



# Перспективы применения дегареликса – антагониста гонадотропин-рилизинг-гормонов в лечении рака простаты

Д.м.н. Ю.Л. ДЕМИДКО, д.м.н. К.Л. ЛОКШИН, к.м.н. О.В. ЗЕЛЕНОВА

*Дегареликс – селективный антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона, способный конкурентно и обратимо связывать гипофизарные рецепторы гонадотропин-рилизинг гормона. При этом резко снижается выделение гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) и понижается секреция тестостерона яичками. Применение антагонистов гонадотропного рилизинг-гормона – новый этап антиандрогенной терапии рака простаты.*

В последние годы наблюдается тенденция к широкому применению гормональной терапии при лечении рака простаты в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения, в том числе у молодых мужчин с неметастатической стадией заболевания и с рецидивами заболевания после радикального лечения [2]. Существующие методы гормональной терапии рака простаты основаны на современном представлении об источниках тестостерона и механизмах его действия. Тестостерон является основным андрогеном в сыворотке крови взрослого человека, 90% которого синтезируется в яичках в клетках Лейдига и поступает в кровь. Только 5–10% андрогенов в организме мужчины (андростендион, дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат) синтезируется в коре сетчатой зоны надпочечников [3, 4]. Активным андрогеном является метаболит тестостерона

5- $\alpha$ -дигидротестостерон, концентрация которого наиболее высока в предстательной железе.

Тестостерон играет существенную роль в регуляции механизма роста и развития опухолевых клеток [1], поэтому андрогенная депривация стала основным методом лечения больных распространенным раком простаты. Различают три вида гормональной регуляции гонадотропной функции по принципу обратной связи: длинной, короткой и ультракороткой [5]. Регуляция гонадотропной функции гипофиза по принципу длинной обратной связи обеспечивается половыми стероидными гормонами. Они оказывают либо прямое действие на гонадотропоциты, изменяя уровень экспрессии рецепторов к гонадотропин-рилизинг-гормонам и к самим половым стероидам, либо непрямо, изменяя частоту пульсирующего выделения гонадотропин-рилизинг-гормонов из нейронов гипоталамуса. В обоих случаях обеспечивается контроль

не только выделения гонадотропинов, но и их синтеза. При регуляции по принципу длинной обратной связи в определенных условиях (после орхидэктомии) происходит накопление гонадотропоцитов («клеток кастрации») с высоким содержанием ЛГ и ФСГ. Тоническая секреция гонадотропин-рилизинг-гормонов и гонадотропинов у мужчин обеспечивается путем отрицательной обратной связи. По механизму короткой обратной связи гонадотропины гипофиза обеспечивают регуляцию функциональной активности нейронов гипоталамуса, вырабатывающих гонадотропин-рилизинг-гормоны. Ультракороткая обратная связь – это ауторегуляция секреторной активности нейронов гипоталамуса самим гонадотропин-рилизинг-фактором. Регуляция гипоталамуса тестостероном по типу обратной связи также осуществляется путем выделения эндогенных опиоидных пептидов, которые действуют как ингибирующие факторы, подавляя интрагипоталамическое выделение катехоламинов (норадреналина и допамина). Секреция ЛГ-РГ прямо пропорциональна концентрации катехоламинов в гипоталамусе [6]. В клинической практике при андрогенной депривации применяются хирургический способ удаления яичек как основного источника андрогенов и медикаментозные способы подавления продукции тестостерона. Считается, что результат лечения зависит



от скорости достижения кастрационного уровня тестостерона и поддержания его на протяжении всего периода антиандрогенной терапии. С учетом описанных механизмов регуляции мужского полового гормона можно интерпретировать показатели тестостерона после различных методов андрогенной депривации.

Принцип билатеральной орхидэктомии заключается в удалении яичек или их паренхимы – основного источника тестостерона, способствующего росту опухоли простаты. Лечебный эффект билатеральной орхидэктомии в первые сутки после операции проявляется снижением уровня тестостерона в сыворотке крови на 95%. Кроме того, орхидэктомия приводит к снижению концентрации 5- $\alpha$ -дигидротестостерона в опухоли предстательной железы. При орхидэктомии изменяется регуляция гипоталамуса по принципу отрицательной обратной связи. Понижение концентрации тестостерона в сыворотке крови стимулирует гонадотропную функцию гипофиза. В результате повышаются уровни циркулирующих ЛГ-РГ, ЛГ и ФСГ. Поскольку концентрация нейропептидов в гипоталамусе снижается в ответ на уменьшение секреции половых гормонов, уровни катехоламинов повышаются с последующей стимуляцией терморегулирующего центра [6]. Вазомоторные нарушения после орхидэктомии продолжают, как правило, в течение года.

Удаление яичек приводит к значительному уменьшению уровня тестостерона и развитию гипогонадизма, хотя незначительный уровень тестостерона остается. Современные методы показали, что средняя концентрация тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл [1]. Это побудило ряд авторов пересмотреть критерии определения кастрации и применять более точный пороговый уровень (менее 20 нг/дл) [3].

При лечении рака простаты с применением орхидэктомии в 60–80% наблюдений больные отмечают

эректильную дисфункцию и вазомоторные реакции (приливы). Орхидэктомия необратима, клинический результат ее применения у 20–30% больных неудовлетворителен. Наибольшая опасность орхидэктомии – это изменение биологических свойств самой опухоли, когда она в течение 2 лет становится андрогеннезависимой и начинается прогрессирование заболевания. К медикаментозному методу снижения продукции тестостерона и блокирования его эффектов относится применение женских половых гормонов. Эстрогены влияют на гипоталамус по типу обратной связи и вызывают подавление выработки ЛГ-РГ и ЛГ, и, как следствие, снижают концентрацию тестостерона. Эстрогенотерапия позволяет снизить секрецию ЛГ-РГ, инактивирует андрогены, подавляет функцию клеток Лейдига [3].

Еще один способ медикаментозного подавления синтеза тестостерона – применение агонистов ЛГ-РГ – синтетических аналогов естественного люлиберина. Эти препараты изначально стимулируют ЛГ-РГ рецепторы гипофиза, что приводит к временному повышению концентрации ФСГ и ЛГ и соответственно увеличению выработки тестостерона, которая начинается на 2–3-й день после первой инъекции и продолжается на протяжении примерно 1 недели от начала терапии [7]. Применение аналогов ЛГ-РГ стимулирует гипофизарные рецепторы ЛГ-РГ, что приводит к временному повышению уровня половых гормонов (феномен вспышки). Затем происходит истощение рецепторов, снижение их экспрессии, уменьшение выработки ЛГ и тестостерона и, в меньшей степени, – ФСГ. Концентрация тестостерона достигает кастрационного уровня в течение 2–4 недель от начала лечения [8, 9]. Примерно у 10% больных, получающих лечение агонистами ЛГ-РГ, концентрация тестостерона не понижается до кастрационного уровня [10]. Этот показатель увеличивается при пороговом кастрационном уровне 20 нг/дл [3].

Многоуровневая система регуляции продукции тестостерона может отчасти объяснить тот факт, что, по данным литературы, частота регистрации уровня тестостерона, превышающего 0,5 нг/мл у больных, получающих аналоги ЛГ-РГ, варьирует от 2 до 17%. При использовании более жестких критериев определения пограничной концентрации тестостерона ( $\leq 0,2$  нг/мл) доля больных, не достигших кастрационных показателей андрогенов на фоне лечения аналогами ЛГ-РГ, возрастает до 13–38% [11].

Медиана продолжительности ответа у больных метастатическим раком простаты при лечении аналогами ЛГ-РГ составляет 18–24 месяца [15]. Антагонисты ЛГ-РГ конкурентно связываются с рецепторами ЛГ-РГ в гипофизе. Это приводит к немедленному снижению секреции ЛГ, ФСГ, тестостерона без развития феномена вспышки. С учетом этих особенностей применение антагонистов ЛГ-РГ считается очень перспективным [3]. Эффективный безопасный препарат антагониста ЛГ-РГ, который разрешен к применению в клинической практике, дегареликс (Фирмагон, «Ферринг

Дегареликс позволяет добиться быстрого и стабильного снижения тестостерона сыворотки крови. В опытах на животных подтверждено, что дегареликс быстро и обратимо блокирует рецепторы ЛГ-РГ. По данным клинических исследований, кастрационный уровень тестостерона достигается через 1–3 дня после введения препарата.

Фармасьютикалс»), получил одобрение Управления США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами в 2008 году, Европейского агентства по лекарственным средствам в 2009 году, Министерства здравоохранения и социального развития в 2010 году.



Дегареликс позволяет добиться быстрого и стабильного снижения тестостерона сыворотки крови. В опытах на животных подтверждено, что дегареликс быстро и обратимо блокирует рецепторы ЛГ-РГ. По данным клинических

Результаты исследований показали: оптимальной дозой дегареликса является инъекция 240 мг в первый месяц, поддерживающая доза составляет 80 мг 1 раз в месяц. Более чем у 95% пациентов отмечался кастрационный уровень тестостерона через 3 дня после инъекции.

исследований, кастрационный уровень тестостерона достигается через 1–3 дня после введения препарата. Супрессия тестостерона происходит без кратковременного подъема, характерного для агонистов ЛГ-РГ. Дегареликс (Фирмагон) выпускается в виде лиофилизата дегареликса ацетата для приготовления раствора для подкожного введения во флаконах, содержащих эквивалент 80 или 120 мг дегареликса. Готовая лекарственная форма препарата представляет собой раствор, который после введения моментально образует гелевое депо. Препарат вводят под кожу живота. Далее депо-имплантат подвергается медленной биодеградации с постепенным высвобождением действующего агента в течение месяца. Результаты исследований показали: оптимальной дозой дегареликса является инъекция 240 мг в первый месяц, поддерживающая доза составляет 80 мг 1 раз в месяц. Более чем у 95% пациентов отмечался кастрационный уровень тестостерона через 3 дня после инъекции. В течение года применения дегареликса показатели тестостерона составили менее 0,2 нг/мл при ежемесячном измерении [3]. Быстрый эффект снижения уровня тестостерона, возможность

избежать феномена кратковременного повышения уровня тестостерона имеют существенное значение для больных с угрозой развития компрессии спинного мозга вследствие поражения костей, которым следует выбирать методы быстрого снижения уровня тестостерона, такие как орхидэктомия или назначение антагонистов ЛГ-РГ (дегареликс) [3].

На протяжении десятилетий предполагалось, что низкий уровень андрогенов надпочечникового происхождения вызывает пролиферацию клеток рака простаты после прекращения синтеза андрогенов половыми железами (в результате хирургической или медикаментозной кастрации) [12]. В 1960-х гг. было показано, что двусторонняя адреналэктомия эффективна у больных с прогрессирующим раком простаты после двусторонней орхидэктомии. Метод полной андрогенной блокады подразумевает максимальное снижение уровня тестостерона за счет применения блокаторов рецепторов андрогенов, подавления синтеза надпочечникового тестостерона в сочетании с аналогами ЛГ-РГ [13]. Продолжительная андрогенная блокада не приводит к полной элиминации опухолевых клеток. Причины этого явления не изу-

Значительное снижение уровня ПСА и положительный клинический ответ на лечение аналогами ЛГ-РГ наблюдаются более чем у 90% больных метастатическим раком простаты [15]. У тех пациентов, которые не отреагировали на применение аналогами ЛГ-РГ снижением уровня ПСА, необходимо дополнительное исследование уровня тестостерона. В случае недостаточного снижения уровня тестостерона в качестве альтернативы возможно применение антагониста ЛГ-РГ для достижения максимальной медикаментозной андрогенной депривации. Как показывают наблюдения, при смене аналога ЛГ-РГ на дегареликс происходит снижение уровня ФСГ на 30% [16]. При этом у пациентов концентрация тестостерона сохранялась на кастрационном уровне. Динамика ФСГ может указывать на особенности взаимодействия дегареликса и структур гипоталамо-гипофизарной системы, отличающиеся от механизмов действия агонистов ЛГ-РГ. Смена видов медикаментозной кастрации в этом случае, возможно, позволит увеличить продолжительность клинического эффекта андрогенной депривации при раке простаты. Описана ситуация, при которой на

Описана ситуация, при которой на фоне аналогов ЛГ-РГ не удалось достичь кастрационного уровня тестостерона у больных с метастатическим раком простаты. Применение дегареликса позволило снизить уровень тестостерона и стабилизировать опухолевый процесс.

чены [3]. Эффективность максимальной андрогенной блокады (МАБ) по сравнению с антиандрогенной терапией изучена в рандомизированных исследованиях. Показано некоторое увеличение медианы продолжительности при использовании максимальной андрогенной блокады по сравнению с применением антиандрогенов [14].

фоне аналогов ЛГ-РГ не удалось достичь кастрационного уровня тестостерона у больных с метастатическим раком простаты. Применение дегареликса позволило снизить уровень тестостерона и стабилизировать опухолевый процесс [17]. Несмотря на то что рак простаты в 80% случаев обнаруживает высокую чувствительность



к гормональным воздействиям, эндокринная терапия всегда носит паллиативный характер [18]. В целом продолжительность ответа на первоначальную гормонотерапию у большинства боль-

генов не погибают, но пролиферация их существенно замедляется;

- андрогеннезависимых клеток, для роста которых не требуется андрогенной поддержки.

Интермиттирующая андрогенная блокада с применением дегареликса благодаря фармакодинамическим особенностям препарата позволяет с большей эффективностью контролировать уровень тестостерона.

ных не превышает 12–18 месяцев [19]. После этого срока развивается вторичная гормональная резистентность, которая закономерно и неминуемо формируется на фоне эндокринной терапии. Существует первичная гормональная резистентность, связанная с тем, что около 20% опухолей изначально нечувствительно к гормональному лечению. Есть данные о том, что первичная гормональная резистентность наблюдается чаще в тех случаях, когда опухоль имеет строение скirrрозной аденокарциномы, а также при наличии плоскоклеточного или переходноклеточного рака (последние формы составляют от 0,5 до 4% всех случаев рака простаты) [18].

Продолжительность и качество жизни больных местнораспространенным и диссеминированным раком простаты зависят от того, как долго удастся сохранить способность опухоли реагировать на эндокринные воздействия. Увеличение периода до наступления вторичной гормональной резистентности является одной из наиболее сложных и важных задач эндокринной терапии [18]. Принять считать, что опухоль по своему строению неоднородна и состоит как минимум из 3 популяций клеток:

- андрогензависимых клеток, для существования и развития которых необходима андрогенная стимуляция;
- андрогенчувствительных клеток, которые при отсутствии андро-

Развитие гормонально-резистентного рака предстательной железы, вероятно, связано с тем, что в процессе опухолевой прогрессии на фоне первичного лечения формируется преимущественно андрогеннезависимый клон клеток [20]. Лечение путем подавления выработки тестостерона обеспечивает селективное преимущество гормоннезависимым клеткам, в результате складывается ситуация, при которой опухоль в основном представлена наиболее агрессивным и наиболее приспособленным к выживанию на фоне гормонального лечения клоном [18].

Экспериментальные исследования показывают, что развитие андрогеннезависимого рака простаты может начаться вскоре после проведения гормональной терапии, совпадая с прекращением дифференциации стволовых клеток в связи со снижением уровня тестостерона [21]. Прерывистая (интермиттирующая) андрогенная депривация позволяет замедлить трансформацию рака простаты из гормонзависимого в гормоннезависимый [5]. Таким образом, предполагается, что при прекращении андрогенной депривации до развития андрогеннезависимых клеток любой последующий рост опухоли будет определяться пролиферацией только андрогензависимых стволовых клеток, которые чувствительны к андрогенной блокаде. Следовательно, интермиттирующая андрогенная блокада позволит отсрочить по-

явление андрогеннезависимой мутации [3]. В этом случае важное значение имеет скорость снижения тестостерона. После применения дегареликса кастрационный уровень достигается за 1–3 дня по сравнению с аналогами ЛГ-РГ, для которых характерен феномен вспышки. Интермиттирующая андрогенная блокада с применением дегареликса благодаря фармакодинамическим особенностям препарата позволяет с большей эффективностью контролировать уровень тестостерона.

В исследовании J. Anderson [22] приведена клиническая оценка применения антагониста ЛГ-РГ дегареликса у больных раком простаты. Анализ строился с учетом главных характеристик дегареликса 240/80 мг: прямого и немедленного действия, быстрого снижения уровня лютеинизирующего гормона и тестостерона без предварительного подъема и микровыбросов. Приведено сравнение уровня тестостерона на фоне применения дегареликса с пациентами, которые получали лечение аналогами ЛГ-РГ в стандартной дозировке. Пациентам исследовали уровень тестостерона исходно, в 1, 3, 7, 14, 21 и 28-й день лечения. Показано,

Монотерапия дегареликсом может стать альтернативой максимальной андрогенной блокаде, что позволит избежать потенциальных побочных эффектов лечения антиандрогенами, а также существенно уменьшить стоимость лечения.

что применение агонистов ЛГ-РГ позволяет достичь медикаментозной кастрации в течение 3 недель из-за первоначального выброса тестостерона и постепенного снижения, в то время как на фоне дегареликса стабильное снижение уровня тестостерона достигается в первый день. При этом не зафиксировано колебаний уровня мужского полового гормона на



протяжении всего периода действия препарата. У больных раком простаты, получавших дегареликс, скорость снижения ПСА при еженедельном измерении была значительно выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с больными, получавшими лечение агонистами ЛГ-РГ. Комбинация агонистов ЛГ-РГ и антиандрогенов также не позволила достичь такой же скорости снижения уровня ПСА, как при дегареликсе.

Интересно сравнение динамики клинических данных у больных раком простаты, получавших дегареликс и агонист ЛГ-РГ в комбинации с нестероидным антиандрогеном. По возрасту, стадии заболевания ( $p = 0,164$ ) и степени дифференцировки опухолевых клеток ( $p = 0,816$ ) группы пациентов не различались. В течение 12 недель после начала лечения оценка среднего уровня тяжести симптомов нижних мочевых путей по шкале IPSS на фоне применения дегареликса снижалась более значительно по сравнению с группой, получавшей гормональную терапию в режиме МАБ ( $p = 0,06$ ). Объем простаты на фоне применения дегареликса уменьшился за 12 недель на 41% от исходного, в то время как на фоне агониста ЛГ-РГ в комбинации с антиандрогеном – на 24% ( $p = 0,03$ ). При этом на фоне применения антагониста ЛГ-РГ (дегареликса) зафиксировано более выраженное повышение максимальной скорости мочеиспускания по сравнению с больными, получавшими агонист ЛГ-РГ в комбинации с антиандрогеном ( $p = 0,32$ ). Улучшение качества жизни (QoL) больных раком про-

статы на фоне лечения дегареликсом было значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,01$ ). На основании полученных результатов автор [22] делает вывод, что дегареликс более значимо уменьшает симптоматику нижних мочевых путей и размеры простаты у больных раком простаты по сравнению с агонистом ЛГ-РГ в комбинации с антиандрогенами в течение 12 недель наблюдения. Эти показатели связаны с ростом максимальной

для андрогенной депривации позволяет значительно расширить возможности гормональной терапии рака простаты. В первую очередь это актуально для больных диссеминированным раком простаты с поражением позвоночника. Несомненно, что накопление клинического опыта применения дегареликса как безопасного антагониста ЛГ-РГ позволит уточнить практические вопросы андрогенной депривации, такие как:

Дегареликс более значимо уменьшает симптоматику нижних мочевых путей и размеры простаты у больных раком простаты по сравнению с агонистом ЛГ-РГ в комбинации с антиандрогенами в течение 12 недель наблюдения. Эти показатели связаны с ростом максимальной скорости мочеиспускания и повышения качества жизни.

скорости мочеиспускания и повышения качества жизни.

Опыт применения дегареликса в сравнении с общепринятыми схемами лечения рака простаты не только демонстрирует большой потенциал нового способа медикаментозной кастрации. Монотерапия дегареликсом может стать альтернативой максимальной андрогенной блокаде, что позволит избежать потенциальных побочных эффектов лечения антиандрогенами, а также существенно уменьшить стоимость лечения. Результаты, свидетельствующие о прогрессивном уменьшении объема простаты и симптомов нижних мочевых путей [22] при лечении дегареликсом, позволяют надеяться на уменьшение объема симптоматической терапии при раке простаты. Сокращение количества применяемых лекарственных средств поможет не только добиться экономического эффекта, уменьшения числа побочных эффектов, но и улучшить контроль лечения.

Введение в клиническую практику новой группы препаратов

- продолжительность ответа опухоли при быстром достижении кастрационного уровня тестостерона и возможности его поддержания;
- возможность избежать применения агонистов ЛГ-РГ при продолжении гормональной терапии местнораспространенного и диссеминированного рака простаты;
- особенности фармакодинамики дегареликса при неэффективности первой линии гормонального лечения.

Эффективное управление уровнем тестостерона сыворотки крови путем применения дегареликса позволит уточнить возможности использования метода прерывистой андрогенной депривации для профилактики развития гормональной резистентности. Применение в клинической практике антагонистов ЛГ-РГ способствует расширению представлений о методах гормональной терапии местнораспространенного и диссеминированного рака простаты и усовершенствованию практических аспектов лечения. ☺

Литература →  
С. 56

Монотерапия дегареликсом может стать альтернативой максимальной андрогенной блокаде, что позволит избежать потенциальных побочных эффектов лечения антиандрогенами, а также существенно уменьшить стоимость лечения.