

Диферелин® как эффективный препарат кастрационной терапии у больных раком предстательной железы

К.М. Ньюшко¹, В.М. Перепухов¹, Б.Я. Алексеев^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Андроген-депривационная терапия является одним из основных методов лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком предстательной железы. Она направлена на снижение уровня тестостерона. Несмотря на появление в последние годы новых эффективных препаратов, в качестве андроген-депривационной терапии чаще применяют агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона. Одним из наиболее часто используемых препаратов 1-й линии является трипторелин (диферелин®). В России трипторелин применяется в лекарственных формах с замедленным высвобождением с частотой введения 1 раз в 1, 3 мес при внутримышечных инъекциях, а также при подкожных инъекциях с частотой введения 1 раз в 3 мес, при этом результат применения разных лекарственных форм сопоставим между собой. Трипторелин эффективно обеспечивает и поддерживает уровень тестостерона в сыворотке крови ниже 20 нг/дл, что увеличивает время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы, увеличивает общую выживаемость больных при комбинированной терапии с применением лучевого лечения, а также снижает степень тяжести симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей. Трипторелин имеет известный профиль безопасности и в целом хорошо переносится пациентами.

Ключевые слова: андроген-депривационная терапия, кастрация, агонист лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона, трипторелин, рак предстательной железы

Для цитирования: Ньюшко К.М., Перепухов В.М., Алексеев Б.Я. Диферелин® как эффективный препарат кастрационной терапии у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):191–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-191-196



Diferelin® as an effective chemical castration agent for patients with prostate cancer

К.М. Nyushko¹, V.M. Perepukhov¹, B. Ya. Alekseev^{1, 2}

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Androgen deprivation therapy (ADT) is one of the main treatments for patients with locally advanced and metastatic prostate cancer. ADT decreases the level of testosterone. Despite the development of new effective drugs in recent years, luteinizing gonadotropin-releasing hormone agonists are frequently administered as ADT. One of the most commonly used first-line drugs is triptorelin (Diferelin®). In Russia, patients usually receive slow-release triptorelin administered once every month or every 3 months (intramuscular injections) and once every 3 months (subcutaneous injections); the result of using different dosage forms is comparable. Triptorelin effectively keeps serum testosterone level below 20 ng/dL, thereby increasing the time to development of castration-resistant prostate cancer, overall survival of patients receiving combination treatment with radiotherapy, and reduces the severity of symptoms from the lower urinary tract. Triptorelin has a good safety profile and is generally well tolerated by patients.

Key words: androgen deprivation therapy, castration, luteinizing gonadotropin-releasing hormone agonist, triptorelin, prostate cancer

For citation: Nyushko K.M., Perepukhov V.M., Alekseev B. Ya. Diferelin® as an effective chemical castration agent for patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):191–6. (In Russ.).

Введение

В России под наблюдением с диагнозом рака предстательной железы (РПЖ) к окончанию 2019 г. находились 258 794 больных, а число вновь выявленных случаев заболевания составило 40 986 [1]. В 1941 г. С. Huggins

и С.V. Hodges описали влияние хирургической кастрации на РПЖ [2]. В 1980-х годах в качестве препаратов для химической кастрации — андроген-депривационной терапии (АДТ) — появились агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (аЛГРГ) [3].

В настоящее время с появлением результатов крупных рандомизированных исследований, продемонстрировавших более высокую эффективность комбинированной терапии с применением методов, направленных на супрессию нативного тестостерона посредством медикаментозной или хирургической кастрации, совместно с доцетакселом или антиандрогенными препаратами нового поколения (абиратерон, энзалутамид, апалутамид), комбинированная терапия легла в основу как стандартный подход к лекарственному лечению больных метастатическим РПЖ.

Несмотря на появление в последние годы новых препаратов для АДТ, таких абиратерон, апалутамид и энзалутамид, аЛГРГ остаются препаратами 1-й линии для лечения РПЖ и успешно применяются во всем мире. Одним из препаратов АДТ, направленной на снижение уровня нативного тестостерона в организме больного, является трипторелин (диферелин®). АДТ направлена на снижение уровня тестостерона до уровней, достигаемых при хирургической кастрации, — 50 нг/дл (1,7 нмоль/л), более клинически значимый уровень — 20 нг/дл [4]. АДТ рекомендуется пациентам с местнораспространенным РПЖ, которым планируется проведение лучевой терапии, а также больным метастатическим РПЖ как компонент комбинированной терапии [4].

Наиболее часто применяемые аЛГРГ — трипторелин, гозерелин и лейпролид. Они стимулируют выработку гонадотропинов передней доли гипофиза, что в свою очередь повышает выработку тестостерона у мужчин. Продолжающееся введение препаратов вызывает снижение чувствительности рецепторов к аЛГРГ в гипофизе (феномен даун-регуляции питуицитов), что быстро приводит к подавлению продукции гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) с последующим снижением уровня тестостерона [5–7].

Значение уровня тестостерона при андрогенной депривации

Уровень тестостерона ниже 50 нг/дл (1,7 нмоль/л) является стандартным кастрационным уровнем на протяжении более 40 лет [8]. Этот порог одобрен

при лечении РПЖ Национальной сетью по борьбе с раком (NCCN) [9]. Европейская ассоциация урологов (EAU) также признает пороговое значение 50 нг/дл, однако считает уровень 20 нг/дл (0,7 нмоль/л) более предпочтительным [10]. В ряде клинических исследований продемонстрировано, что применение трипторелина позволяет достичь минимальных значений тестостерона в сыворотке крови <20 нг/дл [11–13].

В исследовании J. Vreul и соавт., в котором целевым уровнем тестостерона был ≤ 20 нг/дл, описана эффективность действия трипторелина. В исследование вошли данные по лечению 920 пациентов с РПЖ из Европы и Южной Америки препаратами трипторелина с различной лекарственной формой применения (1 раз в месяц, 1 раз в 3 мес). Через 1, 3, 6, 9 и 12 мес лечения соответственно у 79, 92, 93, 90 и 91 % пациентов был достигнут уровень тестостерона <20 нг/дл [11].

Снижение уровня тестостерона <20 нг/дл было достигнуто при применении разных лекарственных форм трипторелина (см. таблицу). У подавляющего большинства пациентов (89,7 %) сохранялся стабильно низкий уровень тестостерона (<20 нг/дл) в 2 последовательных измерениях в сыворотке крови. Средний уровень тестостерона (10 нг/дл) был достигнут в течение 1–6 и 1–9 мес при применении препаратов с кратностью 1 раз в месяц и 1 раз в 3 мес соответственно. Уровень тестостерона продолжал снижаться в течение 1–2 мес, а средние значения составляли <10 нг/дл в течение 2–6 и 2–9 мес соответственно. В конце исследований медиана уровня сывороточного тестостерона составила 2,9 (2,9–6,5) и 5,0 (2,9–8,7) нг/дл соответственно (см. таблицу). У подавляющего большинства пациентов, получавших трипторелин, был достигнут и поддерживался уровень тестостерона <20 нг/дл [11].

В ретроспективном анализе, включившем 125 больных РПЖ, принимавших разные варианты аЛГРГ в качестве АДТ, показаны неоспоримые преимущества трипторелина перед другими препаратами. Гозерелин принимали 59 пациентов, трипторелин — 44, лейпролид — 22. Использовались лекарственные формы

Снижение уровня тестостерона при применении препарата трипторелин

Decrease in testosterone levels in response to triptorelin

| Кратность введения трипторелина Frequency of triptorelin administration | Число пациентов, % Number of patients, % | Время до достижения уровня сывороточного тестостерона около 10 нг/дл, мес Time to achieve serum testosterone level ~10 ng/dL, months | Медиана уровня сывороточного тестостерона в конце исследований, нг/дл Median serum testosterone level in the end of the study, ng/dL |
|--|--|---|---|
| 1 раз в 30 дней (3,75 мг) Once every 30 days (3.75 mg) | За 2 мес — 80, за 6 мес — 92 For 2 months — 80, for 6 months — 92 | 2–6 | 2,9 (2,9–6,5) |
| 1 раз в 3 мес Once every 3 months | За 2 мес — 83, за 9 мес — 93 For 2 months — 83, for 9 months — 93 | 2–9 | 5,0 (2,9–8,7) |

препаратов с 3-месячным режимом дозирования. Все режимы продемонстрировали сопоставимую эффективность в плане достижения уровня тестостерона <20 нг/дл, в то же время трипторелин оказался наиболее эффективным аЛГРГ в отношении снижения уровня тестостерона до <10 нг/дл ($p < 0,001$). Через 9 мес после начала терапии аЛГРГ у 54,2 % пациентов был достигнут уровень тестостерона <10 нг/дл при применении гозерилина, у 86,4 % – при применении лейпрорелина, у 93,2 % – при применении трипторелина [13].

В японском исследовании с участием 225 больных РПЖ, получавших комбинированную андрогенную блокаду и наблюдавшихся в течение 45,8 мес, многофакторный анализ показал, что уровень тестостерона <20 нг/дл является наиболее значимым прогностическим фактором общей выживаемости [12].

В крупнейшем и обладающим наиболее продолжительным периодом наблюдения ретроспективном исследовании с участием 626 больных РПЖ, получавших АДТ в среднем в течение 8 лет, установлено, что уровень тестостерона <20 нг/дл связан с более длительным временем до прогрессирования заболевания [14]. Напротив, пациенты со средним уровнем тестостерона >20 нг/дл имели значительно более высокий риск развития кастрационно-резистентного РПЖ. Уровень тестостерона ≥ 50 нг/дл (23 % пациентов) был ассоциирован со значительно более высокой скоростью развития кастрационно-резистентного РПЖ по сравнению с пациентами с максимальным уровнем тестостерона <20 нг/дл (27 %). Пациенты с уровнем тестостерона 50 нг/дл (1 %) имели значительно более высокий риск опухолевоспецифической смерти по сравнению с пациентами с надиром тестостерона 20–50 нг/дл (21 %) и <20 нг/дл (78 %) [14].

В 2 проспективных исследованиях выявлены преимущества снижения уровня сывороточного тестостерона. В исследовании с участием 32 пациентов с РПЖ, наблюдавшихся около 2 лет, время до развития кастрационной резистентности было значительно больше у больных, у которых в течение 9 мес уровень тестостерона в сыворотке составлял <32 нг/дл, по сравнению с теми, у кого уровень тестостерона был >32 нг/дл. Однако не было выявлено дополнительной прогностической ценности для больных с уровнем тестостерона <20 нг/дл [15]. В другом исследовании 153 пациента с прогрессирующим РПЖ получали аЛГРГ в течение 65 мес. Уровень тестостерона <20 нг/дл через 6 мес коррелировал со значительно меньшим риском смерти и тенденцией к снижению риска прогрессирования заболевания по сравнению с уровнем >20 нг/дл [16].

Применение трипторелина (диферелина®) в качестве андроген-депривационной терапии

Одним из наиболее широко используемых в качестве препаратов 1-й линии лечения как местно-распростра-

ненного, так и метастатического РПЖ является трипторелин (Decapeptyl, Pamorelin, Diphereline, Arvekap). Клиническая разработка трипторелина началась в 1982 г. [17], и в 1986 г. он был зарегистрирован как первый в мире аЛГРГ с пролонгированным действием.

Для лечения РПЖ трипторелин назначают в форме солей ацетата или памоата. Применяют лекарственные формы с замедленным высвобождением с кратностью 1 мес (3 мг или 3,75 мг), 3 мес (11,25 мг) [17–19].

Устойчивое подавление тестостерона препаратом трипторелин приводит к снижению уровня простатического специфического антигена (ПСА). Результаты исследования С.Ф. Heuns и соавт. продемонстрировали, что препарат трипторелин в дозе 3,75 мг 1 раз в месяц снизил медианный уровень ПСА с 46,8 нг/мл до начала терапии до 1,3 нг/мл через 9 мес у 140 мужчин с распространенным РПЖ [20]. Аналогичным образом уровень ПСА снижает препарат трипторелин в дозе 11,25 мг 1 раз в 3 мес [21, 22].

Механизм действия и фармакокинетика

После внутривенного болюсного введения трипторелин распределяется и выводится печенью или почками по трехкомпонентной модели, которая соответствует периодам полураспада в плазме 6, 45 мин и 3 ч [18]. Внутримышечное введение трипторелина с пролонгированным высвобождением препарата в виде депо-формы стимулирует секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов с последующей выработкой тестостерона. Примерно через 2 нед после введения препарата возникает феномен даун-регуляции питуитарных гипоталамуса в ответ на повышенную продукцию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что приводит к угнетению активности клеток аденогипофиза и снижению синтеза данных гормонов и, как следствие, к снижению концентрации тестостерона [18]. Исследования биоэквивалентности предполагают максимальное повышение уровня тестостерона примерно через 4 дня после введения трипторелина. Уровни тестостерона постепенно снижаются после этого первоначального повышения при постоянном приеме трипторелина [18]. Е. Ромео и соавт. разработали фармакокинетическую/фармакодинамическую модель, показывающую, что 95 % пациентов со стабильной концентрацией трипторелина (C_{\min}) выше 0,0609 нг/мл оставались кастрированными [23].

Трипторелин (диферелин®) обычно вводят внутримышечно. После первого месяца средний уровень трипторелина в сыворотке был стабильным и составил 0,06 нг/мл в течение примерно 12 нед после однократной внутримышечной инъекции 3-месячного состава трипторелина памоата со средним значением C_{\max} 35,7 нг/мл (стандартное отклонение 18,3 нг/мл) и C_{\min} 0,063 (0,021–0,174) нг/мл [24].

Помимо лекарственных форм трипторелина для внутримышечных введений существует препарат для подкожных инъекций [25]. Внутримышечный способ введения может не подходить для некоторых пациентов (например, риск кровотечения или развития гематом у тех, кто принимает антикоагулянты) [26], поэтому подкожные инъекции являются альтернативным вариантом доставки. Ключевые фармакокинетические параметры, такие как C_{max} и C_{min} , при подкожной инъекции препарата трипторелина памоата 11,25 мг с 3-месячным интервалом введения сопоставимы с таковыми у препарата с внутримышечным введением [24, 25].

Влияние трипторелина (диферелина®) на симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей

В крупном многоцентровом международном исследовании с участием 2701 пациента изучалось влияние трипторелина на симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП) [27]. Тяжесть СНМП измеряли с помощью Международной шкалы оценки простатических симптомов (IPSS) [28, 29]. Пациенты были разделены на группы по тяжести СНМП: легкие СНМП (IPSS ≤ 7), умеренные (IPSS 8–19), тяжелые (IPSS ≥ 20). Качество жизни оценивали с помощью одного вопроса по IPSS, в котором пациентам предлагалось оценить свое состояние по шкале от 0 до 6. Трипторелин получал 1851 пациент с умеренными или тяжелыми СНМП на исходном уровне (IPSS > 7). Доля пациентов с умеренными или тяжелыми СНМП снизилась с 75,9 % на 24-й неделе до 67,2 % от исходного уровня на 48-й неделе ($p < 0,001$).

Из 1106 пациентов с умеренными СНМП степень тяжести уменьшилась (в основном до легкой) примерно у 30 % пациентов через 24 нед и почти у 40 % пациентов через 48 нед лечения. Из 745 пациентов с тяжелыми СНМП на исходном уровне через 24 нед лечения трипторелином тяжесть симптомов снизилась почти у 75 % пациентов и через 48 нед – у более чем 80 %. Примерно у 23 % мужчин степень тяжести СНМП снизилась с тяжелой до легкой или же симптомы полностью исчезли после 48 нед лечения.

Качество жизни, связанное с СНМП, значительно улучшилось со среднего значения 3,7 на исходном уровне до скорректированных средних значений 2,5 и 2,1 на 24-й и 48-й неделе соответственно ($p < 0,001$). Средний уровень ПСА снизился с 158,8 нг/мл на исходном уровне до 11,5 и 16,0 нг/мл на 24-й и 48-й неделе соответственно [27].

Побочные эффекты кастрационной терапии

При проведении терапии, направленной на супрессию тестостерона, возникают общие побочные эффекты гормональной терапии, такие как снижение

либидо, эректильная дисфункция, приливы, кроме того возможны местные реакции в зоне введения препарата. Реакции в месте инъекции являются одними из основных побочных эффектов аЛГРГ [30–32]. Приливы возникают приблизительно у 80 % пациентов, получающих аЛГРГ [31, 33–35], уменьшение уровня тестостерона приводит к снижению либидо и эректильной дисфункции у пациентов [33–36]. Низкие уровни андрогенов коррелируют со снижением толерантности к глюкозе, гиперинсулинемией и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [37]. Низкий уровень общего тестостерона в плазме также связан с распределением жировых отложений в брюшной полости [38], что, в свою очередь, изменяет метаболизм углеводов и липидов [39]. АДТ связывают со снижением чувствительности к инсулину [40], диабетом [41, 42]. Применение аЛГРГ повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [43–46]. Наибольшему риску подвержены мужчины с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе [44, 47, 48]. Результаты исследований, анализирующих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во время проведения АДТ, показали, что частота возникновения инсульта, внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца была увеличена у пациентов, принимавших аЛГРГ [41, 49], особенно в течение первого года от начала лечения [44, 49–51]. Тем не менее тщательный мониторинг за больными, получающими кастрационную терапию, позволяет существенно снизить риски развития данных осложнений.

Заключение

Андроген-депривационная терапия продолжает использоваться в клинической практике более 75 лет, предоставляя больным РПЖ возможность индивидуального, длительного лечения, продлевающего жизнь. С помощью трипторелина (диферелина®) удается достичь снижения уровня сывороточного тестостерона ниже 20 нг/дл, который дает лучшие, по сравнению с пороговым значением < 50 нг/дл, онкологические результаты. Уровень андрогенной депривации у разных лекарственных форм трипторелина (диферелина®) сопоставим, при этом наличие препаратов с различной кратностью и способами введения дает гибкость в выборе вариантов лечения. Помимо онкологических результатов лечение трипторелином (диферелином®) демонстрирует также положительные функциональные результаты – значимое снижение степени тяжести СНМП. Трипторелин (диферелин®) с замедленным высвобождением имеет доказанный в клинических испытаниях профиль эффективности и безопасности. При этом наблюдения из повседневной практики указывают на то, что удовлетворенность пациентов в проводимой терапии подтверждает достоверность данных клинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 236 p. (In Russ.)].
2. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;19:293–7.
3. Crawford E.D. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Rev Urol* 2004;6(Suppl 7):S3–11.
4. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Guidelines on prostate cancer. 2016. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
5. Tunn U.W., Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuprorelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(1):83–7. DOI: 10.1038/pcan.2008.52.
6. Lundstrom E.A., Rencken R.K., van Wyk J.H. et al. Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advanced and metastatic prostate cancer: an open-label, non-comparative, multicentre, phase III study. *Clin Drug Investig* 2009;29(12):757–65. DOI: 10.2165/11319690-000000000-00000.
7. Akaza H., Hinotsu S., Usami M. et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115(15):3437–45. DOI: 10.1002/cncr.24395.
8. 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(6):1021–4. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00793-7.
9. NCCN. Guidelines for treatment of cancer by site: prostate cancer. National comprehensive cancer network (NCCN), 2016. MT/W/0001/pdWS/001.
10. European association of urology (EAU) Guidelines on prostate cancer. 2016. MT/W/0001/pdWS/001.
11. Breul J., Lundström E., Purcea D. et al. Efficacy of testosterone suppression with sustained-release triptorelin in advanced prostate cancer. *Adv Ther* 2017;34(2):513–23. DOI: 10.1007/s12325-016-0466-7.
12. Kamada S., Sakamoto S., Ando K. et al. Nadir testosterone after long-term followup predicts prognosis in patients with prostate cancer treated with combined androgen blockade. *J Urol* 2015;194(5):1264–70. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.120.
13. Shim M., Bang W.J., Oh C.Y. et al. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: goserelin versus triptorelin versus leuprolide. *Investig Clin Urol* 2019;60(4):244–50. DOI: 10.4111/icu.2019.60.4.244.
14. Klotz L., O’Callaghan C., Ding K. et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1151–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.2973.
15. Dason S., Allard C.B., Tong J., Shayegan B. Defining a new testosterone threshold for medical castration: results from a prospective cohort series. *Can Urol Assoc J* 2013;7(5–6):E263–7. DOI: 10.5489/cauj.471.
16. Bertaglia V., Tucci M., Fiori C. et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(3):325–30. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.01.002.
17. Helgstrand J.T., Berg K.D., Lippert S. et al. Systematic review: does endocrine therapy prolong survival in patients with prostate cancer? *Scand J Urol* 2016;50(3):135–43. DOI: 10.3109/21681805.2016.1142472.
18. Ipsen Ltd. Decapeptyl SR. 3 mg. Summary of product characteristics. 2015. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/868>.
19. Ipsen Ltd. Decapeptyl SR. 11.25 mg. Summary of product characteristics. 2015. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/13851>.
20. Heyns C.F., Simonin M.P., Groscurin P. et al. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(3):226–31. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04308.x.
21. 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.
22. Kao C.C., Chang Y.H., Wu T. et al. Open, multi-center, phase IV study to assess the efficacy and tolerability of triptorelin in Taiwanese patients with advanced prostate cancer. *J Chin Med Assoc* 2012;75(6):255–61. DOI: 10.1016/j.jcma.2012.04.010.
23. Romero E., Velez de Mendizabal N., Cendros J.M. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model of the testosterone effects of triptorelin administered in sustained release formulations in patients with prostate cancer. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342(3):788–98. DOI: 10.1124/jpet.112.195560.
24. Bouchot O., Soret J.Y., Jacqmin D. et al. Three-month sustained-release form of triptorelin in patients with advanced prostatic adenocarcinoma: results of an open pharmacodynamic and pharmacokinetic multicenter study. *Horm Res* 1998;50(2):89–93. DOI: 10.1159/000023241.
25. Lebre T., Rouanne M., Hublarov O. et al. Efficacy of triptorelin pamoate 11.25 mg administered subcutaneously for achieving medical castration levels of testosterone in patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2015;7(3):125–34. DOI: 10.1177/1756287215577329.
26. Lee C.R. Thrombosis and anti-thrombotic therapy. In: Wintrobe’s clinical hematology. 9th edn. Eds.: G.R. Lee, T.C. Bithell, J. Foerster et al. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1993. 1533 p.
27. Gil T., Aoun F., Cabri P. et al. Triptorelin for the relief of lower urinary tract symptoms in men with advanced prostate cancer: results of a prospective, observational, grouped-analysis study. *Ther Adv Urol* 2017;9(7):179–90. DOI: 10.1177/1756287217712379.
28. Gil T., Aoun F., Cabri P. et al. A prospective, observational grouped analysis to evaluate the effect of triptorelin on lower urinary tract symptoms in patients with advanced prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2015;7(3):116–24. DOI: 10.1177/1756287215574480.
29. Madersbacher S., Alivizatos G., Nordling J. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004;46(5):547–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.07.016.
30. Crawford E.D., Tombal B., Miller K. et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):889–97. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.083.

31. Geiges G., Harms T., Rodemer G. et al. Degarelix therapy for prostate cancer in a real-world setting: experience from the German IQUO (Association for Uro-Oncological Quality Assurance) Firmagon (R) registry. *BMC Urol* 2015;15:122. DOI: 10.1186/s12894-015-0116-4.
32. Mason M., Maldonado Pijoan X., Steidle C. et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix *versus* goserelin plus bicalutamide. *Clin Oncol* 2013;25(3):190–6. DOI: 10.1016/j.clon.2012.09.010.
33. Garnick M.B., Mottet N. New treatment paradigm for prostate cancer: abarelix initiation therapy for immediate testosterone suppression followed by a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *BJU Int* 2012;110(4):499–504. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10708.x.
34. Iversen P., Damber J.E., Malmberg A. et al. Degarelix monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists plus anti-androgen flare protection in advanced prostate cancer: an analysis of two randomized controlled trials. *Ther Adv Urol* 2016;8:75–82.
35. Ahmadi H., Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas* 2014;5:63–70. DOI: 10.2147/PROM.S52788.
36. Salonen A.J., Taari K., Ala-Opas M. et al. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013;63(1):111–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.040.
37. Garcia-Cruz E., Leibar-Tamayo A., Romero J. et al. Metabolic syndrome in men with low testosterone levels: relationship with cardiovascular risk factors and comorbidities and with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10(10):2529–38. DOI: 10.1111/jsm.12265.
38. Khaw K.T., Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992;2(5):675–82. DOI: 10.1016/1047-2797(92)90012-f.
39. Pouliot M.C., Despres J.P., Nadeau A. et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992;41(7):826–34. DOI: 10.2337/diab.41.7.826.
40. Bradley M.C., Zhou Y., Freedman A.N. et al. Risk of diabetes complications among those with diabetes receiving androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2018;29(8):785–91. DOI: 10.1007/s10552-018-1050-z.
41. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39–46. DOI: 10.1093/jnci/djp404.
42. Wang H., Sun X., Zhao L. et al. Androgen deprivation therapy is associated with diabetes: evidence from meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2016;7(4):629–36. DOI: 10.1111/jdi.12472.
43. Nguyen P.L., Je Y., Schutz F.A. et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306(21):2359–66. DOI: 10.1001/jama.2011.1745.
44. O'Farrell S., Garmo H., Holmberg L. et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(11):1243–51. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1792.
45. Bosco C., Bosnyak Z., Malmberg A. et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):386–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.039.
46. Gandaglia G., Sun M., Popa I. et al. Cardiovascular mortality in patients with metastatic prostate cancer exposed to androgen deprivation therapy: a population-based study. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(3):e123–30. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.12.003.
47. Nanda A., Chen M.H., Braccioforte M.H. et al. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 2009;302(8):866–73. DOI: 10.1001/jama.2009.1137.
48. Hedlund P.O., Johansson R., Damber J.E. et al. Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: evaluation of cardiovascular events in a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45(5):346–53. DOI: 10.3109/00365599.2011.585820.
49. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448–56. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2497.
50. D'Amico A.V., Denham J.W., Crook J. et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2420–5. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.3369.
51. Kintzel P.E., Chase S.L., Schultz L.M., O'Rourke T.J. Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Pharmacotherapy* 2008;28(12):1511–22. DOI: 10.1592/phco.28.12.1511.

Вклад авторов

К.М. Нюшко, В.М. Перепухов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи.

Authors' contributions

K.M. Nyushko, V.M. Perepukhov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
B.Ya. Alekseev: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.М. Нюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 18.11.2020. Принята к публикации: 12.12.2020.

Article submitted: 18.11.2020. Accepted for publication: 12.12.2020.