

Лейпроліду ацетат пролонгованого вивільнення для лікування поширеного раку передміхурової залози

Досягнення рівня тестостерону нижче 20 нг/дл шляхом введення препарату 1 раз на 6 місяців

У США рак передміхурової залози (РПЗ) є другим за частотою видом раку у чоловіків, поступаючись лише раку шкіри [1]. Відомим стимулятором росту новоутворень передміхурової залози є тестостерон, тому наріжним каменем лікування цього виду раку стає андрогенна депривація (АД). Метою останньої є зниження сироваткового вмісту тестостерону до рівня, аналогічного показникам після хірургічної кастрації. Хоча у більшості пацієнтів АД не забезпечує повного вилікування, і, крім того, майже завжди має місце прогресування пухлини до РПЗ, резистентного до кастрації (РПЗРК), АД зменшує вираженість симптомів, спричинених метастатичними пухлинами, та збільшує загальну виживаність [2]. Першим методом АД була хірургічна білатеральна орхіектомія, яку замінило застосування препаратів, що пригнічують секрецію андрогенів і протидіють реалізації їхніх ефектів. У світі найчастіше застосовують такий вид АД, як синтетичні пептиди, що є копіями природного лютеотропін-релізинг-гормону (ЛРГ) [3]. Метою цієї публікації є огляд наявних засобів для АД та потенційного впливу цього виду лікування на клінічні результати.

Агоністи ЛРГ

Агоністам ЛРГ властива висока афінність до рецепторів гонадотропін-релізинг-гормону (ГнРГ) та довший час напіврозпаду порівняно з природним ЛРГ. Тоді як період напіврозпаду ендogenous ЛРГ становить 2-6 хв [4, 5], для синтетичних аналогів цей показник дорівнює близько 3 год. Тривалий вплив агоністів ЛРГ на рецептори ГнРГ спричиняє зниження активності рецепторів ЛРГ, гальмуючи вироблення тестостерону яєчками [6]. Показано, що агоністи ЛРГ є більш ефективними, ніж монотерапія антиандрогенами, у зв'язку з чим перші вважаються засобами першої лінії лікування РПЗ [7, 8]. Після ін'єкційного введення агоністів ЛРГ сироватковий рівень тестостерону тимчасово підвищується, однак постійне введення зазначених препаратів зумовлює зниження продукції андрогенів упродовж кількох тижнів. Метою АД за допомогою агоністів ЛРГ є зниження рівня тестостерону до кастраційного та підтримання цього рівня впродовж усього курсу лікування [9].

Оптимальний рівень тестостерону у сироватці крові

Ефективність АД у пацієнтів із РПЗ оцінюють за допомогою визначення сироваткового рівня тестостерону. Впродовж понад 40 років при кастрації як цільовий розглядався рівень тестостерону <50 нг/дл, однак встановлення цього рівня було наслідком нижчої чутливості доступних раніше лабораторних методів визначення тестостерону [10]. Удосконалення методик лабораторного визначення рівня гормонів, зокрема, поява хемілюмінесцентної технології, дозволило виявляти рівні тестостерону в межах 0,1 нг/мл [11]. Враховуючи покращення можливостей визначення малих кількостей тестостерону, можна припустити, що рівень гормону після хірургічної кастрації є значно нижчим, ніж вважалось раніше. У нових рекомендаціях Європейської асоціації урологів щодо лікування РПЗ за допомогою АД кастраційним рівнем тестостерону вважається <20 нг/дл. У цьому літературному огляді проаналізовано результати клінічних досліджень, присвячених рівню тестостерону при АД та його асоціації з прогнозом для пацієнта.

У 2000 р. Oefelein та співавт. оцінили рівень тестостерону за допомогою хемілюмінесцентної технології у пацієнтів після білатеральної орхіектомії [10]. Результати показали, що посткастраційні рівні

тестостерону >20 нг/дл зустрічалися рідко, середнє значення становило 15 нг/дл. Ці дані були підтвержені van der Sluis та співавт., у дослідженні яких медіана концентрації тестостерону після хірургічної кастрації становила 9,2 нг/дл, а у 97% пацієнтів фіксували рівень <20 нг/дл [12].

Більше того, дані нещодавно проведених досліджень свідчать, що досягнення нижчого рівня сироваткового тестостерону після АД у андрогенчутливій популяції сприяє покращенню клінічних результатів. У ретроспективному аналізі було оцінено зв'язок між рівнем тестостерону та смертністю у 129 пацієнтів з уперше діагностованим РПЗ та метастазами у кістках, які підлягали лікуванню гозереліну ацетатом, агоністом ЛРГ [13]. Виявлено, що середня концентрація тестостерону через 6 міс лікування становила 40 нг/дл, при цьому вищий рівень асоціювався зі зростанням ризику смерті в 1,33 разу ($p < 0,05$). У дослідженні Dason та співавт. визначено пороговий показник тестостерону – 32 нг/дл. Автори розподілили пацієнтів, що підлягали АД, на групи залежно від середнього рівня тестостерону (осіб з показниками >50 нг/дл виключили з дослідження). У хворих із вмістом тестостерону <32 нг/дл час до розвитку РПЗРК був значно довшим, ніж у пацієнтів з рівнем тестостерону 32-50 нг/дл [2]. У 2013 р. Bertaglia та співавт. провели більш масштабне проспективне дослідження за участю 153 пацієнтів з РПЗ. Було встановлено, що рівень тестостерону <20 нг/дл асоціювався з істотно нижчим ризиком смерті ($p = 0,020$) та тенденцією до нижчого ризику прогресування хвороби ($p = 0,12$) порівняно з рівнем >20 нг/дл [14]. Зіставний результат отримали і Peggachino та співавт., які виявили статистично достовірний і клінічно значущий прямий зв'язок між ризиком смерті та сироватковим рівнем тестостерону. На думку цих авторів, цільовим показником тестостерону при лікуванні агоністами ЛРГ має бути найнижчий досяжний рівень [13].

Klotz та співавт. представили дані, що максимальний рівень тестостерону <20 нг/дл корелює зі збільшенням тривалості відповіді на АД, і наголосили, що у пацієнтів, які підлягають такому лікуванню, слід регулярно контролювати вміст тестостерону та простатичного специфічного антигену [15]. Також було виявлено достовірні відмінності у пухлиноспецифічній виживаності між групами пацієнтів з максимальним рівнем тестостерону <20,

20-50 та ≥ 50 нг/дл. Для хворих із максимальним вмістом тестостерону ≥ 50 нг/дл відносний ризик смерті від РПЗ у 2,93 разу перевищував показники пацієнтів з рівнем <20 нг/дл. Крім того, медіана концентрації тестостерону під час першого року АД корелювала з часом до формування андрогенонезалежності та пухлиноспецифічною виживаністю [15].

Підвищення рівня тестостерону у сироватці крові на тлі АД вважається мініспалахом хвороби, або феноменом вислизання. Цьому слід запобігати [7]. Результати мультиваріантного аналізу, проведеного Mоготе та співавт., свідчать на користь нижчого порога тестостерону і для цільового рівня, і під час підтримувального курсу АД. У дослідженні цих авторів взяли участь 73 пацієнти з метастатичним РПЗ, що підлягали лікуванню депо-формами агоніста ЛРГ впродовж 3 міс. Було встановлено, що 43,6; 31,5 та 24,7% пацієнтів досягли рівнів тестостерону <20, 20-50 та >50 нг/дл відповідно. У хворих, у яких фіксували епізоди зростання вмісту тестостерону >32 нг/дл, середня тривалість життя до розвитку андрогенонезалежності пухлини склала 88 міс, а у пацієнтів без таких спалахів – 137 міс [16].

Отже, сучасні літературні дані [17] свідчать, що історичний цільовий показник тестостерону ≤ 50 нг/дл занадто високий, оскільки хірургічна кастрація дозволяє досягти концентрації <20 нг/дл, а у пацієнтів з нижчим пороговим рівнем тестостерону клінічні результати є кращими. Одні автори вважають потенційною метою досягнення показника <32 нг/дл [2, 16], інші <20 нг/дл [15]. У світлі цих нових даних у 2014 р. Європейська асоціація урологів переглянула визначення кастрації у своїх рекомендаціях і встановила новий цільовий показник тестостерону <20 нг/дл.

Лейпроліду ацетат

Хоча оптимальний цільовий рівень тестостерону досі обговорюється, потреба у препаратах тривалої дії, здатних ефективно пригнічувати його продукцію, безсумнівна. У зв'язку з порівняно коротким періодом напіврозпаду аналогів ЛРГ рання терапія агоністами цього гормону передбачала щоденні підшкірні ін'єкції [18]. Оскільки для успішної АД необхідне постійне підтримання кастраційного рівня тестостерону, щоденне лікування було дорогим та обтяжливим. Впровадження депо-форм агоністів ЛРГ дозволило забезпечити тривале вивільнення препарату, що дало можливість підтримувати

терапевтичні рівні діючої речовини впродовж 1-6 міс [8].

Завдяки сприятливому профілю переносимості лейпроліду ацетат (ЛА) є найчастіше призначуваним агоністом ЛРГ, який вже понад 20 років застосовується для лікування РПЗ у різних формах і режимах [18, 19]. Створені форми ЛА для введення 1 раз на 1, 3, 4 та 6 міс [5, 20]. Ці депо-форми характеризуються покращеним фармакокінетичним профілем порівняно з неінкапсульованим ЛА, а також більш прогнозованим ефектом і кращими наслідками для пацієнта [21].

Сучасні технології виготовлення депо-форм ЛА передбачають використання полімерних мікросфер і біодеградувальних полімерних систем доставки у вигляді в'язкої рідини, що утворює депо активного компонента у місці введення. Мікросфери, поступово розпадаючись у місці ін'єкційного введення, вивільняють активну речовину у кровообіг [22]. У виробництві мікросфер використовують різні полімери, що впливає на швидкість вивільнення препарату [23]. Наприклад, для суспензії ЛА застосовують мікросфери на основі поліолінової та когліколевої кислот [24]. Ця форма для внутрішньом'язового (в/м) введення представлена у дозах 7,5 мг (застосування 1 раз на 1 міс), 22,5 мг (1 раз на 3 міс), 30 мг (1 раз на 4 міс) та 45 мг (1 раз на 6 міс) [5]. У зв'язку зі складною нелінійною кінетикою мікросфери для в/м введення не завжди можуть забезпечити повністю контрольоване, тривале та одноманітне вивільнення діючої речовини протягом усього періоду дії [23]. На швидкість вивільнення препарату впливають метод виробництва мікросфер, тип полімеру, його молекулярна маса, склад кополімерів, природа допоміжних речовин, розмір мікросфер [23]. Мікросфери також можуть бути несумісними з низкою лікарських препаратів, передусім білкового походження, що негативно впливає на можливість застосування цієї технології для біологічних препаратів [23]. Іншим потенційно негативним аспектом використання мікросфер є те, що у разі розвитку побічної реакції їх неможливо дочасно видалити з організму пацієнта.

Інша технологія контролюваного вивільнення передбачає застосування біодеградувальних полімерів, розчинених у біосумісній речовині-носії [26]. При цьому застосовують рідкі полімери, які змішують з активною речовиною впродовж 30 хв до ін'єкції. Після ін'єкції суспензії лікарської речовини та полімеру твердне з утворенням солідного включення, у якому активний інгредієнт міститься у полімерній матриці. У міру біодеградації останньої препарат вивільняється стало та контролювано [27]. За цією технологією активний компонент ЛА і полімерна суміш виготовляються у двох окремих шприцах, вміст яких слід змішати безпосередньо перед введенням [28]. Цей ЛА вводиться підшкірно (п/шк) за допомогою короткої голки. При контакті активної речовини

з рідинним компонентом підшкірної клітковини утворюється солідне депо. Для ефективної доставки препарату необхідне дотримання правильної техніки приготування суміші та підшкірної ін'єкції. ЛА для п/шк введення представлений у дозах 7,5 мг (застосування 1 раз на місяць), 22,5 мг (1 раз на 3 міс), 30 мг (1 раз на 4 міс) та 45 мг (1 раз на 6 міс) [20].

Технологія біодеградувальних полімерів була розроблена у 1987 р. У наш час вона випробувана роками досліджень, і не лише у зв'язку з РПЗ, а й при хворобах пародонту та акромегалії [26]. Додатковими перевагами п/шк введення ЛА є використання менших голків і менший об'єм препарату, що вводиться. Завдяки цьому пацієнт відчуває менший дискомфорт, ніж при в/м введенні [21].

Фармакодинаміка, фармакокінетика та метаболізм ЛА

У ключових дослідженнях вивчали фармакокінетику (ФК) та фармакодинаміку (ФД) депо-форм ЛА для п/шк та в/м введення через 6 міс. Для в/м форм ЛА після однієї ін'єкції середня пікова концентрація 6,7 нг/мл досягалася через 2 год, а тоді знижувалася до 0,07 нг/мл через 24 тижні [5]. Для п/шк форм ЛА середня концентрація зростала до 82 та 102 нг/мл приблизно через 4,5 год після першої та другої ін'єкції відповідно. Після стартового зростання концентрації при введенні фоновий вміст препарату залишався відносно сталим (0,2-2,0 нг/мл) [20].

Сьогодні немає досліджень, у яких безпосередньо порівнювали би ФК та ФД різних форм ЛА для введення через 6 міс, однак є одне порівняльне дослідження препаратів ЛА для в/м та п/шк введення (7,5 мг) 1 раз на місяць здоровим добровольцям [29]. У ньому виявлено, що стартове різке підвищення вмісту ЛА у сироватці крові було більшим після застосування в/м форми (27,0±4,9 проти 19,0±8,0 нг/мл для п/шк форми). У разі використання обох форм спостерігалось швидке підвищення концентрації препарату та сталі її зниження впродовж подальших тижнів. ЛА для п/шк введення забезпечував довшу наявність препарату у сироватці крові (42-56 проти 14-25 днів). Таким чином, краща ФК п/шк форм ЛА може сприяти стійкішій супресії тестостерону, хоча для підтвердження клінічних переваг цього явища необхідні клінічні дослідження за участю пацієнтів з РПЗ.

Клінічна ефективність

ЛА для п/шк і в/м введення вивчали у багатьох клінічних дослідженнях. Обидва препарати у більшості доз продемонстрували високу ефективність у зниженні рівня тестостерону до ≤ 50 нг/дл. До кінця дослідження усі вивчені форми забезпечували досягнення цільової концентрації тестостерону у $>97\%$ хворих, окрім в/м форми ЛА для введення 1 раз на 6 міс, при використанні якої рівень тестостерону знижувався до ≤ 50 нг/дл у 93% випадків [31]. Різке підвищення вмісту тестостерону у всіх випадках було нечастим, його частота перевищувала 5% лише в одному дослідженні ЛА для в/м введення 1 раз на 6 міс [31].

Враховуючи необхідність досягнення нижчих цільових показників тестостерону, доцільно визначити, чи наявні нині депо-форми ЛА, здатні забезпечити вміст цього гормону ≤ 20 нг/дл. Хоча такі дані у більшості наукових робіт відсутні, в одному дослідженні було показано, що застосування в/м форми ЛА через 1 міс дозволило досягти такого рівня тестостерону у 65,9% учасників [32]. Аналіз ключових

досліджень п/шк форм ЛА дав можливість встановити, що цільове значення тестостерону ≤ 20 нг/дл вдалося отримати у 97,5; 93,7; 90,0 та 88,3% пацієнтів, у яких зазначені препарати вводили через 1, 3, 4 та 6 міс [21, 33-35].

Безпека та переносимість

ЛА було вперше схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США у 1985 р. [36]. Протягом більше ніж 30-річної історії застосування, включаючи дослідження до схвалення препарату, було продемонстровано хороший профіль безпеки ЛА.

Crawford та співавт. проаналізували показники безпеки дози ЛА 45 мг (п/шк введення 1 раз на 6 міс) у 111 пацієнтів з РПЗ впродовж 48 тижнів [34], а Spitz та співавт. – аналогічні дозу та тривалість застосування в/м форми ЛА [31]. Загалом профілі безпеки були однаковими, окрім тяжких побічних ефектів, які частіше виникали при введенні в/м форм ЛА. Найчастішими небажаними реакціями, асоційованими із застосуванням обох форм препарату, були припливи жару, печіння/біль у ділянці ін'єкції, втомлюваність. У пацієнтів, що отримували п/шк форму ЛА, частіше виникали припливи жару (24,3 проти 15,2% у групі в/м форми ЛА). Зафіксовано один випадок тяжкої побічної реакції, імовірно, асоційованої з п/шк введенням ЛА (втрата лібідо), та два асоційованих з в/м формою ЛА (псевдообструкція товстої кишки та стенокардія) [31, 34].

Режим застосування

Найновіші депо-форми ЛА містять 45 мг діючої речовини та призначені для застосування 1 раз на 6 міс [31, 34], що значно зручніше, ніж щоденні ін'єкції перших препаратів [18], і супроводжується збільшенням прихильності до лікування [39, 40], а також підвищенням економічності ефективного лікування [41]. Враховуючи це, триває розроблення форм ЛА ще тривалішої дії, зокрема, імплантів, що доставляють діючу речовину впродовж 1 року [42]. Недоліками використання цих імплантів є потреба у спеціальній процедурі встановлення та видалення, тоді як п/шк та в/м форми їм не потребують.

Висновки

Дискусії стосовно цільового рівня тестостерону досі не завершено. Однак наявні дані свідчать, що досягнення та підтримання нижчої концентрації цього гормону (<20 нг/дл) для АД покращує клінічні результати у пацієнтів з РПЗ. Двома основними формами агоністів ЛРГ (ЛА) є форми для в/м та п/шк введення. Обидві форми продемонстрували ефективність у зниженні концентрації тестостерону до <50 нг/дл. Даних стосовно зниження рівня тестостерону до ≤ 20 нг/дл для в/м форм ЛА мало, тоді як п/шк введення ЛА надійно зменшує вміст тестостерону до зазначеного у $>90\%$ пацієнтів. Безпосереднє порівняння ФК двох форм встановило, що форми ЛА для п/шк введення асоціюються із повільним сталим вивільненням діючої речовини, це забезпечує 14 додаткових днів супресії вироблення тестостерону.

Список літератури знаходиться в редакції.

Crawford E.D., Moul J.W., Sartor O., Shore N.D. Extended release, 6-month formulations of leuprolide acetate for the treatment of advanced prostate cancer: achieving testosterone levels below 20 ng/dl. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2015) 11(9): 1465-1474.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук

АНОНС

ГО «Спілка онкоурологів України»

Національний інститут раку

Центр сучасної урології

Запрошення на науково-практичний семінар

для сімейних лікарів, урологів, онкологів та інших спеціалістів



Сучасні підходи до скринінгу, ранньої діагностики, принципів лікування онкоурологічних захворювань та диспансеризації населення

10 квітня 2020 р., м. Київ

Місце проведення: конференц-зала Національного інституту раку (1-й поверх адмінкорпусу), вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ.

Семінар присвячений 100-річчю заснування інституту.

Всі охочі зможуть відвідати відділення пластичної та реконструктивної онкоурології та ознайомитися з його роботою.

Участь у семінарі є безкоштовною. Учасники семінару отримують сертифікат на 5 балів безперервного професійного розвитку лікаря, необхідний для річної атестації.

Онлайн-реєстрація: www.souu.org.ua

Керівник – голова Спілки онкоурологів України, д. мед. н., професор Стаховський Е.О.



ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» – організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів – запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться у 2020 році! Медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році.

ПЛАН РЕЕСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА 2020 РІК

- ▶ **26 березня**
м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
- ▶ **14-15 травня**
м. Київ

Науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІТЯЧОЇ ГЕПАТОЛОГІЇ»
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
- ▶ **4-5 вересня**
м. Кам'янець-Подільський

Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ. Сучасні акценти діагностики та лікування злоякісних новоутворень грудної залози, легень, шкіри»
Хмельницька обласна державна адміністрація
Департамент охорони здоров'я Хмельницької ОДА
КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» ХОР
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний інститут раку
ГО «Асоціація онкологів Хмельниччини»
- ▶ **2 жовтня**
м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
- ▶ **28 жовтня**
м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ТА ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБ В УКРАЇНІ»
До ювілею кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
- ▶ **5-7 листопада**
м. Київ

II Науковий конгрес з міжнародною участю «ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА XXI СТОЛІТТЯ: РЕАЛІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів – на офіційному сайті створеного організатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Media.med

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ

Попередня реєстрація можлива на сайті mediamed.com.ua
Витрати на проїзд та проживання – за кошти учасників

+38 098 080-72-66

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua

[@mediamedconferences](https://www.facebook.com/mediamedconferences)

