

*А.Д. Каприн
А.В. Семин
А.А. Костин*

*ФГУ Российский научный
центр рентгенорадиологии РЗ,
Москва, Россия*

Ключевые слова: *рак
предстательной железы,
гормонотерапия, нестероидные
антиандрогены, бикалутамид
(Калумид).*

ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАЛУМИДА (БИКАЛУТАМИД)

Резюме: *Проанализированы данные о схемах применения эффективности, фармакологическом действии, переносимости, побочных эффектах бикалутамида (Калумид «Геден Рихтер») у больных раком предстательной железы.*

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к наиболее часто выявляемым опухолям среди онкологических заболеваний мужчин. В основном его диагностируют у пациентов пожилого возраста, реже — у мужчин в возрасте младше 40 лет. В структуре онкологической заболеваемости ряда стран РПЖ занимает 2–3-е место после рака легкого и желудка, а в США находится на 1-м [2].

В России доля РПЖ в структуре заболеваемости мужского населения неуклонно росла и в 1996 г. составила 4%. За 1991–2002 гг. количество впервые диагностированных заболеваний увеличилось с 5,5 тыс. до 8,3 тыс., то есть на 58% [3,7]. В 2003 г. злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России заболело 43 тыс. человек. В структуре онкологической заболеваемости на долю урологических локализаций приходится 9,4%. При этом около 68% составляет рак органов мочевыделительной системы и 32% — РПЖ. Эта локализация находится на 4-м месте после рака легкого, желудка и кожи. Прирост абсолютного числа заболевших в 2003 г. составил 104% по сравнению с 1993 г. Развитие ситуации в последнее десятилетие в России очень похоже на сложившееся в США во второй половине 80-х и начале 90-х гг. XX века. Связано это с широким распространением в клинической практике теста по определению уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови и мультифокальной трансректальной биопсии предстательной железы. Диагностика РПЖ на основе определения ПСА привела не только к повышению выявляемости больных, но и изменила структуру распределения пациентов по стадиям опухолевого процесса в сторону преобладания более ранних стадий заболевания.

Лечение больных с РПЖ, как и при всех онкологических заболеваниях, определяется стадией болезни. Гормонотерапия (ГТ) является основным методом лечения при генерализованном РПЖ с 1941 г., когда С. Huggins и С.V. Hodges показали зависимость опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови и предложили хирургическую кастрацию в качестве метода эндокринной терапии при РПЖ. За последующие шесть десятилетий в эксперименте и в клинике изучено множество различных методов ГТ,

апробировано несколько групп препаратов, проведены рандомизированные многоцентровые исследования по сравнению различных вариантов терапии.

На стадии генерализованного (метастатического) опухолевого процесса ГТ — ведущий и наиболее эффективный вариант лечения, позволяющий добиваться ремиссии и стабилизации заболевания у большинства больных. При локализованном (II стадия) и местнораспространенном (III стадия) РПЖ ГТ также можно применять в качестве самостоятельного метода лечения, но более распространенным вариантом лечебной тактики является применение эндокринных воздействий в сочетании с хирургической операцией или лучевой терапией.

Стандартные методы ГТ при РПЖ хорошо известны специалистам. В настоящее время в клинической практике наиболее часто используется несколько различных режимов и схем комбинированного лечения. Основная цель проведения неoadъювантной и адъювантной ГТ — повышение общей и безрецидивной выживаемости пациентов с РПЖ, но в различных клинических ситуациях ГТ используют в разных целях.

Такие варианты эндокринного воздействия, как двусторонняя адреналэктомия, гипофизэктомия, лучевая терапия на область гипофиза или яичек сегодня имеют лишь историческое значение и в клинике практически не применяются. Билатеральная орхидэктомия и эстрогенотерапия не нашли широкого применения в клинике в качестве вариантов неoadъювантной ГТ вследствие значительного количества побочных эффектов. В настоящее время эстрогены используются лишь как вторую линию ГТ при неэффективности других вариантов гормонального лечения.

Наиболее интенсивно метод предоперационной ГТ стал развиваться после того, как в клинической практике начали использовать агонисты ЛГРГ и нестероидные антиандрогены, в основном применяемые в режиме комбинированной (максимальной) андрогенной блокады. Одним из ключевых звеньев ГТ при РПЖ являются нестероидные антиандрогены. Препараты этой группы применяют как самостоятельный вид лечения, так и в комбинациях с другими лекарственными средствами. Основная

функция этих препаратов заключается в блокировании андрогенного импульса на уровне рецепторов предстательной железы. Получение антиандрогенов предоставило врачам дополнительный выбор в методах лечения.

Одним из нестероидных антиандрогенов, недавно появившимся на отечественном рынке, является Калумид (бикалутамид). Препарат не оказывает никакого другого эндокринное действие, связывается с андрогенными рецепторами и, не активируя при этом экспрессию генов, подавляет стимулирующее влияние андрогенов. В результате этого происходит регрессия новообразований предстательной железы. Калумид не имеет существенных отличий от широко применяемых в клинической практике нестероидных антиандрогенов, этот препарат — рацемическая смесь, причем антиандрогенной активностью обладает преимущественно (R)-энантиомер. Калумид хорошо всасывается в ЖКТ после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность. Бикалутамид обладает высокой способностью (96%) связываться с белками и интенсивно метаболизируется в печени путем окисления и образования глюкуронидных конъюгатов. При ежедневном приеме Калумида концентрация (R)-энантиомера в плазме крови повышается примерно в 10 раз вследствие длительного $T_{1/2}$, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

При ежедневном приеме Калумида в дозе 50 мг C_{ss} (R)-энантиомера в плазме крови составляет около 9 мкг/мл. При равновесном состоянии, около 99% всех циркулирующих в крови энантиомеров составляет активный (R)-энантиомер. Метаболиты выводятся с мочой и желчью примерно в равных пропорциях. (S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, $T_{1/2}$ последнего — около 1 нед.

Фармакокинетика (R)-энантиомера не зависит от возраста, нарушения функции почек, а также от легкого или умеренного нарушения функции печени. Существуют данные о том, что у больных с тяжелыми нарушениями функции печени замедляется элиминация (R)-энантиомера из плазмы крови. В результате этого возможна кумуляция бикалутамида в организме. Калумид хорошо переносится большинством пациентов, и лишь в редких случаях применение препарата приходится отменять из-за побочных эффектов.

Фармакологическое действие Калумида может обуславливать ожидаемые побочные эффекты, включая приливы, зуд, а также болезненность молочных желез и гинекомастию, выраженность которых уменьшается после одновременно проведенной кастрации. Иногда у больных, принимающих Калумид, возникает боль в животе, диарея, тошнота, рвота, астения, депрессия, алопеция, восстановление роста волос, гематурия, снижение либидо и сухость кожи.

В отдельных случаях на фоне лечения Калумидом возможно развитие печеночной недостаточности, при этом причинно-следственная связь между

развитием данного побочного эффекта и лечением Калумидом не установлена.

Кроме того, в ходе клинических испытаний при одновременном применении Калумида и аналога ЛГРГ отмечали такие побочные эффекты (как возможные побочные эффекты медикаментозной терапии, по мнению клиницистов, с частотой больше или равной 1%). С осторожностью применяют Калумид у пациентов с умеренно выраженными и тяжелыми нарушениями функции печени; так как у этой категории больных возможна кумуляция бикалутамида в организме. Большинство изменений функций печени отмечают в течение первых 6 мес лечения Калумидом. Поэтому при терапии препаратом необходимо периодически контролировать функции печени. В случае развития тяжелых изменений необходимо прекратить прием Калумида. Результаты исследований, проведенных на лабораторных животных, показали, что Калумид является мощным антиандрогеном и индуцирует оксидазу со смешанными функциями. С этими свойствами Калумида связаны изменения в органах-мишенях, включая индукцию опухолей у животных. У человека индукцию ферментов не отмечали. Считается, что ни один из результатов исследования у животных не имеет непосредственного отношения к лечению при распространенном РПЖ у человека.

Маловероятно, что Калумид нарушает способность управлять автомобилем и другими движущимися механизмами. Случаи передозировки у человека не описаны. Специфического антидота не существует, поэтому при необходимости проводят симптоматическую терапию. Диализ неэффективен, поскольку бикалутамид прочно связывается с белками и не выводится с мочой в неизменном виде. Показана общая поддерживающая терапия, мониторинг частоты сердечных сокращений, дыхания и артериального давления.

Из современных концепций лечения при РПЖ заслуживает внимания монотерапия антиандрогенами. В том случае, если пациенты отказываются от кастрации и хотят сохранить половую активность, выбор можно остановить на данном варианте лечения. В каждом конкретном случае решение о назначении монотерапии антиандрогенами должно приниматься только после информированного согласия больного. Выяснилось, что 70% пациентов, получавших бикалутамид в дозе 150 мг, имели субъективный эффект на лечение, тогда как в группе кастрации он равнялся 58%.

Однако следует учитывать, что терапия бикалутамидом также имеет побочные эффекты — гинекомастия (до 50% случаев), болезненность молочных желез. Также при лечении бикалутамидом в дозе 150 мг отмечались нарушения функции печени, но они в редких случаях носили тяжелый характер. Указанные нарушения часто проходящие и прекращаются после лечения. Монотерапия бикалутамидом 150 мг не вызывает побочных эффектов, характерных для лечения стероидными препаратами.

Целесообразно изучить, почему монотерапия антиандрогенами не столь эффективна в отношении периода времени до прогрессирования заболевания и выживаемости, как кастрация. На это может влиять ряд факторов, первый из которых — соблюдение больным врачебных назначений. Все антиандрогены предназначены для приема внутрь от одного до трех раз в сутки. Результаты многочисленных исследований показали, что лишь небольшая доля больных строго следует назначенной схеме лечения, поэтому степень андрогенной блокады может несколько колебаться у разных пациентов, получающих препараты для приема внутрь. При этом Калумид в монотерапии применяется в дозе 150 мг 1 раз в сутки. Другим возможным объяснением недостаточно высокой эффективности может служить тот факт, что за счет механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе уровни тестостерона возрастают в 1,6 раз выше исходных. Это резко отличает монотерапию антиандрогенами от кастрации, когда уровни тестостерона падают до кастрационных. Такое повышение стимуляции андрогенных рецепторов может отчасти объяснять относительно низкую эффективность антиандрогенов, отмечаемую в некоторых исследованиях. И последний фактор, который может оказывать влияние на эффективность монотерапии антиандрогенами — это объем опухолевых очагов. На основании результатов исследований с бикалутамидом в дозе 150 мг и возрастающими дозами этого препарата, появились предположения, что у пациентов с меньшим объемом опухолевых очагов исход лучше (по сравнению с кастрацией), чем у больных с диссеминированным заболеванием. Это в свою очередь может объясняться количеством андрогенных рецепторов, которые необходимо блокировать у больных с большим объемом опухолевых очагов, тогда как у пациентов с меньшим объемом необходимо блокировать меньшее количество андрогенных рецепторов. Эта гипотеза в настоящее время проверяется.

Таким образом, применение антиандрогенов в монорежиме в качестве первой, а также второй линии ГТ при РПЖ позволяет добиться хороших результатов лечения, не снижающих качество жизни пациентов, в связи с сохранением полового влечения и половой функции в первом случае и уменьшением выраженности болевого синдрома во втором. Грамотный подбор лекарственных средств позволяет минимизировать побочные эффекты и не прекращать необходимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель ЕМ. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2004; (1): 6–8.
2. Алексеев БЯ. Гормональная терапия в комбинированном лечении рака предстательной железы. Вместе против рака 2004; (3): 35–8.
3. Бухаркин БВ. Гормональное лечение местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы. / В кн под ред проф БП Матвеева / Клиническая онкоурология. Москва, 2003; 560–3.

4. Калинин СА. Лекарственная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы. [Автореф дис ... канд мед наук]. Москва, 2005: 10–1.

5. Чиссов ВИ, Старинский ВВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2000 году. Москва, 2001: 28.

6. Чиссов ВИ, Старинский ВВ (ред). Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2002: 12–23.

7. Abbas F, Scardino PT. Why neoadjuvant androgen deprivation prior radical prostatectomy is unnecessary. Urol Clin North Am 1996; 23: 587.

8. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Preoperative androgen-deprivation therapy for clinical stage T3 prostate cancer. Semin Urol Oncol 1997; 15: 222–9.

9. Furr BA, et al. Sex Hormones and antihormones in Endocrine-Dependent pathology: Basic and Clinical Aspects. Amsterdam: Elsevier, 1994.

10. Gleave M, Goldenberg SL, Chin JL, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemic and pathological effects. J Urol 2001; 166: 500–7.

11. Inversen P, et al. Urology 2000; (164): 1579–82.

12. Labrie F, Dupont F, Cusan L, et al. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and Lupron: the first controlled and randomized trial. Clin Invest Med 1993; 16: 499–509.

13. Lerner SE, Bute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. J Urol 1995; 154: 1447–552.

14. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review, 1973–1995. Bethesda, MD: Nat Cancer Inst, 1998.

15. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomized comparison of «Casodex» (Bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol 1998; 33 (5): 447–56.

THERAPY OF HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER WITH THE USE OF CALUMIDE (BICALUTAMIDE)

A.D. Kaprin, A.V. Semin, A.A. Kostin

Summary. The data on the schemes of application, efficacy pharmacological action, tolerability, side effects of Bicalutamide (Calumide «Gedeon Rihter») in the patients with prostate cancer are analyzed.

Key Words: prostate cancer, hormonal therapy, nonsteroid antiandrogens, bicalutamide (Calumide).

Публикация подготовлена по материалам статьи А.Д. Каприна с соавторами «Лечение гормоночувствительного рака предстательной железы с использованием Калумида (бикалутамид)» (Русский медицинский журнал, том 14, № 14, 2006), представленной представительством компании «Рихтер Гедон» в Украине.

Адрес представительства

«Рихтер Гедон» в Украине:

01054, Киев, ул. Тургеневская, 17Б

Тел.: (044) 492-99-11, 492-99-19

Факс: (044) 492-99-10

www.rihter.com.ua

E-mail: ukraine@rihter.kiev.ua