

AUA меняет практику

РМП: активное наблюдение

Золотой стандарт без доказательств

Негонококковый уретрит рекомендуют лечить по новой схеме

## От редактора



**Баходур Камолов**

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

### Уважаемые коллеги!

В текущем выпуске материалом темы номера стал вопрос не только научный, но и социальный, и профессионально-этический. Этой публикации могло и не быть, если бы мы не стали свидетелями глубоко непрофессионального подхода журналистов, которые словами «он используется в лучших клиниках США и Европы» представили россиянам электропорацию (более известную как NanoKnife, нанонож) как безопасный и коммерчески доступный способ лечения РПЖ.

Мы увидели массированное распространение некорректной информации, вводящей в заблуждение не просто «потребителей», а больных людей.

Я не утверждаю, что лавиной сообщений управляли исключительно немедицинские интересы. Возможно, что идеология мастер-класса, о котором рассказано в теме номера, была совершенно иной и не предполагала «привлечение клиентов». Однако с легкой руки журналистов к читателям попала необъективная и неполноценная информация с ключевым посылом о долгожданной доступности уникального лечения в России.

Важно, что ни в одном репортаже с места событий, равно как и в интервью журналистам нашего издания, специалисты и руководитель компании-дистрибьютора не называют электропорацию экспериментальным методом. Напротив, они даже утверждают

обратное: «в эффективности сомнений нет, метод шикарный».

По моему глубокому убеждению, ответственность за распространение искаженной и непроверенной информации несет профессиональное медицинское сообщество. Ведь именно специалисты должны доносить объективную информацию, и если это делается посредством СМИ, то журналисты должны получать столь же полную и исчерпывающую информацию, как и сами пациенты.

Надо сказать, что несколькими годами ранее аналогичная ситуация произошла в отношении HIFU. Причем тогда в заблуждение были введены не только пациенты, но и врачи — некоторые коллеги начали активно применять экспериментальный на тот момент метод лечения не только при локализованном РПЖ, но и при абсолютном противопоказании — в случаях местно-распространенного и даже метастатического процесса.

Вряд ли происходящее можно называть преднамеренным искажением фактов. Думаю, что зачастую мы становимся заложниками завышенных ожиданий и надежд, вследствие чего и перестаем объективно оценивать информацию, в том числе полагаясь на добросовестность компании-производителя или дистрибьютора. Однако врача должно отличать умение критично мыслить и анализировать информацию, сверяться и опираться на утверждённые рекомендации профессиональных сообществ

Недопустимо тиражировать и коммерциализировать методы с недоказанной эффективностью и безопасностью, не включенные в рекомендации профессиональных ассоциаций.

Наша ответственность, в том числе за информацию, переданную в СМИ, — очень точный показатель профессионализма, компетентности и репутации каждого врача.

## Тема номера

### PR-операция

**В присутствии журналистов врачи из Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) пролечили двоих пациентов непроверенным и недообследованным методом — с помощью электропорации.**

**Причем журналистов профильных изданий, в том числе «Урологии сегодня», среди приглашенных не было. О том, для чего была проведена PR-операция и как монетизировать эксперимент, — по результатам общения с организаторами показательного лечения.**

29 июня 2016 г. в клинике урологии им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова была проведена необратимая электропорация рака предстательной железы (РПЖ) с помощью системы NanoKnife. Возраст одного из пациентов 55 лет, второго — 68.

### Нанонож вне рекомендаций

Необратимая электропорация — это перспективный метод фокальной терапии, основанный на нетепловой абляции: наложение униполярных или биполярных электродов позволяет создавать электрическое поле, под воздействием которого увеличивается проницаемость клеточных мембран. Клетки, находящиеся под воздействием этого поля разрушаются и погибают, утверждают специалисты. Предположительно, новый метод может стать эффективным способом лечения локализованного РПЖ с минимальным риском осложнений.

Но это — надежды и, возможно, взгляд в будущее. Пока же в международных рекомендациях [в частности, Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU)] данный метод только упоминается в главе «Другое лечение локализованного рака, кроме хирургии и лучевой терапии». У EAU,

как и у других профессиональных сообществ, нет рекомендаций относительно применения электропорации. Более того, EAU отмечает, что она не должна быть использована как терапевтическая опция вне рамок клинических исследований (КИ). В рекомендациях также написано, что нет данных о долгосрочных эффектах и эквивалентности в сравнении с другими методами.

Теоретически метод может быть эффективным и не связанным с осложнениями, типичными для хирургического лечения или лучевой терапии, а именно — появлением эректильной дисфункции или недержания мочи. Однако никто не обещает, что гарантия сохранения эректильной функции и континенции стопроцентная и что при этом не будут увеличены онкологические риски.

### Без клинических исследований

Система NanoKnife производится компанией AngioDynamics (США), ввозится в Российскую Федерацию компанией РИПЛ. Несмотря на отсутствие медицинских показаний на сайте производителя, дистрибьютором данный аппарат позиционируется именно как «система абляции опухолей».

Продолжение на с. 2 ▶

Коротко



## Конференция «Вопросы нейроурологии»

г. Москва  
28 ноября 2016 года

### Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в конференции с международным участием «Вопросы нейроурологии», которая состоится в ноябре 2016 года в г. Москве.

Данное мероприятие проводится по инициативе комитета Международного общества нейроурологии совместно с Российским национальным исследовательским институтом имени Н.И. Пирогова, а также при поддержке Российского общества урологов

и Общества нейроурологии и нарушений акта мочеиспускания.

Программа конференции включает доклады ведущих отечественных и зарубежных специалистов по основному вопросу общей и частной нейроурологии. Планируется обсуждение и разбор клинических случаев. Надеемся, что представленные на конференции доклады и клинические примеры будут интересны не только для урологов, но и для неврологов, педиатров, реабилитологов, травматологов, нейрохирургов и врачей других специальностей.

### Место проведения:

Центральный Дом ученых (Большой зал).

Адрес: 119034, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

**Проезд:** м. Кропоткинская, выход из первого вагона по направлению от центра, тролл. №5, №15 до остановки «Дом ученых» или пешком по ул. Пречистенка 5 мин.

По всем вопросам участия обращаться: Проф. кафедры факультетской хирургии, урологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова **Кривобородов Григорий Георгиевич** (Москва, Россия)

dr.krivoborodov@yandex.ru;  
krivoborodov.ru  
Тел. +7 (903) 105-00-00

Prof. **H. Madersbacher** (Инсбрук, Австрия)  
Helmut.Madersbacher@tilak.at  
info@icsoffice.org

# PR-операция

◀ Продолжение, начало на с. 1

Какова же доказательная база относительно возможностей лечения РПЖ и что по этому поводу думают специалисты, позиционирующие электропорацию как метод лечения на российском рынке?

По запросу в международном реестре КИ Национального института здоровья США — ClinicalTrials.gov, NanoKnife зарегистрирована всего в 38 протоколов по всем нозологиям. При запросе NanoKnife Prostate — всего шесть, из которых ни одного КИ III фазы. Из шести КИ в трех ведется набор пациентов, одно аннулировано и одно утеряно. В завершённых числится единственное КИ с общим количеством 16 пациентов.

«Я бы попросила вас посмотреть еще какие-либо данные, не понимаю, чем вы пользуетесь», — возразила УС генеральный директор компании РИПЛ в тот момент, когда развернулась дискуссия по вопросу о доказательной базе и правомочности применения аппарата в рутинной практике.

Парируя вопросы УС, генеральный директор компании рекомендовала обратиться к сайтам госпиталей в Нью-Йорке, Лондоне и Голландии, которые также применяют NanoKnife. «Этот перечень очень широк, [...] и профессионалы, принадлежащие к урологическому сообществу [...], используют NanoKnife для лечения рака предстательной железы, утверждая о его успешности», — сказала директор.

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) и сама компания производитель (AngioDynamics) на своих официальных сайтах не дают указания о возможности применения NanoKnife для лечения какой бы то ни было онкологической патологии. Тем не менее некоторые российские специалисты и дистрибьютор оборудования утверждают обратное.

«Он шикарный», — утверждает профессор, проведший операцию в клинике урологии им. Р.М. Фронштейна. По словам доктора,

главное — правильно выбрать пациента, других преград для рутинного применения нет. «Об электропорации даже Малышева в своей про-грамме рассказывала!» — приводит аргумент он.

«Речь о том, эффективен он для лечения рака предстательной железы или нет, не идет, — заметила директор компании РИПЛ. — Речь сейчас в рандомизированных исследованиях идет именно о том, чтобы выработать конкретные рекомендации [...], когда применение наиболее эффективно».

Надо отметить, что в своих аргументах компания РИПЛ и Первый МГМУ им. И.М. Сеченова истину не искажают.

Так, рандомизированное КИ II фазы действительно зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov — однако результаты сравнения расширенной и фокальной абляции при помощи NanoKnife будут обнародованы не ранее 2019 г. В полном отсутствии данных о возможности расширенной абляции в клинике урологии им. Р.М. Фронштейна была проведена именно такая операция. «Мы делали всю железу, а не долю или отдельно опухоль», — объяснил профессор в ответ на вопрос о методологии процедуры.

И конечно же Малышева рассказывала об опыте в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), где точно такая же PR-операция была проведена год назад назад. Правда, на момент выхода ТВ-программы известный медицинский журналист только констатировала факт проведения операции, но никаких данных об эффективности не приводила. Данные МОНИКИ по проведенным электропорациям не опубликованы, но указано, что метод подходит для лечения РПЖ на любых (!) стадиях и особенно при неудачах РПЭ.

И на самом деле клиники всего мира в качестве экспериментальной опции предлагают пациентам с РПЖ пройти электропорацию. Для отдельных российских компаний по медицинскому туризму проведение электропорации в США — флагманское направление бизнеса.

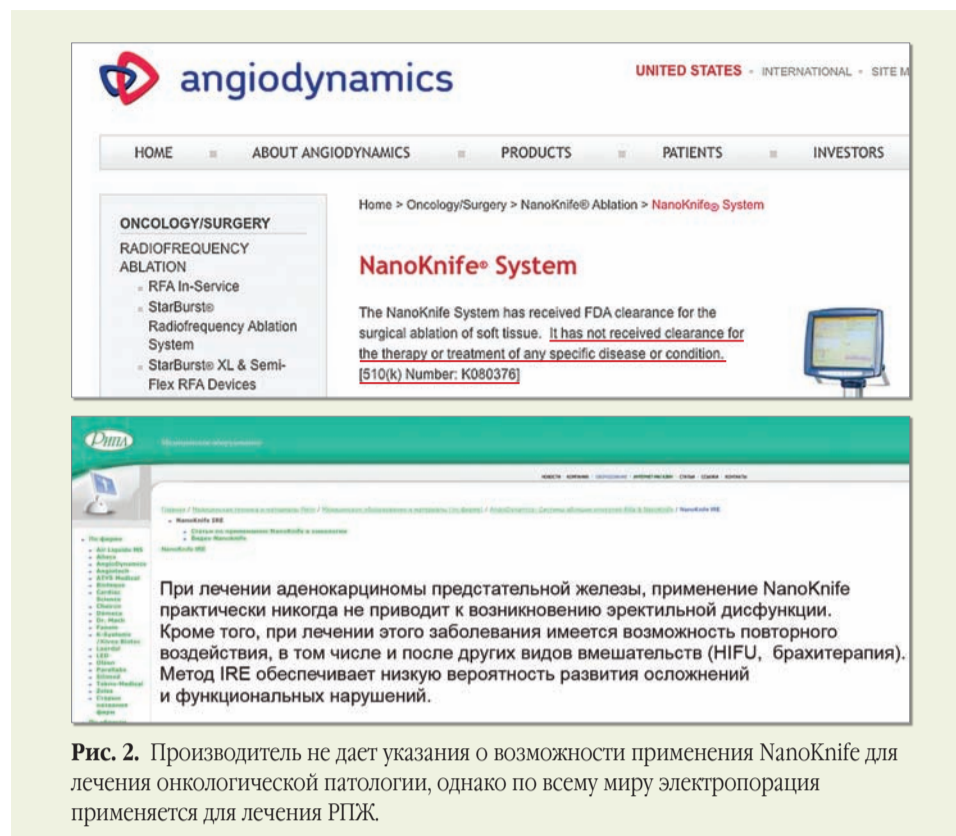


Рис. 2. Производитель не дает указания о возможности применения NanoKnife для лечения онкологической патологии, однако по всему миру электропорация применяется для лечения РПЖ.

Поэтому если не проверять данные по официальным источникам, а просто «гуглить», то, действительно, сложится впечатление, что этот метод используется везде, но только не в России.

## Эксперимент как коммерческая услуга

Аппарат, не имеющий показания для лечения РПЖ, оставлен в лизинг. «В течение года мы будем делать протокол», — сказал профессор, проводивший показательную операцию для журналистов.

На вопрос о том, будет ли этот протокол разработан для проведения КИ, участники отвечают: «Нет!» Как собственно и показательная операция. «Это была операция, которая проводилась как обучение специалистов», — сказала УС директор компании РИПЛ.

Не понятно, научились ли специалисты или нет работать с аппаратом, но в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова электропорация представлена в разделе «Услуги». Консультация и запись проходит и по телефону, в чем корреспондент УС убедился на собственном опыте, представившись пациентом.

С оговорками о том, что метод может не подойти, врач, консультировавший по телефону, заключил: «... вы можете мне позвонить, запишите номер мобильного телефона \*\*\*\* ..... оплата электропорации состоит из двух частей: оплата расходных материалов [...] порядка 5000 евро, а сумма самой операции пока не определена...»

В обзоре J.J. Wendler et al. отмечено, что по всему миру оплата IRE становится финансовым бременем пациента, но при этом врачи не сообщают о результатах лечения: «Международные публикации [...] включают описание всего по 239 случаям и предварительно освещают вопросы безопасности в краткосрочном наблюдении».

О своем опыте не отчитывается и эксперт, обучавший россиян: в базе данных PubMed отсутствуют публикации Зенона Рудзки (Zenon Rudzki), посетившего Россию в качестве «эксперта, за плечами которого более 50 подобных операций».

## Как Минздрав опередил FDA

Еще в 2011 г. FDA строго запретило разработчику наноножа — фирме AngioDynamics — продвижение продукта на рынке с использованием слов «лечение» и «терапия». «В нашей рекламной

брошюре и инструкции на сайте вы постоянно используете слова «лечение», «лечить» и «терапия», подразумевая, что ваш аппарат предназначен для лечения определенных заболеваний. До выдачи разрешения на ваш аппарат FDA потребовало убрать слова «лечение» и «терапия», заменив их словом «абляция», и вы согласились сделать это». FDA предупреждало, что невыполнение этих требований повлечет за собой иски, штрафы и судебные запреты на дальнейшую деятельность.

Но главное — на сайте самого производителя также обозначено, что нанонож не получил разрешения на применение в целях лечения каких бы то ни было болезней. Тем не менее в России это не мешает использовать NanoKnife как средство лечения онкологических больных.

Отвечая на вопрос о том, как можно объяснить такие противоречия, директор компании РИПЛ сослалась на трудности перевода: «...в Америке существует два термина — «лечение» (терапевтическое воздействие) и «абляция» (хирургическое лечение). В этом смысле оно не используется для лечения, а используется для неинвазивного хирургического воздействия [...]. Это чисто терминологическая вещь, которая, как было указано в свое время, что это хирургическое оборудование, и конечно же оно должно использоваться для абляции путем необратимой электропорации».

Вероятно, именно трудности перевода позволили зарегистрировать нанонож в России раньше, чем это было сделано самим производителем в США. «Система NanoKnife» производства AngioDynamics, США зарегистрирована в России (РУ № РЗН 2014/1834) и соответствует требованиям ГОСТ-Р (Декларация соответствия РОСС US.HM28.Д01840 от 18.12.2014), — отмечено на сайте РИПЛ.

А одобрение, выданное FDA в июне 2015 г. (по форме 510 (k) K150089), — это лишь регистрация медицинского изделия, предназначенного для электропорации мягких тканей, но не показания к какой бы то ни было терапии.

На вопрос УС о том, действительно ли в России прибор зарегистрирован с показанием для применения при РПЖ, как это указано на сайте РИПЛ, генеральный директор ответила: «Что касается того, что написано у нас на сайте, то это трансляция утверждений производителя, и урологического сообщества, и сообщества хирургов». УС

Подготовила Алла Солодова

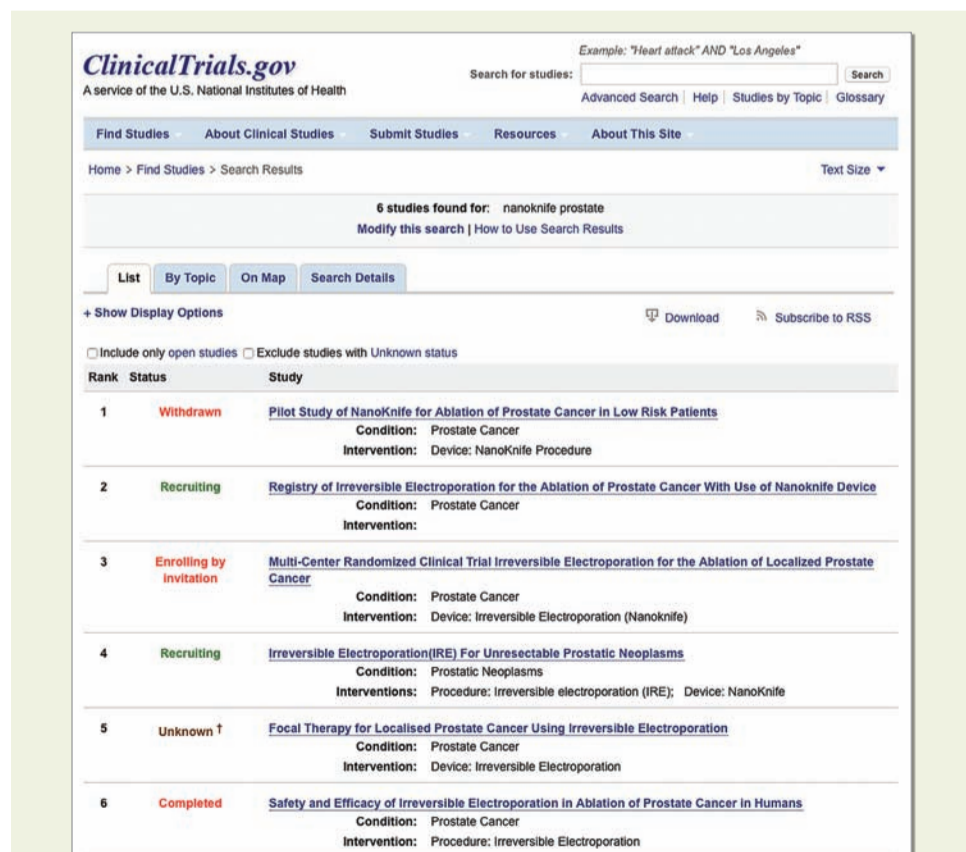


Рис. 1. По запросу NanoKnife Prostate всего 6 клинических исследований, из которых ни одного III фазы.

# IRE: невыигрышная позиция

«... он утверждал, что из всех [...] ситуаций самая выигрышная — когда враг преувеличивает твои недостатки; лучше этого [...] лишь такая, когда друг недооценивает твои достоинства».  
М. Пьюзо, «Крестный отец»

Недооценить достоинства и преувеличить недостатки — лучшее, что может быть и в отношении врачей к новым возможностям терапии. Излишний оптимизм к экспериментальным методам лечения может не только навредить пациенту, но и полностью дискредитировать новую технологию, преимущества которой только предстоит продемонстрировать. Электропорация может стать идеальным методом фокальной терапии, отмечает J.J. Wendler et al. в обзоре 2016 г.\* Однако, по мнению автора публикации, данный метод слишком часто и необоснованно применяется вне рамок клинических исследований. Услуга активно коммерциализируется и тиражируется агентствами медицинского туризма, хотя не определены не только четкие показания к ее применению, но и отсутствуют полноценные данные об эффективности и нежелательных явлениях.

С вопросами о фокальной терапии и IRE в частности УС обратилась к А.В. Говорову.



**Александр Викторович Говоров**

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

## — С чем связан повышенный интерес к электропорации?

— Фокальная терапия рака простаты — надежда и мечта большинства специалистов-урологов. По крайней мере, для определенной части пациентов она должна оказаться подходящим вариантом, и я не сомневаюсь, что уже в ближайшее десятилетие оргауноосохраняющее лечение будет применяться реже.

В сравнении с ультразвуковой аблацией простаты (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) и криоаблацией, IRE — более простая для освоения и применения процедура. И, судя по описаниям в научных журналах, она действительно может составить серьезную конкуренцию всем существующим методам фокальной терапии. Однако на настоящий момент IRE остается экспериментальной разработкой, эффективность и безопасность которой требует изучения в масштабных клинических исследованиях.

Я лично очень хочу, чтобы методика IRE действительно работала и оправдала ожидания специалистов. Однако в настоящее время мы наблюдаем слишком быстрое «вхождение» экспериментального метода в клиническую практику, что в значительной степени обусловлено стремлением нас (урологов) удовлетворить возрастающие потребности пациентов.

## — Допускаете ли вы лоббирование интересов?

— Присутствие причин немедицинского характера, способствующих более широкому использованию IRE в клиниках, нельзя исключить (как, наверное, при внедрении и иных методов диагностики и лечения РПЖ в клиническую практику), но значение этих аспектов,

на мой взгляд, не так велико, как отмеченное выше оправданное желание специалистов-урологов получить наконец возможность применять современное оргауноосохраняющее лечение РПЖ с минимальным риском для пациентов.

Видя современные достижения научно-технического прогресса, мы — урологи — очень ждем, что такой метод вот-вот появится, и настроены на любую инновацию позитивно (как показывает практика, иногда — в излишней степени).

## — Насколько объективно суждение о более высоком качестве жизни при применении фокальной терапии в целом и IRE в частности?

— В многочисленных моноцентровых, мультицентровых и когортных исследованиях качество жизни больных раком предстательной железы (РПЖ), у которых проводилась фокальная терапия, действительно было выше, чем после, например, радикальной простатэктомии (РПЭ) или дистанционной лучевой терапии. Однако рандомизированных исследований с большим количеством пациентов и длительным сроком наблюдения не проводилось, поэтому наше суждение о более высоком качестве жизни больных после фокальной терапии субъективно, с 4-м уровнем доказательности.

*Как отмечают J.J. Wendler et al., несмотря на предполагаемую высокую безопасность IRE, в литературе нет опубликованных данных о влиянии IRE на мочевой пузырь, сфинктер и сосудисто-нервные пучки. Утверждение о безопасности в отношении уретры основано на экспериментальных данных, полученных в работе с животными. Поэтому выводы относительно сохранения более высокого качества жизни при применении IRE также требуют подтверждения (прим. Редакции).*

## — Можно ли сравнить существующие методы фокальной терапии по безопасности?

— Нет. Мы можем говорить только о том, что наиболее изучены фокальная HIFU-терапия и фокальная криоаблация. Я допускаю, что какой-то специалист в отдельно взятой клинике, имеющий большой личный опыт применения конкретного метода, может иметь другое мнение. Но применительно к урологии

в целом наиболее изучены и, следовательно, наиболее безопасны криоаблация и HIFU.

## — Насколько оправданным и безопасным может быть применение фокальной терапии без мультипараметрической МРТ (мМРТ) и картирующей биопсии, в частности — при IRE?

— По состоянию на 2016 г. применение любой фокальной терапии без мМРТ высокого качества и картирующей (промежностной) биопсии простаты невозможно.

## — Какие сложности могут стать следствием применения фокальных методов лечения в целом и IRE в частности?

— Основные сложности — это прогрессия заболевания, стадия которого перед проведением фокальной терапии установлена неверно, а также изменения ткани простаты, технически затрудняющие проведение, например, РПЭ спустя некоторое время после фокального лечения при наличии рецидива заболевания.

В российских журналах опубликованы описания нашего опыта робот-ассистированной РПЭ у больных после фокальной криоаблации простаты. В ходе операции сторона железы, подвергнутая фокальной криодеструкции, выделялась с трудом, что, однако, не сопровождалось послеоперационными осложнениями.

Относительно сложностей, которые могут возникнуть после IRE, литературные данные достаточно скупы. Этот вопрос пока остается недостаточно изученным.

## — Как обеспечить максимальную онкологическую безопасность фокальной терапии? Требуются ли дополнительные методы контроля при наблюдении за пациентом после аблации?

— Как после фокальной, так и после тотальной аблации органа возможен рецидив заболевания. Несмотря на множество проведенных экспериментальных исследований, причина до конца не ясна. Данные об исследовании тканей после простатэктомии после проведенных ранее разных видов аблации показали, что в ряде случаев клетки опухоли остаются сохранными. Также описано, что у отдельных пациентов по неясным причинам аблация низкоэффективна. Таким образом, ученые не исключают, что определенные характеристики опухоли могут снижать эффективность фокальной терапии.

Наблюдение после фокального лечения необходимо во всех случаях и включает в себя, как правило, контроль простатспецифического антигена (ПСА), МРТ (или иной метод визуализации), а также контрольную биопсию через 6–12 мес, в том числе с забором ткани из непролеченной зоны.

## — Фокальная терапия рассматривается как альтернативное лечение. В каких случаях вы делаете выбор в ее пользу?

— Мы рекомендуем фокальную терапию только больным РПЖ низкого риска. В литературе имеются данные об ее использовании и при РПЖ промежуточного риска, однако по состоянию на 2016 год мы считаем такое «расширение показаний» преждевременным.

При установлении диагноза РПЖ с пациентом и его родственниками обязательно проводится беседа о характере заболевания, существующих методах лечения (включая активное наблюдение, РПЭ, дистанционную лучевую терапию, брахитерапию) и возможных осложнениях. Пациенты получают печатные и цифровые информационные пособия о РПЖ и методах лечения. Также мы информируем больных о наличии экспериментального подхода к терапии РПЖ — фокального лечения, который рекомендуется современными руководствами для урологов с целью применения в рамках клинических исследований.

Если пациент, изучив все материалы, просит рассмотреть возможность фокальной терапии, выполняется МРТ простаты с экспертной оценкой (если это не сделано ранее) и промежностная биопсия простаты, по результатам которой принимается решение о возможности и целесообразности фокальной терапии.

## — Подводя итог, возможно ли применение IRE в практике уже сейчас?

— Возможно. Но только в крупных центрах, применяющих разные методы лечения РПЖ; причем у тех пациентов, которые были детально обследованы и сами выразили заинтересованность в таком виде терапии. А в идеальном варианте — приняв решение, получив «второе-третье-четвертое... мнение» в другом лечебном учреждении.

\* J. Wendler et al. Why we should not routinely apply irreversible electroporation as an alternative curative treatment modality for localized prostate cancer at this stage. World J Urol. 2016 May 4.

# Правильный выбор

*Среди препаратов с одинаковой эффективностью предпочтение должно отдаваться наименее токсичным. Это правило, сформулированное еще на заре развития противоопухолевой терапии, не утратило актуальности и на сегодняшний день. О расширении возможностей лечения и том, как сделать правильный выбор — в материале УС с учетом новейших научных публикаций.*

В России зарегистрировано восемь препаратов для таргетной терапии почечно-клеточного рака (ПКР). В течение последнего года Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило еще три: ниволумаб, кабозантиниб и левватиниб (в комбинации с эверолимусом). В текущих клинических исследованиях I–III фаз изучается ряд агентов с разными механизмами действия, в том числе ингибиторы чекпойнтов (контрольных точек).

Закономерен вопрос: какие лекарственные средства и в какой последовательности должны применяться для максимального продления жизни с максимально возможным сохранением ее качества.

## Прямое сравнение

Сорафениб стал первым препаратом таргетной терапии распространенного ПКР, однако к сегодняшнему дню он в определенной мере утратил свое значение. Свое отношение к сорафенибу экспертов заставили пересмотреть результаты одного из исследований — SWITCH. В нем проведено прямое сравнение с сунитинибом [1].

При изучении медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) для каждого в отдельности были получены следующие данные: при применении в 1-й линии терапии медиана ВБП для сорафениба составила 5,9 мес, в то время как для сунитиниба — 8,5 мес; во 2-й линии терапии медиана ВБП при применении сорафениба была почти в два раза меньше, чем при использовании сунитиниба: 2,8 vs 5,4 мес [1]. Результаты прямого сравнительного исследования в целом соотносятся с данными других

работ, проведенных отдельно для этих ингибиторов тирозинкиназы [2–4].

В текущем году Roberto Iacovelli et al. ставят вопрос: «Есть ли для сорафениба место в терапии распространенного ПКР?»

В системном обзоре и мета-анализе, включившем более 3 тыс. пациентов, авторы сравнили сорафениб с другими таргетными препаратами. «Другие таргетные препараты, в сравнении сорафенибом, дают преимущество по ВБП, но не в отношении общей выживаемости (ОВ), — пишут авторы в заключении. — Применение сорафениба у пациентов с промежуточным прогнозом, особенным во 2-й линии терапии, не оказывает негативного влияния на ВБП и может быть вариантом лечения для некоторых пациентов» [23].

Согласно руководствам Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) и Российского общества клинической онкологии (Russian Society of Clinical Oncology, RUSSCO), в качестве препарата 1-й линии терапии при распространенном светлоклеточном ПКР в группах благоприятного и промежуточного прогноза возможно назначение сунитиниба, пазопаниба либо комбинации бевацизумаба с интерфероном (ИФ).

Комбинация бевацизумаба с ИФ, несмотря на высокую эффективность [9], отходит на второй план из-за неудобства применения (внутривенное введение обоих препаратов) и выраженной токсичности (в основном за счет ИФ).

Поэтому выбор препарата 1-й линии чаще проводится между двумя ингибиторами

**Для выбора терапевтического средства необходимо учитывать, как минимум, морфологический вариант опухоли, группу прогноза (при назначении таргетного агента более корректно использовать критерии Хенга [5]) и руководствоваться рекомендациями, принятыми в мире и России профессиональными онкологическими сообществами, — с учетом профиля безопасности препарата и состояния пациента (токсичность предшествующей терапии, наличие сопутствующей патологии и др.) [6–8].**

тирозинкиназы — сунитинибом и пазопанибом. Эти препараты в прямом сравнительном исследовании COMPARZ [10] показали сопоставимые показатели ВБП и ОВ.

## Классика терапии

В исследованиях COMPARZ и PISCES показано, что сунитиниб и пазопаниб хотя и относятся к одной фармакотерапевтической группе, но имеют выраженные различия в спектрах нежелательных явлений [10, 11], что связано с аффинитетом к целевым и нецелевым тирозинкиназным рецепторам [12].

В целом у пазопаниба более благоприятный профиль безопасности. И это подтверждается результатами исследования PISCES, в котором 70% пациентов и 61% врачей предпочли пазопаниб именно вследствие лучшей переносимости [11].

В текущем же году представлены данные post hoc анализа исследования COMPARZ. В анализе показано, что продолжительность периода токсичности III и IV степени (TOX) при применении сунитиниба в среднем на 31 день дольше в сравнении с пазопанибом [24]. Руководствуясь правилами лекарственной

терапии неизлечимых онкологических заболеваний, при выборе препарата 1-й линии предпочтение стоит отдать пазопанибу. И, как показано в одном из последних опросов, проведенном среди 109 врачей в США, почти 90% специалистов назначают в 1-й линии либо сунитиниб, либо пазопаниб. И хотя сунитиниб врачи, в силу традиции, выбирают в два раза чаще, респонденты, которые отдают предпочтение пазопанибу, отметили две причины своего выбора:

- не меньшая эффективность пазопаниба по сравнению с сунитинибом;
- благоприятный профиль токсичности и хорошая переносимость.

Что касается терапии 2-й линии, то при прогрессировании на антиангиогенной терапии согласно стандартам, принятым в мире и в России, могут быть назначены высокоселективный ингибитор тирозинкиназы акситиниб или ингибитор mTOR эверолимус [6–8].

Эверолимус — первый препарат с доказанной эффективностью во 2-й линии после прогрессирования на антиангиогенной терапии. Он остается «золотым стандартом» в данной клинической ситуации. Именно

## ПКР: нерегистрационные данные

Уже после регистрации препарата появляются другие данные — результаты post hoc анализов, маркетинговых и сравнительных исследований. О преимуществах препаратов, пересмотре рекомендаций и выборе пациента и врача — по результатам знаковых публикаций 2015–2016 гг.

<p><b>СОРАФЕНИБ</b></p> <p>FDA одобрило сорафениб в 1-й линии; ВБП — 5,5 мес в сравнении с 2,8 мес для группы плацебо.</p> <p><b>2016</b> Системный обзор Roberto Iacovelli et al.</p> <p>Сорафениб уступает другим препаратам таргетной терапии. Систематический обзор проведен по клиническим исследованиям II и III фазы, сравнивающим сорафениб с другими таргетными препаратами при мПКР, общее количество пациентов превысило 3000. Другие таргетные препараты в сравнении с сорафенибом статистически значимо увеличивают ВБП, но не ОВ. «Использование сорафениба остается возможным у пациентов с умеренным риском, особенно во 2-й линии», — сказано в заключении обзора.</p> <p><b>2005</b></p>	<p><b>ПАЗОПАНИБ</b></p> <p>FDA одобрило пазопаниб в 1-й линии для пациентов хорошего и промежуточного прогноза. ВБП в сравнении группой плацебо — 9,2 и 4,2 мес соответственно. По данным COMPARZ и PISCES, пазопаниб не хуже сунитиниба, но первый имеет более благоприятный профиль безопасности: 70% пациентов и 61% врачей предпочитают пазопаниб.</p> <p><b>2016</b> Post hoc анализ COMPARZ</p> <p>Подтвержден более благоприятный профиль токсичности пазопаниба. Продолжительность токсичности 3–4 степени (TOX) при применении сунитиниба на 31 день дольше в сравнении с пазопанибом.</p> <p>Hackshaw MD et al., опросили более 100 врачей. Сунитиниб назначается в два раза чаще; при назначении пазопаниба наибольшее значение имеет схожая с сунитинибом эффективность и лучшая переносимость.</p> <p><b>2009</b></p>	<p><b>ЭВЕРОЛИМУС</b></p> <p>FDA одобрен эверолимус во 2-й линии после TKI. По данным RECORD-1, увеличена ВБП в сравнении с плацебо — 4,9 vs 1,9 мес.</p> <p><b>2015–2016</b> RECORD 4</p> <p>Проанализирована эффективность эверолимуса в зависимости от препарата антиангиогенной терапии 1-й линии.</p> <p>Медиана ВБП при прогрессировании на сунитинибе — 5,7 мес, а после других анти-VEGF агентов — 7,8 мес. При прогрессировании рПКР на цитокинах — 12,9 мес, после бевацизумаба — 9,2 мес.</p> <p><b>2015</b></p>	<p><b>НИВОЛУМАБ</b></p> <p>FDA одобрило ниволумаб для применения после антиангиогенной терапии.</p> <p><b>2016</b> CheckMate 025</p> <p>В сравнении с терапией эверолимусом увеличена медиана ОВ: 25 vs 19,6 мес соответственно.</p> <p>Изменены рекомендации EAU: ниволумаб вошел во 2-ю линию терапии, сместив эверолимус. Однако эксперты обращают внимание: в CheckMate у значительной части больных из группы ниволумаба проводилась последующая терапия препаратом сравнения, то есть эверолимусом.</p> <p><b>2015</b></p>	<p><b>ЛЕНВАТИНИБ+ЭВЕРОЛИМУС</b></p> <p>FDA зарегистрировало 1-й и пока единственный режим комбинированной таргетной терапии при лечении распространенного ПКР — левватиниб+эверолимус.</p> <p>Медиана ВБП при применении комбинации препаратов — 12,8 мес, при лечении эверолимусом — 5,6 мес.</p> <p><b>2016</b></p> <p>Открыто КИ III фазы по сравнению сунитиниба с левватинибом в комбинации с эверолимусом или петролизумабом. Результаты ожидаются в 2022 г.</p> <p><b>2016</b></p>
--	--	--	--	---

поэтому эверолимус — препарат сравнения при изучении эффективности других препаратов, применение которых планируется во 2-й линии, в рамках международных мультицентровых клинических исследований.

Высокая эффективность эверолимуса доказана в регистрационном исследовании RECORD 1 при применении после сунитиниба и/или сорафениба [14].

Позднее, в исследовании RECORD 4 была проанализирована эффективность эверолимуса в зависимости от препарата антиангиогенной терапии 1-й линии [15].

Медиана ВВП при прогрессировании на сунитинибе составила 5,7 мес, а после других анти-VEGF агентов — 7,8 мес. Беспрецедентно высокой оказалась медиана ВВП при прогрессировании распространенного ПКР (рПКР) на цитокинах — 12,9 мес, что необычно даже для терапии 1-й линии. Возможно, данный результат связан с небольшим количеством пациентов в данной подгруппе (14 человек).

О высокой активности эверолимуса при прогрессировании на терапии, содержащей бевацизумаб, свидетельствуют данные нескольких исследований. При подгрупповом анализе в исследовании RECORD 4 медиана ВВП составила 9,2 мес [15], в ретроспективном исследовании AVATOR — 17 мес [16], в российском проспективном исследовании CRAD001LRU02T — 11,5 мес [17].

Акситиниб появился в клинической практике позже, чем эверолимус, и не имеет столь широкой доказательной базы. В регистрационном исследовании AXIS медиана ВВП в подгруппе пациентов с прогрессированием

рПКР на терапии сунитинибом достигла 4,8 мес, а при прогрессировании на цитокинах — 12,1 мес. Кроме того, подгрупповой анализ выявил низкую эффективность акситиниба при прогрессировании рПКР на терапии бевацизумабом — медиана ВВП составила 4,2 мес [18].

### Новая терапия

Регистрационные исследования новых препаратов таргетной терапии ниволумаба и кабозантиниб проводились с использованием эверолимуса в качестве препарата сравнения.

**Классик противоопухолевой химиотерапии V. de Vita сформулировал правила лекарственного лечения при неизлечимых онкологических заболеваниях, к числу которых относится и распространенный ПКР. «При наличии нескольких препаратов, обладающих одинаковой эффективностью, предпочтение должно отдаваться наименее токсичным», — гласит одно из правил [13].**

В регистрационном исследовании ниволумаба CheckMate 025 было показано, что при сопоставимых медианах ВВП медиана ОВ достоверно больше в группе ниволумаба по сравнению с терапией эверолимусом — 25 vs 19,6 мес,  $p = 0,002$  [19]. Это, несомненно, весьма обнадеживающие результаты. Вместе с тем, проводимая после окончания исследования терапия значительно различалась в исследуемых группах: основным препаратом таргетной терапии после прогрессирования на ниволумабе были эверолимус (26%) и акситиниб (24%), а при прогрессировании на эверолимусе — акситиниб (36%).

Таким образом, у значительной части больных из группы ниволумаба проводилась

последующая терапия эверолимусом, который в данном исследовании был препаратом сравнения.

Следует также учитывать данные регистрационного исследования эверолимуса (RECORD 1), в котором было доказано, что препарат высоко эффективен как во 2-й, так и в 3-й линии терапии рПКР [14].

Несомненно, необходимо дальнейшее изучение данного ингибитора чекпойнтов в качестве препарата 2-й линии.

По всей вероятности, ниволумаб будет иметь высокую стоимость, что в условиях экономической ситуации в России, к сожалению, вряд ли позволит широко применять его.

О необходимости таргетного воздействия одновременно на несколько видов рецепторов с целью предотвращения развития резистентности опухоли свидетельствуют результаты регистрационного исследования кабозантиниба — ингибитора тирозинкиназных рецепторов cMET и VEGF (исследование METEOR).

Медиана ВВП при терапии кабозантинибом составила 7,4 vs 3,8 мес в группе препарата сравнения эверолимуса [20]. Основные нежелательные явления, наблюдавшиеся

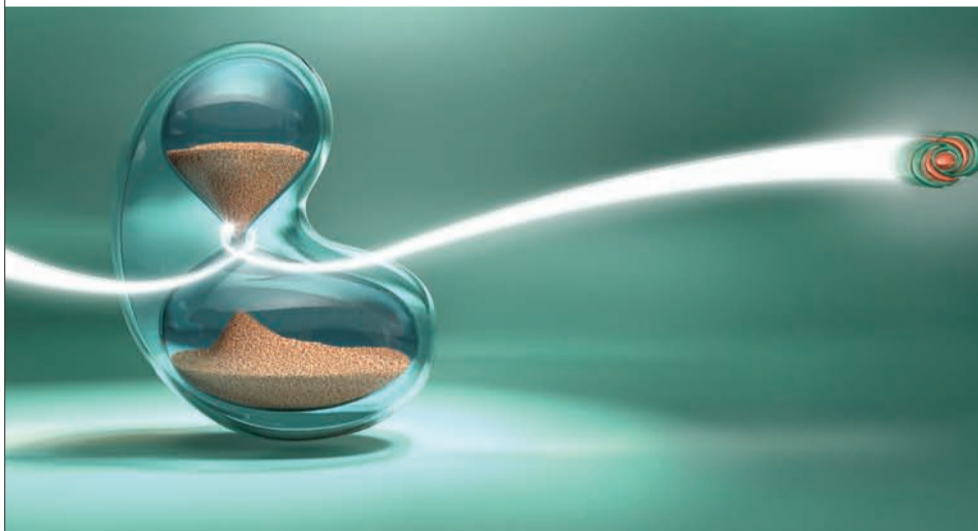
у 68% пациентов, получавших кабозантиниб, были специфичны для препаратов класса ингибиторов тирозинкиназ: гипертензия (15%), диарея (11%), слабость (9%). Редукция дозы потребовалась у 60% пациентов в группе кабозантиниба и у 25% в группе эверолимуса [20].

В мае 2016 г. FDA был зарегистрирован первый и на настоящее время единственный режим комбинированной таргетной терапии при лечении рПКР — ленватиниб в комбинации с эверолимусом (доза эверолимуса при комбинированном применении составила 5 мг). В исследовании II фазы с участием 153 пациентов была показана достоверно более высокая медиана ВВП при применении комбинации двух препаратов, чем при монотерапии эверолимусом, — 12,8 (95% ДИ, 7,4–17,5) vs 5,6 мес (95% ДИ, 3,6–9,3), соответственно  $p = 0,0029$  [21, 22].

Нежелательные явления III–IV степени наблюдались чаще при применении комбинированного лечения (71%) и монотерапии ленватинибом (79%), чем при применении эверолимуса (50%). Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени в группе комбинированного лечения была диарея (20%), в группе ленватиниба — протеинурия (19%), а в группе эверолимуса — анемия (12%) [21].

Наличие в арсенале онкологов столь широкого выбора препаратов позволяет уже сейчас значительно продлить жизнь большинства пациентов. Разработка и широкое клиническое использование предикторов ответа опухоли на терапию позволят оптимизировать лечение и планировать этапность терапии персонализировано для каждого пациента. **УС**

## ВОТРИЕНТ® — признанный стандарт 1-ой линии терапии распространенного почечноклеточного рака<sup>1-15</sup>



### ВОТРИЕНТ® — высокоселективный ингибитор ангиогенеза для эффективной терапии распространенного почечноклеточного рака, сохраняющий оптимальное качество жизни пациентов

- Вотриент® показан для лечения пациентов:
  - с распространенным почечноклеточным раком (рПКР);
  - с распространенной саркомой мягких тканей (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосарком), ранее получавших химиотерапию.
- Рекомендуемая ежедневная доза Вотриента® – 800 мг.
- Таблетки следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая и не дробя.

#### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ВОТРИЕНТ® (пазопаниб)

Пожалуйста, перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Вотриент®

**ВОТРИЕНТ®.** Пазопаниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг. РУ №ФСР-008805/10. **ПОКАЗАНИЯ.** • Лечение распространенного почечноклеточного рака (ПЧР). • Лечение распространенной саркомы мягких тканей (СМТ) (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосарком) у пациентов, ранее получавших химиотерапию. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** • Повышенная чувствительность к пазопанибу или любому другому компоненту препарата. • Нарушение функции печени тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных). • Нарушение функции почек тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных). • Одновременное применение с другими противоопухолевыми препаратами. • Беременность и период кормления грудью. • Детский возраст (в связи с недостаточностью данных). **ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ.** • **Важные клинические моменты:** необходим контроль активности печеночных ферментов. Одновременное применение пазопаниба с симvastатином увеличивает риск повышения активности АЛТ. • Артериальная гипертензия: прекратить применение препарата при возникновении гипертензивного криза или в случае тяжелой артериальной гипертензии, которая не купируется, несмотря на антигипертензивную терапию и снижение дозы пазопаниба. • Синдром обратной задней энцефалопатии (СОЗЭ) / синдром обратной задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ): применение пазопаниба у пациентов с СОЗЭ/СОЗЛ необходимо прекратить. • Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмонит: необходимо прекратить применение пазопаниба у пациентов с ИБЛ или пневмонитом. • Нарушения функции сердца: контроль АД и клинические признаки или симптомов хронической сердечной недостаточности. У пациентов с риском нарушения функции сердца следует оценить фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) перед началом терапии препаратом, и периодически проводить повторную оценку. • Удлинение интервала QT и полиморфная желудочковая тахикардия: соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, получающих антиаритмические средства или препараты, удлиняющие интервал QT, или у пациентов с заболеванием сердца в анамнезе. Контроль показателей ЭКГ

и содержания электролитов следует проводить перед началом терапии и повторять периодически во время лечения препаратом. • Ишемический инсульт, повышение активности АЛТ и АСТ, сухость кожи, ломкость ногтей, онемение, заложенность зрения. • **Побочное действие.** • ПЧР: • **очень часто** ( $\geq 10\%$ ): анорексия, головная боль, брадикардия (бессимптомная), артериальная гипертензия, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение активности АЛТ и АСТ, обезвоживание волос, астения, повышенная утомляемость, изменение лабораторных показателей; • **часто** (1–10%): нейтропения, тромбоцитопения, гипотиреоз, снижение массы тела, диспепсия, транзиторная ишемическая атака, ишемия миокарда, удлинение интервала QT, новые кровотечения, гематурия, дисфония, диспепсия, повышение уровня пептиды, нарушение функции печени, гипербилирубинемия, алоpecia, ладонно-подошвенная эридродистезия.

• **иногда** (1–10%): гипотиреоз, нарушение функции сердца (также, как снижение ФВЛЖ или хроническая сердечная недостаточность), диспепсия, повышение активности АЛТ и АСТ, сухость кожи, ломкость ногтей, онемение, заложенность зрения; • **редко** (0,01–0,1%): интерстициальная болезнь легких/пневмонит. С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться, обратившись к инструкции по применению препарата. **НОВАТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stemberg CN, Davis JD, Mandak J, et al. Pazopanib in locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: results of randomized Phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 1061–1068.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 722–731.
3. Motzer RJ, Hutson TE, McAnen L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma patients with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370: 1769–1770.
4. Motzer RJ, et al. Outcomes of combined pazopanib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma treated with first-line pazopanib therapy. *ECCO-ESMO 2013*; POSTER 2379.
5. Galvis V, et al. Clinical practice guidelines of patients treated with pazopanib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) – 6 year experience at a referral center in Manchester, UK. *ECCO-ESMO 2013*; Abstract 2763.
6. Coia Stemberg CN, et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1287–96.
7. <http://pkr.com/india>
8. По данным отчетов исследовательской компании IMS в период с 2011 по июнь 2014 года. <http://ims.health.com>.
9. По данным государственных аукционов в период с 2011 по июнь 2014 года, согласно сайту: <http://www.zakupki.gov.ru>.
10. По данным периодических отчетов по безопасности препарата Вотриент за период с 17 октября 2011 по 18 октября 2013 годов. [http://www.tocradvarior.com/medicines/monitor\\_bezopasnosti\\_b](http://www.tocradvarior.com/medicines/monitor_bezopasnosti_b).
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2013.
12. Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal Cell Carcinoma. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 7): w65–w71.
13. Ungerberg B, (chair), Borsalini K, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma European Association of Oncology. *Renal Cell Cancer* – update march 2013.
14. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под редакцией В. М. Мамеева – М.: Общество онкологов химиотерапевтов, 2012 – 192 с.
15. Escudier B, Porta C, Bion P, et al. Abstract and oral presentation at the American Society of Clinical Oncology Annual Congress 2012. *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl 1): Abstract 04A6302.



Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий Только для медицинских и фармацевтических работников  
Москва, 125315, Ленинградский проспект, 72/3.  
Телефон: +7 (495) 967 1270. Факс: +7 (495) 967 1268  
<http://www.novartis.ru>

# Абиратерон: практические данные

Абиратерон применяется в России с 2012 г. За это время появились новые препараты и рекомендации. О том, чему научились специалисты на практике и чему еще только предстоит научиться, журналисту УС рассказал проф. Н. Мотте, принявший участие в III Всероссийских дебатах по раку предстательной железы (РПЖ).



**Николя Мотте**  
Проф., заведующий кафедрой урологии Университетской клиники и проф. хирургии Университета Жана Моне (Сен-Этьен, Франция), председатель рабочей Европейской группы по разработке стандартов лечения РПЖ

## Гормонотерапия без противопоказаний

«Для большинства больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) в качестве средств первого выбора доступна терапия абиратероном или энзалутамидом», — сообщает проф. Н. Мотте, возглавляющий Европейскую группу по разработке стандартов лечения РПЖ.

Противопоказания к гормонотерапии встречаются крайне редко. Например, ограничение к применению абиратерона связано с редкими случаями непереносимости глюкокортикостероидов. А такие распространенные патологии, как нетяжелое нарушение функции почек и цирроз печени (А-В класс по Чайлд-Пью), не требуют ни отмены, ни даже коррекции дозы как абиратерона, так и энзалутамида.

Интересно, что если при тяжелой сердечной недостаточности (III функциональный класс [ФК] по NYHA, фракция выброса < 50%) назначение абиратерона требует лишь контроля артериального давления и коррекции гипокалиемии, то утверждать подобное про энзалутамид затруднительно, так как в исследовании III фазы AFFIRM исключались пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой патологией (III-IV ФК по NYHA, фракция выброса < 45%), удлинением интервала QT, неконтролируемой артериальной гипертензией и другие.

В целом абиратерон и энзалутамид характеризуются высоким профилем безопасности. «По сравнению с таксанами, гормонотерапия характеризуется более контролируемыми нежелательными явлениями», — считает проф. Н. Мотте.

Проф. Н. Мотте токсичность лечения считает ключевым критерием. Так, при химиотерапии таксанами могут развиваться гематологическая токсичность 3–4-й степени и химиотерапевтически индуцированная диарея, то при терапии абиратероном могут отмечаться лишь артериальная гипертензия, гипокалиемия, усталость и астения.

К специфическим для энзалутамида нежелательным явлениям относится крайне редкий феномен судорожного синдрома, два случая которого были зарегистрированы в регистрационном исследовании III фазы. Ряд исследователей связывают судорожный синдром с непредвиденным воздействием на ГАМК-рецепторы (W.R. Foster, 2011). Вероятно, наличие эпилепсии у больного требует повышенного контроля при лечении энзалутамидом.

«У каждого пациента следует учитывать потенциальное влияние других лекарств на активность противоопухолевого препарата», — отмечает проф. Н. Мотте, рекомендуя постоянно обращаться к специализированным базам данных по лекарственным взаимодействиям, доступным в режиме онлайн\*.

## Специфическое лечение токсичности

В отличие от энзалутамида, при лечении абиратероном требуется прием глюкокортикостероида, что обусловлено направленным действием препарата на стероидогенез в надпочечниках и опухолевой ткани. Рекомендован постоянный прием преднизолона 10 мг/сут. Но в настоящее время обсуждается возможность редукции дозы преднизолона до 5 мг/сут или даже замены его дексаметазоном.

Возможность редукции дозы преднизолона до 5 мг/сут все еще изучается в исследованиях III фазы LATITUDE и STAMPEDE. В другое исследование II фазы Alternative Steroid Study включены бессимптомные пациенты с мКРРПЖ без висцеральных метастазов, которым в 1-й линии назначается абиратерон и различные опции:

- стандартный режим 10 мг преднизолона в два приема;
- альтернативные режимы — 5 мг преднизолона в один-два приема/0,5 мг дексаметазона.

При появлении минералокортикоидных симптомов необходимы консультации эндокринолога и кардиолога.

Но, к сожалению, специалистам недостаточно широко известно о возможности назначения специфического препарата эплеренон. Эплеренон зарегистрирован в России в качестве дополнения к стандартной терапии сердечной недостаточности. Механизм действия препарата связан с селективным блокированием минералокортикоидных рецепторов. Эплеренон применяется для купирования клинических признаков сердечной недостаточности, но может назначаться и в качестве сопутствующей

терапии пациентам, получающим абиратерон для лечения периферических отеков.

## Качественная жизнь

Врачи часто фокусируются на болезни, забывая о больном человеке. Данный тезис подтвердили результаты опроса на III Всероссийских дебатах по РПЖ: 71,4% специалистов считают эффективность лечения более значимым параметром успешности терапии, чем качество жизни больных мКРРПЖ. Но и прямое сравнение эффективности лечения и качества жизни некорректно. «Без оценки качества жизни уже немисливо проведение клинических исследований», — поясняет проф. Н. Мотте, обращая внимание на то, что применяться должны только валидизированные опросники — общие (EuroQoL; SF-36) или специальные (FACT-P; BPI-SF)

Необходимо отметить и потенциально высокую продолжительность современной терапии мКРРПЖ. Так, в новом стратификационном анализе исследования COU-AA-302, представленном на Конгрессе Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), была получена медиана общей выживаемости (ОВ), достигающая 53,6 мес при лечении абиратероном в 1-й линии терапии мКРРПЖ у пациентов с благоприятным прогнозом\*\*.

Для пациентов благоприятного прогноза преимущество в ОВ составило 11,8 мес (53,6 мес vs 41,8 мес в контрольной группе), что в три раза превысило первоначально зарегистрированный в COU-AA-302 показатель в 4,4 мес (34,7 мес vs 30,3 мес). Различия в ОВ могло быть еще более существенным, если бы по этическим соображениям в исследовании COU-AA-302 не проводили досрочный перевод всех пациентов на лечение абиратероном.

«В отличие от ОВ, преимущество в анальгетическом эффекте гормонотерапии намного выше и исчисляется годами», — говорит проф. Ж. Моне. Так, абиратерон в 1-й линии терапии удлиняет время до назначения опиоидных анальгетиков (33,4 мес vs 23,4 мес в контрольной группе терапии преднизолоном), увеличивает время до ухудшения функционального статуса (12,7 мес vs 8,3 мес в контрольной группе). Прогрессирование болевого синдрома наступает лишь через два года от начала приема абиратерона (26,7 мес vs 18,4 мес в контрольной группе).

## Реальная практика

Примечательно, что анализ опыта гормонотерапии в реальной клинической практике с 2012 г. может помочь ответить на вопросы, которые даже не могли рассматриваться в регистрационных клинических исследованиях. Например, при разборе клинических случаев в рамках III Всероссийских дебатов было отмечено, что в вынужденно-интермитирующем режиме, обусловленном эпизодом

временной недоступности препарата, абиратерон оказался эффективным. В реальной практике также отличаются и характеристики пациентов, по сравнению с регистрационными исследованиями III фазы. Для дополнения последних проводятся наблюдательные исследования IV фазы, в которые включаются пациенты более широкого профиля, например симптомные пациенты с мКРРПЖ.

В России данное исследование STEP стартовало в январе 2016 г., в нем проспективно оцениваются качество жизни и эффективность лечения у пациентов с мКРРПЖ, получающих абиратерон. При этом в него включены пациенты с тяжелым соматическим статусом ECOG 2 (18,5%), выраженным болевым синдромом ≥ 4 баллов по BPI-SF (26,9%), низкой дифференцировкой опухоли (52,9%). Основная цель заключается в изучении влияния гормонотерапии на показатели времени: до прогрессирования боли (по опроснику BPI-SF), до ухудшения функционального состояния (по опроснику FACT-P), до назначения наркотических анальгетиков, у пациентов с мКРРПЖ в реальной клинической практике российских врачей.

## Вольная трактовка

Наиболее существенной проблемой становится отсутствие единого алгоритма назначения препаратов при мКРРПЖ. «Не существует критериев отбора пациентов как для химиотерапии или продолженной гормонотерапии в 1-й линии лечения мКРРПЖ, так и для выбора определенного препарата при гормонотерапии (абиратерон или энзалутамид)», — говорит проф. Н. Мотте.

Первым коммерческим доступным диагностическим тестом для прицельного отбора пациентов при проведении химиотерапии или гормонотерапии новыми препаратами, вероятно, станет определение сплайс-вариантов андрогеновых рецепторов.

В отсутствие доступных биомаркеров, выбор 1-й линии лечения основан на субъективно трактуемых клинических критериях. Опрос врачей показал, что доцетаксел назначается преимущественно при наличии висцеральных метастазов (79,8%), при тяжелом течении заболевания (68,8%), агрессивном опухолевом процессе (66,1%) и коротком ответе на андроген-депривационную терапию (АДТ) (66,1%).

Более вероятен выбор гормонотерапии при длительном ответе на АДТ (76,1%), пожилым возрастом (67,9%), высокой дифференцировке опухоли (56,9%), а также при отсутствии симптомов заболевания (54,1%).

Однако если обратиться к мнению международных экспертов, то пациентам с висцеральными метастазами и/или симптомным пациентам допустимо проведение гормонотерапии (абиратероном, энзалутамидом). Таким

\* Например, [www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html), [reference.medscape.com/drug-interactionchecker](http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker).

\*\* Критерии включения: ПСА < 80 нг/мл, индекс Глисона < 8 баллов, минимальная болевая симптоматика (0-1 баллов по опроснику BPI-SF).

образом, гормонотерапия может назначаться по более широким показаниям, чем в регистрационных исследованиях.

## О выборе последовательного лечения

Оба гормональных препарата могут доказано применяться как в 1-й линии терапии, так и у пациентов с доцетаксел-резистентным мКРРПЖ. Активно изучается возможность последовательного назначения абиратерона и энзалутамида.

Ретроспективные исследования показывают более эффективную последовательность абиратерон → энзалутамид, чем энзалутамид → абиратерон (преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 3,8 мес,  $p = 0,04$ , тенденция преимущества в ОВ — 8 мес,  $p = 0,09$ ), однако необходимо критически подходить к этим научным работам, так как все исследования носят ретроспективный, как правило, моноцентровой характер с малым набором пациентов. Необходимы проспективные работы.

«Единственно очевидным становится отказ от последовательного назначения абиратерона и энзалутамида, если обнаруживается резистентность к одному из них», — полагает проф. Н. Мотте.

## Придерживаться стандартного обследования

На III Всероссийских дебатах был представлен опыт применения современных методов визуализации (ПЭТ/КТ-исследования с холином) при мониторинге лечения больных мКРРПЖ. Эксперты тем не менее выразили сомнения в целесообразности такого подхода. В ходе дискуссии проф. Н. Мотте напомнил об ограничении ПЭТ-исследований исключительно для пациентов с олигометастатическим РПЖ, если планируется сальважное хирургическое или лучевое лечение в связи с прогрессированием после радикального местного лечения.

В других случаях применение ПЭТ/КТ-исследований неоправданно. «Рекомендованный объем обследования при мРПЖ включает остеосцинтиграфию в сочетании с КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (трех зон) в трех плоскостях, с возможным дополнительным назначением МРТ позвоночника по показаниям», — заключил проф. Н. Мотте.

Прогрессирование мКРРПЖ устанавливается только по критериям PCWG2 радиологиче-

ского, биохимического и клинического прогрессирования. Проводится ежемесячный мониторинг симптомов и анализов крови, регулярный (каждые 12 нед) радиологический контроль в объеме остеосцинтиграфии, КТ/МРТ, УЗИ. При этом в первые три месяца гормонотерапии могут наблюдаться феномены «ПСА-вспышки» или «костной вспышки». В одном из ретроспективных исследований было показано отсутствие влияния бессимптомной «ПСА-вспышки» на показатель ОВ и опухолево-специфической выживаемости. «Однако первичная резистентность к гормонотерапии встречается у каждого третьего пациента, и рост ПСА требует повышенного контроля за пациентом», — отметил проф. Н. Мотте. Изолированный рост ПСА, безусловно, служит сигналом для радиологического обследования пациента.

Феномен «костной» вспышки в первые месяцы гормонотерапии обнаруживается как при остеосцинтиграфии, так и при ПЭТ/КТ с холином.

## Биопсия: мнения разделились

Острая дискуссия развернулась при обсуждении показаний к биопсии метастатических очагов мКРРПЖ. Большинство экспертов считают, что нет необходимости выполнять биопсию единичных висцеральных метастазов, не отвечающих на гормонотерапию, в том случае, если установлена стабилизация по критериям RECIST.

«У больных с множественными метастазами КРРПЖ увеличение в размерах единственного висцерального метастаза не требует модификации терапии. И, напротив, в случае прогрессирования по критериям RECIST необходима смена лечения», — полагает проф. Н. Мотте.

Оппоненты отмечают потенциальный риск первично-множественного опухолевого поражения, в том числе сопутствующего рака легкого, фибросаркомы.

## О новых комбинациях

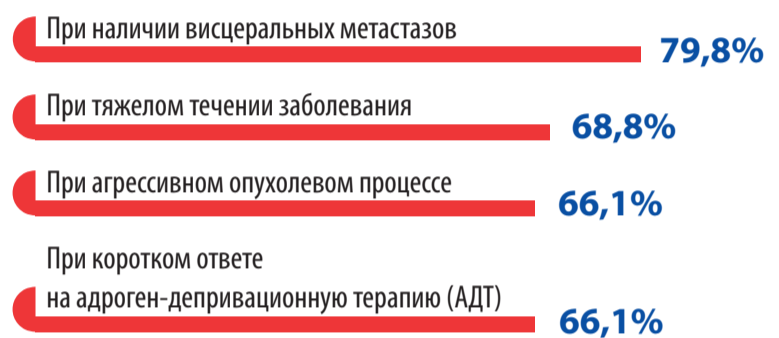
«Известно, что радий-223 (Xofigo) повышает ОВ у пациентов с костными метастазами мКРРПЖ, в особенности при наличии выраженного болевого синдрома», — отмечает проф. Н. Мотте.

В 2016 г. была подтверждена эффективность назначения радия-223 в комбинации с терапией таксанами. Учитывая различный механизм действия, представляется перспек-

### Как выбирают врачи?

В 1-й линии лечения мКРРПЖ выбор основан на субъективно трактуемых клинических критериях.

#### Как назначают доцетаксел?



#### Как назначают гормональную терапию?



Источник: Turpin et al. J Clin Oncol 2016; 34(suppl 25): abstract 333.

тивной комбинация абиратерона и радия-223, но при этом значительно повышается стоимость лечения. В настоящее время продолжается клиническое исследование, изучающее эффективность данной комбинации препаратов у больных мКРРПЖ.

«Пока не получены результаты данного исследования, я настоятельно рекомендую воздерживаться от назначения этой комбинации вне рамок клинических исследований», — отметил проф. Н. Мотте. **УС**

Подготовил Андрей Киричек



Издательский дом «АБВ-пресс»

## НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

### ЖУРНАЛЫ

### ГАЗЕТЫ

**ОНКОУРОЛОГИЯ**

Специализированный научно-практический журнал

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ **ОНКОЛОГИИ**

Научно-практический журнал

**АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**

Научно-практический специализированный рецензируемый журнал

**Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ**

Научно-практический специализированный журнал

Онкологическая **КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**

Научно-практический специализированный журнал

РУССКИЙ ЖУРНАЛ **ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ**

Научно-практический журнал

**ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

Маммология | Гинекология

Нервно-мышечные **БОЛЕЗНИ**

Специализированный научно-практический журнал

**РАНЫ и РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ**

Журнал имени проф. С.М. Ковалева

**ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ**

Специализированный научно-практический рецензируемый журнал

**Российский Биотерапевтический Журнал**

Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

**Онкология Сегодня**

Специализированное издание для онкологов

**Урология сегодня**

Специализированное издание для урологов

Наши издания доступны в печатной форме, на сайтах издательства, а также в мобильных приложениях

## Опрометчивая рекомендация

Рекомендация Рабочей группы по профилактике заболеваний США (United States Preventive Services Task Force, USPSTF) не использовать общий ПСА для скрининга рака предстательной железы (РПЖ) оказалась опрометчивой.



**Александр Викторович Говоров**

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

В 2009 г. были опубликованы результаты европейского мультицентрового рандомизированного исследования скрининга РПЖ (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC), включавшего более 180 тыс. мужчин. Согласно полученным данным, проведение скрининга РПЖ при помощи ПСА через девять лет наблюдения снизило смертность от данного заболевания на 20%. В последующие годы было отмечено, что при увеличении срока наблюдения за пациентами снижение смертности стало еще более значительным: так, через 14 лет смертность от РПЖ в одном из центров, участвовавших в ERSPC, снизилась на 44%. При медиане наблюдения 12 лет частота метастатического РПЖ в группе скрининга оказалась меньше на 31%. Было установлено также, что для предупреждения одного случая смерти от РПЖ необходимо провести скрининг и лечение РПЖ у значительного количества пациентов, однако данные показатели существенно

снижаются с увеличением времени наблюдения за больными.

Практически одновременно завершилось американское исследование по скринингу рака предстательной железы, легких, кишечника и яичников (PLCO), по данным которого скрининг РПЖ при помощи ПСА не привел к уменьшению смертности от РПЖ. Следует отметить, что, в отличие от европейского протокола, американское исследование включало значительно меньшее число мужчин, и период наблюдения был короче. Предварительное тестирование на ПСА примерно 50% мужчин до рандомизации существенно уменьшило количество выявленных случаев РПЖ, то есть фактически данный протокол сравнивал более интенсивный скрининг РПЖ с менее интенсивным, что неоднократно отмечено в научной литературе.

Несмотря на очевидные изначально недостатки исследования PLCO, его результаты послужили основой для клинических рекомендаций USPSTF, относящих оценку общего ПСА для скрининга РПЖ к нецелесообразным процедурам.

На конгрессе Американской ассоциации урологов (American Urological Association, AUA) в Сан-Диего, прошедшем с 6 по 10 мая 2016 г., Дж. Шог соавт. на сессии Late breaking abstracts представили новые данные анализа ответов

мужчин-участников исследования PLCO об определении уровня ПСА до включения в протокол. Оказалось, что участники PLCO заполняли опросник Men's Health Status Questionnaire, в котором на вопрос: «Когда вы в последний раз сдали ПСА?», были предусмотрены следующие ответы: 1) в течение последнего года; 2) один-два года назад; 3) два-три года назад; 4) более трех лет назад; 5) не знаю. При этом если мужчина отвечал «в течение последнего года», компьютерный анализ был построен таким образом, что автоматически считалось — более года назад участник исследования тест на ПСА не сдавал вовсе.

После устранения указанной погрешности обработки информации и повторного пересмотра данных оказалось, что в контрольной группе исследования PLCO (где скрининг РПЖ при помощи ПСА не был предусмотрен!) в течение одного года до включения в протокол 56% мужчин сдали тест на ПСА, в течение < 3 лет — 81%, ≥ 3 лет — 85%, а кумулятивная частота определения ПСА составила 87%. Таким образом, как минимум однократное исследование ПСА прошли почти 90% мужчин в контрольной группе исследования PLCO.

5 мая 2016 г. теми же авторами было опубликовано «письмо в редакцию» в New England Journal of Medicine (где изначально были представлены результаты PLCO), в котором

отмечено, что частота определения ПСА в контрольной группе оказалась в итоге выше (!), чем в группе собственно скрининга, где не все пациенты действительно прошли скрининг из-за несоблюдения запланированных процедур исследования.

Подводя итог, авторы дополнительно отметили очень высокую частоту определения ПСА в контрольной группе протокола PLCO, приводящую к невозможности сравнения эффективности скрининга РПЖ в двух группах пациентов, а также о необходимости пересмотра клинических рекомендаций («против определения ПСА»), основанных на некорректном анализе данных исследования PLCO.

Мировые лидеры и исследователи отмечают, что в действующий алгоритм должны быть внедрены современные «умные» стратегии скрининга и диагностики РПЖ. Причем на сайте USPSTF отмечено, что в 2017 г. рекомендации относительно скрининга РПЖ должны быть обновлены. В протоколе исследовательского плана перечислены в том числе такие пункты, как целесообразность сочетания ПСА-скрининга с номограммами, а также определение рисков, связанных с лечением РПЖ на ранних стадиях или выявленных в результате скрининга. USPSTF также ставит цель оценить точность ПСА-основанного скрининга, направленного на выявление РПЖ до биопсии. [УС](#)

### Прием по потребности – выбор большинства<sup>1,2</sup>



[www.проуро.рф](http://www.проуро.рф)  
Быть в курсе новостей

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИАГРА®. Торговое название лекарственного средства: Виагра®. Международное непатентованное название: силденафил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: силденафила цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг силденафила). Фармакологические свойства: силденафил — мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5). Показания к применению: лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата; применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов; совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, так как это может приводить к симпатоматической гипотензии; совместный прием Виагры с другими средствами лечения нарушений эрекции; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью); одновременный прием ритонавира; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних шести месяцев инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, гипертония (АД > 170/100 мм рт. ст.) или артериальная гипертония (АД менее 90/50 мм рт. ст.); пациенты с эпизодами развития неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения в одном глазу; наследственный пигментный ретинит; по зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у детей до 18 лет и у женщин. С осторожностью: анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони); заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия); заболевания, сопровождающиеся кровотечениями, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; нарушения функции печени; тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин); пациенты с эпизодом развития передней неартериальной ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе; одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов. Способ применения и дозы: внутрь. Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения — один раз в сутки. Нарушения функции почек: при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) дозу силденафила следует снизить до 25 мг. Нарушения функции печени: поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Виагра® следует снизить до 25 мг. Совместное применение с ритонавиром не рекомендуется. В любом случае максимальная доза препарата Виагра® ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг, а кратность применения — 1 раз в 48 ч. При совместном применении с эритромицином, саквинавиром, кетоконазолом, итраконазолом начальная доза препарата Виагра® должна составлять 25 мг. Побочное действие: обычно побочные эффекты препарата Виагра® слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. В исследованиях с применением фиксированной дозы показано, что частота некоторых нежелательных явлений повышается с увеличением дозы. Наиболее частые побочные явления: головная боль, вазодилатация («приливы» крови к коже лица). Частые побочные явления: головокружение, изменение зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету), хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета), учащенное сердцебиение, ринит (заложенность носа), диспепсия. При использовании препарата Виагра® в дозах, превышающих рекомендуемые, нежелательные явления были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще. Особые указания: сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы.

<sup>1</sup> Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата ВИАГРА® П №15875/01-230516 одобрена МЗ РФ от 23.05.2016).

<sup>2</sup> Исследование проведено компанией Vision Critical и финансировано компанией Pfizer в 8 европейских странах (Израиль, Сербия, Украина, Польша, Чехия, Венгрия, Россия и Турция) в 2012 году. Предоставляется по первому требованию.

ООО «Пфайзер» 123317, Москва, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С), Тел. +7 (495) 287 5000. Факс +7 (495) 287 5300. PP-VIA-RUS-0018. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.



# AUA меняет практику



*Late-breaking abstract (LBA) — последние достижения, которые изменяют клиническую практику. Такое определение Американская ассоциация урологов (AUA) дает тезисам, достойным отдельного обсуждения и уже сейчас имеющим клиническое приложение. О том, что по мнению AUA уже сейчас может отразиться на повседневной практике — в материале УС.*

## Не в пользу нейромодуляции

*При рефрактерном гиперактивном мочевом пузыре сакральная нейромодуляция с помощью системы InterStim менее эффективна в сравнении с инъекциями онаботулинумтоксина А (Ботокс). Таковы данные проспективного исследования ROSETTA, включившего 386 женщин, у которых в течение трех дней наблюдалось не менее шести случаев ургентного недержания мочи (УНМ).*

После рандомизации 192 пациентки были включены в группу онаботулинумтоксина А, 194 — в группу InterStim.

Ботокс вводили в дозе 200 ЕД внутримышечно. «Дозировка была выбрана с учетом нашего собственного клинического опыта и литературных данных, описывающих наибольшую эффективность и безопасность лечения», — говорит соавтор работы С. Амундсен.

В течение шести месяцев женщины вели «ежемесячный трехдневный дневник». Оценивались частота УНМ в динамике (полное отсутствие, сокращение на 75% и более, сокращение на не менее чем 50%), а также качество жизни, степень удовлетворенности терапией и побочные эффекты.

Предварительно определялась чувствительность пациенток к лечению: в группах Ботокса и нейромодуляции количество женщин, у которых был отмечен выраженный ответ на терапию (clinical responders), составило 83 и 84% соответственно.

Онаботулинумтоксин А оказался значительно эффективнее сакральной нейромодуляции как среди пациенток, определенных как clinical responders, так и у больных, не вошедших в эту категорию.

Так, сокращение ежедневного числа случаев УНМ составило в среднем 3,9 и 3,3 в группах Ботокса и нейромодуляции соответственно. У пациенток с высокой чувствительностью к проводимой терапии ежедневное количество УНМ сократилось на 4,4 (Ботокс) и 3,7 (нейромодуляция).

В группе онаботулинумтоксина А отмечалась большая частота регрессии УНМ (в пять раз выше, чем при нейромодуляции InterStim), значительное улучшение симптомов гиперактивности мочевого пузыря и сокращение частоты УНМ в два раза.

Инфекции мочеполовых путей встречались в три раза чаще у пациенток после терапии Ботокс (35%) по сравнению с женщинами, которым проводилась сакральная нейромодуляция (11%), однако в группе InterStim 3% больных потребовалась настройка или удаление нейромодулятора. Больным, получавшим онаботулинумтоксин А, потребовалась самокатетеризация через один и шесть месяцев в 8 и 2% случаев соответственно.

**Данные представлены:**

**Cindy L. Amundsen, PI-LBA 01: Sacral Neuromodulation versus OnabotulinumtoxinA for Refractory Overactive Bladder**

## Тестостерон без рисков

*Впервые показано: при длительном применении заместительная гормональная терапия (ЗГТ) тестостероном снижает риск агрессивного рака предстательной железы (РПЖ).*

Таковы результаты ретроспективного анализа по данным шведского Национального регистра рака простаты (National Prostate Cancer Register) и Регистра лекарственных средств, отпускаемых по рецепту (Prescribed Drug Register). Исследователи проанализировали 38570 случаев РПЖ, диагностированных в период с 2009 по 2012 гг., контрольная группа составила почти 193 тыс. здоровых мужчин.

ЗГТ получали 284 в группе РПЖ и 1378 мужчин в группе контроля. У мужчин, применявших ЗГТ более одного года, был проведен дополнительный анализ. Для определения связи между ЗГТ и риском РПЖ использовали многопараметрическую условную логистическую регрессию. Критериями благоприятного прогноза были: уровень простатического специфического антигена (ПСА) менее 20 нг/мл, стадии опухоли T1-T2, сумма баллов по шкале Глисона менее 7, отсутствие метастазов. Случаями агрессивной формы болезни считали: уровень ПСА выше 20 нг/мл, стадии опухоли выше T2, сумма баллов по шкале Глисона более 7 и наличие метастазов.

Результаты исследования не выявили достоверной взаимосвязи между применением ЗГТ и общим риском РПЖ. Однако оказалось, что у пациентов, проходивших ЗГТ

в 1-й год применения терапии, на 35% увеличивался риск выявления РПЖ с благоприятным прогнозом. По словам исследователей, это связано со скринингом, проводимым в обязательном порядке при назначении терапии тестостероном.

Важна другая находка, отмеченная впервые: в 1-й год применения ЗГТ риск выявления агрессивной формы РПЖ снижался на 50%. Такая же тенденция была отмечена и при более длительном применении тестостерона.

Безусловный недостаток данного исследования – отсутствие данных об изначальном уровне тестостерона у пациентов, получавших ЗГТ. Тем не менее эти результаты сопоставимы с данными о большей агрессивности РПЖ при низком уровне тестостерона.

Исследователи отмечают, что своевременное восстановление нормального уровня тестостерона уменьшает риск РПЖ.

**Данные представлены:**

**Stacy Loeb, PI-LBA 03: Testosterone Therapy and Prostate Cancer Risk**

## Заполнить пустоту HIFU

*Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (High intensity focused ultrasound, HIFU) пораженной доли предстательной железы может быть компромиссом между радикальной терапией и активным наблюдением. Такая опция оправдана при одностороннем локализованном раке. По словам авторов исследования, HIFU призвано «заполнить пустоту между двумя подходами к терапии».*

В исследование были включены 111 пациентов старше 50 лет с диагностированным при мультипараметрической магнитно-резонансной томографии или биопсии односторонним локализованным РПЖ на стадиях T1c/T2a с уровнем ПСА менее 15 нг/мл и суммой баллов по шкале Глисона  $\leq 7$  (3+4). В протокол были включены пациенты с центральным расположением опухоли (расстояние опухоль-уретра и опухоль-апекс  $\geq 5$  мм).

Пациентам проводилась HIFU системой Ablaterm. Облучение осуществлялось таким образом, чтобы был не затронут край безопасности 4 мм. Средний возраст пациентов составил 64,8 лет, средний уровень ПСА — 6,2 нг/мл; при этом у 26% больных сумма баллов по шкале Глисона составила 7, у 74% — 6 и менее.

По мнению авторов работы, результаты обнадеживают: у 95% мужчин в течение периода исследования не было выявлено клинически значимого РПЖ в облученной области; у 87% — отсутствие любого рака в месте воздействия HIFU по данным биопсии; у 67% — во всей предстательной железе.

Интересно, что 2/3 из положительных 13% биопсий располагались на апексе. «Возможно, из-за проходившего там 4-миллиметрового края безопасности», — говорит докладчик. Уровень ПСА у больных, получивших курс HIFU, снижался за два года на 62,9% от начального. У 12,6% мужчин были отмечены побочные эффекты,

из них: острая задержка мочеиспускания (пятеро больных); выраженная гематурия (пятеро больных); хроническая задержка мочеиспускания (трое больных); у одного пациента — сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала. Мочеиспускательные и эректильные функции в течение 12 мес сохранялись у 97 и 78,4% пациентов соответственно. За это же время не было выявлено какого-либо ухудшения качества жизни пациентов.

Некоторым больным понадобилась дополнительная терапия: повторный курс HIFU — восьми; радикальная простатэктомия — шести, лучевая терапия — троим пациентам. Выживаемость без радикальной терапии за два года составила 89%.

Достигнутые результаты позволили сделать вывод: HIFU — хорошая альтернатива радикальной терапии для пациентов с РПЖ умеренного риска. Нерешенные вопросы, в частности относительно возможности применения HIFU при иной локализации опухоли, специалисты намерены решить в исследовании с новым аппаратом HIFU — Focal One.

**Данные представлены:**

**Pascal Jean Rischmann, PI-LBA 04: Hemiblation HIFU for Unilateral Localized Prostate Cancer: a Prospective Multicenter Trial**

## Конкурент РНИ?

*С помощью модели IsoPSA можно различать пациентов, больных РПЖ с высокой степенью злокачественности ( $\geq 7$  по шкале Глисона), и пациентов с менее злокачественной опухолью и благоприятным прогнозом (6 по шкале Глисона).*

IsoPSA отличается тем, что измеряет концентрации всех структурных изоформ ПСА, в то время как стандартный анализ ПСА измеряет концентрации только их ограниченного числа. Было проведено многоцентровое проспективное исследование, в ходе которого у 132 пациентов со значениями ПСА от 2 до 26 нг/мл в течение 30 дней до биопсии были собраны образцы плазмы крови. Результаты IsoPSA сравнивали с результатами обычного анализа ПСА и биопсии под трансректальным ультразвуковым контролем. ROC-анализ модели IsoPSA показал очень высокое отрицательное прогностическое значение (97%) для пациентов с благоприятным прогнозом (при этом положительное прогностическое значение составило менее 50%). Для пациентов с неблагоприятным прогнозом положительное прогностическое значение составило 86%, отрицательное прогностическое значение — 78%.

Авторы отмечают, что благодаря использованию разработанной модели удалось избежать биопсии для пациентов с низким риском в 97% случаев, на 52% сократить общее число ненужных биопсий и улучшить результаты биопсий для 88% пациентов с высоким риском.

Разработанный метод, особенно в комбинации с оценкой других клинически релевантных параметров, может помочь успешно разделять пациентов на группы низкого и высокого риска и таким образом уточнять показание к биопсии, а также выделить пациентов для более тщательного наблюдения

Станет ли эта модель конкурентом уже применяемому в практике РНИ, покажут клинические испытания.

**Данные представлены**

**Eric A. Klein, MD, PI-LBA 09: IsoPSA: Initial Clinical Performance Evaluation of a Novel Structure-Based Biomarker For Prostate Cancer in a Multicenter Prospective Trial for Gleason = 7**

## Уникальная разработка

*Важное направление медицинских исследований — поиск диагностических и прогностических онкобиомаркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью.*

Недостаточная чувствительность снижает негативную прогностическую ценность, недостаточная специфичность — положительную прогностическую ценность.

Доктор Я. Лотан представил новый высокочувствительный тест экспрессии генов в образцах мочи Cxbladder Monitor. Уникальная разработка призвана сократить необходимость инвазивного вмешательства при диагностике рецидивов рака мочевого пузыря (РМП).

Для исследования было собрано 1117 образцов, полученных от 803 пациентов. Диагностическую точность Cxbladder Monitor сравнивали с уже существующими тестами: NMP22 Bladderchek, NMP22 ELISA, цитологическим исследованием мочи, UroVysion — флуоресцентной гибридизацией in situ (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH).

Методика тестирования Cxbladder Monitor разрабатывалась с участием основной группы пациентов (n = 354); валидация метода проводилась на группе контроля (n = 449). Участников исследования наблюдали либо в течение шести месяцев, либо проводили максимум три цистоскопических обследования. Частота подтвержденных случаев РМП составила 11%. Стадия опухоли в подавляющем большинстве случаев была T<sub>a</sub>, а также более чем в 10% — T<sub>1</sub> и T<sub>is</sub> каждая. Степень злокачественности чуть менее чем у половины больных была низкой и чуть более чем в половине — высокая. Чувствительность Cxbladder Monitor составила 93%, что превосходило прямые тесты и результаты FISH, с которыми сравнивали данный тест; отрицательное прогностическое значение имело 97%.

Таким образом, использование Cxbladder Monitor позволяет сократить количество инвазивных процедур (например, необходимость цистоскопии) при диагностике рецидивов РМП либо увеличить интервал между ними.

**Данные представлены:**

**Yair Lotan, MD, PI-LBA 07: The Development and Clinical Validation of a High Sensitivity Urine biomarker test for the Determination of Recurrence in Urothelial Carcinoma Patients**

## Вам и не снилось

*Покупая препарат для улучшения сексуальной функции, мужчины меньше обращают внимание на бренд и стоимость. Наибольшее значение имеют достижение эрекции, безопасность и скорость действия препарата.*

Полторы тысячи мужчин, принимающих препараты для улучшения эректильной функции, ответили на 20 вопросов Ipsos — независимой компании по исследованию рынка. В Интернет-опросе приняли участие 1458 мужчин из семи стран (Бразилия, Китай, Италия, Япония, Россия, Тайвань и Турция), которые в течение предшествовавших трех месяцев принимали препараты для улучшения эректильной функции. Средний возраст респондентов составил 48 лет (возрастной диапазон — от 30 до 70 лет).

Помимо информации о частоте и планировании половых актов, важных аспектов применения медикаментов, времени между приемом препаратов, половым актом и удовлетворенностью терапией были собраны данные об анамнезе.

Как отметил Дж. Малхолл, «мировой» пациент не отличается от «стандартного американца»: гипертензия наблюдалась в 36% случаев; высокий уровень холестерина — у 30% участников; заболевания предстательной железы — в 26% случаев; депрессия — в 22%; диабет — у 19% участников.

«В целом это характерно для всех пациентов с эректильной дисфункцией и в частности для американских мужчин», — сказал он.

Результаты проведенного исследования показали, что 83% мужчин планировали специальное время для полового акта заранее: в Китае этот показатель был максимальным и достигал 95%; в Японии — минимальным и составил 73%. Время от принятия препарата до полового акта составляло в пределах 1 ч у 70% и в пределах 4 ч у 96% опрошенных.

Респонденты, принимающие медикаменты, в среднем занимаются сексом шесть раз в месяц. Наиболее сексуально активными оказались участники опроса из России и Турции: у них средняя частота половых актов составила восемь раз в месяц;

наименее активными были японцы — этот же показатель у них не превышал трех раз в месяц.

«Если вы из России или Турции, примите мои поздравления — вы самые сексуально активные», — сказал докладчик, обращаясь к аудитории.

Стоит ли эти поздравления принимать за «чистую монету» — вопрос не совсем ясный. Возможно, что повышенная половая активность объясняется таким банальным фактом, как молодой возраст респондентов. Так, по данным докладчика, в России и Турции около 2/3 мужчин, принимающих препараты для улучшения эрекции, в возрасте 30–50 лет. В то же время в «наименее сексуальной Японии» почти четверть респондентов были в возрасте 61–70 лет, что россиянам «даже и не снилось» — среди россиян в данную возрастную группу вошло всего 2% опрошенных.

Удовлетворение от приема препаратов было достаточно высоким: в среднем более или менее удовлетворены были 85% респондентов (от 75% на Тайване до 94% в Китае), хотя если выделить когорту пациентов «очень довольных», то их окажется не более 30%.

Из медикаментозных эффектов, важных при покупке препаратов, мужчины особенно отметили высокий уровень эрекции (93% респондентов), малое количество побочных эффектов (90% респондентов) и быстрое действие после применения (89% респондентов). Не последнюю роль при выборе имеет доверие к бренду и цена.

**Данные представлены: John P. Mulhall, MD, PI-LBA 05: Understanding the Sexual Habits of Men Taking Medication for Erectile Dysfunction (ED): Survey Results From 7 Countries**

**UROLOGY WEEK 2016**  
26-30 SEPTEMBER

Рекомендуем посетить

## Минимально инвазивная цистэктомия v 2.0 — взгляд в Европу

*Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU) с 26 по 30 сентября проведет урологическую неделю. На сайте [uroweb.org](http://uroweb.org) будут проходить онлайн-трансляции лапароскопических цистэктомий с различными методами деривации мочи, проводимых в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.*

Ежегодная урологическая неделя — инициатива EAU, направленная на увеличение информированности врачей и пациентов об урологических заболеваниях, методах лечения и сохранения высокого качества жизни.

Идея проводить Недели урологии появилась не сразу — сначала был только один день. «В 2005 году была организована первая акция — «День осведомленности о простате», и только спустя 3 года было принято решение расширить список тем и проблем для профессиональной дискуссии и информирования пациентов», — рассказывает УС Иванка Меркеркен, координатор EAU по вопросам публикаций. — Мы поставили цель увеличивать информированность о необходимости лечения урологических заболеваний, о связи «урологического здоровья» с качеством жизни».

Ежегодно по всей Европе — в крупнейших центрах — проводятся пресс-конференции, мастер-классы, операции, пациентские

школы и другие мероприятия. Все события транслируются онлайн и обсуждаются в социальных сетях, зачастую имеется возможность задать экспертам вопросы онлайн. «Количество участников Недели урологии постоянно увеличивается. Удивляет и разнообразие мероприятий: кто-то проводит профессиональные мастер-классы или, например, встречи лидеров урологии с организаторами здравоохранения», — продолжает Иванка Меркеркен. Есть примеры и просто «творческого» подхода. Например, в 2015 г. в одном из крупнейших торговых центров в г. Киль (Германия) был размещен макет простаты размером 2,30×4,80 м.

«Всего в Twitter было 1,3 млн просмотров и откликов», — отметил Кристофер Чеппл, подводя итоги урологической недели, прошедшей в 2015 г.

В 2016 г. в Неделе урологии примет участие отделение онкоурологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова». В ряде своих

работ, выступлений на научных мероприятиях, а также в ходе мастер-классов в режиме онлайн сотрудники отделения уже показали возможности лапароскопической цистэктомии с различными методами деривации мочи при раке мочевого пузыря (РМП).

«За прошедший год мы развивали навыки и докладывали о своих результатах; нами было выполнено 35 радикальных цистэктомий по поводу РМП, из которых последние три года 95% выполняются полностью лапароскопически (в том числе около 30% — с формированием ортотопического отведения мочи и 10% — гетеротопического мочевого пузыря)», — рассказывает УС заведующий отделением А.К. Носов.

Организационный комитет с интересом отнесся к предложению провести в течение этой недели онлайн-трансляции ежедневных лапароскопических цистэктомий с различными методами деривации мочи. В предварительной программе в дополнение к уже продемонстрированным инкон-

тинентному и ортотопическому отведению специалисты включили гетеротопический метод отведения с использованием принципа Mitrofanoff, также выполняемый интракорпорально.

«Нам очень приятно видеть профессиональный интерес и получать поддержку в СМИ, мы ценим участие россиян и ваш вклад в развитие этого проекта», — отметила Иванка Меркеркен в комментарии для УС.

Мероприятия, проводимые в рамках Urology Week 2016, будут освещаться на Facebook, Twitter, на сайте [uroweb.org](http://uroweb.org) и доступны в онлайн-режиме. По срокам проведения данное мероприятие совпадает с IX Конгрессом Российского общества онкоурологов (29–30 сентября 2016 г., Москва). Однако, как и материалы ранее проведенных мастер-классов, просмотр этих операций будет доступен в Интернете, в том числе на Youtube на канале [Niioncologii](https://www.youtube.com/channel/UCNiioncologii). [УС](#)

## Неоправданная терапия

*В клиническом исследовании III фазы химиотерапия после радикальной простатэктомии (РПЭ) не оправдала себя, однако для афроамериканцев и пациентов с очень высоким риском прогрессии она все-таки может быть оправдана.*

В рамках клинического исследования пациенты с очень высоким риском рецидива после РПЭ в дополнение к стандартному лечению также получали химиотерапию. Почти 300 пациентов были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1: одни получали стандартное лечение, другие — его же, но в сочетании с доцетакселом.

У больных, включенных в протокол, уровень простатического специфического антигена (ПСА) после операции составил  $\leq 0,1$  нг/мл. При рандомизации были учтены такие показатели, как дооперационный ПСА более 20 нг/мл, заболевание pT3b или T4, заболевание T3a и G7-10, заболевание pT2R1 и G 8-10. Ни у одного пациента не были поражены регионарные лимфатические узлы.

Ученые проанализированы данные об общей, онкоспецифической и безметастазной выживаемости и времени начала андрогенной депривации (АДТ). Средняя продолжительность лечения составила 62,4 мес. Результаты анализа показали, что обе группы достоверно не различались по выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП), при этом средняя ВБП составила 55 с половиной мес в группе химиотерапии и 45,6 мес в группе стандартного лечения.

Среди подгрупп наиболее значительные результаты химиотерапии по сравнению со стандартным лечением оказались у пациентов с опухолью на стадии более T3b (ВБП — 47,2 мес в 1-й группе и 29,2 мес во 2-й группе) и для афроамериканцев (ВБП — 55,5 vs 32,7 мес соответственно).

Что касается побочных эффектов химиотерапии, то в 43% случаев наблюдалась нейтропения (в 2% — фебрильная нейтропения), в 20% — гипогликемия, в 5% — патологическая усталость. Исследование было остановлено, поскольку оказалось недостаточно мощным для выявления ожидаемого эффекта лечения и не показало достоверного изменения ВБП среди всех проходивших лечение пациентов. Однако полученные данные не бесполезны. «Вероятно, адъювантная химиотерапия может быть обоснована для пациентов с очень высоким риском рецидива и для афроамериканцев, — отметил докладчик. — Клинические исследования по данному вопросу продолжаются».

**Данные представлены: Daniel W. Lin, MD, PI-LBA 06: VA CSP#553  
Chemotherapy After Prostatectomy (CAP) For High Risk Prostate Carcinoma:  
A Phase III Randomized Study**

## Экзосомы простаты

*Новая система ExDx Prostate (IntelliScore), действие которой основано на анализе трех генов, кодирующих экзосомную РНК, позволяет надежно выделить пациентов с ПСА 2-10 нг/мл для проведения биопсии предстательной железы. Данный тест дает возможность достоверно определить пациентов с РПЖ и избежать пальцевого ректального исследования (ПРИ).*

По данным анализа образцов мочи, полученных от 359 пациентов, взятых перед РПЭ, без проведения ПРИ и с помощью количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени относительно гена SPDEF оценивали количество РНК ERG и PCA3. После этого вычисляли так называемый риск EXODX. Система ExDx Prostate (IntelliScore) правильно идентифицировала более 90% пациентов с биохимическим рецидивом (аномальный уровень ExoDx). Также была выявлена корреляция между ExoDx, значением по шкале Глисона и стадией опухоли, определенными после РПЭ.

Хотя разработанная и валидированная система экзосомных генов хорошо отражала процессы в образцах после РПЭ, для подтверждения столь многообещающих результатов необходимо увеличить выборку пациентов и проследить их динамику на протяжении более длительного времени.

**Сообщение представлено Michael Lipsky, MD, PI-LBA 08: Preliminary  
Assessment of a Validated Urine Exosome Assay (ExDx Prostate (IntelliScore)  
for Predicting Biochemical Recurrence Post-Prostatectomy**



**III МОСКОВСКАЯ  
УРОЛОГИЧЕСКАЯ  
ШКОЛА**

**13-14  
ОКТАБРЯ  
2016**

**Холидей Инн  
Москва Сокольники**

### ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ

- Онкоурология (рак мочевого пузыря и предстательной железы, объёмные образования почек);
- МКБ, доброкачественная гиперплазия простаты, инфекция мочевых путей;
- Андрология и реконструктивно-пластическая урология;
- Урогинекология и нейроурология.

При поддержке



Европейская  
Ассоциация Урологов



Министерство  
Здравоохранения РФ



Департамент  
Здравоохранения  
города Москвы

UROSTANDART.MOSCOW



Комитет  
по здравоохранению  
Санкт-Петербурга



Российское  
общество  
урологов



Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова



МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова

# РМП: наблюдение вместо удаления

Активное наблюдение может стать альтернативой хирургическому лечению пациентов с рецидивом папиллярного рака мочевого пузыря (РМП, pTa-pT1, G1-G2).

В протокол активного наблюдения включены 186 пациентов с рецидивом папиллярного РМП, pTa-pT1, G1-G2. По критериям включения размер опухоли не должен был превышать 1 см, количество — не более пяти. Среди пациентов 67% ранее имели опухоль Ta и 33% — опухоль T1. Критериями исключения были предшествующая опухоль G3, CIS (*carcinoma in situ*) или положительные результаты цитологического исследования.

В течение первых двух лет наблюдения все пациенты каждые три-четыре месяца проходили обследование с помощью гибкой цистоскопии. По прошествии двухлетнего периода больных обследовали несколько реже — каждые шесть месяцев; для наблюдения использовались либо цистоскопия, либо ультразвуковое исследование. При каждом визите обязательно проводилось цитологическое исследование мочи.

Среднее время участия в исследовании составило один год; 17% пациентов находи-

лись под активным наблюдением два года, почти 9% — более трех лет.

Как отмечают исследователи, у 86,4% не наблюдалось прогрессии стадии заболевания и у 79,3% не было гистопатологической прогрессии. Всего у четырех пациентов произошла прогрессия до T2; но у всех из них ранее была T1G2.

Авторы считают, что для отдельных больных активное наблюдение может быть подходящим вариантом. По всей видимости, такая тактика не показана пациентам, имеющим в анамнезе опухоль T1.

К недостаткам данной работы ученые относят отсутствие рандомизации. Поэтому только клинические исследования с группой контроля позволят сделать вывод о допустимости такого подхода и более конкретно определят показания.

M.S. Soloway, представляя в Nature свой взгляд на данную публикацию, отмечает:

в других исследованиях ни у одного пациента с опухолями Ta, включенного в протокол активного наблюдения, не сформировалось мышечно-инвазивного РМП (то есть опухолей T2) [3]. Это подтверждает безопасность активного наблюдения, пишет он.

M.S. Soloway обращает внимание на особенности используемой терминологии. Патологи используют терминологию Международного общества урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP). Она подразумевает разделение опухолей только на низкую и высокую степени злокачественности.

Есть много аргументов в пользу того, что опухоли I-й степени не инвазируют за пределы уротелия и таким образом не могут быть T1. Тогда все опухоли T1 относятся к опухолям высокой степени злокачественности, и большинство из них могут развиваться в опухоли III степени.

Это различие в терминологии может иметь очень важные последствия при выборе тактики активного наблюдения у пациентов с рецидивом Ta РМП. Такой подход может быть оправдан, если пациент ранее имел опухоль Ta любой степени злокачественности, и вновь диагностируемая опухоль также Ta.

«Данные V. Hernández et al. дают возможность пересмотреть стандарты. А новый подход не только экономически выгоден, но и безопасен, — считает M.S. Soloway. — Удалять опухоли Ta нет острой необходимости. Альтернативой эндоскопическому вмешательству должно стать активное наблюдение за пациентами».

Однако это утверждение должно быть перепроверено в рандомизированных клинических исследованиях, акцентируют внимание авторы. **UC**

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Екатерина Суркова

## Активное — невероятное

Возможно ли пациентам с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) рекомендовать активное наблюдение, покажут рандомизированные клинические исследования. Пока модель пациента для активного наблюдения практически невероятна в нашей действительности.



**Александр Константинович Носов**

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

V. Hernández et al. предложили активную выжидательную тактику при НМИРМП [3]. Проанализировав результаты наблюдения за 186 пациентами, авторы пришли к выводу, что больные с рецидивом папиллярного РМП TaN0M0G1-G2 могут безопасно наблюдаться в том случае, если:

- размер рецидива не более 1 см;
- количество очагов не более пяти;
- отсутствуют опухолевые клетки в цитологическом исследовании мочи;
- отсутствует карцинома *in situ*.

Теоретически наблюдение в такой ситуации возможно. Однако на практике описанная модель пациента невероятна в нашей действительности.

### РМП в реальности

Следует задать самим себе вопрос: как часто больные до и после трансуретральной резекции (ТУР) подвергаются цитологическому обследованию мочи и как часто мы активно направляем диагностику на выявление карциномы *in situ*?

В Санкт-Петербурге в 2014 г. у пациентов с впервые выявленным переходно-клеточ-

ным раком карцинома *in situ* не была диагностирована ни разу, тогда как в США этот показатель составляет 50%. Важна и проблема гипостадирования: опухоль Ta при первичных выполненных ТУР после повторных резекций в 20–25% рестадируется как T1 [4].

Поэтому резонным становится следующий вопрос. Для того чтобы у больных с впервые выявленным РМП исключить активное лечение и сделать выбор в пользу выжидательной тактики, насколько серьезно мы можем доверять точности диагноза? Даже в исследовании при среднем времени участия в течение одного года, только 17% пациентов находились под активным наблюдением два года и 9% — более трех лет, остальные были прооперированы.

Недостаточны и предложенные факторы оценки прогрессирования заболевания, на которых строились показания к операции, они не точны и субъективны: увеличение размеров новообразования, макрогематурия и положительное цитологическое исследование мочи.

Целесообразность активного наблюдения при РМП видится необоснованной и даже преувеличенной. Так, внедрение активного наблюдения при раке предстательной железы и почки объясняется необходимостью уменьшения частоты неоправданных (ввиду низкого онкологического риска) послеоперационных осложнений. Но при НМИРМП рецидив и прогрессирование — достаточно частые явления. Согласно EORTC и CUETO, даже при абсолютно благоприятной патоморфологии (первичная единичная опухоль

TaG1, менее 3 см, без карциномы *in situ*) частота рецидивов в течение одного года составляет 19% [5, 6]. При этом частота послеоперационных осложнений в среднем не превышает 5%. Как пример можно привести работу R. Matulewicz et al. [7], где частота осложнений зависела от длительности операции, и при ее продолжительности менее 30 мин (а это, судя по всему, имело место у подавляющего большинства больных в работе V. Hernandez et al.) процент не превышал 4% (2,8% — инфекции мочевых путей). Это сопоставимо с частотой осложнений при цистоскопии, которой, кстати, целесообразно подвергать наблюдаемых пациентов чаще, чем прооперированных.

И если уж частота рецидивирования и прогрессирования намного превышает частоту послеоперационных осложнений, то непонятно, как и для чего объяснять пациенту, что операцию можно не выполнять? Другими словами — какой риск несет в себе выполнение хирургического вмешательства у подобной категории больных? Зачем их наблюдать, если можно выполнить непродолжительную и безопасную (во многих центрах — амбулаторную) операцию?

Нельзя согласиться и с аргументом относительно экономической эффективности. Действительно, РМП — наиболее «дорогая» урологическая опухоль [8]. В то же время, затраты на «обслуживание» пациентов с РМП в основном приходятся на радикальную цистэктомии — 70%, тогда как комплекс мероприятий после ТУР неагрессивных образований (консультации специалистов, цистоскопии, лучевая диагностика и так далее) не превышает в совокупности 5% [9].

Поэтому так ли уж важны вопросы финансирования у пациентов, которым в любом случае — наблюдение или активная тактика — вряд ли будет выполнена цистэктомия?

### Самокритика

Авторы резонно отразили важные ограничения данной работы — отсутствие рандомизации (возможно, это вопрос обозримого будущего) и оценки беспокойства пациентов, находящихся под наблюдением, а это целый спектр вопросов — не только прогрессирование и рецидивирование, но и возможность кровотечения, дизурических проявлений...

Таким образом, несмотря на потенциально приемлемую тактику активного наблюдения, целесообразность ее применения представляется крайне сомнительной со всех — онкологической, экономической, социальной — точек зрения. И, безусловно, для того чтобы активное наблюдение имело право на применение в клинической практике, необходимы большие по количеству пациентов и длительности наблюдения проспективные рандомизированные исследования и прямое сравнение результатов наблюдения с группой активно пролеченных пациентов.

А мы должны научиться доказательно и полностью стадировать больных РМП, чтобы иметь возможность наблюдать хорошо отобранную группу больных.

Список литературы находится в редакции

# Золотой стандарт без доказательств

Пациенты «голосуют» за слинг. Но искусственный уретральный сфинктер (ИУС) остается наиболее эффективным и часто используемым для лечения стрессового недержания мочи. Отсутствие рандомизированных клинических исследований — это не повод отказаться от метода, оправдавшего себя на практике по меньшей мере за четыре десятилетия.

О спорных вопросах и рекомендациях профессиональных сообществ в свете консенсусного мнения, опубликованного в 2016 г., — в материале с опытным хирургом.



**Евгений Ибадович Велиев**

Д.м.н., проф. кафедры урологии и хирургической андрологии РМАПО, заведующий урологическим отделением №56 ГБУЗ «ГКБ им. Боткина»

## Точка отсчета

Перед экспертами остается открытым один вопрос: есть ли какая-то связь между предоперационным состоянием нижних отделов мочевыводящих путей и развитием недержания мочи (НМ) после проведения радикальной простатэктомии (РПЭ).

«Нет достаточных данных для окончательного ответа, — признается проф. Маурицио Плата, комментируя свою точку зрения на 31-м конгрессе Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU). — Хотя исходно имеющиеся нарушения уродинамики значительно повышают вероятность развития инконтиненции». К примеру, в работе S. Aboseif et al. было выявлено, что при нормальной функции детрузора до операции риск появления НМ после РПЭ составляет 3% пациентов, в то время как при наличии какого-либо отклонения от нормы риск возрастает до 71% [2].

В связи с этим эксперты EAU подчеркивают важность комплексного обследования перед принятием какого-либо решения о дальнейшем лечении. «Однако окончательно неясно, какие исследования следует проводить перед операцией», — отмечает в своем выступлении на 31-м конгрессе EAU проф. Виктор Нитти, член консенсусной группы по применению ИУС (The Artificial Urinary Sphincter Consensus Group, AUSCG).

«Как это ни странно, предоперационное уродинамическое обследование не всегда необходимо, — отмечает в интервью УС проф. Евгений Ибадович Велиев. — Наиболее целесообразно проведение урофлоуметрии, другие диагностические методики должны выполняться в тех случаях, когда пациенты предъявляют какие-либо жалобы, что и отмечено в рекомендациях EAU».

Согласно гайдлайнам EAU, рутинно не следует выполнять ни уродинамическое обследование (LE B), ни применять визуализационные методы диагностики верхних или нижних отделов мочевыводящих путей (LE A).

## Выбор метода

Исследователи под руководством A. Kumar et al. пришли к выводу, что 25% мужчин отдают предпочтение слингам в том случае, если уролог рекомендовал ИУС; а если рекомендация уролога полностью не учиты-

валась, то большинство пациентов (88%) выбирали слинг [3].

Конечно, необходимо принимать во внимание предпочтения пациента, и вполне ожидаемо, что преимущество в выборе будет в пользу менее инвазивной техники и максимального эффекта. И хотя эксперты считают ИУС предпочтительным методом лечения НМ у мужчин после РПЭ, аргументы высокой степени доказательности отсутствуют. А специалисты NICE (National Institute for Health and Care Excellence) и вовсе отмечают, что ИУС должны использоваться только в клинических исследованиях.

В отношении слингов доказательная база не весомее: все рекомендации основаны на нерандомизированных исследованиях или анализах типа «случай–контроль». К тому же, данные по одному из видов слинга невозможно экстраполировать на их другие разновидности. На это есть несколько причин: различные виды используемых сеток и их толщина, различная конфигурация, различные пути установки.

В 2013 г. в Великобритании стартовало первое проспективное рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее слинги и ИУС, — The MASTER trial: artificial urinary sphincter versus male sling [4]. И хотя потребность в таких данных кажется очевидной, пока что в профессиональном сообществе ажиотажа относительно этого исследования нет. Да и согласно самому протоколу, The MASTER trial не «расставляет все точки над i»: в качестве первичных критериев оценки отмечены клиническая эффективность по параметру «инконтиненция через 12 мес» и экономическая эффективность.

— Сфинктеры используются более 35 лет, техника их установки стандартизирована и легко воспроизводима, а спектр возможных осложнений и путей их устранения достаточно хорошо изучен», — отвечает проф. Е.И. Велиев на вопрос УС относительно обоснованности применения сфинктеров.

И хотя опыт применения слингов много меньше, назвать их неэффективными нельзя: суммарная эффективность варьирует в пределах 63–91%; через три года после операции у большинства мужчин можно ожидать полного исчезновения симптомов. В этом вопросе главное — правильный выбор пациента.

— Считается, что идеальный кандидат — больной с легкой степенью НМ, то есть при потере менее 300 г мочи по результатам суточного пад-теста, с функционально сохраненным наружным сфинктером, отсутствием ранее проведенной лучевой терапии, а также с объемом остаточной мочи менее 100 мл, — объясняет проф. Е.И. Велиев. — Против слингов — любые факторы, связанные с избыточным образова-

## Идеальный сфинктер

**Согласно консенсусному мнению, существующий ИУС не идеальный.** Он должен быть легким в активации и дезактивации. Желательно иметь возможность изменять степень давления манжеты на уретру, чтобы можно было добиться континенции даже в случае изначальной неэффективности. «Идеальный» ИУС должен уметь подстраиваться к внутрибрюшному давлению «в реальном времени», изменяя и давление манжеты на уретру, что позволит прилагать меньшее давление в те моменты, когда это возможно. «Идеальный» ИУС должен иметь максимальную степень надежности, чтобы свести к минимуму возможные реимплантации из-за технической неисправности, также он должен быть удобным для установки путем мини-инвазивного доступа и обладать приемлемой ценой.

нием рубцов в послеоперационной зоне, что может быть вызвано, к примеру, объемной интраоперационной кровопотерей и говорит о важности качества выполнения хирургического вмешательства.

## Сфинктер без альтернативы

ИУС остаются «золотым» стандартом, хотя их использование не только наиболее эффективно, но и связано с наибольшим количеством осложнений [5]. И вопреки предпочтениям пациентов, ИУС все равно устанавливается чаще.

— Сейчас для лечения НМ средней и тяжелой степени никакой альтернативы уретральным сфинктерам не существует, и именно поэтому даже отсутствие высококачественных доказательных данных не ставит под сомнение их ведущую роль, — говорит УС проф. Е.И. Велиев.

А в одном недавнем крупном исследовании по оценке отдаленной эффективности ИУС у мужчин со стрессовым НМ показано, что спустя довольно долгий средний период наблюдения (восемь лет) две трети пациентов оценивали свой уровень качества жизни как высокий, а более половины из них не использовали более одной прокладки в день. Причем эти показатели не зависели от того, выполнялась ли повторная замена сфинктера по каким-либо показаниям или нет. Заслуживает внимания и другой факт: более 90% мужчин не пожалели о том, что согласились

на имплантацию ИУС, и они также рекомендовали бы такой вариант лечения своему родственнику или близкому другу. С другой стороны, в этом же исследовании отмечено, что со временем доля континентных пациентов постепенно уменьшалась, включая часть из них с полным контролем мочеиспускания (85% vs 53%, p = 0,004), незначительной инконтиненцией (76% vs 59%, p = 0,05) или тех, которые использовали не более одной прокладки в день (67% vs 55%, p = 0,07) [6].

## Спорные вопросы

**Согласившись в том, что сфинктеры — лучшее, что можно предложить для лечения инконтиненции после РПЭ, эксперты выделяют целый ряд нерешенных вопросов.**

Говоря о выборе доступа для установки ИУС (промежностного или пеноскротального), в консенсусном мнении вывод о преимуществе промежностного доступа сделан на основании данных крупного многоцентрового исследования [7], эта же публикация приводится Рабочей группой EAU.

В этой работе получены данные, больше свидетельствующие в пользу промежностной имплантации сфинктера. Основные преимущества такого доступа заключались в большей частоте достижения полной континенции, меньшей частоте возникновения необходимо-

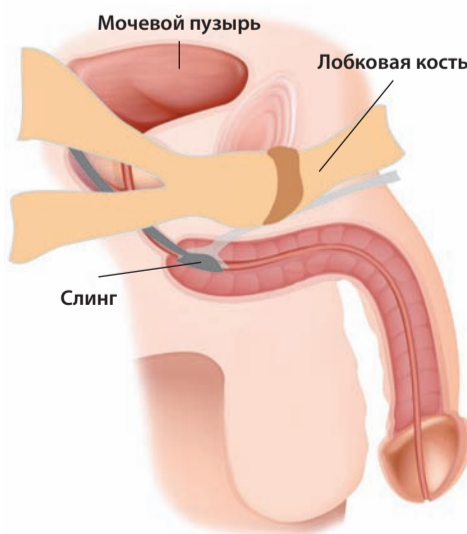


Рис. 1. Слинг

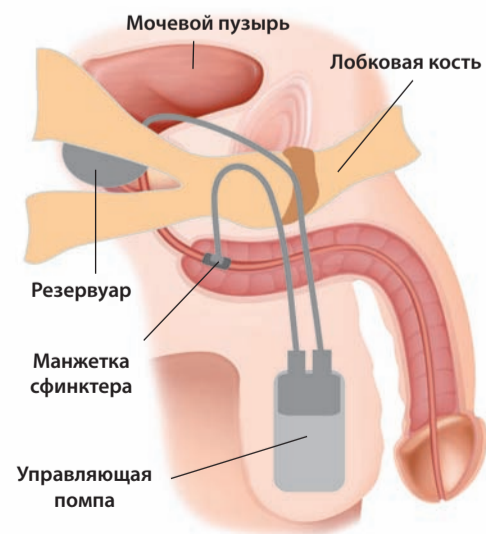


Рис. 2. Искусственный уретральный сфинктер

сти в смене ИУС и в меньшей частоте развития осложнений. Авторы исследования объяснили свои выводы возможным влиянием более проксимального расположения ИУС при промежностной имплантации.

— Мне более выгодным представляется пенокротальный доступ, при условии достаточно низко выделенной уретре, — говорит проф. Е.И. Велиев. — Возможность выбирать место установки манжеты через пенокротальный доступ также выше. Пенокротальный доступ дальше от анального отверстия, что снижает риск инфицирования раневой поверхности; к тому же такой доступ не всегда требует перевода пациента в литотомическую позицию, что в ряде случаев бывает довольно удобно.

Следует отметить, что в консенсусе также выделены отмеченные профессором преимущества пенокротального доступа. Более того, в консенсусном заключении

не было выявлено каких-либо различий в зависимости от положения манжеты или имплантации второй манжеты, что косвенно указывает на отсутствие дополнительной эффективности [8]. Поэтому авторы вновь подняли вопрос: «Теоретическое преимущество тандемных ИУС объясняется исключительно эффектом более проксимально расположенной манжеты?»

— Составные манжеты лишь решают проблему кашлевого толчка, однако при установке второго манжета дополнительно появляются риски осложнений, которые к тому же в дальнейшем будет гораздо сложнее ликвидировать, — считает проф. Е.И. Велиев.

Другой вопрос — это выбор манжеты. После внедрения в 2010 г. манжет размером 3,5 см у части больных благодаря возможности правильного подбора манжеты нужного диаметра удалось снизить частоту повторных операций [9].



Московское Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Бостон Сэнтифик Интернэйшнл Б.В.» (Нидерланды)  
Тел.: +7 (495) 780-43-30  
125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 2  
Info-Russia@bsci.com  
www.bostonscientific.com

## Управление рисками

Факторы инконтиненции после РПЭ — повреждение шейки мочевого пузыря, сфинктера и нервных сплетений, развитие послеоперационного воспаления и фиброза. Показано, что после операции происходит значительное снижение запирающей функции сфинктера. У пациентов с НМ имеется укорочение уретры, уплощение угла шейки мочевого пузыря и искривление зоны сфинктера.

Вопрос влияния доступа на риск НМ долгое время оставался открытым, хотя была определена тенденция в пользу лучших функциональных результатов после роботической РПЭ. В июльском выпуске Journal of Urology Shane M. Pearce закрывает этот спор: робот-ассистированная РПЭ превзошла открытую.

Частота НМ после адьювантной лучевой терапии увеличивается.

Согласно рекомендациям EAU консервативную терапию следует проводить в течение 6–12 мес. Тренировка мышц тазового дна как до (в идеале), так и после удаления мочевого катетера ускоряет период до восстановления континенции, поэтому ее можно рекомендовать к рутинному использованию.

сказано, что он показан пациентам, направленным на одновременную установку ИУС и пенильного протеза.

Также широко обсуждается необходимость в установке ИУС с двойными манжетами. M. Manka G. et al. провели эксперименты только на четырех трупах, однако при вычислении ретроградного давления точки утечки (Retrograde Leak Point Pressure, RLPP)

— При использовании манжеты 4,0 см конечно же иногда может наблюдаться прохождение нескольких капель мочи при физическом напряжении, что, однако, можно вполне успешно нивелировать дополнительным использованием прокладки, — уверен проф. Е.И. Велиев.

Но, по мнению профессора, меньшая по диаметру манжета также не решает проблему кашлевого толчка.

— Выбирая манжету диаметром 3,5 см, мы, безусловно, добиваемся большей континенции, но при этом вероятность развития эрозий уретры и других осложнений, связанных с манжетой, вырастает значительно, — поясняет проф. Е.И. Велиев. — Манжеты диаметром 4,0 и 4,5 см не так плохи, чтобы рассуждать о меньшем размере как о пути решения проблемы. Все же самые часто используемые в практике сфинктеры — с манжетой диаметром 4,0 см. В своей практике я скорее предложу пациенту выбрать манжету 4,0 см с последующим использованием одной прокладки, нежели подвергну его дополнительному риску осложнений.

Европейские эксперты также склонны к очень избирательному подходу при выборе пациентов для установки 3,5-сантиметрового ИУС. Позиция зарубежных коллег основана на данных крупного многоцентрового проспективного исследования [10], в котором одним из двух достоверных факторов риска развития эрозии уретры (помимо ранее проведенной лучевой терапии) было как раз использование 3,5-сантиметрового ИУС.

Однако проф. Е.И. Велиев обращает внимание на то, что при выборе манжеты главное — со-

ответствие ее диаметра уретре. Расценивать размер манжеты как однозначный фактор риска нельзя, предупреждает он.

## Заключение

Европейские эксперты продолжают считать искусственный ИУС наиболее предпочтительным методом лечения НМ у мужчин после РПЭ. Такая же точка зрения отражена в консенсусном мнении по применению уретрального сфинктера AMS800, который наиболее часто применяется при лечении стрессового НМ. В 2016 г. опубликованы рекомендации по его использованию, выработанные консенсусной группой из 19 экспертов со всего мира. Этот документ, опубликованный в Neurourology and Urodynamics (2016), дает рекомендации касательно предоперационного обследования, управления осложнениями, выбора антибактериальной терапии и прочего [11]. Как отмечено в документе, он должен стать руководством для применения ИУС AMS800. **УС**

Список литературы находится в редакции.

Данная статья отражает независимое мнение эксперта и не является рекламной публикацией.

Подготовил **Владислав Бугаёв**

## Консенсус

*Согласно консенсусу, ИУС рекомендуется устанавливать мужчинам со стрессовым НМ, если консервативное лечение не принесло успеха, но в то же время не позднее шести месяцев после простатэктомии, если пациент все еще неконтинентен и его состояние не улучшается (степень рекомендации C).*

*УС суммировала основные рекомендации относительно применения ИУС.*

### Предоперационное обследование

До сих пор окончательно не ясно, когда следует проводить уродинамическое обследование. Согласно AUSCG, его выполнение рекомендуется лишь в определенных случаях, к примеру после лучевой терапии, или при наличии других факторов нарушения функции мочевого пузыря либо сфинктерного аппарата. Перед установкой ИУС настоятельно рекомендуется уретроскопия, поскольку невыявленная патология уретры может усложнить последующую постановку сфинктера и повлиять на долгосрочный эффект.

Эксперты заостряют внимание на необходимости лечения стриктуры везико-уретрального анастомоза или шейки мочевого пузыря до постановки ИУС или синхронно; опции

в этапном лечении стриктур — это открытая реконструкция анастомоза, эндоскопическое бужирование или стентирование. Рекомендуемый интервал для последующей имплантации ИУС может варьировать в пределах от нескольких недель до нескольких месяцев с обязательной повторной эндоскопической оценкой ликвидации стриктуры.

Также важно перед операцией провести лечение синдрома гиперактивного мочевого пузыря, хотя его наличие и не служит абсолютным противопоказанием к установке сфинктера.

### Техника имплантации

Промежностный доступ предпочтителен ввиду того, что в конечном итоге он обеспечивает большую частоту достижения континенции, хотя в некоторых случаях

транскротальный доступ может быть более приемлемой альтернативой, в частности при необходимости реимплантации (когда в промежностной области значительно будет выражен спаечный процесс) или в тех ситуациях, когда желательно избежать перевода пациента в литотомическое положение.

Стандартным подходом становится периуретральная имплантация; транскорпоральный подход может быть выбран в случаях ранее выполняемой уретропластики или наличия эрозий уретры, а также признаков значительного повреждения уретры после лучевой терапии.

Помпу для раздувания манжеты рекомендуется имплантировать в мошонку спереди от яичка, со стороны рабочей руки пациента.

### Послеоперационный уход

Мочевой катетер рекомендуется удалить на следующий день после операции, его диаметр не должен превышать 14-го размера по шкале Шарьера. Послеоперационная антибиотикопрофилактика длительностью свыше 24 ч также не рекомендуется. Первую активацию ИУС следует произвести спустя четыре–шесть недель после имплантации. В дальнейшем пациентам необходимо ограничить подъем тяжестей весом более 6 кг в течение шести недель после операции.

При развитии нагноения в месте установки ИУС предпочтительная тактика — удаление устройства с его последующей реимплантацией по сравнению с его немедленной заменой.

# Энзалутамид: новые возможности терапии

4 мая 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый препарат — энзалутамид (Кстанди). С 2012 г. он входит в рекомендации всех профессиональных международных сообществ (EAU, ASCO, ESMO, и др.) и уже используется в 65 странах мира. В России Кстанди будет доступен с декабря 2016 г. Об оптимальном выборе терапевтической тактики и о том, как могут измениться руководства по лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) — в материале экспертов, уже имеющих опыт применения Кстанди.



**Борис Яковлевич Алексеев**

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



**Всеволод Борисович Матвеев**

Д.м.н., проф., заведующий урологическим отделением ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



**Мария Игоревна Волкова**

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

## АДТ: влияние надир тестостерона

Адаптация опухоли к андрогенному дефициту и развитие кастрационной резистентности — закономерный итог андрогенной депривационной терапии (АДТ). Длительный ответ на АДТ может быть предиктором быстрого ПСА-ответа на терапию энзалутамидом.

В новом анализе эффективности АДТ показано достоверное влияние надир тестостерона на опухолеспецифическую выживаемость больных мРПЖ и время до развития КРРПЖ (ОР = 2,08 и 2,93,  $p = 0,01$ ; ОР = 1,62 и 1,90,  $p = 0,005$  соответственно для надир тестостерона 0,7–1,7 и  $> 1,7$  нмоль/л) [1].

Результаты закономерны, так как в 90% случаев опухоли предстательной железы гормоночувствительны. На фоне АДТ снижение циркулирующего тестостерона на 90–95% нарушает передачу андрогенного сигнала — ключевого фактора прогрессирования опухоли на всех этапах ее развития. В оставшихся 10% наблюдается первичная кастрационная резистентность.

Общепринято мнение о том, что кастрационную резистентность необходимо рассматривать как закономерный итог АДТ — рано или

поздно происходит адаптация опухоли к андрогенному дефициту. Медиана времени до развития КРРПЖ составляет 18–36 мес с момента начала АДТ. Длительный ответ на АДТ, то есть изначально высокая чувствительность к гормональной терапии, может быть предиктором быстрого ПСА-ответа на терапию энзалутамидом.

## «Чистый» антагонист

Энзалутамид — «чистый» антагонист андрогенных рецепторов (АР). За счет подавления связывания АР с ДНК, энзалутамид контролирует генную транскрипцию в опухолевых клетках.

В отличие от химиотерапии, действующей только на клеточный цикл, гормональные препараты нового поколения (абиратерон, энзалутамид) ингибируют передачу сигнала с АР, правда, различными путями.

Так, абиратерон действует на продолженный синтез андрогенов в надпочечниках и опухоли. Действие нестероидных антиандрогенов (бикалутамид, флутамид) обеспечивается за счет связывания АР, однако для антиандрогенов I поколения описан противоположный эффект — парадоксальное стимулирование АР с последующим опухолевым прогрессированием.

В отличие от абиратерона и антиандрогенов I поколения, энзалутамид блокирует сразу три механизма развития кастрационной резистентности и не проявляет агонистической активности. Энзалутамид — «чистый» антагонист АР, не вызывающий их стимуляции.

Важно, что конечный этап реализации андрогенного сигнала происходит на уровне ДНК и блокируется только энзалутамидом. Существенное отличие в механизмах действия антиандрогенов I поколения (бикалутамид) и энзалутамида состоит в том, что только энзалутамид блокирует транслокацию комплекса АР в клеточное ядро. При этом степень связывания энзалутамида с АР выше в 5–8 раз в сравнении с бикалутамидом [2, 3]. За счет доказанного подавления процессов связывания АР с ДНК, энзалутамид контролирует генную транскрипцию в опухолевых клетках.

Резюмируя эти данные, можно сказать: применение энзалутамида — патогенетически оправданный выбор контроля генов опухоли.

## Энзалутамид в 1-й линии терапии

Энзалутамид показал преимущества как у пациентов, прошедших химиотерапию, так и у больных, которые ее не получили. Увеличение выживаемости

На конференции в Санкт-Галлене было разрешено назначать гормонотерапию для лечения симптомных пациентов и больных с висцеральными метастазами в 1-й линии терапии мКРРПЖ.

без прогрессирования (ВБП) было отмечено независимо от наличия висцеральных метастазов, статуса по шкале ECOG и возраста.

Назначение новых гормональных препаратов должно быть своевременным и соответствовать международным рекомендациям. Энзалутамид показал преимущества в выживаемости в исследованиях III фазы как у пациентов с мКРРПЖ, получавших химиотерапию на основе доцетаксела (AFFIRM), так и у тех, кто не получал цитостатики (PREVAIL).

В AFFIRM преимущество в увеличении общей выживаемости (ОВ) у пациентов, получавших энзалутамид, составило 18,4 мес vs 13,6 мес, при этом риск смерти достоверно снижился на 37%. Также было отмечено достоверное улучшение качества жизни при оценке FACT-P на фоне терапии энзалутамидом по сравнению с плацебо.

В исследовании PREVAIL у пациентов, не получавших химиотерапию, энзалутамид показал достоверное преимущество в увеличении ОВ: 35,2 мес vs 31,3 мес. Также отмечено увеличение ВБП: медиана не достигнута vs 3,9 мес. Риск прогрессии заболевания снижается на 81%, более чем в два раза увеличивается медиана времени до начала химиотерапии: 28,0 мес vs. 10,8 мес.

Увеличение ВБП было отмечено независимо от наличия висцеральных метастазов, статуса по шкале ECOG и возраста. Этот факт более значим в свете доказанной неблагоприятной прогностической значимости висцеральных метастазов при химиотерапии доцетакселом (TAX-327). В исследовании же эффективности абиратерона (COU-AA-302) пациенты с висцеральными метастазами и имеющие неблагоприятный прогноз вовсе не были включены.

Когда же назначать энзалутамид? Для выявления и преодоления экспертных противоречий была проведена международная конференция в Санкт-Галлене. Помимо пациентов с мКРРПЖ с минимальными симптомами или без симптомов при отсутствии висцеральных метастазов было разрешено назначать гормонотерапию для лечения симптомных пациентов и больных с висцеральными метастазами в 1-й линии терапии мКРРПЖ.

Данное заключение, принятое по результатам последней конференции

в Санкт-Галлене, особенно важно в свете введения доцетаксела в стандарты 1-й линии терапии метастатического гормоночувствительного РПЖ.

Также широко обсуждаются результаты исследований II фазы TERRAIN и STRIVE, в которых получено достоверное преимущество энзалутамида над бикалутамидом. В TERRAIN отмечено увеличение ВБП на 9,9 мес (15,7 мес vs 5,8 мес); по данным STRIVE, было выявлено увеличение ВБП на 13,7 мес в лечении неметастатического и метастатического КРРПЖ (19,4 мес vs 5,7 мес). Риск прогрессии заболевания снижается на 56% при лечении энзалутамидом по сравнению с бикалутамидом.

По всем дополнительным показателям эффективности получено превосходство энзалутамида над бикалутамидом: доле пациентов со снижением  $\geq 50\%$  ПСА (81% vs 31%), времени до ПСА-прогрессирования (медиана не достигнута vs 8,3 мес), выживаемости без рентгенологической прогрессии (медиана не достигнута vs 11,2 мес).

Окончательное решение об эффективности энзалутамида у пациентов с неметастатическим КРРПЖ будет получено в исследовании III фазы PROSPER, призванном оценить влияние энзалутамида на ОВ по сравнению с плацебо ( $n = 1560$ ).

## Оценка эффективности лечения

ПСА — не единственный показатель контроля эффективности лечения. Комплексная оценка контроля прогрессирования заболевания должна включать и ПСА-ответ, и клиническую симптоматику, и данные радиологического обследования.

По программе раннего доступа, стартовавшей в России в 2015 г., энзалутамид назначали 45 пациентам с КРРПЖ, ранее получавшим доцетаксел.

Необходимо отметить быстрое развитие ПСА-ответа у отдельных пациентов, что может быть связано с первоначальной гормоночувствительностью РПЖ (длительностью и эффективностью предшествующей АДТ).

Однако, в отличие от первичного мРПЖ, при кастрационной резистентности ПСА перестает служить объективным показателем



контроля эффективности лечения. Тем не менее комплексная оценка контроля прогрессирования заболевания должна включать и ПСА-ответ, и клиническую симптоматику, и данные радиологического обследования.

Повышение ПСА с 80 до 100 нг/мл и повышение с 30 до 300 нг/мл — это две разные клинические ситуации, поэтому подход должен быть комплексным. Необходимо точно различать клиническую ситуацию, выделять плавное или резкое повышение маркера ПСА.

При плавном повышении ПСА и отсутствии клинической симптоматики можно продолжать лечение. Напротив, при резком повышении ПСА даже в отсутствии клинической симптоматики и со стабильной радиологической картиной необходимо прицельно обследовать пациента.

Также возможна неправильная интерпретация результатов радиологического обследования. Для этого у пациентов с мКРРПЖ необходимо придерживаться известного правила «2 + 2»: в случае появления двух новых костных очагов нужно повторно провести обследование через шесть недель. Еще два новых очага, выявленных при следующем обследовании, расцениваются как прогрессирование; при стабильной картине необходимо исключить радиологическую вспышку в первые месяцы гормонотерапии.

Необходимо помнить, что выживаемость пациентов с мРПЖ определяется не наличием симптомных висцеральных метастазов («висцеральным кризом», как при других заболеваниях), а потенциально быстрым

прогрессированием костных метастазов. В этом заключается уникальное отличие мРПЖ от других онкологических заболеваний.

Поэтому, начиная работать с новым препаратом, и онкоурологам, и химиотерапевтам необходимо помнить о правильной оценке клинической ситуации у пациентов с мКРРПЖ для рационального выбора терапии и наблюдения за пациентами.

## Оптимальная последовательность

**Выбор терапии и ее последовательности при мКРРПЖ пока проводится без биологического обоснования. В отсутствии валидированных биомаркеров необходимо строго придерживаться алгоритма, рекомендованного международными рекомендациями.**

Эксперты отметили значительный недостаток проспективных клинических исследований по последовательности терапии мКРРПЖ. Большинство работ — моноцентровые, носят ретроспективный характер и по своему дизайну не предназначены для оценки эффективности последовательной терапии.

В литературных источниках имеются доказательства существования частично совпадающих или различных механизмов опухолевой резистентности к энзалутамиду и абиратерону [4], однако необходимы проспективные исследования: ответ на один препарат (абиратерон или энзалутамид) не позволяет прогнозировать ответ на другой.

Несмотря на неспецифический характер механизмов резистентности к таксановым препаратам (гиперэкспрессия HER-2



КРРПЖ — резистентный к кастрации рак предстательной железы; CYP17 — комплекс цитохрома P450, участвующий в синтезе стероидов в надпочечниках; Met PTK — Мет рецепторная тирозинкиназа; VEGFR2 — рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

Рис. 1. Подходы к лечению кастрационно-резистентного рака простаты

и Р-гликопротеин), который может повлиять на эффективность дальнейших линий терапии, химиотерапия значимо не влияет на эффективность последующей терапии абиратероном или энзалутамидом. Аналогично проведенные исследования указывают на сохранение эффективности химиотерапии после гормонотерапии абиратероном или энзалутамидом.

Таким образом, выбор терапии и ее последовательности при мКРРПЖ в отсутствие

валидированных биомаркеров пока проводится без биологического обоснования. Для улучшения результатов лечения пациентов с мКРРПЖ необходимо строго придерживаться алгоритма выбора 1-й линии терапии при мКРРПЖ, рекомендованного международными руководствами профессиональных ассоциаций. [УС](#)

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Андрей Киричек

Когда рак переходит в стадию мКРРПЖ, меняется только лечение

- > КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость при сохранении качества жизни<sup>1</sup>
- > КСТАНДИ отодвигает время до начала химиотерапии с нескольких месяцев до нескольких лет<sup>1</sup>
- > КСТАНДИ хорошо переносится, его просто и удобно принимать<sup>1,2</sup>

**Кстанди™**  
энзалутамид

То, что действительно имеет значение при мКРРПЖ<sup>3</sup>

АО «Аstellас Фарма»  
Россия, 109147, Москва,  
ул. Марксистская, 16.  
Тел.: +7 (495) 737-07-56

RUS/-/06.2016/XTA/BORGES/804 XTD/2016/0003/RU

Ссылки:  
1. Beer TM et al. N Engl J Med 2014; 371: 424–33.  
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди для медицинского применения (ЛП-003605 от 04.05.2016).  
Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях.  
Перед применением препарата Кстанди ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению (доступна на [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)).  
Номер регистрационного удостоверения ЛП-003605, 04.05.2016.

<sup>3</sup> для таргетной терапии мКРРПЖ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

## Негонококковый уретрит рекомендуют лечить по новой схеме

Согласно новым рекомендациям Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), при симптомах уретрита у мужчин требуются дополнительные диагностические исследования, а 1-ю линию терапии при негонококковом уретрите необходимо изменить. Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU) только планирует опубликовать обновления, какими они будут — пока не известно. О сходствах и разногласиях рекомендаций IUSTI и EAU — в материале УС.

В центральной Европе, США и России негонококковые уретриты (НГУ) встречаются в пять-семь раз чаще, чем уретрит гонококковой этиологии (ГУ). По литературным данным 2001-2006 гг., в России ежегодно выявляется около 350 тыс. случаев НГУ, и, как отмечено в литературе, вероятнее всего, эти цифры не объективны, а именно — занижены ввиду высокой распространенности самолечения и недостаточной регистрации инфекций во многих коммерческих клиниках.

Рекомендации IUSTI и EAU — основополагающие для формирования российских руководств по лечению инфекционных заболеваний мочеполового тракта у мужчин. Однако в рекомендациях двух профессиональных организаций помимо терминологических разногласий есть различия и в подходах к самой терапии.

### Уретрит без возбудителя

Основные патогенные микроорганизмы, ответственные за развитие НГУ, — *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Trichomonas vaginalis*. Такие данные с небольшими поправками на вклад каждого микроорганизма в общую эпидемиологию уретритов приведены в рекомендациях EAU и IUSTI.

Однако IUSTI также отмечает, что незначительная доля НГУ может быть обусловлена

вирусами герпеса и такими микроорганизмами, как *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus spp.*, *Candida spp.* Кроме того, роль могут играть условно-патогенные микроорганизмы женской микрофлоры, вызывающие неспецифический вагинит.

Что принято считать НГУ? В рекомендациях EAU — это те случаи, в которых вообще не удалось выявить возбудителя; стандартная терапия при этом — доксициклин, альтернативный вариант — азитромицин.

Согласно IUSTI, уретрит определяется как негонококковый в том случае, если не удалось выявить *N. gonorrhoeae*. То есть под данное определение попадают все НГУ.

Определяя терминологию, IUSTI тут же отмечает, что в 30–80% случаев НГУ не связаны с наиболее распространенными возбудителями — *C. trachomatis* и/или *M. genitalium*. Однако присутствие этих микроорганизмов зачастую влияет на клиническую картину: появление баланопостита или баланита, дизурии или гнойных выделений из мочеиспускательного канала, чего не отмечено в рекомендациях EAU.

IUSTI также акцентирует внимание, что едва ли не в половине случаев НГУ вообще не удается выявить возбудителя. Однако, по мнению IUSTI, это не следует расценивать как отсутствие инфекционного агента: «причины организ-

### КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА

УС обратилась за комментарием к Представителю России в IUSTI, старшему советнику IUSTI-World и члену Редакционного совета по Руководствам по ведению пациентов с ИППП проф. Михаилу Александровичу Гомбергу.

Существует много рекомендаций по лечению уретритов различной этиологии.

На сайте IUSTI ([www.iusti.org](http://www.iusti.org)) в разделе Clinical guidelines можно ознакомиться с самыми разными руководствами по ведению пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП).

В этих рекомендациях, которые обновляются каждые три–пять лет, можно найти ответы на вопросы по лечению как конкретных инфекций (хламидийной, гонококковой, микоплазменной и прочих), так и тактику ведения пациентов по синдромному подходу.

Рекомендации проходят долгий цикл разработки группой международных экспертов, представляющих разные специальности. А перед утверждением окончательного варианта в течение трех месяцев черновые варианты представляются на официальном сайте IUSTI для получения замечаний со стороны любых специалистов, которые имеют возможность предоставить

свою аргументацию по коррекции текста. Необходимое условие — соответствие принципам доказательной медицины.

В 2016 г. на сайте IUSTI появились Европейские рекомендации по ведению пациентов с НГУ. Обновленная версия данных рекомендаций представляет большой интерес для урологов, так как существуют определенные расхождения с рекомендациями EAU. В плане подходов к терапии принципиального характера эти расхождения не носят. Однако по вопросам диагностики, ведения партнеров и контролю излечения различий достаточно много.

В ближайшее время под эгидой Гильдии специалистов по ИППП «ЮСТИ Ру» планируется курс по ведению пациентов с ИППП, который предназначен прежде всего для урологов. Специалисты, интересующиеся современными представлениями по этой проблеме, получат возможность обсудить возможности современной терапии в школе на базе EMC (Европейского медицинского центра).

### РЕКОМЕНДАЦИИ EAU

Актуальные рекомендации EAU предлагают следующие варианты лечения уретрита, в зависимости от выявленного микроорганизма:

<i>C. trachomatis</i>	<b>СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ</b> азитромицин 1,0–1,5 г per os однократно	<b>АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ВАРИАНТ</b> доксициклин 100 мг 2 р/день per os в течение семи дней
<i>M. genitalium</i>	<b>СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ</b> азитромицин 0,5 г per os в 1-й день, 250 мг per os в течение двух–пяти дней	<b>АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ВАРИАНТ</b> моксифлоксацин по 400 мг четыре раза в день в течение пяти дней
<i>U. urealyticum</i>	<b>СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ</b> доксициклин 100 мг два раза в день per os в течение семи дней	<b>АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ВАРИАНТ</b> азитромицин 1,0–1,5 г per os однократно или кларитромицин 500 мг два раза в течение семи дней
<i>T. vaginalis</i>	<b>СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ</b> метронидазол 2 г per os однократно, в случае персистирующей инфекции — по 4 г однократно в течение трех–пяти дней	
Лечение НГУ*	<b>СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ</b> доксициклин 100 мг per os два раза в день в течение 7–10 дней	<b>АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ВАРИАНТ</b> азитромицин 0,5 г per os однократно в 1-й день, затем по 250 мг per os в течение двух–пяти дней

\* В рекомендациях EAU НГУ — это уретриты с невыявленным возбудителем.

негативных НГУ не известны, а современные методы диагностики не позволяют в таких случаях отличить инфекционные случаи от неинфекционных», — сказано в документе.

Поэтому в обновленных гайдлайнах при негативном ДНК-амплификационном тесте (Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) в случае отсутствия микроскопического подтверждения этиологии уретрита начинать эмпирическое лечение не рекомендуется.

В рекомендациях EAU микроскопическое исследование рассматривается как опция быстрой диагностики уретрита, NAAT — для дальнейшего уточнения этиологии заболевания. В рекомендациях IUSTI микроскопия необходима для подтверждения диагноза при негативном ДНК-амплификационном тесте.

В такой ситуации необходимо повторить микроскопическое исследование мазка на утро следующих суток. При этом пациент перед сдачей мазка не должен мочиться, для чего ему необходимо воздержаться от приема жидкости накануне после 20.00 и помочиться через 3 ч после последнего приема жидкости.

Таким образом, одно из ключевых обновлений IUSTI пока что не фигурирует в гайдлайнах EAU, где под НГУ подразумевается отсутствие возбудителя и рекомендована терапия доксициклином без указания необходимости дополнительных исследований.



## Хламидия и микоплазма

Новые рекомендации IUSTI предлагают не использовать 1 г азитромицина при НГУ в качестве 1-й линии терапии в связи с высокой вероятностью развития резистентности *M. genitalium* к антимикробной терапии макролидами и небольшой эффективностью данного препарата в отношении пациентов с положительным на хламидии результатом.

При выявлении *M. genitalium*, согласно вышедшему в 2016 г. Руководству IUSTI, лечение должно быть проведено в следующем режиме: азитромицин 500 мг один раз в день и затем по 250 мг в течение четырех дней, либо джозамицин по 500 мг три раза в день в течение 10 дней, а при устойчивости *M. genitalium* к макролидам — моксифлоксацин по 400 мг один раз в день в течение 7–10 дней. В течение трех-пяти недель после лечения должно быть проведено повторное исследование. При лечении по отмеченной схеме снижается риск развития резистентности и увеличивается эффективность лекарственной терапии, отмечено в рекомендациях.

В случае выявления *C. trachomatis* новые рекомендации делают отсылку к руководству IUSTI по лечению хламидийной инфекции, где также в качестве 1-й линии терапии при неосложненной хламидийной инфекции мочеполового тракта предлагается доксицилин 100 мг: два раза в сутки — семь дней.

Азитромицин рассматривается в качестве терапии 2-й линии. В рекомендациях по НГУ отмечено, что в лечении хламидийной инфекции высокоэффективны лимециклин (300 мг 10 дней) и тетрациклин гидрохлорид (500 мг 10 дней).

В актуальной редакции рекомендаций EAU для лечения хламидийной инфекции предложен азитромицин в качестве терапии 1-й линии, доксицилин — в качестве препарата альтернативной терапии.

Таким образом, EAU и IUSTI имеют разные позиции по поводу выбора препарата.

## Не отмечено в EAU

При развитии рецидива НГУ, который обычно определяется как персистенция или повторное появление симптомов уретрита спустя 30–90 дней, необходимо повторить микроскопическое исследование уретрального мазка, а в некоторых случаях выполнить NAAT, в частности при первоначальном выявлении хламидии или микоплазмы.

Смену антибиотикотерапии рекомендуется провести по следующему принципу: при изначальном лечении доксициклином необходимо использовать комбинацию азитромицин (500 мг в первый день и 250 мг в последующие четыре дня) + метронидазол (400 мг дважды в день в течение пяти дней); если же в 1-й линии терапии назначить

азитромицин, то в дальнейшем оптимальной будет терапия комбинацией моксифлоксацин (400 мг per os однократно в течение 7–14 дней) + метронидазол (400 мг дважды в день в течение пяти дней).

Развитие персистирующей или рецидивирующей формы НГУ может быть как результатом неэффективности терапии (например, из-за развития устойчивости к макролидам), так и реинфицирования. В частности, в случае неэффективного лечения уретрита может быть использован препарат моксифлоксацин в течение 7–14 дней, однако есть данные о редких, но серьезных побочных эффектах терапии этим препаратом. В большинстве случаев соответствующий курс лечения следует пройти и сексуальному(ым)

партнеру(ам) мужчины в связи с риском их инфицирования.

Подводя итог, следует заметить, что в рекомендациях EAU отсутствует разделение на симптомный и бессимптомный варианты течения болезни с соответствующими различиями в их лечении и не указаны критерии рецидивирующего уретрита с подходами к его лечению.

В ближайшее время EAU планирует масштабный пересмотр своей позиции относительно диагностики и терапии инфекционных заболеваний, в том числе уретритов, в то время как следующее обновление рекомендаций IUSTI запланировано на 2020 г.

Подготовил Владислав Бугаёв

## НОВОЕ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ IUSTI

При первых симптомах уретрита у мужчин требуются дополнительные диагностические исследования, а 1-ю линию терапии при негонококковом уретрите необходимо изменить

- ДИАГНОСТИКА**
- При наличии симптомов уретрит должен быть подтвержден микроскопическим исследованием.
  - При наличии симптомов и отрицательных результатах NAAT и микроскопического исследования мазка не следует начинать эмпирическое лечение. Рекомендуется повторить микроскопическое исследование мазка на утро следующих суток в том случае, если симптомы не исчезнут.

- ИССЛЕДОВАНИЯ**
- Все мужчины, проходящие обследования по поводу инфекций, передающихся половым путем, вне зависимости от симптомов должны пройти исследование для выявления *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* в том случае, если обратившиеся имеют уретрит. При положительном результате NAAT в отношении *N. gonorrhoeae* до начала лечения должен быть проведен культуральный посев.
  - Все мужчины-гомосексуалисты должны пройти исследование для выявления *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* (from any potential exposed site).
  - При обследовании мужчин с уретритом, вызванным *M. genitalis*, скрининг для выявления резистентности к макролидам с большой вероятностью увеличит эффективность лечения.

- ТЕРАПИЯ**
- Рекомендованная терапия: доксицилин 100 мг два раза в день на протяжении семи дней. Азитромицин 1 г однократно не рекомендован для рутинного использования из-за высокого риска индукции резистентности к макролидам у *M. Genitalium*.
  - При выявлении *M. genitalium* лечение должно быть проведено в следующем режиме: азитромицин 500 мг один раз в день и затем по 250 мг в течение четырех дней. В течение трех-пяти недель после лечения должно быть проведено повторное исследование.

## ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА



ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА — антибиотик широкого спектра действия для лечения бактериальных инфекций мочевыводящих путей различной локализации:

- Острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- Бессимптомная бактериурия;
- Профилактика инфекций мочевыводящих путей после хирургического вмешательства и трансуретральных диагностических исследований.

Основная часть выводится почками — создает высокие концентрации в моче.  
Курс лечения цистита 1 день (1 пакетик однократно).

\* Т.С. Перепанова, Р.С. Козлов, В.А. Руднов, Л.А. Синакова «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», Федеральные клинические рекомендации, Москва 2015.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-003099 от 20.07.2015

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306  
Тел.: +7 (499) 579-33-70, Факс: +7 (499) 579-33-71  
www.esparma.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД УПОТРЕБЛЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

## Урология как детектив

Обсудив реальные клинические случаи, организаторы исторической выставки Американской урологической ассоциации (American Urological Association, AUA) предложили участникам проявить свое умение наблюдательности и дедуктивного мышления. Определить болезнь «наощупь» или «дедовскими методами» смогли не все.

the  
William P. Didusch  
CENTER FOR  
Urologic History  
American Urological Association

В эру постоянного технического прогресса мы проводим слишком много времени, зависая в телефонах и компьютерах. Эти тенденции существенно изменили и подходы к повседневной врачебной практике, в которой раньше врач проводил с пациентом значительно больше времени, оглядывая, обнюхивая, ощупывая, выслушивая и выстукивая его. Теперь, имея возможность использовать лабораторные данные и множество методов визуализации, необходимость в собственных органах чувств утрачивается.

На прошедшем Ежегодном конгрессе AUA организаторы выставки в неформальной обстановке напомнили врачам о важности физикального обследования. В рамках конгресса на стенде Музея истории урологии имени Уильяма Дидаша (William P. Didusch) прошла выставка «Доктор и сыщик: расследуя историю диагностики».

«Идея организовать эту выставку связана с именем Артура Конан Дойла, — рассказывает УС Стивенс Таппер, хранитель музейной коллекции. — Как известно, сам автор известнейшего произведения о Шерлоке Холмсе был по образованию врачом, а прототипом для создания литературного героя стал его наставник, хирург Джозеф Бэлл».

Джозеф Бэлл обладал незаурядным дедуктивным мышлением и мог поста-



вить пациенту диагноз и рассказать о его жизни еще до того, как тот начинал говорить. Одна из ситуаций, в которой Джозеф Бэлл проявил свой талант наблюдательности, произвела такое неизгладимое впечатление на Дойла, что тот перенес ее практически в полном соответствии на своего литературного Джозефа Бэлла:

«В госпиталь на занятие Бэлла со студентами пришел незнакомец. Еще до того, как тот успел сказать хоть что-нибудь, Джозеф Бэлл начал его расспрашивать».

- Так-с, Вы служили в армии, как я вижу?
- Так точно, сэр.
- И не так давно демобилизовались?
- Да, недавно.
- Вы служили в Шотландском полку?
- Да, сэр.
- Служили в Барбадосе?
- Именно, сэр.

Далее Бэлл объяснил своим студентам: «Видите, господа, этот джентльмен — достаточно вежливый человек, но он не снял шляпу, когда зашел в помещение. В армии головной убор не снимают, а поскольку он демобилизовался не так давно, то он не успел заново привыкнуть снимать шляпу, как это принято в гражданской жизни. В нем чувствуется властность, и он явно шотландец. Что же касается Барбадоса, то он явно пришел к нам с элифантиазом, которым он мог заболеть в Вест-Индии, а никак не в Британии».

Всегда ли столь последователен и логичен бывает современный уролог? Нет. Хотя именно урологам чаще, чем врачам других специальностей, приходится быть «сыщиками и детективами», уверены организаторы выставки. Зачастую у пациентов проблемы слишком деликатны, чтобы говорить о них вслух, — о том, что приходится «слышать между слов», УС рассказывала в материале об экстремальной урологии (УСЗ, 2015).

В 2016 году исторический стенд посетили более 1000 участников Ежегодного конгресса AUA. И у каждого была возможность вновь открыть для себя все нюансы искусства физикального

обследования пациента и убедиться в его важности для повседневной практики. На основе реальных клинических случаев организаторы выставки предложили участникам проявить свое умение наблюдательности и дедуктивного мышления, таким образом почувствовать себя настоящим Шерлоком Холмсом.

Также участники выставки могли попрактиковаться в использовании приборов, ставших музейными экспонатами, например, испытать популярный ранее цистоскоп Брауна-Бюргера с лампой накаливания 1920-х гг. в качестве источника света. В результате большинство резидентов-урологов не смогли определить патологию мочевого пузыря при таком тусклом освещении. Помимо этого, у урологов была возможность сравнить возможности микроскопов XIX века и современных аналогов. Как отметили организаторы выставки, зачастую врачи либо не понимали, как управиться с тем или иным инструментом из XIX века, либо не могли достоверно интерпретировать получаемые данные.

«Всего четверть членов AUA знают о существовании Центра Дидаша, еще меньшее количество специалистов знают, что здесь представлена крупнейшая коллекция урологических инструментов», — отметили в интервью УС организаторы выставки. В «сокровищнице» Центра имеются коллекции рисунков, фотографий и документов, имеющих историческое значение для урологической науки. Многие из них появляются на выставках. Кроме того, здесь хранятся оригинальные рисунки Дидаша и множество инструментов, большинство из которых пожертвовано музею урологами разных стран. В Центре есть и библиотека с текстами, антикварными медицинскими книгами и архивами AUA.

В следующем году выставка будет посвящена лечению болезней почки. «Мы будем рады урологам из всех стран — и особенно из России, поскольку с российскими урологами сотрудничества практически нет», — сказала УС Таппер Стивенс.

Направить тезис для участия в следующей исторической выставке можно через сайт AUA-2017 или напрямую связавшись с Музеем истории урологии имени Уильяма Дидаша. [УС](#)

Подготовил **Владислав Бугаёв**



Гости выставки стали сыщиками

### Урология сегодня | № 3 (42) 2016

**УЧРЕДИТЕЛЬ**  
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

**РЕДАКЦИОННАЯ ГРУППА**  
Главный редактор: к.м.н. Б.Ш. Камолов  
Шеф-редактор: проф., д.м.н. Г.Т. Кривобородов  
Руководитель контент-группы: Л.Ю. Оробец  
Ведущий журналист: А.А. Солодова  
Ответственный секретарь: Е.Л. Сухачёва  
Фото: Ю.Ю. Бакланов-Елкин

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

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Д.м.н., проф. А.З. Винаров  
Проф. Пьер Моно  
К.м.н. А.В. Говоров  
К.м.н. Р.И. Гуспанов  
К.м.н. Е.А. Султанова  
К.м.н. В.А. Черняев  
А.А. Киричек  
А.С. Маркова  
О.А. Плеханова

#### ВЕРСТКА

Дизайнер-верстальщик: А.С. Резниченко  
Корректор: Л.С. Зимилова

#### ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Юнион Принт»,  
г. Нижний Новгород  
Заказ № 161624  
Тираж 10 000 экз.

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

#### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-36927 от 21.07.2009

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.