследования. — Мы полагаем, что применение клеток будет возможным при ЭД, связанной с сахарным диабетом. Протокол уже одобрен и в скором времени начнутся исследования».

Итак, возможно, мы становимся свидетелями появления новой терапии для пациентов, страдающих ЭД. Однако еще какое-то время потребуются для того, чтобы понять, составят ли клетки конкуренцию таблеткам и протезам.

Список литературы находится в редакции.

Почечно-клеточный рак в атмосфере энтузиазма

Востребованность 2-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) растет, варианты ее проведения умножились благодаря появлению ниволумаба, кабозантиниба и комбинации лenvатиниба с эверолимусом. Однако вряд ли онкоурологи когда-то получат прямые сравнения препаратов для 2-й линии мПКР. И как же выбрать, если выбор слишком велик? О ключевых и новейших публикациях, изменивших 2-ю линию терапии мПКР, — в беседе с проф. Борисом Яковлевичем Алексеевым.



Борис Яковлевич Алексеев
Д.м.н., проф., заместитель директора по науке ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «МГУПП»

С последовательным применением таргетных препаратов врачи на практике увидели увеличение общей выживаемости (ОВ) — сейчас не редкость консультировать пациента, живущего с диагнозом мПКР более 4–5 лет. Доля пациентов, которые могут быть кандидатами для 2-й линии терапии при мПКР, варьирует от 43 до 79% [1].

Как показали данные Renal Cell Carcinoma Outcomes Research Dataset (RECCORD), пациенты, получившие 2-ю линию терапии, живут дольше (медиана 33 мес; в пределах 30,8–35,2) в сравнении с теми, кто ее не получает (медиана 20,9 мес; в пределах 16,4–25,3) [2].

Безусловно, такое увеличение ОВ связано еще и с изначально лучшим состоянием пациентов, подходящих для проведения последующей терапии. Однако в клинических исследованиях препараты 2-й линии эверолимус и акситиниб улучшали качество жизни и выживаемость без прогрессирования (ВБП), но не ОВ [3, 4]. Поэтому обнаруженное в реальной клинической практике увеличение ОВ дорогого стоит, считают авторы публикации по данным RECCORD [5].

«Назначая 2-ю линию терапии, мы добиваемся преимуществ в выживаемости и контроле над заболеванием длительностью примерно год, — говорит проф. Б.Я. Алексеев, отвечая на вопрос УС о необходимости расширения линейки препаратов 2-й линии. — Но, безусловно, хотелось бы достигать большего. Поэтому онкоурологи с ожиданием и некоторой долей оптимизма относятся ко всем протоколам и данным, обещающим появление новых возможностей».

По данным упомянутого выше RECCORD, потребность во 2-й линии возрастает. Однако 5 лет назад, в период проведения данного анализа, терапию 2-й линии получали всего 15% пациентов, половина из них — эверолимус. Как считают авторы публикации, сосуществование высокой потребности с низкой назначаемостью

препаратов — отражение проблем доступности препаратов, не оплачиваемых Национальной системой здравоохранения (NHS). И эта проблема характерна не только для Великобритании, в которой, к слову, одна из наиболее благополучных систем здравоохранения.

Новые возможности

Хотя выводы RECCORD опубликованы всего год назад, они уже требуют обновления. На момент проведения исследования не было препаратов, изменивших рекомендации по мПКР в течение последних 2 лет.

Сейчас варианты терапии 2-й линии умножились благодаря появлению ниволумаба, кабозантиниба и комбинации лenvатиниба с эверолимусом. Все перечисленные варианты лечения в регистрационных клинических исследованиях (КИ) сравнивались именно с эверолимусом [6–8]. А поэтому в реальной практике и преимущества при получении и неполучении 2-й линии терапии могут оказаться еще более значимыми.

Кабозантиниб стал 1-м препаратом для лечения мПКР, показавшим в рандомизированном КИ III фазы статистически значимое улучшение по всем трем конечным точкам: частоте объективного ответа (ЧОО), ВБП и ОВ. По данным окончательного анализа исследования METEOR, медиана ОВ в группе кабозантиниба составила 21,4 мес, в группе эверолимуса — 16,5 мес [9]. В группе кабозантиниба ВБП вдвое лучше по сравнению с группой эверолимуса: 7,4 vs 3,8 мес.

Ниволумаб показал преимущество в сравнении с терапией эверолимусом: медиана ОВ составила 25 и 19,6 мес соответственно. ЧОО

составила 25% в группе ниволумаба и 5,4% в группе эверолимуса; частота частичного ответа (ЧЧР) — 24,1 vs 4,9% при применении ниволумаба и эверолимуса соответственно.

Комбинация лenvатиниб+эверолимус одобрена по результатам КИ фазы II. В этом протоколе у пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой продемонстрировано значительное увеличение ВБП по сравнению с монотерапией этими препаратами. Медиана ВБП в группе пациентов, получавших лenvатиниб в комбинации с эверолимусом, составила 14,6 мес по сравнению с 5,5 мес при монотерапии эверолимусом и 7,4 мес при терапии лenvатинибом. ЧОО как в группе терапии лenvатинибом в комбинации с эверолимусом, так и в группе монотерапии лenvатинибом была выше, чем в группе монотерапии эверолимусом (43% при терапии лenvатинибом в комбинации с эверолимусом по сравнению с 6% при монотерапии эверолимусом, 27% в группе монотерапии лenvатинибом по сравнению с 6% в группе монотерапии эверолимусом).

Комбинация лenvатиниб+эверолимус зарегистрирована по данным именно этого исследования, то есть без проведения КИ фазы III [10].

«С одной стороны, такое решение FDA можно назвать несколько поспешным, и многие мировые лидеры действительно относятся со скептицизмом к столь быстрому введению в практику лenvатиниба, считая необходимым получать данные КИ фазы III, — замечает проф. Б.Я. Алексеев. — С другой стороны, лenvатиниб относится к известной и широко применяемой группе препаратов — ингиби-

торам тирозинкиназы (ИТК), отчего онкологи и не ожидают каких-то «сюрпризов», связанных с применением лenvатиниба. Именно поэтому с равной уверенностью многие известные онкоурологи и химиотерапевты называют решение FDA еще и «снятием бюрократических тормозов»».

В 2016 г. данные исследования, ставшего регистрационным, подтверждены по результатам независимого радиологического анализа [independent radiological review (IRR)], который необходимо провести в соответствии с договоренностями с регуляторными органами [11].

Новое в России

Из новых препаратов, предназначенных для лечения пациентов с мПКР после прогрессирования при применении антиангиогенной терапии, в Российской Федерации зарегистрированы ниволумаб и комбинация лenvатиниба с эверолимусом.

Но надо помнить, применение ниволумаба может быть сопряжено с определенными сложностями.

«Этот препарат имеет принципиально новый механизм действия, нацеленный на условное «восстановление иммунитета», и, соответственно, с этим связаны определенные особенности лечения и проявления эффективности и нежелательных явлений, — поясняет проф. Б.Я. Алексеев. — К применению ниволумаба надо подготовиться».

На профильных конгрессах эксперты обращают внимание на сложность фиксации ответа при назначении иммунотерапии: например, пациент может «ответить» отсрочено. Также вероятно появление временной вспышки заболевания, и только после — регресс или даже картина полного исцеления.

Обсуждается среди ученых и кардиотоксичность, которая стала очевидной только в реальной клинической практике, но не в КИ [12]. Совершенно неожиданным для онкоурологов стало в текущем году сообщение на ASCO-GU о практическом полном обесценивании безмерно дорогостоящей иммунотерапии в том случае, если пациент принимает антибиотики: медиана ВБП при раке почки снизилась в 4 раза — 8,1 vs 2,3 мес [13]. Столь значимое снижение эффективности отмечено у 16 пациентов, которые за месяц до начала иммунотерапии принимали

Изначально резистентные к терапии, активно прогрессирующие на ранней стадии опухоли Опухоли с высокой скоростью роста	Активно прогрессирующие на средней стадии опухоли Опухоли со средней скоростью роста	Прогрессирующие на поздних стадиях опухоли Опухоли с высокой скоростью роста	Очень медленно прогрессирующие опухоли Опухоли с низкой скоростью роста
Препараты выбора: Лenvатиниб + эверолимус Альтернативные препараты: Кабозантиниб Ниволумаб Акситиниб	Препараты выбора: Ниволумаб Альтернативные препараты: Кабозантиниб Акситиниб	Препараты выбора: Кабозантиниб Альтернативные препараты: Лenvатиниб + эверолимус Ниволумаб Акситиниб	Препараты выбора: Акситиниб Альтернативные препараты: Кабозантиниб Ниволумаб

Рис. 1. Выбор препарата второй линии при мПКР в зависимости от динамики роста опухоли (биологического поведения опухоли) и клинических характеристик пациента.

Окончание на с. 20 ►

◀ Окончание, начало на стр. 19



Рис. 2. Лечение на основании клинической характеристики пациента

Источник: World J Clin Oncol. 2017 апреля 10; 8(2):100–105.

антибиотики широкого спектра действия. И, как отмечают сами исследователи, в экспериментальных моделях ранее показано, что определенные штаммы кишечной микрофлоры изменяют характеристики иммунной системы, делая применение ингибиторов чекпойнтов более действенным. В настоящее время планируются более масштабное проспективное исследование и экспериментальные работы, которые уточнят оптимальные режимы применения антибактериальной терапии в тех случаях, если пациент должен получать иммунотерапию.

Также в научном сообществе активна дискуссия относительно статуса мишени, на которую нацелен ниволумаб. Дело в том, что в отличие от других опухолей при ПКР экспрессия PD–L1 не была предиктором ответа на терапию.

«Уже показано, что сама опухоль гетерогенна и PD–L1-статус метастатических очагов может отличаться как от первичной опухоли, так и между различными очагами, — рассказывает УС проф. Б.Я. Алексеев. — Вероятно, что оценка PD–L1-статуса увеличит осознанность применения иммунотерапии и ее

эффективность, однако мне сложно представить организацию этого процесса в ежедневной практике. Дело в том, что мы не всегда имеем возможность получить материал из метастатического очага. При попытке же получить биоптат из первичной опухоли остается сложность с объективностью оценки этого показателя, потому что, повторюсь, опухоль гетерогенна».

Более того, до настоящего времени среди патологов все еще не унифицированы методы оценки PD–L1-экспрессии и не определен уровень, по которому экспрессию мишени можно считать низкой или высокой/отрицательной или положительной.

«Пока статус экспрессии рецепторов не является предиктором эффективности препарата, по крайней мере, при применении во 2-й линии», — подводит итог проф. Б.Я. Алексеев.

По мнению мировых лидеров, атмосфера энтузиазма относительно иммунотерапии не должна затмить обоснованность применения известных препаратов, с помощью комбинации которых можно достичь хороших результатов [14]. Этот комментарий

относится прежде всего к комбинации леватиниба и эверолимуса — единственной одобренной комбинации при мПКР.

«Необходимо отметить, что гипотеза о возможности применения ИТК и ингибиторов mTOR существует давно, — поясняет проф. Б.Я. Алексеев. — Однако все протоколы по применению комбинации препаратов двух различных классов были прерваны из-за токсичности [15–17]. При применении леватиниба в комбинации с эверолимусом токсичность приемлемая, а преимущества значительные. Именно это стало обоснованием для одобрения комбинации FDA и включения ее в профессиональные рекомендации».

Возможность применения комбинации препаратов, чего не удавалось ранее, может быть объяснена химической структурой и кинетикой леватиниба. Так, в отличие от других ИТК, леватиниб характеризуется выраженной селективностью и одновременно ингибирует несколько типов молекул, включая рецепторы факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR), RET, KIT и рецепторы фактора роста, выделенного из тромбоцитов (PDGFR). Это потенциально делает леватиниб первым ИТК, который одновременно ингибирует киназную активность FGFR 1–4, а также VEGFR 1–3. Кроме того, обнаружено, что леватиниб обладает уникальным, отличным от существующих соединений механизмом связывания V типа, за счет действия которого происходит быстрое и сильное ингибирование киназ [18]. «Как и при применении других ИТК, проявление гипертензии может быть маркером большей эффективности, — продолжает проф. Б.Я. Алексеев. — Однако я повторюсь, что экстраполировать данные о предиктивной ценности гипертензии по другим ИТК на леватиниб, на мой взгляд, надо с осторожностью. В первую очередь, из-за небольшого количества пациентов в протоколе (150 человек). Хотя, как и при применении других ИТК, я допускаю возможность в будущем различных вариантов дозирования препарата и изменение режима применения».

Без прямых сравнений

Во 2-й линии прямое сравнение показывает большую эффективность кабозантиниба, ниволумаба и комбинации

ленватиниб+ эверолимус в сравнении с эверолимусом; также акситиниб более эффективен, чем сорafenиб.

Но вероятнее всего, онкоурологи никогда не получат данных по прямому сравнению акситиниба, кабозантиниба, леватиниба или ниволумаба между собой. Перспектива найти маркеры тоже довольно отдаленная. Поэтому выбирая возможности 2-й линии терапии, эксперты рекомендуют ориентироваться на клиническую картину и историю болезни.

«Достоверно выбрать ту или иную терапию достаточно сложно, — продолжает проф. Б.Я. Алексеев. — Целесообразно при плохом прогнозе сделать выбор в пользу ниволумаба. Также необходимо ориентироваться на ответ в 1-й линии терапии. В тех случаях, когда ответ был хорошим, то, учитывая механизмы действия препаратов, мы вправе ожидать высокую эффективность применения леватиниба с эверолимусом. Если говорить о том, что леватиниб в комбинации с эверолимусом показал достаточно большую частоту объективных ответов, то, вероятно, эту комбинацию имеет смысл использовать у пациентов с большими метастатическими поражениями, когда мы нуждаемся в быстром ответе опухоли, уменьшении объема метастазов для улучшения статуса пациента».

Enrique Grande et al. предлагают для выбора терапии использовать показатель роста опухоли [tumor-growth rate (TGR)] во время 1-й линии терапии, и уже на его основании выбирать 2-ю линию. Ориентируясь на TGR, ученые предлагают схему выбора 2-й линии терапии мПКР (рис. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385431/figure/F3/>) [19].

Пока что актуальным остается вопрос выбора препаратов во 2-й линии. Однако уже сейчас активны протоколы, изучающие все обсуждаемые в данном материале препараты для применения в 1-й линии. И даже комбинированная терапия, снискавшая немало критики за чрезмерно быструю регистрацию, уже изучается в сравнении с пембролизумабом и сунитинибом к КИ фазы III [20]. И, пожалуй, уже в ближайшие годы актуальным станет вопрос выбора все тех же препаратов, но уже в начале лечения.

Список литературы находится в редакции.

Биомолекула

проводит конкурс

НОМИНАЦИИ

- Свободная тема по биологии
- Своя работа
- Биомедицина сегодня и завтра*
- Наглядно о ненаглядном: нарисуй науку!
- «Места»: где работать в биологии?

*Судит известный биохимик Борис Животовский

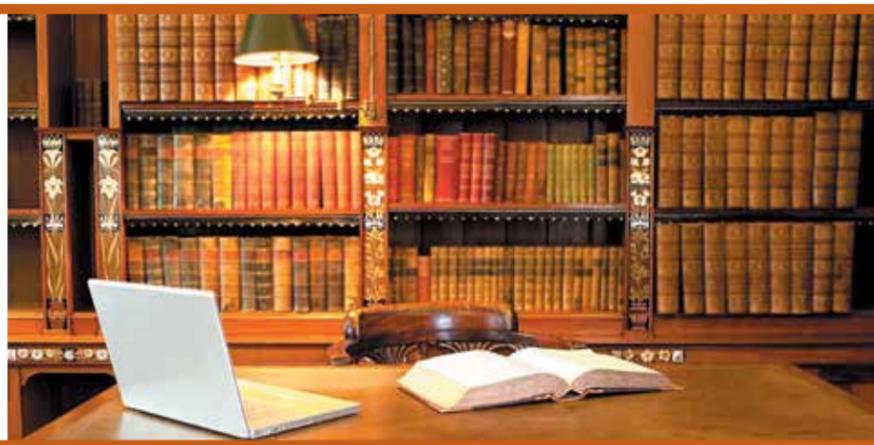
Научно-популярный сайт о современной биологии

ПРИЗЫ

- Приз в каждой номинации: 30 тыс. руб
- Приз зрительских симпатий: большой чекап от «Инвитро»

Прием работ до 1 октября 2017 года!

www.biomolecula.ru/biomoltext/bio-mol-tekst-2017



Урология сегодня | № 2 (47) 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. Кривоносов
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 «Тверской Печатный Двор»

Заказ № 4324-17

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.