

ERUS – учиться и достигать!

4

Недержание: тихая инвалидность

6

Биохимическое прогрессирование: роль спасительной расширенной тазовой лимфодиссекции

7

Донорская почка с малыми опухолями: допустима ли трансплантация?

12

От редактора



Баходур Камолов

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

Уважаемые коллеги!

В начале октября X Юбилейный конгресс РООУ обозначил и объединил мировые тенденции развития онкоурологии. В этом номере мы обращаемся к вопросам, которые в корне меняют взгляд специалиста на лечение при онкоурологической патологии и еще раз подчеркивают необходимость мультидисциплинарного подхода и постоянного развития специалиста.

Во-первых, ESMO внесены принципиальные изменения в стандарт лечения рака предстательной железы (РПЖ). Основанием для этого стали новейшие исследования, среди которых — нашумевшее CHAARTED (J.C. Sweeney, ASCO, 2014). Если кратко, то суть новшества сводится к следующему: при первичном метастатическом РПЖ химиотерапия доцетакселом рекомендована сразу после установления диагноза и асимптоматическим пациентам с мКРПЖ. То есть если ранее химиотерапия воспринималась как последняя возможность продлить жизнь больных с КРПЖ, теперь ее эффективность признана и до развития кастрационной резистентности. Мы не знаем, когда новшество будет учтено в российских стандартах, но европейские специалисты уже практикуют новый подход, который увеличивает медиану общей выживаемости (ОВ) до 17(!) мес. И мы считаем необходимым рекомендовать отечественным специалистам ознакомиться с новым стандартом. Так как роль химиотерапевтов становится все более весомой, необходимо также обратить внимание на продолжение применения адьювантной

терапии (АДТ), которая, к сожалению, при КРПЖ все еще нередко отменяется химиотерапевтами.

Мы также обсуждаем роль «спасительной» лимфаденэктомии (СЛАЭ). Она позволяет отсрочить гормональную терапию при рецидиве после радикальной простатэктомии (РПЭ): больным с единичными метастазами в лимфатических узлах довольно успешно проводится хирургическое лечение. Об отечественном опыте СЛАЭ наши журналисты побеседовали с к.м.н. К.М. Нюшко, работа которого была признана лучшей на конгрессе РООУ.

Следующая актуальная тема и тренд мировой хирургии — это переход к лапароскопическим и робот-ассистированным операциям, расширение возможностей минимально-инвазивной хирургии. Так, американские специалисты I. Gill и G. Bratslavsky независимо друг от друга сообщили об опыте робот-ассистированной тромбэктомии. В России подобного опыта пока нет, однако некоторые отечественные специалисты уже начали применять лапароскопический метод при тромбэктомии — а это и есть первый шаг к робот-ассистированным операциям. Хирургия высочайшего класса постепенно становится стандартом, и мы считаем, что хирурги должны развивать свои навыки, обратившись к возможностям тренинговых центров по лапароскопической и роботической хирургии.

В заключение мы говорим о трансплантации почки в онкоурологическом аспекте: наличие малой опухоли в трансплантате — не противопоказание для пересадки. И хотя для россиян — это вопрос «за гранью реальности», более пристальное внимание, уделяемое данному аспекту, открывает новые возможности для научного поиска и практики.

Надеюсь, вы с удовольствием прочтете этот номер газеты, в котором команда УС и мировые эксперты обсуждают как насущные вопросы, так и новые тенденции, применение которых по плечу российским специалистам.



Тема номера

Новые рекомендации



**Берtrand Томбаль/
Bertrand Tombal**

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



**Аксель Хайденрайх/
Axel Heidenreich**

Профессор, председатель онкоурологической секции EAU (ESOU), директор Университетской клиники урологии (Аахен, Германия)

Если ранее считалось, что химиотерапия (ХТ) таксанами — это последняя возможность продлить жизнь больных с распространенным раком предстательной железы (РПЖ), то теперь эта группа препаратов относится к 1-й линии терапии у таких пациентов. Именно раннее применение доцетаксела позволяет добиться максимального успеха. Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) изменило рекомендации по лечению РПЖ, основываясь на результатах последних исследований. В ближайшее время ожидаются изменения в гайдлайнах и других ассоциациях.

Лишь каждый третий пациент с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРПЖ) получает доцетаксел (R.R. Zielskii et al., J Clin Oncol, 2013), при этом отсроченное начало ХТ зачастую воспринимается как индикатор успеха.

Результаты рандомизированного клинического исследования CHAARTED (Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer), изложенные в 2014 г. J.C. Sweeney на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), изменили взгляд на клиническую практику, хотя и были восприняты с некоторой осторожностью.

«Нельзя полагаться на данные, представленные пока только в постерной сессии, но не опубликованные в научном

рецензируемом журнале», — отметили эксперты, предупреждая излишний оптимизм и стремление к необоснованным изменениям протоколов лечения. Более того, результаты ранее проведенного аналогичного исследования III фазы (GETUG-AFU-15) были противоположными.

В текущем году был проведен подгрупповой анализ GETUG-AFU-15 и доложены данные нового исследования STAMPEDE по добавлению ХТ к андрогендепривационной терапии (АДТ). Результаты CHAARTED опубликованы в The New England Journal of Medicine 4 августа, 2015 г. Теперь целесообразность раннего назначения ХТ при метастатическом РПЖ (мРПЖ) как после развития кастрационной резистентности, так и до ее наступления обоснована с наивысшим уровнем достоверности.

Продолжение на с. 2 ▶

Коротко

Ошибки консервативной терапии урологических заболеваний



Станут темой 2-го ежегодного дискуссионного образовательного клуба Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ», который пройдет в Москве 11 декабря 2015 г.

Чтобы обсудить одну из самых неоднозначных и вызывающих активную дискуссию тем и представить актуальные данные

по обсуждаемой проблеме, в Москве вновь соберутся ведущие эксперты урологии. Заседание клуба, которое станет вторым в истории создания «АСПЕКТа», решено провести в форме разборов клинических наблюдений и интерактивного обсуждения с залом. В ходе дискуссии, в которой примут участие урологи, андрологи, детские урологи поликлиник и урологических отделений, врачи общей практики и терапевты, будут представлены ошибки диагностики и лечения, а также правильные действия и решения.

В программе клуба пройдут дебаты по вопросам консервативной терапии острого

и рецидивирующего цистита, литолитической терапии мочевых камней, гиперплазии предстательной железы и хронического простатита, терапии бесплодия и эректильной дисфункции и другим актуальным темам урологии. Самые последние данные, полученные доказательной медициной, участникам представят президент Ассоциации специалистов консервативной терапии «АСПЕКТ» в урологии, ведущий специалист клиники урологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., проф. А.З. Винаров, проф. кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

им. академика И.П. Павлова, И.А. Корнеев, д.м.н., зав. отделом андрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, проф. кафедры урологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Н.Д. Ахведиани, д.м.н. и другие ведущие эксперты страны.

Заседание 2-го дискуссионного образовательного клуба состоится по адресу: г. Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4; Event-Холл — «ИнфоПространство».

Подробнее на сайте Ассоциации: www.aspect-rou.ru

Новые рекомендации

◀ Продолжение, начало на с. 1

Рекомендации и исследования

В клинических рекомендациях ESMO 2015 г. по лечению РПЖ отмечено два изменения:

- 1) метастатический РПЖ (мРПЖ): ХТ доцетакселом рекомендована пациентам, способным ее перенести, сразу после установления диагноза в сочетании со стандартной АДТ (I, A);
- 2) метастатический КРРПЖ (мКРРПЖ): ХТ доцетакселом теперь рекомендована также пациентам без симптомов заболевания (I, A).

Эти в буквальном смысле революционные изменения обязаны двум недавно завершённым протоколам клинических исследований CHAARTED и STAMPEDE.

Исследование CHAARTED включало 790 больных (средний возраст 63 года) с только что установленным диагнозом мРПЖ, которые были рандомизированы на две группы: 1-я группа получала стандартную АДТ, а 2-я группа — также еще ХТ доцетакселом 75 мг/м² каждые 3 нед (шесть курсов). Согласно данным последнего анализа (The New England Journal of Medicine, 2015), при медиане наблюдения 28,9 мес медиана общей выживаемости (ОВ) была выше в группе химиогормональной терапии (ХГТ) на 13,6 мес и составила 57,6 против 44,0 мес при только АДТ ($p < 0,001$). Медиана времени до прогрессирования заболевания (биохимическое, клиническое или радиологическое прогрессирование) составила 20,2 мес в группе комбинированного лечения по сравнению с 11,7 мес в группе АДТ ($p < 0,001$). Преимущество по оцениваемым критериям было более выраженным в подгруппе пациентов с большой распространенностью опухолевого процесса по сравнению с общей группой. Массивным опухолевым поражением считалось наличие висцеральных метастазов или более четырех костных очагов с локализацией хотя бы одного очага вне позвоночного столба или таза. Так, в этой подгруппе медиана ОВ была на 17,0 мес (а не 13,6 мес) больше в группе ХГТ и составила 49,2 против 32,2 мес по сравнению с группой больных, получавших только АДТ ($p < 0,001$).

Следует заметить, что улучшение ОВ было достигнуто во всех анализируемых подгруппах пациентов при добавлении доцетаксела к стандартной АДТ, несмотря на то что половина пациентов из группы АДТ при развитии кастрационной резистентности получали ХТ доцетакселом, которая, как известно, увеличивает продолжительность жизни у больных мКРРПЖ.

Были отмечены нежелательные явления, типичные для ХТ доцетакселом: в группе комбинированного лечения частота фебрильной нейтропении III–IV ст. составила 6,2%, частота инфекций, ассоциированных с нейтропенией, III–IV ст. — 2,3% и частота полинейропатии III ст. — 0,5%.

В исследование STAMPEDE было включено 2962 пациента с только что установленным диагнозом РПЖ (группы М+, N+ или наличие ≥ 2 признаков (8–10 баллов по шкале Глиссона, стадия T3–4 или уровень простатического специфического антигена (ПСА) > 40 нг/мл)). В этом протоколе также было показано увеличение медианы ОВ на 10 мес в группе ХГТ по сравнению с группой АДТ (медиана ОВ составила 77 и 66 мес, соответственно, при медиане наблюдения 42 мес). В подгруппе больных мРПЖ, которая соответствует анализируемой популяции в исследовании CHAARTED, показатели медианы ОВ больных, получавших комбинацию АДТ + доцетаксел,

были выше на 22 мес (!) по сравнению с группой АДТ и составили 65 против 43 мес, соответственно.

Обновленные данные GETUG-AFU-15 были представлены на Genitourinary Cancer Symposium 2015 (G. Gravis et al., J Clin Oncol, 2015). При медиане наблюдения 82,9 мес медиана ОВ составила 60,9 и 46,5 мес в группах ХГТ и АДТ, соответственно ($p = 0,44$). «Меньшая, чем в CHAARTED выборка пациентов, примерно 50% из которых имели хороший прогноз, девять циклов ХТ и отсутствие на момент исследования энзалутамида, абиратерона, кабазитаксела, Ra-223 и сипулейцела-Т, которые на последующих этапах лечения могли повлиять на ОВ — ограничения, в силу которых результаты GETUG-AFU-15 не показали достоверного преимущества комбинированного лечения», — пишет автор исследования. Тем не менее GETUG-AFU-15, как и STAMPEDE, подкрепляют результаты CHAARTED.

Инверсия взглядов

Результаты проведенных исследований изменили подход, ставший аксиомой: сначала АДТ, а при развитии кастрационной резистентности — ХТ. Раннее назначение доцетаксела в комбинации с АДТ сразу после установления диагноза мРПЖ позволяет продлить время до развития кастрационной резистентности, достичь более выраженного снижения уровня ПСА и снизить частоту смертей от РПЖ, а также увеличить продолжительность жизни больных с отдаленными метастазами до 1,5–2 лет по сравнению только с кастрацией.

Максимальное преимущество в выживаемости получено у больных РПЖ с массивным метастатическим поражением. Однако больные с меньшей распространенностью опухолевого процесса тоже могут рассчитывать на пользу от терапии доцетакселом, единогласны в своем мнении эксперты.

— Комбинация ХТ с АДТ должна быть применена у пациентов с обширным метастатическим поражением — при висцеральных метастазах или наличии более четырех костных очагов в осевом скелете и метастазах вне осевого скелета, — уверен проф. А. Хайденрайх. — Выраженная опухолевая инфильтрация костного мозга должна подтверждаться панцитопенией по данным анализов крови. Важен удовлетворительный общий соматический статус пациента (сумма баллов по шкале ECOG > 2). Наличие клинических проявлений заболевания не обязательно — пациентам без симптомов также может быть назначена ХТ. Но совершенно точно химиогормональное лечение не должно применяться у мужчин без отдаленных метастазов.

— Каждый пациент с установленным диагнозом мРПЖ, который может перенести и хочет получать ХТ доцетакселом, будет иметь преимущество от комбинации АДТ с доцетакселом, — говорит УС проф. Б. Томбаль. — Поразительно, но вопреки скептическим ожиданиям многие мужчины готовы решиться на ХТ.

По словам проф. Б. Томбаля, немаловажную роль играет и тот факт, что оценка результатов STAMPEDE и CHAARTED проводилась на момент достижения определенного уровня смертности.

— Как и следовало ожидать, пациенты с высокой распространенностью заболевания умирают быстрее, что оказывает влияние на результаты, — говорит УС Б. Томбаль. — Следовательно, это не значит, что другие подгруппы пациентов не будут иметь преимущества от раннего применения ХТ. Полагаю, что несколько позже будет получено подтверждение этому в финальных результатах исследований.

Мнения специалистов могут варьироваться относительно профиля пациента. Однако очевидно, что пациентам с обширным метастатическим поражением добавление ХТ к АДТ однозначно необходимо. Все остальные пациенты с мРПЖ должны быть информированы о возможностях химиогормонального лечения.

В исследовании CHAARTED проводилось шесть курсов, а в STAMPEDE — девять стандартных трехнедельных курсов доцетакселом 75 мг/м². Какова же должна быть продолжительность ХТ и должна ли она зависеть от распространенности метастатического процесса?

Мнения экспертов едины — шесть стандартных курсов ХТ доцетакселом 75 мг/м² без добавления преднизолона в сочетании с АДТ.

— В настоящее время нет показаний для увеличения продолжительности лечения, — говорит проф. А. Хайденрайх.

— ХТ без преднизолона делает лечение не только более дешевым, но и более привлекательным для пациента, чем при КРРПЖ, — замечает проф. Б. Томбаль.

И хотя еще не во всех клинических рекомендациях можно увидеть эту рекомендацию, многие врачи за рубежом и в Российской Федерации уже начали применять ХТ вместе с АДТ. Однако, как показали результаты опроса членов Российского общества онкологов, информированность российских специалистов о новых тенденциях в лечении мРПЖ пока низкая. Только 30–40% онкологов и химиотерапев-

тов знают о результатах CHAARTED и STAMPEDE. Более половины специалистов потенциально считают оправданным раннее назначение ХТ в сочетании с АДТ либо всем больным мРПЖ, либо отобраным пациентам. Однако около трети опрошенных не готовы пока следовать новым рекомендациям...

КРРПЖ

В связи с ранним началом ХТ появляется много вопросов о лечении на этапе кастрационной резистентности, а также роли и месте ХТ при КРРПЖ. Появление абиратерона и энзалутамида привело к более частому использованию доцетаксела только во 2-й линии при КРРПЖ, при лечении малосимптомных пациентов в 1-й линии отдается предпочтение именно новым пероральным гормональным препаратам. Но действительно ли это лучше? Сравнительных исследований последовательного применения препаратов не проводилось, поэтому пока мы не можем делать однозначные выводы о преимуществе именно такой последовательности терапии.

То есть в случае мРПЖ мы говорим о необходимости раннего начала ХТ, а в случае КРРПЖ существует концепция «отсроченного проведения ХТ». Не наблюдается ли здесь конфликта интересов?

— ХТ по-прежнему остается стандартным вариантом выбора у пациентов с мКРРПЖ и, в частности, показана при наличии симптомов заболевания, висцеральных метастазах и у пациентов с коротким периодом ответа на предшествующую АДТ (менее 12 мес), так как



Не дай окну закрыться
Не упустите время для назначения Джевтаны®

Последовательное применение Джевтаны® после доцетаксела при мРРПЖ* достоверно увеличивает общую выживаемость больных по сравнению с митоксантроном¹

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джевтана®

Регистрационный номер: ЛП-001500. Торговое название: Джевтана®.
Международное непатентованное название препарата: кабазитаксел.
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.
Состав: В 1 флаконе с препаратом содержится: действующее вещество: кабазитаксела ацетоновый сольват (в пересчете на кабазитаксел) — 60,00 мг; вспомогательное вещество: полисорбат-80 (рН 3,5) — 1,56 г. В 1 мл концентрата содержится 40 мг кабазитаксела ацетонового сольвата (в пересчете на кабазитаксел). В 1 флаконе с растворителем содержится: этанол 96% — 573,3 мг, вода для инъекций до 4,5 мл. **Показания к применению:** Гормонорезистентный метастатический рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном или преднизолоном). **Противопоказания:** Указания анмнеза на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны или вспомогательные вещества препарата (полисорбат-80). Количество нейтрофилов в периферической крови менее 1500/мм³. Печеночная недостаточность (билирубин сыворотки крови $\geq 1 \times$ ВГН [верхняя граница нормы] или аспартатаминотрансфераза сыворотки крови [АСТ] и/или аланинаминотрансфераза сыворотки крови [АЛТ] $\geq 1,5 \times$ ВГН). Одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также другими живыми ослабленными вакцинами. Беременность и период грудного вскармливания. Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).
Условия отпуска: Отпускается по рецепту. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Санofi-Авентис, Франция. Производитель / Выпускающий контроль качества: Санofi-Авентис Дойчланд ГмБХ, Германия. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brueningstrasse 50, D-65926, Frankfurt am Main, Germany.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.
* мРРПЖ — метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы
¹ Heidenreich A., Pfister D., Eur Urol, 2012; 62: 1201-1204.

SANOFI ONCOLOGY

SARU.CAB.15.05.0036

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

ДЖЕВТАНА®
(кабазитаксел)

РПЖ: ХИМИОТЕРАПИЯ ОТ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ К ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Полвека назад РПЖ считался нечувствительным к химиотерапии (ХТ). УС проследила развитие отношения к ХТ по ключевым событиям и публикациям.



такие пациенты обычно плохо отвечают на терапию энзалутамидом или абиратероном, — говорит УС проф. А. Хайденрайх.

— На сегодняшний день концепция «отсроченной ХТ» может иметь право на жизнь, — считает проф. Б. Томбаль. — Я полагаю, что ХТ может быть безопасно отложена, но не в случае короткого периода ответа на АДТ (менее 12 мес) и в случае стремительного прогрессирования на фоне доцетаксела. Более того, не стоит последовательно применять энзалутамид и абиратерон — это не работает.

Что делать при развитии прогрессирования у пациентов, которым проведена ХТ доцетакселом по поводу гормоночувствительного мРПЖ? Следует ли возвращаться к ХТ доцетакселом (docetaxel rechallenge) или рассматривать другие варианты лекарственного лечения уже кастрационно-резистентной формы заболевания?

— Должны быть рассмотрены все опции, доступные при КРРПЖ после применения доцетаксела, — считает проф. А. Хайденрайх. — Выбор варианта лекарственного лечения зависит от статуса ECOG пациента, степени распространенности заболевания (метастазы во внутренние органы, или лимфатические узлы, или кости скелета). Также необходимо учитывать сывороточные концентрации альбумина, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка, гемоглобина, лактатдегидрогеназы и ПСА. Если у пациента был получен хороший ответ на ХТ доцетакселом, можно начать с абиратерона или энзалутамида. Переход на кабазитаксел представляется наилучшим вариантом лечения при развитии быстрого прогрессирования на фоне ХТ доцетакселом (≤ 4 курсов).

— Я не думаю, что подходы к лечению больных после развития кастрационной резистентности сильно меняются, кроме того, что доцетаксел уже применялся ранее, — говорит проф. Б. Томбаль.

— Если представить, что все препараты доступны, то я лично руководствуюсь следующими правилами при последовательной терапии КРРПЖ, — продолжает проф. Б. Томбаль: —

Если доцетаксел применялся до развития кастрационной резистентности, то лучше отдать предпочтение кабазитакселу; выбор в пользу кабазитаксела стоит сделать, если быстро развилась кастрационная резистентность на фоне АДТ в сочетании с доцетакселом (9–12 мес) — короткий период ответа на кастрационную терапию и короткий период ответа на доцетаксел становятся факторами риска последующей резистентности к энзалутамиду и абиратерону. А при прогрессировании на фоне ХТ кабазитакселом можно назначить абиратерон или энзалутамид. Причем энзалутамид предпочтителен, так как не требует терапии кортикостероидами и показал более высокие показатели ПСА и объективного ответа; при прогрессировании на фоне 1-й линии терапии абиратероном или энзалутамидом следует оценить объективный статус пациента и при возможности перейти на терапию кабазитакселом; если это невозможно, то можно рекомендовать терапию Ra-223. Это хороший вариант при наличии противопоказаний для ХТ, хотя трудно объективно оценить эффект лечения.

Вопрос об оптимальной последовательности остается открытым и зависит от многих, в том числе и социальных, факторов. Но если рассуждать с точки зрения эффективности, то раннее применение ХТ таксанами при развитии кастрационной резистентности представляется более оправданным.

Так, по данным ретроспективного анализа, 350 больных мКРРПЖ (G. Sonpavde et al., 2015), получавших абиратерон, или кабазитаксел, или оба препарата, после ХТ доцетакселом ОВ этих пациентов была значительно выше в случае последовательности: доцетаксел–кабазитаксел–абиратерон по сравнению с доцетаксел–абиратерон–кабазитаксел (CP 0,13; 95% ДИ 0,022–0,073; $p = 0,021$).

Показанное преимущество 1-й последовательности может быть отчасти обусловлено большим количеством проведенных циклов кабазитаксела (в среднем, шесть против четырех циклов, $p < 0,0001$), в то время как длительность терапии абиратероном была одинаковой в этих группах сравнения.

Поэтому назначение кабазитаксела, а затем уже абиратерона после ХТ доцетакселом может быть более эффективным, позволяя провести большее количество циклов кабазитаксела при использовании сразу после доцетаксела и в результате увеличить ОВ больных мКРРПЖ. ХТ кабазитакселом следует рассмотреть, в частности, у пациентов с коротким периодом ответа на АДТ, суммой баллов по шкале Глиссона ≥ 8 . При назначении абиратерона или энзалутамида во 2-й линии терапии мКРРПЖ необходимо быстро оценить их эффективность (в течение первых 2-3 циклов терапии), чтобы не упустить возможность проведения ХТ кабазитакселом при быстром прогрессировании заболевания.

Возможно, вскоре появятся возможности прогнозирования ответа на ту или иную терапию КРРПЖ. Так, в текущих публикациях много говорится об определении статуса андрогенных рецепторов в циркулирующих опухолевых клетках, а именно о сплайс-варианте андрогенного рецептора AR-V7.

— AR-V7 рассматривается в качестве биомаркера для выявления пациентов, которые не будут отвечать на терапию энзалутамидом и абиратероном, если у них положительный результат теста на AR-V7, — поясняет УС проф. А. Хайденрайх. — Однако пока исследование не прошло внешнюю и проспективную валидацию, оценка AR-V7 статуса не проводится в обычной клинической практике. Но определение индивидуальных серологических профилей маркеров (так называемая «жидкая биопсия») или в тканях, несомненно, будет иметь большое значение в будущем.

Проф. Б. Томбаль к перспективе использования конкретно этого маркера относится несколько скептически.

— Это удивительное подтверждение того, что энзалутамид и абиратерон — представители гормональных препаратов с таргетным механизмом действия, и, если мишень отсутствует или повреждена, препараты не будут работать, — уверен он. — Я больше верю в перспективе использования циркулирующей ДНК.

Токсичность

Как ранее отмечали российские эксперты, многие специалисты просто боятся назначать ХТ, опасаясь нежелательных эффектов. Какую же роль играет токсичность таксанов?

— Токсичность терапии как доцетакселом, так и кабазитакселом может быть легко контролируема при наличии у врача соответствующего опыта и при своевременной коррекции нежелательных явлений, — говорит УС проф. А. Хайденрайх. — Конечно же это справедливо при условии правильного отбора пациентов.

— Лечение должно проводиться командой квалифицированных специалистов, — отмечает проф. Б. Томбаль. — ХТ более токсична, чем другие варианты лекарственного лечения, поэтому важно проводить профилактику при помощи гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

По мнению проф. Б. Томбали, пациенты больше боятся ХТ, чем страдают от нее.

— Принимать абиратерон или энзалутамид в течение нескольких месяцев подряд также трудно, — замечает проф. Б. Томбаль. — Мы наблюдаем много побочных эффектов от длительного применения кортикостероидов и выраженную слабость на фоне приема энзалутамида.

Новая парадигма в корне меняет отношение к цитостатической терапии таксанами как последней возможности продлить жизнь симптомных больных КРРПЖ и уменьшить имеющиеся клинические проявления. ХТ — эффективный и современный метод лечения больных мРПЖ до и после развития кастрационной резистентности и обладает в целом хорошей переносимостью.

Возможные нежелательные явления могут быть своевременно скорректированы, позволяя сохранить качество жизни и прежний уровень социальной активности пациентов. УС

Подготовила Анна Маркова

ERUS – УЧИТЬСЯ И ДОСТИГАТЬ!

Стандартизация программы обучения робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРПЭ), технологические и хирургические достижения — основные темы секции по роботической хирургии (EAU Robotic Urology Section, ERUS), организованной в рамках Ежегодного конгресса Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), прошедшего 15–17 сентября в г. Бильбао, Испания. О самом главном – обучении и достижениях – УС рассказали участники конгресса.

Эта встреча – прекрасная научная платформа для специалистов, заинтересованных в последних технических разработках, современных тенденциях в теоретических и практических аспектах урологии.

Цель ERUS — обеспечение непрерывного образования урологического общества в области роботической хирургической техники. В основе программы — выполнение хирургических робот-ассистированных вмешательств с интерактивной модерацией в режиме реального времени. Практические навыки в области оперативной техники специалисты получали на курсах Европейской школы урологии (European school of urology, ESU) и hands-on training сессиях.

Обучение

«Оттачивание роботической хирургии в большей мере остается неструктурированным», — отметили эксперты, обосновывая проведение исследований Pilot Study I–III, цель которых — создать стандартизированное модульное обучение по выполнению РАРПЭ.

Pilot Study — это программа дистанционного обучения, перед началом которой оценивается базовый уровень хирурга. Далее специалист получает официальные материалы ERUS, проходит теоретическую и практическую подготовку на симуляторах, животных, осваивает живую и двухконсольную хирургию, работает в своей клинике под руководством ментора и впоследствии направляет европейским экспертам видеопротоколы выполненных операций. Завершающий этап — самостоятельно выполненная РАРПЭ с видеопротokolированием, которое также направляется на экспертизу и получает не только финальную оценку, но и сравнение с базовым уровнем.

Всего в Pilot Study I, II и III приняли участие 50 человек, двое из них из России: полностью завершил Pilot Study II Константин Борисович Колонтарев; Pilot Study III — Александр Викторович Говоров. В роли ментора выступил проф. Дмитрий Юрьевич Пушкар.

«Программа эффективная и подходит для обучения выполнению РАРПЭ», — главный вывод, сделанный G. Novara и A. Volpe, основанный на результатах Pilot Study I, II и III.

Докладчики обращают внимание на то, что все участники программы не были «искусственными хирургами», многие имели опыт работы только с симуляторами. Поэтому улучшение показателей относительно базового уровня свидетельствует об эффективности этой программы, считают эксперты. С другой стороны, как отметил Jens-Uwe Stolzenburg, остается спорным вопрос о том, смогут ли достичь аналогичных результатов специалисты с меньшим опытом?

«Мы могли предсказать, насколько успешным будет в обучении тот или иной участник, и, надо сказать — не ошиблись», — сказал

G. Novara. — Участники из опытных центров и работающие под руководством «сильного» ментора показывали значительно лучшие результаты».

Участие специалистов кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в Pilot Study было обусловлено именно наличием значительного клинического и научного опыта, а также возможностью курирования опытным ментором. И, как отметили эксперты ERUS, статус тренинг-центра должен быть присвоен только опытным клиникам. «Мы считаем, что для этого количество выполняемых РАРПЭ в клинике должно быть не менее 100–150 в год», — отметил G. Novara. — Также в штате должно работать не менее двух консольных хирургов; центр должен вести более или менее активную научную деятельность — публиковать результаты проведенных операций». В противном случае дистанционное образование вряд ли будет возможным.

По результатам Pilot Study будет создана программа обучения РАРПЭ, пока что единственная в своем роде для стандартизированного обучения консольных хирургов. «Это первая попытка и программа, так как большинство операций, выполняемых с помощью робота, — это РПЭ», — отметил G. Novara. — В дальнейшем нам видится перспективным разработка аналогичных программ для выполнения робот-ассистированных резекции почки, гистерэктомии и, возможно, цистэктомии».

Двухлетнее образование будет самой большой преградой, чтобы валидизировать программу обучения РАРПЭ в России.

Живая дискуссия затронула вопросы аккредитации и валидации предлагаемой программы в различных странах. К сожалению, полностью применить данную программу в системе здравоохранения России не представляется возможным из-за хорошо известных причин, важнейшая из которых — выраженная краткосрочность постдипломной подготовки специалистов. Европейский резидент-уролог — это врач, который прошел обучение по специальности в течение пяти лет и умеет выполнять оперативные вмешательства. Именно поэтому двухлетнее образование будет самой большой преградой, чтобы валидизировать программу обучения РАРПЭ в России.

Проф. P. Wiklund представил последние данные о состоянии роботической хирургии в Европе. Особенно была отмечена гетерогенность внедрения робот-ассистированной технологии по сравнению с США. Более того, автор отметил, что Восточная Европа уступает Западной в данном аспекте. Лишь 15% специалистов после обучения продолжают работу в качестве консольных хирургов, что обусловлено в основном экономической составляющей. Профессор отметил также необходимость разработки специального алгоритма создания роботической программы в странах Восточной Европы, что сможет существенно популяризировать робот-ассистированную хирургию.

Достижения

Другая ключевая тема ERUS — достижения роботической хирургии. Доктор A. Volpe представил отчет о первом годе применения новой системы da Vinci Xi. Автор отметил, что более 270 систем установлено по всему миру, из которых более 50 функционируют в Европе. Наиболее популярным местом приложения новой системы также становится урология: каждая третья выполненная операция на da Vinci Xi — урологическая.

A. Volpe особенно подчеркнул преимущества системы: автоматизированное расположение портов для каждой процедуры, применение так называемых Flex суставов роботических рук, увеличенный клиренс манипуляторов. В заключение автор отметил, что сегодня еще слишком рано говорить о реальных преимуществах новой системы, выражающихся в эффективности выполняемых вмешательств ввиду отсутствия достаточного числа публикаций с клиническими результатами. Однако уже сейчас становится ясным позитивное отношение экспертов к da Vinci Xi несмотря на целый ряд отмеченных очевидных недостатков, а именно: необходимость специальных навыков в обращении с системой и стерилизации интегрированной камеры; лимитированное количество использований оптической системы в 200 случаев, что, несомненно, ведет к удорожанию всей роботической программы.

Не менее интересными были лекции о не освоенных пока возможностях роботической хирургии. Живой интерес вызвал доклад проф. Д.Ю. Пушкар о применении робот-ассистированной техники в женской реконструктивной урологии. Представив данные поиска в PubMed, проф. Д.Ю. Пушкар обратил внимание на то, что уже выполнено немало робот-ассистированных вмешательств у женщин — опубликовано несколько тысяч статей. «Но если мы конкретизируем запрос и, например, пытаемся выяснить положение дел в отношении



Da Vinci Xi System введена в практику в 2014 г.

©2015 Intuitive Surgical, Inc.

зации (6 vs 8 дн, $p < 0,001$). В группе пациентов, перенесших РАРПЭ, был выше уровень восстановления трехмесячной континенции (81,1 vs 68,8 %; $p < 0,001$) и эректильной функции (66,3 vs 49,5 %; $p = 0,01$).

Зачем посещать?

В ходе конгресса были рассмотрены основные сложности, связанные с выполнением различных оперативных вмешательств, включая обзор поломок оборудования, внезапного обильного кровотечения, опасности неправильного позиционирования пациента.

Эксперты представили исчерпывающие обзоры новых исследований и публикаций, выполненных с момента завершения предыдущей конференции. Были проведены тренинг-курсы, разделенные в этом году по уровням подготовки специалистов, — базовый и продвинутый. У участников конгресса была возможность посетить мастер-классы ведущих европейских экспертов по выполнению робот-ассистированной хирургии простаты, верхних мочевых путей и мочевого пузыря.

Два дня конференции были посвящены живой хирургии. Каждый рабочий день включал три видеосессии, перемежающиеся с лекциями лучших специалистов в своей области. На одной из таких лекций H. Van Der Poel сообщил о наблюдении за пациентами, перенесшими операции в режиме живой хирургии. Лишь в одном случае из 11 было отмечено осложнение, отнесенное ко II степени тяжести, согласно классификации Clavien. В двух из семи онкологических случаев были зафиксированы рецидивы заболевания. В завершении данного отчета доктор Artibani, тесно работающий с комитетом EAU по политике живой хирургии, особо отметил острую необходимость в проведении анализа эффективности выполнения оперативных вмешательств в ходе конгрессов в режиме живой хирургии по сравнению с рутинной практикой.

Сентябрь снова стал «роботическим». В будущем году гостеприимно распахнет двери очередной конгресс ERUS 2016 в Милане, Италия 14–16 сентября 2016 года. [УС](#)

Редакция УС благодарит участников ERUS-2015 — К.Б. Колонтарева и А.В. Говорова — за участие в подготовке материала.

робот-ассистированной сакроколюмплексии, то оказывается, что мы в самом начале пути — всего 125 публикаций», — отметил профессор в своем выступлении. Но даже по имеющимся обзорам (R.K. Lee, 2014; H. Liu, 2014) можно сделать вывод о безопасности и эффективности робот-ассистированной сакроколюмплексии.

В Городской клинической больнице имени С.И. Спасокоцкого имеется опыт выполнения робот-ассистированной сакроколюмплексии, реимплантации мочеточников, аугментации мочевого пузыря, цистэктомии и др. По словам профессора, во многих случаях эти операции выполняются «традиционным» способом. «Но Da Vinci существует, и результаты роботических операций дают нам много преимуществ», — отметил проф. Д.Ю. Пушкар. По общему мнению участников дискуссии, развитие роботической урогинекологии — перспективное и пока недостаточно освоенное направление.

В последний день конгресса были названы победители постерных и видеосессий. В этом году первый приз в видеосессии был присужден доктору G. Pini et al. за работу, посвященную пошаговому выполнению расширенной лимфаденэктомии у пациента с раком мочевого пузыря (VE05).

Лучшим постером была признана работа G. Gandaglia et al., посвященная сравнению эффективности выполнения позадилоной и РАРПЭ у пациентов промежуточного и высокого риска (PE 18). Как отметил автор, приводя данные почти 2 тыс. пациентов, РАРПЭ дает лучшие периоперационные и функциональные результаты. При медиане наблюдения 27 мес проведение РАРПЭ было связано с меньшей кровопотерей (250 vs 800 мл, $p < 0,001$), гемотрансфузией (4,6 vs 14,8 %, $p < 0,001$) и продолжительностью госпитализации.

Антибиотики для «подстраховки»



**Курт Набер/
Kurt Naber**

Профессор Технического университета Мюнхена (Германия)

Врачи злоупотребляют назначением антибиотиков вопреки рекомендациям по лечению инфекций мочевых путей (ИМП). К такому выводу пришли организаторы международного проекта по борьбе с нерациональным использованием антибиотиков в урологической практике. Есть ли альтернатива «классическим» методам борьбы с уропатогенами, да и всегда ли надо бороться? На эти вопросы журналисту УС отвечал доктор медицинских наук, один из авторов Рекомендаций по лечению урологических инфекций (Guidelines on Urological Infections) Европейской ассоциации урологов (European association of urologists, EAU), проф. Курт Набер.

«Более 1 млрд долларов ежегодно тратятся на нерациональное лечение антибиотиками, а устойчивые патогены ответственны за 2 млн заболевших и 23000 смертей в США. Снизить злоупотребление антимикробными препаратами — необходимость уже мирового масштаба, иначе мы можем лишиться эффективной терапии», — отметила в интервью Medical Research Barbara W. Trautner, эксперт Медицинского колледжа Бэйлора, Хьюстон, Техас, рассказывая о проекте «Kicking CAUTI: The No Knee-Jerk Antibiotics Campaign intervention». Эта акция направлена на борьбу с нерациональным применением антибиотиков при бессимптомной бактериурии (ББУ) и катетер-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей (КАИМП).

Эксперты отмечают, что неразумное использование антибиотиков — мировая проблема, и альтернатива ей должна быть предложена даже при наличии симптомов. «Золотая эра» антибиотиков идет на убыль, [...] антибактериальная терапия приводит к длительным нарушениям нормальной микрофлоры влагалища и пищеварительной системы, — пишут L. Ana Flores-Mireles et al. в обзоре, опубликованном в Nature (2015). — Доступность ниш увеличивает риск колонизации уропатогенами с множественной лекарственной устойчивостью».

ББУ — не болезнь

ББУ — не болезнь, антибактериальные препараты необходимы только при планировании хирургического вмешательства и беременным женщинам. Таковы рекомендации европейских руководств. Но, как отмечает Myung Jin Lee (BMC Infect Dis., 2015), именно при ББУ в 20–80% случаев антибиотики используются чрезмерно. И хотя краткосрочные результаты могут улучшиться, в долгосрочной перспективе антимикробная терапия ББУ увеличивает частоту ИМП, присоединяются к этому мнению коллеги Kishor Tewary и Hassib Narchi (2015).

— Антибактериальная терапия при ББУ может оказаться даже вредной, так как появляются устойчивые штаммы, — говорит УС Курт Набер. — Всемирно признанная тактика — воздержаться от антибактериальной терапии всем пациентам с ББУ, кроме беременных и ожидающих серьезных урологических вмешательств.

Действительно, в отдельных случаях врачи предпочитают «подстраховываться». Например, Fiorante et al. показали, что у 51% реципиента

почек развивается ББУ в течение трех лет после трансплантации. Иммунодепрессанты могут замаскировать клинические признаки ИМП, при этом болевой синдром может отсутствовать из-за денервации трансплантата, в таких случаях применение антибиотиков выглядит целесообразным.

— При ББУ у пациентов с трансплантатом надо искать причину, — рассказывает УС проф. Михаил Михайлович Каабак, руководитель отделения пересадки почки РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. — Необходимо провести цистографию, в ходе которой может быть выявлен пузырно-мочеточниковый рефлюкс в нативные почки или в трансплантат. Антибактериальная терапия требуется для лечения пиелонефрита, то есть при сочетании фебрильной температуры и лейкоцитирии.

В целом же, необоснованное использование антибиотиков — результат безграмотности медицинского персонала. Так, Myung Jin Lee et al. выявили, что средний уровень знаний о результатах бактериологического теста мочи и рекомендациях крупных урологических ассоциаций по ББУ наблюдался немногим более чем у одной трети врачей (37,3%), еще меньше респондентов (33,7%) были способны отличить ББУ от ИМП и менее половины знали о показаниях для лечения ББУ. Причем даже в случае корректной диагностики ББУ сомнения в отношении правильной тактики ведения пациентов с отклонениями в результатах анализа мочи (29,5%), профилактики послеоперационных инфекций (38,6%), ИМП (9,1%) стали причинами неверного назначения антибактериальной терапии «для подстраховки». Более половины респондентов сообщили о назначении антибактериальной терапии, несмотря на знание показаний к ее началу.

Эти данные получены при ретроспективном исследовании почти 1200 бактериологических посевов мочи и анонимном опросе почти 100 врачей стационара. Данные корейских исследователей в целом согласуются с цифрами других работ: так, например, по данным американских ученых, плохое знание рекомендаций было отмечено у 48% врачей (D.M. Drekonja et al., 2013; T. Gandhi et al., 2009).

Авторы пишут о том, что к «врачебным факторам» избыточного использования антибиотиков относятся дефицит знаний, когнитивные предубеждения и расхождения между восприятием и практическим использованием. Но, к счастью, это те параметры, на которые можно влиять.

ИМП с симптомами

При рецидивирующих ИМП у детей антибиотикопрофилактика остается наиболее распространенной стратегией. Однако, как отмечают Kishor Tewary и Hassib Narchi, клиническое преимущество такой тактики невелико или вовсе отсутствует. Более того, несмотря на рапортуемый уровень комплаентности более 90%, метаболиты антибактериальных препаратов обнаруживаются в моче лишь у каждого 3-го ребенка, а риск рецидива оценивается в 25–38%. Также у каждого 10-го ребенка развиваются нежелательные явления: от нарушения работы пищеварительного тракта до изменения иммунного статуса и в редких случаях даже синдрома Стивенса-Джонса. Принимая во внимание все недостатки антибиотикопрофилактики, ученые отмечают острую необходимость в поиске и разработке иных способов контроля над ИМП для детей.

Исследователи также обращают внимание на то, что реакция каждого человека на уропатоген индивидуальна: одни более склонны к ИМП, а у других инфицирование проявляется только ББУ.

— Накопилось много данных о связи ИМП с генетическими мутациями, влияющими на врожденную иммунную систему, — отмечает Курт Набер.

Генетическое «вмешательство» подтверждают данные работ, изучающих у пациентов с ББУ и пиелонефритом полиморфизмы в генах, белки которых участвуют в воспалительной реакции: Toll-подобные рецепторы, регулярные факторы интерферонов и хемокиновые рецепторы. Потому теперь к привычным «факторам риска» ИМП ученые также относят индивидуальную предрасположенность, иммунологические изменения и нарушения естественной микрофлоры.

— Все больше появляется данных о нестерильности мочи, в том числе наличии анаэробных бактерий в посевах здоровых людей, — рассказывает УС Курт Набер, обращая внимание на необходимость сохранения естественной микрофлоры, которая регулирует отношения хозяина с патогенами.

И с этими данными связаны идеи о возможности не использовать антибиотики не только при ББУ, но и при ИМП, в том числе, вероятно, и у детей.

— Для женщин риск появления ИМП в течение жизни составляет около 60,4%, а вероятность рецидивирования в течение года 30–50%, — продолжает Курт Набер. — Большинство таких случаев протекает без осложнений, спонтанное излечение встречается часто. В целом цистит считается самоограничивающейся инфекцией, поэтому теоретически даже при ИМП можно отказаться от антибиотиков.

Эксперты уверяют, что сочетание противовоспалительного, спазмолитического, диуретического и антиадгезивного эффектов фитопрепаратов приводят мочевыводящую систему в состояние, оптимальное для саморегуляции и самоочищения при одновременном сохранении собственной нормальной микрофлоры. Но может ли симптоматическая терапия привести к такому же хорошему исходу и одновременно избавиться от недостатков антибактериальной терапии?

— Необходимы масштабные рандомизированные исследования, — говорит в интервью УС Курт Набер. — К настоящему моменту проведено всего несколько работ, и они дали многообещающие результаты — экспериментальное пилотное исследование с использованием растительного лекарственного препарата Канефрон Н (D. Ivanov et al., 2014) и ибупрофена (J. Bleidorn et al., 2010).

Тем не менее при более серьезных ИМП, особенно при пиелонефрите, осложненной и внутрибольничной ИМП, нет и не предвидится никакой альтернативы антибиотикам. Однако фитопрепараты с доказанной эффективностью и безопасностью в этих случаях будут играть вспомогательную роль, значимо улучшая исходы лечения.

Потому призыв «снизить злоупотребление антибиотиками» в первую очередь относится к лечению ББУ и неосложненным ИМП, которые, кстати, признаны самыми распространенными причинами обращения к врачу. УС

Подготовила Анна Петренко

Bionorica®

Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н

При заболеваниях почек и мочевыводящих путей
60 драже

- Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- Уменьшает количество повторных обострений
- Повышает эффективность антибактериальной терапии

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

Любисток, Золототысячник, Розмарин

Недержание: тихая инвалидность



Алексей Викторович Живов

Кмн., доцент
кафедры урологии
МГМСУ, руководитель
Урологической клиники
ГЕМС

Когда недержание мочи и эректильная дисфункция (ЭД) имеют тяжелую форму и последняя не поддается консервативному лечению, оптимальное решение — одномоментная имплантация фаллопротеза и искусственного мочевого сфинктера.

Руководитель Урологической клиники ГЕМС А.В. Живов рассказал УС о социальной значимости инконтиненции, выборе метода лечения, этапах хирургии и поделился случаем из собственной практики.

«... У меня болезнь какая-то особенно унижительная. Особенно оскорбительная. [...] около меня неприятно будет стоять, сидеть [...]. Все будут стараться — шага за два. А если кто-нибудь станет ближе, я сам непременно буду думать: ведь он еле терпит, он меня проклинает. То есть общение с людьми уже вообще исключено». Такими переживаниями в Раковом корпусе делится Алексей Шулубин. Ему назначена операция на прямой кишке, а после — «решили на бок выводить». Едва ли менее унижительно положение пациентов с недержанием мочи. Они испытывают не меньшую социальную дезадаптацию, чем, например, глухие. Эти люди вынуждены сидеть дома: они просто боятся выйти из своих стен, потому что знают — тут же обмочатся.

В России медицинская страховка не покрывает имплантации ни слингов, ни еще более дорогостоящих сфинктеров. Использование же памперсов — это не лечение, а гигиена. Почему государство оплачивает кохлеарную имплантацию глухим, а искусственный сфинктер или слинг пациентам с недержанием мочи — нет? Сфинктер стоит около 5-6 тыс. евро — как правило, пожилой человек не может самостоятельно оплатить необходимую операцию. Эта ситуация — вопиющая, и она должна быть решена на государственном уровне, потому что количество людей с таким диагнозом с каждым годом увеличивается. И если мы их не видим каждый день, то только потому, что им стыдно... Хотя стыдиться должны вовсе не больные!

Сложные случаи

После операции по поводу аденомы простаты с недержанием мочи сталкивается 6–7% пациентов, вследствие лечения рака предстатель-

ной железы — примерно 10–15%. В зависимости от выраженности недержания мочи пациенту может потребоваться слинг или сфинктер; операция может быть необходима пациентам с болезнью Альцгеймера и другими возрастными нарушениями нервной системы, спинальными травмами, инсультами и так далее.

После радикальной простатэктомии (РПЭ) встречается гораздо чаще — примерно у 40–50% пациентов, даже в случае выполнения нервосберегающего хирургического пособия. Есть пациенты, у которых наряду с ЭД развивается и недержание мочи. При этом зачастую ЭД поддается консервативному лечению ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ 5-го типа), интракавернозными инъекциями простагландина E1 (ПГЕ 1), а также путем использования вакуумных эректоров. Что касается недержания мочи, то какого-либо консервативного лечения не существует. В зависимости от степени тяжести, известно два метода коррекции. Так, при легкой и средней степени, когда пациент применяет в сутки не более двух-трех прокладок среднего размера, используется слинг, который имплантируется трансобтураторным доступом. При среднетяжелой и тяжелой степени недержания мочи, когда пациент использует четыре и более прокладок в сутки, стандарт лечения — имплантация искусственного мочевого сфинктера AMS 800. Существует небольшая группа пациентов, у которых и стрессовое недержание мочи, и ЭД имеют тяжелую форму. То есть последняя не поддается консервативному лечению иФДЭ 5-го типа, а инъекции ПГЕ 1 оказываются неэффективными, или пациент отказывается от их применения по определенным причинам. В таком случае оптимальное решение обеих проблем — одномоментная имплантация трехкомпонентного гидравлического фаллопротеза и искусственного мочевого сфинктера.

Данное оперативное вмешательство — технически сложное, но выполнимое в «опытных руках» и в экспертных центрах. В нашей клинике данную процедуру мы проводим из одного, низкого скротального, доступа, через который можно хорошо мобилизовать и пещеристые тела полового члена, и дистальную часть бульбозного отдела уретры. Необходимо отметить, что симультанная операция начинается с подготовки места для имплантации манжеты мочевого сфинктера. То есть на 1-м этапе после осуществления доступа необходимо вначале обнажить дистальную часть бульбарной уретры, отделив ее от пещеристых тел, куда и будет затем установлена манжета сфинктера. При помощи специальной измерительной ленты, которая находится в наборе AMS 800, мы измеряем диаметр бульбарной уретры, а затем имплантируем манжету мочевого сфинктера соответствующего размера. На 2-м этапе мы проводим имплантацию цилиндров фаллопротеза.

Данная процедура происходит стандартно: по вентральной поверхности выполняется рассечение обоих кавернозных тел, в которые после бужирования размещаются цилиндры фаллопротеза. Резервуары протеза полового члена и мочевого сфинктера устанавливаются через этот же доступ в проекции наружных отверстий пахового канала, откуда мы проникаем в ретицево пространство. Обычно резервуар фаллопротеза размещается с правой стороны, то есть мы используем для этого область наружного отверстия правого пахового канала, а резервуар искусственного мочевого сфинктера таким же образом помещаем в левую сторону ретицево пространства. В разные тканевые карманы мошонки имплантируются помпы устройств, с помощью которых пациент ими управляет. В середине и кзади — помпа фаллопротеза, в левой половине мошонки — помпа мочевого сфинктера. Перепутать их невозможно, так как они существенно различаются по форме и размеру. После имплантации помп соединяются коннекторные трубки фаллопротеза и искусственного мочевого сфинктера. При этом крайне важно обращать внимание на то, чтобы трубки не имели избыточной длины и были глубоко «утоплены» в ткани мошонки. Сразу после операции фаллопротез находится в активированном состоянии (в положении эрекции) в течение 1-2 сут. Искусственный сфинктер дезактивируется. После операции пациент находится в стационаре в течение 24 ч. Использование имплантированных устройств можно начинать одновременно примерно через 1-1,5 мес после операции.

Оба устройства имеют антибактериальное покрытие — слой Inhibizone (комбинация рифампицина и миноциклина). Данное покрытие в значительной степени снижает риск инфекционных осложнений при имплантации. Очевидно, что одномоментная установка двух устройств повышает вероятность развития бактериальной инфекции, однако наличие антибактериального слоя помогает уменьшить этот риск. Несмотря на это мы всегда используем меры предосторожности во избежание протезной инфекции. К ним относится так называемая периоперационная антибиотикотерапия. Пациентам с «нормальной» работой иммунной системы мы назначаем профилактическую антибиотикотерапию не менее чем за 2 ч до начала проведения операции. «Иммунокомпromетированным» пациентам (как правило, это больные, принимающие глюкокортикостероидные препараты) мы начинаем антибиотикопрофилактику за сутки до предполагаемой операции.

Для профилактических целей в протезной хирургии в нашей практике используется сочетание антибиотиков, действующих на грамположительную (ванкомицин, цефалоспорины 1-го поколения, фторхинолоны)

и грамотрицательную микрофлору (цефалоспорины 3-го поколения, аминогликозиды). Кроме того, мы осуществляем промывание операционной раны растворами антибактериальных препаратов во время оперативного вмешательства. Данные растворы содержат рифампицин и гентамицин.

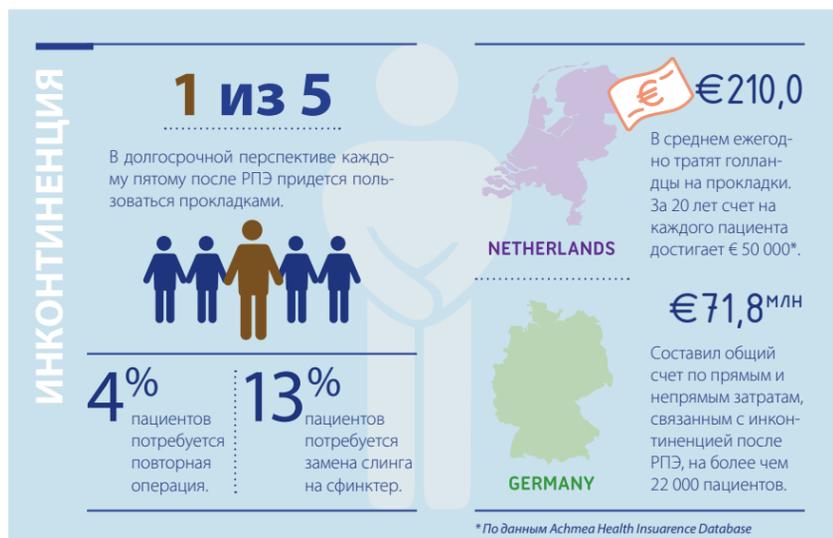
Случай из практики

Больной Н, 66 лет. В 2013 г. перенес РПЭ, после чего отмечался биохимический рецидив заболевания. Пациенту провели курс дистанционной лучевой терапии. Таким образом, у данного больного имели место две причины для развития ЭД и стрессового недержания мочи: операция и лучевая терапия. Пациент обратился в нашу клинику с жалобами на выделение мочи из наружного отверстия уретры при физических нагрузках, кашле, чихании, при движении и ходьбе, а также на неспособность осуществить половой акт — в течение двух лет после проведенного лечения.

Больной амбулаторно наблюдался у уролога, безуспешно принимал иФДЭ 5-го типа, от интракавернозных инъекций ПГЕ 1 воздерживался. Ввиду развития недержания мочи врачам поликлиники сразу после окончания курса лучевой терапии пациент был обучен упражнениям Кегеля, а также проходил курс биологической обратной связи, однако данное лечение не принесло результатов. При обследовании в нашей клинике у пациента была диагностирована тяжелая степень недержания мочи (использовал восемь прокладок в сутки), а также тяжелая ЭД (сумма баллов по Международному индексу эректильной функции — 10). На момент обследования уровень простатического специфического антигена составил 0,001 нг/мл. Сопутствующих заболеваний, существенно влияющих на тактику лечения и послеоперационную реабилитацию у больного, не было выявлено.

В нашей клинике в июле 2015 г. мы успешно выполнили данному пациенту одномоментную имплантацию трехкомпонентного фаллопротеза AMS 700 LGX (Inhibizone) и искусственного мочевого сфинктера AMS 800 (Inhibizone). Послеоперационный период протекал без особенностей, уретральный катетер был удален на следующие сутки после операции, и пациент выписан из стационара.

В настоящий момент больной вернулся к нормальной жизни: эректильная функция восстановлена, ежедневно пациенту требуется не более одной прокладки. Необходимо отметить, что даже при выборе «золотого стандарта» невозможно гарантировать пациенту абсолютную сухость. Однако достижение такого результата — хороший показатель, позволяющий вернуться к полноценной жизни. [УС](#)



Биохимическое прогрессирование: роль спасительной расширенной тазовой лимфодиссекции



Кирилл Михайлович Ньюшко

К.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена

Спасительная расширенная тазовая лимфодиссекция позволяет отсрочить гормональную терапию. Это выводы исследования, признанного лучшей работой среди молодых онкологов на X конгрессе Российского общества онкологов (РООУ). О результатах исследования и роли хирургии при рецидиве после радикальной простатэктомии (РПЭ) журналист УС беседовал с автором работы.

Местный рецидив или генерализация онкологического процесса наблюдаются у 50% больных после радикального лечения на протяжении 10 лет наблюдения. По данным Giorgio Gandaglia, опубликованным в журнале European Urology в 2015 г., лимфогенное прогрессирование в тазовых и парааортальных лимфатических узлах (ЛУ) наблюдается в 10% случаев. А специалисты МНИОИ им. П.А. Герцена, проанализировав результаты лечения почти 1700 мужчин после РПЭ, сообщают о том, что биохимический рецидив отмечен в 27% случаев: из них верифицирован местный рецидив у 5,3%, генерализация процесса — у 7,7% больных (2015 г.).

После РПЭ биохимический рецидив может быть связан с проявлением скрытых метастазов в ЛУ или костях, а также с положительным хирургическим краем или наличием метастазов уже на момент операции. И эта группа пациентов неоднородна по показателям выживаемости в зависимости от локализации рецидивного очага и наличия тех или иных прогностических факторов. В частности, при лимфогенном метастазировании пациенты имеют более благоприятный прогноз (Gregory R. Pond et al., European Urology, 2014 г.).

Принято несколько вариантов лечебной тактики у больных с прогрессированием, основные — дистанционная лучевая терапия (ЛТ) и гормональная терапия (ГТ). Роль хирургического лечения, в том числе так называемой «спасительной» лимфаденэктомии (сЛАЭ), остается достаточно неопределенной.

— Подход к таким пациентам в последнее время концептуально меняется, — говорит УС К.М. Ньюшко, автор исследования. — Если раньше единственным методом считалась ГТ, то сейчас больным с единичными метастазами довольно успешно проводится хирургическое лечение.

Этот метод потенциально имеет следующие преимущества: за счет циторедукции прогрессирование может быть замедлено; продлевая период без клинического рецидива, сЛАЭ позволяет отсрочить начало проведения адъювантной терапии (АДТ) и увеличить показатели опухолево-специфической выживаемости больных.

Лучшая работа

На X конгрессе РООУ специалисты МНИОИ им. П.А. Герцена представили результаты лечения 14 больных раком предстательной железы (РПЖ) с лимфогенным прогрессированием после РПЭ и дистанционной ЛТ. У всех

больных, по данным МРТ или ПЭТ/КТ, определялись солитарные измененные ЛУ. Всем была выполнена расширенная Т-клеточная лимфоклеточная энтеропатия (ТЛАЭ) с удалением метастатически измененных ЛУ. ГТ проводилась только при выявлении признаков прогрессирования.

При послеоперационном гистологическом исследовании метастазы в ЛУ были выявлены у 93% больных. Следует отметить, что у 35,7% больных после сЛАЭ были верифицированы дополнительные метастазы, не выявленные при обследовании до операции. Снижение ПСА $\geq 50\%$ после спасительной сЛАЭ наблюдалось у 71,4% больных, а полная ремиссия (уровень ПСА $\leq 0,2$ нг/мл) в течение среднего периода наблюдения в (23+13,8) мес — у 28,6% больных.

На основании этих данных специалисты МНИОИ им. П.А. Герцена считают, что спасительная расширенная ТЛАЭ у больных с лимфогенным прогрессированием РПЖ после радикального лечения может быть одной из эффективных опций. Однако большинству пациентов все-таки потребуются дополнительные методы лечения, в том числе проведение ГТ.

Каковы же факторы риска клинического рецидива после сЛАЭ? Nazareno Suardi et al. в 2014 г. в журнале European Urology оценили долгосрочные результаты сЛАЭ. Изучив показатели восьмилетней выживаемости без клинического рецидива, авторы показали, что факторами благоприятного прогноза были: 1) низкий (<4 нг/мл) исходный уровень ПСА: восьмилетняя клинически безрецидивная выживаемость 43,8% vs 23,5% у пациентов с уровнем ПСА >4 нг/мл, $p = 0,05$; 2) биохимический ответ на лечение (46,7% vs 27,1% у пациентов с персистирующим уровнем ПСА, $p < 0,001$); 3) удаление метастатически пораженных ЛУ при сЛАЭ (44,8% vs 20,0%, $p = 0,8$); 4) отсутствие метастазов в забрюшинных ЛУ (68,7% vs 22,4% у пациентов с метастазами в забрюшинных ЛУ, $p < 0,001$); 5) количество пораженных ЛУ менее двух (63,2% vs 28,3% при количестве пораженных ЛУ >2, $p = 0,04$). Имеет ли смысл выполнение сЛАЭ у больных с метастазами выше бифуркации аорты?

— Реализация парааортальных метастазов должна рассматриваться как противопоказание к хирургическому лечению, — отвечает УС К.М. Ньюшко. — Поэтому наиболее подходящий кандидат к сЛАЭ — пациент с небольшим количеством пораженных ЛУ небольшого размера, локализующихся в полости малого таза. Вероятность увеличить выживаемость у пациентов с более распространенным лимфогенным метастазированием по сравнению с традиционной АДТ невысокая.

Основная проблема заключается в сложности определения вариантов дальнейшей прогрессии. Удаляя ЛУ все дальше и дальше, можно не получить никакого положительного результата из-за высокой вероятности появления отдаленных метастазов в костях или других органах.

Клинический случай

Больной Б., 62 года; в 2011 г. по поводу повышения уровня ПСА до 36 нг/мл больному была выполнена биопсия предстательной железы (ПЖ) — гистологически ацинарная аденокарцинома 8 баллов (3+5) по Глиссону.

19.09.2011 г. была выполнена РПЭ, тЛАЭ. Гистологически — ацинарная аденокарцинома 7 баллов (3+4) по Глиссону с инфильтративным ростом за пределы капсулы железы, врастание в семенные пузырьки, без метаста-



Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография. Очаги патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) в цепочках забрюшинных ЛУ:

— в одиночном подвздошном ЛУ слева между наружными и внутренними подвздошными сосудами с макс SUV 8,86 размерами до 2,0×1,4 см;

— в одиночном наружном подвздошном ЛУ слева, кауди от наружных подвздошных сосудов, с макс SUV от 2,97, до 0,7 см;

— в одиночном наружном подвздошном ЛУ справа, кпереди от подвздошных сосудов до 0,8 см, с макс SUV 1,30 на I этапе и 1,29 на II этапе.

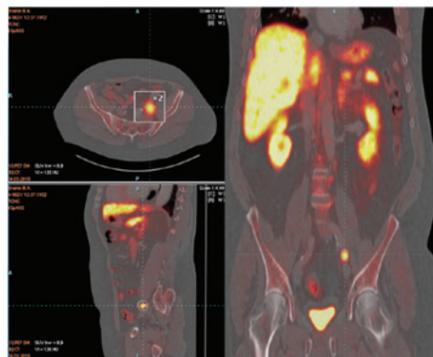


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография. Очаги патологического накопления РФП в подвздошных ЛУ.

Других очагов патологического накопления РФП не выявлено. В ложе ПЖ без дополнительных объемных образований по КТ и очагового повышения накопления РФП. Определяется повышение накопления РФП в единичных плоских паховых ЛУ с обеих сторон с неизменной структурой по КТ, размерами до 1,5 см по длиннику, до макс SUV 1,45. 9.04.2015 г. была выполнена операция в объеме — расширенная подвздошно-обтурационно-парааортальная ЛАЭ. Течение послеоперационного периода расценивалось как неосложненное. Проводилась антибактериальная, инфузионная, симптоматическая терапия с положительным эффектом.

9.04.2015 г. была выполнена операция в объеме — расширенная подвздошно-обтурационно-парааортальная ЛАЭ. Течение послеоперационного периода расценивалось как неосложненное. Проводилась антибактериальная, инфузионная, симптоматическая терапия с положительным эффектом.

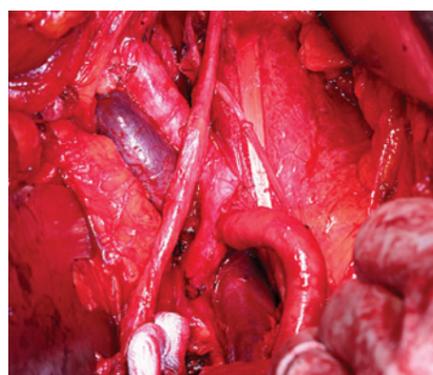


Рис. 3. Вид операционного поля после расширенной подвздошно-обтурационно-парааортальной ЛАЭ.

зов в ЛУ. Клинический диагноз: РПЖ III ст. pT3bN0M0. С января 2012 г. по поводу повышения уровня ПСА >0,2 нг/мл (биохимический рецидив) получал ГТ в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ).

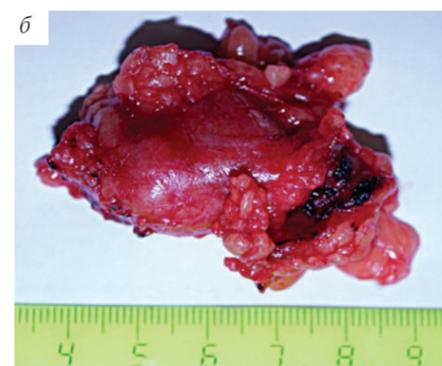
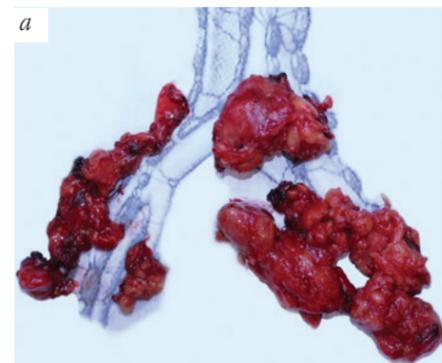


Рис. 4. а — группы удаленных ЛУ; б — бифуркационные ЛУ

При контрольном обследовании в 04.03.2015 г. — метастатическое поражение забрюшинных и подвздошных ЛУ слева. По данным ПЭТ/КТ, с 11С-холином определяются очаги патологического накопления ¹⁸F-фторхолина: в цепочках забрюшинных ЛУ с макс SUV 8,72; аорто-кавального промежутка от уровня L3, наибольшими размерами узла на уровне L4 до 0,9×0,9×2,2 см; парааортальных слева от уровня L4, наибольшими размерами узла на уровне L4-L5 до 2,0×1,3×2,3 см.

Определяется повышение накопления РФП в единичных плоских паховых ЛУ с обеих сторон с неизменной структурой по КТ, размерами до 1,5 см по длиннику, до макс SUV 1,45. 9.04.2015 г. была выполнена операция в объеме — расширенная подвздошно-обтурационно-парааортальная ЛАЭ. Течение послеоперационного периода расценивалось как неосложненное. Проводилась антибактериальная, инфузионная, симптоматическая терапия с положительным эффектом.

Морфологическое заключение

По данным гистологического исследования, в одном из двух ЛУ — зоны бифуркации аорты, в трех из семи ЛУ общей подвздошной клетчатки слева метастазы аденокарциномы ацинарного типа строения, местами с началом инвазии капсулы, без выхода за ее пределы. При наблюдении в настоящее время ПСА 0,3 нг/мл, ГТ пациент не получает.

— Следует обратить внимание на то, что для определения возможности хирургического лечения необходимо иметь возможность выполнить больным доступное не во всех учреждениях Российской Федерации исследование ПЭТ/КТ с 11С-холином, хотя на сегодняшний день существуют уже и более современные методики, — подчеркивает автор исследования. — Возможные пути дальнейшей оптимизации результатов лечения такой группы пациентов мы видим в определении факторов прогноза для определения подгруппы больных, которым такого рода операции принесут максимальную пользу в виде увеличения показателей безрецидивной и опухолево-специфической выживаемости. УС

Подготовил Владислав Бугаев

Роботическая и лапароскопическая нефрэктомия с тромбэктомией: о роли хирурга и оборудования



Геннадий Братславский / Gennady Bratslavsky
Department of Urology, SUNY Upstate Medical University



Дмитрий Владиславович Перлин
Д.м.н., профессор, главный врач Волгоградского областного уронефрологического центра



Александр Константинович Носов
К.м.н., зав. отделением онкоурологии, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург



Сергей Александрович Рева
К.м.н., отделение онкоурологии, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Перейти за грань дозволенного и выполнить тромбэктомию нижней полой вены (НПВ) минимально инвазивно... Хирурги решаются на такие операции не просто потому, что могут! О преимуществах и тонкостях операции, которая и по сей день выполняется чаще всего открыто, журналист УС беседовала с сими хирургами.

«...прогресс не бывает без риска. Они [...] задали импульс развития минимально инвазивной хирургии и снова перешли границы дозволенного [...] тогда как обычно хирург избегает даже мысли о подобной операции [...]», — написал Ronney Abaza, комментируя результаты девяти нефрэктомий с удалением тромба НПВ III уровня (5,7 см в среднем, диапазон — от 4 до 7 см), выполненных с помощью роботической консоли (I. Gill et al., The Journal of Urology, октябрь 2015).

Результаты другой «недозволенной» и одновременно рекордной операции представил G. Bratslavsky et al. (Urology, октябрь 2015). Авторы описывают робот-ассистированную нефрэктомию с удалением 11-сантиметрового (!) тромба НПВ и расширенной лимфодиссекции (44 узла). Этот клинический случай — одна из семи операций, проведенных G. Bratslavsky, — был действительно первым и представлен в 2014 г. на Ежегодном конгрессе AUA.

К чему выполнять столь сложные операции минимально инвазивно? «Не потому, что мы это можем», — продолжает Ronney Abaza,

автор статьи, в которой до этих публикаций максимальная протяженность тромба составила 5 см (R. Abaza et al., 2011).

Минимальная инвазия: зачем?

Почечно-клеточный рак с венозным тромбом — агрессивное заболевание с плохим прогнозом (HL Kim et al., 2004). Отмечена прямая связь между уровнем тромба и тяжестью прогноза (V. Ficarra et al., 2007). И если лет 20 назад вовлечение венозной системы в опухолевый процесс составляло около 15% всех местнораспространенных форм рака почки, то с развитием методов лучевой диагностики таких больных стало меньше — 5–10% (R. Siegel et al., 2011).

Периоперационная смертность при открытой тромбэктомии достигает 15% (Al Otaibi M. et al., 2009; ML Blute et al., 2004). И, как указывает I. Gill, ссылаясь на данные 30-летнего опыта Mayo Clinic и University of Southern California, совершенствование анестезиологического пособия и хирургической техники уже позволило заметно улучшить исход. «Сравнимая период с 1970 г. до 1989 г. с периодом с 1990 г. до 2000 г., ранние хирургические осложнения сократились с 13,4 до 8,1% ($p = 0,06$) и операционная смертность — с 8,1 до 3,8% ($p = 0,28$)», — пишет он. Следующим шагом и стандартом тромбэктомии должна стать минимально-инвазивная хирургия.

— Использование роботической и лапароскопической хирургии доказало свою эффективность при процессе в стадии cT1-3a и N+. Однако наличие тромбов в вене, особенно II и более уровней, настраивало операционную бригаду на сложное открытое вмешательство, — отмечают в интервью УС А.К. Носов и С.А. Рева.

Действительно, как отмечает I. Gill, за последние 15 лет описано всего 78 случаев минимально-инвазивного удаления тромба НПВ. Из них 2/3 — тромбы II уровня, и более 90% выполнено полностью лапароскопически; описано всего пять случаев робот-ассистированного удаления тромбов II уровня; случаи робот-ассистированного удаления тромба III уровня были представлены только в форме тезисов. Поэтому авторов данных статей можно поздравить с великолепным результатом: удален тромб III уровня, 11 см (G. Bratslavsky, длительность операции 366 мин, включая лимфодиссекцию) и девять — в диапазоне от 4 до 7 см (I. Gill, средняя длительность — 4,9 ч, от 4 до 6,1).

«Они [...] задали импульс развития минимально инвазивной хирургии и снова перешли границы дозволенного».

Ronney Abaza

«Начальный опыт роботической тромбэктомии НПВ не был принят радушно, некоторые хирурги высказали опасения о фатальности этих операций в том случае, если они будут продолжены, — пишет R. Abaza, руководствуясь собственным опытом. — Сегодня операции не просто повторены, но и показана их пригодность при более протяженных тромбах».

Лапароскопия vs роботическая хирургия

Подобная хирургия остается «уделом единиц», так как должна выполняться в хорошо оснащенных центрах высококвалифициро-

ванным персоналом, единодушны специалисты. По мнению G. Bratslavsky, успех обеспечивает именно опыт и квалификация хирурга, и только после — выбор пациента.

— Необходимо иметь опыт лапароскопической/роботической хирургии, — говорит УС G. Bratslavsky. — Я бы рекомендовал постепенно повышать уровень тромба и не производить контроль НПВ так высоко, как это делали мы — в запеченном пространстве.

В России пока нет опыта роботической тромбэктомии, но описано удаление тромбов II уровня лапароскопически — первую в России операцию выполнил проф. Д.В. Перлин, к настоящему моменту в его «портфеле» шесть клинических случаев.

— Наш опыт составляет четыре удаленных лапароскопически тромба II уровня НПВ, протяженностью от 1,5 до 3 см, — рассказывают УС А.К. Носов и С.А. Рева. — Длительность операции в наших случаях составляла 230–350 мин; мобилизация печени и клипирование коротких вен печени не потребовались.

Стандартом тромбэктомии должна стать минимально-инвазивная хирургия.

Есть ли преимущество роботической хирургии перед традиционной лапароскопией? Эксперты считают — нет, если говорить не об эргономических преимуществах, а об онкологических результатах, так как они зависят, прежде всего, от биологических особенностей опухоли и мастерства хирурга. Но даже такие сравнения пока не совсем корректны — необходимы рандомизированные проспективные исследования.

— Пока что достоверно можно сказать, что объем хирургической травмы и время реабилитации значительно ниже при малоинвазивных методах, что обуславливает меньшее число осложнений, — говорит А.К. Носов. — Минимально инвазивный подход связан с меньшей болью и кровопотерей. Так, в приведенных публикациях G. Bratslavsky и I. Gill объем кровопотери составил 1200 и 375 (от 200 до 7000) мл, соответственно.

— Среди пациентов, оперированных лапароскопически, даже при меньшей протяженности тромба объем был от 1500 до 2800 мл, и во всех случаях пациентам потребовалось проведение гемотрансфузии, — отмечает С.К. Рева.

В связи с этим показатели, приведенные I. Gill, — гемотрансфузия потребовалась трем (33,3%) пациентам, а у четырех кровопотеря была по 200 мл, — вызывают восхищение. Однако справедливо отметить, что в клинических случаях, описанных проф. Д.В. Перлиным, кровопотеря составила около 250–300 мл, а гемотрансфузия не потребовалась ни одному из шести пациентов.

G. Bratslavsky, имея опыт и лапароскопической, и роботической хирургии, обращает внимание на то, что минимальная инвазия — это не гарантия отсутствия кровотечения, и предпочтение отдает роботу.

— У хирурга, оперирующего на консоли, возникают возможности проводить дополнительные манипуляции с помощью «двуручного ассистента», что делает операцию похожей на открытую, — заявляет он.

Время окклюзии НПВ у G. Bratslavsky (показатель не отражен в работе I. Gill) составляет 21 мин — превосходный результат, что говорит об отличной хирургической технике, чему и способствуют манипуляционные возможности робота.

— В нашей серии этот показатель составил от 20 до 36 мин, — отмечает в беседе с УС А.К. Носов.

Выбор пациента

— Взять на операцию можно любого пациента, — говорит УС G. Bratslavsky. — Несмотря на то что оперировать людей с нормальным индексом массы тела (ИМТ) проще, все-таки именно при наличии избыточного веса я предпочитаю робот-ассистированные операции, так как при открытых значительно сложнее дается послеоперационная реанимация, заживление раны и легочный туалет.

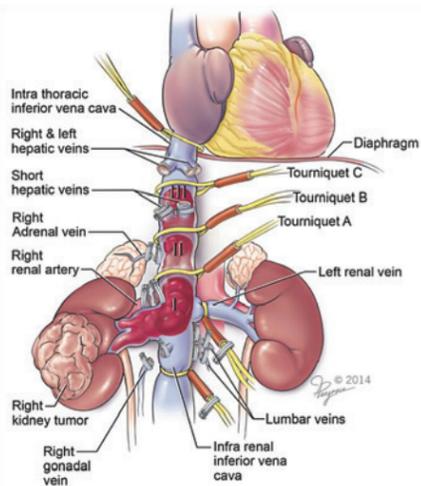
Повлиять на принятие решения о возможности роботической тромбэктомии могут степень фиксации тромба и его плотность, а также риск тромбоэмболии. По мнению G. Bratslavsky и Д.В. Перлина, в любом случае, даже при отсутствии подозрений на инвазии тромба в стенку сосуда, необходимо быть готовым к протезированию НПВ, переходу к открытой операции и помощи торакальных хирургов.

— Можно заподозрить фиксацию тромба к стенке полой вены, но все-таки нет точных и всеми принятых критериев, — обращает внимание G. Bratslavsky. — Принято считать, что при толщине тромба более 35–40 мм имеется больший риск инвазии в стенку сосуда. Если придется перейти к открытой операции, но это не надо воспринимать как неудачу — до тех пор, пока пациент находится в безопасности, это просто изменение стратегии и тактики. В принципе замещение и реконструкция НПВ возможна с применением робота: используются те же принципы контроля и извлечения тромба, как и при открытой операции. В некоторых случаях часть вены вообще может быть иссечена без надобности восстановления; в литературе описаны робот-ассистированное замещение фрагмента полой вены и наложение отдельных заплаток. Таким образом, я считаю, что при возможности проведения роботической операции не стоит от нее отказываться.

Влияние плотности тромба на исход лечения — спорная тема. Описано, что при наличии рыхлого тромба хуже общая и опухолево-специфичная выживаемость.

— Некоторые рыхлые тромбы имеют больший риск эмболизации, — говорит УС G. Bratslavsky. — Однако здесь присутствует субъективизм: тромб считается рыхлым, когда мы замечаем, что он вот-вот может эмболизоваться.

Поэтому не все тромбы действительно рыхлые, и любой плотный тромб может стать рыхлым, если к нему неосторожно относиться. По словам G. Bratslavsky, в настоящий момент к выходу подготовлена статья, в которой показано, что рыхлый тромб не отличается от



Контроль НПВ. Расположение турникетов Руммеля обеспечивает проксимальный контроль НПВ, что требуется в соответствии с установленным уровнем тромба (классификация Mayo).

Источник: *The Journal of Urology/EurekAlert*

плотного — этот вопрос требует отдельного внимания ученых и клиницистов.

Как отмечает В. Shuch et al., при эмболии уровень смертности достигает 75% (BJU Int, 2011). Снижение риска зависит от хирургов: I. Gill описывает этот подход как «IVC-first, kidney-last», то есть сначала удалялся тромб, а лишь затем пораженная почка.

— Этот принцип одинаков во всем мире и признан международной экспертизой, — отмечает G. Bratslavsky. — Сосудистая операция должна производиться до экстенсивной мобилизации почки. Максимальное вовлечение почки, полное избегание манипуляций с ней до проведения сосудистой части операции — принцип, позволяющий минимизировать риск эмболизации.

Другие тонкости

G. Bratslavsky et al. не дренировали зону операции. На первый взгляд решение кажется странным. Но, по словам G. Bratslavsky, присутствие дренажа создает больше проблем, чем его отсутствие.

— Что вы хотите дренировать, если не подозреваете кровотечения и инфекции? Дренаж не остановит кровотечение, а просто будет эвакуировать гематому, если даже она должна образоваться, — говорит УС G. Bratslavsky. — Более чем за 15 лет я ни разу не оставил

дренаж после радикальной нефрэктомии; дренирование может быть обосновано в том случае, если одновременно произведена резекция печени или поджелудочной железы, например.

— В повседневной практике никакой страховой дренаж не позволяет выявить какие-либо проблемы в зоне операции и приходится ориентироваться на другие показатели — гемодинамику, показатели «красной крови» и так далее, — отмечают в интервью УС А.К. Носов и С.А. Рева. — На наш взгляд, отрицательная роль дренирования в онкоурологии не до конца осознана, поэтому в последнее время мы отказались от установки дренажей при любых вмешательствах, даже при высоком риске послеоперационных осложнений.

За последние 15 лет описано всего 78 случаев минимально-инвазивного удаления тромба НПВ.

В наблюдении I. Gill двое пациентов получали ингибиторы тирозинкиназы в неоадьювантном режиме. С одной стороны, в отдельных наблюдениях отмечено увеличение плотности тромба и уменьшение его размеров при применении ингибиторов тирозинкиназ. Однако четкого мнения на предмет неоадьювантной таргетной терапии пока нет.

— Мне больше импонирует быстрое удаление основной опухоли и тромба, что позволяет уменьшить массу опухолевых клеток и риск дальнейшего метастазирования, — говорит УС Д.В. Перлин. — После при необходимости можно проводить таргетную терапию.

— Мы с пациентами обсуждаем вопрос возможного применения ингибиторов тирозинкиназ в неоадьювантном режиме, но в целом рекомендовать такую тактику не можем, — говорит G. Bratslavsky, отвечая на вопрос УС. — Несмотря на отдельные наблюдения, нет никаких исследований, которые показали бы, что при неоадьювантном применении ТК1 действительно улучшается хирургический исход или это как-то «помогает хирургу». Уменьшение тромба на 1-2-3 см, как правило, уже не имеет никакого значения.

Одно из крупных наблюдений (53 чел.) по данному вопросу было представлено в 2015 г. в Новом Орлеане (PD35-12, Hak Lee). Пациен-

ты, получавшие сунитиниб до тромбэктомии, действительно показали ответ на лечение ингибиторами — почти у половины было снижение уровня тромба.

— Тем не менее мы не должны забывать о тех, которые будут прогрессировать вне зависимости от присутствия ингибитора, — говорит УС G. Bratslavsky. — Мы не можем предугадать, у кого будет ответ. Более того, применение ТК1 связано с рядом побочных эффектов, и некоторые тромбы прогрессируют очень быстро, — в целом все это может привести к значительному осложнению проведения операции.

В наблюдении I. Gill лимфодиссекция проводилась не всем, в среднем количество удаленных узлов составило 8 (от 0 до 15), один оказался положительным.

В клиническом случае G. Bratslavsky проведена расширенная лимфодиссекция: удалено 44 лимфатических узла (ЛУ), все негативные. Необходимо ли лимфаденэктомия при клинически невыявленных ЛУ?

— Проспективное рандомизированное исследование не показало улучшения выживаемости, и было сделан вывод о том, что лимфаденэктомия не играет роли (J.H. Blom et al., Eur Urol, 2009), — рассказывает УС G. Bratslavsky. — Однако это исследование проведено в группе пациентов с низким риском, а они отличаются от пациентов, у которых обнаружены тромбы. Я считаю, что лимфаденэктомия необходима если не с точки зрения терапевтической, то для стадирования. Я также доверяю данным немногочисленных ретроспективных анализов, согласно которым лимфаденэктомия улучшает выживаемость, хотя и они достаточно слабые, чтобы возвести лимфодиссекцию в ранг рекомендаций.

G. Bratslavsky отмечает, что даже без клинических ЛУ, по классификации Mayo Clinic (стадия, размер, градирование, некроз и присутствие саркоматидного компонента), риск поражения ЛУ по расчетам номограммы составляет 12–25%.

— Поэтому несмотря на присутствие отрицательного исследования, пока ЛУ не считаются положительными, если не превышают 1 см

в коротком измерении, они все-таки могут быть положительными, — говорит УС G. Bratslavsky. — И я это встречал в своей практике. Соответственно, и иссечение 44 узлов, несмотря на то что они оказались отрицательными, я не считаю лишним. — Мы всегда делаем лимфодиссекцию как при открытых, так и при лапароскопических операциях: ведь это — стадия Т3b, — соглашается Д.В. Перлин.

Заключение

Попытки минимизировать вмешательство не прекращаются. Так, С. Rogers et al. описали эндоваскулярную технику экстракции тромба в сочетании с лапароскопической нефрэктомией. В авторской методике система AngioVac способна эффективно аспирировать тромбы даже IV уровня. Тем не менее необходим тщательный отбор пациентов, так как при неполной экстракции, например при плотной фиксации тромба к стенке вены, процедура может усложнить его дальнейшее извлечение.

То же самое отмечено в статье I. Gill: «В двух случаях была отмечена инфильтрация стенки сосуда опухолью, однако нам удалось локально иссечь этот участок — более обширное вовлечение потребовало бы использование синтетической заплатки». При необходимости сложного вмешательства, резекции стенки вены, возможно протезирование сосудов; представить себе выполнимость такой операции сложно, но не невозможно.

Отвечая на вопрос R. Abaza: «К чему выполнять такие сложные операции минимально инвазивно?», эксперты единогласно говорят: не просто потому, что мы это можем! Подводя итог приведенным мнениям, можно отметить несколько причин, по которым они отдадут предпочтение минимально инвазивной хирургии:

— периоперационные осложнения и смертность прямо зависят от объема и травматичности вмешательства;

— меньшая кровопотеря связана с ближайшими и отдаленными результатами;

— отсутствие большой раны и быстрый период реабилитации может позволить гораздо раньше начать адьювантную, в том числе таргетную, терапию, основные причины отказа от которой — общесоматические проблемы у пациента. **УС**

Ученые пишут

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ МЫШЬ

Разработан улучшенный персонализированный подход лечения рака мочевого пузыря. Суть достаточно проста: опухоль конкретного пациента проверяется на мутации и пересаживается иммунодефицитным мышам. На животном ученые тестируют несколько методов лечения и выбирают самый эффективный. Поскольку опухоль быстро растет в организме животного, то этот тест не занимает много времени, и за счет изначально корректного подбора препарата удается также снизить его токсичность и уменьшить стоимость.

Генетический анализ по 22 пациентам показал, что у больного и лабораторного животного опухоль остается идентичной на 92–97%. Это означает, что результаты могут быть смело экстраполированы в клиническую практику. «В моделях показана корреляция генетического профиля с ответом на известное лечение, — пишут авторы статьи. — Данные говорят о возможности использования этого подхода для предсказания ответа пациента на новые препараты или комбинации».

Необходимо отметить, что данная технология уже доступна в США и используется как фармакологическими компаниями для тестирования препаратов, так и самими пациентами для подбора индивидуализированного лечения.

Источник: *Chong-xian Pan et al., Development and Characterization of Bladder Cancer Patient-Derived Xenografts for Molecularly Guided Targeted Therapy, PLOS 2015*

ЭСКАЛАЦИЯ СУНИТИНИБА

Резистентность к сунитинибу можно преодолеть: повышение дозы лекарства с изначальных 50 мг до 62,5 и 75 мг работает для большинства пациентов и не приводит к появлению значимых побочных эффектов. В работе применялся модифицированный график лечения — 14 дней «он» и 7 «офф», который, возможно, лучше стандартного. Кроме того, работа включила экспериментальную часть — изучение ответа опухоли на эскалацию дозы. Этот этап был проведен на моделях животных с ксенографтами опухолей. При изучении эпигенетических изменений на мышинных ксенографтах было показано, что устойчивость к сунитинибу связана с гиперэкспрессией метилтрансферазы EZH2, которая частично снижается при эскалации дозы сунитиниба.

УС отмечает, что возможность модификации дозы и режима терапии первой линии — одна из наиболее обсуждаемых тем уходящего года. О том, насколько обоснован и перспективен такой подход, читайте в следующем номере УС.

Источник: *Remi Adelajye et al., Sunitinib Dose Escalation Overcomes Transient Resistance in Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Is Associated with Epigenetic Modifications, Mol Cancer Ther 2015*

КАМНЯМ НЕ В ПОМОЩЬ!

Считается, что гладкомышечные релаксанты тамсулозин и нифедипин облегчают выход мочеточниковых камней. Однако для подтверждения требовались качественные рандомизированные исследования с расширенными критериями включения пациентов. Согласно новому рандомизированному плацебо-контролируемому многоцентровому исследованию, эти препараты не влияют на уменьшение боли или скорость выхода камня.

В исследование включено почти 1200 пациентов с мочеточниковыми камнями, подтвержденными данными КТ. Пациенты на протяжении 4 нед ежедневно получали тамсулозин 400 мг, нифедипин 30 мг или плацебо. «Результаты предшествующих исследований говорили в пользу того, что данные препараты способствуют спонтанному отхождению камней, — пишут авторы. — В нашем исследовании не показано различий между активными веществами и плацебо».

Исследователи считают, что с клинической точки зрения для облегчения выхода камней тамсулозин и нифедипин в исследуемых дозах и при данной продолжительности лечения в рутинной практике бесполезны.

Источник: *Robert Pickard et al., Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial, The Lancet 2015*

CORE — практичная сущность



Александр Михайлович Попов

Канд. старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» — филиал ФГБУ «НМИИРЦ» Минздрава России

CORE (Conference of Renal Cancer Experts) — ежегодная непродолжительная, но содержательная конференция по проблемам лечения почечно-клеточного рака (ПКР). Участники CORE рассказали о самом главном и интересном.

В июне этого года в Берлине прошла X ежегодная конференция CORE. Ведущие специалисты обсудили вопросы диагностики и лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР), сопроводив доклады разбором клинических ситуаций в рабочих группах. Консультационный совет от России представил проф. Б.Я. Алексеев.

Прогноз мПКР

Существует несколько шкал прогноза для больных мПКР. Еще в «эру иммунотерапии» появились французская шкала (French model), шкалы мемориального онкологического центра Слоан-Кеттеринг (MSKCC) и международной рабочей группы по раку почки (IKCWG). Кроме того, изучались при таргетной терапии другие шкалы — шкала клиники Кливленда (CCF) и шкала международного консорциума, основанная на базе данных больных мПКР (IMDC).

Наиболее популярны шкала IMDC (Heng et al.) и шкала MSKCC (Motzer et al.). Они учитывают как клинические (статус активности, интервал от установки диагноза до начала лечения), так и биологические (уровень Hb и скорректированного Ca) факторы. В отличие от модели MSKCC, в шкале IMDC прогностическое значение имеет количество нейтрофилов и тромбоцитов, но при этом отсутствует уровень лактатдегидрогеназы. «Шкала IMDC имеет прогностическое значение в отношении общей выживаемости (ОВ) при планировании 2-й линии таргетной терапии, а также у больных с несветлоклеточными формами мПКР», — отметил в своем докладе L. Albiges (Франция), открывая конференцию.

И хотя среди прогностических факторов отсутствует циторедуктивная нефрэктомия, анализ показателей выживаемости 3245 больных (Heng et al.) доказал преимущество удаления первичной опухоли. Медиана ОВ в группах больных, которым выполнялась и не выполнялась паллиативная нефрэктомия перед таргетной терапией, составила 20,6 и 9,5 мес соответственно. Важно, что из анализа были исключены пациенты с метастатическими метастазами; различия по ОВ были достоверными в группах благоприятного и промежуточного прогноза по шкале IMDC (не более трех неблагоприятных факторов) и имели сопоставимые показатели при четырех и более неблагоприятных факторов.

«Большой объем метастазов, поражение костей и/или печени — это неблагоприятные факторы», — обратил внимание эксперт. Возможное прогностическое значение могут иметь соотношение нейтрофилов к лимфо-

цитам в периферической крови, экспрессия PD-1 и экспрессия c-met и фактора роста гепатоцитов (HGF) в опухолевой ткани, маркеры костной резорбции; из генетических маркеров значимыми в отношении прогноза выживаемости могут быть экспрессия *PBRM1* и *VAP1*.

Исследования в деталях

E. Jonasch (США) представил обзор ключевых сигнальных путей мПКР и последовательности таргетной терапии. В 1-й линии возможно три варианта таргетной терапии (сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб + ИНФ-альфа) для больных с благоприятным и промежуточным прогнозом. Согласно прямым сравнительным исследованиям COMPARZ и PISCES пазопаниб не уступает сунитинибу по ОВ, но пазопаниб предпочтителен вследствие более благоприятного профиля безопасности.

T. Powles (Великобритания) представил неудачи клинических исследований таргетной терапии мПКР. Причиной неудачи исследования эффективности препарата тивозаниб (TIVO-1) признан ошибочный дизайн. Препарат изучался у первичных больных мПКР в сравнении с сорафенибом: при этом изменение плана лечения было предусмотрено только при прогрессировании на сорафенибе. Уровень ответов и выживаемости без прогрессирования (ВВП) был достоверно выше в группе тивозаниба, но достоверно не отличался от такового в группе сорафениба. В результате тивозаниб не был зарегистрирован комитетом по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (FDA) ввиду недостаточной эффективности в отношении ОВ у больных мПКР.

В AGILE 1051 сравнивалась эффективность акситиниба и сорафениба у первичных

больных мПКР. Медиана ВВП в группе акситиниба составила 10,1 мес против 6,5 мес в группе сорафениба, однако различия оказались статистически недостоверными. Возможной причиной неудачи, как отметил эксперт, может быть недостаточное количество пациентов.

Были продемонстрированы неудачи комбинированной таргетной терапии у больных распространенным ПКР. В исследовании BeST сравнивалась ВВП в четырех лечебных группах: бевацизумаб, бевацизумаб + темсиролимус, бевацизумаб + сорафениб, сорафениб + темсиролимус. Достоверных различий эффективности выявлено не было, а количество нежелательных явлений III-IV степени тяжести было выше в группах комбинированного лекарственного лечения. В исследовании INTORACT с аналогичным дизайном сравнивалась комбинация бевацизумаб + ИНФ-альфа и бевацизумаб + темсиролимус. Различий в ВВП выявлено не было, а количество неблагоприятных явлений ≥ III степени оказалось выше при применении в качестве препарата-партнера темсиролимуса. Адьювантная таргетная терапия пока также не продемонстрировала эффективности. Так, в исследовании III фазы ASSURE сравнивалась эффективность сунитиниба, сорафениба и плацебо в адьювантном режиме после радикальной нефрэктомии.

Ни в одной лечебной группе не достигнуто преимущества по показателям безрецидивной и общей выживаемости. При этом, как ранее отметили эксперты ASCO, в США 26% пациентов с ПКР III стадии получают адьювантную таргетную терапию, 45% больных — сорафениб или сунитиниб.

В двух исследованиях I-II фазы ZEBRA, ROVER изучалась эффективность новых

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ

для работников здравоохранения



МЕДИЦИНА СЕГОДНЯ

www.mctoday.ru

- ИНДИВИДУАЛЬНО РАЗРАБОТАННЫЕ КУРСЫ для МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ — ОТ СЕСТЕР И ВРАЧЕЙ ДО РУКОВОДИТЕЛЕЙ КЛИНИК И СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКОНОМИКИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



- КУРСЫ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ВЕДУЩИМИ МЕЖДУНАРОДНЫМИ АССОЦИАЦИЯМИ
- УЧАСТИЕ В ПОКАЗАТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ УНИВЕРСИТЕТСКИХ КЛИНИК



- СТАЖИРОВКИ НА БАЗЕ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ



ЗАЯВКУ НА ОБУЧЕНИЕ МОЖНО ОФОРМИТЬ по телефону: +7 495 419 02 99, по e-mail: info@protiv-raka.ru

мультиагентных молекул, блокирующих передачу сигналов на уровне PI3K/mTOR. В исследовании включали больных мПКР с прогрессированием после терапии ингибиторами тирозинкиназы. Пациентам контрольных групп назначался эверолимус. Ни в одном исследовании не выявлено преимуществ исследуемого препарата по ОВ и ВВП по сравнению с препаратом сравнения — эверолимусом.

D. McDermott (США) рассказал о возобновлении интереса к иммунной терапии мПКР, связанного с появлением иммунологических таргетных препаратов. Уже появилось несколько моноклональных антител, блокирующих PD-1 или PD-L1 (ниволумаб, пембролизумаб, MPDL3280A), — они изучаются в монотерапии или комбинации с таргетными препаратами при распространенном ПКР.

Вторая линия

E. Salvo (Испания) открыл дискуссию о выборе 2-й линии терапии мПКР. Медиана времени до прогрессирования при назначении акситиниба во 2-й линии после сунитиниба в исследовании AXIS составила 4,8 мес. Аналогичный показатель в исследовании RECORD-1 на фоне приема эверолимуса после одной линии терапии ингибиторами тирозинкиназы составил 5,4 мес. Эффективность эверолимуса во 2-й линии позже была подтверждена в исследовании RECORD-4, в котором медиана ВВП после сунитиниба составила 5,7 мес, а после иных ингибиторов тирозинкиназы — 7,8 мес. Эксперт отметил различие в профиле нежелательных явлений ингибиторов тирозинкиназы (TKI) и ингибиторов m-TOR, а также риск кумулятивной токсичности при последовательном применении препаратов одного механизма действия (TKI-TKI). Показано, что назначение во 2-й линии препарата с иным механизмом действия позволяет в большей степени нивелировать нежелательные явления 1-й линии таргетной терапии.

Ранее предполагалось, что выбор 2-й линии терапии может зависеть от ответа на 1-ю линию лечения и его длительности. Однако подгрупповой анализ в исследованиях AXIS и RECORD-1 продемонстрировал, что эффективность как акситиниба, так и эверолимуса не зависела от ответа на терапию 1-й линии и от его продолжительности.

Вновь была подчеркнута разница в эффективности и безопасности двух ингибиторов mTOR — эверолимуса и темзиролимуса. Препараты согласно стандартам лечения распространенного ПКР имеют разные показания для назначения и не могут быть взаимозаменяющимися. Проведенные системный обзор и мета-анализ (937 пациентов) показывают, что при применении во 2-й линии терапии эверолимус снижает риск смерти на 26% и риск неудач при лечении на 30% в сравнении с темзиролимусом (R. Iacovelli et al., 2015).

Вопросы персонализации таргетной терапии изложил в своем докладе S. Bracciardi (Италия). По мнению докладчика, наиболее значимая проблема — опухолевая гетерогенность мПКР. Генетическое изучение первичной опухоли методом многофокусного экзонного секвенирования выявило различие мутационного профиля в различных участках опухоли — 67%. Маркеров для определения оптимального таргетного агента пока не существует. Вместе с тем, важный прогностический фактор, определяющий эффективность таргетной терапии, — это уровень экспрессии PD-L1.

S. Bracciardi озвучил данные подгруппового анализа исследования COMPARZ (пазопаниб vs сунитиниб). ОВ была оценена у пациентов с высоким и низким уровнем экспрессии PD-L1. Было показано, что высокий уровень экспрессии определяет достоверно меньшую

выживаемость при терапии как пазопанибом, так и сунитинибом (15,1 и 15,3 мес соответственно). При низком уровне экспрессии PD-L1 эффективность обоих ингибиторов тирозинкиназы оказалась достоверно выше, при этом медиана выживаемости на терапии пазопанибом была на 7,8 мес больше, чем на терапии сунитинибом (35,6 и 27,8 мес соответственно) (Choueiri TK et al., 2015).

Вызвал интерес и доклад C. Kollmannsberger (Канада), представившего данные реальной клинической практики. «Данные реальной клинической практики важны, поскольку позволяют оценить эффективность и безопасность препаратов при различной сопутствующей патологии у пожилых пациентов и в отдельных этнических группах», — отметил докладчик. На примере клинической практики Германии (1114 пациентов) было подтверждено преимущество сунитиниба по сравнению с сорафенибом при применении в 1-й линии терапии: медиана ВВП составила 9,0 и 5,9 мес (PJ Goebell et al., 2014).

Высокая эффективность сунитиниба была подтверждена и в международном исследовании с участием более чем 4000 пациентов:

медиана ВВП составила 10,9 мес (ME Gore et al., Lancet Oncol., 2009)

В ретроспективном исследовании, выполненном в Великобритании (V. Galvis et al., 2013), медиана ВВП для пазопаниба в 1-й линии составила 13,0 мес. Аналогичные данные были получены в исследовании, проведенном в США (M. Matrana et al., 2013): медиана ВВП при применении пазопаниба в 1-й линии терапии составила 13,7 мес, у 31% пациентов при этом была зарегистрирована частичная регрессия опухоли. В другом американском исследовании (NJ. Vogelzang et al., 2015) медиана ВВП при применении пазопаниба была 8,5 мес, однако в этом исследовании участвовало значительно меньше пациентов с выполненной нефрэктомией, чем в аналогичных исследованиях (всего 62%).

C. Kollmannsberger привел данные реальной клинической практики и по применению 2-й линии терапии при мПКР. В исследовании CHANGE медиана ВВП для эверолимуса, применяемого при прогрессировании на ингибиторах тирозинкиназы или бевацизумабе, составила 6,9 мес. В американском ретроспективном исследовании с участием 534 пациентов (L. Bergmann et al., 2015) была

изучена эффективность сорафениба, эверолимуса и темзиролимуса при прогрессировании ПКР на терапии ингибиторами тирозинкиназы: медиана ВВП составила 10,1 мес для эверолимуса, 8,5 мес — для темзиролимуса и 8,6 мес — для сорафениба. Медиана ОВ оказалась значимо больше при применении эверолимуса — 19,0 мес (для сравнения 12,9 мес — при применении темзиролимуса и 13,8 мес — при применении сорафениба).

Мнение участника

Эксперты CORE имеют огромный опыт применения всех препаратов таргетной терапии. Это дает им возможность объективно сравнить как эффективность, так и безопасность различных вариантов терапии при мПКР. И хотя разработаны стандарты лечения мПКР, но и в рамках гайдлайнов возможен выбор препаратов и их последовательностей. Высказанные экспертами аргументы «за» и «против» каждого из возможных вариантов лечения дали возможность каждому участнику конференции не только обогатить свои теоретические знания, но и выбрать для себя наиболее рациональные варианты назначения таргетных препаратов. **УС**

ВОТРИЕНТ® — признанный стандарт 1-ой линии терапии распространенного почечноклеточного рака¹⁻¹⁵



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

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

806398/VOT/RC/AA/11.2015/10.000

Донорская почка с малыми опухолями: допустима ли трансплантация?

Злокачественное новообразование донорской почки — абсолютное противопоказание к трансплантации в России, но не в Европе. О том, почему такое расширение критериев не получило развития в России, журналисты УС беседовали с российскими экспертами.



Егор Андреевич Соколов
К.м.н., врач-уролог

«Опухоль почки не должна быть «автоматическим» противопоказанием к трансплантации», — отметил M. Guissing, Düsseldorf (DE), обсуждая мировой опыт трансплантации после полного иссечения почечно-клеточных карцином на ежегодном конгрессе EAU, прошедшем в 2015 г. Этому вопросу специалисты EAU посвятили две тематические сессии. И, надо отметить, дискуссии вызвали неподдельный интерес, заставив даже нарушить регламент.

Вопрос не для России

«Проблема донорства почек с опухолями малых размеров и низкой степенью злокачественности не стоит внимания и дискуссии на профессиональной площадке, — прокомментировал ситуацию УС проф. Ян Геннадьевич Мойсюк, зам. председателя Российского трансплантологического общества. — Случаи казуистические и в целом не имеют отношения к реальной практике».

Марина Геннадьевна Минина, к.м.н., руководитель Московского координационного центра органного донорства, также отметила, что данный вопрос не влияет на развитие трансплантологии в целом. Если и увеличивать доступность органов и эффективность донорства, то другими способами, единогласны в своем мнении специалисты. Например, за счет постепенного расширения возрастных границ и допущения некоторых преморбидных состояний при оценке пригодности органов с помощью экспресс-биопсии.

«Наиболее перспективно расширение донорских критериев, связанное с применением техник экстракорпорального кровообращения — процедура начинается у людей, умирающих настолько быстро, что соблности донорские формальности просто нет времени, — говорит проф. Михаил Михайлович Каабак, руководитель Отделения пересадки почки РНЦХ им. Б.В. Петровского. — Искусственное кровообращение дает необходимое время и позволяет поддержать перфузию органов».

«Количество трансплантаций может быть увеличено за счет использования трансплантатов от доноров с нестабильной гемодинамикой, требующей введения высоких доз вазопрессоров и катехоламинов, — отмечает УС проф. Владимир Леонидович Медведев, зам. главного врача по урологии Краевой клинической больницы №1, г. Краснодар. — А также за счет доноров, длительно находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, и трансплантатов с холодной ишемией более 24 ч».

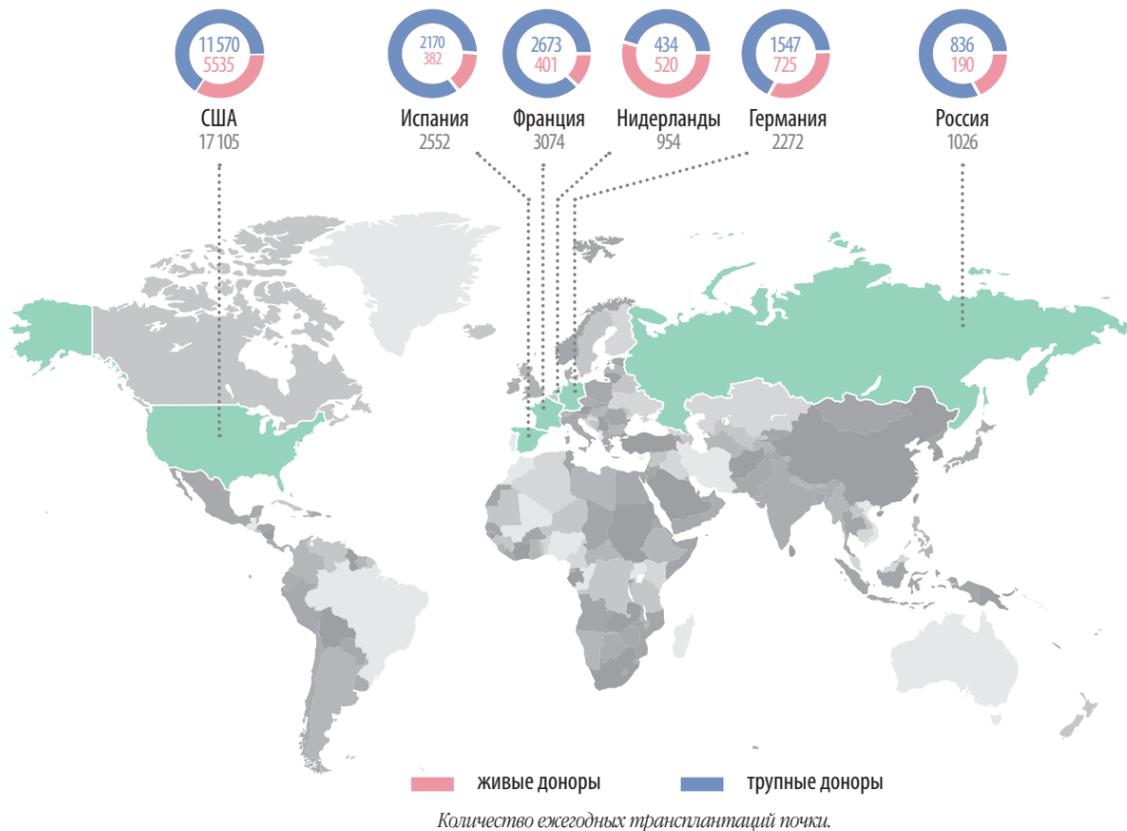
В Российской Федерации количество эффективных трупных доноров может быть

существенно увеличено за счет грамотного менеджмента. «Значение имеет повышение уровня работы реанимационных отделений, так как большинство доноров не «доживает» до мозговой смерти, — отмечает в интервью УС проф. Дмитрий Владиславович Перлин, главный врач Волгоградского областного уронефрологического центра. — Также необходимо повышение общего уровня медицинского образования и ответственности персонала за отсутствие участия в координации.

перед трансплантацией или в раннем посттрансплантационном периоде у 14 пациентов, не было отмечено рецидивов при периоде наблюдения до 210 мес.

Схожий опыт описали D.L. Nicol et al, опубликовав в 2008 г. результаты наблюдения 43 отобранных реципиентов, имевших выраженную сопутствующую патологию, высокий риск смерти «до пересадки» и перенесших трансплантацию почек с предварительно резецированными почечно-клеточными карциномами (ПКК) (<3 см).

Аналогичные данные представила группа авторов (M. Musquera et al, 2013) из Испании, имеющей одну из наиболее развитых в мире национальных систем донорства. Исследователи описали опыт трансплантации почек от доноров с почечными новообразованиями. Всего было трансплантировано 11 органов: восемь почек с резецированными непосредственно перед пересадкой опухолями (семь — на стадии pT1a, одна — на стадии pT1b), и три почки, контралатеральные процессу поражения.



Например, даже в самом благополучном регионе — Москве — при ежегодной гибели только от травм около 20 тыс. человек эффективными донорами становятся всего 250—300. В других регионах разрыв еще больше. Поэтому в России нужно не столько расширять критерии, сколько изменять систему координации, уровень образования и ответственности».

Европейский взгляд

Почки с опухолями низкой степени злокачественности и малых размеров — дополнительный ресурс, отказ от которого безоснователен, считают эксперты EAU, особенно учитывая расширение возрастных границ доноров и, соответственно, связанное с этим естественное увеличение случаев рака почки.

Будучи впервые описанной I. Penn в 1995 г., идея трансплантации почки после резекции карциномы изначально выглядела крайне радикально из-за страха «трансмиссии» ракового процесса. Однако результаты оказались многообещающими: после адекватной резекции, проведенной непосредственно

Авторы отметили один случай рецидива опухоли, который развился по прошествии девяти лет после трансплантации, — при этом пациент отказался от любого вида лечения и через 18 мес опухоль выросла всего на 0,2 см.

«Пациент с опухолью pT1b был живым донором, братом-близнецом реципиента, и, соответственно, при трансплантации не требовалась иммуносупрессия, — отметил на конгрессе EAU соавтор публикации L. Peri Cusi. — Поэтому было принято

Академик предлагал

«Лет 15 назад академик Н.А. Лопаткин несколько раз мне настоятельно рекомендовал трансплантировать почку, удаленную у больного раком после экстракорпоральной резекции, — рассказывает проф. Д.В. Перлин. — Я вынужден был все время отказываться, так как это противоречит законам Российской Федерации: трансплантация разрешена только от живого родственного донора, независимо от обоюдного согласия двух неродственных людей».

В то же время, авторы указали на существенное преимущество для данной тяжелой группы больных от ранней трансплантации, достигнутое в качестве и продолжительности жизни. J.A. Lugo-Vaquí et al. (2015 г.) в свою очередь описали опыт трансплантации четырех донорских почек от живых доноров после выполненной резекции по поводу ПКК на стадии T1 по классификации (TNM). Авторы отметили отличные функциональные результаты и отсутствие рецидива или появления новых опухолей при медиане наблюдения 36 мес.

решение в пользу резекции и последующей трансплантации.

Во всех случаях достигнуты оптимальные функциональные результаты, а также не было диагностировано рецидивов опухолей при среднем периоде наблюдения 32,24 мес».

«Несмотря на отсутствие данных проспективных рандомизированных исследований, наличие ПКК на стадии T1 не должно быть причиной отказа от донорства органа», — единогласно заключают эксперты EAU.

ОПУХОЛЬ: ЛИЧНЫЙ ОПЫТ

«Мне не приходилось сталкиваться с опухолями почек среди живых и трупных доноров. Однажды была выявлена аденома надпочечника (не являющаяся противопоказанием), и однажды — рак желудка — противопоказание к донорству».

Проф. М.М. Каабак,
с 1991 г. трансплантировал более 1,5 тыс. почек.

«Специальной статистики на этот счет мы не ведем, поскольку никогда вопрос о возможности направления на трансплантацию почки с опухолью не стоял. За более чем 10 лет работы рак почки мы видели один раз, было еще два или три случая, по которым мнения морфологов разошлись, мы также от этих почек отказались. Но поверьте, этот вопрос — не критичный для донорства и трансплантации, поскольку потери таких органов минимальны, я бы даже сказала микроскопичны».

Д.м.н. Д.В. Перлин,
с 1987 г. трансплантировал более 1,5 тыс. почек.

«Мне приходилось выявлять опухоли почек при эксплантации органов, но довольно редко. За последние два года — дважды».

К.м.н. М.Г. Минина

средний срок до развития опухолей после трансплантации превышает 10 лет.

«Вероятность развития рака в нативных почках составляет 10% через 10 лет после трансплантации — это одна из причин, по которой мы рекомендуем удаление нативных почек во время трансплантации, — рассказывает УС проф. М.М. Каабак. — Я встречал ПКК в нативных почках дважды, в трансплантате ни разу. Наиболее часто выявляется не почечный рак, а лимфомы, саркома Капоши и рак кожи».

«Среди 340 реципиентов почки за период наблюдения с ноября по июнь 2013 г. был обнаружен один реципиент с раком обеих собственных почек и почечного трансплантата, которому трансплантация почки выполнялась в сентябре 1995 г., — рассказывает УС проф. В.Л. Медведев. — Других заболеваний раком почки в нашем центре не регистрировалось».

«В персональной практике я несколько раз встречался с развитием опухолей у реципиентов в различных органах, в том числе почке и мочевом пузыре, — рассказывает проф. Д.В. Перлин. — Лет пятнадцать назад мы впервые в России выполнили цистэктомию по поводу переходно-клеточного рака у пациента, сохранив при этом трансплантат».

Один из уникальных случаев, подтверждающий опасения относительно трансмиссии опухоли, описан проф. В.Б. Матвеевым.

«У молодой женщины рак трансплантата был трансмиссирован от донора и обнаружен уже на стадии T4 и развития множественных отдаленных метастазов, — рассказывает проф. Д.В. Перлин, принимавший участие в лечении этой пациентки. — После паллиативного удаления трансплантата и отмены иммуносупрессивной терапии все метастазы за короткое время полностью исчезли. Больная до сих пор жива».

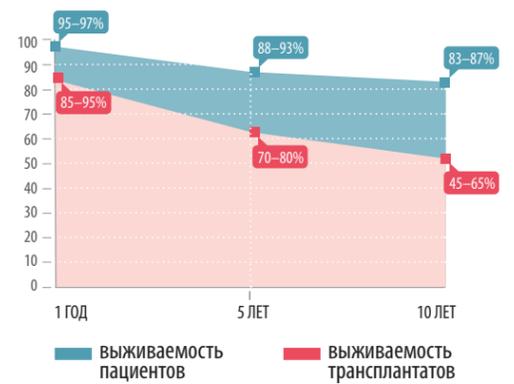
Тем не менее вопрос относительно «трансмиссии» не всегда однозначен. Так, R. Voix в 2009 г. опубликовал результаты генетического анализа опухоли, обнаруженной в трансплантате.

«На основе анализа микросателлитов ДНК подтверждено, что опухоль произошла из клеток реципиента, но не донора, — заключили авторы публикации. — Гипотеза происхождения из стволовых клеток почки или костного мозга в данном случае выглядит наиболее правдоподобной».

Учитывая онкологические опасения, потенциальную пользу может иметь использование иммуносупрессивных агентов с минимальным онкогенным потенциалом и, возможно, наличием противоопухолевого эффекта. Так, по мнению J.M. Campistol (2008), использование ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) вместо ингибиторов кальциневрина способно снизить риск рака среди посттрансплантационных пациентов.

«Много усилий направлено на включение ингибиторов mTOR в схемы иммуносупрессии после трансплантации органов, — соглашается проф. Д.В. Перлин. — Первая попытка была сделана еще в конце 90-х — начале 2000-х (рапамун), однако не увенчалась успехом. Сейчас отмечен новый этап развития этого направления (сертикан) — получены обнадеживающие результаты, но в отношении риска развития опухолей пока еще не накоплено достаточно достоверных данных, а с точки зрения иммуносупрессии немало противоречий. Тем не менее определенный прогресс намечается и в России: препарат есть, включен в перечень жизненно-необходимых лекарственных средств, но опыт применения пока небольшой».

«Действительно, иммуносупрессия повышает онкологические риски, — соглашается проф. М.М. Каабак. — При выявлении рака или плохом онкологическом анамнезе (например, хроническая почечная недостаточность в результате билатерального рака нативных почек) необходима особая иммуносупрессия ингибиторами пролиферативного сигнала. Наиболее эффективная профилактика лимфом достигается при использовании индукции



иммуносупрессии алемтузумабом и пока не проводится в России».

Заключение

Пока что донорство почек с карциномами низкой степени злокачественности и малыми размерами в Российской Федерации — вопрос за гранью практики. Если в Европе/США проявляется интерес к продлению жизни даже небольшой категории тяжелых пациентов, то в России на фоне плохой организации в масштабах всей страны «микроскопические» потери вовсе не имеют значения. «Организация трупного донорства в масштабе всей страны находится на столь низком уровне, что введение дополнительного критерия — почки с опухолями для тяжелых пациентов — неуместно, бессмысленно и невозможно», — делает неутешительный вывод проф. М.М. Каабак.

Вероятно, когда в нашей стране трансплантационная активность достигнет европейского/американского уровня, появится и интерес к пока что «не спорному вопросу» и «микроскопическим потерям». УС

Онкологическая безопасность

Европейская тактика предусматривает обязательное получение согласия реципиента на трансплантацию почки с резецированной карциномой. Реципиентам требуется рутинное наблюдение, направленное на раннее выявление возможного рецидива. Немаловажно также интенсивное наблюдение за контрлатеральной почкой (при трупном донорстве), что требует наличия централизованной базы для отслеживания органов.

Принципиальный и важнейший аспект данной стратегии — прецизионная хирургическая техника и тщательное гистологическое исследование резецированной ткани. При обнаружении подозрительного новообразования почки в процессе мультиоргано-забора от трупного донора следует выполнить резекцию и гистологически подтвердить наличие негативного хирургического края, прежде чем любой из органов будет использован для трансплантации.

«В ночное время и выходные, когда отсутствует возможность работы с патоморфологами, мы допускаем использование органа без наличия патоморфологического и гистологического заключения, — отметил M. Guessing. — В дальнейшем, при наличии отрицательного хирургического края, мы считаем возможным соблюдать выжидательную тактику».

Стоит отметить, что российские специалисты не согласны с таким мнением. «Для трансплантации могут быть использованы почки с доброкачественными опухолями, например ангиомиолипомами. Однако если злокачественный характер опухоли, изначально считавшейся доброкачественной, был обнаружен после трансплантации, то такой трансплантат должен быть немедленно удален», — говорит проф. М.М. Каабак, ссылаясь на отечественные регламентирующие документы.

Беспокоит и увеличение риска рецидива и роста опухоли на фоне иммуносупрессивной терапии (при передаче раковых клеток реципиенту), а также более частое формирование опухолей *de novo* на фоне иммуносупрессии. Так, на рак почки приходится около 4,6% злокачественных новообразований у реципиентов, что в полтора раза больше в сравнении с распространенностью данного новообразования в общей популяции. Однако лишь 10% из этих опухолей развиваются непосредственно в трансплантате, причем

Сиалис® 5 мг

5 ПРИЧИН, ЧТОБЫ ПАЦИЕНТ ДОВЕРЯЛ ИМЕННО ВАМ

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

Сиалис® 5 мг – одно решение двух проблем

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СИАЛИС® 5 МГ

Торговое название препарата: Сиалис®

Международное (непатентованное) название: Тадалафил

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакофармацевтическая группа: Зрительной дисфункции средство лечения. ФДЭ-5 ингибитор.

Показания к применению: Зрительная дисфункция. Симптомы нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Зрительная дисфункция у пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата; в случае приема препаратов, содержащих любые органические нитраты; приемные у лиц до 18 лет; наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия, возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность 4-й степени по классификации NYHA, неконтролируемые аритмии, артериальная гипертония (АД ниже 90/50 мм рт.ст.), неконтролируемая артериальная гипертония, ишемическая болезнь в лечении последние 6 месяцев; Печеная дисфункция: тяжелая дисфункция печени (классификация Чайлд-Пью); одновременный прием доксицилина, а также лекарственных средств для лечения зрительной дисфункции; Частота (более 2 раз в неделю) применения у пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Применение препарата Сиалис® по назначению зрительной дисфункции (ЗД). Для пациентов с частой сексуальной активностью (более двух раз в неделю): рекомендованная частота приема — ежедневно, один раз в сутки в 5 мг, в одно и то же время.

вне зависимости от приема пищи. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже двух раз в неделю): рекомендованная частота приема Сиалис® в дозе 20 мг, непосредственно перед сексуальной активностью согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Максимальная суточная доза препарата Сиалис® составляет 20 мг. Применение препарата Сиалис® по назначению ДГПЖ или ЗД/ДГПЖ. Рекомендованная доза препарата Сиалис® при применении один раз в сутки составляет 5 мг; препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время дня, независимо от времени сексуальной активности. Продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) и на гемодиализе: применение препарата Сиалис® один раз в сутки не рекомендуется.

Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с зрительной дисфункцией являются головная боль и диспепсия, а также боль в спине, миалгия, «приливы» крови к лицу, заложенность носа.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с ЗД/ДГПЖ являются головная боль и диспепсия, боль в конечностях, желудочно-кишечный рефлюкс, миалгия.

Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг.

По 14 таблеток в блистере, состоящий из фольги алюминиевой ламинированной и пленки ПВХ/ПЭТ/ПЭО. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в ланчу картонную.

За дополнительной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению препарата Сиалис® 5 мг.

Регистрационный номер: ЛП-000133 от 11.01.2011

Искандер Фарма
Медицинская информация
для специалистов в области урологии

www.ochenprosto.ru

Тел: +7 495 258 5001. Факс: +7 495 258 5005. email: info@ochenprosto.ru
ООО «Искандер Фарма» 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10

Коррекция мужских сексуальных расстройств



Владимир Викторович Борисов

Д.м.н., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Неполное понимание болезни, недостаток профессиональных знаний и полуграмотное лечение по катастрофическим стандартам — основные проблемы лечения пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД). О необходимости комплексных и глубоких знаний — в разборе клинических случаев.

«...мы столкнулись с [...] явлением «полуинтеллигенции» или, как мы его тогда называли, «фельдшеризма». У людей, оторвавшихся от земли или ремесла и достигших не общекультурного уровня, а получивших только «технические знания», вышло особое мировоззрение, проникнутое материалистическими узкоутилитарными понятиями [...] Они были не вполне грамотными и проникнуть в суть медицины были не способны». Так Александр Трушнович описывал врачей в автобиографической книге «Воспоминания корниловца (1914—1934)».

Фельдшеризм

Сейчас «фельдшеризм» обрел второе дыхание в лечении пациентов с ЭД. Этому способствует агрессивное внедрение телемедицины и насаждение анкетных методов, которые уводят в голые цифры вместо реального и многогранного общения с пациентом. При выборе курса терапии врач, к сожалению, обязан следовать принятым стандартам лечения, нередко забывая о том, что в отсутствие клинического мышления такой подход более характерен для фельдшера — «медработника среднего профессионального уровня, который может работать самостоятельно, следуя данным ему указаниям и схемам», а не врача.

К какой же медицине мы идем? Анкетная диагностика, назначение лабораторных исследований и получение «аппаратного заключения» посредством телемедицины скоро станут доступны пациенту без участия врача. При этом решение о необходимости врачебной консультации останется на усмотрение больного. Он сможет самостоятельно сравнивать рекомендации врача с заключениями, полученными при внедрении автоматизированных систем и телемедицины. Какова при этом будет эффективность

и кто ответит за неблагоприятный результат? Это не путь к совершенствованию, а тупик. Можем ли мы позволить малограмотным «информатизаторам» так уродовать медицину? Она ведь требует от врача постоянного совершенствования знаний и глубоких душевных качеств! Проблема диагностики и терапии расстройств мужской сексуальной сферы по своей сложности и многогранности — яркий пример потребности в многопрофильной специализированной врачебной помощи. Чрезмерная популяризация знаний в этой области приносит большой вред, и именно здесь надо остановиться, вспомнив слова Гиппократова: «...клянусь [...] наставления, устные уроки и все остальное в учении сообщать [...] связанным обязательством и клятвой по закону медицинскому, но никому другому...».

Полиэтиологический синдром

Проблема диагностики и лечения больных ЭД обсуждается более 20 лет. Сегодня необходимо пересмотреть наше традиционное к ней отношение. Мы полагаем, что ЭД — это не только урологический, полиэтиологический, психосоматический синдром, а комплекс болезненных проявлений, который входит в клиническую картину ряда соматических и психических заболеваний и по своей тяжести непосредственно зависит от них. Для эффективной диагностики и лечения уролог должен обладать мультидисциплинарными знаниями, работая совместно с терапевтом-кардиологом, эндокринологом, неврологом и другими специалистами.

Традиционно рассматривают психогенные, органические и смешанные причины ЭД. Однако практика показывает, что причина около 80% обращений — ЭД смешанного генеза, что требует особого подхода к диагностике и терапии. Современный комплексный и всесторонний подход позволяет утверждать, что неизлечимых нарушений эрекции нет: мы перешли от понятия «создание эрекции» к необходимому «качеству эрекции» и «восстановлению эректильной функции».

Рассмотрим несколько клинических случаев, наглядно демонстрирующих необходимость скрупулезного и личностного подхода к диагностике и лечению пациента с ЭД.

Клинический случай 1

Мужчина 41 г., обратился с жалобами на ухудшение эрекции, снижение настроения, общую слабость. Из анамнеза: ранее был диагностирован хронический простатит, половая жизнь регулярная с единственной партнершей. Сумма баллов по Между-

народному индексу эректильной функции (МИЭФ) — 16. Ведет здоровый образ жизни. Масса тела 85 кг, окружность талии 88 см. Анализы крови, мочи и секрета простаты, спермограмма в норме, заболеваний, передающихся половым путем, не выявлено. При трансректальном ультразвуковом исследовании — диффузные изменения неувеличенной простаты. При ультразвуковом доплерографическом исследовании (УЗДГ) с Каверджектом нарушений кровообращения полового члена не выявлено. Проба с локальным отрицательным давлением (ЛОД) положительная. По результатам обследований диагностирована ЭД неорганического генеза. После 5 мес приема 50 мг Виагры в режиме «по требованию» эректильная функция была восстановлена (МИЭФ — 24). Побочных эффектов не выявлено. Эффективностью лечения доволен и пациент, и его партнерша. Пациент носит таблетки Виагры постоянно с собой, считая, что это «придает ему уверенности».

Комментарий

По-видимому, в данном случае речь идет о психогенной ЭД у мужчины среднего возраста. Более ярко и многогранно психогенный фактор можно было выявить путем более внимательного сбора анамнеза; одного анкетирования МИЭФ при этом недостаточно. Для уточнения диагноза, наверное, стоит в большей мере использовать живую беседу с пациентом и пристальный анализ жалоб больного с акцентом на «стрессовость», «ожидание неудачи», успех и «неудачи» в зависимости от эмоционального состояния и пр. Поскольку уровень тестостерона крови не исследовали, нельзя исключить начальные проявления возрастного андрогенодефицита. Отсутствие органических факторов ЭД объективно подтвердили УЗДГ с Каверджектом и позитивный ответ на применение ЛОД. Улучшение эрекции на фоне 50 мг Виагры, действительно, создало реальную уверенность в успехе, что и ликвидировало ЭД. Возможно, свой вклад в позитивный эффект от лечения добавила и активизация половой жизни, которая у мужчин этого возраста способствует усилению выработки тестостерона и восстановлению адекватных эрекции.

Психогенные факторы при ЭД нередко требуют специализированной терапии. ЭД может как вызвать депрессию, так и быть ее следствием. Традиционно таким больным назначают антидепрессанты. При монотерапии антидепрессантами в 37% случаев возникает антидепрессант-индуцированная ЭД, проявляющаяся снижением либидо,

затрудненной эякуляцией и аноргазмией. Назначение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа при этом открывает новые позитивные перспективы лечения.

Клинический случай 2

Пациент 48 лет, масса тела 116 кг, окружность талии 121 см. Жалобы на снижение полового влечения, ослабление эрекции, раздражительность и сонливость во второй половине дня, периодически возникающие боли в промежности с иррадиацией в паховую область и мошонку, ночную потливость, сухость кожи, ухудшение памяти. Общий тестостерон крови — 1,2 нмоль/л. Сумма баллов по МИЭФ — 6. Из сопутствующих заболеваний — артериальная гипертензия.

Комментарий

Пациент предъявляет жалобы на клинические признаки андрогенодефицита, развивающегося на фоне метаболического синдрома. Они подтверждены лабораторно: общий тестостерон крови — 1,2 нмоль/л.

Для метаболического синдрома комплекс проявлений:

- абдоминальное ожирение — окружность талии более 121 см;
- артериальная гипертензия — систолическое АД 140—150 мм рт. ст.;
- дислипидемия — снижение липопротеидов высокой плотности в крови менее 1 ммоль/л и повышение уровня триглицеридов (более 1,7 ммоль/л).

Больной должен быть всесторонне обследован с привлечением кардиолога, эндокринолога, невролога и, при необходимости, врачей других специальностей. Лечение должно быть направлено как на восстановление нарушенных сексуальных способностей, так и на коррекцию артериального давления, липидного обмена, андрогенодефицита, заболеваний предстательной железы и пр. Поскольку коморбидными заболеваниями и состояниями, обусловленными чаще всего эндотелиальной дисфункцией, страдают 83% больных ЭД, раннее комплексное лечение позволяет улучшить не только сексуальную жизнь, но и общее состояние здоровья.

Клинический случай 3

Мужчина 38 л., масса тела 98 кг, окружность талии 108 см, обратился с жалобами на ухудшение эрекции, невозможность полового акта в 50% случаев, умеренный дискомфорт в промежности, особенно после эякуляции, умеренное снижение либидо,

ПОЛОВАЯ ЖИЗНЬ



потливость, быструю утомляемость. Из анамнеза: сахарный диабет 2-го типа в стадии субкомпенсации (глюкоза крови 6,6–7,6–12 ммоль/л).

Периферическая симметричная полинейропатия, диабетическая ангиопатия сетчатки. Гипертоническая болезнь II степени: стойкое повышение АД более 170/100 мм рт. ст. ЭД проявилась постепенно — около одного года назад, с единственной постоянной партнершей; симптомы носят эпизодический характер более чем в половине случаев, и сам пациент не может их связать с какими-либо обстоятельствами. Сумма баллов по МИЭФ — 6, общий тестостерон — 12,8 нг/мл, глобулин, связывающий половые гормоны, — 38,1 нмоль/л. При проведении УЗДГ сосудов полового члена с Каверджектом выявлены признаки васкулогенной ЭД. Диагностирована ЭД смешанного генеза. С учетом осложненного приема трех сахароснижающих и двух гипотензивных препаратов, принимаемых постоянно и ухудшающих эрекцию, возможности терапии ЭД затруднены.

Пациенту была назначена Виагра по 50 мг один раз в три дня преимущественно в режиме «по требованию», Андрозель 5 г ежедневно и ЛОД-терапии №10 через день. После 3 мес лечения больной отметил улучшение эрекции, усиление либидо, улучшение общего самочувствия. Сумма баллов по МИЭФ увеличилась до 15.

Комментарий

У данного пациента ЭД стала результатом воздействия разноплановых факторов и носит смешанный характер: возраст, сахарный диабет,

прием сахароснижающих препаратов, метаболический синдром. Сосудистые изменения, диагностированные при УЗДГ с Каверджектом, подчеркивают правомерность подобных исследований при сочетанных формах ЭД.

Трехмесячная терапия дала положительный эффект, но для повышения эффективности комплексного лечения следует уточнить липидный профиль, согласовать с эндокринологом степень компенсации сахарного диабета и необходимость назначения тестостерона, с неврологом — целесообразность терапии нейротропными препаратами.

Заключение

ЭД — в большей степени удел второй половины жизни мужчины. Однако ухудшение сексуальных способностей — это не естественный результат старения.

Если в первой половине жизни преобладают психогенные и эндокринные факторы, в 60 лет и старше ведущими становятся сосудистые и нейрогенные причины, при этом соматическими заболеваниями страдает большинство больных ЭД. Причем многие из них порой не понимают существенных различий между широко рекламируемыми БАДами и эффективными лекарственными препаратами и, что самое опасное, не осознают серьезности взаимосвязи сексуальных расстройств с другими заболеваниями.

Поэтому пропаганду здорового образа жизни можно только приветствовать, но пропаганду медицинских знаний, с нашей точки зрения, необходимо осуществлять строго продуманно. Ни в коем случае нельзя допустить как внедрение и распространение «фельдшеризма» взамен существующей врачебной практики, так и самодиагностику и самолечение больных, пусть даже и на основе новейших достижений телемедицины. **УС**

НЕ ВСЕ иФДЭ-5 ОДИНАКОВЫ¹



Виагра® достоверно улучшает скорость пенильного кровотока в отличие от других иФДЭ-5¹, что приводит к большей оксигенации кавернозной ткани и восстановлению эректильной функции^{2*}.

*адаптировано из Ferdinando Fusco et al 2010, 7

Список литературы:
1. Jellini EA et al. The ENDOTRIAL study: a spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2009;6:2547-2550
2. Ferdinando Fusco et al. A new era in the treatment of erectile dysfunction: chronic phosphodiesterase type 5 inhibition. JOURNAL OF COMPLEMENTARY AND INTEGRATIVE MEDICINE 2010; 16(3): 163-169

Торговое название лекарственного средства: ВИАГРА® Международное непатентованное название: sildenafil (Безопасная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой). Состав: sildenafil цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг sildenafil). Фармакологические свойства: sildenafil — мощный селективный ингибитор циклооксигеназы (cGMP) — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (PDE5). Показания к применению: лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Sildenafil эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: повышенная чувствительность к sildenafilу или к любому другому компоненту препарата. Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку sildenafil усиливает гипотензивное действие нитратов. Безопасность и эффективность препарата Виагра® при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется. По зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у детей до 18 лет. По зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у женщин. С осторожностью: анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Лейдена). Заболевания, predisposing к развитию прилипания (серповидно-клеточная анемия, миастения грависа, лейкоз, тромбоцитемия). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением. Обострение язвенной болезни. Наследственный порфирический порфиризм. Сидерная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенный в последние 6 месяцев инфаркт миокарда, инсульт или кровоизлияние в мозг, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.) или гипотензия (АД < 90/50 мм рт. ст.). 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 частота применения — один раз в сутки. При легкой и средней степени почечной недостаточности (КФР > 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется, при тяжелой почечной недостаточности (КФР < 30 мл/мин) — дозу sildenafil следует снизить до 25 мг. Поскольку выведение sildenafil нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Виагра® следует снизить до 25 мг. Побочные действия: обычно побочные эффекты препарата Виагра® слабы или умеренно выражены и носят преходящий характер. Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, аэризация («спиннинг» крови и коже лица). Частые побочные эффекты: головокружение, изменение зрения, (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету), заложенность (зачихание), 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: препарат, предназначенный для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна. Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата ВИАГРА® одобрена Росздравнадзором от 12.08.09, с изменениями от 11.02.10, 30.06.11, 17.01.14 и 22.05.2015).



ООО «Пфайзер»: 123317, Москва, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С) Тел: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00

WRU/IAAD15201

События

Школа уретральной хирургии прошла в Ростове

22–23 октября 2015 г. на базе кафедры урологии Ростовского государственного медицинского университета прошла XI Российская школа оперативной урологии «Уретральная хирургия у взрослых и детей».

«Школу посетили 380 урологов, из них всего 40 — из Ростова, — рассказывает УС организатор и руководитель Школы, профессор Михаил Иосифович Коган. — Для столь специфической и узкой проблемы обозначенное количество участников — хороший результат, показывающий высокую заинтересованность урологов России. Еще около 400 человек присоединились к Школе в онлайн-режиме».

Программа Школы включала лекции и практикумы по «живой» хирургии, то есть демонстрация оперативных вмешательств в исполнении экспертов.

Профессора В.В. Красулин, В.В. Митусов, доцент В.П. Глухов и другие были активными лекторами, хирургами и организаторами и достойно представляли знаменитую Ростовскую школу уретральной хирургии. В лекциях были исчерпывающе освещены проблемы стриктур уретры. Интересный доклад о новом методе диагностики — МРТ уретры — представил проф. РостГМУ В.И. Домбровский, элегантно продемонстрировав новые возможности визуализации. Содержательные и актуальные лекции об анатомии и диагностике стриктуры

уретры прочитали проф. М.И. Коган и доц. В.П. Глухов. Важнейшим аспектам выбора и применения различных методов лечения стриктур мочеиспускательного канала и оперативной техники были посвящены выступления М.И. Когана, В.В. Митусова, С.В. Котова, С.И. Гамидова, Д.В. Бутнару, А.В. Живова и других.

«Дискуссия и обилие вопросов — основной индикатор успеха, — говорит УС проф. М.И. Коган. — Зал оставался полным даже при выходе выступлений за рамки регламента».

«Особый интерес участники проявили к оригинальной презентации проф. М.И. Когана, посвященной характерологическим и личностным качествам врача, необходимым для эффективной практики в области реконструктивной урологии и уретральной хирургии, — отмечает А.В. Живов, к.м.н., руководитель Урологической клиники GEMC. — Также был представлен практически весь арсенал современной хирургии мочеиспускательного канала и продемонстрированы основные методики восстановления его проходимости при стриктурах».

Оригинальную методику реконструкции посттравматического distractionного дефекта уретры с использованием авторских инструментов показал В.В. Митусов. Традиционную технику анастомотической пластики уретры продемонстрировал проф. В.Л. Медведев. Новую операцию анастомотической



уретропластики без пересечения спонгиозного тела, которая только внедряется в практику урологов мира, выполнил А.В. Живов. Отточенную хирургическую технику аутогенной пластики уретры с использованием слизистой щеки продемонстрировали С.В. Котов и С.И. Гамидов.

Как отмечают участники и лекторы, Российская школа оперативной урологии вызвала большой интерес у участников, а проблема уретральной хирургии привлекает все больше урологов своей актуальностью, возможностью творческого подхода и проявлением нестандартного мышления.

«В октябре следующего года Школа будет посвящена возможностям диагностики, терапии и хирургии синдрома хронической тазовой боли, — отметил проф. М.И. Коган. — Мы постараемся с не меньшей оригинальностью и интересом освятить и эту проблему и приглашаем всех желающих принять участие».

«Мы уверены, что добрые традиции Школы будут жить и развиваться в будущем», — подводит итог А.В. Живов.

Редакция УС благодарит А.В. Живова за помощь в подготовке материала.

Профилактика РПЖ — от фундаментальной науки к практике

Канцерогенез может быть управляемым, и рак предстательной железы (РПЖ) — одно из немногих онкологических заболеваний, в отношении которого ученые всерьез рассматривают возможности химиопрофилактики. «Это медленно развивающийся рак, что и дает возможность превентивного подхода», — пишет MC Bosland (Curr Pharmacol Rep., 2015 Aug), отмечая, что в отношении не каждой опухоли возможна концепция профилактики.

Пока только на предмет ингибиторов 5-альфа-редуктазы представлены убедительные данные о способности тормозить канцерогенез в предстательной железе (ПЖ) (B. Ercole et al., ScientificWorldJournal. 2011; R.S. Rittmaster, Acta Oncol, 2011). Однако соотношение «риск–польза» ставит под сомнение возможность их применения у вполне здоровых мужчин с целью профилактики (M.R. Theoret et al., N. Engl. J. Med., 2011).

В целом же, профессиональные ассоциации этот вопрос считают открытым. «В настоящее время нельзя дать четких рекомендаций по профилактическим мероприятиям из-за отсутствия убедительных данных», — сказано в обновленных рекомендациях EAU.

К наиболее перспективным веществам ученые относят индол-3-карбинол (indole-3-carbinol) и эпигаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin-3-gallate), в PubMed обнаружено соответственно 804 и 4500 упоминаний. Индол-3-карбинол модулирует метаболизм эстрогенов в печени, уменьшая долю канцерогенных метаболитов. Кроме того, он блокирует биохимическую активность альфа-рецепторов для эстрогена в эпителиальных и опухолевых клетках и ингибирует клеточный цикл, способствуя апоптозу (C.N. Marconett et al., Mol Cell Endocrinol, 2012). Эпигаллокатехин-3-галлат достоверно обладает противоопухолевой активностью, что чаще всего объясняется его мощнейшими антиоксидантными свойствами, снижением интенсивности пролиферации опухолевых клеток и индукцией их апоптоза.

И в 2015 г. проведено немало исследований, раскрывающих фундаментальные механизмы влияния этих веществ на канцерогенез, в том числе в ПЖ. Эпигаллокатехин-3-галлат продемонстрировал антипролиферативную активность в культуре клеток HeLa — эффект опосредован деполимеризацией микротрубочек

и нарушением равновесия тубулин-микротрубочки (S. Chakrabarty et al., Chem Biol Interact, 2015). На примере клеток остеосаркомы показано, что противоопухолевый эффект обеспечен апрегуляцией miR-1 — некодирующей последовательности, обеспечивающей эпигенетический контроль канцерогенеза (K Zhu et al., Tumour Biol, 2015). Он также увеличивает чувствительность опухолевых клеток ПЖ к доцетакселу (PJ Wang Nutr Biochem, 2015) и ингибирует провоспалительные цитокины в клетках ПЖ (S.J. Mukherjee, Inflamm Res, 2014).

Интересно, что эпигаллокатехин-3-галлат, получаемый даже вместе с чаем, действительно доступен для ПЖ. У 20 пациентов, потреблявших зеленый чай до проведения простатэктомии, в удаленных железах были обнаружены чайные полифенолы. «Ранее биодоступность была показана только в экспериментах с животными, и основная критика в отношении химиопрофилактики связана именно с якобы низкой биодоступностью», — пишет AJ Kobalka в Cent Eur J Immunol, 2015.

Использование индол-3-карбинол (indole-3-carbinol) и эпигаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin-3-gallate) при доброкачественной гиперплазии ПЖ, интраэпителиальной неоплазии ПЖ, а также в качестве безопасного негормонального лекарственного средства для первичной и вторичной профилактики РПЖ обосновано, считают авторы исследований.

Более того, в будущем ученые считают возможным применение данных веществ в качестве противоопухолевых препаратов. «Паклитаксел, эпопозид, винкристин и доксорубин — примеры натуральных веществ, используемых в качестве противоопухолевых препаратов, но имеющих значительные нежелательные явления, что сужает терапевтическое окно», — отмечают PR van Ginkel et al. (Toxicol Appl Pharmacol, 2015). — Растительные вещества с намного меньшей токсичностью — [...] и эпигаллокатехин-3-галлат — ингибируют рост опухолевых клеток как в экспериментах *in vitro*, так и в доклинических моделях *in vitro*. Только неполное понимание механизма действия ограничивает их использование в качестве прототипа синтетических соединений с улучшенными противоопухолевыми свойствами».

Скептикам ученые напоминают, что таксаны несколько десятилетий находились в библиотеке National Cancer Institute по той же причине — при описанных противоопухолевых свойствах отсутствовало четкое понимание механизма действия. Впоследствии

для лечения одного пациента паклитакселом приходилось вырубать три тисовых дерева (*Taxus brevifolia*), а доцетаксел получен в результате попыток увеличить биодоступность паклитаксела. **УС**

Урология сегодня | № 4 (38) 2015

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.

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