

Роль дегареликса (Фирмагон) в лечении распространенного рака предстательной железы: можно ли улучшить качество кастрационной терапии?

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова

Отделение урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Дегареликс (Фирмагон, Ферринг Фармасьютикалс) – новый антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), разрешенный и одобренный к применению при распространенном гормонозависимом раке предстательной железы. Рекомендовано вводить препарат подкожно живота в начальной дозе 240 мг и ежемесячно в поддерживающей дозе 80 мг. Врандомизированном исследовании III фазы продемонстрировано преимущество дегареликса в отношении скорости снижения тестостерона до кастрационного уровня, темпа уменьшения уровня простатического специфического антигена (ПСА), а также отсутствия инициального повышения и колебаний концентрации андрогенов в процессе лечения по сравнению с агонистом ГнРГ лейпрорелином. При наблюдении в течение 1 года установлено, что риск возникновения ПСА-рецидива и смерти достоверно выше при использовании лейпрорелина по сравнению с таковым при применении дегареликса. При переводе больных, получавших лейпрорелин, на терапию дегареликсом отмечено достоверное снижение риска развития ПСА-рецидива. Частота случаев возникновения нежелательных явлений и отмены лечения на фоне терапии дегареликсом не отличается от данных показателей в группе лейпрорелина. Для формирования окончательных выводов необходимо проведение исследований с длительными сроками наблюдения за больными.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационная терапия, дегареликс

Role of degarelix (Firmagon) in the treatment of disseminated prostate cancer: can the quality of castration therapy be improved?

V.B. Matveev, M.I. Volkova

Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Degarelix (Firmagon) (Ferring Pharmaceuticals) is a new gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist permitted and approved for use in the treatment of hormone-dependent prostate cancer. It is recommended to administer the drug subcutaneously in the abdomen in a starting dose of 240 mg, followed by monthly maintenance doses of 80 mg. The Phase III randomized trial demonstrated that degarelix had advantages over the GnRH agonist leuprorelin in the reduction rates for testosterone to castration levels and for prostate-specific antigen (PSA) levels and in the absence of the initial increase and variations of androgen concentrations during treatment. A one-year follow-up showed that the risk of PSA recurrence and death with leuprorelin was significantly higher than that with degarelix. There was a significant reduction in the risk of PSA recurrence in patients switched from leuprorelin to degarelix. The rates of adverse reactions and treatment discontinuation in the degarelix treatment group do not differ from that in the leuprorelin group. Long-term follow-up studies are required to draw final conclusions.

Key words: prostate cancer, castration therapy, degarelix

Роль кастрационной терапии

Андрогенная депривация является стандартом лечения распространенного рака предстательной железы (РПЖ). Основанием этому служит ключевая роль тестостерона в процессах роста и размножения клеток аденокарциномы предстательной железы, выявленная в 1941 г. С. Huggins и С.V. Hodges [1]. Авторы продемонстрировали, что кастрация приводит к снижению концентраций маркеров РПЖ – кислой и щелочной фосфатазы. Несколько позже в преclinical исследованиях было показано, что инъек-

ции тестостерона стимулируют рост аденокарциномы предстательной железы [2]. С тех пор для лечения больных РПЖ стали использовать блокаду андрогенной стимуляции опухоли.

Для понимания механизма действия разных методов андрогенной абляции важно знать принцип регуляции выработки андрогенов. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ, ЛГРГ) выделяется гипоталамусом и стимулирует секрецию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в передней доле гипофиза. ЛГ и ФСГ активи-

руют продукцию тестостерона яичками. В клетках предстательной железы тестостерон под действием 5- α -редуктазы превращается в дигидротестостерон (ДГТ), который связывается с ядерными андрогенными рецепторами и стимулирует рост клеток аденокарциномы. Уровень циркулирующего тестостерона регулируется по механизму отрицательной обратной связи [3].

Эволюция методов кастрационной терапии

Исторически первым методом гормонотерапии РПЖ являлась двусторонняя орхиэктомия, позволяющая добиться быстрого снижения концентрации циркулирующего тестостерона. Хирургическая кастрация ассоциирована с необратимым характером гормонального воздействия и тяжелым психологическим дискомфортом [4]. В связи с этим двусторонняя орхиэктомия в настоящее время рекомендована для пациентов, нуждающихся в осуществлении немедленной андрогенной депривации в связи с высоким риском развития у них тяжелых осложнений прогрессирования опухолевого процесса [3].

Неприемлемость хирургической кастрации для многих пациентов послужила поводом для поиска альтернативных методов андрогенной депривации, исключающих нанесение моральной травмы и ассоциированных с обратимыми изменениями эндокринного фона. При использовании эстрогенов, угнетающих выработку ГнРГ и, как следствие, — продукцию тестостерона, продемонстрирована равная эффективность с выполнением двусторонней орхиэктомии, однако это сопровождалось достоверным увеличением частоты развития кардиоваскулярных осложнений и обусловленной ими летальности [5, 6]. В связи с этим применение эстрогенов при РПЖ в настоящее время ограничено [7].

Агонисты ГнРГ стимулируют гипофизарные рецепторы ГнРГ, что приводит к временному повышению уровня половых стероидов. Затем происходит истощение рецепторов, парадоксальное снижение их экспрессии, уменьшение выработки ЛГ и тестостерона, а также, в меньшей степени, ФСГ [8]. Применение препаратов данной группы, характеризующихся удовлетворительным профилем безопасности, по эффективности не уступает выполнению двусторонней орхиэктомии в отношении показателей общей выживаемости [9–11]. В связи с этим назначение агонистов ГнРГ в течение долгих лет являлось наиболее распространенным видом гормонотерапии РПЖ [7]. Тем не менее стандартом для проведения сравнительного анализа эффективности других методов лечения остается хирургическая кастрация [12].

Недостатки агонистов ЛГРГ

Длительный период снижения уровня тестостерона

Способность к быстрому и надежному взятию под контроль уровня андрогенов является одной из

важнейших характеристик андрогенной депривации. Медиана времени достижения надир тестостерона после хирургической кастрации составляет 8,6 (3–12) ч [13]. Введение агонистов ГнРГ, напротив, служит причиной инициального повышения уровня тестостерона в 1,5–2 раза, после чего сохранение концентрации андрогена, превышающей исходную, наблюдается в течение 7 дней. Кастрационный уровень тестостерона не достигается вплоть до 21-го дня после инъекции [14].

Инициальное транзитное повышение концентрации тестостерона

Транзитное повышение концентрации тестостерона может приводить к усилению интенсивности симптомов заболевания (феномен «вспышки»). Это не позволяет рекомендовать использование агонистов ГнРГ у больных с высоким риском развития осложнений прогрессирования опухоли (костные метастазы, вызывающие интенсивную боль, метастазы в позвоночник с угрозой возникновения компрессии спинного мозга, инфравезикальная обструкция и гематурия) [15]. Для профилактики клинических проявлений инициального скачка уровня андрогенов перед началом терапии агонистами ГнРГ до 95% больных вынуждены дополнительно принимать антиандрогены [16].

Вероятность недостаточного снижения уровня тестостерона

В течение многих лет кастрационной считалась концентрация тестостерона $< 0,5$ нг/мл [17]. Однако недавно при использовании новых лабораторных методов было продемонстрировано, что средний уровень тестостерона после хирургической кастрации составляет около 0,2 нг/мл [18]. По данным литературы, частота регистрации уровня тестостерона, превышающего 0,5 нг/мл у больных, получающих агонисты ГнРГ, варьирует от 2 до 17% [19–22]. При применении более жестких критериев определения пограничной концентрации тестостерона ($\leq 0,2$ нг/мл) доля больных, не достигших кастрационных показателей андрогенов на фоне терапии препаратами данной группы, возрастает до 13–38% [19–23].

Невозможность поддержания постоянной концентрации тестостерона

Помимо инициального транзитного колебания уровня тестостерона, в 0–10% наблюдений на фоне продолжающейся длительной терапии агонистами ГнРГ регистрируют так называемые микроволны (кратковременное повышение концентрации тестостерона) [24, 25]. Значение их не изучено, однако можно предположить вероятность неблагоприятного их влияния на качество жизни пациентов, имеющих клинические проявления заболевания.

Влияние уровня тестостерона на общую выживаемость

Все перечисленное выше свидетельствует о том, что аналоги ГнРГ часто не способны быстро обеспечить и поддержать тестостерон на уровне, сравнимом с концентрацией андрогенов после хирургической кастрации. Несмотря на то что в ранних исследованиях использование агонистов ГнРГ по эффективности не уступало выполнению двусторонней орхиэктомии в отношении показателей общей выживаемости [9–11], нельзя исключать и отрицательного влияния недостаточного подавления андрогенной стимуляции опухоли данной группой препаратов на отдаленные результаты. По данным J. Morote et al. [26], отмечено достоверное снижение медианы беспродвинутой выживаемости у больных местнораспространенным РПЖ, не достигших уровня тестостерона $<0,32$ нг/мл на фоне кастрационной терапии, по сравнению с больными, имевшими более низкий уровень андрогенов (88 и 137 мес соответственно, $p < 0,003$).

Антагонисты ГнРГ: новый этап развития кастрационной терапии

С учетом существования недостатков имеющегося арсенала методов андрогенной депривации следует признать назревшую необходимость разработки агентов, позволяющих быстро достигать и поддерживать кастрационный уровень тестостерона. Таким классом препаратов стали антагонисты ГнРГ. Данная группа агентов обратимо блокирует рецепторы ГнРГ в передней доле гипофиза, что сразу сопровождается снижением выработки ЛГ, а также глубоким подавлением выработки ФСГ, что в свою очередь приводит к быстрому уменьшению концентрации сывороточного тестостерона. Преимущества данного класса препаратов перед агонистами ГнРГ обусловлены механизмом их действия и включают отсутствие транзиторного повышения уровня андрогенов и клинического феномена «вспышки», исключая необходимость профилактического назначения антиандрогенов, глубокое подавление продукции ФСГ, меньший срок до достижения надира тестостерона и отсутствие колебаний его концентрации во время лечения (отсутствие микроволн) [12]. Несмотря на столь весомые плюсы, большинство исследовавшихся агентов этой группы продемонстрировало высокую способность к высвобождению гистамина и/или ограниченную растворимость, что резко снижало возможности их клинического применения [27–30]. Водорастворимый антагонист ГнРГ абареликс оказался недостаточно эффективным в отношении поддержания кастрационного уровня тестостерона через 1 год после начала лечения (62–71% больных) [31].

Разработка дегареликса — активного водорастворимого препарата, практически не вызывающего иммунного ответа и выброса гистамина, — стала новым этапом в лекарственной терапии РПЖ [32].

Дегареликс (Фирмагон) — блокатор ГнРГ, рекомендованный для лечения РПЖ

В настоящее время эффективным и безопасным антагонистом ГнРГ, разрешенным к применению в клинической практике для лечения распространенного гормонозависимого РПЖ, является дегареликс (Фирмагон, Ферринг Фармасьютикалс), в 2008 г. получивший одобрение Управления США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration), в 2009 г. — Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency), в 2010 г. — Минздравсоцразвития [33].

Способ применения и дозировка

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.

Далее депо-имплантат медленно биодеградирует с постепенным и равномерным высвобождением действующего агента в течение 1 мес. Препарат вводят под кожу живота. Проведено изучение различных доз и режимов введения дегареликса. Окончательная лечебная схема выработана после завершения двух исследований II фазы [34, 35]. Рекомендованная начальная доза составляет 240 мг (содержание одной стартовой упаковки — 2 флакона по 120 мг). Следующую дозу вводят через 1 мес. Поддерживающая доза составляет 80 мг (содержание одной поддерживающей упаковки — 1 флакон 80 мг) [36].

Фармакокинетика

После подкожного введения дегареликса 240 мг в концентрации 40 мг/мл $AUC_{0-28 \text{ дней}}$ составляет 635 нг/мл/день, C_{max} — 66 нг/мл, t_{max} — 40 ч. Медиана периода полувыведения препарата составляет 43 дня для начальной и 28 — для поддерживающей дозы. Фармакокинетика дегареликса зависит от концентрации раствора при введении, поэтому не следует применять концентрации, отличающиеся от рекомендованных. Объем распределения равен приблизительно 1 л/кг. Связывание с белками плазмы составляет около 90%. Дегареликс подвергается белковой деградации при прохождении через гепатобилиарную систему и выделяется в виде пептидных фрагментов с экскрементами [32].

Фармакодинамика

В опытах на животных подтверждено, что дегареликс обратимо блокирует рецепторы ГнРГ посредством снижения концентрации ЛГ, ФСГ и тестостерона [37]. По данным двух исследований II фазы, суммарно включивших 314 пациентов, которые получали дегареликс в течение 1 года, кастрационный уровень тестостерона (<0,5 нг/мл) достигается через 1–3 дня после введения препарата. Стартовая доза 240 мг и поддерживающие дозы 80 и 160 мг позволяют сохранять супрессию концентрации тестостерона без признаков возникновения феномена «вспышки» и колебаний уровня андрогенов в течение всего курса лечения [34, 35].

Преимущества применения дегареликса по сравнению с агонистом ЛГРГ лейпрорелином при распространенном РПЖ

В 12-месячном открытом рандомизированном исследовании III фазы CS21, включавшем 610 больных РПЖ всех стадий (распространенные формы — 49,7%), сравнивали эффективность и безопасность дегареликса (Фирмагон) — начальная доза 240 мг, поддерживающая — 80 (*n*=207) или 160 (*n*=202) мг и лейпрорелина (Люкрин депо) — 7,5 мг 1 раз в 28 дней (*n*=201). Для профилактики феномена «вспышки» в группе лейпрорелина допускалось применение антиандрогенов. Медиана концентрации тестостерона до лечения составила 3,93, уровня ПСА — 19 нг/мл (содержание ПСА >20 нг/мл отмечено в 48,2% случаев).

Дегареликс в дозировках 240→80 и 240→160 мг не уступал лейпрорелину в отношении частоты снижения уровня тестостерона до кастрационных значений (<0,5 нг/мл) в течение 28–364 дней терапии (97,2, 98,3 и 96,4% соответственно). Медиана концентрации тестостерона на фоне лечения составила 0,082, 0,088 и 0,078 нг/мл в группах соответственно.

В течение 0–28 дней терапии дегареликсом наблюдалось быстрое снижение уровня тестостерона. К 3-м суткам концентрация тестостерона <0,5 нг/мл была зарегистрирована у 96,1 и 95,5% пациентов, получавших дегареликс в дозировках 240→80 и 240→160 мг соответственно. Напротив, в группе лейпрорелина на 3-и сутки уровень тестостерона составлял 165% от исходного и превышал 0,5 нг/мл вплоть до 28-х суток. После 28-го дня у больных всех лечебных групп зафиксировано снижение концентрации тестостерона до кастрационных значений.

Феномен «волны» (инициальное повышение тестостерона на ≥15% от исходного уровня в течение ≥2 сут во время первых 2 нед терапии) был зарегистрирован у 81% больных, получавших только лейпрорелин, и у 74% пациентов, которым в дополнение к лейпрорелину назначали прием антиандрогена бикалутамида. В течение всего курса терапии в группе лейпрорелина отмечали «микроволны» концентрации тестостерона (до 0,045 нг/мл,

p<0,0001). В группе дегареликса не зарегистрировано ни инициального пика концентрации («волны») тестостерона, ни ежемесячных колебаний уровня андрогенов («микроволны»). Данные представлены на рис. 1.

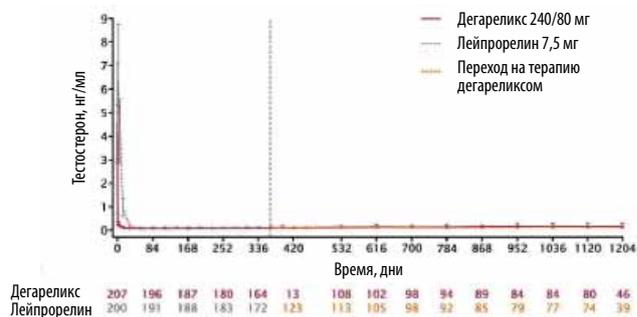
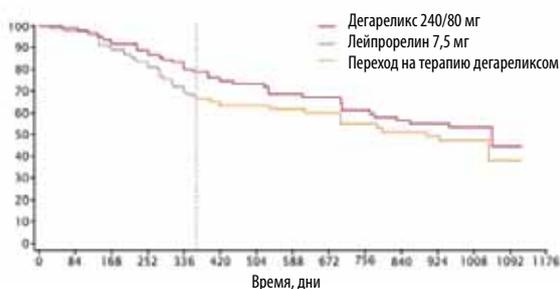


Рис. 1. Динамика концентрации тестостерона у больных РПЖ, получавших дегареликс и леупролид

Терапия дегареликсом в дозировках 240→80 и 240→160 мг была ассоциирована с более быстрым снижением уровня ПСА по сравнению с лейпрорелином: на 14-е сутки снижение содержания ПСА составило 64, 65 и 18%, а на 28-е — 85, 83 и 68% от исходного уровня в группах соответственно (*p*<0,001) [38].

Частота развития ПСА-рецидивов (повышение уровня ПСА на 50% от надира или ≥5 нг/мл в 2 измерениях, выполненных с интервалом ≥2 нед) оказалась выше в группе лейпрорелина по сравнению с пациентами, получавшими дегареликс в дозе 240→80 мг (12,9 и 7,7% соответственно). При наблюдении в течение 1 года прием дегареликса в дозировке 240→80 мг обеспечивал достоверное преимущество в отношении частоты возникновения ПСА-рецидивов (7,7 и 12,9% соответственно, *p*=0,05) и риска смерти (2,6 и 2,9%, *p*=0,05) по сравнению с леупролидом. При стратификации данных среди больных диссеминированным РПЖ частота развития ПСА-рецидивов также оказалась ниже у пациентов группы дегареликса, принимаемого в дозе 240→80 мг (21,6%), чем в группе лейпрорелина (36,2%, *p*=0,156). Аналогичная тенденция отмечена и при местно-распространенном РПЖ [39]. В группе больных с исходным содержанием ПСА >20 нг/мл использование дегареликса в дозе 240→80 мг обеспечивало преимущество в отношении частоты (*p*=0,04) и времени до возникновения ПСА-рецидива по сравнению с таковыми при применении лейпрорелина (*p*=0,0436). Данные отражены на рис. 2 [39, 40].

Через 1 год больные, получавшие лейпрорелин, были повторно рандомизированы на лечение дегареликсом в дозе 240→80 или 240→160 мг, что позволило улучшить контроль уровня ПСА в группе. Через 12 мес среди пациентов, поменявших терапию, отмечено достоверное снижение риска развития ПСА-рецидива с 0,20 до 0,09 случая в год (*p*=0,006). Риск возникновения ПСА-рецидива в течение первого и второго года терапии дегареликсом со-



Больные, имеющие риск развития ПСА-рецидива

Дегареликс	100	87	81	84	77	53	50	45	44	40	37	36	28	1
Лейпрорелин	71	50	47	75	62	41	40	38	38	38	28	27	18	1

Рис. 2. Выживаемость без ПСА-рецидива у больных РПЖ с исходным уровнем ПСА >20 нг/мл, получавших дегареликс или леупролид

ставлял 0,11 и 0,14 случаев соответственно ($p=0,453$). Аналогичная закономерность сохранялась среди больных с исходным показателем ПСА >20 нг/мл [40].

При использовании дегареликса был обеспечен лучший контроль метастазов в кости, чем при лечении лейпрорелином. Среди больных с наличием скинтиграфически подтвержденных костных очагов поражения и пациентов с исходным уровнем ПСА >50 нг/мл назначение дегареликса оказалось ассоциировано с более глубоким снижением уровня сывороточной щелочной фосфатазы и отсутствием эпизодов повышения его на фоне лечения по сравнению с терапией лейпрорелином [41]. Частота развития осложнений течения опухолевого процесса со стороны опорно-двигательного аппарата на фоне терапии дегареликсом оказалась достоверно ниже, чем при назначении лейпрорелина (17 и 26% случаев соответственно, $p<0,05$). Перевод пациентов группы лейпрорелина на лечение блокатором ГнРГ сопровождался достоверным снижением этого показателя до 18% [40].

Для подтверждения полученных результатов необходимо проведение исследований с большими сроками наблюдения.

Безопасность дегареликса

В рандомизированном исследовании III фазы дегареликс (Фирмагон) продемонстрировал приемлемый профиль токсичности. Нежелательные явления на фоне терапии дегареликсом в рекомендованной дозе 240→80 мг возникли у 79% пациентов и имели в основном низкую и умеренную степень выраженности. Основные осложнения, связанные с приемом дегареликса, характерны для кастрационной терапии в целом и включают приливы (26% случаев), увеличение массы тела (9%) и гипертензию (6%) [38].

В настоящее время использование дегареликса описано более чем у 2000 больных РПЖ. Не зарегистрировано ни одного случая возникновения немедленных и отсроченных аллергических реакций [34, 35,

38], что выгодно отличает данный препарат от описанных ранее блокаторов ГнРГ [42]. Частота развития нежелательных явлений на фоне терапии дегареликсом (Фирмагон) в исследовании III фазы не отличалась от таковой у больных, получавших лейпрорелин. Местные реакции в области инъекции достоверно чаще возникали при введении блокатора ГнРГ (40% наблюдений), чем при использовании лейпрорелина (<1%). Наиболее часто данное осложнение наблюдалось при назначении индукционной дозы дегареликса; после введения поддерживающих инъекций местная реакция имела место только у 4% больных. Терапия дегареликсом также оказалась ассоциирована с более высокой частотой возникновения озноба, чем лечение лейпрорелином (4 и 0% случаев соответственно). У больных группы лейпрорелина, напротив, чаще регистрировали артралгии и мочевые инфекции ($p<0,05$). Выявлена тенденция к увеличению частоты развития кардиоваскулярных осложнений на фоне терапии лейпрорелином по сравнению с таковой при лечении дегареликсом (13 и 9% наблюдений соответственно, $p=0,089$). Частота случаев отмены лечения из-за токсичности в группах была практически одинаковой (6 и 7% соответственно) [38].

Заключение

Наиболее распространенным видом гормонотерапии РПЖ до недавнего времени являлось назначение агонистов ГнРГ. Дегареликс (Фирмагон, Ферринг Фармасьютикалс) — представитель нового класса препаратов — блокаторов ГнРГ, предназначенных для осуществления андрогенной депривации. В рандомизированном исследовании III фазы продемонстрировано преимущество дегареликса в отношении скорости снижения тестостерона до кастрационного уровня, темпа уменьшения уровня ПСА, а также отсутствия феномена «вспышки» и колебаний концентрации андрогенов («микроволны») в процессе лечения по сравнению с агонистом ГнРГ лейпрорелином. При наблюдении в течение 1 года установлено, что риск возникновения ПСА-рецидива и смерти достоверно выше при использовании лейпрорелина по сравнению с таковым при применении дегареликса. Перевод больных, получавших лейпрорелин, на терапию дегареликсом сопровождался достоверным снижением риска развития ПСА-рецидива. Дегареликс обеспечивает лучший контроль метастазов в кости по сравнению с лейпрорелином. При проведении терапии дегареликсом отмечен удовлетворительный профиль токсичности. Дегареликс не вызывает аллергических реакций, характерным для антагонистов ГнРГ. Частота случаев возникновения нежелательных явлений и отмены лечения на фоне терапии дегареликсом не отличается от данных показателей в группе лейпрорелина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293–7.
2. Labrie C., Belanger A., Labrie F. Androgenic activity of dehydroepiandrosterone and androstenedione in the rat ventral prostate. *Endocrinology* 1988;123:1412–7.
3. Van Poppel H., Nilsson S. Testosterone surge: rationale for gonadotropin-releasing hormone blockers? *Urology* 2008; 71:1001–6.
4. Oranusi C.K., Nwofor A.M.E. Evaluation of surgical castration for prostate cancer at Nnewi: issues regarding follow-up of cases. *Tropic J Med Res* 2008;12(1):38–41.
5. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124:1011–7.
6. Robinson M.R., Smith P.H., Richards B. et al. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group Phase III clinical trial (Protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate, and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1995;28:273–83.
7. Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68–80.
8. Berges R. Eligard: pharmacokinetics, effect on testosterone and PSA levels and tolerability. *Eur Urol Suppl* 2005;4:20–5.
9. Kuhn J.M., Abourachid H., Brucher P. et al. A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32(4):397–403.
10. Vogelzang N.J., Chodak G.W., Soloway M.S. et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology* 1995;46(2):220–6.
11. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue (ZOLADEX) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991;67:502–8.
12. Anderson J., Abrahamsson P.-A., Crawford D. et al. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy? *Int BJU* 2008;101:1497–501.
13. Lin B.J., Chen K.K., Chen M.T., Chang L.S. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchidectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology* 1994;43:834–77.
14. Sasagawa I., Kubota Y., Nakada T. et al. Influence of luteinizing hormone-releasing hormone analogues on serum levels of prostatic acid phosphatase and prostatic specific antigen in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *Int Urol Nephrol* 1998;30:745–5317.
15. Bublely G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58 (Suppl 1):5–9.
16. Ziment Group. Market Research Data in five European countries. Commissioned by Ferring – data on file (not in public domain), 2006.
17. Oefelein M.G., Feng A., Scolieri M.J. et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56:1021–4.
18. Lin B.J., Chen K.K., Chen M.T., Chang L.S. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchidectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology* 1994;43:834–7.
19. Oefelein M.G., Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000;164:726–9.
20. McLeod D., Zinner N., Tomera K. et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58:756–61.
21. Esquena S., Abascal J.M., Trilla E., Morote J. Failure of luteinising hormonal releasing hormonal agonist therapy to achieve castration. Does it exist? *Eur Urol Suppl* 2004;3:57;abstr 218.
22. Wechsel H.W., Zerbib M., Pagano F., Coptcoat M.J. Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuprorelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. *Eur Urol* 1996;30(Suppl 1):7–14.
23. Kawakami J., Morales A. A comprehensive hormonal evaluation in patients with cancer of the prostate on androgen suppression with LHRH agonists. *J Urol* 2002;167(Suppl 4):288.
24. Zinner N.R., Bidair M., Centeno A., Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004;64:1177–81.
25. Sharifi R., Browneller R. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1001–4.
26. Morote J., Planas J., Raventos C.X. et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178:1290–5.
27. Hocart S.J., Nekola M.V., Coy D.H. Effect of reductive alkylation of D-lysine in position 6 on the histamine-releasing activity of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists. *J Med Chem* 1987;30:739–43.
28. Flouret G., Mahan K., Majewski T. Decreased histamine release by luteinizing hormone-releasing hormone antagonists obtained upon translocation of the cationic amino acid from position 8 to position 7. *J Med Chem* 1992;35:636–40.
29. Bagatell C.J., Conn P.M., Bremner W.J. Single-dose administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Lys (antide) to healthy men. *Fertil Steril* 1993;60:680–5.
30. Bagatell C.J., Rivier J.E., Bremner W.J. Dose effects of the gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Glu, combined with testosterone enanthate on gonadotropin levels in normal men. *Fertil Steril* 1995;64:139–45.
31. Plenaxis T.M. Abarelix for injectable suspension. Product description. Available at: <http://www.fda.gov/Cder/foi/label/2003/021320lbl.pdf> (accessed 21 August 2008).
32. Broqua P., Riviere P.J., Conn P.M. et al. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: degarelix. *J Pharmacol Exper Ther* 2002;301(1):95–102.
33. http://regulatoryaffairs.pharmaceutical-business-review.com/news/astellas-pharma-files-degarelix-acetate-maa-to-mhlw-_291010
34. Van Poppel H., Tombal B., de la Rosette J.J. et al. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker – results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008;54(4):805–13.
35. Gittelman M., Pommerville P.J., Persson B.E. et al; Degarelix Study Group. A 1-year, open label, randomized phase II dose finding study of degarelix for the treatment of prostate cancer in North America. *J Urol* 2008;180(5):1986–92.
36. Инструкция к препарату Фирмагон.
37. Princivalle M., Broqua P., White R. et al. Rapid suppression of plasma testosterone levels and tumor growth in the dunning rat model treated with degarelix, a new gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J Pharmacol Exper Ther* 2007; 320(3):1113–8.
38. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix:

a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531–8.

39. Tombal B., Miller K., Boccon-Gibod L. et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline

characteristics. *Eur Urol* 2010;57:836–42.

40. Crawford E.D., Moul J.W., Shore N.D. et al. Switching from leuprolide to degarelix vs continuous degarelix treatment – effects on long-term prostate-specific antigen control. Poster and abstract presentation at the AUA 2010 Annual Meeting, San Francisco, CA, USA. *J Urol* 2010;183(Suppl):262;abstr 670

41. Schröder Fritz H., Tombal B., Miller K.

et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *BJU Int* 2010;106(2):182–7.

42. Debruyne F., Bhat G., Garnick M.B. Abarelix for injectable suspension: first-in-class gonadotropin-releasing hormone antagonist for prostate cancer. *Future Oncol* 2006;2:677–96.

Комментарий главного редактора

Кастрационную терапию считают «золотым стандартом» паллиативного лечения распространенного РПЖ. В настоящее время абсолютное большинство руководств, регламентирующих терапевтические алгоритмы, применяемые при аденокарциноме простаты, в качестве оптимального метода андрогенной депривации рассматривает назначение агонистов ЛГРГ, которые вызывают гиперстимуляцию и истощение рецепторов ЛГ. Теоретически более простым биологическим путем медикаментозной кастрации представляется блокада рецепторов ЛГРГ.

В то же время разработка антагонистов ЛГРГ еще не означает окончания эры агонистов данного рилизинг-гормона. К настоящему времени мы располагаем результатами лишь одного рандомизированного исследования III фазы, в ходе которого сравнивали агенты этих двух фармацевтических групп. В протоколе убедительно продемонстрировано преимущество антагониста ЛГРГ в отношении скорости достижения кастрационного уровня тестостерона, темпа уменьшения уровня ПСА, а также отсутствия колебаний концентрации андрогенов в процессе лечения по сравнению с агонистом ЛГРГ. Однако необходимо принимать во внимание, что влияние перечисленных факторов на выживаемость и качество жизни не доказано ни в одной опубликованной работе.

Кроме того, срок наблюдения (1 год) за больными, включенными в исследование (протокол CS21), недостаточен для того, чтобы сравнивать отдаленные результаты лечения агонистом и антагонистом ЛГРГ. Все это заставляет критически оценивать выводы исследователей. Для того чтобы четко определить нишу, которую займут антагонисты ЛГРГ в будущем, необходима оценка отдаленных результатов лечения больных, вошедших в данное исследование, при длительных сроках наблюдения.

Профессор Б.П. Матвеев