

За матеріалами
представництва
«Ріхтер Гедеон рт.» в Україні

РОЛЬ ТА МІСЦЕ НЕСТЕРОЇДНИХ АНТИАНДРОГЕНІВ У ЛІКУВАННІ ПРИ РОЗПОВСЮДЖЕНОМУ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Ключові слова: рак передміхурової залози, гормонотерапія, нестероїдні антиандрогени, флутамід, бікалутамід, Калумід.

Резюме. Проведено аналіз методів гормонотерапії хворих на рак передміхурової залози та різних методик застосування нестероїдних антиандрогенів.

Рак передміхурової залози (РПЗ) — одна з найбільш частих локалізацій раку у чоловіків старших вікових груп. 10% захворювання на РПЗ становлять чоловіки віком 40–50 років; 18% — 50–65; 20% — 65–75; 52% — понад 75 років. Відповідно серед причин смертності від раку чоловіків похилого і старечого віку РПЗ посідає друге місце [1, 2]. В Україні кількість виявлених вперше випадків РПЗ з 1986 по 1995 р. збільшилася на 70% [1]. За останні роки спостерігається зростання захворюваності на РПЗ, причому частка локалізованих форм становить 31,5% випадків, а місцево-розповсюджених та генералізованих форм — 68,5% [4].

Завдяки проведеним у різні роки фундаментальним дослідженням щодо ендокринної регуляції функції передміхурової залози (ПЗ) вдалося розробити не лише класичні для онкології схеми хірургічного та радіологічного лікування, але й ефективну гормональну терапію (ГТ) при РПЗ. Таким чином, РПЗ став першим в історії медицини різновидом інооперабельної злоякісної пухлини з метастазами, для якої розроблені ефективні схеми паліативного лікування, що суттєво впливали на якість життя хворих [1, 4].

Основні цілі ГТ при дисемінованому РПЗ: збільшення тривалості та поліпшення якості життя хворих, зменшення у розмірах первинного та метастатичних вогнищ, зниження рівня простато-специфічного антигену (ПСА), зменшення вираженості симптомів обструкції сечових шляхів, анемії та кісткового болювого синдрому. У сукупності ці показники характеризують ступінь ремісії, яка при дисемінованому РПЗ може становити від декількох тижнів до багатьох років. Слід зазначити, що ремісія триває в середньому 6–18 міс, після чого розвивається гормонрефрактерна стадія захворювання [4, 5, 10, 19].

РПЗ — гормонзалежна пухлина, яка чутлива головним чином до тестостерону (ТС). Оскільки основним джерелом синтезу ТС в організмі є клітини Лейдига яєчок, які забезпечують ~90% його сироваткового рівня, двостороння орхідектомія, або хірургічна кастрація, може бути основним шляхом до зниження продукції ТС в організмі. Вже через 3–12 год після кастрації рівень сироваткового ТС знижується з 5 до 0,5 нг/мл, тобто в 10 разів. Іншим, альтернативним джерелом продукції андрогенних гормонів — дегідроепіандростерону, дегідроепіандростерон-сульфату та андростендіону в організмі є кірковий шар надниркової залози; при цьому під активуючим впливом адренкортикотропного

гормону (АКТГ) їх синтез і вивільнення зростає, у периферичних тканинах вони швидко перетворюються на активні форми — ТС і дигідротестостерон, про що слід пам'ятати після проведеної двосторонньої орхідектомії. Саме вищеписаний механізм стає причиною залишкової андрогенної активності після двосторонньої орхідектомії у хворих на РПЗ. Синтез ТС та інших андрогенів у яєчках здійснюється під впливом лютеїнізуючого гормону гіпофізу (ЛГ), який в свою чергу виробляється під впливом лютеотропін-релізинг-гормону гіпоталамусу (ЛГ-РГ). На кожному з рівнів регуляції у нормі спрацьовує принцип позитивного і негативного зворотного зв'язку. Застосування синтетичних аналогів ЛГ-РГ, що у сотні разів активніші за натуральні гонадоліберини, приводить до міцного їх зв'язування з гіпофізарними рецепторами і характеризується двофазною динамікою концентрації ТС у сироватці крові: у першу фазу (фаза спалаху) рівень Т значно зростає, але через 21 день, у другу (фаза десенситизації, або нечутливості гіпофізарних рецепторів до гонадоліберинів) — знижується до післякастраційних значень. Тому практика застосування агоністів ЛГ-РГ у клініці отримала назву фармакологічної, або медикаментозної кастрації. У залозистих клітинах ПЗ ТС трансформується в дигідротестостерон, який набагато активніший і зумовлює більшу частину функціональних перетворень шляхом впливу на внутрішньоклітинні андрогенні рецептори. Як хірургічна, так і фармакологічна кастрація зумовлюють зниження концентрації ТС у сироватці крові до 4–10% докастраційного рівня, але ефективного зниження рівня дигідротестостерону не відбувається. Його концентрація у тканинах ПЗ може залишатися достатньо високою і становить від 25 до 40% докастраційного рівня.

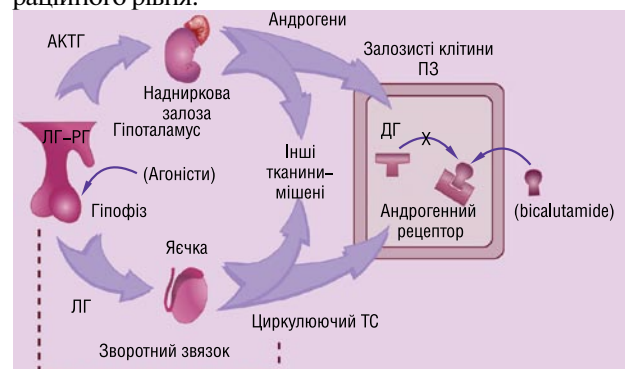


Рисунок. Ендокринна регуляція функцій ПЗ та основні підходи до медикаментозного зниження рівня андрогенів при РПЗ

Залежно від впливу на різні ланки ендокринної регуляції функції ПЗ (рисунок) і відповідно патогенезу РПЗ ГТ може бути представлена такими групами препаратів: *синтетичні агоністи ЛГ-РГ* (трипторелін, бузерелін, гозерелін, леупролід); *синтетичні та напівсинтетичні естрогени* (етинілестрадіол, діетилстильбестрол, синестрол, фосфоестрол, диместрол та ін.); *нестероїдні антиандрогени* (АнтиА) (флутамід, бікалутамід, нілутамід); *стероїдні АнтиА* (ципротерону ацетат). Встановлено, що кожна з груп препаратів здатна ефективно впливати на перебіг захворювання і зумовлювати регресію пухлинних осередків. Водночас переносимість і параметри безпеки щодо частоти виникнення побічних ефектів та ускладнень для кожної з груп різні.

Застосування *естрогенів* для лікування при РПЗ виправдано їх ефективністю. За даними багаточетрових порівняльних клінічних досліджень естрогенові препарати ефективніше, ніж кастрація, уповільнюють прогресування росту пухлини, але не мають жодних переваг за критерієм виживаності хворих [1, 4, 8, 13]. Ще у 1970 р. L. Muddsen встановив, що більше хворих умирають від ускладнень естрогенотерапії, ніж від прогресування РПЗ [4]. *Агоністи ЛГ-РГ* за протипухлинною активністю можуть порівнюватися з двосторонньою орхідектомією та естрогенотерапією. Їх можна використовувати як первинну ГТ у хворих, які раніше не лікувались подібними препаратами. Ефективність повторних курсів значно поступається перед такою при первинному застосуванні, а лікування цими препаратами хворих після кастрування недоцільне. Як зазначалося вище, дія агоністів ЛГ-РГ характеризується двома фазами. Під час першої фази, протягом перших днів від початку лікування, рівень ТС значно підвищується, що може зумовити прогресування пухлинного росту та дестабілізацію стану хворого (затримка сечовипускання, біль у місцях кісткових метастазів тощо) [4, 7, 14, 18]. Тому одночасно з агоністами ЛГ-РГ рекомендується призначати антиандрогени. Найбільш поширеними побічними ефектами від застосування агоністів ЛГ-РГ є імпотенція, гінекомастія, відчуття приливів жару, запаморочення, зменшення щільності кісткової тканини та остеопороз [1, 14]. Згідно з класичним визначенням АнтиА — це речовини, що блокують дію андрогенів на рецепторному рівні у тканинах-мішенях. АнтиА можуть мати стероїдну та нестероїдну структуру. ПЗ — дуже важливий орган-мішень для андрогенів, дія яких полягає у зміні структурно-функціонального стану як її залозистої, так і стромальної тканини. Для оцінки ефективності різних АнтиА в експерименті використовують тест Гершбергера, який полягає у введенні статевозрілим кастрованим самцям шурів протягом 1 тиж досліджуваній АнтиА разом із ТС і подальшій оцінці зміни маси вентральної долі ПЗ. Суть тесту полягає в конкуренції ТС і досліджуваної АнтиА-речовини за зв'язування з внутрішньоклітинними

стероїдними рецепторами. Окрім цього, нестероїдні АнтиА мають здатність блокувати перехід гормонрецепторного комплексу з цитоплазми у ядро клітини, що має суттєве значення, окрім прямої блокади цитоплазматичного рецептора: комплекс дигідротестостерону з рецептором не здатен викликати конформаційні зміни ядерних білків та реплікацію РНК [1, 2, 20, 21].

До АнтиА при застосуванні в клінічних умовах висувається ряд вимог [1]: нешкідливість для організму; висока спорідненість до андрогенних рецепторів; АнтиА не повинні мати супутньої гормональної активності або вона має бути мінімальною. Стероїдні АнтиА мають супутню гормональну активність і можуть у більшості випадків спричинити побічні ефекти (імпотенція, зниження лібідо, минуле пригнічення сперматогенезу, нагрубання і болісність грудних залоз і гінекомастія, галакторея, загальна слабкість, депресія та інші нервово-психічні розлади, збільшення маси тіла, нудота, блювання, набряки, тромбофлебіт). Наявність у ципротерону ацетату деяких властивостей, характерних для прогестинових сполук, також може бути корисним у лікуванні при РПЗ [4, 6, 15].

Перший нестероїдний АнтиА був синтезований на початку 70-х років ХХ ст. у США. Фундаментальні дослідження з пошуку, синтезу, вивчення ефективності та впровадження у клінічну практику нових нестероїдних АнтиА сполук уперше в колишньому СРСР були проведені в Київському науково-дослідному інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка МОЗ України під керівництвом професорів С.В. Варги та О.Г. Резнікова [3]. Флутамід як перший нестероїдний АнтиА був добре вивчений. Він належить до групи анілідів і в організмі перетворюється в активний метаболіт — гідроксифлутамід. В експерименті флутамід здатен зумовлювати атрофічні зміни у тканинах ПЗ, катаболічні ефекти відносно ДНК та ядерних білків клітин аденокарциноми. Також доведено гальмування процесу перетворення ТС у дигідротестостерон під впливом флутаміду. Зниження активності циркулюючого ТС під впливом флутаміду за принципом негативного зворотного зв'язку може підвищувати гіпоталамо-гіпофізарну активність і тим самим підвищувати концентрацію загального ТС [1, 4, 12]. Останнє особливо небажане, тому для досягнення максимальної андрогенної блокади (МАН) флутамід доцільно комбінувати з естрогенами та/чи агоністами ЛГ-РГ в низьких дозах. Первинна терапія флутамідом більш ефективна, ніж подібна терапія у хворих, які раніше лікувались цим АнтиА. У разі призначення флутаміду як засобу первинної ГТ позитивний ефект виявляється у 50–80% випадків. Також доцільно призначати флутамід одразу ж після орхідектомії, чим досягається МАН [11, 12, 22]. Важливо відзначити, що порівняно з естрогенотерапією та кастрацією монотерапія (МТ) флутамідом (750 мг/добу в 3 прийоми) не підвищує виживаність

хворих на РПЗ із метастазами, але значно підвищує якість життя хворих. Більшість авторів, які застосовували в МТ флутамід, дійшли висновку, що цей варіант лікування найбільш ефективний у пацієнтів із хорошим прогнозом (невисокий рівень простато-специфічного антигену — ПСА, незначний об'єм пухлинної маси) і його слід застосовувати лише тоді, коли хворий бажає зберегти потенцію [4].

Найбільшу зацікавленість клініцистів щодо перспектив застосування нестероїдних АнтиА викликає бікалутамід. Бікалутамід належить до «чистих» високоселективних АнтиА, яким не властива гормональна активність. На відміну від флутаміду, який гідроксилується в активну форму, бікалутаміду така метаболічна трансформація не властива, він становить первинно активну форму. За афінітетом до андрогенових рецепторів бікалутамід перевищує флутамід у 4 рази. В експериментальних моделях при порівнянні флутаміду та бікалутаміду за допомогою тесту Гершбергера бікалутамід зумовлював більш виражене зменшення передньої долі ПЗ у статево незрілих щурів [1, 2, 21]. Також в експериментальних моделях РПЗ у щурів бікалутамід мав достовірно вищий протипухлинний ефект порівняно з флутамідом щодо зменшення маси і розмірів пухлини.

Прогностичні фактори, на основі яких ґрунтується індивідуальне призначення бікалутаміду хворому на РПЗ стадії D2: функціональний стан пацієнта; розповсюдженість процесу; стадія захворювання; наявність змін у кістках за даними сканування; показник гемоглобіну перед початком лікування; рівні лужної та кислої фосфатази в плазмі крові; рівень ПСА. Рівень ТС у сироватці крові, на відміну від інших методів андрогенної блокади, при лікуванні «чистими» АнтиА не відіграє значної ролі у прогнозі [1, 23].

За даними перших невеликих рандомізованих досліджень МТ бікалутамідом (50 мг/добу) визна- на менш ефективною за хірургічну кастрацію чи лікування агоністами ЛГ-РГ, водночас мала значні переваги за показниками якості життя хворих та частотою побічних ефектів [15, 16, 24]. Результати порівняння ефективності бікалутаміду (50 мг/добу протягом 24 тиж) з плацебо у хворих з прогресуючим РПЗ свідчать, що розміри ПЗ зменшуються на 26,4% проти 3,7% після плацебо, поліпшуються показники сечовипускання та інші прояви захворювання [4]. Хороша переносимість та низька токсичність МТ бікалутамідом у добових дозах 50 мг і вище спонукали дослідників до впровадження нової схеми МТ бікалутамідом у щоденній дозі 150 мг. У двох рандомізованих дослідженнях таку схему порівнювали також із хірургічною та медикаментозною (агоністи ЛГ-РГ) кастрацією. Вживаність хворих, які отримували МТ бікалутамідом, була нижчою, ніж у групі пацієнтів, що перенесли кастрацію, однак різниця у показниках середньої виживаності становила усього 6 тижнів. Водночас якість життя хворих, які отримували бікалутамід, була значно вищою за рахунок

збереження сексуальної активності, кращого рівня працездатності й меншої кількості побічних реакцій [4, 24]. У іншому дослідженні [23], де бікалутамід також застосовували у МТ протягом 10 міс, автори роблять висновок про більш високі показники якості життя хворих, коли у 75% зберігалися потенція та лібідо, що пояснюється підвищенням у 1,6–1,8 раза рівня ТС та пролактину крові від вихідних значень і сталістю цих показників протягом всього курсу лікування. Про ефективність МТ бікалутамідом може свідчити динаміка ПСА. Через 3 міс лікування рівень ПСА знижується у 99% хворих, причому у 70% — до норми [23, 24].

Набагато більше повідомлень про застосування бікалутаміду в складі комбінованої ГТ хворих на РПЗ. Застосування блокаторів андрогенових рецепторів у поєднанні з агоністами ЛГ-РГ або одразу ж після двосторонньої орхідектомії характеризується як МАБ, що є основною метою при лікуванні місцево-розповсюдженого та метастатичного РПЗ. У великому рандомізованому дослідженні Р.Ф. Schellhammer та співавтори (1996) виявили високу ефективність комбінацій агоністів ЛГ-РГ гозереліну та леупроліду разом з бікалутамідом та флутамідом (4 групи), середня виживаність була більшою у групах з поєднанням бікалутаміду (180 проти 146 тижнів у групах з комбінаціями флутаміду). Разом з тим статистично значущими побічними ефектами у групах з флутамідом були випадки діареї, а у групах з бікалутамідом — гематурія, яка дозволяла продовжувати терапію [22]. У дослідженні, в якому порівнювали схему МАБ та хірургічну кастрацію, частковий регрес і стабілізація пухлинного процесу становили 78% при МАБ порівняно з 64% у групі хірургічної кастрації, середня виживаність становила 37 та 30 міс відповідно [9, 17]. Практично всі автори одностайні у тому, що ГТ за схемою МАБ із застосуванням агоністів ЛГ-РГ та нестероїдних АнтиА може бути ефективним методом лікування хворих з метастатичним РПЗ, у зв'язку з чим цей режим був названий «золотим стандартом».

У цьому році представництво угорського хімічного заводу «Ріхтер Гедеон рт.» в Україні виводить на український фармацевтичний ринок новий препарат — *Калумід*, покликаний підвищити якість ГТ у пацієнтів з РПЗ.

Калумід випускають у таблетках, вкритих оболонкою, що містять по 50 мг бікалутаміду. В упаковці 30 таблеток, що зручно для довготривалих схем лікування.

Калумід є рацемічною речовиною, але АнтиА-властивості притаманні виключно R(-) енантіомеру. Добре всмоктується при прийомі всередину. Одночасний прийом їжі не впливає на біодоступність. Доведено повну біоеквівалентність Калуміду щодо оригінального препарату.

Добова доза Калуміду для дорослих чоловіків (у тому числі і для осіб похилого віку) — 50 мг 1 раз на добу. Лікування розпочинають водночас із

застосуванням агоніста ЛГ-РГ, або одразу ж після проведення хірургічної кастрації.

Хімічний завод «Ріхтер Гедеон рт.», який має багаторічний досвід роботи у галузі стероїдної хімії, виробляє субстанцію бікалутаміду за власною технологією з повним циклом виробництва.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Возианов АФ, Резников АГ, Клименко ІА.** Эндокринная терапия рака предстательной железы. Киев: Наукова думка, 1999. 280 с.
2. **Возианов АФ, Резников ОГ, Клименко ІО та ін.** Кореляція гормональних та клінічних ефектів у хворих на рак передміхурової залози при лікуванні ніфтолідом у поєднанні з малими дозами синестролу. Лікар справа 1996; (1): 107–9.
3. **Резников АГ, Варга СВ.** Антиандрогены. М: Медицина, 1988. 208 с.
4. **Русаків ІГ, Алексеев БЯ.** Гормонотерапия генерализованного рака предстательной железы. Современная онкология 2000; 2 (3) (http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/00_03/92.shtml).
5. **Balducci L, Parker M, Hescoock H, et al.** Review: Systemic management of prostate cancer. Am J Med Sci 1990; 299: 185–92.
6. **Bayar DP.** VACURG/ Studies on prostatic cancer and its treatment. In: Urological Pathology: The prostate/Ed Tannenbaum M/ Lea and Febiger: New York, 1977: 241–67.
7. **Bruchovsky N, Klotz LH, Crook JM, et al.** Intermittent endocrine therapy for prostate cancer. In: Renal, bladder and prostate cancer /Ed. Kurth KH, Mickisch GH, Schroder FH/London, 1998: 173–82.
8. **Chang A, Yeap B, Davis T, et al.** Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. J Clin Oncol 1996; 14: 2250–7.
9. **Charing CR, Rundle JS.** Flushing: Long term side-effect of orchidectomy in the treatment of carcinoma of the prostate. J Urol 1988; 139: 478A.
10. **Crawford ED, De Antoni EP, Labrie F, et al.** Endocrine therapy of prostate cancer: optimal form and appropriate timing. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1062–78.
11. **Crawford ED, Eisenberg MA, McLeod DG, et al.** Comparison of bilateral orchiectomy with or without flutamide for the treatment of patients with stage D2 adenocarcinoma of the prostate: results of NCI intergroup study 0105 (SWOG and ECOG). J Urol 1997; 157: 336.
12. **Dalaere KPJ, Van Thillo EL.** Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. Semin Oncol 1991; 18: 13–8.
13. **Daneshgari F, Crawford ED.** Endocrine therapy of advanced carcinoma of the prostate. Cancer 1993; 71: 1089–97.
14. **Crawford ED, Eisenberg MA, McLeod DG, et al.** A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Eng J Med 1989; 321: 418–24.
15. **Huggins C, Hodges CV.** Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on se-

rum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293–97.

16. **Huggins C, Stevens RE, Hodges CV.** Studies on prostatic cancer II. The effect of castration on advanced carcinoma of prostate gland. Arch Surg 1941; 43: 209–23.

17. **Jankegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, et al.** Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. J Urol 1993; 149: 77–83.

18. **Klotz IH, Herr HW, Morse MJ, et al.** Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. Cancer 1996; 58: 2546–50.

19. **Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al.** New approaches in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens. Prostate 1983; 4: 579–94.

20. **Lawrence N, Parker DN.** Adrenal androgens. In: Saunders: Philadelphia, 1995: 1836–47.

21. **McKillop D, Boyle GW, Cockshott ID.** Xenobiotica 1993; 23: 1241–53.

22. **Schelhammer P, Sharifi R, Block N, et al.** Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: outcome of a controlled trial of bicalutamide versus flutamide each in combination with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. Urology 1996; 47 (1A): 54–60.

23. **Schroder FH.** Endocrine treatment of prostate cancer: the future after maximum androgen blockade and the role of PSA monitoring. In: Renal, bladder and prostate cancer /Ed Kurth KH, Mickisch GH, Schroder FH/ London, 1998: 173–82.

24. **Tyrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al.** A randomized comparison of the bicalutamide 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol 1998; 33: 447–56.

ROLE AND PLACE OF NON-STEROID ANTIANDROGENS IN THE TREATMENT OF DISSEMINATED PROSTATE CANCER

Summary. *The paper analyses methods of hormonotherapy applied in prostate cancer and, in particular, various techniques dealing with non-steroid antiandrogens.*

Key Words: prostate cancer, hormonotherapy, non-steroid antiandrogens, flutamide, bicalutamide, calumid.

Адреса представництва

«Ріхтер Гедеон рт.» в Україні:

01054, Київ, вул. Тургенєвська, 17Б

Тел.: (044) 492-99-11, 492-99-19,

факс: (044) 492-99-10

www.richter.com.ua,

e-mail: ukraine@richter.kiev.ua