

# Возможности гормональной терапии рака предстательной железы с использованием трипторелина (Диферелин®)

Б.В. Бухаркин,  
Я.В. Гриднева,  
А.А. Митин

РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
РАМН, Москва

*Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречаемых онкологических заболеваний у мужчин. В России он занимает 4-е место после рака легких, желудка и кожи. Обычно заболевание диагностируют в 70-74 года, однако в последнее время РПЖ нередко встречается и у мужчин 50-летнего возраста (2, 6).*

**Р**адикальное лечение РПЖ, включающее радикальную простатэктомию, дистанционную лучевую терапию и брахитерапию, возможно только при локализованной форме заболевания, однако она встречается лишь у 33,7% больных, в остальных случаях опухоль имеет локально-распространенный или генерализованный характер (2).

Основным и наиболее эффективным методом лечения генерализованного РПЖ является гормональная терапия. Она позволяет добиться стабилизации и ремиссии заболевания у большинства больных. При локализованном и

местно-распространенном РПЖ гормональная терапия применяется либо как самостоятельный метод лечения, либо в комбинации с лучевой терапией. Режимы и схемы лечения зависят от распространенности опухолевого процесса (1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 17).

В настоящее время среди методов гормональной терапии РПЖ выделяют (4, 5, 8, 10, 11, 18):

- эстрогенотерапию,
- медикаментозную кастрацию (агонисты ЛГРГ),
- монотерапию антиандрогенами,
- максимальную (комбинированную) андрогенную блокаду (МАБ).

Существенные перемены в гормональной терапии РПЖ произошли в последние десятилетия, когда в клиническую практику были внедрены новые фармакологические препараты – синтетические аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Основой для их разработки послужило открытие А. Schally и соавт., сделанное

в 1971 году и удостоенное Нобелевской премии в области медицины в 1975 году. Авторы выделили и проанализировали структуру ГнРГ – гормона гипоталамуса, контролирующего секрецию ЛГ и ФСГ передней доли гипофиза.

Появление синтетического ГнРГ способствовало детальным исследованиям его взаимодействия с андрогенами, эстрогенами и прогестинами на уровне гипофиза и выяснению механизмов обратной связи, контролирующей секрецию ГнРГ гипоталамусом. После масштабных биологических исследований ГнРГ были разработаны и синтезированы пептиды, биологическая активность *in vivo* которых в 100-200 раз превосходила естественный ГнРГ (13, 14, 15).

Для лечения женского бесплодия были разработаны антагонисты ГнРГ, которые, как оказалось, обладали парадоксальным кастрационным эффектом. В 1970-х годах группа F. Labrie случайно обнаружила, что их введение в течение нескольких дней вызывает снижение уровня тестостерона и уменьшение размеров простаты, семенных пузырьков и семенников у взрослых самцов крыс. Дальнейшие исследования показали, что препарат первоначально интенсивно стимулирует гипофиз, но впоследствии (при постоянной концентрации препарата в крови) подавляет его, так как является резистентным к деградации энзимами гипофиза и блокирует его гонадотропные рецепторы. Все это приводит к снижению уровня

**Диферелин® воздействует на гонады, снижая чувствительность периферических рецепторов к воздействию ГРФ. После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза (кратковременное повышение концентрации гонадотропинов) препарат подавляет секрецию ЛГ, ФСГ и, соответственно, функцию тестикул. Это приводит к снижению секреции тестостерона. Его концентрация достигает показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации. Максимальный эффект развивается на 3-й неделе применения.**

гонадотропинов в крови и, соответственно, половых гормонов до кастрационного уровня.

Клинические исследования 1980-х годов показали, что эффективность лечения РПЖ аналогами ГнРГ сопоставима с орхидэктомией и эстрогенотерапией, при этом нежелательных эффектов существенно меньше. В частности, нет необходимости в проведении хирургической кастрации – процедуры, психологически тяжелой для большинства мужчин, и не требуется назначения высоких доз эстрогенов, вызывающих тяжелые кардиоваскулярные нарушения.

Появление синтетических аналогов естественного ГнРГ и открытие антигонадального действия агонистов ГнРГ способствовало достижению медикаментозной кастрации у больных с андрогено- или эстрогенозависимыми злокачественными опухолями. В настоящее время это наиболее распространенная форма гормональной терапии местно-распространенного и метастатического РПЖ, которую используют практически 90% больных, получающих гормональное лечение (13, 14, 15).

Появление пролонгированных форм препарата положительно сказалось на качестве жизни пациентов и существенно уменьшило их зависимость от медицинского персонала.

В настоящее время применение аналогов ГнРГ при распространенном РПЖ имеет 2 основных направления:

- постоянное или прерывистое назначение препарата с лечебной целью в режиме монотерапии или в комбинации с антиандрогенами;
- оценка гормоночувствительности опухоли при использовании препарата на ранних этапах лечения. Положительная динамика заболевания в виде уменьшения дизурических явлений, объема предстательной железы, снижения уровня простатического специфического антигена (ПСА), уменьшения костного болевого синдрома после 3 месяцев лечения аналогами ГнРГ подтверждает

чувствительность опухоли к проведению гормонального лечения (2, 3).

Следует учитывать, что в первые 10-14 дней лечения синтетическими аналогами ГнРГ усиливается секреция лютеинизирующего гормона, что приводит к повышению секреции тестостерона. Для профилактики синдрома «вспышки» («flare») рекомендуются антиандрогенные препараты в течение 2 недель.

Одним из наиболее эффективных и изученных на данный момент аналогов ГнРГ, используемых для лечения РПЖ, является препарат компании «Ипсен Фарма» Диферелин® (международное непатентованное название – трипторелин).

Диферелин® воздействует на гонады, снижая чувствительность периферических рецепторов к воздействию ГРФ. После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза (кратковременное повышение концентрации гонадотропинов) препарат подавляет секрецию ЛГ, ФСГ и, соответственно, функцию тестикул. Это приводит к снижению секреции тестостерона. Его концентрация достигает показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации. Максимальный эффект развивается на 3-й неделе применения.

Противопоказаниями к назначению препарата являются:

- гиперчувствительность (в том числе к другим аналогам ГРФ),
- гормононезависимый РПЖ,
- состояние после предшествующей хирургической кастрации.

Нежелательные явления, как правило, имеют слабую или умеренную степень выраженности и полностью исчезают после завершения курса терапии.

Депо-форму Диферелина вводят внутримышечно или подкожно в разовой дозе 3,75 мг. Частота введений – 1 раз в 28 дней.

В процессе лечения Диферелином следует регулярно контролировать концентрацию половых стероидных гормонов в плазме. У мужчин в начале лечения воз-

можно повышение концентрации тестостерона в плазме, поэтому в течение 1-й недели терапии рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента, при необходимости проводится симптоматическая терапия.

В начале 2000-х годов в нескольких ведущих онкоурологических центрах г. Москвы были проведены совместные исследования (3), сравнивающие эффективность и переносимость медикаментозной и хирургической кастрации

В процессе лечения Диферелином следует регулярно контролировать концентрацию половых стероидных гормонов в плазме. У мужчин в начале лечения возможно повышение концентрации тестостерона в плазме, поэтому в течение 1 недели терапии рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента, при необходимости проводится симптоматическая терапия.

(двусторонняя орхидэктомия по стандартной методике). Для медикаментозной кастрации использовали депо-форму Диферелин® 3,75 мг, которую вводили внутримышечно 1 раз в месяц в течение 3 мес. В исследование вошло 58 больных с впервые выявленным распространенным РПЖ. Диагноз РПЖ верифицирован методом трансректальной биопсии. До включения в исследование никто из больных не получал специфического лечения. Средний возраст пациентов составил 71,4 года. Проведенное исследование показало, что общее самочувствие и качество жизни больных после медикаментозной кастрации было гораздо выше и Диферелин® 3,75 мг является эффективным средством антиандрогенной терапии при распространенном РПЖ. Частичная ремиссия и стабилизация процесса наблюдались у 92,4% па-

**Во всех проведенных исследованиях Диферелин® 3,75 мг (трипторелин) подтвердил свою эффективность и безопасность у пациентов с поздними стадиями рака простаты. Качество медикаментозной кастрации, достигаемой с помощью Диферелина в форме пролонгированного высвобождения, обуславливает значительное уменьшение клинической симптоматики, оказывает стабилизирующее воздействие на метастазы и улучшает общее состояние больных.**

циентов. Полученные данные сопоставимы с результатами хирургической кастрации: частичная ремиссия и стабилизация процесса наблюдались у 92,6% пациентов. Нежелательные явления терапии Диферелином® 3,75 мг были не опасны для жизни и минимально влияли на качество жизни пациентов и носили транзиторный характер. По результатам исследования Диферелин® 3,75 мг был рекомендован для лечения проведенного локально-распространенного и генерализованного РПЖ (3).

О высокой эффективности и хорошей переносимости Диферелина свидетельствуют и последние публикации 2006 г. Н. Akaza и соавт. (7). Авторы представили результаты многолетнего исследования эффективности первичной гормональной терапии (адъювантная монотерапия ГнРГ после

простатэктомии и монотерапия ГнРГ или МАБ) при локализованном и местно-распространенном РПЖ. Анализ выживаемости больных показал, что проведение первичной гормональной терапии у мужчин с локализованным или местно-распространенным РПЖ способствует замедлению прогрессирования заболевания. Ожидаемая продолжительность жизни этой категории пациентов после первичной гормональной терапии или простатэктомии была сравнима с популяцией.

Во всех проведенных исследованиях Диферелин® 3,75 мг (трипторелин) подтвердил свою эффективность и безопасность у пациентов с поздними стадиями рака простаты. Качество медикаментозной кастрации, достигаемой с помощью Диферелина в форме пролонгированного высвобождения, обуслов-

ливает значительное уменьшение клинической симптоматики, оказывает стабилизирующее воздействие на метастазы и улучшает общее состояние больных.

В настоящее время Диферелин® 3,75 мг включен в стандарты лечения РПЖ и в список социальной программы ОНЛС. Пролонгированная лекарственная форма обеспечивает введение препарата 1 раз в месяц и дает бесспорное преимущество перед другими медикаментами, которые следует принимать ежедневно.

Несмотря на более чем 20-летний опыт использования Диферелина, компания-разработчик ведет дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию процесса лечения РПЖ. В мае 2009 г. в России представлена пролонгированная форма с 3-месячным периодом замедленного высвобождения Диферелин® 11,25 мг, что, несомненно, является шагом вперед с точки зрения повышения удовлетворенности лечением. Европейские клинические исследования фармакодинамической эффективности Диферелина 11,25 мг подтвердили снижение секреции тестостерона до уровня ниже порога кастрации. Препарат прошел государственную регистрацию и применяется в клинической практике. 

## Литература

- Алексеев Б.Я. Гормональная терапия в комбинированном лечении РПЖ. Вместе против рака. 2004; № 3: с. 35-38.
- Бухаркин Б.В. Гормональное лечение местно-распространенного и диссеминированного РПЖ / В кн. под ред. проф. Б.П. Матвеева «Клиническая онкоурология». М., 2003; с. 560-563.
- Велиев Е.И. Гормонотерапия местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы: современные подходы // Практическая онкология. 2001; 2(6): 38-41.
- Калинин С.А. Лекарственная терапия гормонорезистентного РПЖ. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. М.: 2005; с. 10-11.
- Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России / Под ред. В.И. Чиссова и др. М., 2001.
- Akaza H., Homma Y., Usami M., Hirao Y., Tsushima T., Okada K., Yokoyama M., Ohashi Y., Aso Y.; Prostate Cancer Study Group Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: results of a 10? Year follow? Up // BJU Int. 2006; 98(3): 573-579.
- Aus G., Abbou C.C., Bolla M. et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer // ProstateCancer. pdf. Accessed November. 2005.
- Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial // Lancet. 2002; 360: 103-6.
- Crawford E.D. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches // Rev. Urol. 2004; 6 (Suppl. 7): S3-S11.
- Damber J.E. Endocrine therapy for prostate cancer // Acta Oncol. 2005; 44 (6): 605-609.
- Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02 // J Clin Oncol. 2003; 21: 3972-8.
- Labrie F. Medical castration with LHRH agonists: 25 years later with major benefits achieved on survival in prostate cancer // J Androl. 2004 May-June; 25(3): 305-13.
- Labrie F. Keyrole of endocrinology in the victory against prostate cancer. Bull // Cancer. 2006; 93(9): 949-958.
- Labrie F., Belanger A., Luu-The V., Labrie C., Simard J., Cusan L., Gomez J., Candas B. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer // Endocr. Rev. 2005; 26 (3): 361-379.
- Messing E., Manola J., Sarosdy M., Wilding G., Crawford E.D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer: results at 10 years of EST 3886 // J Urol. 2003; 169: 396, A 1480.
- Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in carcinomas of the prostate – long-term results of Phase III RTOG 85-31// Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61: 1285-90.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials // Lancet. 2000; 355 (9214): 1491-1498.



на правах рекламы



## Доказанная эффективность длительной терапии пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком предстательной железы

### ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИФЕРЕЛИН®

#### РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Диферелин® 3,75 мг: П №011452/01 от 23.12.2005;  
Диферелин® 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.2008.

#### ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:  
Трипторелин (Triptorelin)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг или 11,25 мг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, гонадотропин-рилизинг гормона аналог.  
КОДАТХ: L02AE04

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

##### Фармакодинамика:

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, функцию яичек. Постоянное применение препарата снижает секрецию тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации.

##### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Рак предстательной железы.  
Рак предстательной железы с метастазами.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к Диферелину® или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона. Гормоннезависимый рак предстательной железы, состояние после орхидэктомии.

С осторожностью – при остеопорозе.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Препарат вводят только внутримышечно.

#### Рак предстательной железы:

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели или 11,25 мг каждые 3 месяца длительно.

#### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Аллергические реакции, такие как крапивница, сыпь, зуд и очень редко отек Квинке.
- Описаны несколько случаев тошноты, рвоты, увеличение массы тела, артериальной гипертензии, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения, болей в месте инъекции и повышения температуры тела, ощущения «приливов».
- Длительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза.
- У мужчин – снижение потенции, опухание и болезненность грудных желез (наблюдаются редко). В начале лечения больные раком предстательной железы могут испытывать временное усиление болей в костях, по-

раженных метастазами (лечение симптоматическое). Отмечаются отдельные случаи непроходимости мочеточников и симптомов, связанных с компрессией метастазами спинного мозга (проходят через 1–2 недели). Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.

#### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше +25°C в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 2 года.



Ипсен Фарма  
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19  
Тел.: +7 (495) 258 5400. Факс: +7 (495) 258 5401  
E-mail: ipsen.moscow@ipsen.com



Диферелин® 3,75 мг  
11,25 мг  
трипторелин