

ектомії<sup>1-4</sup>

**Рак** предстательной железы (РПЖ) сегодня является актуальной медико-социальной проблемой, что в первую очередь связано с высокой распространенностью данного заболевания. В странах Европы на долю этой нозологии приходится 11% всех случаев рака у мужчин. Не случайно научные работы, определившие прогресс в лечении РПЖ, были удостоены Нобелевской премии. В Украине данное заболевание также является одной из наиболее актуальных медицинских проблем для мужчин старше 45 лет и занимает второе место после рака легкого в структуре причин мужской онкологической смертности.

Еще более 60 лет назад было установлено, что клеткам РПЖ для жизнедеятельности и роста необходимо наличие андрогенов в количестве не ниже определенного критического уровня. Именно за это открытие американский физиолог и онколог Чарльз Брентон Хаггинс был удостоен Нобелевской премии.

Клетки предстательной железы физиологически зависят от андрогенов, которые стимулируют их рост, функцию и пролиферацию. Тестостерон, хотя и не считается канцерогеном, играет существенную роль в регулировании роста и развития опухолевых клеток при РПЖ. Основным органом, продуцирующим тестостерон у мужчин, являются яички, и только 5-10% андрогенов синтезируются надпочечниками. Секретция тестостерона регулируется гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью. Гипоталамический релизинг-фактор лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) стимулирует синтез клетками передней доли гипофиза лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФГ). ЛГ стимулирует синтез тестостерона клетками Лейдига в яичках. В предстательной железе тестостерон превращается в 5-дигидротестостерон, который в 10 раз активнее тестостерона. В периферических клетках тестостерон ароматизируется и превращается в эстрогены, которые вместе с циркулирующими андрогенами оказывают отрицательный обратный эффект на секрецию гипоталамусом ЛГРГ. Отсутствие андрогенной стимуляции клеток ПЖ приводит к их апоптозу.

Основным принципом гормональной терапии РПЖ является изоляция опухолевых клеток от стимулирующего действия андрогенов – андрогенная блокада (депривация, абляция).

Главное теоретическое условие гормональной терапии РПЖ: клетки опухоли реагируют на андрогены пролиферацией как клетки ткани железы.

Гормональная терапия (двусторонняя орхизектомия и/или лечение гормональными препаратами) является стандартом терапии первой линии для пациентов с местнораспространенным, распространенным и метастатическим рецидивирующим или прогрессирующим РПЖ. Кроме того, все чаще антиандрогенная терапия используется и на более ранних стадиях заболевания, например, в качестве адьювантной терапии при повышении уровня простатического специфического антигена (ПСА) после радикальной терапии или у пациентов с низкодифференцированным и агрессивным РПЖ.

Перечень доступных сегодня методов гормональной терапии включает хирургическую кастрацию и медикаментозную терапию, которые направлены либо на подавление продукции тестостерона (медикаментозная кастрация) в организме мужчины, либо на предотвращение воздействия тестостерона на ткань предстательной железы.

Хирургическая кастрация приводит к быстрому, глубокому, длительному и необратимому угнетению выработки тестостерона. Сохраняющийся при удалении яичек очень низкий уровень тестостерона известен как кастрационный уровень. Основным недостатком орхизектомии состоит

в том, что она оказывает отрицательное психологическое влияние: многие мужчины считают его недопустимой и оскорбительной. Кроме того, она необратима и не позволяет проводить интермиттирующее лечение.

В настоящее время арсенал препаратов представлен агонистами ЛГРГ, антагонистами ЛГРГ и антиандрогенными препаратами.

**«Терапия агонистами ЛГРГ должна обеспечивать достижение и поддержание уровней тестостерона, сравнимые с применением золотого стандарта терапии – двусторонней орхизектомии»**

(A. Zlotta, E. Debruyne, 2005)

При выборе медикаментозной кастрации как метода лечения РПЖ целью врачей являются достижение и дальнейшее поддержание низких уровней тестостерона. В исследовании Oefelein и соавт. при достижении кастрационных уровней тестостерона руководствовались постулатом «чем ниже, тем лучше» [2]. Но насколько низкие уровни являются достаточными? Каков адекватный/подходящий кастрационный уровень при медикаментозной терапии? На основании доступных в 1970-х гг. методов исследования кастрационный уровень сывороточного тестостерона был установлен как 50 нг/дл. Однако последние научные данные, полученные с использованием современных хемилюминесцентных методов, показывают, что после двусторонней орхизектомии средний общий уровень тестостерона снижается до 15 нг/дл, при этом концентрация может колебаться в диапазоне от 10 до 30 нг/дл, однако уровень тестостерона >20 нг/дл наблюдается очень редко (рис. 1).

Эти данные свидетельствуют о том, что новый порог кастрационного уровня тестостерона 20 нг/дл является более подходящим показателем для определения адекватного уровня при медикаментозной терапии по сравнению со старым показателем 50 нг/дл. Говоря об оптимальном контроле над уровнем тестостерона при применении агонистов ЛГРГ, необходимо учитывать не только способность адекватно снижать концентрацию тестостерона, но и возможность удерживать достигнутый низкий уровень на фоне терапии.

**«Лечение обычными агонистами ЛГРГ не обеспечивает достижение и поддержание уровня тестостерона, получаемого при хирургической кастрации»**

(B. Tombal, R. Berges, 2005)

Хотя подавление тестостерона агонистами ЛГРГ в значительной степени заменило хирургическую кастрацию в лечении распространенного РПЖ, многие пациенты на фоне лечения обычными препаратами не достигают

## Пути достижения оптимального контроля над уровнем тестостерона у больных раком предстательной железы

должного кастрационного уровня тестостерона. Ряд исследований свидетельствуют о том, что при применении обычных агонистов ЛГРГ у 12,5% пациентов не удается достичь уровня тестостерона 50 нг/дл, а у 13-46% больных невозможно обеспечить уровень тестостерона 20 нг/дл.

Кроме того, применение старых препаратов – агонистов ЛГРГ – сопряжено с гормональными рецидивами. Так, эпизоды внезапного повышения концентрации тестостерона, возникающие после достижения кастрационного уровня, наблюдаются у 4-12,5% пациентов. А после повторных инъекций реакция повышения концентрации сывороточного тестостерона наблюдается у 10% пациентов (табл. 1).

Гормональные рецидивы сегодня рассматриваются как важное клиническое явление, поскольку они могут увеличивать риск прогрессирования заболевания. Еще в 1999 г. в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что реактивация опухолевого процесса при РПЖ наблюдается при небольших подъемах уровня тестостерона (A.S. Wright et al., 1999) долгое время считалось, что повышение концентрации тестостерона >50 нг/дл может рассматриваться как клинически значимое.

**«Неудачи в достижении оптимального уровня супрессии тестостерона могут неблагоприятно влиять на общую выживаемость»**

(J. Anderson, 2008)

Убедительные доказательства клинической значимости снижения уровня тестостерона были представлены в ретроспективном исследовании J. Morote и соавт. с участием 73 пациентов с метастатическим РПЖ, получавших инъекции агониста ЛГРГ ежемесячно [32]. Уровень тестостерона определяли как минимум 3 раза с помощью хемилюминесцентного метода 1 раз в год. У 44% пациентов все 3 определения были ниже предлагаемого уровня <20 нг/дл, в то время как 32% больных имели, по крайней мере, одно повышение в диапазоне 20-50 нг/дл, а 25% пациентов тоже одно >50 нг/дл.

С целью изучения влияния этих повышений на клиническое течение РПЖ больных рандомизировали на 3 соответствующие группы, проводя сравнение выживаемости без прогрессирования (которую определяли как продолжительность жизни без перехода в гормональную независимость). В результате было показано, что средняя выживаемость существенно отличалась в зависимости от достигнутого уровня тестостерона и составляла, соответственно, 106; 90 и 72 мес при уровнях <20; 20-50 и >50 нг/дл (рис. 2). Дальнейший анализ показал, что уровень тестостерона 32 нг/дл был предельным, т.е. превышение этого порога снижало выживаемость без прогрессирования с 137 мес до 88 мес. Таким образом, выживаемость пациентов,

Продолжение на стр. 34.

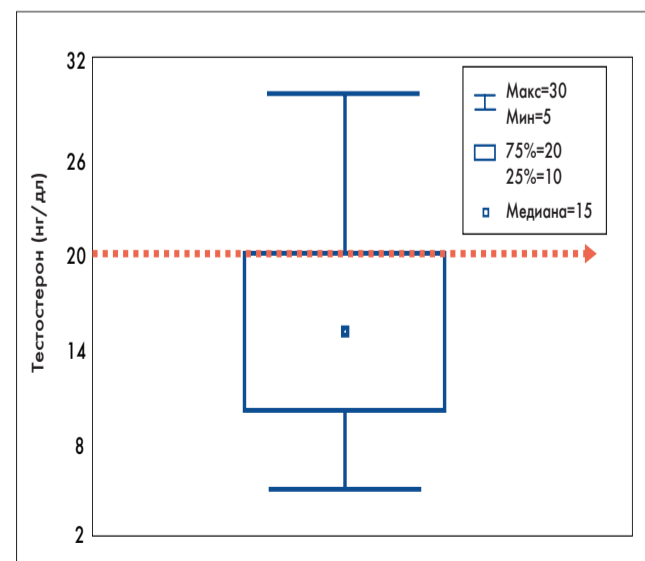


Рис. 1. Границы снижения концентрации тестостерона у пациентов после двусторонней орхизектомии [6]

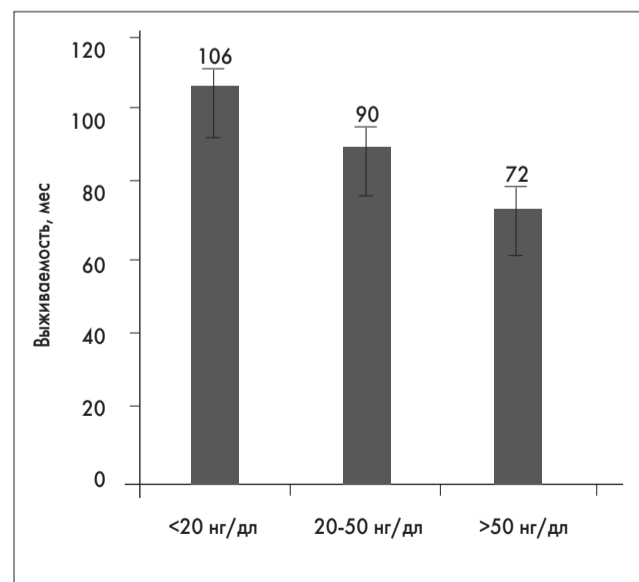


Рис. 2. Влияние уровня тестостерона на выживаемость

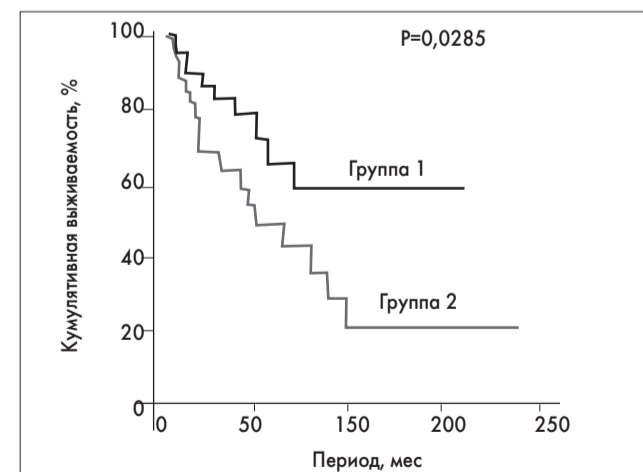


Рис. 3. Анализ выживаемости без перехода в гормоннезависимость по отношению к уровню тестостерона 32 нг/дл

Примечание: Группа 1 – пациенты, у которых отмечали неожиданное повышение уровня тестостерона, но <34 нг/дл. Группа 2 – пациенты, у которых отмечали неожиданное повышение уровня тестостерона >34 нг/дл.

ично-анафилактичної реакції. Місцеві ії, пов'язані з застосуванням подібних обі. Лікування лейпрореліном може х кількох тижнів. За умов метастазів у ся, виникають неврологічні розлади. льки Елігард не застосовують у жінок. осування. Лейпрореліну ацетат, як і терон, дигідротестостерону і кислій е збільшитися вираженість симптомів струкція сечоводу або інфравезикаль- а. Несумісність. Застосовувати тільки я лотків порошок та розчинник для нтові. Після змішування здійснювати гання. Зберігати у недоступному для ія відпуску. За рецептом. Виробник. а № UA/5758/01/01, № UA/5758/01/02,

UA-EL-0001-13

# Пути достижения оптимального контроля над уровнем тестостерона у больных раком предстательной железы

Продолжение. Начало на стр. 33.

у которых наблюдались гормональные рецидивы на фоне терапии агонистами ЛГРГ, была достоверно ниже по сравнению с больными, у которых такие рецидивы не наблюдались (рис. 3).

## «Элигард – усовершенствованная форма выпуска лейпрорелина ацетата, применяемая для лечения гормонзависимого распространённого РПЖ»

(K. Perez-Marrero et al., 2002; F.M. Chu et al., 2002)

Элигард является усовершенствованной формой выпуска лейпрорелина, который в отличие от других агонистов ЛГРГ содержит двойную дозу действующего вещества, заключенную в уникальной системе доставки – Атригель.

Атригель (Atrigel®) представляет собой уникальный биодеградирующий полимер, который смешивается с действующим веществом непосредственно перед инъекцией препарата, отвердевает после инъекции в подкожно-жировую клетчатку, формируя депо в виде сферического имплантата. При биодеградации которого происходит равномерное и постоянное выделение строго контролируемого количества действующего вещества.

Это дает важное преимущество препарату Элигард перед другими агонистами ЛГРГ: повышение эффективности терапии без увеличения профиля побочных эффектов, несмотря на содержание двойной дозы активного вещества [33].

В настоящее время Элигард – единственный агонист ЛГРГ, который доступен в месячной, трехмесячной и шестимесячной лекарственных формах, что более удобно и доступно для пациентов (табл. 2).

Высокая эффективность 1-, 3- и 6-месячной депо-формы лейпрорелина доказана в ходе многоцентровых клинических исследований. Результаты этих исследований продемонстрировали, что Элигард выражено снижает концентрацию тестостерона. При этом традиционный показатель 50 нг/дл достигается практически у всех больных, а уровень тестостерона <20 нг/дл – у 98%; 94% и 88% пациентов, получавших 1-, 3- и 6-месячную депо-формы препарата соответственно (рис. 4).

## «Элигард обеспечивает сравнимое с двусторонней орхиэктомией снижение уровня тестостерона у большинства пациентов и его поддержание на низком уровне»

(B. Tombal и R. Berges, 2008)

Показано, что среди больных, у которых уровень тестостерона в сыворотке <20 нг/дл не был достигнут, а также в отношении максимального уровня тестостерона Элигард сопоставим с хирургической кастрацией. При этом адекватное снижение концентрации тестостерона при использовании разных форм Элигарда коррелирует с изменением уровня простат-специфического антигена (ПСА).

У пациентов, получавших лечение одной из трех депо-форм Элигарда, за очень короткий промежуток времени были достигнуты целевые уровни тестостерона, а также и продемонстрировано сохранение этих уровней на

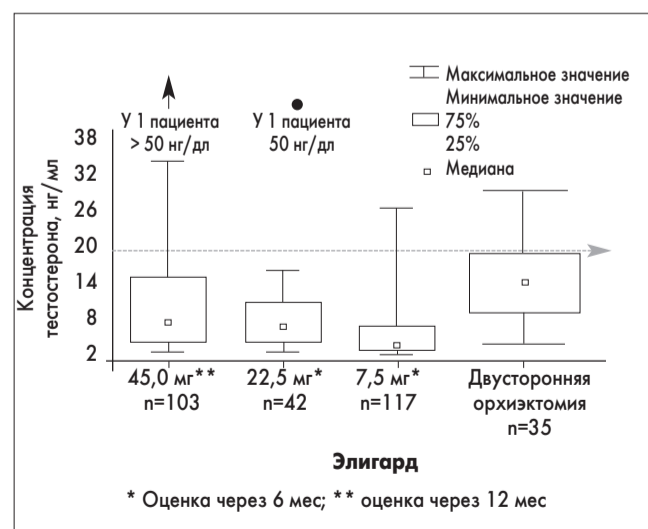


Рис. 4. Подавление синтеза и секреции тестостерона при назначении Элигарда в сравнении с двусторонней орхиэктомией [12, 13, 34]

протяжении всего курса лечения. Гормональные рецидивы, связанные с инъекциями препарата, в течение всего исследования зафиксированы не были, а повышение уровня тестостерона на фоне терапии отмечалось менее чем у 1% пациентов.

Несмотря на содержание более высоких доз действующего вещества, частота побочных эффектов при применении Элигарда сравнима с таковой при использовании других агонистов ЛГРГ. Отмечают основные проявления: приливы, снижение либидо, гинекомастия (табл. 3). Подкожный путь введения, использование наиболее короткой иглы и наименьшего объема введения по сравнению с другими агонистами ЛГРГ минимизируют дискомфорт в месте инъекции.

Дополнительными преимуществами обладает 6-месячная форма препарата Элигард, которая всего за 2 инъекции позволяет контролировать уровень тестостерона, экономить время и средства пациентов на дополнительные инъекции. По мнению врачей и пациентов, именно 6-месячная форма считается наиболее удобной, т. к. обеспечивает высокое качество жизни при уменьшении боли, дискомфорта, напоминаний о болезни и ограничений повседневной активности.

Кроме того, 6-месячная форма снижает затраты в связи с уменьшением количества инъекций в год, соответственно, снижением трудозатрат персонала на введение препарата, сокращением количества визитов пациента к врачу. Последний пункт может иметь важное значение для определенных групп населения (моряков, пациентов живущих далеко от специализированных учреждений, и др.).

Таблица 1. Результаты клинических исследований в отношении обеспечения оптимального контроля над уровнем тестостерона при использовании Элигарда и обычных форм агонистов ЛГРГ [12, 13, 15]

Результаты	Пациенты, получавшие обычные формы агонистов ЛГРГ	Пациенты, получавшие Элигард (для введения с интервалами 1; 3 и 6 мес), %
Не достигли уровня тестостерона <50 нг/дл	2,0-12,5	0-1,0
Не достигли уровня тестостерона <20 нг/дл	13-46,4	2,5-12
Гормональные рецидивы* на фоне терапии	4,0-12,5	0-1
Гормональные рецидивы после каждой инъекции	10	0

\* Гормональный рецидив – увеличение концентрации тестостерона выше уровня 50 нг/дл

Таблица 2. Содержание активных веществ в разных формах выпуска различных агонистов ЛГРГ [24-27]

Форма выпуска для введения	Элигард	Другие лекарственные формы агонистов ЛГРГ	Гозерелин	Трипторелин	Бусерелин
1 раз в месяц	7,5 мг	3,75 мг	3,6 мг	3 мг	3,75 мг
1 раз в 3 мес	22,5 мг	-	10,8 мг	11,25 мг	-
1 раз в 6 мес	45,0 мг	-	-	-	-

Таблица 3. Сравнение побочных эффектов при применении агонистов ЛГРГ и препарата Элигард

Побочные эффекты	В целом агонисты ЛГРГ	Элигард
Приливы	50-70%	57-59%
Гинекомастия	5-15%	1-2%
Астенция	6-15%	6-17%
Тошнота	0-13%	0-3%

Таким образом, медикаментозная кастрация имеет целый ряд преимуществ перед хирургической кастрацией: она позволяет избежать связанных с орхиэктомией физической травмы и психологического дискомфорта; последствия медикаментозной кастрации обратимы, что позволяет использовать интермиттирующий режим терапии при необходимости. Однако медикаментозную терапию можно рассматривать как альтернативу хирургической кастрации при условии обеспечения сравнимого с хирургическим лечением уровня контроля заболевания. В этом отношении среди агонистов ЛГРГ выгодно отличается препарат Элигард.

Это единственный препарат, который благодаря разработанной оригинальной лекарственной форме содержит

двойную дозу активного вещества по сравнению с другими агонистами ГнРГ и создает возможность дифференцированного подхода к лечению пациентов с РПЖ. Препарат может вводиться как 1 раз в мес, так и 1 раз в 3 или 6 мес. После введения любой из форм лейпрорелина у пациентов с РПЖ наблюдается стойкое снижение уровня тестостерона, необходимое для эффективного контроля над опухолевым процессом.

## Литература

- Morote J., Esquina S., Abascal J.M. et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer // Urol Int. – 2006. – 77. – 135-138.
- Oefelein M.G., Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm // J Urol. – 2000. – 164. – 726-729.
- McLeod D., Zinner N., Tomera K. et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer // Urology. – 2001. – 58. – 756-761.
- Tombal B. Appropriate Castration with Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonists: What is the Optimal Level of Testosterone? // European Urology Supplements. – 2005. – 4. – 14-19.
- Berges R. Eligard®: Pharmacokinetics, Effect on Testosterone and PSA Levels and Tolerability // European Urology Supplements. – 2005. – 1. – 20-25.
- Oefelein M.G., Feng A., Scolieri M.J., Ricciutti D., Resnick M.I. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making // Urology. – 2000. – 56. – 1021-4.
- Lin B.J., Chen K.K., Chen M.T., Chang L.S. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer // Urology. – 1994. – 43 (6). – 834-837.
- Khan M.S., O'Brien A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuprolin acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate // Urol Int. – 1998. – 60 (1). – 33-40.
- Hall M.C., Fritsch R.J., Sagalowsky A. et al. Prospective determination of the hormonal response after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer // Urology. – 1999. – 53 (5). – 898-902.
- Gommersall L.M., Hayne D., Shergill I.S., Arya M. et al. Uteising hormone releasing hormone analogues in the treatment of prostate cancer // Expert Opin Pharmacother. – 2002. – 3. – 1685-1692.
- Wright A.S. et al. Endocrinology. – 1999. – 140. – 4509-4515.
- Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. LA-2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer // J Urol. – 2002. – 168. – 1199-1203.
- Perez-Marrero R., Chu F.M., Gleason D. et al. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer // Clin Ther. – 2002. – 24. – 1902-1914.
- Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma // Br J Urol. – 1991. – 67. – 502-508.
- Tombal B. What is new in hormone therapy for prostate cancer in 2007 // Eur Urol. – 2008. – Suppl 76. – 477-483.
- Denham W., Steigler A., Lamb D.S. et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial // Lancet Oncol. – 2005. – 6. – 841-850.
- Schulman C., Montorsi F. Multidisciplinary management of the prostate cancer patient: introduction and conclusions // Eur Urol Suppl. – 2008. – 7. – 1-5.
- D'Amico A.V., Loffredo M., Renshaw A.A. et al. Six-month androgen suppression plus radiation therapy compared with radiation therapy alone for men with prostate cancer and a rapidly increasing pretreatment prostate-specific antigen level // J Clin Oncol. – 2006. – 24. – 4190-4195.
- D'Amico A.V., Manola J., Loffredo M. et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – 292. – 821-827.
- Alibhai S.M., Gogov S., Alibhai Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: a systematic literature review // Crit Rev Oncol Hematol. – 2006. – 60. – 201-215.
- Braga-Basaria M., Dobs A.S., Muller D.C. et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy // J Clin Oncol. – 2006. – 24. – 3979-3983.
- Holmes-Walker D.J., Woo H., Gurney H. et al. Maintaining bone health in patients with prostate cancer // Med J Aust. – 2006. – 184. – 176-179.
- Moyad M.A. Promoting general health during androgen deprivation therapy (ADT): a rapid 10-step review for your patients // Urol Oncol. – 2005. – 23. – 56-64.
- Periti P. et al. Clin Pharmacokinet. – 2002. – 41 (7). – 485-504.
- Cockshot et al. Clin Pharmacokinet. – 2000. – 39 (1). – 27-48.
- Trelstar SpC, US. www.pfizer.com.
- Indevus Pharmaceuticals. Vantas. Summary of product characteristics. – 2008.
- Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II // Eur. Urol. – 2011. – 59. – 572-583.
- Cassileth B.R., Soloway M.S., Wogelzang N.J. et al. Patients' choice of treatment in stage D prostate cancer // Urology. 1989. – 33 (Suppl). – 57-62.
- Soloway M. et al. Recent advances in urological cancers diagnosis and treatment. – 1990. – Paris. – 72-74.
- Cassileth B.R., Soloway M.S., Wogelzang N.J. et al. Quality of life and psychological status in stage D prostate cancer. Zoladex Prostate Cancer Study Group. Qual. Life Res. – 1992. – 1 (5). – 323-329.
- Morote J., Orsola A., Planas J. et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy // J. Urol. – 2007. – 178. – 1290-1295.
- Cox C. Treatment options with innovative drug delivery systems // Drug Delivery Technology. – 2003.
- Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. F 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer // J. Urol. – 2006. – 175: 533-6.
- Survey to examine attitudes of prostate cancer patients in Germany, Spain, Italy, The Netherlands and France. Patient survey results age median and formulation split. – 2007.
- Shulman C. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients // BJU Int. – 2007. – 100 (Suppl 1). – 6-11.

Подготовила Катерина Котенко