

Опыт применения нестероидных антиандрогенов в лечении местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы

Л.В. Шаплыгин, Д.В. Фурашов, Д.М. Монаков, Э.О. Дадашев

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

EXPERIENCE OF NONSTEROIDAL ANTIANDROGEN THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC PROSTATE CANCER

L.V. Shaplygin, D.V. Furashov, D.M. Monakov, E.O. Dadashev

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital

The paper presents the results of treatment of 57 patients with locally advanced and metastatic prostatic carcinoma (PC) ($T_3P_4N_0M_0$, $T_4P_4N_1M_0$, $T_4P_4N_0M_1$, and $T_4P_4N_1M_1$) (mean age 64.2 ± 7.1 years) with Russian nonsteroidal antiandrogen Bilumide® at a dose of 50 mg/day for the maximum androgenic block after bilateral orchiectomy. The efficacy and safety of the drug were evaluated by the IPSS and QoL scales, laboratory and ultrasound studies, as well as osteoscintigraphy and uroflowmetry. The open-labeled non-comparative studies indicated the clinical effectiveness and safety of Bilumide that can be recommended for the treatment of locally advanced and metastatic PC. Further studies to compare Bilumide® with other antiandrogens commonly used in practice are required.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований органов мочеполовой системы. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения России РПЖ занимает 4-е место после рака легкого, желудка и кожи. Доля РПЖ среди новообразований органов мочеполовой системы составляет 32% и продолжает неуклонно возрастать — прирост абсолютного числа заболевших за 10 лет (с 1993 по 2003 г.) составил 104% [1]. Сегодня в России средний возраст заболевших РПЖ равен 69 годам, а умерших от него — 70. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2003 г. составил 15,9, а смертности — 6,8 на 100 тыс. населения [2]. Ежегодно в нашей стране от РПЖ умирают 7,5 тыс. человек, при этом в возрастной группе 55–69 лет РПЖ как причина смерти занимает 5-е место после рака легкого, желудка, ободочной и прямой кишки [1].

Длительное бессимптомное или малосимптомное течение, а также отсутствие четко функционирующей системы скрининга РПЖ обуславливают тот факт, что у 62,2% пациентов заболевание диагностируется в местно-распространенной или диссеминированной стадии [3]. Кроме того, часть пациентов к моменту выявления у них РПЖ имеют тяжелые сопутствующие заболевания в стадии субкомпенсации, что существенно ограничивает возможности радикального хирургического лечения даже при локализованных формах.

С тех пор, как в 1941 г. Huggins и Hodges установили, что РПЖ является гормонально-зависимой опухолью, гормонотерапия остается ведущим методом лечения распространенных форм данного заболевания. В ходе дальнейших исследований была установлена неоднородность клеточного состава РПЖ. Выделяют три пула раковых клеток: гормонально-зависимые, которые при отсутствии андро-

генов погибают; гормонально-чувствительные, прекращающие делиться при отсутствии тестостерона; гормоннезависимые (их рост и деление не зависят от уровня тестостерона сыворотки крови) [3].

Цель гормональной терапии РПЖ состоит в снижении уровня тестостерона сыворотки крови и конкурентном ингибировании рецепторов андрогенов. Существуют следующие способы андрогенной депривации [4]:

- двусторонняя орхиэктомия (кастрация);
- терапия антиандрогенами;
- эстрогенная терапия;
- терапия агонистами (аналогами) лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ);
- терапия антагонистами ЛГРГ;
- сочетание двусторонней орхиэктомии с антиандрогенами или агонистов ЛГРГ с антиандрогенами (максимальная андрогенная блокада — МАБ);
- применение антиандрогенов с эстрогенами.

Несмотря на большое количество методик андрогенной депривации наибольшее распространение получило использование антиандрогенов с двусторонней орхиэктомией или аналогами ЛГРГ (МАБ) [5, 6].

По химическому составу различают стероидные и нестероидные антиандрогены. К первым относят ципротерона ацетат (андрокур), хлормадиноацетат, мегестролацетат, спиронолактон. Эти препараты угнетают гонадотропную функцию гипофиза, снижают содержание тестостерона в сыворотке и блокируют реализацию его биологических эффектов за счет конкурентного блока андрогенных рецепторов на органах-мишенях. Однако в связи с высоким уровнем гепато- и кардиоваскулярной токсичности (4–10%), частым возникновением на фоне приема данных препаратов дислипидемии и гинекомастии в настоящее время препараты данной группы в каче-

стве терапии первой линии у больных РПЖ не применяются. Среди нестероидных антиандрогенов широкое распространение получили флутамид, анандрон и бикалутамид (касодекс). Преимущество данной группы препаратов состоит в избирательности их связывания с андрогенными рецепторами в тканях предстательной железы, в результате чего они лишены гормональной активности и при их применении реже возникают побочные эффекты [7, 8].

В последние годы на фармацевтическом рынке появился отечественный препарат бикалутамида — Билумид® (ЗАО «Верофарм», Россия; рег. № 003218/01 29.01.2004). Действующим веществом препарата является бикалутамид, который представляет собой рацемическую смесь, причем антиандрогенной активностью обладает преимущественно R-энантиомер. Билумид® выпускается в таблетках по 50 и 150 мг в упаковках по 28 шт.

Как нестероидный антиандроген Билумид® не обладает другими видами эндокринной активности. Он связывается с андрогенными рецепторами и, не активируя при этом экспрессию генов, подавляет стимулирующее влияние андрогенов на клетки РПЖ. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь. Пища не влияет на его биодоступность.

Билумид® обладает высокой способностью связываться с белками плазмы (для рацемической смеси — 96%, для R-энантиомера — более 99%). Препарат метаболизируется в печени путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой.

Метаболиты Билумида® выводятся с мочой и желчью примерно в равных пропорциях. S-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее R-энантиомера. Период полувыведения последнего составляет около недели.

Фармакокинетика R-энантиомера Билумида® не зависит от возраста пациента, а также нарушения функции почек и печени. Однако у больных с тяжелыми нарушениями функции печени замедляется элиминация препарата из плазмы и может наблюдаться повышенное его накопление в плазме крови. Больным с нарушениями функции почек и с незначительными нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется.

При лечении распространенного РПЖ Билумид® назначают в суточной дозе 50 мг однократно. Лечение Билумидом® необходимо начинать одновременно с началом приема аналога ЛГРГ или двусторонней орхиэктомией. Для лечения местно-распространенного РПЖ возможно также назначение Билумида® в дозе 150 мг/сут в качестве монотерапии. Билумид® следует принимать длительно, как минимум в течение двух лет, или до наступления

прогрессирования заболевания вследствие возникновения гормонорефрактерного РПЖ.

Наиболее частыми побочными эффектами Билумида® являются гинекомастия и болезненность молочных желез (10%), приливы, снижение либидо, эректильная дисфункция (1%). Реже (0,1—1%) встречаются кожный зуд, алопеция, сухость кожи, астения, депрессия, тошнота, боли в животе, диспепсия, а также транзиторные нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз, холестаза, желтуха).

Противопоказанием к применению Билумида® является повышенная чувствительность к бикалутамиду и другим компонентам препарата. Билумид® не назначают женщинам и детям.

В исследованиях *in vitro* показано, что R-энантиомер Билумида® является ингибитором цитохрома P450 (CYP3A4). Это необходимо учитывать при одновременном назначении Билумида® с лекарственными средствами, которые преимущественно метаболизируются CYP3A4. Поэтому противопоказано одновременное применение Билумида® с такими препаратами, как терфенадин, астемизол и цизаприд. Следует соблюдать осторожность при назначении Билумида® одновременно с циклоспорином или блокаторами кальциевых каналов. Возможно, в процессе лечения Билумидом® потребуются снижение дозы этих препаратов, особенно в случае потенцирования или развития нежелательных реакций.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении Билумида® и препаратов, угнетающих микросомальное окисление лекарственных препаратов (циметидин, кетоконазол). Такое сочетание может привести к увеличению концентрации бикалутамида в плазме и, возможно, к увеличению частоты возникновения нежелательных реакций.

Исследования *in vitro* показали, что Билумид® может вытеснять антикоагулянт кумаринового ряда варфарин из участков его связывания с белками. Поэтому при назначении Билумида® пациентам, которые уже получают препараты кумаринового ряда, возможно, будет необходима коррекция дозы антикоагулянтов.

С особой осторожностью следует назначать препарат пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, так как у этой категории больных возможна кумуляция бикалутамида в организме. Большинство изменений функции печени отмечается в течение первых 6 мес лечения препаратом, поэтому в процессе терапии Билумидом® необходимо периодически контролировать показатели функций печени. В случае развития тяжелых изменений необходимо прекратить прием препарата.

В настоящее время случаев передозировки Билумида® не описано. Специфического антидота для



Альтернативный ВЫХОД

- **Альтернатива** хирургической кастрации и инъекциям аналогов ГнРГ
- **Блокирует** андрогенную стимуляцию рака предстательной железы
- **Антиандроген** для максимальной андрогенной блокады (МАБ)

veropharm 
Билумид

Бикалутамид 150 мг
Бикалутамид 50 мг

данного препарата не существует, поэтому при его передозировке необходимо проведение симптоматической и общей поддерживающей терапии. Диагноз неэффективен, поскольку бикалутамид прочно связывается с белками и не выводится с мочой в неизменном виде.

На сегодняшний день Билумид® широко используется в лечении больных РПЖ, однако ощущается недостаток исследований, посвященных изучению его клинической эффективности и безопасности.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность Билумида® в лечении пациентов с местно-распространенным и диссеминированным РПЖ.

Материалы и методы

Нами проведено открытое несравнительное исследование клинической эффективности и безопасности Билумида®. В исследование были включены 57 пациентов, находившихся на лечении в урологическом центре Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Средний возраст больных составил $64,2 \pm 7,1$ года (от 56 до 78 лет). У 31 пациента диагностирован местно-распространенный РПЖ (T3—4N0M0), у 26 — метастатический (T1—4N1M0, T1—4N0M1 и T1—4N1M1).

Нами использовались следующие критерии включения пациентов в исследование:

- гистологическая верификация РПЖ;
- местно-распространенный (T2—4) или метастатический (любая N, любая M) РПЖ;
- состояние после терапии первой линии (медикаментозная или хирургическая кастрация);
- письменное или устное согласие пациента на участие в исследовании;
- статус активности по шкале ВОЗ 0, 1 или 2;
- отсутствие в анамнезе указаний на проведенное химиотерапевтическое лечение;
- уровень простатического специфического антигена (ПСА) выше 10 нг/мл;
- уровень эндогенного тестостерона выше 200 нг/мл.

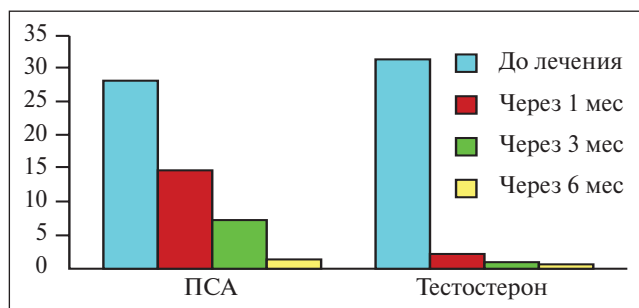


Рис. 1. Динамика изменений уровня ПСА и тестостерона на фоне МАБ (хирургическая кастрация + Билумид®)

Таблица 1. Результаты обследования пациентов до начала лечения

Показатель	Значение ($M \pm m$)
EPSS, баллы	$13,2 \pm 2,3$
QoL, баллы	$3,4 \pm 1,1$
Общая активность пациента (шкала ВОЗ), баллы	$0,4 \pm 0,3$
ПСА (общий), нг/мл	$28,1 \pm 5,8$
Тестостерон, нмоль/мл	$31,5 \pm 5,6$
Q_{cp} , мл/с	$7,8 \pm 0,9$
$V_{пж}$, мл	$67,3 \pm 9,6$
$V_{ом}$, мл	$82,2 \pm 10,1$
Оценка по шкале M.S. Soloway (1988), баллы	$0,4 \pm 0,2$

Критерии исключения из исследования:

- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- наличие в анамнезе или в настоящее время других злокачественных новообразований;
- наличие цистостомы;
- прием стероидных или гормональных препаратов.

Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, проводилась терапия Билумидом® в дозе 50 мг/сут после хирургической кастрации.

Клиническую эффективность Билумида® оценивали по динамике выраженности симптомов инфравезикальной обструкции и качества жизни (шкалы IPSS и QoL), показателей сыровоточного уровня общего ПСА, тестостерона, средней скорости потока мочи (Q_{cp}), объема предстательной железы ($V_{пж}$) и остаточной мочи ($V_{ом}$), а также выраженности метастатического процесса по шкале M.S. Soloway (1988).

Токсичность препарата оценивали по частоте побочных эффектов, а также динамике трансфераз (АЛТ и АСТ), билирубина и креатинина.

Пациентов обследовали до начала лечения, а также через 1, 3 и 6 мес, оценивая выраженность симпто-

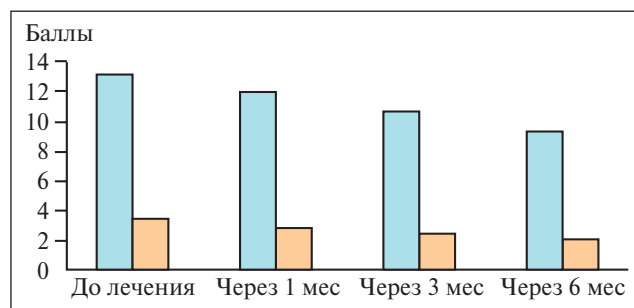


Рис. 2. Выраженность симптоматики и качество жизни пациентов на фоне лечения Билумидом® (IPSS PQoL)

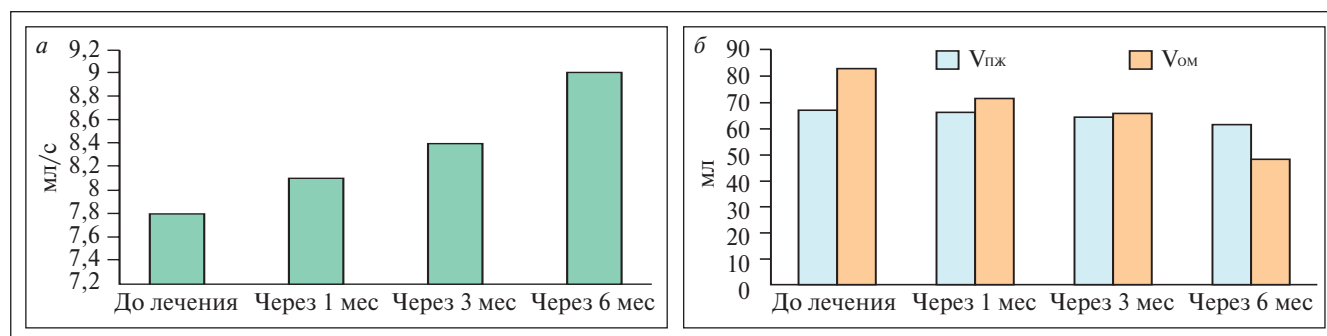


Рис. 3. Динамика средней скорости мочеиспускания (а) и объема предстательной железы и остаточной мочи (б)

Таблица 2. Динамика некоторых лабораторных показателей на фоне приема Билумида® ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
АЛТ, ЕД/мл	20,7±10,7	22,7±8,4	21,4±9	23,0±7,7
АСТ, ЕД/мл	22,5±9,0	20,1±5,7	24,7±6,2	21,9±8,3
Билирубин, ммоль/л	13,8±3,6	12,2±2,2	14,8±2,7	13,5±3,5
Креатинин, мкмоль/л	98,8±8,9	106,1±7,5	102,0±9,3	99,4±8,6

матики и качество жизни по шкалам IPSS и QoL, а также статус активности по шкале ВОЗ и определяя сывороточный уровень ПСА и тестостерона. Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, выполняли трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы и мочевого пузыря с определением объема простаты и количества остаточной мочи, а также урофлоуметрию и остеосцинтиграфию (с классификацией пациентов по количеству костных метастазов по M.S. Soloway и соавт., 1988).

Результаты и обсуждение

Результаты обследования пациентов перед началом лечения представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у пациентов, включенных в настоящее исследование, отсутствовала выраженная инфравезикальная обструкция, а их соматический статус был хорошим.

На фоне приема Билумида® отмечены снижение уровня общего ПСА крови и тестостерона

(рис. 1), а также уменьшение симптоматики и улучшение качества жизни пациентов (рис. 2).

У пациентов, принимавших Билумид®, повысилась средняя объемная скорость мочеиспускания, а также уменьшилось количество остаточной мочи, что связано с уменьшением объема предстательной железы (рис. 3).

Побочные эффекты зарегистрированы у 3 (5,3%) пациентов — диарея у двух и гинекомастия у одного больного. Выраженность побочных эффектов была умеренной и не потребовала отмены препарата. Нами не было отмечено каких-либо существенных изменений уровня трансаминаз, билирубина и креатинина, которые бы подтверждали токсичность Билумида® (табл. 2).

Выводы

1. Отечественный нестероидный антиандроген Билумид® является эффективным и безопасным препаратом, который может быть рекомендован для лечения местно-распространенного и метастатического РПЖ с целью создания МАБ после хирургической или медикаментозной кастрации или в качестве монотерапии.

2. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования Билумида® и других наиболее часто назначаемых антиандрогенов (каскодекса и флутамида).

Литература

- Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1):6—8.
- Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Акселя. М.; 2004. с. 110—67.
- Клиническая онкоурология II. Под ред. Б.П. Матвеева. М., Вердана; 2003. с. 433—606.
- Рак предстательной железы: пособие

- для врачей по диагностике, стадированию и лечению. Под ред. В.П. Александрова и М.И. Карелина. СПб, СПбМАПО; 2004.
- Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Лоран О.Б. и др. Влияние уровня тестостерона на развитие рака предстательной железы. Онкоурология 2005;(3):31—8.
- Бухаркин Б.В., Аксенов А.А. Применение антиандрогенов в монорежиме при лечении рака предстательной железы. Онкоурология 2005;(3):43—7.

- Матвеев В.Б., Волкова М.И. Роль гормонотерапии у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы при использовании радикальных методов лечения. Онкоурология 2005;(2):54—8.
- Чупик-Малиновская Т.П., Матякин Г.Г., Малофиевская Е.В. и др. Отдаленные результаты консервативного лечения больных раком предстательной железы II—III стадии. Онкоурология 2005;(3):26—31.