

Оптимальный контроль над уровнем тестостерона и пути его достижения у больных раком предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) представляет одну из актуальных проблем современной медицины во всем мире. В Европе на долю этой нозологии приходится 11% всех случаев рака у мужчин.

Благодаря исследованиям лауреата Нобелевской премии Чарльза Хаггинса, проведенным приблизительно 60 лет назад, стало известно, что клеткам РПЖ для жизнедеятельности и роста необходимы андрогены в количестве не ниже критического уровня. Исходя из этого, снижение концентрации и поддержание низкого уровня тестостерона в крови является стандартной схемой системной терапии при распространенном РПЖ на протяжении более четырех десятилетий. Антиандрогенная терапия все чаще используется и при более ранних стадиях заболевания, например в качестве адъювантной терапии при повышении уровня простатического специфического антигена (ПСА) после радикальной операции или у пациентов с низкодифференцированным и агрессивным РПЖ.

В настоящее время андрогенная блокада может быть достигнута путем хирургической или медикаментозной кастрации, выполняемой при помощи стероидных и нестероидных антиандрогенов, а также агонистов и антагонистов ЛГРГ. Возможна также комбинация вышеуказанных методов терапии.

В течение долгого времени пероральные эстрогены были единственной альтернативой хирургической кастрации. Несмотря на невысокую стоимость и достаточную эффективность, их применение зачастую было сопряжено с развитием побочных эффектов: задержкой жидкости в организме, сердечной недостаточностью, тромбозом глубоких вен, легочной эмболией, инфарктом миокарда и инсультом.

Хирургическая кастрация путем двусторонней орхиэктомии оставалась стандартом терапии до тех пор, пока Эндрю Шали не описал структуру гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГРГ) и не синтезировал первые пептидные агонисты ЛГРГ. Вслед за этим открытием появились такие синтетические агонисты ЛГРГ, как бусерелин, гозерелин, лейпрорелин, трипторелин. Со временем усовершенствовались формы выпуска агонистов и появились депо-формы препаратов, способные выделять контролируемую дозу агониста ЛГРГ в течение определенного времени (1-6 мес). Примером такой инновационной формы выпуска является препарат Элигард, выпускаемый в виде инновационной депо-формы – Атригель (Atrigel®).

В настоящее время медикаментозная кастрация с применением агонистов ЛГРГ становится более предпочтительным методом терапии. Во-первых, она позволяет избежать физического и психологического дискомфорта, связанного с орхиэктомией. Во-вторых, при выборе метода кастрации значимым фактором для пациентов является обратимость последствий лечения при медикаментозной терапии по сравнению с хирургической кастрацией. И наконец, медикаментозная кастрация позволяет использовать интермиттирующий режим терапии.

Механизм действия агонистов ЛГРГ одинаковый, и при определении схемы терапии решающим может оказаться выбор не действующего вещества, а скорее, формы выпуска препарата, так как именно это

определяет потенциал агониста ЛГРГ в отношении способности снижать уровень тестостерона в течение контролируемого периода высвобождения действующего вещества.

“Терапия агонистами ЛГРГ должна обеспечивать достижение и поддержание уровней тестостерона, сравнимое с применением «золотого стандарта» терапии – двусторонней орхиэктомии”
(A. Zlotta, F. Debruyne, 2005)

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

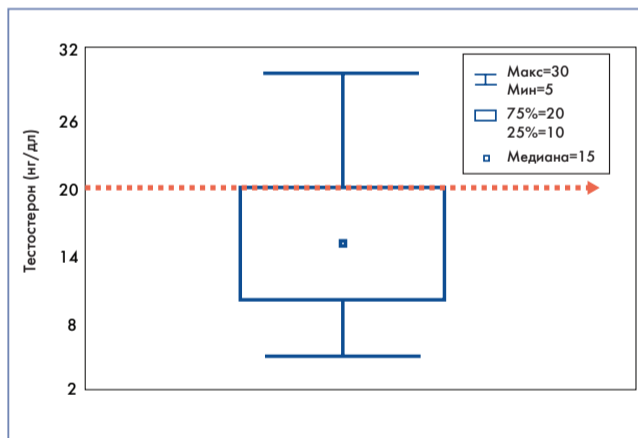


Рис. 1. Границы снижения концентрации тестостерона у пациентов после двусторонней орхиэктомии [6]

Эти данные свидетельствуют о том, что новый порог кастрационного уровня тестостерона 20 нг/дл является более подходящим показателем для определения адекватного уровня кастрации при медикаментозной терапии по сравнению со старым показателем 50 нг/дл. Если говорить 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)

Несмотря на то что подавление тестостерона агонистами ЛГРГ в значительной степени заменило хирургическую кастрацию в лечении распространенного РПЖ, к сожалению, многие пациенты на фоне лечения этими препаратами не достигают должного кастрационного уровня тестостерона. Так, ряд исследований свидетельствует, что при применении обычных агонистов ЛГРГ у 12,5% пациентов не удается достичь кастрационного уровня тестостерона 50 нг/дл и у 13-46% больных невозможно обеспечить уровень кастрации 20 нг/дл.

Кроме того, применение старых 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.).

Таблица. 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 в 1 и 3 месяца), %
Не достигли уровня тестостерона ≤50 нг/дл	2,0-12,5	0-1,0
Не достигли уровня тестостерона ≤20 нг/дл	13-46,4	2,5-6,0
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 50нг/дл

Гормональные рецидивы – важное клиническое явление, так как они могут увеличивать риск прогрессирования заболевания. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что прогрессирование РПЖ происходит при очень низких уровнях тестостерона, а повышение концентрации тестостерона >50 нг/дл может рассматриваться как клинически значимое.

В недавнем ретроспективном исследовании, проведенном Morote и соавт., было показано, что выживаемость пациентов, у которых наблюдались гормональные рецидивы на фоне терапии агонистами ЛГРГ, ниже по сравнению с больными без этих рецидивов.

“Элигард – усовершенствованная форма выпуска лейпрорелина ацетата, применяемая для лечения гормонозависимого распространенного РПЖ”

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

Для введения препарата Элигард используется система доставки Атригель (Atrigel®), которая обеспечивает более длительное и стабильное подавление концентрации тестостерона в крови. Эта система изначально была разработана для доставки агентов размерами от небольших молекул до пептидов и протеинов в стабильных концентрациях на протяжении различных временных интервалов. В зависимости от точности используемой формы системы Атригель (Atrigel®), можно достичь постоянства доставки на протяжении разных временных интервалов – от нескольких дней до нескольких месяцев.

Продолжение на стр. 30.

Оптимальный контроль над уровнем тестостерона и пути его достижения у больных раком предстательной железы

Продолжение. Начало на стр. 29.

Форма выпуска для введения	Элигард	Другие лейпрорелины	Гозорелин	Трипрорелин
1 раз в месяц	7,5 мг	3,75 мг	3,6 мг	3 мг
1 раз в 3 мес	22,5 мг	11,25 мг	10,8 мг	11,25 мг

Рис. 2. Содержание активных веществ в разных формах выпуска различных агонистов ЛГРГ [24-26]

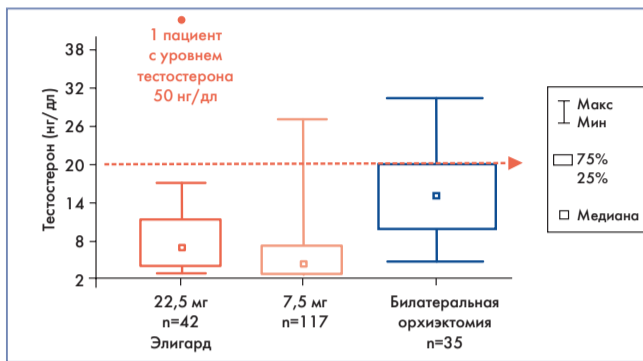


Рис. 3. Соотношение уровней тестостерона у пациентов, прошедших курс терапии Элигардом и хирургической кастрацией [12-13]

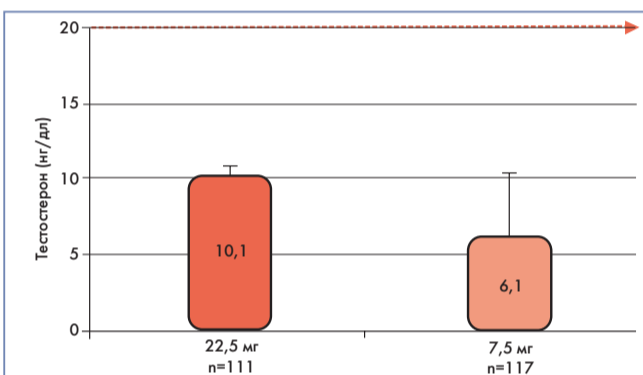


Рис. 4. Уровни тестостерона у пациентов, принимавших Элигард 7,5 и 22,5 мг [12-13]

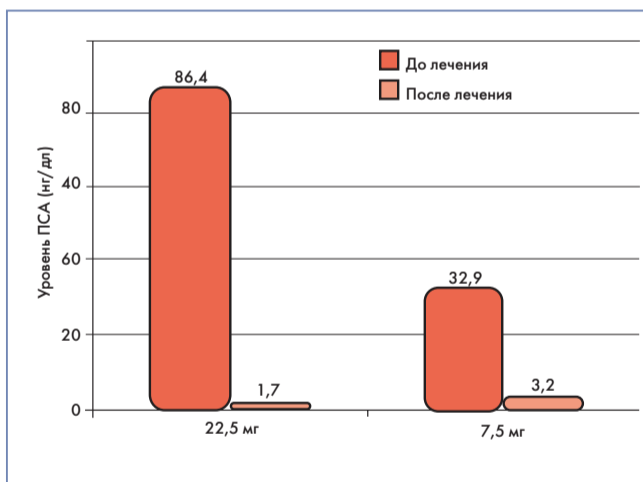


Рис. 5. Нормализация уровня ПСА (< 4 нг/мл) у пациентов, принимавших Элигард 7,5 мг и 22,5 мг [12-13]

Атригель (Atrigel®) состоит из распадающихся в организме полимеров, которые растворяются в биологически совместимых носителях и формируют жидкую систему доставки лекарственного препарата. Затем она смешивается с активным веществом, таким как лейпрорелина ацетат в случае Элигарда, и образуется раствор для инъекций. После инъекции с помощью иглы малого диаметра смесь Атригель (Atrigel®)/лейпрорелина ацетат формирует твердый сферический имплант в месте введения. Это дает важное преимущество Элигарду перед другими лекарственными формами лейпрорелина ацетата и другими агонистами ЛГРГ, основой которых являются микросферы, так как относительная площадь поверхности у сферического импланта меньше, что препятствует распаду препарата в месте локализации импланта. По мере разрушения полимеров Атригеля лейпрорелина ацетат высвобождается на протяжении контролируемого периода времени, который может изменяться при использовании разных дозировок. В отличие от других агонистов ЛГРГ Элигард

содержит двойную дозу действующего вещества (рис. 2).

Благодаря системе доставки Атригель (Atrigel®) при использовании Элигарда отмечается повышение лечебного эффекта за счет содержания увеличенной дозы активного вещества по сравнению с другими агонистами ЛГРГ без увеличения побочных эффектов.

“Элигард обеспечивает подавление тестостерона до уровня двусторонней орхиэктомии у большинства пациентов”

(R. Perez-Marrero et al., 2002;
F.M. Chu et al., 2002,
B. Tombal, R. Berges, 2005)

Высокая эффективность 1- и 3-месячной депо-формы лейпрорелина доказана в ходе 3 многоцентровых клинических исследований, длившихся в течение 6 мес. 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 и 94% пациентов, получавших 1-месячную и 3-месячную депо-формы соответственно (рис. 3).

При этом средние значения (\pm стандартное отклонение) уровня тестостерона для 1- и 3-месячной депо-формы Элигарда составили соответственно $6,1 \pm 4,3$ и $10,1 \pm 0,7$ нг/дл.

Среди больных, у которых не был достигнут уровень тестостерона в сыворотке ≤ 20 нг/дл, а также в отношении максимального уровня тестостерона, Элигард вполне сопоставим с хирургической кастрацией (рис. 1, 4).

Адекватное снижение концентрации тестостерона при применении разных форм Элигарда коррелирует с изменением уровня ПСА (рис. 5).

У пациентов, получавших лечение одной из трех депо-форм Элигарда, не только были достигнуты уровни тестостерона, сопоставимые с таковыми после хирургической кастрации, за очень короткий промежуток времени, но и продемонстрировано сохранение этих уровней на 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 (у 1 больного на фоне приема 3-месячного депо препарата).

Несмотря на содержание двойной дозы действующего вещества, частота побочных эффектов при применении Элигарда сравнима с таковой при использовании других агонистов ЛГРГ. Дополнительным преимуществом Элигарда перед другими агонистами ЛГРГ является подкожный путь введения. Наиболее короткая игла и наименьший объем введения минимизируют дискомфорт в месте инъекции.

В заключение хотелось бы отметить, что появление новых, более точных диагностических методик, позволяющих определять уровень сывороточного тестостерона, стало предпосылкой для пересмотра существующего в настоящий момент оптимального кастрационного уровня (< 50 нг/дл). Если использовать величину концентрации тестостерона, полученную после двусторонней орхиэктомии, в виде эталона, то лучшим пороговым значением для определения адекватной кастрации и реакции на лечение может считаться 20 нг/дл.

Среди лекарственных средств, применяемых для достижения медицинской кастрации, следует выделить Элигард (производства

компании Astellas) как препарат, обеспечивающий эффективную андрогенную супрессию и дальнейший контроль над уровнем сывороточного тестостерона, характеризующийся минимальным количеством гормональных рецидивов среди всех аналогов ЛГРГ, а также благоприятным профилем переносимости.

Литература

1. Morote J., Esquena 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.
2. 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.
3. 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.
4. Tombal B. Appropriate Castration with Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonists: What is the Optimal Level of Testosterone? *European Urology Supplements* 2005; 4: 14-19.
5. Berges R. Eligard®: Pharmacokinetics, Effect on Testosterone and PSA Levels and Tolerability. *European Urology Supplements* 2005; 1: 20-25.
6. Oefelein M.G., Feng A., Scolieri M.J., Ricchiutti D., Resnick M.I. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision-making. *Urology* 2000; 56:1021-4.
7. 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.
8. Khan M.S., O'Brien A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuprorelin acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1998; 60 (1): 33-40.
9. 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.
10. Gommersall L.M., Hayne D., Shergill I.S., Arya M. et al. Uteinising hormone releasing hormone analogues in the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1685-1692.
11. Wright A.S. et al. *Endocrinology* 1999; 140: 4509-4515.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Tombal B. What is new in hormone therapy for prostate cancer in 2007. *Eur Urol* 2008; Suppl 76: 477-483.
16. 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.
17. Schulman C., Montorsi F. Multidisciplinary management of the prostate cancer patient: introduction and conclusions. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 1-5.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Periti P et al *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(7): 485-504
25. Cockshot et al *Clin Pharmacokinet* 2000; 39(1): 27-48
26. Trelstar SpC, US. www.pfizer.com

Підготував Антон Проїдак