

Антагонисты ЛГРГ – новое направление гормональной терапии РПЖ

А.В. Сивков, А.А. Жернов

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Одной из важнейших задач российской онкоурологии является построение системы ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ), которая влечет за собой развитие радикальных методов лечения, сопровождается сохранением высокого качества жизни пациентов, минимизацией побочных эффектов и осложнений лечения. В то же время, в 2009 г. в России выявление РПЖ на стадиях T1 и T2 не превысило 45% от общего количества выявленных новообразований. То есть, более половины случаев РПЖ диагностируется на этапах местнораспространенного и метастатического процесса. Поэтому, делая акцент на лечении локализованного рака, надо совершенствовать методы эффективного лечения и распространенного РПЖ.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РПЖ

Нарушение андрогенной сти-

муляции опухолевых клеток путем хирургической или фармакологической кастрации ведет к подавлению их пролиферации и индуцирует апоптоз опухоли (Huggins С., 1941). Сегодня гормональная терапия является основным направлением лечения распространенного РПЖ. Для этого широко применяют хирургическую кастрацию, терапию агонистами ЛГРГ и антиандрогенами, максимальную андрогенную блокаду и интермиттирующую андрогенную супрессию. Однако, несмотря на многообразие существующих подходов и огромный клинический опыт гормональной терапии, «идеального» метода андрогенной депривации пока не найдено. В последнее время на рынке появилась новая группа лекарственных средств для гормональной терапии РПЖ – антагонисты ЛГРГ.

Хирургическая кастрация – это «золотой стандарт», с которым сравниваются все остальные методы гормональной терапии. Оперативное удаление яичек уже через

LHRH antagonists – new approach to hormone therapy of prostate cancer

A. V. Sivkov, A. A. Zhernov

24 часа приводит снижению уровня тестостерона в сыворотке крови до минимальных значений. Преимущества – простота исполнения, дешевизна и отсутствие осложнений. Однако метод не пользуется популярностью у пациентов из-за отрицательного психологического влияния операции и необратимости эффекта (рисунок 1).

Агонисты (аналоги) ЛГРГ – характеризуются эффективностью снижения уровня тестостерона (рисунок 2). Терапия обратима и сопоставима с билатеральной орхиэктомией по онкологическим результатам и побочным эффектам (Seidenfeld J., 2000) (рисунки 3, 4). Большинство пациентов предпочитают инъекции хирургической кастрации (Cassileth B.R., 1992). В некоторых исследованиях дока-

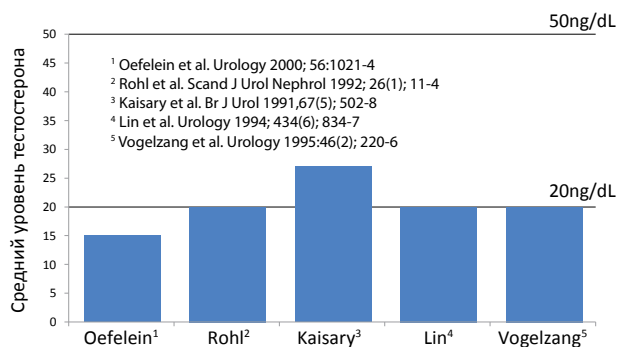


Рисунок 1. Уровни тестостерона после хирургической кастрации – сводные данные

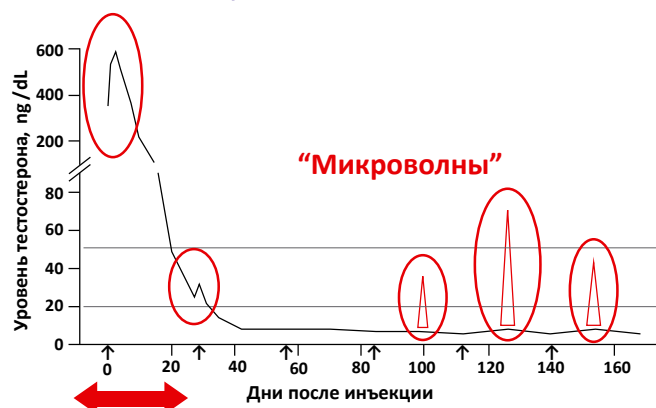


Рисунок 2. Повышение уровня тестостерона после введения аналога ЛГРГ и «микроволны»

зана одинаковая эффективность гозерелина по сравнению с кастрацией (Kaisary A. et al., 1991). Однако, известны и недостатки агонистов ЛГРГ – первичный подъем уровня тестостерона (Thompson I.M., 2001), риск внезапного обострения симптомов (Heidenreich A., 2007), наличие «микроволн» – колебаний концентрации тестостерона в сыворотке крови (Sharifi N., 2005). В то же время, рядом авторов было показано, что контроль уровня тестостерона при инъекциях аналогов ЛГРГ хуже, чем при хирургической кастрации (Arcadi J.A., 1992, Sharifi N.; 2005, Heidenreich A., 2007). При андрогенной депривации желаемый уровень тестостерона составляет 5 нг/мл. Некоторые исследователи считают, что хирургическая кастрация снижает тестостерон ниже – до 2 нг/мл (Oefelein M.G., 2000).

К особенностям и недостаткам применения агонистов ЛГРГ относят:

- внезапное обострение симптомов или серьезные клинические эффекты у пациентов с метастазами (усиление боли в костях, острый синдром нарушения оттока мочи, прогрессирующая почечная недостаточность, сдавление спинного мозга): частота возникновения – примерно 11% (Thompson I.M., 2001);
- необходимость применения антиандрогенов для профилактики синдрома «вспышки», что значительно увеличивает стоимость лечения и повышает частоту осложнений (Heidenreich A., 2007) (рисунок 5);
- неадекватность регуляции процессов пролиферации и апоптоза в опухоли во время колебаний уровня тестостерона может привести к ранней прогрессии рака и ухудшению биохимической и безрецидивной выживаемости (Morote J., 2007).

Антагонисты ЛГРГ – новый класс препаратов для андрогенной депривации, который, возможно,

позволит более эффективно решать проблемы гормональной терапии РПЖ. К этому классу относят: дегареликс, абареликс, цетрореликс и ганиреликс.

Одним из самых изученных антагонистов ЛГРГ является дегареликс – синтетический декапептид, который обладает прямым механизмом действия, – блокирует в гипоталамусе рецепторы к рилизинг-фактору гонадотропных гормонов (рисунок 6). Это сопровождается немедленным снижением секреции лютеинизирующего и фолликуло-стимулирующего гормонов, и, соответственно, быстрым снижением концентрации тестостерона в сыворотке крови, подавлением пролиферации опухоли и уменьшением уровня ПСА (Principalle M., 2007).

В 2008 г. было проведено многоцентровое рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность и безопасность препарата дегареликс с применением лейпрорелина в дозе 7,5 мг у больных РПЖ, имеющих показания к андрогенной депривации (Voscon-Gibod L., 2008). НИИ урологии, наряду с другими центрами, принял участие в этой программе.

В исследование (CS21) было включено 610 пациентов, рандомизированных на три группы. I группа (n = 202) – пациенты, получавшие дегареликс в начальной дозе 240 мг подкожно однократно в месяц и поддерживающей – 160 мг подкожно 1 раз в месяц. II группа (n = 207) после введения аналогичной стартовой дозы, продолжила лечение дегареликсом по 80 мг подкожно 1 раз в месяц. III (контрольной) группе вводили аналог ЛГРГ лейпрорелин по 7,5 мг внутримышечно также 1 раз в месяц. Всех пациентов наблюдали в течение одного года (рисунок 7).

Основной целью исследования было определение вероятности снижения уровня тестостерона ниже 0,5 нг/мл при всех ежемесячных измерениях, с определением доли

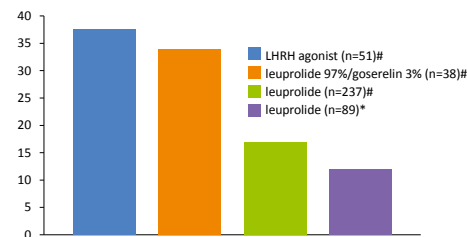
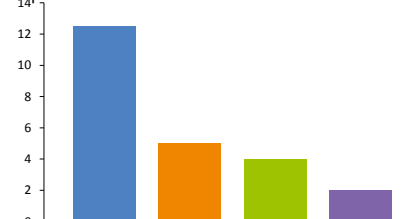


Рисунок 3. Доля пациентов, достигших уровня тестостерона 5 нг/мл при применении агонистов ЛГРГ



Morote J. et al. Urol Int. 2006;77:135-8; Sarosdy M.F. et al. BJU Int 1999;83 801-6 Oefelein M.G. Comum R. J. Urol 2000;164 726-9; McLeod D. et al. Urology 2001;58 756-61 Wechsler H.W. et al. Eur Urol 1996;30:7-14; Jochem D. Urol Int 1998;60 18-24 Adapted from: J. Anderson, Sheffield (GB), London, 21 January 2011, 8th Meeting of the EAU Section of Oncological Urology

Рисунок 4. Доля пациентов, достигших уровня тестостерона 20 нг/мл при применении агонистов ЛГРГ

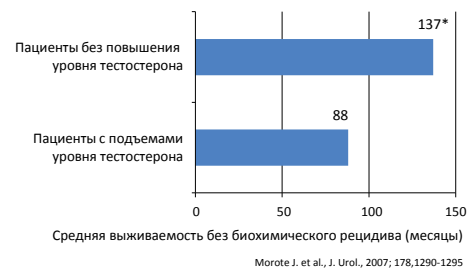


Рисунок 5. Подъемы уровня тестостерона выше 3,2 нг/мл являются фактором прогноза снижения безрецидивной выживаемости



Рисунок 6. Антагонисты ЛГРГ – новый класс препаратов для андрогенной депривации

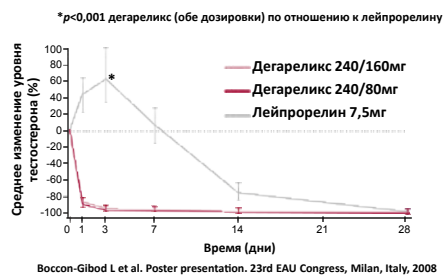


Рисунок 7. Антагонисты ЛГРГ – исследование CS21

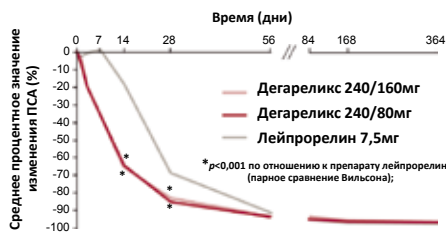


Рисунок 8. Дегареликс – значительно более быстрое снижение ПСА

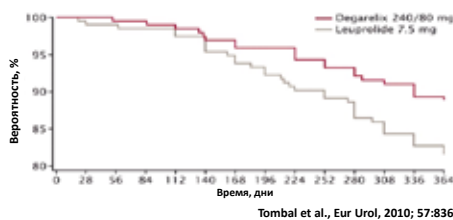


Рисунок 9. ПСА-безрецидивная выживаемость

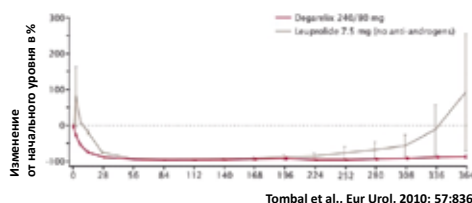


Рисунок 10. Уровень ПСА у пациентов с Mts в течение 1 года

пациентов с пиками тестостерона и концентрацией тестостерона $\leq 0,5$ нг/мл на 3 день после введения дегареликса (для исключения «микроволн» колебаний тестостерона). Также оценивали динамику уровня ПСА (в %) от исходного уровня к 28 дню после введения препарата и время до максимального снижения ПСА, а также частоту и тяжесть побочных эффектов (Voccon-Gibod L., 2008) (рисунок 8).

Результаты исследования показали, что дегареликс в обеих группах одинаково эффективно снижал тестостерон по сравнению с агонистами ЛГРГ. Кроме того, снижение уровня тестостерона происходило значительно быстрее в группах, получавших дегареликс. На 3-и сутки после инъекции в обеих группах дегареликса было отмечено 96%-ное снижение уровня тестостерона. В это же время, в группе получавшей лейпрорелин, у 80% пациентов отмечен пик повышения тестостерона примерно на 65%. В дальнейшем оба препарата одинаково поддерживали уровень тестостерона ниже кастрационного.

У пациентов, получавших дегареликс, не отмечено волнообразного повышения уровня тестостерона после первой инъекции, в то время как при лечении лейпрорелином скачок тестостерона наблюдали у 8 человек (5%), причем у половины из них концентрация гормона превысила 0,5 нг/мл.

В ходе исследования также было показано, что дегареликс вызывает более быстрое снижение ПСА: в группах дегареликса на 7-е сутки процентное снижение составило 64-65%, в то время как у получавших аналоги ЛГРГ – лишь 18% (Tombal, 2010).

В 2010 г. был проведен дополнительный анализ результатов, показавший, что дегареликс обладает большим влиянием на выживаемость без биохимического рецидива, причем такое влияние оказалось особенно выраженным у пациентов с распространенными стадиями заболевания и изначально высоким уровнем ПСА (рисунки 9, 10).

По частоте и выраженности побочных эффектов достоверных различий между группами, получавшими агонист или антагонист ЛГРГ, не было (таблица 1). Дегареликс чаще вызывает болезненность в месте инъекции, но меньше влияет на боль в суставах и симптомы со стороны мочевыводящих путей.

ВЫВОДЫ

Дегареликс, по сравнению с лейпрорелином, вызывает более быстрое подавление выработки тестостерона без первичного подъема его уровня. Введение препарата у большинства больных также сопровождается быстрым и стабильным снижением уровня ПСА. Подавление уровня тестостерона – глубокое и надежное, отсутствуют «микроволны» и, соответственно, риск возникновения вспышки клинических симптомов. Согласно рекомендациям EAU (2011г.), быстрая и эффективная медикаментозная кастрация при помощи ЛГРГ-антагонистов играет важную роль у больных с симптоматическим метастатическим раком предстательной железы. Однако польза этой группы препаратов в других клинических ситуациях должна быть доказана исследованиями с более длительным сроком наблюдения. ■

Таблица 1. Антагонисты ЛГРГ – исследование CS21

	Дегареликс 240/160 мг	Дегареликс 240/80 мг	Дегареликс общий	Лейпрорелин 7,5 мг
Побочный эффекты	83%	79%	81%	78%
ПЭ участка инъекции	44%	35%	40%	<1%***
Прилив крови	26%	26%	26%	21%
Увеличение веса	11%	9%	10%	12%
Боль в позвоночнике	6%	6%	6%	8%
Боль в суставах	3%	5%	4%	9%*
Гипертензия	7%	6%	6%	4%
Утомляемость	6%	3%	5%	6%
Инфекция мочевыводящих путей	1%	5%	3%	9%**
Тошнота	5%	4%	5%	4%
Запор	3%	5%	4%	5%
Гиперхолестеринемия	6%	3%	5%	2%
Озноб	3%	5%	4%	0%**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, и *** $p < 0,001$ по отношению к общему Дегареликсу

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормонотерапия, антагонисты ЛГРГ, дегареликс.

Keywords: prostate cancer, hormoneotherapy, LHRH antagonists, Degarelix.