

*О.М. Артищук**О.В. Шуляк**В.М. Артищук**Львівська обласна клінічна лікарня**Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна***Ключові слова:***рак передміхурової залози, антиандрогенна терапія.*

ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ АНТИАНДРОГЕНІВ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. На сьогодні основним принципом гормональної терапії раку передміхурової залози є забезпечення максимальної блокади продукції та біологічної ефективності андрогенів. «Золотим стандартом» вважається комбінація кастрації (хірургічної або медикаментозної) та застосування нестероїдних антиандрогенів.

Рак передміхурової залози (РПЗ) складає приблизно 25% від усіх вперше виявлених злоякісних пухлин у чоловіків. Останніми роками спостерігається чітка тенденція до підвищення захворюваності на РПЗ, який у деяких країнах Європи та Америки виходить на 1-ше–2-ге місце у структурі онкологічної захворюваності. У США на даний час РПЗ є найбільш поширеною пухлиною: захворюваність становить 317 000 нових випадків на рік, смертність — 41 400 випадків. У Європі щорічно реєструють не менше 80 000 нових випадків РПЗ. За останні 5 років захворюваність на РПЗ у нашій країні зросла з 12,9 до 16,8 випадків на 100 000 чоловічого населення. На жаль, більше половини випадків РПЗ в Україні реєструють у стадії Т3–Т4. Це є однією з причин того, що понад 25% хворих на РПЗ у нашій країні помирає вже протягом 1-го року після встановлення діагнозу (у США протягом 5-річного спостереження гине 11%) [1, 3]. Однак необхідно зважати й на іншу причину — неадекватне лікування, яке призначають не лише через недостатню обізнаність лікарів з арсеналом сучасних препаратів і тактикою терапії РПЗ, але й через економічні негаразди.

РПЗ є одним із найхарактерніших прикладів гормонозалежних пухлин. Андрогени (А) беруть активну участь у регуляції росту клітин передміхурової залози (як неуражених, так і трансформованих). Регуляцію рівня андрогенів в організмі забезпечує гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна ланка ендокринної системи. Гіпоталамус продукує рилізінг-фактор лютеїнізуючого гормону (РФЛГ), який стимулює виділення гіпофізом ряду гормонів. Лютеїнізуючий та фолікулостимулювальний гормони активують продукцію основного А — тестостерону — в яєчках (останній за принципом зворотного зв'язку впливає на синтез РФЛГ у гіпоталамусі). Адренотропний гормон впливає на синтез двох інших А — андростендіону та дигідроепіандростерону — в надниркових залозах. Перелічені А проникають у цитоплазму клітин передміхурової залози, де під впливом ферменту 5-альфа-редуктази перетворюються у 5-альфа-дигідротестостерон, який приєднується до специфічного рецептора, і утворений комплекс

проникає в ядро клітини. Взаємодія цього комплексу з ДНК активізує її синтез. Тому поряд з радикальним хірургічним лікуванням хворих на РПЗ широко застосовують гормональну терапію, яка базується на чутливості клітин пухлини до А.

Результати останніх досліджень свідчать про те, що і яєчка, і надниркові залози продукують по 50% загальної кількості А, що визначаються у передміхуровій залозі дорослого чоловіка. Фактично передміхурова залоза трансформує неактивні стероїдні попередники надниркової природи — дигідроепіандростерон і дигідроепіандростерон-сульфат в активний А — дигідротестостерон. Ідеальне гормональне лікування РПЗ полягає у блокаді дії А на клітинному рівні. Двобічна орхіектомія є ефективним методом зниження концентрації в крові основного А — тестостерону, але не впливає на продукцію наднирковозалозних А. Ще у 30-х роках для лікування РПЗ використовували естрогени, в основі дії яких — використання принципу зворотного зв'язку та зниження продукції гіпоталамусом РФЛГ. Естрогенотерапія має ряд суттєвих недоліків, а саме: ускладнення з боку серцево-судинної системи, травного тракту, згортальної системи крові, пригнічення імунітету. Часто хворі гинуть від ускладнень, пов'язаних із застосуванням синтетичних препаратів естрогенної дії, а не від прогресування захворювання. Крім того, естрогени також не впливають на синтез наднирковозалозних А. Це зумовило пошук нових препаратів для гормонального лікування хворих на РПЗ. Препарати групи аналогів РФЛГ у фармакологічних дозах (гозерелін, декапептил) знижують рівень тестостерону в крові до посткастраційної концентрації шляхом зниження чутливості рецепторів РФЛГ. Препарати цієї групи не мають побічних ефектів, властивих естрогенам, та виявляють швидку клінічну дію. При їх застосуванні відсутні психоемоційна травма, зумовлена хірургічним втручанням, та хірургічний ризик. Медикаментозна кастрація, на відміну від хірургічної, є оборотною. Практично єдиним обмежувальним фактором до широкого використання препаратів цієї групи у вітчизняній урологічній практиці є їх висока

вартість, що за відсутності державного фінансування лікування значно зменшує кількість хворих на рак, які можуть скористатися цими препаратами.

Інша група препаратів для гормонального лікування РПЗ — антиандрогени. Це препарати, які блокують рецептори А безпосередньо в ракових клітинах. На сьогодні існує дві групи антиандрогенів: стероїдні (ципротерону ацетат) та нестероїдні, так звані чисті (флутамід, нілутамід, бікалутамід). Нестероїдні антиандрогени не виявляють гормональної чи антигормональної активності, а лише здатні вибірково блокувати рецептори А в тканині передміхурової залози, чим пояснюється значно менша кількість побічних ефектів та протипоказань до їх застосування у порівнянні зі стероїдними антиандрогенами (таблиця). Бікалутамід відрізняється тривалим періодом напіврозпаду (що дозволяє використовувати його в разовій добовій дозі), високою спорідненістю до андрогенних рецепторів (що дозволяє знизити його терапевтичну дозу до 50 мг/добу в поєднанні з хірургічною та медикаментозною кастрацією), дещо простішим метаболізмом (що значно знижує частоту такого побічного ефекту, як діарея).

Ще у 80-х роках минулого століття була запропонована концепція максимальної андрогенної блокади, яка у даний час визнана основним принципом лікування хворих на РПЗ. «Золотим стандартом» для досягнення максимальної андрогенної блокади вважається комбінація кастрації (хірургічної чи медикаментозної) та застосування нестероїдних антиандрогенів. У чоловіків, яким неможливо провести радикальне лікування або якщо очікувана тривалість життя не перевищує 10 років (віком від 70 років), максимальна андрогенна блокада є високоефективним методом лікування РПЗ [1–4].

Таблиця
Порівняльна характеристика препаратів для гормонального лікування хворих на РПЗ [1, 3, 4–7]

| Параметри оцінки | Оцінка (в балах)* | | |
|--|-------------------|--------------------|--------------------|
| | Флутамід | Ципротерону ацетат | Діетилstilьбестрол |
| Ефективний настільки ж, як і ДЕС | 1 | 2 | 1 |
| Відсутність ризику виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи | 1 | 3 | 3 |
| Антигормональна (антиандрогенна) дія | 1 | 3 | 3 |
| Збереження лібідо та сексуальної потенції | 1 | 3 | 3 |
| Можливе вживання алкоголю | 1 | 3 | 1 |
| Застосування при цукровому діабеті | 1 | 3 | 3 |
| Гінекомастія | 1 | 3 | 3 |

*1—Сприятлива дія (або відсутність, якщо йдеться про побічний ефект); 2—невідомо чи не доведено; 3—несприятлива дія (або часто, якщо йдеться про побічний ефект).

За зведеними даними літератури, результати, отримані при комбінації флутаміду з одним із видів кастрації, такі: часткова регресія пухлини визначена у 43–80% хворих, стабілізація процесу — у 24–53%, прогресування захворювання — в 1–6% (залежно від стадії процесу). Ефективність лікування нестероїдними антиандрогенами в монотерапії є такою: часткова регресія пухлини досягнута у 42–78% хворих, стабілізація процесу — в 18–43%, прогресування захворювання — у 2–20% (залежно від стадії процесу). Отже, як свідчать наведені дані, максимальна андрогенна блокада — оптимальний метод терапії при РПЗ, особливо у разі за давності захворювання. Одним з високоефективних препаратів є флутамід, переваги застосування якого потребують детального фармакоекономічного аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Возіанов С.О.** Рак передміхурової залози. Київ, 1994. 194 с.
2. **Журавчак А.З.** Повна андрогенна блокада з використанням препаратів Золадекс та Касодекс в лікуванні хворих на рак передміхурової залози. В: Матеріали першого Українсько-Польського симпозиуму урологів «У XXI століття — з новою медициною». Львів, 2000: 41–4.
3. **Шешурак С.** Рак простати: сучасні реалії. В: Матеріали першого Українсько-Польського симпозиуму урологів «У XXI століття — з новою медициною». Львів, 2000: 38–41.
4. **Лабри Ф.** Последние достижения гормональной терапии рака предстательной железы: важное значение ранней диагностики и лечения. В: Материалы симпозиума «Современные подходы к лечению онкоурологических заболеваний». Москва, 1998: 2–4.
5. **Beurton D, et al.** Prostate Cancer. Part A: Research. Endocrine Treatment and Histopathology. Alan R Liss Inc, 1987: 369–77.
6. The therapy of advanced carcinoma of the prostate. Ed by Klosterhalfen H. Schering A. G. West Germany, 1984: 67–75.
7. Important advances in oncology. Ed by DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 1985: 193–217.

NON-STEROID ANTI-ANDROGENS IN TREATMENT OF PROSTATIC CANCER

O.M. Artyschuk, O.V. Shuliak, V.M. Artyschuk

Summary. Currently, the main principle of hormonal therapy of cancer of the prostate gland deals with a maximum blockade of production and biological efficiency of hormones. It is considered that the «golden standard» of maximum androgen blockage is castration (surgical or medicamentous) combined with application of non-steroid anti-androgens.

Key Words: cancer of prostate gland, anti-androgen therapy.