

Отчет
о VIII Конгрессе
РООУ

стр. 6-7

Первая конференция
АМУР: будущее
наступает сегодня

стр. 10-11

Мнение экспертов:
интервью с О.Б. Лораном
и Р.С. Козловым

стр. 12-13

Отчет
о Пленуме урологов
Казахстана

стр. 15

От редактора



**Баходур
Камолов**

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

kamolov@roou.ru

Уважаемые коллеги!

В начале октября прошло крупнейшее ежегодное мероприятие в области онкоурологии – VIII Конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ). Впервые за все время существования Общества Конгресс открыли руководители трех самых значимых в онкологии и урологии крупных общественных организаций – президент РООУ проф. В.Б. Матвеев; председатель Ассоциации онкологов России академик М.И. Давыдов; председатель Российского общества урологов член-корр. РАМН Ю.Г. Аляев; вице-президент фонда «Вместе против рака» член-корр. РАМН А.Д. Каприн.

Один из идейных лидеров РООУ, проф. М.И. Давыдов, заметил, что урологи стали все более активно заниматься онкоурологией, несмотря на то что 8 лет назад – когда создавалось РООУ – они скептически смотрели на попытки онкологов и онкоурологов объединить усилия в лечении опухолей мочеполовой системы. Тем не менее проф. Ю.Г. Аляев напомнил, что большинство членов РООУ являются урологами. Неудивительно, что возникает тема профессиональной самоидентификации. К какой специальности отнести онкоурологов – к урологии или онкологии?

Давайте посмотрим объективно. Онкоурологию можно назвать одним из направлений урологии в развитых странах, где в общей практике уролога 70 % составляют диагностика и лечение онкологических заболеваний. В западных странах рак мочеполовой системы чаще выявляется на ранних стадиях,

поэтому у уролога есть возможность проводить радикальное хирургическое лечение, а необходимость участия химио- и лучевых терапевтов зачастую минимальна. На сегодняшний день оперативное вмешательство остается самым дешевым и эффективным методом лечения опухолей на ранних стадиях.

В России ситуация обратная: большинство онкоурологических заболеваний выявляются на III и IV стадиях, где требуются комбинированные и комплексные подходы. В связи с этим урологи чаще направляют таких пациентов на лечение в специализированные онкологические центры, в арсенале которых помимо хирургических методов есть лекарственная и лучевая терапия, а также возможность войти в международные исследовательские протоколы.

Напомню, что в номенклатуре врачебных специальностей, которые имеют прямое отношение к лечению онкоурологических пациентов, присутствуют «хирург», «радиолог», «онколог», «патоморфолог». Но отсутствуют специальности «уролог» и «онкоуролог». Тогда кого же объединяет РООУ? Здесь важно обратить внимание коллег на принцип, по которому формируются западные профессиональные объединения.

На мой взгляд, наиболее эффективным и оптимальным является принцип объединения профессионалов вокруг определенной задачи. Есть задача – качественно лечить онкоурологические заболевания, в ее решении задействованы вышеперечисленные специалисты. Все они работают в едином контексте, говорят на одном языке. Каждый из них должен знать всю цепочку лечения и видеть свою роль в этом процессе. Распространенные на Западе мультидисциплинарные команды, которые ведут онкологических пациентов, давно уже доказали свою эффективность.

Уверен, важно не то, кто объединился, а то, вокруг чего мы объединились. Мы с вами не только обмениваемся опытом, но и учимся друг у друга, чтобы в конечном итоге от этого выиграли наши пациенты.

с успехом прошла XXVII Всемирная летняя Универсиада. И тоже не случайно. В городе, стоящем на трех реках – Волге, Каме и Казанке, – смешались культуры и обычаи разных народностей, здесь каждый гость чувствует себя как дома.

Теперь, после VIII Конгресса, проведенного в Москве (самые интересные темы, озвученные в ходе мероприятия, вы найдете в отчетной статье в этом номере на стр. 6–7), РООУ едет обмениваться научными достижениями, клиническим опытом и открытиями

Рак предстательной железы: кастрационная резистентность

Раньше пациенты, не отвечающие на андроген-депривационную терапию (АДТ), считались безнадежными: до 2004 г. онкологи не могли предложить ничего, кроме паллиативной помощи митоксантроном. Сейчас, манипулируя гормонами, можно отсрочить использование цитостатиков даже в отношении мужчин с метастатическим раком предстательной железы (РПЖ), который уже не отвечает на гормональную терапию и даже доцетаксел... Противоречие? Нет! Просто изменилось представление о гормональной независимости опухоли, и появились препараты, подавляющие синтез тестостерона даже в клетках самой опухоли.

Рак простаты: истинно гормонозависимая опухоль



**Аксель
Хайденрайх**

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

aheidreich@ukaachen.de

Даже на поздних стадиях на фоне АДТ, хирургической или медикаментозной кастрации РПЖ зависит от андрогенов. «Опухоль резистентна к кастрации, но не к гормонам, – предположил в 2004 г. профессор лондонского Института исследования рака (The Institute of Cancer Research) Йоханн де Боно (Johann de Bono). – А значит, для лечения РПЖ необходимо блокировать синтез андрогенов в других «источниках»,

в том числе в самой опухоли». Спустя десятилетие чувствительность даже рецидивирующего кастрационно-резистентного РПЖ к андрогенам подтверждена не только экспериментальными, но и клиническими данными.

Почти наркотическая зависимость

В 1966 г. «нобелевскими» стали результаты, обнаруженные в серии публикаций в 1941 г. Тогда доктор Чарльз Хаггинс (Charles Huggins) со своими учениками Кларенсом В. Ходжесом (Clarence V. Hodges) и Уильямом Уоллесом Скоттом (William Wallace Scott) продемонстрировали связь между эндокринной системой и нормальной работой предстательной железы. Команда Хаггинса сообщила: опухоль простаты регрессирует, если синтез андрогенов заблокировать эстрогенами или провести хирургическую кастрацию.

Продолжение на стр. 2 ▶

Коротко

РООУ едет в Казань

29 ноября 2013 г. в столице Татарстана пройдет очередная конференция РООУ.

Гостеприимная Казань примет в этом году и онкоурологов. Город, вызывающий восхищение даже у искушенных туристов, богат и индивидуален своим многообразием. Казанцы называют его третьей столицей России. И, наверное, имеют на это право – при обширном историческом наследии, а городу более 1000 лет, он развивается и растет на самом современном уровне. В июле здесь

с успехом прошла XXVII Всемирная летняя Универсиада. И тоже не случайно. В городе, стоящем на трех реках – Волге, Каме и Казанке, – смешались культуры и обычаи разных народностей, здесь каждый гость чувствует себя как дома.

Теперь, после VIII Конгресса, проведенного в Москве (самые интересные темы, озвученные в ходе мероприятия, вы найдете в отчетной статье в этом номере на стр. 6–7), РООУ едет обмениваться научными достижениями, клиническим опытом и открытиями

в области онкоурологии в Приволжский федеральный округ. Специальность растет и быстро развивается, это заметно и по уровню проводимых мероприятий, и по интересу к РООУ крупных европейских и российских профессиональных сообществ.

Уровень подачи информации, профессионализма докладчиков и интереса аудитории вы сможете оценить сами – в Казани будут проведены и круглые столы с разборами клинических случаев, и презентации, также вы услышите интересные доклады.

Полная программа конференции будет доступна на сайте организатора – Агентства «АБВ-экспо» – www.abvexpo.ru, а для участия в конференции необходимо зарегистрироваться на сайте roou.ru.

Онлайн-регистрация на сайте продлится до 20 ноября 2013 г. включительно. Регистрационный взнос для членов РООУ – 500 рублей, для специалистов, не являющихся членами РООУ, – 1000 рублей. Оплатить взнос можно будет и в дни проведения конференции.

РООУ
Российское общество онкоурологов

Рак предстательной железы: кастрационная резистентность

◀ Продолжение, начало на стр. 1

Регрессия и последующее облегчение боли часто были заметными уже через несколько дней, а иногда и часов после терапии.

Этими работами ученые впервые показали, что манипуляции с гормонами могут быть альтернативой таким «жестким» цитостатикам, как, например, цисплатин или азотистый иприт.

И все же стоит признать, что первые попытки лечить опухоли гормональными «фокусами» датируются позапрошлым веком – периодом до открытия гормонов и описания их физиологической роли. Так, в 1890 г. безрассудно-смелый шотландский хирург Джордж Бэтсон (George Beatson), узнав от местных пастухов, что удаление яичников изменяет вымя и выхолащивает лактационный потенциал коров, удалил яичники 3 пациенткам с раком молочной железы (РМЖ). Эксперимент Бэтсона оказался положительным – доктор отметил регрессию опухолей. Но когда врачи перепроверили новую хирургическую опцию на большей когорте пациенток, то оказалось, что в трети случаев РМЖ никак не откликается на овариэктомию. Только в конце 1960-х годов, работая вместе с Хаггинсом, Элвуд Дженсен (Elwood Jensen) обнаружил, что «хирургическая гормонотерапия РМЖ» действенна, если в клетках есть рецепторы к эстрогенам. Избавляясь от них, опухоль молочной железы приобретает гормональную независимость.

С РПЖ ситуация была кардинально противоположной: клетки опухоли даже на поздних стадиях быстро реагировали как на орхидэктомию, так и на медикаментозную кастрацию эстрогенами (диэтилстильбэстрол, ДЭС). «[...] если здоровая предстательная железа просто зависима от тестостерона, то злокачественные клетки простаты почти по-наркотически зависимы от гормона [...]» – написал Сиддхартха Мукхерджи (Siddhartha Mukherjee), врач-онколог и автор книги «Биографии рака» (The Emperor of All Maladies/A Biography of Cancer).

Скрытая гормональная зависимость

Более полувека рак, прогрессирующий на фоне подавления синтеза андрогенов яичками, воспринимался как опухоль, нечувствительная к гормональной терапии.

На II и III стадиях клинических испытаний находятся Ортеронел (Orteronel, TAK-700) и Галетерон (Galeterone, TOK-001) – препараты, действующие на стероидогенез.

ARN-509 – антагонист экспрессии андрогенных рецепторов, влияющий на ядерную транслокацию рецепторов. Согласно предварительным результатам исследования III фазы, уровень простатического специфического антигена снизился более чем в 2 раза у 91 % пациентов с нематастатическим РПЖ и РПЖ высокого риска. Такие же результаты достигнуты у 88 % пациентов с метастатическим КРРПЖ, ранее не получавших лечения. Наиболее распространенные побочные эффекты – усталость и нарушение работы желудочно-кишечного тракта.

ODM-201 – антиандроген, механизм действия которого схож с ARN-509. Потенциальное преимущество ODM-201 – это неспособность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что должно снизить риск развития осложнений со стороны нервной системы. ENZ-4176 – антисмысловый олигонуклеотид, который селективно подавляет мРНК андрогенных рецепторов. Изучается также возможность использовать антисмысловые олигонуклеотиды белков теплового шока (HSPs), которые могут быть коактиваторами андрогенных рецепторов. Одна из таких молекул уже прошла II стадию клинических исследований, продемонстрировав достаточную эффективность.

«Несмотря на подавление функции яичек, простата содержит андрогены в количестве, достаточном для активации андрогенных рецепторов, – обратил внимание в 2004 г. Джеймс Л. Молер (James L. Mohler), исследовавший ткани простаты при аденоме и рецидиве РПЖ на фоне АДТ. – То есть, рак простаты, прогрессирующий на фоне АДТ, – это не андрогеннезависимая опухоль. А значит, должны появиться лекарства, подавляющие синтез андрогенов в других органах и непосредственно в тканях предстательной железы». Аналогичные результаты и выводы

Есть данные о возможном наличии перекрестной резистентности между доцетакселом и АА – поэтому, учитывая это и токсичность доцетаксела, нам видится более разумным применение АА до ХТ.

в том же году получила группа Atsushi Mizokami из Kanazawa University.

«Это не гормонально-рефрактерная, а кастрационно-резистентная опухоль, – предположил в том же году проф. Йоханн де Боно. – Даже на фоне проводимой андрогенной депривации опухоль прогрессирует, используя дополнительные и неочевидные источники андрогенов. Опухоль развивается, в том числе за счет самостоятельного синтеза андрогенов».

Термин эволюционировал, изменилось и понимание биологических механизмов развития болезни. Как результат – в арсенале онкоурологов появляются препараты, позволяющие блокировать выработку андрогенов на всех уровнях: в яичках, надпочечниках и клетках самой опухоли. Более того, появляется возможность отсрочить химиотерапию (ХТ) или получить лечение после ХТ.

Новые возможности

«Рано или поздно любой рак простаты становится кастрационно-резистентным, и сейчас мы переживаем волнующее время – появляются препараты, которые действительно могут увеличить продолжительность и качество жизни мужчин с кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ), – единогласно признают европейские и американские эксперты. – Нечто подобное около 10 лет назад наблюдалось в отношении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, перспективы которых также

длительное время воспринимались исключительно пессимистично».

Стандартная терапия пациентов с КРРПЖ – это ХТ доцетакселом в комбинации с преднизолоном или преднизолоном. Несколько лет назад в арсенале онкоурологов появилось еще 4 препарата – сипулейцел-Т (Provenge, Dendreon), кабазитаксел (Jevtana, Sanofi), абиратерона ацетат (Zytiga, Janssen) и энзалутамид (Xtandi, Capsules, Medivation, Inc), еще несколько новых молекул находятся на стадиях клинических исследований.

Новые препараты имеют абсолютно разные механизмы действия – от иммуномодуляции до точечного действия на конкретную мишень.

Сипулейцел-Т (Provenge, Dendreon) – вакцина, приготовленная из собственных антигенпрезентирующих клеток пациента. В исследовании ImPACT (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment), медиана выживаемости в группе сипулейцела-Т составила 25,8; в группе плацебо – 21,7 мес. Данный препарат уже получил соответствующие разрешительные документы как в США, так и в Европе. И в настоящее время несколько вакцин, приготовленных как с использованием собственных клеток пациента, так и вирусных или ДНК-векторов. В частности Ipilimumab и PROSTVAC-VF находятся на III стадии клинических испытаний.

Полагаю, что всевозможные варианты иммунотерапии КРРПЖ достаточно перспективны и действительно могут давать пациентам значительный выигрыш, не имея серьезных побочных эффектов. Однако вакцина может быть препаратом выбора при лечении пациентов с хорошим прогнозом – с бессимптомными или мягко выраженными костными метастазами, без висцеральных метастазов и с оценкой функционального статуса по Eastern Cooperative Oncology Group не более единицы. «Помимо доступности вакцины значительным остается вопрос ее стоимости», – обращает внимание Европейская ассоциация урологов (EAU), добавляя правки и обновления к рекомендациям по лечению пациентов с КРРПЖ.

Кабазитаксел (Jevtana, Sanofi) стабилизирует микротрубочки и тем самым останавливает митоз – клетки прекращают делиться. Кабазитаксел обладает противоопухолевой активностью в отношении поздних стадий рака. Таковым был вывод по результатам экспериментов с животными с ксенотрансплантированными опухолями человека. Он также активен как в отношении чувствительных к доцетакселу опухолей, так и нечувствительных к ХТ (в том числе к доцетакселу). Отсутствие «перекрестной резистентности» с доцетакселом и другими таксанами объясняется низким сродством кабазитаксела к Р-гликопротеину – основному медиатору резистентности. Трансмембранный Р-гликопротеид транспортирует лекарственные препараты из клетки и активно выводит цитостатики; гиперэкспрессия именно этого белка обеспечивает резистент-

ность опухолевых клеток к таксанам и способствует возникновению полирезистентности к противоопухолевым препаратам.

Способность кабазитаксела проникать через ГЭБ, доказанная на этапе преclinical исследований, рассматривается как вероятное преимущество при ведении пациентов с метастазами в мозг.

В исследовании TROPIC пациенты были рандомизированы на 2 группы, которые получали лечение кабазитакселом или митоксантроном. В TROPIC ученые отметили как эффективность препарата, так и его высокую токсичность.

Наиболее распространенная неблагоприятная реакция, приводящая к прекращению лечения кабазитакселом, – это нейтропения. Недавно для оценки риска развития нейтропении ≥ III степени тяжести была разработана прогностическая модель: возраст более 75 лет, первый цикл и количество нейтрофилов < 4000/мм³ до начала инъекций. Но стоит отметить, что даже при наличии отмеченных факторов риска профилактическое использование гранулоцит-колонистимулирующего фактора (G-CSF) значительно снижает риск развития осложнений нейтропении.

Более того, необходимо обратить внимание, что большая часть нежелательных эффектов (в том числе и нейтропения) нивелируется адекватным сопровождением пациента, консультированием и применением поддерживающей терапии. Это подтверждается и результатами German Compassionate Use Program (CUP): несмотря на аналогичность критериев включения пациентов в TROPIC и CUP, токсичность кабазитаксела в последнем оказалась значительно меньшей. Мы считаем, что результаты CUP превзошли TROPIC благодаря высокой квалификации исследователей и использованию поддерживающей и профилактической терапии.

Абиратерона ацетат (Zytiga, Janssen) – первый пероральный ингибитор синтеза андрогенов, селективно подавляющий активность фермента CYP-17. Идея использовать ингибиторы CYP-17 появилась недавно: в 2004 г. проф. Йоханн де Боно предположил, что РПЖ, остающийся андрогензависимым даже на поздних стадиях, можно лечить «окольными путями». То есть, блокировать синтез андрогенов не только в яичках, но и в других органах и даже в самой опухоли.

«Дети, рожденные с генетически обусловленным дефицитом CYP-17 (мишень абиратерона ацетата (АА)), не страдают от недостаточности надпочечников, а значит, применение нового препарата потенциально не только эффективно, но и безопасно», – предположил Йоханн де Боно, начиная исследования абиратерона.

По данным пилотного исследования, в котором приняли участие 20 безнадежных пациентов, при применении АА в 80 % случаев значительно снижается уровень простатического специфического антигена и уменьшается размер опухоли. Аналогичные данные были получены и в последующих наблюдениях.

По результатам исследования COU-AA-301 АА был одобрен FDA, Health Canada и European Medicines Agency (EMA) в качестве 2-й линии терапии для пациентов с КРРПЖ.

Продолжение на стр. 3 ▶

Рак предстательной железы: кастрационная резистентность

◀ Продолжение, начало на стр. 1

В 2012 г. по результатам следующего исследования – COU-AA-302 – FDA и EMA одобрили AA для лечения метастатического КРРПЖ у пациентов, ранее не получавших цитостатической ХТ. В COU-AA-302 медиана общей выживаемости (ОВ) в группе AA составила 35,3 мес; в группе плацебо – 30,1 мес. Более чем в 2 раза увеличивается время до рентгенологической прогрессии. Более того, оказалось, что при использовании AA отдалается время до использования опиоидных анальгетиков и необходимость применения ХТ.

Энзалутамид (Xtandi, Capsules, Medivation, Inc) – новый ингибитор андрогенных рецепторов, известный как MDV3100, примерно на 5 мес увеличивает выживаемость пациентов, ранее получавших доцетаксел. По результатам исследования AFFIRM, средняя продолжительность жизни в группе энзалутамида и плацебо составила 18,4 и 13,6 мес соответственно; при применении энзалутамида на 37 % снижается риск летального исхода. Учитывая эти данные, в 2012 г. FDA одобрило применение энзалутамида у пациентов, ранее получавших доцетаксел.

По результатам исследования PREVAIL мы должны выяснить, целесообразно ли применение энзалутамида до ХТ. Но эти данные еще не опубликованы, поэтому потенциал использования этого препарата до ХТ пока не совсем ясен.

Постоянная депривация

Необходимо ли продолжать АДТ у пациентов с КРРПЖ? Конечно! Это стандартный подход: «При отсутствии проспективных данных умеренное преимущество при продолжении андрогенной депривации перевешивает минимальный риск прекращения этого лечения, поэтому андрогенная депривация должна проводиться на протяжении всей жизни пациента», – считает EAU.

Все пациенты, не получавшие лечение по «золотому стандарту», должны продолжать супрессию гонадных андрогенов. Таковым было решение согласительной конференции ASCO, прошедшей в Онтарио в 2006 г. Эта позиция научного сообщества небезосновательна.

«РПЖ, прогрессирующий на фоне подавления синтеза андрогенов яичками, в общем

воспринимается как опухоль, нечувствительная к гормональным маневрам, – пишет C.D. Taylor в статье “Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer”, опубликованной в 1993 г. в “Journal of Clinical Oncology”. – Если супрессия андрогенов проводилась фармакологическим способом, то, как правило, АДТ отменяется».

Более 20 лет назад, проанализировав протоколы и результаты лечения 340 пациентов с КРРПЖ, команда C.D. Taylor показала, что отмена АДТ отрицательно влияет на прогноз КРРПЖ. На момент лечения исследуемых (90-е годы) в клинической практике еще не было доцетаксела, но изучались возможности применения доксорубина.

В 2012 г. абиратерона ацетат одобрен для лечения метастатического КРРПЖ у пациентов, ранее не получавших цитостатической химиотерапии. Использование абиратерона ацетата откладывает время до применения опиоидных анальгетиков и химиотерапии.

Оказалось, что пациенты, получающие АДТ, живут дольше и лучше. Так, в группе мужчин, получавших доксорубин и прошедших орхидэктомия, ОВ превысила 10 мес; примерно такой же (9,9 мес) была медиана ОВ в группе пациентов, прошедших ХТ и хирургическую кастрацию. В группе пациентов, получавших ДЭС и доксорубин, медиана ОВ составила 8,5 мес; в группе «чистого» доксорубина – 6,6 мес.

Еще в одной группе больных из этого же исследования, в которой пациенты получали химиотерапевтическое лечение после хирургической кастрации или отмены аналогов ЛГРГ, медианы выживаемости составили 9,9 и 3,6 мес соответственно. Стоит отметить, что данные нельзя назвать статистически достоверными. Однако важна тенденция: продолжительность и качество жизни при одновременном использовании АДТ и ХТ увеличиваются.

В анализе 5 исследований II фазы SWOG (1994) по ХТ КРРПЖ ученые не получили достоверного различия в ОВ среди пациентов с орхидэктомией и без. Тем не менее по результатам моновариантного анализа исследователи заключили, что у пациентов, перенесших орхидэктомию, увеличивается медиана от диагноза до первой гормональной манипуляции и снижается частота метастазов в печень.

В 2011 г. J. Eun Kim с коллегами из University of Ulsan College of Medicine (Корея) отметили положительную роль АДТ при терапии КРРПЖ доцетакселом. В исследовании приняли участие всего 78 человек, и различия оказались недостоверными: ОВ составила 25 и 22 мес при терапии доцетакселом с АДТ или без соответственно.

В пользу необходимости продолжать АДТ говорят и данные о механизмах развития кастрационной резистентности. Один из вариантов – это прогрессирование за счет популяции андрогеннезависимых клеток. Другой – гиперэкспрессия андрогенного рецептора: их становится значительно больше, поэтому даже сверхмалые концентрации тестостерона

приводят к активной клеточной пролиферации.

Еще одно важное доказательство в пользу АДТ у пациентов с КРРПЖ – это данные об эффективности энзалутамида и AA – препаратов гормональной терапии 2-й линии, которые также блокируют синтез андрогенов.

Мне кажется, что споров относительно продолжения или прекращения АДТ быть не должно. Однако необходимо обратить внимание, что сейчас активно обсуждаются аналоги и антагонисты ЛГРГ – группы препаратов с одинаковой конечной целью, но принципиально различными механизмами действия. Применение аналогов ЛГРГ – это стандарт лечения РПЖ, основной лимитирующий фактор которого – это «эффект вспышки» – временное и значительное повышение уровня тестостерона, особенно негативно сказывающееся на здоровье пациентов с большим количеством метастазов. Антагонисты ЛГРГ (единственный антагонист, применяемый в клинической практике для лечения пациентов с РПЖ, – **дегареликс (Фирмагон, Ferring Pharmaceuticals)**) напрямую (!) блокируют рецепторы лютеинизирующего гормона и не вызывают «синдрома вспышки», поэтому использование этой группы препаратов мне кажется предпочтительным. Более того, согласно последним данным, применение дегареликса снижает

риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые остаются значимой проблемой для пациентов с РПЖ.

Терапия КРРПЖ по максимуму

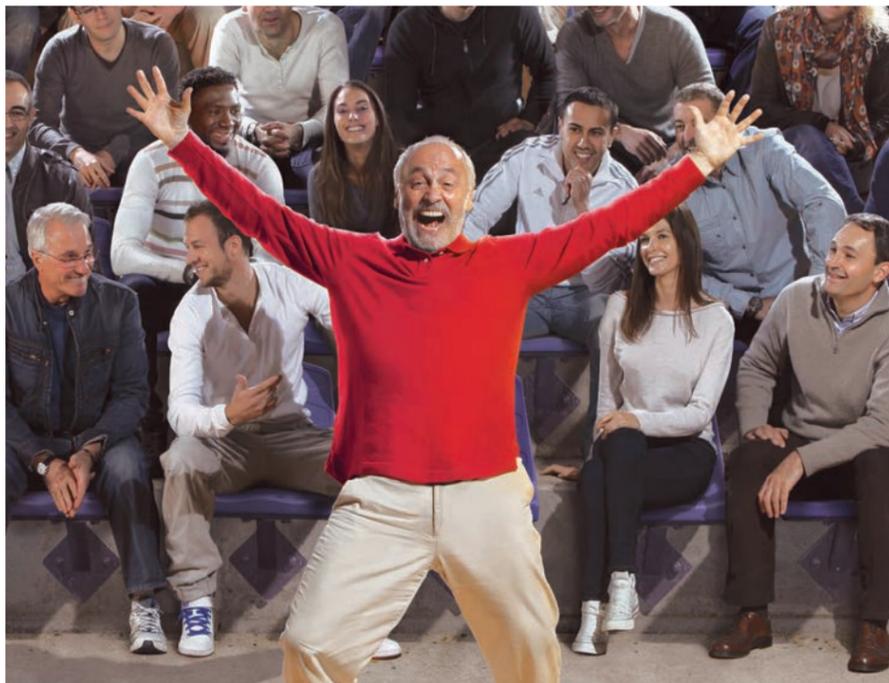
Препаратов становится все больше, но как достигнуть максимально положительного эффекта? Достаточно интересным было бы появление маркеров, помогающих до начала терапии определить, будет ли пациент отвечать на выбранный препарат или нет. Известно, что есть пациенты с изначальной «рефрактерностью» к AA, например. Но как выделить эту группу, мы пока не знаем: исследования ведутся, но, к сожалению, клинически применимых маркеров пока нет.

Онкоуролог должен иметь возможность использовать каждый из препаратов. Однако остаются открытыми вопросы о порядке применения препаратов. В настоящий момент не совсем понятно, в какой последовательности применять кабазитаксел и AA. Также неизвестно, как отвечают пациенты на эти препараты в зависимости от распространенности и локализации метастазов. Есть данные о возможном наличии перекрестной резистентности между доцетакселом и AA – поэтому, учитывая это и токсичность доцетаксела, нам видится более разумным применение AA до ХТ.

Повторюсь, что данные о возможности применения энзалутамида до ХТ пока не опубликованы. Но зато в 2013 г. H. Scher и K. Fizazi показали, что применение кортикостероидов с энзалутамидом не только увеличивает частоту токсических эффектов III и IV степени тяжести, но и снижает медиану выживаемости до 11,5 мес. Это означает, что комбинации кабазитаксела или AA с преднизолоном (преднизолоном) должны быть предпочтительными в случае, если пациенту по жизненным показаниям необходимо получать кортикостероиды. Есть мнение, что пациенты, пролеченные стероидами, имели плохой статус по Карновскому, но этот вопрос, как и выше обозначенные, пока остается спорным и требует дополнительного внимания.

Полагаю, что скоро мы будем иметь лучшее представление о максимально эффективных стратегиях и способах ведения пациентов с КРРПЖ.

Продолжение на стр. 4 ▶



ФИРМАГОН® ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РПЖ

■ **КАСТРАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА** у **96%** пациентов к **3-МУ** дню лечения

■ **↑ НА 34% ВЫЖИВАЕМОСТИ** без прогрессирования

■ **↓ НА 50% РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ** по сравнению с агонистами



Рак предстательной железы: кастрационная резистентность

◀ Продолжение, начало на стр. 1

Рак простаты: переломный этап



Хизер Пейн

Консультант по клинической онкологии
Больницы Университетского колледжа, Лондон (Великобритания)

heather.payne@ukgateway.net

Онкологи переживают «волнующее время»: эволюционировало биологическое понимание гормональной резистентности и, как результат, появились новые препараты. О новых возможностях для пациентов с КРПРЖ журналистка УС беседовала с Хизер Пейн – специалистом, который занимается исключительно РПЖ и ежемесячно консультирует около 500 пациентов.

Стадия кастрационной резистентности – наиболее важный и, я бы сказала, переломный момент в развитии РПЖ: стандартные варианты гормональной терапии становятся неэффективными и заболевание прогрессирует.

В 2004 г. представление о ведении пациентов с КРПРЖ перевернули данные исследования TAX 327. До этого в отношении пациентов с КРПРЖ митоксантрон в комбинации с преднизолоном были единственной

терапевтической опцией, которая была паллиативной и не изменяла продолжительность жизни.

Исследование TAX 327 оказалось важной вехой в терапии КРПРЖ, впервые показав, что доцетаксел может не только улучшить качество жизни во всех возрастных группах, но и увеличивать продолжительность жизни.

И сейчас мы переживаем волнующее время – изменяется представление о биологии кастрационной резистентности и появляются принципиально новые препараты с абсолютно различными механизмами действия – от иммуномодулирующего до таргетного воздействия на биосинтез андрогенов. Несколько лет назад в арсенале онкологов появились сипулейсел-Т, кабазитаксел, АА и энзалутамид.

– Каково место каждого из этих препаратов? Есть ли представление об оптимальной последовательности использования всех имеющихся вариантов терапии?

– На настоящий момент единого мнения нет. По результатам исследования AFFIRM, энзалутамид примерно на 5 мес увеличивает выживаемость пациентов, ранее получавших доцетаксел. По результатам исследования PREVAIL мы должны понять, насколько эффективен энзалутамид в отношении пациентов, ранее не получавших ХТ.

В лидерах

РПЖ – российский лидер по показателям заболеваемости и смертности среди мужчин. По абсолютным значениям РПЖ уступает только раку легкого, трахеи и бронхов, занимая 2-е место в общей структуре. По показателям смертности РПЖ занимает 3-е место после рака легкого и рака желудка и 1-е место по динамике (+57,44 % с 2001 по 2011 г.).

В 2011 г. от РПЖ умерли 10 555 человек, т. е. каждый день умирали 29 мужчин. При этом по-прежнему на высоком уровне сохраняется доля случаев, выявленных на запущенных стадиях (III–IV стадия), – 50 % в среднем по России.

Огромное преимущество энзалутамида по сравнению с другими препаратами – это минимальная токсичность и отсутствие необходимости принимать стероиды.

Кабазитаксел может быть препаратом выбора для мужчин, прогрессирующих на фоне применения доцетаксела или вскоре после окончания ХТ.

Абиратерон – первый пероральный ингибитор биосинтеза андрогенов – показал хорошую эффективность как в отношении мужчин, ранее получавших ХТ, так и в отношении так называемых «хемонаивных» пациентов. Соответствующие данные получены в исследованиях COU-AA-301 и COU-AA-302. Стоит обратить внимание, что COU-AA-302 – это первое рандомизированное исследование у пациентов с метастатическим КРПРЖ, ранее не получавших ХТ. Полученные данные продемонстрировали статистически значимое увеличение выживаемости без радиологической прогрессии в группе абиратерон + преднизон в сравнении с плацебо + преднизон.

Более того, в исследовании выявлены значительные преимущества в отношении интенсивности болевого синдрома, его обострений и частоты применения дополнительной паллиативной терапии по поводу болевого синдрома. Также показано, что использование АА откладывает время до применения опиоидных анальгетиков и ХТ. А при длительном применении АА сохраняются на высоком уровне показатели безопасности и переносимости.

На мой взгляд, энзалутамид и АА играют важную роль в терапии КРПРЖ, причем интересно отметить, что эти новые препараты продемонстрировали хорошие результаты в отношении мужчин с висцеральными заболеваниями. Если говорить об опыте нашей страны, то в Великобритании есть ограничения, не позволяющие назначать энзалутамид пациентам, получавшим лечение абиратероном.

Окончание на стр. 5 ▶



Зитига®

абиратерона ацетат

Пероральный ингибитор биосинтеза андрогенов для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

- патогенетическое действие
- клинически доказанная эффективность

- при прогрессии на фоне андрогенной депривации
- при прогрессии во время или после химиотерапии, включающей доцетаксел

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата Зитига (Zytiga®) ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ

Регистрационный номер – ЛП 001632
Торговое название препарата – Зитига
Международное непатентованное название – абиратерон
Лекарственная форма – таблетки
Состав. Каждая таблетка содержит: активное вещество абиратерона ацетат – 250 мг; вспомогательные вещества
Фармакотерапевтическая группа – другие антагонисты гормонов и их прочие аналоги.
Код АТХ – L02BX03

Показания к применению: препарат Зитига в комбинации с преднизолоном или преднизолоном предназначен для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Противопоказания: гиперчувствительность к активному компоненту или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции печени.

С осторожностью: больным с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией; с нарушением функции почек тяжелой степени; больным, состоянием которых может ухудшиться при повышении артериального давления или развитии гипокалиемии, например, больным с сердечной недостаточностью, с недавно перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией; фракцией выброса левого желудочка менее 50%; сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA.

Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная доза препарата составляет 1 г (4 таблетки по 250 мг) 1 раз в день за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, заливая небольшим количеством воды. Препарат применяется вместе с низкими дозами преднизона или преднизолона. Рекомендуемая доза преднизона или преднизолона составляет 10 мг/сут. **Препарат нельзя принимать с пищей.**

До начала лечения препаратом Зитига, каждые 2 недели в течение первых 3-х месяцев лечения, а затем ежемесячно следует измерять активность сывороточных трансаминаз и концентрацию билирубина. Артериальное давление, концентрацию калия в крови и степень задержки жидкости в организме следует оценивать ежемесячно. При пропуске очередной суточной дозы препарата Зитига, преднизона или преднизолона на следующий день следует принять обычную дозу пропущенного препарата.

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени. Если в ходе лечения развились признаки гепатотоксичности (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 5 раз выше нормы или концентрации билирубина в 3 раза выше нормы), терапию следует немедленно прекратить до полной нормализации показателей функции печени. Продолжить терапию можно с уменьшенной дозы 500 мг (две таблетки) один раз в день. В этом случае контроль

активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина должен осуществляться, как минимум, каждые две недели в течение трех месяцев, а затем – ежемесячно. Если признаки гепатотоксичности возникают при приеме в дозе 500 мг, терапию препаратом Зитига следует прекратить. Если у пациентов в любой период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (активность АЛТ превышает норму в 20 раз), препарат Зитига следует отменить, повторное назначение препарата у таких пациентов невозможно.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью. Для больных, имеющих до начала лечения нарушение функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Препарат Зитига нельзя применять у пациентов с умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности, класс В и С по классификации Чайлд-Пью.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью. Для больных с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Тем не менее, следует с осторожностью назначать препарат Зитига пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Зитига у таких пациентов отсутствуют.

Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении препаратом Зитига являются периферические отеки, гипокалиемия, повышение артериального давления, инфекции мочевыводящих путей, гематурия, увеличение активности аспартатаминотрансферазы, увеличение активности аланинаминотрансферазы, диспепсия, переломы.

Инфекционные заболевания. Очень частые: инфекции мочевыводящих путей. **Нарушения со стороны эндокринной системы:** Нечастые: недостаточность функции надпочечников.

Влияние на результаты лабораторных исследований. Очень частые: гипокалиемия. Частые: гипертриглицеридемия, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы. **Со стороны желудочно-кишечной системы и соединительной ткани:** Частые: переломы (за исключением патологических переломов). **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** Частые: гематурия. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** Очень частые: повышение артериального давления. Частые: сердечная недостаточность, в том числе острая сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, уменьшение фракции выброса левого желудочка, стенокардия, аритмия, фибрилляция предсердий, тахикардия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Частые: диспепсия.

Общие нарушения: Очень частые: периферические отеки.

Передозировка. Случаев передозировки препаратом Зитига в ходе клинических исследований не было. Специфического антидота нет. В случае передозировки прием препарата Зитига следует прекратить, и следует проводить общие поддерживающие мероприятия, включая контроль ритмии. Также следует контролировать функцию печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Рекомендуется с осторожностью назначать препарат Зитига пациентам, получающим препараты, которые метаболизируются через систему CYP2D6. В таких случаях следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов, в том числе декстрометорфана, метопролола, пропранолола, дезипрамина, венлафаксина, галоперидола, ристеридона, пропранолола, флекаинада, кодена, оксикодона и трамадола. Отсутствуют клинические данные по применению препарата Зитига с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 (например, саклитаксолом и репаглидином). Следует проявлять осторожность при одновременном приеме с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, нефазодон, саквинавир, телитромицин, ритонавир, индинавир, нелфинавир, вориконазол) и индукторами (фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифантин, фенобарбитал).

Особые указания. Препарат Зитига нельзя принимать с пищей.

Повышение артериального давления, гипокалиемия и задержка жидкости вследствие избытка минералокортикоидов. Препарат Зитига следует с осторожностью назначать пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Перед началом применения препарата Зитига следует устранить гипокалиемию и артериальную гипертензию. У больных, получающих препарат Зитига, может наблюдаться повышение артериального давления, гипокалиемия и задержка жидкости вследствие повышения концентрации минералокортикоидов в крови из-за ингибирования CYP17. Введение глюкокортикоидов одновременно с препаратом Зитига приводит к снижению частоты и тяжести этих неблагоприятных явлений. Следует проявлять осторожность при лечении больных, состояние которых может ухудшиться при повышении артериального давления или развитии гипокалиемии, например, больных с сердечной недостаточностью, недавно перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией. Артериальное давление, концентрация калия в плазме крови и степень задержки жидкости следует контролировать, как минимум, один раз в месяц.

Гепатотоксичность. При повышении активности АЛТ в 5 раз выше нормы или концентрации билирубина в 3 раза выше нормы, применение препарата Зитига следует немедленно прекратить. Препарат Зитига можно применять снова только после возвращения показателей функции печени к исходным значениям, и только при лечении более низкими дозами. Если у пациентов в любой период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (активность АЛТ превышает норму в 20 раз), препарат Зитига следует отменить, повторное назначение препарата у таких пациентов невозможно.

Женщины детородного возраста. Препарат Зитига не предназначен для применения у женщин. Для предотвращения случайного воздействия, беременные или способные забеременеть женщины не должны работать с препаратом без перчаток.

Контроль у мужчин и женщин. Неизвестно, присутствует ли абиратерон или его метаболиты в сперме. Необходимо использовать презерватив, если планируется половой акт с беременной женщиной. Если половой акт планируется с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции.

Беременность и лактация. Препарат Зитига не применяется у женщин. Препарат Зитига противопоказан беременным и способным забеременеть женщинам. Неизвестно, выводится ли абиратерона ацетат или его метаболиты с молоком.

Отмена глюкокортикоидов и купирование стрессовых ситуаций. При отмене преднизона или преднизолона следует проявлять осторожность и контролировать признаки недостаточности функции коры надпочечников. Если применение препарата Зитига продолжается после отмены глюкокортикоидов, то следует контролировать появление симптомов избытка минералокортикоидов. У пациентов, получающих преднизон или преднизолон при развитии стрессовых ситуаций может потребоваться повышенная доза глюкокортикоидов перед, во время и после стрессовой ситуации.

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата Зитига. Данный лекарственный препарат содержит 1 ммоль (27,2 мг) натрия в каждой дозе (четыре таблетки), что необходимо принимать во внимание при лечении пациентов, получающих диету с контролируемым содержанием натрия.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами. Препарат Зитига не влияет или оказывает ничтожно малое влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

Условия хранения. При температуре не выше 30°C. Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель:
Производство и первичная упаковка:
Патеон Инк., 2100 Синтекс Коурт, Миссиссауга, Онтарио, L5N 7K9, Канада
Вторичная упаковка и выпускающий контроль: Янссен-Силга С.п.А., Италия
Фактический адрес: 04010 Борто Сан Милеле, Латина, Ул. С. Янссен.
Юридический адрес: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, 23.
Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2.
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращаться в представительство компании «Янссен Фармацевтикас НВ» группы компаний ООО «Джонсон & Джонсон» по адресу: 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корпус 3. Факс: 8 (495) 755-83-58, тел.: 8 (495) 755-83-57 или звонить на бесплатный номер для России и стран СНГ 8-800-700-88-10. www.zytiga.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТУ ПРЕПАРАТА ЗИТИГА (ZYTIGA®) ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Рак предстательной железы: кастрационная резистентность

◀ Окончание, начало на стр. 1

– Кому следует назначать химиотерапию?

– Согласно данным COU-AA-302 и клиническим рекомендациям ЕАУ, ХТ доцетакселом следует в первую очередь назначать пациентам с выраженной клинической симптоматикой. В остальных случаях назначение ХТ можно отсрочить. Интересно отметить, что, согласно нашим собственным исследованиям, сам факт назначения химиопрепаратов вызывает у пациента негативную эмоциональную реакцию... Большинству мужчин не хочется использовать слово «химиотерапия» в отношении себя; оказывается гораздо «приятнее и легче» лечиться, если врач назначает, например, гормонотерапию.

– Каково Ваше мнение о перспективах использования вакцин?

– Пока что для терапии РПЖ одобрена единственная вакцина – это сипулейцел-Т. Однако данный препарат, приготовленный из собственных антигенпрезентирующих клеток пациента, в Великобритании не используется. Несмотря на достаточно хорошие результаты

клинических исследований, проблемой остается сложная процедура получения вакцины и ее стоимость, превышающая 90 000 долларов за полный курс лечения. Хотя я не исключаю, что в будущем иммунотерапия сыграет важную роль в лечении пациентов с хорошим прогнозом и минимальными клиническими проявлениями КРРПЖ.

– Следует ли при развитии кастрационной резистентности РПЖ продолжать АДТ?

– Безусловно! В пользу этого свидетельствуют как клинические данные, так и представление о патогенезе КРРПЖ. Абсолютно точно показано, что до применения ХТ использование препаратов, блокирующих альтернативные пути биосинтеза андрогенов, в комплексе с продолжающейся андрогенной депривацией – обоснованно.

В Великобритании 1-я линия терапии РПЖ – это использование аналогов ЛГРГ. На мой взгляд, более предпочтительным могло бы быть использование дегареликса – антагониста ЛГРГ, который позволяет достичь результата, схожего с таковым при

использовании аналогов ЛГРГ, но при этом избежать «тестостероновой вспышки». А обращая внимание на последние данные по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, применение дегареликса видится еще более предпочтительным (*подробнее об этом читайте в материале «Андрогенная депривационная терапия: агонисты и антагонисты ЛГРГ», опубликованном в УС № 2/2013. – Прим. редакции.*)

Тем не менее, учитывая особенности финансирования, в нашей стране пациенты получают дегареликс только в качестве первой инъекции, далее продолжается лечение аналогами. Нам такой подход видится наиболее целесообразным, так как мы просто не имеем финансовой возможности использовать антагонист ЛГРГ на протяжении всего курса лечения.

– Какими будут Ваши рекомендации для врачей?

– Подводя итог сказанному, еще раз обращаю внимание, что оптимальная последовательность и алгоритмы выбора препарата при

КРРПЖ окончательно не определены. Учитывая, что нет убедительных данных о снижении эффективности доцетаксела после применения абиратерона, я думаю, что предпочтительным должен быть режим, позволяющий отсрочить ХТ.

При этом раннее выявление статуса кастрационной резистентности РПЖ и своевременное назначение эффективных методов лечения имеет решающее значение в увеличении показателей ОВ больных РПЖ. Это необходимо помнить и вести соответствующее наблюдение за пациентами.

Думаю, что АА, энзалутамид и кабазитаксел в ближайшие годы изменят представление онкологов о ведении пациентов с КРРПЖ и позволят достигнуть максимального положительного эффекта в отношении увеличения качества и продолжительности жизни. **УС**

Материал подготовила Алла Солодова, специальный корреспондент газеты «Урология сегодня»

Новости

Рак предстательной железы: сломать толерантность

В 2011 г. Нобелевский комитет вручил премию по физиологии и медицине посмертно. «Случай уникальный», – признали члены комитета и отказывать в премии не стали.

Ветвистые клетки

В 1973 г. Ральф Стейнман (Ralph M. Steinman) – на тот момент «вчерашний интерн» Massachusetts General Hospital – изучал процесс выработки антител и обратил внимание на нечто необычное – «ветвистые клетки, которые действуют как макрофаги, но не похожи ни на что известное»... Стейнман назвал эти клетки дендритными.

Как исследователь выяснил позже, дендритные клетки – основные активаторы Т-клеток и, соответственно, играют ключевую роль в иммунном ответе организма. В 1990 г. в экспериментах *in vivo* ученый обратил внимание, что незрелые дендритные клетки создают форпост в наиболее уязвимых к микробной инвазии местах – на коже, в верхних дыхательных путях, кишечнике и гениталиях. Дождавшись первой встречи с инфекцией, молодые дендритные клетки переживают «невероятное дозревание»: приобретают защитные функции, усиливают собственный антигенпрезентирующий потенциал и сигнальные способности. Дендритные клетки не только «дрессируют» Т-клетки, заставляя атаковать чужаков, но и «усмиряют» их, предотвращая развитие агрессивных аутоиммунных заболеваний.

Стейнман создал новое направление в иммунологии; его открытие позволило разрабатывать препараты для пациентов, перенесших трансплантацию органов; для лечения диабета, рассеянного склероза, псориаза и аллергии... Более того, методы, разработанные Стейнманом для манипуляции дендритными клетками «в пробирке», позволили создать клеточные противоопухо-

левые вакцины, многие из которых уже проходят клинические испытания.

Клеточные вакцины

Впрочем, стоит пояснить, что противоопухолевые вакцины – это не прививки от рака, а препараты активной клеточной иммунотерапии (АЦИ). Они не предотвращают возникновение рака, а «ломают» толерантность организма в отношении уже имеющихся опухолевых клеток. Активизируя иммунный ответ, препараты АЦИ позволяют контролировать рост опухоли.

Единственной разрешенной к применению клеточной вакциной остается сипулейцел-Т, которого в России в настоящий момент нет. И, как замечает Европейская ассоциация урологов в обновлениях к Клиническим рекомендациям по лечению рака предстательной железы (РПЖ), «помимо доступности вакцины значительным остается вопрос ее стоимости».

В 2014 г. около 150 россиян с РПЖ смогут получить лечение другой противоопухолевой вакциной в рамках клинического исследования фазы III VIABLE. Протокол этого исследования уже рассмотрен и одобрен регуляторными органами Европейского союза – ЕМА. До конца 2013 г. ожидается одобрение от FDA (США). Производитель вакцины – чешская биотехнологическая компания SOTIO – планирует подать заявление о выдаче разрешения на проведение международного многоцентрового клинического исследования препарата DCVAC/PCa в Министерство здравоохранения РФ до конца 2013 г.

Вакцина DCVAC/PCa – это препарат активной клеточной иммунотерапии для лечения РПЖ. Технологический процесс SOTIO включает персонализированное изготовление препарата, предназначенного для конкретного пациента. Дендритные клетки, выделенные из моноцитов крови пациента, инкубируются

в лабораторных условиях вместе с иммуногенно-умерщвленными клетками аллогенной опухолевой клеточной линии. Иммуногенная гибель клеток вызывается высоким гидростатическим давлением, что приводит к презентации широкого спектра опухолевых антигенов на поверхности активированных дендритных клеток. Этот процесс – уникальный шаг в производстве противоопухолевых вакцин.

Активированные дендритные клетки, презентующие опухолевые антигены, хранятся в жидком азоте и используются для лечения пациентов. Перед применением клетки размораживаются и вводятся подкожно каждые 4–6 нед. Цикл лечения составляет 15 доз DCVAC/PCa. Повторяющееся продолжительное применение DCVAC/PCa ведет к устойчивому специфичному противоопухолевому иммунному ответу. Повторная иммунотерапия комбинируется с базовой химиотерапией, что обеспечивает более продолжительный терапевтический эффект.

В данном случае речь идет о полностью персонализированном подходе к лечению, так как для каждого отдельного пациента создается вакцина, индивидуально скомпонованная под его организм на основании собственных клеток. Настоящий подход безопасен и не вызывает практически никаких негативных побочных эффектов.

Клинические исследования

Уже проведены масштабные доклинические (лабораторные) исследования, цель которых – определение оптимальной комбинации клеточной среды, возбудителя активации дендритных клеток и характеристики лабораторной биологической активности препарата DCVAC/PCa.

Первое клиническое исследование препарата DCVAC/PCa началось в 2008 г. В начале 2009 г.

в рамках первого клинического исследования 20 пациентов с РПЖ в стадии биохимического рецидива получили лечение DCVAC/PCa. У всех больных медиана пролонгации времени удвоения простатического специфического антигена (PSA-DT) возросла с 7,86 до 26,08 мес в момент анализа результатов после получения 12 доз DCVAC/PCa.

Медиана выживания в группе пациентов, проходивших 2-е клиническое исследование (метастатический кастрационно-резистентный РПЖ, начало в 2009 г.), на настоящий момент достигает 22 мес, в то время как эталонное среднее время выживания для этой когорты по номограмме Halabi составляло 11,8 мес при оценке максимального выживания в 26 мес.

В настоящее время проходят 4 дополнительных клинических исследования II фазы для изучения безопасности и эффективности применения активной клеточной иммунотерапии (DCVAC/PCa) у пациентов, страдающих РПЖ, на различных стадиях заболевания.

Эти и другие положительные результаты клинических исследований I/II фазы, проводимых в Чешской Республике, – клиническая эффективность (увеличение продолжительности жизни) и безопасность (минимальные побочные эффекты) – позволили перейти к планированию масштабного клинического исследования III фазы с последующей регистрацией препарата регулирующими органами.

В начале 2014 г. УС подробнее расскажет о наследии Стейнмана, результатах клинических исследований, перспективах использования клеточных и неклеточных противораковых вакцин, а также о подготовке к клиническим исследованиям в России. **УС**

Материал подготовила Алла Солодова

VIII Конгресс РООУ: мультидисциплинарный подход в международном сообществе онкоурологов

2–4 октября 2013 г. в Москве состоялся ежегодный VIII Конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ). Первый Конгресс РООУ состоялся в 2006 г. и за это время стал одним из самых востребованных мероприятий в области онкологии и урологии. В этом году здесь собрались около 1000 участников из 15 стран: как светила мировой онкоурологии из США и Европы, так и практикующие врачи из регионов России и стран СНГ, посещающие Конгресс уже в течение многих лет.

Конгресс открыл директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, главный онколог РФ, президент Ассоциации онкологов России академик РАН и РАМН, проф. М.И. Давыдов, который отметил, что с каждым годом мероприятие становится все более важным событием для международного профессионального сообщества онкоурологов, о чем свидетельствует широкий интернациональный состав его участников. Мысль о том, что Конгресс является прекрасной площадкой для обмена опытом врачей из разных стран, подтвердил и директор ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России член-корр. РАМН и РАО, главный уролог АН РФ проф. А.Д. Каприн. Также он отметил, что многие российские врачи прошли обучение за рубежом, благодаря чему теперь они обладают ценным опытом и знаниями различных медицинских школ. Они имеют навыки работы с современным оборудованием и могут проводить мастер-классы, что приведет к значительному росту уровня подготовки онкоурологов в регионах.



А.Д. Каприн

Председатель Российского общества урологов, директор Клиники урологии им. Р.М. Фронштейна ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России член-корр. РАМН, проф. Ю.Г. Аляев отметил, что рост онкозаболеваемости заставляет урологов все чаще заниматься онкологией, поэтому проблемы профилактики, диагностики и лечения опухолей заставили объединиться онкологов, урологов и андрологов. Следовательно, мультидисциплинарный подход отныне является ведущим направлением в развитии онкоурологии.

Ключевые проблемы онкоурологии сегодня

На протяжении 3 дней Конгресса главными оставались несколько тем: проблемы



Приветствие М.И. Давыдова

диагностики и выбора тактики лечения рака предстательной железы (РПЖ), способы снижения факторов риска рака мочевого пузыря (РМП), перспективы терапии рака почки (РП). Обсуждение выбранных тем проходило в формате круглых столов, сателлитных симпозиумов. Также удачным нововведением в этом году стали сессии докладов по присланным тезисам, когда возможность выступить и представить результаты своих работ получили очень многие специалисты из различных регионов страны.

Рак предстательной железы: как победить кастрационную резистентность

Одним из главных событий первого дня Конгресса стал обзорный доклад А. Хайденрайха (Германия). Профессор говорил о том, что большое внимание в современном мире уделяется ранней диагностике РПЖ, но это дало совершенно неожиданные плоды. Предлагая внедрение скрининга, исследователи надеялись, что благодаря пристальному контролю над уровнем простатического специфического антигена (ПСА) у всех мужчин старше 40 лет с диагнозом РПЖ можно будет качественно снизить смертность, а также частоту местного прогрессирования и метастатических поражений. Но из-за погрешностей в диагностике 2/3 мужчин с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет получают чрезмерное лечение. Существует различное отношение к данной проблеме в США и Европе. Американская ассоциация не рекомендует использовать скрининг для раннего выявления РПЖ, тогда как Европейская, наоборот, говорит о возможности проведения скрининга с интервалами от 2 до 8 лет в зависимости от результатов анализа в 40–45 лет (если уровень ПСА выше 1 нг/мл при норме в 40 лет 0,6–0,7 нг/мл, то риск умереть от рака в ближайшие 15 лет возрастает от 2 до 10 раз). Чуть позже В.А. Черняев и соавт. (Москва) представили доклад, где рассматривали другие потенциальные биохимические маркеры. Согласно результатам этой работы предоперационные концентрации VEGF, VEGFR-2, VEGFR-3, TGF-β1 в плазме крови потенциально являются перспективными маркерами биохимического рецидива рака простаты после хирургического лечения и нуждаются в дальнейшем изучении.

Также были затронуты перспективы различных вариантов лечения РПЖ.

А. Хайденрайх коснулся, в частности, темы робот-ассистированной радикальной простатэктомии в лечении местно-распространенного РПЖ. К настоящему времени в мире появились довольно крупные серии наблюдений, подтверждающие, что данные технологии имеют большие перспективы.

Е.И. Велиев и соавт. (Москва) впервые озвучили результаты 15-летней безрецидивной и раково-специфической выживаемости после радикальной позадилоной простатэктомии. Представленный российский опыт 15-летнего наблюдения пациентов после РПЭ демонстрирует сравнимые с рядом ранее опубликованных крупных исследований отдаленные онкологические результаты и позволяет говорить об удовлетворительных результатах хирургического лечения в представленной серии.

А.А. Крашенинников и соавт. (Москва) представили работу, в которой говорилось, что расширенная тазовая лимфодиссекция при лимфаденэктомии (ТЛАЭ) повышает диагностическую эффективность лимфодиссекции у больных РПЖ, а стандартная ТЛАЭ ассоциирована с достоверно худшими показателями безрецидивной выживаемости и не рекомендуется у больных РПЖ промежуточного и высокого риска.

В.А. Бирюков и соавт. (Обнинск) осветили вопросы брахитерапии ¹²⁵I под контролем спиральной компьютерной томографии в комбинации с гормонотерапией у пациентов группы промежуточного риска локализованного РПЖ. Было показано, что в результате лечения покрытие предстательной железы 100% терапевтической дозы (145 Гр) составило 97,2%, средний уровень ПСА через 36 мес был 0,29 нг/мл, безрецидивная выживаемость на сроке 36 мес – 93,4%, а осложнения лечения III степени получили лишь 6,6% пациентов.

А.А. Обухов и соавт. (Москва) оценили эффективность высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (ВИФУ) посредством гистосканирования. Полученные результаты позволяют утверждать, что выявляемость рецидива рака простаты в общей группе пациентов, перенесших ВИФУ-абляцию, выросла с 24% без использования гистосканирования до 32% с использованием данных гистосканирования.

На протяжении всего Конгресса большое внимание уделялось гормональному лечению РПЖ. Обсуждались вопросы преимущества антагонистов рецепторов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) Дегареликса над агонистами: связано это в первую очередь с тем, что при применении антагониста резко снижается выработка лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, что приводит к падению уровня тестостерона, отсутствует эффект «вспышки» (первоначальный подъем уровня тестостерона). Также на фоне применения антагонистов значительно быстрее происходит снижение уровня ПСА, достоверно быстрее и более стойко снижается концентрация маркера без



Ю.Г. Аляев

необходимости дополнительного назначения антиандрогенов. Было доказано, что пациенты, получающие Дегареликс, имеют меньше осложнений со стороны костной системы, меньший риск появления переломов во время лечения, имеется более низкая вероятность развития инфекционных заболеваний, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленных развитием метаболического синдрома.

В течение последнего времени особенно заметен прогресс в выборе методов терапии при кастрационно-рефрактерном РПЖ (КРРПЖ), поскольку появились новые лекарственные агенты – абиратерона ацетат, энзалутамид, кабазитаксел, что делает возможным предложить каждому пациенту наиболее подходящий для него вариант лечения. Совсем недавно в России был одобрен к применению препарат Зитига, который отныне можно использовать совместно с андрогенной депривационной терапией для лечения пациентов с метастатическим КРРПЖ до начала химиотерапии (ХТ).

Важное место занимал вопрос интермиттирующей гормональной терапии (ИГТ) и ее преимуществ. Говорилось, что ИГТ позволяет добиться более низких темпов развития резистентности к лечению, снизить стоимость терапии, в том числе за счет снижения числа осложнений. Но не стоит забывать, что на эффективность ИГТ влияют первоначальный уровень маркера, уровень его минимального значения (надира), который достигается в результате проведения индукционного курса, и уровень ПСА, при котором возобновлялась терапия.

Рак мочевого пузыря: куда ведет химиотерапия

Обсуждение проблем РМП началось с того, что М. Браузи (Италия) представил публике свой обзор «Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря» (НМИРМП). На сегодняшний день известно, что около 60% всех случаев РМП связаны с курением или воздействием профессиональных вредностей, которые служат главными причинами его широкого распространения. В связи с этим М. Браузи озвучил уже многократно звучавший на форуме тезис о мультидисциплинарном подходе:

Окончание на стр. 7 ▶

VIII Конгресс РООУ: мультидисциплинарный подход в международном сообществе онкоурологов

◀ Окончание, начало на стр. 6

данная проблема должна касаться не только урологов, но и врачей общей практики, покинуть пределы международных сообществ онкологов-урологов и выйти на доступный для пациентов уровень.

Далее были затронуты возможности современной диагностики НМИРМП, в частности преимущества и минусы фотодинамической диагностики, эндоскопии с использованием узкопольной оптики и конфокальной оптической биопсии.

А.В. Сидорин и соавт. (Обнинск) предложили характеристику первично-множественного НМИРМП. Первичная мультифокальность РМП является фактором неблагоприятного прогноза, связана с низкой безрецидивной выживаемостью и коротким безрецидивным периодом. Первично множественные опухоли характеризуются экспрессией СК20 и HER-2/неу, p53 и коэкспрессией 3 маркеров, указывающих на неблагоприятный прогноз.

Что касается лечения НМИРМП, М. Браузи предложил слушателям анализ сравнения внутрипузырной ХТ и терапии БЦЖ и был сделан вывод, что последняя имеет большую эффективность для пациентов средней группы риска.

Р. Гринберг первым коснулся проблем лечения мышечно-инвазивного РМП (МИРМП) и сказал, что сам он предпочитает выполнять радикальную цистэктомию, а попытки провести органосохраняющее лечение путем сочетания ХТ и лучевой терапии оправданы при работе с пациентами пожилого возраста, хотя в США все более и более возрастает интерес к проведению неoadъювантной ХТ.

Доктор А.Г. Жегалик и соавт. (Беларусь) оценили влияние состояния регионарных лимфоузлов на скорректированную выживаемость больных МИРМП с высоким риском прогрессирования. Основным фактором прогноза у больных РМП с высоким риском прогрессирования после радикальной цистэктомии было признано метастатическое поражение лимфатических узлов. При этом поражение менее 4 лимфоузлов или плотность поражения менее 10 % существенно не ухудшают прогноз, в то время как неблагоприятными признаками являются поражение 4 и более лимфоузлов либо плотность поражения ≥ 10 %.

Д.А. Тимофеев и соавт. (Санкт-Петербург) предложили обоснование внутриартериальной ХТ больных МИРМП, которая характеризуется более низкой гастроинтестинальной и гематологической токсичностью по шкале NCIC-CTC, а проведение системно-регионарной ХТ по схеме гемцитабин и цисплатин в составе комбинированного лечения позволяет добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов. Удовлетворительные результаты достигаются при использовании системной регионарной ХТ гемцитабином и цисплатином, позволяющей добиться 3-летней выживаемости и низкой токсичности.

Детальный и очень ценный с практической точки зрения доклад представил проф.



И.П. Костюк (Санкт-Петербург). В нем шла речь о классификационных признаках степени поражения мочевого пузыря при местно-распространенных опухолях малого таза (МРОМТ), а также о возможностях улучшения результатов хирургического лечения МРОМТ, в первую очередь, сопровождающихся поражением мочевого пузыря. Актуальность данной проблемы обусловлена рядом факторов, ведущим из которых является рост частоты развития новообразований тазовой локализации.

На круглом столе «Технические аспекты радикальной цистэктомии» рассматривались различные формы терапии и развитие осложнений, возникающих при РМП. А.В. Сергеев и соавт. (Санкт-Петербург) подготовили доклад «Камни резервуара и верхних мочевых путей у больных после цистэктомии и деривации мочи». Использование современных рассасывающихся шовных материалов для формирования неоцистиса существенно снижает вероятность камнеобразования в послеоперационном периоде. При удалении конкрементов верхних мочевыводящих путей у таких больных предпочтительнее использовать антеградный доступ, а при удалении камней неоцистиса – открытый или трансуретральный доступ.

Рак почки: биопсия не оказывает влияния на тактику дальнейшего лечения

Серию обзоров по РП открыл доклад А. Кутикова (США). Профессор призвал коллег к критичному отношению к биопсии опухоли почки, поскольку в подавляющем большинстве случаев выполнение данной инвазивной манипуляции не оказывает влияния на тактику дальнейшего лечения. По мнению А. Кутикова, биопсию опухоли почки стоит брать для верификации диагноза, если планируется лекарственное лечение при диссеминированных формах заболевания, или в сложных ситуациях, когда диагноз почечно-клеточного рака подвергается сомнению.

На данный момент таргетная терапия считается современным стандартом лекарственного лечения распространенного РП. В арсенале клиницистов присутствуют

7 препаратов с доказанной эффективностью. Основная цель лекарственного лечения при диссеминированном почечно-клеточном раке – добиться максимальной выживаемости при удовлетворительном качестве жизни. При этом важно соблюдать правильную последовательность и адекватные дозы с учетом спектра сопутствующих заболеваний и своевременного выявления и коррекции нежелательных явлений.

Вопросы факторов прогноза эффективности таргетной терапии у больных РП были затронуты проф. Б.Я. Алексеевым (Москва). В частности, на ее эффективность по уровню объективного ответа влияют наличие нефрэктомии в анамнезе, повышенный уровень нейтрофилов и щелочной фосфатазы.

Чуть позже В.А. Черняев (Москва) дал критическую оценку возможности отсроченного лечения малых опухолей почек. Согласно данным литературы, 10–20 % малых опухолей почки имеют доброкачественный характер, они медленно растут (2–3 мм в год), и существует предположение, что отсрочка операции не увеличивает онкологического риска. Однако в то же время до 30 % малых опухолей почки могут относиться к группе высокого риска (pT3a ± grade 3–4), в связи с чем отсрочка терапии может привести к появлению отдаленных метастазов. Идеальными кандидатами для отсроченного лечения являются пожилые пациенты (старше 70 лет), поскольку в течение 5 лет после операции по поводу РП 30 % из них погибают от других причин.

В рамках обсуждения возможностей хирургического лечения РП проф. А. Кутиков (США) продемонстрировал, что согласно последним данным при выполнении резекции почки на частоту развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде влияет не столько время ишемии (почка способна переносить до 30–60 мин ишемии), сколько количество утраченной паренхимы почки.

Интересная работа была представлена группой ученых из Украины в составе Д.В. Щукина и соавт., которые занимались исследованием причин кровотечений из просвета нижней полой вены (НПВ) во время выполнения венокаватромбэктомии. Выводы показали, что часто встречаются верхние

поясничные вены, которые могут попасть в область васкулярной изоляции тромба при наложении нижнего зажима на НПВ на уровне 10,0 мм ниже устьев почечных вен. Учитывая, что средние размеры этих сосудов составляют более 4,0 мм, можно предположить, что именно они являются основными источниками кровотечений при удалении опухолевых тромбов НПВ.

Д.Г. Пасечник и соавт. (Ростов-на-Дону) представили работу «Влияние на выживаемость неопухолевой патологии почек». Поскольку у 8,3 % пациентов на момент выявления РП имеется развитие конечной стадии хронической болезни почек (ХБП) и почечной недостаточности, а у 18,7 % пациентов через год после нефрэктомии также отмечено значительное снижение скорости клубочковой фильтрации (повреждение почечной функции ассоциируется с ремоделированием артерий почек, гломерулосклерозом, фиброзом интерстиция), то докладчики настоятельно рекомендуют проводить совместное наблюдение пациентов с РП урологом и нефрологом, применять нефропротективную терапию, разработать новые методические подходы к оценке прогноза качества жизни и выживаемости у пациентов с почечно-клеточным раком с учетом риска развития ХБП, начать поиск молекулярно-генетических маркеров риска развития ХБП у больных РП и учитывать нефрологические осложнения таргетной терапии.



В.Б. Матвеев

Заключение

Завершился ежегодный VIII Конгресс РООУ выборной сессией, где президентом на новый срок переизбран проф. В.Б. Матвеев, а в правление вошли 9 новых членов – врачи-онкоурологи, которые вносят активный вклад в развитие РООУ.

Злокачественные новообразования, к сожалению, по-прежнему остаются одной из главных причин смертности в РФ. Подход к их лечению многогранен, поэтому специалистам необходимо перенимать опыт коллег, в том числе из смежных специальностей, и получать новую объективную информацию. Профессиональные мероприятия для врачей, предлагающие мультидисциплинарный подход, как состоявшийся Конгресс, дают такую возможность. **УС**

Материал подготовила **София Хакимова**

Объявлены победители Премии

Объявлены победители Премии в области онкоурологии, впервые учрежденной Российским обществом онкологов (РООУ) для молодых российских специалистов, занимающихся диагностикой и лечением рака предстательной железы. Премия была организована при поддержке международной биофармацевтической компании «АстраЗенека». Торжественная церемония награждения прошла в гостинице «Космос» в рамках открытия VIII Конгресса РООУ, в присутствии международных и российских экспертов в области онкоурологии.

Премия направлена на поддержку и развитие талантливых молодых специалистов. Это полностью соответствует целям РООУ, которое считает внедрение лучших достижений в широкую практику и содействие профессиональному развитию российских ученых и врачей важной составляющей своей миссии.

В этом году премия посвящена проблемам диагностики и лечения рака предстательной

железы, который является социально значимым онкологическим заболеванием в связи с его крайне высокой распространенностью. В подобных условиях реализация инициатив, направленных на повышение знаний врачей и ученых в области диагностики и лечения этого серьезного заболевания, приобретает особую важность.

Победителем номинации **«Наиболее интересная оригинальная научная работа»** стала Наталья Андреевна Винарова, аспирант проф. Л.А. Синяковой, с исследованием «Взаимосвязь инфекции *Mycoplasma hominis* с карциномой простаты». Работа выполнена на базе ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также онкоинститутов США.

Наталья Винарова получит право публикации своей работы в журнале «Онкоурология» и возможность пройти обучающий курс по онкоурологии в одной из европейских клиник. «Для молодого специалиста участие в таком конкурсе – это прекрасный шанс поделиться результатами своих исследований с научным и медицинским сообществом, получить комментарии ведущих российских экспертов в области онкоурологии, – комментирует Наталья. – Отдельную благодарность хочу выразить за возможность обучения в европейской клинике, ведь любой ученый стремится быть в курсе передовых международных практик, чтобы потом внедрять их в свою ежедневную работу.

Лучшей в номинации **«Наиболее интересный клинический случай»** стала Юлия Олеговна Любарская, к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней Нижегородской государственной медицинской академии. Ее работа «Цистэктомия и длительная гормональная терапия в интермиттирующем режиме у пациента с местным рецидивом



М.И. Давыдов вручает Премию Юлии Любарской

рака предстательной железы после радикальной простатэктомии» будет также опубликована в журнале «Онкоурология», а сама Юлия Олеговна в качестве победителя получит возможность принять участие в Конгрессе Европейской ассоциации урологов в Стокгольме в 2014 г.

«Мечтала стать хирургом и после института выбрала узкую специализацию по урологии. Работать на стыке онкологии и урологии интереснее вдвойне, это очень перспективное направление», – делится Юлия.

Михаил Иванович Давыдов – главный онколог РФ, академик РАН и РАМН, директор

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, президент Ассоциации онкологов России и Всеволод Борисович Матвеев – д.м.н., проф., президент РООУ, торжественно поздравили и вручили дипломы победителям.

В течение многих лет компания «АстраЗенека» выступает партнером образовательных мероприятий РООУ. Поддержка таких проектов для компании является хорошей возможностью внести свой вклад в профессиональное развитие молодых перспективных российских ученых, специализирующихся в области онкоурологии. **УС**



Победитель Премии – Наталья Винарова

МОНУРАЛ®

ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ

Рекомендован как препарат первой линии для лечения цистита Российскими национальными рекомендациями, GL EAU, GL IDSA

- Пиковая концентрация Монурала в моче в 440 раз выше уровня МПК для E. Coli
- Самая высокая чувствительность к E Coli в России, США и странах ЕС (ARESC, ДАРМИС)
- Высокая клиническая эффективность благодаря 100% комплаенсу
- Одобрен FDA для применения у детей и беременных
- 1 доза 3 г на курс лечения при терапии острого цистита
- 1 доза 3 г каждые 10 дней, курс 3 месяца – при терапии рецидивирующего цистита



ООО «Замбон Фарма»
119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел.: (495) 933-38-30 (32), факс: 933-38-31

Реклама РУ №ФСЗ 2008/02844

Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака



Игорь Георгиевич Русаков

Д.м.н., проф., зам. главного врача по онкологии ГКБ № 57

igorrusakov@mail.ru

На последнем Конгрессе Российского общества онкоурологов (РООУ) особое внимание уделялось возможностям лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Наш корреспондент беседует о медикаментозной терапии данной опухоли с вице-президентом РООУ, д.м.н., проф., заместителем директора по онкологии ГКБ № 57 г. Москвы Игорем Георгиевичем Русаковым.

– Чем обусловлено повышенное внимание к КРРПЖ?

– В нашей стране более половины из 28 000 выявляемых в год больных имеют уже III или IV стадии рака предстательной железы (РПЖ). Таким пациентам требуется мультимодальное лечение, а поскольку эта опухоль является самой зависимой от гормонального статуса больного, то и гормональная терапия (ГТ) является неизменным атрибутом ее лечения.

– Какие новые препараты появились для лечения КРРПЖ?

– Появились новые линии в ГТ и цитостатической терапии КРРПЖ, позволяющие определить опухоль как хроническое заболевание и, соответственно, увеличить продолжительность и качество жизни больного. В настоящее время мы заканчиваем очередную протокольную работу по оценке отечественного препарата бусерелин-депо. Предварительные данные показывают, что его применение позволяет достичь кастрационного уровня тестостерона в крови у всех больных в заданные сроки.

Неизменным атрибутом лечения является применение бисфосфонатов, уменьшающих вероятность костных осложнений и снижающих интенсивность болевого синдрома. Из всех препаратов этого класса для РПЖ показана эффективность только препаратов на основе золедроновой кислоты. В последнее время мы чаще используем препарат резорба, обладающий высокой эффективностью и не вызывающий практически никаких осложнений.

– Известно, что онкоурологи начали использовать аналоги соматостатина (АС), широко применяемые при лечении нейроэндокринных опухолей.

– Да, существует еще один, непохожий на другие, способ лечения с использованием АС. Большая роль в возникновении кастрационной рефрактерности принадлежит некоторым белковым структурам, являющимся «факторами выживания опухолевых клеток», – это трансформирующий и особенно инсулиноподобный факторы роста. АС способствуют снижению активности ростовых факторов, замедляя таким образом темпы роста опухоли, в том числе блокируют выработку необходимого для жизнедеятельности злокачественных клеток тестостерона. Это подчеркивает необходимость продолжения ГТ (например, бусерелином) при использовании АС. Назначение АС уменьшает синтез инсулиноподобного фактора роста в печени, а дополнительное назначение дексаметазона уменьшает его биодоступность в метастатические очаги.

– Есть ли клиническое подтверждение данной теории?

– Мы в МНИОИ им П.А. Герцена совместно с НИИ урологии и НИИ рентгенодиагностики провели исследование по оценке эффективности отечественного АС – октреотида-депо – при КРРПЖ и получили положительный эффект как у больных с только что зарегистрированной кастрационной рефрактерностью, так и у тех, кому после этого проводили курсы химиотерапии доцетакселом.

Следует отметить, что после регистрации прекращения эффекта от применения октреотида-депо у врача есть возможность использовать дополнительные варианты ГТ и цитотоксической терапии, что позволяет

значительно улучшить качество лечения этой ранее признаваемой безнадежной группы больных. **УС**

Материал подготовила **Ольга Симановская**

№1* *Первый российский аналог соматостатина

Октреотид-депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы¹

Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

60%*	снижение уровня ПСА ²
88%*	отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес. ²
80%*	уменьшение или отсутствие болевого синдрома ²
85%*	объективный положительный ответ на лечение ¹

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

* – *Численность пациентов.
1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Дубровинская, Р.А. Габриков, С.В. Фастовский, В.Г. Устиновский, Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедбиотехнологий, Новая медицинская технология: «Октреотид-депо в комбинации с дексаметазоном в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы», Москва, 2009.
2. И.Г. Русаков, А.А. Григорьев «Сравнительное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Урологическая онкология» 2, 33 №4, 2012.
Д.И. Гинко, С.А. Варюков «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы: Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет: Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рошинский проезд, 8
Тел:(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

Новости

Дутастерид статистически значительно снижает частоту клинического прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы у бессимптомных мужчин

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) часто вызывает симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ) у пожилых мужчин. Прогрессирование ДГПЖ включает ухудшение СНМ, острую задержку мочи и необходимость выполнения операции. Но в крупные исследования по лечению ДГПЖ (MTPS и ComBAT) не включали пациентов с небольшими симптомами (показатель Международного индекса простатических симптомов (IPSS) < 8–12 баллов). Хотя бессимптомным мужчинам с небольшим объемом простаты не требуется лечение, в практике нередко встречаются пациенты с увеличенной предстательной железой, но минимальной симптоматикой. Риск клинического прогрессирования

и эффективность превентивной терапии у них неизвестны. REDUCE – это крупное проспективное рандомизированное исследование, в котором исходно определяли объем простаты и СНМ и включали в него мужчин с минимальной или отсутствием симптоматики. Пол Торен (Paul Toren) из Университета Торонто (Канада) использовал с коллегами базу данных REDUCE, чтобы определить роль ингибиторов 5-альфа-редуктазы в лечении бессимптомных пациентов с увеличенной простатой.

Проведен дополнительный анализ 4-летнего двойного слепого исследования REDUCE, включавшего 1617 мужчин с объемом простаты > 40 см³ и показателем IPSS < 8 баллов. Мужчин рандомизировали в группу

0,5 мг дутастерида в день и группу плацебо. Из исследования исключались испытуемые, получавшие препараты для лечения ДГПЖ. Сравнялся риск клинического прогрессирования ДГПЖ через 4 года (риск определялся как увеличение показателя шкалы IPSS на 4 балла, острая задержка мочи, инфекция мочевых путей или операция по поводу ДГПЖ).

В группу дутастерида включены 792 пациента, в группу плацебо – 825. У 464 (29 %) мужчин развилось прогрессирование ДГПЖ, из них у 297 (36 %) в группе плацебо и у 167 (21 %) в группе дутастерида. Относительное снижение риска составило 41 %, абсолютное – 15 %. Среди пациентов с острой задержкой мочи или операцией

по поводу ДГПЖ абсолютное снижение риска в группе дутастерида составило 6,0 и 3,8 % соответственно. Многофакторный регрессионный анализ с поправкой на различные факторы показал статистически значимое снижение клинического прогрессирования ДГПЖ на фоне дутастерида, относительный риск = 0,47. Анализ времени до первого явления показал относительный риск = 0,673 у мужчин, получавших дутастерид. Наиболее частые нежелательные явления отмечены со стороны сексуальной функции с частотой, аналогичной опубликованным данным. **УС**

Информация предоставлена порталом Проуро.рф.

Первая конференция АМУР: будущее наступает сегодня

Это масштабное мероприятие, где молодые урологи делились опытом применения инновационных технологий в области малоинвазивных методов лечения, что на сегодня является главным трендом мировой хирургии ("Lifestyle Medicine" (методы с сохранением качества жизни)). Такой подход особо актуален при купировании симптомов нижних мочевых путей (СНМП) в лечении заболеваний простаты, онкологической патологии. За ходом конференции наблюдали корреспонденты газеты «Урология сегодня».

Уникальная дискуссионная площадка

17–18 октября в Москве состоялась международная научно-практическая конференция «Будущее урологии». Это первое мероприятие Ассоциации молодых урологов России (АМУР) подобного уровня, осуществленное при поддержке ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, кафедр хирургии и онкологии ФГБОУ ВПО РУДН, кафедры урологии факультета усовершенствования врачей ФМБА и Российского общества эндоурологов.

В конференции приняли участие крупные ученые из России, Европы и США, специалисты с мировым именем, а также молодые урологи и представители общественных организаций. Данное мероприятие позволило укрепить коммуникации между врачами, обсудить мировые тенденции в урологии, поддержать научные исследования, обучение на национальном и международном уровнях, поделиться опытом практической деятельности.

Конференцию открыл директор ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России член-корр. РАМН, проф. К.В. Лядов. Он пожелал участникам плодотворной работы и дальнейших успехов в профессиональной деятельности. С приветственным словом выступили директор Университетской клиники Регенсбурга В.Ф. Виланд и председатель Российского общества эндоурологов А.Г. Мартов. Председатель Международной ассоциации молодых урологов Е. Хьюри поделился задачами и целями своей организации и выразил уверенность, что АМУР станет ее достойным партнером.

Интеграция современных технологий в российскую действительность: старт дан

Данная конференция задумывалась организаторами как место встречи молодых урологов, единомышленников, которые подходят к пику своей карьеры и могут поделиться своими научными достижениями в самых разных областях урологии и даже на стыке дисциплин; передать опыт практического использования наиболее современных методов лечения, передовых технологий, способствуя переходу на качественно иной уровень медицины. Акцент делался на личные ноу-хау урологов (продвижение их "tips and tricks"), поэтому доклады были ограничены по времени, в них отсутствовали экскурсы в историю, освещение базовых теоретических аспектов, основ нозологий, классификаций, общеизвестных принципов и подходов.

На сегодня основной тренд в хирургии, включая урологию (как в России, так и во всем мире), – внедрение малоинвазив-

ных методов лечения, что значительно ускоряет процесс реабилитации (уже на 2–3-й день пациенты уходят домой, при открытом способе вмешательства требуется не менее 10 дней), уменьшает риск осложнений, дает возможность сохранить потенцию, положительно влияет на удержание мочи и т. д. Такие методы называют "Lifestyle Medicine" (методы с сохранением качества жизни). К ним относятся нейромодуляция, лапароскопические технологии, вапоризация, криодеструкция, применение ботулинического токсина. Они высокоэффективны в лечении заболеваний простаты, мочекаменной болезни, онкологической патологии, СНМП.

Одним из наиболее актуальных вопросов является купирование СНМП, которые являются проявлением многих заболеваний, включая новообразования простаты, и требуют методов "Lifestyle Medicine".

Заболевания простаты: в будущее с оптимизмом

Концепцию щадящего лечения в своем докладе «Лапароскопическая радикальная простатэктомия, опыт первых 100 операций» изложил И.И. Абдуллин. Приведенные им данные (этот опыт для России уникален) свидетельствуют об отсутствии разницы по онкологическим и функциональным результатам между лапароскопической радикальной простатэктомией и робот-ассистированной лапароскопической простатэктомией. Использование водоструйной диссекции позволяет сохранить половую функцию и нормальную работу мочевого пузыря.

По словам А.В. Говорова, опыт первых 100 операций по криоабляции предстательной железы говорит о перспективности метода в лечении онкопатологий, отсутствии серьезных интра- и послеоперационных осложнений.

Доктор Ч.А. Салчак показала, что адьювантная лучевая терапия (АЛТ) онкоурологических заболеваний снижает риск локального рецидива на 31 % и увеличивает безрецидивную и общую выживаемость на 90 %. Будущее АЛТ она видит в использовании методики RapidArc.

Таким образом, вышеуказанные подходы к лечению позволяют повысить качество жизни пациентов, что дает им возможность с уверенностью смотреть в будущее.

Мочекаменная болезнь: обойтись без хирургии

Возможностям комбинированной фитотерапии при лечении мочекаменной болезни посвятил работу д.м.н. С.К. Яровой. По его данным, фитопрепарат Роватинекс, обладающий комплексным антимикробным, спазмолитическим, противовоспалительным, диуретическим и улучшающим кровоток действием, эффективен при лечении конкрементов мочеточника, имеющих тенденцию к самостоятельному отхождению (после ударно-волновой и контактной литотрипсии, лечения хронического обструктивного пиелонефрита, мочекаменной болезни у детей старше 6 лет и при длительном стентировании мочеточника).

В докладе А. Ротова прозвучало, что дистанционная литотрипсия в амбулаторных условиях является эффективным и безопасным методом с высокой комплаентностью.

Гиперактивный мочевой пузырь: забыть о недуге и жить счастливо

В число причин развития СНМП входит диагноз «гиперактивный мочевой пузырь» (ГАМП). Данная патология широко распространена (в среднем до 50 % среди мужчин и столько же – у женщин). Возникновению детрузорной гиперактивности способствует доброкачественная гиперплазия предстательной железы, инфекции, миогенные нарушения, гипогонадизм, неврологические повреждения, приводящие к утрате контроля над накопительной способностью мочевого пузыря со стороны центральной нервной системы.

Говоря о ГАМП и применении ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа, М.Н. Коршунов отметил, что данная патология приводит к снижению качества жизни пациента и сексуальной дисфункции, с возрастом тяжесть симптоматики усиливается. Препаратами выбора, как правило, являются М-холиноблокаторы, но они имеют множество побочных эффектов, и возникает необходимость поиска альтернативной терапии.

Ингибиторы ФДЭ применяются как препараты 1-й линии в лечении эректильной дисфункции, однако последние исследования показывают их высокую эффективность при ГАМП. Так, блокирование фермента ФДЭ 5-го типа способствует увеличению концентрации циклического гуанозинмонофосфата,

что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и коррекции детрузорной гиперактивности.

В развитие дискуссии Е.С. Коршунова изложила опыт применения ботулинического токсина для лечения ГАМП у пациентов с болезнью Паркинсона. Она подчеркнула, что детрузорная гиперактивность среди пациентов с паркинсонизмом распространена до 70 %. Применение М-холиноблокаторов усугубляет проявления болезни.

Согласно научным данным, применение ботулинического токсина является наиболее оправданным. Его молекула, попадая в пресинаптическую мембрану, с помощью эндоцитоза проникает в цитозоль и отделившейся легкой цепью блокирует синапсомный белок SNAP-25, что, в свою очередь, препятствует выработке ацетилхолина. Но эффект временный, так как через 3–6 мес синапс восстанавливается и мышца снова обретает способность к сокращению. Согласно проведенным исследованиям, введение ботулинического токсина в детрузор в количестве 200 Ед (по международным стандартам) доказало свою эффективность и безопасность. Так, по истечении 1 мес наблюдалось достоверное увеличение цистометрической емкости на 201 %, амплитуда спонтанных сокращений уменьшилась на 75 %, число микций – на 49 %, urgency – на 93 %; улучшилось качество жизни пациентов. Практически

Окончание на стр. 11 ►

The ROWA Group **РОВАТИНЕКС**

Выводит песок и мелкие конкременты при мочекаменной болезни за счет спазмолитического, диуретического, противовоспалительного и противомикробного действия натуральных терпенов

Доказанный литокинетический эффект
При уrolитиазе Роватинекс увеличивает долю пациентов с полным освобождением от камней в 2,8 раза*

Терапия	Выход камней (%)
Традиционная терапия	24%
Терапия + Роватинекс	67%

*Н.К. Дзеранов, А.В. Сивков и соавт. "Результаты применения препарата Роватинекс у больных уrolитиазом". Журнал "Экспериментальная и клиническая урология" (№4' 2011)

Роватинекс назначается взрослым и детям с 6 лет

Фитопрепарат с литолитическим, спазмолитическим, антибактериальным и диуретическим действием. Капсулы кишечнорастворимые сферические желатиновые, желтого цвета. Содержание в одной капсуле: анетол (4 мг), борнеол (10 мг), камфен (15 мг), альфа-бета-пинен (31 мг), фенхон (4 мг), цинеол (3 мг). Вспомогательные вещества: масло оливковое.

Показания к применению препарата Роватинекс:

- мочекаменная болезнь (нефролитиаз, уrolитиаз)
- профилактика образования камней в почках и мочевыводящих путях

Подробнее на www.rowatinek.ru

Производитель: Рова Фармасьютикалс Лтд, Ирландия
Официальный дистрибьютор - ЗАО "Мединторг"
+7 (495) 921-25-15 | www.medintorg.ru

МЕДИНТОРГ
акционерное общество

Первая конференция АМУР: будущее наступает сегодня

◀ Окончание, начало на стр. 10

не отмечалось каких-либо значимых побочных эффектов и осложнений.

Авторы отметили, что в списке противопоказаний – «дрожательная» форма болезни Паркинсона и развернутые ее стадии (IV и V).

Как уже упоминалось, в возникновении детрузорной гиперактивности большую роль играют неврологические повреждения. Р.В. Салюков изложил основные принципы оказания специализированной урологической помощи пациентам с травмой спинного мозга. Он отметил, что следует использовать наиболее современный термин «нейрогенная дисфункция мочеиспускания» (в отличие от «нейрогенного мочевого пузыря»), когда речь идет о нарушениях иннервации детрузора и наружного сфинктера уретры.

По словам докладчика, представляется важным правильно выбрать метод отведения мочи. Оптимальный вариант – протезирование утраченной эвакуаторной функции мочевого пузыря (что декларируется Европейской ассоциацией урологов). Показания к оперативному вмешательству: отсутствие эффекта от консервативной терапии, приводящее к неудовлетворительной степени компенсации дисфункции мочеиспускания; развитие вторичных анатомо-функциональных изменений мочевыделительной системы; наличие осложнений основного заболевания; ухудшение качества жизни и риск наступления инвалидности.

Продолжая тему нейрогенных расстройств мочеиспускания и ГАМП, Г.Р. Касян рассмотрел возможность применения наиболее эффективного в данной ситуации селективного М-холинолитика солифенацина. Специалист подчеркнул, что у пациентов мужского пола, резистентных к лечению холинолитиками, показано комбинированное лечение солифенацином в сочетании с α_1 -адреноблокатором тамсулозием. Как показали недавние исследования, частично

проведенные в России, наиболее эффективная доза солифенацина – 6 мг, а ее повышение до 20 мг не увеличивает эффективности лечения.

Доктор П. Рейблат (США) поделилась опытом ведения в своей клинике больных с ГАМП, резистентным к лекарственной терапии. Таких пациентов в США более 34 млн, и на их лечение тратится более 68 млрд долларов в год. Современные методы хирургического лечения включают цистопластику (применяется крайне редко), стимуляцию тиббиального нерва, имплантационную стимуляцию сакральных нервов, терапию ботулиническим токсином.

Чрескожная стимуляция тиббиального нерва проводится в течение 12 нед, затем на протяжении 30 мес пациент приходит в клинику, когда посчитает нужным (в среднем 1 раз в месяц) – при ухудшении своего состояния. Он ведет дневник с фиксацией симптомов, частоты мочеиспусканий, оценки качества жизни и т. д. Такой подход экономически наиболее оправдан, достаточно эффективен, побочные эффекты отсутствуют.

Имплантационная стимуляция сакральных нервов проводится в 2 этапа (сначала проба, затем имплантация), эффективность достигает 70%. При условии, что имплантация электростимулятора прошла грамотно, анатомически без ошибок, перепрограммирование не требуется, пациент полностью «забывает» о своей болезни на 5–7 лет (пока работает элемент питания); при болезни Паркинсона на 3–4 года, в силу особенностей течения и прогрессирования основного заболевания. Недостаток этого метода – дороговизна.

Введение ботулинического токсина в количестве 100 Ед на начальном этапе обходится дешевле, при этом оно достаточно эффективно. Однако пациент вынужден посещать клинику каждые 6 мес, проводить цистоскопию, делать анализ мочи, что

в конечном итоге оказывается дороже имплантационной стимуляции сакрального нерва. Вместе с тем наблюдаются некоторые побочные эффекты при внутривезикулярных инъекциях ботулинического токсина, например удержание мочи (до 250 мл – ничего не предпринимают; если пациент предъявляет жалобы – проводят катетеризацию); в 15–20% случаев отмечаются инфекции мочевых путей (проводится терапия антибиотиками: 3 дня до и 2 дня после катетеризации).

Тему «Lifestyle Medicine» развила Е.П. Рожневская, описав новые подходы к восстановительному лечению пациента с ГАМП нейрогенного типа. Она сравнила комплексную терапию электроимпульсной стимуляцией мочевого пузыря током 15–10 мА (через ректальный датчик у мужчин и вагинальный – у женщин) и введением ботулинического токсина в детрузор (200 Ед) и в наружный сфинктер уретры (50–100 Ед) с монотерапией ботулотоксином. И доказала максимальную эффективность первого, сочетанного, метода.

Немалую роль в развитии детрузорной гиперактивности и СНМП могут играть инфекционные агенты. Говоря о методах быстрой верификации микроорганизмов у пациентов урологического профиля, Г.И. Тищенко (Барнаул) отметила, что по ее данным, дислайды Uricult Trio дают возможность определить возбудителя по истечении первых суток.

С.В. Попов рассказал о профилактике катетер-ассоциированных инфекций мочевых путей у больных, перенесших инсульт. В России регистрируется более 400 тыс. инсультов в год, при этом инфекции мочевых путей входят в число наиболее часто встречающихся осложнений (до четверти всех случаев).

Меры профилактики включают применение антимикробных препаратов, катетеризацию мочевого пузыря строго по показаниям, интермиттирующую катетеризацию

(на сегодня это «золотой стандарт» лечения, введение до 6 раз в день), модификацию биоматериалов уретральных катетеров (гидрофильные варианты), использование кондомных дренажей без задержки мочи у мужчин. Докладчик выделил основные группы используемых антимикробных препаратов (согласно российским рекомендациям 2013 г.): фторхинолоны, защищенные аминопенициллины, цефалоспорины 2–3-го поколения, аминогликозиды.

Проф. С.Ю. Калининченко поделилась интересным взглядом на коррекцию СНМП у мужчин, страдающих гипогонадизмом, путем нормализации уровня мужского полового гормона в крови.

Идея «Lifestyle Medicine» нашла свое отражение в имплантации мочеоточникового стента Memokath. Последний может использоваться у пациентов с некурабельной обструкцией мочеоточников, однако он не подходит в случае функционального стеноза и наличия рисков образования камней.

Был рассмотрен вариант имплантации стента у молодой девушки после множества пластических операций. У нее происходила постепенная гибель почки, отмечались рецидивы стриктуры мочеоточника. Задача данной операции – избавить пациента от нефростомы и спасти функционирующую часть почки. Операция проведена успешно.

Резюмируя вышесказанное, мы видим, что вектор развития хирургии в урологии (как в России, так и в других развитых странах) направлен в сторону малоинвазивных методов лечения, сберегающих практик и безоперационных концепций. Такие современные и перспективные подходы, повышающие качество жизни пациента, доказывают свою эффективность и безопасность, а внедрение новых технологий выводит отечественную медицину на мировой уровень. **УС**

Материал подготовил **Андрей Трофименко**

Молодые урологи России о новом поколении опинион-лидеров



Искандер Ильфакевич Абдуллин

К.м.н., врач-уролог,
Президент Ассоциации
молодых урологов
России (АМУР)
iskanderabdullin@gmail.com

Об Ассоциации молодых урологов России (АМУР), ее целях и перспективах рассказывает президент АМУР врач-уролог, к.м.н. Искандер Абдуллин.

– **Сколько времени существует АМУР?**
– Наша организация фактически родилась год назад, а юридическое оформление завершилось в мае. Зарегистрировано уже порядка 200 членов. Условием членства

является специальность «урология» и возраст до 45 лет.

– **Каковы цели АМУР?**

– Мы хотим объединить специалистов, которые профессионально связаны с урологией представителей различных научных школ в этой области медицины. Мы стремимся к широким взаимодействиям с коллегами как внутри страны, так и на международном уровне. Наша главная цель – развитие отечественной урологии, как составной части российского здравоохранения и науки. Мы также выступаем за интеграцию российской урологии в международное медицинское сообщество, чтобы каждый российский врач понимал врача из США или Вьетнама.

– **Молодежные профессиональные организации врачей – это мировой тренд?**

– Несомненно. К примеру, уже примерно в 70 странах есть молодежные организации урологов. Существуют молодежные подразделения в Европейской и Международной ассоциациях урологов.

– **Каковы ваши ближайшие планы?**

– Участие в юго-восточном саммите Европейской ассоциации урологов (он пройдет в конце октября в Греции), а также в XIII Конгрессе Российского общества урологов (РОУ), который состоится в Москве 6–8 ноября. Члены АМУР примут участие в мастер-классах в Благовещенске и Ереване. В ноябре, надеюсь, будет принято положительное решение о нашем коллективном вступлении в РОУ, и мы сможем представлять ее на международных форумах.

– **Нынешняя конференция – первое масштабное мероприятие, организованное АМУР. Как Вы ее оцениваете?**

– Как очень успешную. Конференция собрала около 250 делегатов из Москвы, Башкирии, Татарстана, Астрахани, Урала и Сибири. Поддержать нас приехали молодые урологи Украины, Казахстана, Кыргызстана. А в научной программе участвовали видные урологи из США, Египта, Турции и Германии.

– **Каков уровень представленных работ?**

– Мы имели удовольствие прослушать доклады очень высокого уровня, причем наблюдали красивое сочетание дебютантов и опытных лекторов. Зачастую доклады молодых врачей не менее интересны и провокационны, чем у их маститых коллег. Таким образом, мы готовим новое поколение лекторов, спикеров, опинион-лидеров, что будет способствовать повышению общего уровня российской урологии. **УС**

Беседу вела **Ольга Редичкина**

Война с микробами: стратегия победы и обмен опытом



Олег Борисович Лоран

Д-мн., проф., член-корр. РАМН, зав. кафедрой урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
olegloran@gmail.com

Описания циститов, уретритов и пиелонефритов ученые находят даже в папирусах Эберса (XVI век до н. э.). Но истинные попытки медикаментозного лечения инфекций мочевых путей (ИМП) – ртутьорганическими соединениями, например, – датируются лишь XIX веком. Новой вехой в борьбе с ИМП стало открытие антибиотиков (начало XX века). И все-таки микробы побеждают человека...

Борьба микробов

Первым по-настоящему эффективным антибактериальным препаратом для лечения ИМП был нитрофурантоин, уровень резистентности к которому остается невысоким в течение нескольких десятилетий: в Европе и США устойчивость уропатогенной *E. coli* к нитрофурантоину не превышает 5 %.

В 1970-х годах появились β-лактамы антибиотики – пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Однако уже в начале 90-х годов в России, Европе и США до 25 % уропатогенных штаммов были резистентны к антибиотикам данной группы; в настоящее время этот показатель в некоторых регионах достигает 40 %.

В чем же дело? Формирование устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам – это естественная приспособительная реакция в ответ на масштабное и зачастую бездумное применение лекарств. Причем возможностей у бактерий достаточно много: они могут «вышлепывать» антибиотики с помощью эффлюксных насосов, изменять собственную проницаемость или формировать «резервуары» внутри клетки.

К фторхинолонам, например, микроорганизмы приобретают резистентность, модифицируя мишень – бактериальную ДНК-гиразу. Еще бактерии вырабатывают ферменты (β-лактамазы), которые гидролизуют, а значит, и инактивируют β-лактамы – аминокенициллины и цефалоспорины 1–4-го поколения, например. Многие «гены противоядия» локализованы в мобильных генетических элементах – подвижных последовательностях ДНК, которые позволяют передавать генетическую информацию, даже несмотря на межвидовой барьер. И поэтому если уж бактерия «обороняется» от травмы антибиотиками», то, как правило, сразу несколькими способами.

В настоящее время отмечено распространение продуцентов β-лактамаз широкого спектра из стационара в амбулаторию. При этом устойчивость бактерий нарастает даже по отношению к «усиленным антибиотикам» – например, комбинации β-лактамов с клавулановой кислотой, которая не только обладает собственной антибактериальной активностью, но и ингибирует большинство β-лактамаз. Еще в 2005 г. в публикациях Л.С. Страчунского звучала фраза «β-лактамазы расширенного спектра действия – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза».

В последние два десятилетия отмечается и тенденция роста устойчивости уропатогенной *E. coli* к ко-тримоксазолу – комбинации сульфаметоксазола и триметоприма. Эпидемиологические данные США, Великобритании, Канады и России схожи: уровень резистентности к ко-тримоксазолу приближается к 20 %.

Сейчас резистентность к некогда очень эффективным фторхинолонам стремительно выросла из-за их повсеместного и бездумного использования. Это общемировая тенденция: в России есть отдельные регионы, в которых уровень резистентности уже превысил 15 %.

Алгоритм обследования пациенток с РИНМП, разработанный на нашей кафедре, наряду с общепринятыми методами включает: заполнение дневников мочеиспускания, иммуноферментный анализ крови на антитела к вирусу простого герпеса I и II типов, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр, цистоскопию с щипковой биопсией по показаниям.

И теперь, согласно рекомендациям, необходимо избегать назначения фторхинолонов при остром неосложненном цистите при всяком возможном случае.

Производное фосфоновой кислоты – фосфомицин трометамол вошел в урологическую практику в середине 1990-х годов. Он подавляет первый этап синтеза клеточной стенки бактерий. Продолжительное время чувствительность бактерий к фосфомицину остается на высоком уровне (уровень резистентности не превышает 3 %), что объясняется в основном уникальным механизмом антибактериального действия и, соответственно, отсутствием перекрестной резистентности.

Назначенный в виде единственной дозы фосфомицин сопоставим по эффективности со стандартным 7-дневным курсом нитрофурантоина или 5–7-дневными курсами фторхинолонов. В настоящее время эксперты Европейской ассоциации урологов и авторы российских рекомендаций «Терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (2012) относят фосфомицин к препаратам 1-й линии для терапии неосложненных инфекций нижних мочевых путей.

Тем не менее для каждого из существующих антибиотиков имеется своя ниша. Если фосфомицин остается препаратом выбора при циститах, то цефалоспорины хорошо подходят для лечения неосложненных пиелонефритов.

Причины инфекций мочевых путей: не только *E. coli*

Спектр возбудителей неосложненных инфекций верхних и нижних отделов мочевыводящих путей сходен: основной патоген – *E. coli* (до 75 %), 2-й по распространенности – *Staphylococcus saprophyticus* (до 15 %), гораздо реже встречаются *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*. В госпитальной флоре больший процент *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и *Enterococcus* spp.; чаще встречается *Pseudomonas aeruginosa*. Эти данные об этиологическом факторе амбулаторной и нозокомиальной инфекции и ее чувствительности к антибактериальной терапии играют главную роль при эмпирическом выборе антимикробного лечения.

Длительное время считалось, что *E. coli* – едва ли не единственный патоген, повинный в ИМП. Однако сейчас мы знаем, что далеко не всегда это соответствует действительности, особенно если речь идет о хронических и рецидивирующих циститах.

Отсутствие единых стандартов диагностики и лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей (РИНМП), приводящее к бесконтрольному применению лекарственных средств, зачастую не применяемых для лечения РИНМП, влечет за собой усугубление состояния пациенток, учащение рецидивов и, следовательно, перерасход

материальных средств на дополнительную диагностику и устранение последствий неадекватного лечения.

Алгоритм обследования пациенток с РИНМП, разработанный на нашей кафедре, наряду с общепринятыми методами включает: заполнение дневников мочеиспускания, иммуноферментный анализ крови на антитела к вирусу простого герпеса I и II типов, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр, цистоскопию с щипковой биопсией по показаниям.

Более того, для определения истинной причины болезни необходимо не ограничиваться посевами мочи, а проводить ПЦР-диагностику и исследовать соскобы у женщин из цервикального канала и мазки из влагалища. В схему лечения рецидивирующих циститов у женщин с имеющимися в анамнезе заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП), необходимо включать препараты, которые активны в отношении флоры ЗППП – как правило, это макролиды.

Важно отметить, что в российских клиниках ПЦР-диагностика проводится нечасто – мы настаиваем на этом анализе только в случаях рецидивирующего цистита. Проблемой остается отсутствие этого исследования в соответствующих медико-экономических стандартах. Учитывая, что врач не имеет права выйти за рамки стандартов, мы вынуждены в большинстве случаев ориентироваться только на результаты посевов мочи.

Другой проблемный вопрос – это взаимодействие врачей различных специальностей. Гинекологи, к сожалению, не считают бессимптомные цервициты, вульвовагиниты и даже вагинозы серьезными заболеваниями, требующими лечения. Конечно, мы не должны передавать лечение циститов гинекологам или врачам общей практики, но необходимо исповедовать единую концепцию и в отношении диагностики и лечения ИМП.

Возвращаясь к результатам исследования биоптата, хочу обратить внимание, что при хронических и особенно интерстициальных циститах в мочевом пузыре происходят значительные изменения – от классической лимфоидной реакции и вплоть до морфологических проявлений СПИДа и карциномы *in situ*. По нашим данным, примерно у четверти пациенток, перенесших биопсию мочевого

пузыря по поводу интерстициального или так называемого «хронического рецидивирующего» цистита, был обнаружен рак мочевого пузыря – начиная от карциномы *in situ* и заканчивая немышечно-инвазивным раком.

Понятно, что исследования биоптата мочевого пузыря невозможно проводить в рутинной практике. Тем не менее, в отличие от Европы, в России по показаниям и согласию пациента возможно провести эту инвазивную процедуру. Европейским же коллегам в большинстве случаев приходится ориентироваться только на результаты посевов мочи.

Инфекции мочевых путей: чем лечить и о чем задуматься?

Лечение рецидивирующих ИМП должно быть комплексным.

Одно время урологи были увлечены иммуномодуляцией: предполагалось, что рецидивирующие инфекции связаны с неким иммунным провалом. Однако, во-первых, никто этого не доказал, во-вторых, вмешательство в иммунную систему человека эмпирически просто недопустимо: не исключено, что ее необходимо не стимулировать, а, напротив, немного «придавить».

Если у пациента с рецидивирующими инфекциями мочевых путей имеются аномалии положения наружного мочеиспускательного канала (влагалищная дистопия), то эта анатомическая особенность должна быть устранена, иначе в последующем рецидивы ИМП будут связаны с половым актом и никакая антибактериальная терапия не будет эффективна.

Внимания требуют различные изменения гормонального профиля. Например, в период менопаузы у пациенток происходит атрофия естественных барьеров (слизистой влагалища), а это означает, что в терапию ИМП необходимо включать и лекарства, которые восстанавливают естественный защитный барьер, – например, препараты заместительной гормональной терапии. Восстановление нормоценоза влагалища препаратами для местного применения следует проводить больным с имеющимся дисбиозом влагалища со сниженным количеством лактобактерий.

Проведение повторных, длительных курсов антибактериальной терапии у пациенток с РИНМП, как правило, не приносит облегчения, способствует формированию резистентности к антибактериальным препаратам и значительно усугубляет их физическое и психическое состояние.

Назначая лечение, необходимо знать мишени и механизмы действия антимикробных препаратов, а не назначать терапию из личной симпатии, так сказать... Конечно, необходимо предвидеть и комплаентность пациента, которая однозначно будет выше, если больной должен принять 1 таблетку, а не продолжать многодневный курс лечения.

Ранее мы уже упомянули о том, что *E. coli* способна формировать в уротелии «инфекционные резервуары», резистентные к действию антибиотиков. Стоит ли эти данные учитывать в клинической практике – при выборе антибиотика? Думаю, что пока это перспективное направление для исследований, а не прямое руководство к действию. Дело

Окончание на стр. 13 ▶

«Подводные камни» антибактериальной терапии



Роман Сергеевич Козлов

Д.м.н., проф., директор НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

roman@antibiotic.ru

В предшествующих выпусках редакция УС публиковала мнения российских и зарубежных экспертов о роли резистентности бактерий в эффективности антибактериальной терапии.

«Антимикробные препараты – это невосстановимые ресурсы; резистентность коррелирует с клинической неэффективностью и создается человеком, – единогласно согласились эксперты. – Только человек может решить проблему резистентности и предупредить возвращение в доантибиотическую эру».

Редакция УС задала Роману Сергеевичу Козлову, директору НИИ антимикробной химиотерапии, всего несколько вопросов о «подводных камнях» антибактериальной терапии – биопленках, «инфекционных резервуарах» и множественной резистентности уропатогенных бактерий.

– Насколько эффективно лечатся инфекции мочевых путей (ИМП)? С чем связан факт высокой распространенности рецидивирующих ИМП?

– Стоит согласиться, что в настоящее время существует достаточное количество эффективных и безопасных антимикробных препаратов, показанных для лечения ИМП. И, в общем-то, как пациенты, так и врачи могут рассчитывать на достаточно хороший результат. Но при этом рецидивирующие ИМП значительно распространены, при этом у 50 % больных инфекция рецидивирует чаще 3 раз в год.

Одна из важнейших причин столь частых рецидивов – это неправильный выбор антибиотика, в том числе из-за недоучета предшествующих эпизодов антимикробной терапии, а также несоблюдение пациентом графика приема препаратов и значительное количество факторов как со стороны инфицирующего микроорганизма, так и со стороны организма человека.

– Каковы данные о «микробиологическом» портрете ИМП?

– Основной возбудитель при неосложненных амбулаторных инфекциях верхних и нижних отделов мочевых путей – *E. coli* (до 95 %); 2-й по распространенности – *Staphylococcus saprophyticus* (до 10 %), гораздо реже встречаются *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*.

Среди микроорганизмов, вызывающих нозокомиальные (госпитальные) инфекции, большее разнообразие микроорганизмов: чаще встречаются *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и *Enterococcus* spp., а также *Pseudomonas aeruginosa*.

По данным исследования ДАРМИС, в котором приняли участие около 1000 пациентов из России, Белоруссии и Казахстана, *E. coli* оказывается возбудителем ИМП в 63,7 % случаев. Схожие данные получены и в работе «Эпидемиологическое исследование антимикробной резистентности при цистите (ARESC)» – 76,7 % ИМП у пациентов из Европы, России и Бразилии вызваны *E. coli*. При рецидивирующих ИМП в 40–60 % случаев основным возбудителем остается кишечная палочка.

Согласно данным ДАРМИС, в отношении *E. coli* наиболее эффективными пероральными препаратами остаются фосфомицин (98,4 %), фуразидин (95,7 %) и нитрофурантоин (94,1 %). В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* активностью более 90 % среди пероральных препаратов обладал только фосфомицин (91,5 %). Из парентеральных препаратов наибольшую активность в отношении *E. coli* показали карбапенемы: устойчивых штаммов к ним не выделено.

В исследовании ARESC штаммы *E. coli*, выделенные у пациенток с неосложненными ИМП, в 90 % и более случаев были чувствительны к фосфомицину, мециллину и нитрофурантоину.

Эти данные об особенностях амбулаторных и нозокомиальных инфекций и чувствительности возбудителей к антимикробным препаратам играют определяющую роль при эмпирическом выборе антибиотиков.

– Есть мнение, что рецидивы ИМП связаны с формированием резервуаров кишечной палочки внутри тканей мочевого пузыря. В частности, показано, что тили первого типа (T1P) и P-типы обеспечивают тканевый тропизм и адгезию внутрь мочевых путей. В экспериментах с мышами достоверно показано, что T1P – основной фактор, обеспечивающий взаимодействие кишечной палочки с эпителием мочевого пузыря. Как следствие, некоторые специалисты считают предпочтительным в случае поражения мочевого пузыря выбор антибиотиков, проникающих в его ткани. Каковы Ваши комментарии по этому поводу?

– Стоит отметить, что на сегодняшний день роль T1P-связанного механизма в циститах человека не доказана и во многом остается дискуссионной.

Переносить подобные находки в клинику очень рано. Основной проблемой, на мой взгляд, является ответ на вопрос, каким образом это повлияет на выбор антибиотиков. Будут ли иметь преимущества препараты с высокими внутриклеточными концентрациями или нет? Пока ответа на этот и ряд других вопросов нет. Так что подобные исследования надо продолжать, но любое изменение существующей практики назначения антибиотиков должно происходить только после проведения соответствующих исследований в клинике.

На сегодняшний день известно, что инициальный этап воспалительной реакции при ИМП формируется при адгезии планктонной формы микроорганизма к эпителию мочевыводящих путей, что в свою очередь предполагает высокую эффективность воздействия антибиотика на инициальном этапе воспалительной реакции. То есть на те формы микроорганизмов, которые свободно «плавают» в моче или недавно адгезировались.

– Один из механизмов антибиотикорезистентности – это формирование биопленок. Каковы данные и перспективные исследования в отношении способов борьбы с биопленками и, соответственно, увеличения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам?

– Действительно, количество исследований биопленок в последние годы существенно увеличилось. Это связано, прежде всего, с тем, что появились убедительные данные о роли биопленкообразования у бактерий при ряде хронических инфекционных заболеваний. Также появились некоторые экспериментальные и клинические данные о некоторых преимуществах антибиотиков, хорошо проникающих в биопленки (например, фосфомицина и фторхинолонов).

Но, с моей точки зрения, использование антибиотиков для борьбы с биопленками – вещь чрезвычайно опасная, антибиотики нужны для борьбы с бактериями, а не с одной из их форм существования. Есть ряд субстанций, нарушающих структуру биопленки (например, ацетилцистеин), использование которых может улучшать исходы антибиотикотерапии, однако, без сомнения, и здесь нужны более масштабные клинические исследования.

– Какова роль β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) в формировании механизмов рецидивирования ИМП на сегодняшний день?

Как это в конечном счете влияет на эффективность лечения пациентов?

– Ситуация с ростом БЛРС в РФ и в мире в целом на сегодняшний день чрезвычайно напряженная. Этот механизм формирования антибиотикорезистентности на сегодняшний день является ключевым для основных

уропатогенов. Так, по данным исследования ДАРМИС, частота встречаемости БЛРС для основных внебольничных уропатогенов достигает 14 %. Связано это в первую очередь с неадекватным выбором антибактериальных препаратов. Не может не настораживать ситуация массового применения аминопенициллинов и цефалоспоринов при эмпирической терапии неосложненных ИМП. Кроме того, рост БЛРС способствует клональному распространению *E. coli*, что уже неоднократно приводило к вспышкам амбулаторной ИМП в Лондоне (1987) и Барселоне (2000).

– Каковы данные о роли комбинированной терапии в лечении ИМП, вызванных бактериями с множественной резистентностью?

– Все зависит от вида инфицирующего(-их) микроорганизма(-ов) и фенотипа их резистентности. Если можно подобрать комбинацию антибиотиков, преодолевающих эту устойчивость, то, естественно, такая терапия будет эффективной. Прежде всего, это имеет значение при нозокомиальных ИМП, хотя в большинстве случаев достаточно монотерапии (например, карбапенемами).

Известно, что к фосфомицину, в силу уникальности механизма действия, у микроорганизмов нечасто обнаруживается перекрестная резистентность. Учитывая это, многие исследователи рассматривают фосфомицин в качестве препарата выбора при лечении ИМП, вызванных микроорганизмами с множественной резистентностью.

Следует отметить, что резистентность к фосфомицину в РФ и многих других странах очень низка и не превышает 1–3 %, что в определенной степени может быть связано со «стоимостью фитнеса» (fitness cost).

– Каковы пути решения проблемы антимикробной резистентности?

– Урологам нужны новые антибиотики, однако большинство фармкомпаний приостановили R&D деятельность в этом направлении. «Сейчас временной промежуток от разработки препарата до его клинического применения слишком длителен, из-за чего возрастают шансы «утраты молекулы на стадии исследований» и, соответственно, увеличиваются риски финансовых потерь компании, ведущей R&D», – отмечают ученые.

Но прежде всего необходимо следовать рекомендациям – применять антимикробные препараты по показаниям и соблюдать указанные режим и длительность лечения. **УС**

Материал подготовила Алла Солодова

Война с микробами: стратегия победы и обмен опытом

◀ Окончание, начало на стр. 12

в том, что эти данные получены в экспериментах с животными (мышами) или *in vitro*, соответственно, роль «резервуаров» в клинической практике недостаточно ясна. Предположительно, при проникновении возбудителя в ткани мочевого пузыря и при наличии признаков деструкции его слизистой препаратами выбора могут быть фосфомицин, трометамол, фторхинолоны или цефалоспорины III генерации, так как они способны накапливаться в тканях

мочевого пузыря и проникать внутрь биопленок. Тем не менее для корректировки рекомендаций по лечению ИМП и изменения тактики ведения пациентов необходимо продолжить эти исследования.

При поражении глюкозаминогликанового слоя, который препятствует проникновению любых агентов (физических, химических и биологических), используются дериваты гепарина, которые восстанавливают этот слой и препятствуют проникновению микробов в уротелий. И все-таки даже

в использовании гепарина и его дериватов есть сложности: при парентеральном или пероральном введении концентрация соответствующих веществ в моче не достигает уровня, необходимого для подавления роста микроорганизмов. Это тоже значительная проблема, которую еще предстоит изучать и решать. Профилактику рецидивов ИМП следует проводить всем больным с использованием препаратов с доказанной высокой клинической эффективностью: Канефрон, Монурель, Уро-Ваксом.

Обмен опытом

Микробы в борьбе с человеком используют комплексный подход: максимально вооружаются и действуют сообща – обмениваются генами резистентности, формируют биопленки и резервуары... Пожалуй, человеку есть чему поучиться у бактерий, позаимствовав некоторые ключевые принципы «военной стратегии». В противном случае нам придется признать свое поражение. **УС**

Новое в комплексной терапии хронического цистита

Согласно статистическим данным, в год в России регистрируют 26–36 млн случаев заболевания острым циститом. Установлено, что у 50 % женщин рецидив возникает в течение года, в первые полгода – у 27 % молодых женщин. Обострениями более 3 раз в год страдают 50 % больных. В 5-й главе Российских национальных рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (2012), посвященной тактикам антимикробной

по 20 человек. Возраст пациенток составил от 20 до 68 лет, у большинства заболевание возникло в возрасте 25–50 лет, а его длительность варьировала от 9 мес до 20 лет. В контрольной группе пациентки получали монотерапию фосфомицином, в основной – комплексную терапию фосфомицином и уропрофитом. Непереносимости компонентов препарата или побочных реакций при приеме уропрофита отмечено не было. По результатам исследования у женщин основной группы в более ранние сроки отмечено

Уропрофит содержит: экстракт плодов клюквы, экстракт листьев толокнянки, экстракт хвоща полевого, витамин С (35 мг). Препарат оказывает противомикробное, противовоспалительное действие, способствует нормализации уродинамики нижних мочевыводящих путей, снижает риск повторных рецидивов хронического цистита. Может быть рекомендован в качестве компонента в составе комплексной терапии обострений хронического цистита, а также средства профилактики данного заболевания в безрецидивные периоды.

терапии при отдельных формах инфекций мочевых путей, значительное место уделено альтернативным методам лечения рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Доказано, что сочетанное применение антибиотикотерапии и фитопрепаратов не только повышает эффективность лечения, но и позволяет снизить дозу антибиотика и сократить количество его повторных назначений.

Сложность лечения рецидивирующего хронического цистита заключается в полиэтиологичной природе заболевания и множественности факторов, поддерживающих течение патологического процесса в стенке мочевого пузыря. С сентября по декабрь 2011 г. на базе кафедры урологии и нефрологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России было проведено обследование 40 женщин, страдающих хроническим циститом. Все пациентки в зависимости от вида проводимого лечения разделены на 2 группы

снижение клинических проявлений заболевания, купирование дизурии, а по результатам бактериологического исследования на фоне лечения фосфомицином в комбинации с уропрофитом имел место стойкий противомикробный эффект.

Кроме того, у пациенток основной группы в результате применения уропрофита быстрее восстановилась уродинамика нижних мочевыводящих путей, произошло устранение симптомов гиперактивности, о чем свидетельствуют показатели дневников мочеиспусканий и уродинамического исследования. А согласно анализу результатов цистоскопических исследований отмечено положительное действие комбинации фосфомицина и уропрофита, выразившееся в регрессе патологических изменений со стороны слизистой мочевого пузыря. **УС**

Материал подготовила
Наталья Эберле

УРОПРОФИТ®

РАСТИТЕЛЬНОЕ УРОСЕПТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО



- ✓ Улучшает функциональное состояние почек и мочевыводящих путей
- ✓ Способствует уменьшению почечных отеков
- ✓ Уменьшает риск повторных обострений цистита
- ✓ Препятствует образованию мочевых камней

СОДЕРЖИТ СТАНДАРТИЗОВАННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЭКСТРАКТЫ КЛЮКВЫ, ТОЛОКНЯНКИ, ХВОЩА ПОЛЕВОГО

СРП №RU.77.99.11.003.Е.008517.01.11 от 04.04.2011 Сертификат соответствия МГ RU.001.П1449 от 18.06.2013 1 - инструкция по применению БАД к пище "Уропрофит". На правах рекламы

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Список критериев для включения в протокол активного наблюдения рака простаты низкого риска можно расширить

Плотность простатического специфического антигена (ПСА) > 0,15 нг/мл и индекс Глисона на биопсии ≥ 7 баллов сильно коррелируют с неблагоприятными гистологическими признаками. На основании полученных данных можно расширить критерии активного наблюдения с включением мужчин со стадией T2 и большим числом положительных биоптатов.

В последние годы широко обсуждается проблема избыточного лечения рака простаты, выявленного при скрининге ПСА. В США около 90 % мужчин получают лечение на ранних стадиях. Поскольку многие из этих опухолей клинически незначимы, агрессивная тактика ведет к неоправданному риску, связанному с осложнениями.

Активное наблюдение позволяет решить проблему избыточного лечения. Оно необходимо, чтобы выявить больных с клинически незначимыми опухолями, которым можно отсрочить или вообще отменить терапию. В разных клиниках применяются различные критерии отбора пациентов, и их дискриминационная способность значительно отличается. Обычно с этой целью используются критерии Эпштейна, включающие клиническую стадию T1, плотность ПСА < 0,15 нг/мл, индекс Глисона ≤ 6, ≤ 2 положительных биоптатов и ≤ 50 % поражения биоптата.

Однако возможно, что наблюдение подходит многим мужчинам, которые не соответствуют данным критериям. Поэтому Адам Риз (Adam

С. Reese) из Университета Джона Хопкинса (США) критически оценил критерии активного наблюдения, воспользовавшись результатами патоморфологического исследования после радикальной простатэктомии у мужчин с раком низкого риска и определив прогностическую ценность каждого критерия.

Изучались патологические факторы у мужчин, которым с 1995 по 2012 г. проводилась радикальная простатэктомия и которые соответствовали ≥ 4 из 5 критериев активного наблюдения. Исходы включали определение значимой опухоли (индекс Глисона ≥ 7 или экстраорганное прорастание). Проводилось сравнение частоты неблагоприятных гистологических признаков у мужчин с 4 и 5 критериями.

Из 8261 мужчины 1890 (22,9 %) соответствовали всем критериям активного наблюдения, а 2133 (25,8 %) – 4 критериям из 5. У мужчин с повышенной плотностью ПСА и индексом Глисона 7 баллов был повышен риск неблагоприятных патологических факторов. Клиническая стадия > T1 не коррелировала с неблагоприятными патологическими факторами. У мужчин с раком стадии T2, ≤ 3 положительными биоптатами и < 60 % поражением биоптата риск выявления клинически значимого рака был схож с риском у мужчин, соответствовавших всем критериям активного наблюдения. **УС**

Информация предоставлена порталом Проуро.рф.

Следуя традициям, устремляться в будущее (отчет о Пленуме урологов Казахстана)



**Виктория
Анатолевна
Шадёркина**

Врач-уролог, научный редактор урологического портала Uroweb.ru, шеф-редактор газеты «Урология сегодня»
viktoriasshade@uroweb.ru

16–17 сентября 2013 г. в городе Тараз прошел Пленум урологов Казахстана на тему «Применение малоинвазивных технологий при оперативных вмешательствах на нижних мочевых путях. Показания, противопоказания и профилактика осложнений».

Лауреат государственной премии Республики Казахстан (РК), член-корр. НАН, проф. М.К. Алчинбаев представил доклад на тему «**Малоинвазивные технологии лечения инфравезикальной обструкции в Республике Казахстан**». Он привел демографические показатели РК за последние годы, зависимость групп риска по уроандрологическим заболеваниям от числа мужчин.

В 2012 г. среднегодовая численность составила 16 794 тыс. человек (численность мужчин 7 712 224 человека, т. е. 45,9 % общей численности населения). Из них почти 2 339 тыс. мужчин (30,3 %) в возрасте 40 лет и старше. Мужчин в возрасте 60 лет и старше 585 114 человек (11,8 % всего числа мужчин трудоспособного возраста старше 20 лет).

Эти мужчины входят в группу риска по уроандрологическим заболеваниям, приводящим к развитию инфравезикальной обструкции (ИВО), что обуславливает актуальность проблемы, ее социально-экономическую значимость для страны, а также необходимость выработки единых подходов диагностики и лечения для практического здравоохранения, основанных на результатах всестороннего научного исследования. Основными причинами ИВО являются доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) (60 %), стриктура уретры (30 %), склероз шейки мочевого пузыря (10 %).

Заболелаемость ДГПЖ по РК за последние 2 года снизилась. В 2010 г. число заболевших было 7167, а к 2012 г. их стало 6543 (снижение на 8,7 %). Рост числа заболеваний отмечен в Восточно-Казахстанской области (с 960 случаев в 2011 г. до 1029 случаев в 2012 г.).

Хирургическое лечение ДГПЖ выполняется по мировым «золотым стандартам». На долю трансуретральной резекции (ТУР) ДГПЖ в Казахстане приходится 30 %, в Научном центре урологии им. акад. Б.У. Джарбусынова

(НЦУ РК) – 88 %. Стоит подчеркнуть, что в НЦУ РК выполняется не только монополярная ТУР, но и биполярная, плазменная, лазерная и фотоселективная вапоризация ДГПЖ, лазерная энуклеация. В докладе было отмечено низкое количество осложнений после ТУР, даже в сравнении с европейскими данными, приведены собственные методики устранения склероза шейки мочевого пузыря, стриктур уретры.

Уникальные данные по **работе региональных Центров мужского здоровья** были представлены также в докладе проф. М.К. Алчинбаева. На проблему мужского здоровья в РК обратили внимание еще в 2006 г. Тогда специалисты забили тревогу: состояние здоровья мужчин находится на критически низком уровне. Проблема перестает быть чисто медицинской, приобретая статус социальной, требующей как государственного, так и личного подхода.

По всей республике начали проводить анкетирования, скрининги, мужчины бесплатно проходили обследование. По официальным данным Агентства РК, на начало 2013 г. процентное соотношение мужчин и женщин пенсионного возраста в Казахстане составило 28:72, что подтверждает актуальность проблемы мужского здоровья.

В рамках программы «Мужское здоровье» в РК было проведено скрининговое исследование репродуктивного здоровья 24 396 мужчин, которое продемонстрировало, что признаки эректильной дисфункции (выраженные в разной степени) имеют место у 56,3 % мужчин (13 734), признаки нарушения фертильности (выраженные в разной степени) – у 30,4 % мужчин (7 416), инфекции, передающиеся половым путем, – у 42,4 % мужчин (10 343).

Одним из путей решения данных проблем является программа, разработанная и внедренная с 2007 г. НЦУ РК, «Мужчины и репродуктивное здоровье». Во всех крупных городах РК были открыты региональные Центры мужского здоровья, в которые обратились за помощью более 25 000 мужчин.

Диагностика и лечение данных пациентов осуществлялись по принципу междисциплинарного подхода, что позволило на ранней стадии выявлять те или иные патологии, тем самым значительно улучшая исход лечения и соответственно качество жизни мужчин.

Об опыте **применения лазерных технологий в урологической практике** рассказал проф. Б.У. Шалекенов. По его мнению, лазерные аппараты представляют собой абсолютно новую веху в лечении различных урологических заболеваний, что позволяет



Пленум урологов – событие национального масштаба

уменьшить сроки реабилитации больных, расширить показания к радикальному лечению обструкций мочевыводящих путей и улучшить качество жизни пациентов. Это мнение основано на 10-летнем опыте применения лазерных методов лечения мочекаменной болезни (МКБ), ДГПЖ, стриктур шейки мочевого пузыря, стриктур уретры в г. Алматы в 2003–2013 гг. Например, контактная лазерная литотрипсия проведена у 2502 пациентов с МКБ (это был единственно возможный метод помощи беременным). За весь период было выполнено 57 эндоскопических контактных лазерных литотрипсий у женщин в различные сроки беременности. С помощью фотоселективной лазерной вапоризации урологи г. Алматы прооперировали 625 пациентов с ДГПЖ. Широко применяется комбинированное трансуретральное лечение ДГПЖ – фотоселективная лазерная вапоризация + ТУР (324 операции), лазерная энуклеация ДГПЖ (26 операций).

В работе Пленума урологов Казахстана приняли участие и российские урологи. Заведующий отделом образования ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России д.м.н. А.В. Казаченко рассказал о **дистанционном образовании и опыте межгосударственного взаимодействия** в этой области. Повышение квалификации медицинских работников столь же рентабельно, как и модернизация оборудования. Но важно это сделать качественно, доступно, с минимальными затратами.

В новом Федеральном законе от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской

Федерации», вступившем в силу 1 сентября 2013 г., в статье 16 описана правовая база реализации образовательных программ с применением электронного обучения и дистанционных образовательных технологий.

В докладе В.Н. Ощепкова были продемонстрированы **преимущества брахитерапии** (БТ), отдаленные результаты лечения пациентов с раком предстательной железы, возможности ее комбинации с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ). Были приведены результаты исследования Prada et al. (2011), которое проводилось в 1998–2007 гг., его целью было изучение эффективности и безопасности сочетанного применения БТ. На примере 313 пациентов было показано, что при сочетании БТ (БТ boost) + ДЛТ (46 Гр) безрецидивная выживаемость при раке простаты низкого риска составляет 100 %, промежуточного риска – 88 %, высокого риска – 79 %, а специфическая выживаемость – 97 %. Основной причиной снижения качества жизни пациентов, перенесших БТ, докладчик назвал дизурию.

В рамках Пленума состоялся **телемост** между НЦУ РК (Алматы) и НИИ урологии (Москва), во время которого своим опытом лечения урологических заболеваний делились профессор, кандидаты медицинских наук и главные врачи медицинских центров Алматы, Кызылорды, Усть-Каменогорска, Павлодара и сотрудники НИИ урологии. Каждый участник Пленума получил возможность обсудить новейшие достижения науки и услышать рекомендации ведущих специалистов. Нельзя не отметить, что НЦУ РК и НИИ урологии связывают давние дружеские отношения, которые с годами только крепнут. Этому способствуют совместно проводимые научно-практические мероприятия, дистанционные образовательные курсы, телемосты. Настоящий Пленум также не стал исключением – **мероприятие транслировалось на сайте Uro.TV**, там же доступны к просмотру записи всех выступлений и докладов.

По итогам Пленума была принята резолюция как единая инструкция к применению для всех урологов Казахстана с целью оптимизации оперативного лечения пациентов с заболеваниями нижних мочевых путей. **УС**



В президиуме – ведущие урологи Казахстана

Чрескожная нефролитотомия у больных с подковообразной почкой

(ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России)



Денис Александрович Мазуренко

К.м.н., заведующий отделением урологии, доцент кафедры онкологии и хирургии с курсом урологии ФПК МР РУДН

Uro1@inbox.ru



Евгений Валериевич Берников

К.м.н., уролог, ассистент кафедры онкологии и хирургии с курсом урологии ФПК МР РУДН

rook.x@mail.ru

Среди всех аномалий развития мочевых путей подковообразная почка встречается в 10–15 % случаев и наиболее часто манифестирует атакой пиелонефрита или наличием и проявлениями мочекаменной болезни. Гидронефроз может развиваться как в результате наличия самой аномалии, так и быть вторичным, на фоне обструкции, например, крупным камнем лоханки одной из половин подковообразной почки.

Общеизвестно, что подковообразная почка, как правило, дистопирована, имеет аномальные сосудистую архитектуру и расположение

чашечно-лоханочных систем. Лоханки и оба мочеточника расположены впереди от сосудистых ножек, что в значительной степени затрудняет чрескожный доступ, увеличивает интраоперационный риск повреждения сосудов и соседних органов. Пространственное интрааренальное расположение также отличается, особенно при наличии крупных и коралловидных камней, выраженного пиелита. Частота рецидива образования камней по нашим данным приближается к 30 % случаев, что соответствует данным литературы, хотя необходимо отслеживать отдаленные результаты.

За период с 2007 по 2012 г. выполнена 41 чрескожная нефролитотомия по поводу крупных, множественных или коралловидных камней подковообразной почки. Средний возраст пациентов 37 (27–76) лет, соотношение мужчин и женщин 2:1. Максимальная интраоперационная кровопотеря (400 мл) отмечена у пациентки с коралловидным камнем, средняя кровопотеря – 150 мл, гемотрансфузий не потребовалось ни в одном случае. Время операции составляло 90–110 мин, средний койко-день – 7 (5–9). Рецидив камнеобразования отмечен у 9 пациентов, 5 из которых – пациенты с оксалатно-фосфатными коралловидными камнями, 4 – с множественными оксалатными камнями.

Приводим 3 клинических наблюдения ведения пациентов с камнями подковообразной почки, которым выполнено их чрескожное удаление. В подавляющем большинстве случаев операцию заканчивали дренированием

почки нефростомой, реже сочетанием стента и нефростомы, в 1 случае удалось выполнить операцию без дренирования (total tubeless).

Клиническое наблюдение № 1

Пациент И., 43 года, обратился в клинику с жалобами на периодически возникающие боли в поясничной области слева тянущего характера.

Из анамнеза: в 2005 г. установлен диагноз – аномалия развития: подковообразная почка. Мочекаменная болезнь. Камни левой половины подковообразной почки. В других клиниках были проведены неоднократные сеансы дистанционной литотрипсии, контактная литотрипсия слева по поводу фрагмента, мигрирующего в мочеточник.

При настоящем обследовании по данным ультразвукового и рентгеновского исследований выявлены множественные камни (23 шт.) левой половины подковообразной почки.

Выполнена чрескожная нефролитотомия через 1 доступ, удалены все камни. Период пребывания в стационаре 6 дней. В удовлетворительном состоянии выписан. Результаты лечения представлены на рис. 1.

Через 6 мес после проведенной операции у пациента вновь отмечена почечная колика слева, при ультразвуковом контроле выявлен рецидивный камень лоханки левой

половины подковообразной почки размером около 8 мм.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Н., 27 лет, обратилась с жалобами на боли в поясничной области слева, носящими прогрессирующе нарастающий характер в последние несколько месяцев.

Из анамнеза: о подковообразной почке известно с 17 лет, когда впервые отметила примесь крови в моче. Еще тогда выполнялась экскреторная урография, при которой выявлен камень левой половины подковообразной почки. В течение этого времени пациентку наблюдали урологи по месту жительства, периодически проводилось лечение пиелонефрита при обострении, оперативное лечение не предлагали. За это время камень значительно увеличился в размерах, стал нарушать отток мочи из левой половины подковообразной почки и причинять выраженные боли (рис. 2).

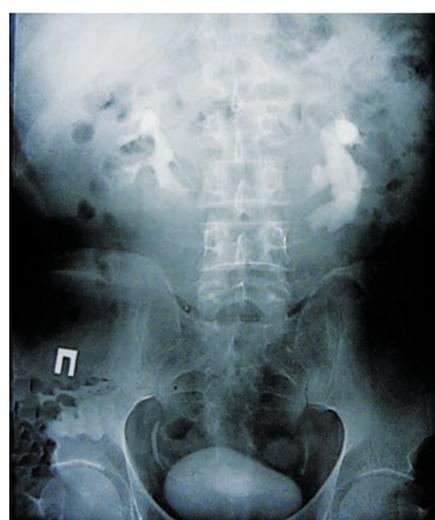
На снимках отчетливо видна подковообразная почка, камень лоханки левой половины, выполняющий всю ее полость с развитием гидрокаликоза. Функция обеих половин своевременная.

Выполнена чрескожная нефролитотомия за 90 мин с минимальной кровопотерей. Из особенностей вмешательства стоит отметить некоторые трудности

Окончание на стр. 17 ▶



До лечения



После лечения

Рис. 1. Обзорная и экскреторная урография пациента И. до и после чрескожного удаления множественных камней левой половины подковообразной почки

Чрескожная нефролитотомия у больных с подковообразной почкой

(ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России)

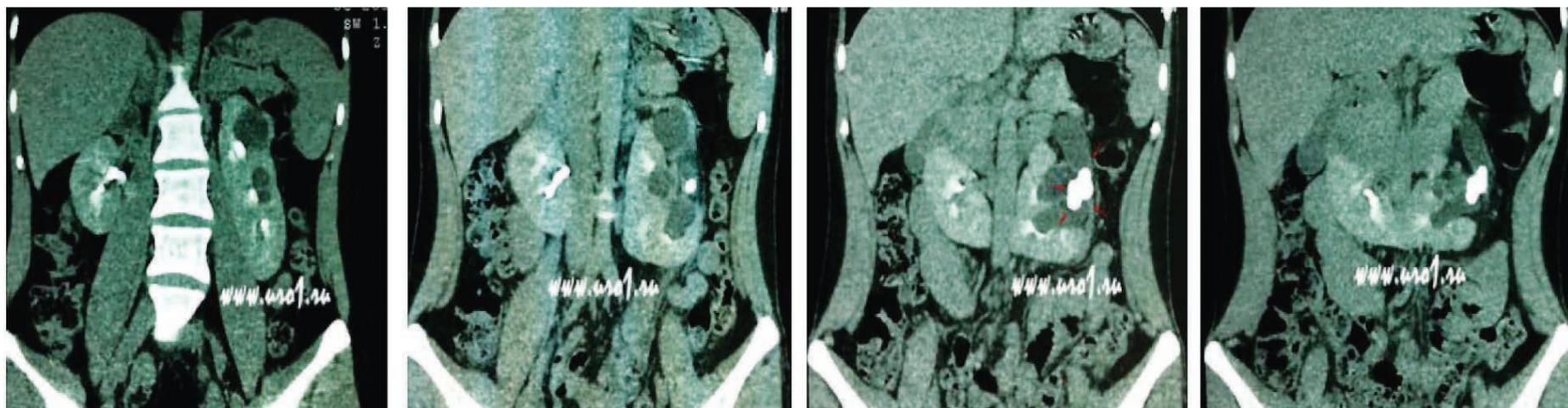


Рис. 2. Компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением пациентки Н. до операции

◀ Окончание, начало на стр. 16

с созданием адекватного доступа. В момент фрагментации камня часть фрагментов мигрировала в другую чашку, что потребовало создания второго доступа на чашку с камнями. Все фрагменты камня удалены.

В послеоперационном периоде несмотря на проводимую антибактериальную профилактику была отмечена атака пиелонефрита, которая купирована с помощью антибактериальных препаратов. Выписана на 9-е сутки.

Представляем обзорные снимки до и после операции (рис. 3).



До операции



После операции

Рис. 3. Обзорная урография пациентки Н. до и после лечения камня лоханки левой половины подковообразной почки

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка М., 76 лет, обратилась в урологическое отделение ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» с жалобами на периодически возникающие боли в поясничной области слева с иррадиацией на переднюю брюшную стенку. Иногда отмечала примесь крови в моче.

Из анамнеза: вышеуказанные жалобы беспокоят в течение последних полутора лет, ранее выполнялись ультразвуковые исследования, данных о наличии мочекаменной болезни получено не было, хронический пиелонефрит в течение последних 20 лет. Болевой симптом трактовался как проявление остеохондроза.

При обследовании: по данным ультразвукового исследования выявлена аномалия развития – подковообразная почка, в лоханке левой половины которой находится камень размером около 12 мм. Выраженного нарушения пассажа мочи не выявлено с обеих сторон.

Данные подтверждены компьютерной томографией, выполненной в нативном режиме (рис. 4), поскольку, со слов родственников, у пациентки имела место аллергическая реакция на йод.

В левой половине подковообразной почки выявлен камень размером 12 × 11 мм, плотностью 950 единицы Хуонсфилда, без нарушения уродинамики. За время нахождения в стационаре дважды отмечалась почечная колика.

Пациентка отягощена соматически:

- ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, недостаточность кровообращения I стадии;
- перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (2004 г.);
- гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия II степени, риск 4;
- болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма;
- хронический эрозивный гастродуоденит вне обострения.

Учитывая наличие аномалии, среднюю плотность камня, наличие сопутствующих заболеваний, решено первым этапом выполнить дистанционную ударно-волновую литотрипсию на стенке. Родственники,

изучив литературу по методам лечения в данной клинической ситуации, также были настроены на «самое малоинвазивное лечение».

Три последовательных сеанса дистанционной литотрипсии эффекта не дали, фрагментации не получено.

Отсутствие абсолютных противопоказаний для чрескожного удаления камня и эффекта дистанционной литотрипсии дало возможность предложить эту опцию пациентке и родственникам. Альтернативным вариантом было пожизненное стентирование с регулярной заменой стентов.

Выполнили перкутанную нефролитотомию. Особенности вмешательства: время – 50 мин. Кровотеря минимальная. Окончание операции без дренирования (total tubeless),

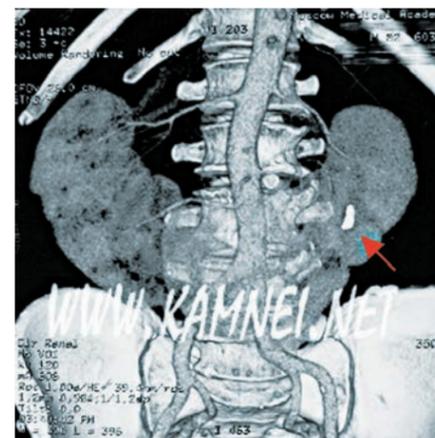


Рис. 4. Компьютерная томография в нативном режиме пациентки М. до лечения – камень лоханки левой половины подковообразной почки



Рис. 5. Обзорные снимки пациентки М. до и после операции

за исключением дренирования мочевого пузыря уретральным катетером, который был удален на 1-е сутки послеоперационного периода.

Доступ осуществляли под ультразвуковым наведением с рентгеновским контролем, предварительно контрастировав чашечно-лоханочную систему левой половины подковообразной почки ретроградно. Как в большинстве вариантов с подковообразными почками, самым длинным по времени этапом операции оказалась пункция почки. Бужировали ход по методу Артура Смита (A. Smith) дилататорами Амплаз (Amplatz) до № 30F, вследствие создания адекватного доступа экстракция камня заняла меньше минуты. Отсутствие кровотечения после удаления кожных Amplatz по мочеточниковому и уретральному катетерам дало возможность закончить операцию total tubeless (рис. 5).

Течение послеоперационного периода без особенностей, выписана на 3-и сутки в удовлетворительном состоянии.

В заключение следует отметить, что чрескожные операции на подковообразной почке имеют свои особенности, отличные от привычной техники, требуют высокой квалификации хирурга и наличия высокоразрешающей аппаратуры.

Наш опыт операций на подковообразной почке не был осложнен сосудистыми повреждениями, требующими конверсии или суперселективной эмболизации почечных артерий, но мы считаем, что пациенты с данной патологией должны оперироваться в учреждениях с наличием отделения эндоваскулярной хирургии. **УС**



Комбинированная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы: преимущества и недостатки



Сергей Константинович Яровой

Д.м.н., клинический фармаколог, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России
uroweb@yandex.ru

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – наиболее распространенное урологическое заболевание у мужчин. По данным Н.А. Лопаткина, это заболевание развивается у 10–20 % мужчин в возрасте 40–45 лет и у 90 % – в возрасте 80 лет. Однако в большинстве случаев у мужчин среднего возраста имеются только морфологические признаки заболевания без клинических проявлений. Характерные симптомы развиваются примерно у 25 % из них.

В процессе своего увеличения в объеме предстательная железа создает препятствие для оттока мочи, что приводит к многочисленным жалобам, согласно которым понятно, что качество жизни пациентов сильно нарушено. К ним относятся: затрудненное начало мочеиспускания, прерывистость и слабая струя мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание, императивные позывы, особенно в ночное время. Именно последние 2 симптома наиболее негативно влияют на качество жизни пациента и в большинстве случаев вынуждают его обратиться за урологической помощью. Можно сказать, что ДГПЖ на ранних стадиях – скорее неприятное, чем опасное заболевание.

Лечение ДГПЖ долгое время было преимущественно хирургическим, так как эффективных лекарственных средств, влияющих на акт мочеиспускания, не существовало. В настоящее время имеются 3 группы лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность в терапии ДГПЖ, – α_1 -адреноблокаторы, ингибиторы 5 α -редуктазы и некоторые фитопрепараты. Фармакологические аспекты современной фитотерапии достаточно сложны и многогранны. Часть из них все еще является предметом научных исследований и активно обсуждается научным сообществом. В данной публикации они рассматриваться не будут.

Среди синтетических лекарственных средств с начала 90-х годов широко применяются α_1 -адреноблокаторы, ингибиторы 5 α -редуктазы. Указанные препараты имеют различные механизмы действия и разные точки приложения, что подразумевает потенциальную возможность их совместного применения с целью увеличения эффективности лечения: α_1 -адреноблокаторы снижают тонус гладкой мускулатуры предстательной железы и шейки мочевого пузыря, устраняют динамический компонент обструкции, что приводит к сравнительно быстрому уменьшению выраженности симптомов; а ингибиторы 5 α -редуктазы устраняют статический компонент обструкции за счет уменьшения размеров транзиторной зоны предстательной железы, тем самым обуславливая долговременный эффект лечения и замедляя прогрессирование заболевания. Можно условно признать, что **основное преимущество назначения комбинированной терапии по сравнению с монотерапией**

Таблица 1. Общие характеристики исследований комбинированной терапии

Автор	Дизайн	Число пациентов	Длительность лечения	Контрольная/экспериментальная группа	Первичные критерии оценки эффективности лечения	Побочные эффекты
H. Lepor (VA study), 1996	RCT	1007	12 мес	теразозин/финастерид/ комбинация/плацебо	AUA-SI, скорость мочеиспускания	Оценивались
F. Debruyne (ALFIN), 1998	RCT	1051	6 мес	альфузозин/финастерид/ комбинация	IPSS, скорость мочеиспускания	Оценивались
R. Kirby (PREDICT), 2003	RCT	1095	12 мес	доксазозин/финастерид/ комбинация/плацебо	IPSS, скорость мочеиспускания	Оценивались
J. McConnell (MTOPI), 2003	RCT	3047	4,5 года	доксазозин/финастерид/ комбинация/плацебо	Прогрессирование заболевания (увеличение баллов AUA-SI, частота развития острой задержки мочеиспускания (ОЗМ), почечной недостаточности, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, недержания мочи)	Оценивались
C. Roehrborn (CombAT), 2008, 2010	RCT	4844	4 года	тамсулозин/дутастерид/ комбинация	Через 2 года – снижение суммы баллов IPSS, через 4 года – частота возникновения ОЗМ и оперативного лечения по поводу ДГПЖ	Оценивались

α_1 -адреноблокаторами заключается в предотвращении прогрессирования заболевания.

Исследования эффективности и безопасности комбинированной терапии, включающей α_1 -адреноблокатор и ингибитор 5 α -редуктазы, начались вскоре после выхода указанных препаратов на рынок. Практически сразу было замечено, что подобная комбинация не дает быстрых выгод, но приводит к заметному удорожанию стоимости лечения. Именно экономический аспект, который сегодня приобретает существенное, а иногда и решающее значение, во многих случаях являлся поводом для отказа от комбинированной терапии ДГПЖ. Между тем появились работы, свидетельствующие о явных преимуществах комбинации α_1 -адреноблокатора и ингибитора 5 α -редуктазы перед монотерапией каждым из препаратов. Также опубликованы статьи, в которых приводятся обратные результаты – комбинированная терапия не имеет преимуществ по клинической эффективности перед монотерапией. В сложившейся противоречивой обстановке практическому врачу бывает сложно принять решение, кому, когда и по каким показаниям назначить комбинированную терапию.

Целью настоящей статьи является систематизация и анализ результатов исследований по эффективности и безопасности одновременного приема α_1 -адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы у пациентов, страдающих ДГПЖ.

За период 1966–2011 гг. в базе данных PubMed по вопросам комбинированной терапии ДГПЖ опубликована 91 статья. Систематических обзоров и метаанализов, отвечающих наиболее высокому уровню достоверности (А), по изучаемому вопросу найдено не было. Из множества проведенных исследований лишь 5 отвечали критериям высокого методологического качества, т. е. были двойными слепыми рандомизированными (табл. 1). Такие исследования отвечают второму уровню достоверности (В), принятому в современной доказательной медицине. На рассмотрении результатов, полученных в этих работах, и целесообразно сконцентрировать внимание.

Очень сильно осложняет интерпретацию результатов медикаментозной терапии ДГПЖ отсутствие ярко выраженных «конечных точек» – ремиссии, выздоровления и т. д. Задачей лекарственной терапии ДГПЖ является прежде всего улучшение качества жизни, что, несомненно, очень субъективно оценивается пациентом. Для объективизации

нередко применяется такой показатель, как скорость мочеиспускания, рассчитанный при урофлоуметрии. Однако представляется нелепым рассчитывать стоимость увеличения скорости мочеиспускания, например, на 1 мл/мин посредством назначения того или иного препарата. Да и зависимость там, скорее всего, везде нелинейная, так что экстраполяция, вероятно, окажется невозможной. Затраты на повышение скорости мочеиспускания с 3 до 4 мл/с могут существенно отличаться от аналогичных затрат на повышение скорости мочеиспускания с 10 до 11 мл/с. Вряд ли у урологов встретит поддержку идея оценивать стоимость достижения некоторой скорости мочеиспускания, которая признана приемлемой у таких пациентов – 12 или 15 мл/с. Вполне очевидно, что на конечный результат терапии оказывает существенное влияние первоначальная скорость мочеиспускания. Тем не менее этот показатель нередко применяется для количественной оценки эффективности проводимой терапии.

Некоторым эквивалентом «конечной точки» может служить предотвращенное оперативное вмешательство или ОЗМ, хотя вполне очевидно, что больные принимают препараты не ради снижения вероятности

показаний к оперативному лечению, а ради нормализации акта мочеиспускания.

Все-таки стоит отметить, что вопросы клинико-экономического анализа мы подняли несколько преждевременно. Необходимо начать с клинических преимуществ и недостатков комбинированной терапии ДГПЖ.

Анализ клинической эффективности комбинированной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы

В исследованиях VA study, ALFIN, PREDICT по показателям IPSS и скорости мочеиспускания комбинированная терапия не продемонстрировала преимуществ перед монотерапией α_1 -адреноблокаторами, в то время как в исследованиях MTOPI и CombAT получены диаметрально противоположные результаты, подтверждающие преимущества комбинированной терапии ДГПЖ (табл. 2). Сразу возникает вопрос о причинах таких

Продолжение на стр. 19 ▶

Таблица 2. Изменение суммы баллов индекса IPSS/AUA-SI к концу лечения

Автор	Лечение	Изменение суммы баллов IPSS/AUA-SI к концу лечения	p
H. Lepor (VA study), 1996	плацебо	-2,6	-
	финастерид	-3,2	с плацебо – 0,63
	теразозин	-6,1	с плацебо < 0,001, с финастеридом < 0,001
	комбинация	-6,2	с плацебо < 0,001, с теразозином – 1,0
F. Debruyne (ALFIN), 1998	альфузозин	-6,3	с финастеридом – 0,01
	финастерид	-5,2	-
	комбинация	-6,1	с финастеридом – 0,03, с альфузозином – NA
R. Kirby (PREDICT), 2003	доксазозин	-8,3	с плацебо < 0,0001, с финастеридом < 0,01
	финастерид	-6,6	с плацебо – NS
	комбинация	-8,5	с плацебо < 0,0001, с доксазозином – NS
	плацебо	-5,7	-
J. McConnell (MTOPI), 2003	доксазозин	-6,0	с плацебо < 0,001, с финастеридом – 0,001
	финастерид	-5,0	с плацебо – 0,001
	комбинация	-7,0	с плацебо < 0,001, с финастеридом < 0,001, с доксазозином – 0,006
C. Roehrborn (CombAT), 2008	плацебо	-4,0	-
	тамсулозин	-4,3	-
	дутастерид	-4,9	с тамсулозином – 0,0113
	комбинация	-6,2	с тамсулозином < 0,001, с дутастеридом < 0,001

Комбинированная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы: преимущества и недостатки

◀ Продолжение, начало на стр. 18

расхождений в выводах. Чем же принципиально различались эти исследования? Ответ можно выразить одним словом – длительно-стью. Исследования, подтвердившие преимущества комбинированной терапии, продолжались от 2 до 4 лет, в то время как не подтвердившие преимущества комбинированной терапии – до 1 года. Однако в исследовании дутастерида и тамсулозина (CombAT) статистически значимые различия между комбинированной терапией и монотерапией тамсулозином определялись уже с 6-го месяца лечения.

Во всех исследованиях оценивался объем предстательной железы и уровень простатического специфического антигена (ПСА) (табл. 3, 4). Комбинированная терапия нигде не продемонстрировала статистически значимых преимуществ перед монотерапией ингибиторами 5 α -редуктазы и, наоборот, везде оказалась эффективнее монотерапии α_1 -адреноблокаторами. Мало того, в большинстве групп пациентов, получавших плацебо или монотерапию α_1 -адреноблокаторами, объем предстательной железы и уровень ПСА очень умеренно, но статистически значимо увеличивались к концу лечения. Очевидно, здесь имеет место естественное прогрессирование заболевания, а не негативное влияние препарата. Во всех исследованиях уровень ПСА при приеме финастерида или дутастерида в режиме монотерапии или в комбинации с α_1 -адреноблокаторами уменьшался примерно на 50 % к 6-му месяцу лечения. Давно доказано, что ингибиторы 5 α -редуктазы статистически значимо уменьшают объем предстательной железы и уровень ПСА, а α_1 -адреноблокаторы на эти показатели не влияют. Казалось бы, потратили массу сил и средств на доказательство очевидных фактов. Тем не менее рациональное зерно в этих трудозатратах все же есть. Результаты исследований позволяют сделать вывод, что **эффекты изучаемых лекарственных средств при комбинированном применении складываются, но не потенцируются.**

Таблица 3. Изменение объема предстательной железы

Автор	Объем предстательной железы, мл			p
	исходное значение	в конце лечения, изменение (мл) или в % к базовому		
H. Lepor (VA study), 1996	плацебо	38,4	+0,5	NS
	финастерид	36,2	-6,1	с теразозином и плацебо < 0,001
	теразозин	37,5	+0,5	NS
	комбинация	37,2	-7,0	с теразозином и плацебо < 0,001, с финастеридом – NS
F. Debruyne (ALFIN), 1998	альфузозин	41,4	-0,2	NS
	финастерид	40,9	-4,3	с альфузозином < 0,001
	комбинация	41,1	-4,9	с альфузозином < 0,001
J. McConnell (MTOPS), 2003	доксазозин	36,9	+24 %	NA
	финастерид	36,9	-19 %	NA
	комбинация	36,4	-19 %	NA
	плацебо	35,2	+24 %	NA
C. Roehrborn (CombAT), 2008	тамсулозин	55,8	0 %	-
	дутастерид	54,6	-28 %	NS
	комбинация	54,7	-26,9 %	с тамсулозином < 0,001

В исследовании PREDICT оценивались случаи ОЗМ и выполнения оперативного лечения – трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ), частота которых при длительности лечения 1 год в группе плацебо составила 2,6 %, в группе финастерида – 1,9 %, в группе доксазозина – 0,4 %, в группе комбинированной терапии – 0 %. В исследовании MTOPS прогрессирование ДГПЖ, под которым подразумевалось увеличение суммы баллов IPSS на 4 и более, ОЗМ, перенесенная ТУР ПЖ, недержание мочи и рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, было зафиксировано у 17 % пациентов в группе плацебо, у 10 % в группе доксазозина и финастерида, у 5 % в группе комбинированной терапии, различия статистически достоверны. Снижение относительного риска прогрессирования в группе комбинированной терапии составило 66 %. При раздельном анализе влияния различных вариантов лечения на развитие ОЗМ и необходимость хирургического лечения по поводу ДГПЖ отмечено снижение относительного риска по сравнению с плацебо в группе финастерида на 68 и 64 %, в группе комбинированной терапии на 81 и 67 % соответственно. Монотерапия доксазозином не оказывала влияния на риск развития ОЗМ и проведения хирургического лечения по поводу ДГПЖ.

В исследовании CombAT после 4 лет комбинированной терапии отмечено снижение относительного риска развития ОЗМ и проведения хирургического лечения на 65,8 % по сравнению с тамсулозином и на 19,6 % по сравнению с дутастеридом. Различия в частоте возникновения ОЗМ и проведения хирургического лечения начали наблюдаться с 8-го месяца терапии.

Несколько слов о переносимости комбинированной терапии. При совместном назначении α_1 -адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы происходит простое суммирование их желательных эффектов. Можно ожидать, что нежелательные – побочные эффекты тоже будут суммироваться. Но насколько это существенно для пациентов, является вопросом принципиальной

Таблица 4. Изменение уровня ПСА

Автор		ПСА, нг/мл		
		исходное значение	изменение к концу лечения (нг/мл) или в % к базовому	p
H. Lepor (VA study), 1996	плацебо	2,4	-0,1	-
	финастерид	2,2	-0,9	с плацебо и теразозином < 0,001
	теразозин	2,2	-0,4	NS
	комбинация	2,3	-0,9	с плацебо и теразозином < 0,001
F. Debruyne (ALFIN), 1998	альфузозин	3,0	+0,1	NS
	финастерид	3,4	-1,7	с альфузозином < 0,0001
	комбинация	3,1	-1,4	с альфузозином < 0,0001
J. McConnell (MTOPS), 2003	доксазозин	2,4	+13 %	с плацебо – 0,555
	финастерид	2,4	-50 %	с плацебо и доксазозином < 0,001
	комбинация	2,3	-50 %	с доксазозином < 0,001, с финастеридом – 0,683
	плацебо	2,3	+15 %	-
C. Roehrborn (CombAT), 2008	тамсулозин	4,0	+12,1 %	-
	дутастерид	3,9	-55 %	-
	комбинация	4,0	-56 %	-

важности. Поэтому в каждом современном исследовании наряду с прямой регистрацией побочных эффектов оценивается и более важный показатель – доля пациентов, выбывших по причине побочных действий препаратов. То есть процент нежелательных явлений, которые по своей выраженности соизмеримы с негативными последствиями самого заболевания или даже превосходят их. Во всех вышеупомянутых исследованиях в группах больных, получавших комбинированную терапию, процент выбывших был несколько выше по сравнению с группами, получавшими монотерапию или плацебо, однако, несмотря на многотысячные выборки, различия нигде не достигли статистически достоверной величины. Например, исследование VA study закончили 82 % пациентов, число выбывших из-за развития побочных эффектов составило в группе финастерида 5 %, в группе теразозина – 6 %, в группе комбинированной терапии – 8 %.

В исследовании CombAT лечение через 4 года закончили 69 % пациентов. Общее число побочных эффектов было достоверно больше в группе комбинированной терапии, однако число выбывших из протокола из-за побочных эффектов в группах достоверно не различалось – 6 % при комбинированной терапии и по 4 % при монотерапии каждым из препаратов.

Экономическая оценка комбинированной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Переходим к экономическим аспектам комбинированной терапии ДГПЖ. Для начала необходимо оценить стоимость курса лечения. Как было отмечено в клинических исследованиях, комбинированная терапия начинает демонстрировать преимущества не ранее 6–8-го месяца от ее начала, поэтому меньше чем на год ее назначать нецелесообразно. В качестве препаратов выберем оригинальные тамсулозин и финастерид –

Омник и Проскар. Информацию по ценам на препараты получаем через поисковую систему сети Интернет <http://artekamos.ru> (предполагается, что пациент будет самостоятельно приобретать лекарственные средства в розничной сети). В столичном регионе 10.01.2013 средняя стоимость Омника составила 694,6 руб. за упаковку (30 табл.), Проскара – 661,2 руб. за упаковку (28 табл.). Для расчетов (средняя арифметическая) были использованы 15 новых предложений по продаже каждого из препаратов. Соответственно стоимость 1 дня лечения при использовании среднетерапевтических дозировок тамсулозина (Омника) 0,4 мг/сут (1 табл.) и финастерида (Проскара) 5 мг/сут (1 табл.) составляет 23,15 + 23,61 = 46,76 руб. Стоимость годового (365 сут) курса = 17 067,4 руб. (в среднем – 1422,28 руб./мес).

Если использовать Омник-Окас, препарат тамсулозина с более благоприятной фармакокинетикой, то стоимость 1 дня лечения возрастет до 47,27 + 23,61 = 70,88 руб., а годового курса терапии – до 25 871,2 руб. (средняя цена Омника-Окас в аптеках г. Москвы 10.01.2013 составляла 1418,1 руб. за упаковку 30 табл.).

Для сравнительной оценки экономической эффективности комбинированной терапии можно воспользоваться результатами исследования MTOPS, согласно которым за 4,5 года у 9 % пациентов, страдавших ДГПЖ и получавших монотерапию тамсулозином, были отмечены признаки прогрессирования заболевания, в частности увеличение суммы баллов IPSS/AUA-SI на 4 и более, а при комбинированной терапии аналогичные явления были отмечены лишь у 5 % пациентов.

Для анализа использована методика «затраты/эффективность» (табл. 5).

CERinc – это показатель приращения затрат, или добавленная стоимость, т. е. сумма, которая требуется для получения одной дополнительной единицы эффекта

Окончание на стр. 20 ▶

Комбинированная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы: преимущества и недостатки

◀ Окончание, начало на стр. 18

(например, излечения больного, достижения ремиссии, или, как в данном случае, отсутствия прогрессирования заболевания) при применении более дорогостоящей и более эффективной технологии по сравнению с менее эффективной и менее затратной.

В нашем случае на каждый дополнительный случай отсутствия прогрессирования заболевания требуется практически 1 млн руб., не считая трудозатрат, которые необходимы на ведение больного в течение 4,5 года. Вполне очевидно, что эта сумма запредельна.

Отсюда следует вывод, что в предложенном варианте комбинированная терапия ДГПЖ экономически неэффективна.

Примененная методика экономического анализа «затраты/эффективность» предполагает 2 взаимно дополняющих друг друга пути выхода из сложившегося положения.

1. Уменьшать CER – стоимость достигнутого эффекта. Существенно изменять схему терапии заведомо бесперспективно, так как эффективность определяется фармакологическими свойствами самого препарата. Зато возможно создавать специальные комбинированные лекарственные средства. Для пациента они будут обходиться существенно дешевле, чем раздельная покупка необходимых препаратов, иначе идея потеряет свою экономическую привлекательность. Именно по такому пути пошла компания «Гедеон Рихтер», выпускающая на рынок препарат Сонирид, имеющий в своем составе тамсулозин и финастерид в стандартных дозировках 0,4 и 5 мг соответственно. Стоимость месячного курса Сонирида (1 упаковка) должна составлять порядка 800 руб., или 9600 руб./год, что в 1,7 раза меньше по сравнению с раздельной покупкой Омника и Проскара и в 2,7 раза меньше

по сравнению с применением Омника-Окас и Проскара.

2. Альтернативный путь – увеличивать Δ CER – разницу в эффективностях сравниваемых технологий. То есть каким-либо путем увеличить эффективность более затратного подхода при сохранении эффективности менее затратного. В медицине это обычно достигается более жесткими критериями отбора пациентов. Если среднестатистическому больному ДГПЖ назначить максимально эффективную терапию – комбинированную, то вероятность того, что заболевание все равно будет прогрессировать, составляет 1/20 за 4,5 года, а если его вовсе не лечить, то за аналогичный срок риск прогрессирования повышается менее чем в 3 раза (результаты исследования MTOPS). Вывод: возможно быстрее купировать симптомы заболевания, т. е. занимаемся качеством жизни пациентов, а тех, у кого будет явная отрицательная динамика, оперируем.

Какая же ниша остается высокоэффективной, но дорогостоящей комбинированной терапией? Во-первых, это те пациенты, которых по каким-либо причинам оперировать нельзя – от нестабильности сердечной деятельности до категорического отказа от оперативного лечения по немедицинским причинам. Во-вторых, это обширная группа пациентов с большим объемом предстательной железы и/или признаками прогрессирования заболевания без лечения или на фоне монотерапии α_1 -адреноблокаторами. Именно у них сочетанное назначение α_1 -адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы должно приводить к существенному (на несколько десятков процентов) росту эффективности медикаментозного лечения по сравнению с монотерапией, не говоря уже о плацебо, что в свою очередь сделает изучаемую методику экономически оправданной. Но для подтверждения этих предположений необходимо проведение специального исследования.

Таблица 5. Сравнительный фармакоэкономический анализ комбинированной терапии и монотерапии тамсулозином ДГПЖ методом «затраты/эффективность» (по результатам исследования MTOPS)

Препарат/параметры для сравнения	Омник	Омник + Проскар
Стоимость годового курса, руб.	8449,75	17 067,4
Стоимость курса длительностью 4,5 года, руб.	38 023,88	76 803,3
Вероятность прогрессирования ДГПЖ, %	9	5
CER, руб.	41 784,48	80 845,58
CERincг, руб.	976 527,45	

СОНИРИД ДУО
0,4 мг тамсулозин + 5 мг финастерид

Мужской набор

Комбинированное лечение ДГПЖ без лишних затрат!

ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама

Резюме

Комбинированная терапия ДГПЖ позволяет суммировать эффекты α_1 -адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы, при этом риск побочных действий существенно не увеличивается.

Комбинированная терапия ДГПЖ демонстрирует преимущества перед монотерапией α_1 -адреноблокаторами или ингибиторами 5 α -редуктазы лишь при длительном, в среднем не менее 1 года, приеме.

Комбинированную терапию ДГПЖ экономически целесообразно назначать пациентам, имеющим небольшой объем предстательной железы, умеренные жалобы, а также небольшой риск прогрессирования заболевания.

Комбинированная терапия ДГПЖ показана при значительном объеме предстательной железы, высоком риске или имеющихся признаках прогрессирования заболевания. **УС**

Урология сегодня | № 5 (27) 2013

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Руководитель проекта: Митрофанова Елена
mitrofanova@abvpress.ru

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Камолов Баходур
Шеф-редактор: Шадёркина Виктория
viktoriashad@urotoday.ru

ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик: Гончарук Ольга

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

ПЕЧАТЬ
ООО «Тверская Городская Типография»
Заказ № 793
Тираж 10 000 экз.

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.

Читайте в следующем номере:

- Отчет о работе XIII Конгресса Российского общества урологов **А. Трофименко**
- Тканевая инженерия и регенеративная медицина **А. Солодова**
- Материалы 7-го Конгресса Международного общества по изучению вопросов старения мужчин **С. Хакимова**
- Календарь мероприятий на 2014 г. **С. Ивашко**