

Депо-форма лейпрорелина ацетата (Элигард) в лечении рака предстательной железы: что выигрывают пациенты?

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, Д.З. Купчан, Я.В. Гриднева

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Элигард (лейпрорелина ацетат, система доставки Амригель) — синтетический аналог лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), вызывающий быстрое снижение уровня тестостерона до концентрации, сравнимой с таковой после хирургической кастрации. Элигард продемонстрировал значительное преимущество в отношении глубины андрогенной супрессии, а также частоты транзиторных повышений уровня тестостерона в начале и на фоне лечения перед другими аналогами ЛГРГ. Элигард доступен в виде 1-, 3- и 6-месячной депо-форм, что предоставляет возможность гибкого подхода к индивидуальному формированию режима терапии. Эффективность Элигарда не уступает методам кастрационной терапии. Лечение Элигардом ассоциировано с низкой частотой побочных эффектов и хорошо переносится больными.

Ключевые слова: рак предстательной железы, агонисты ЛГРГ, Элигард, лейпрорелина ацетат

Leuporelin acetate depot (Eligard) in the treatment of prostate cancer: what do patients win?**V.B. Matveev, M.I. Volkova, D.Z. Kupchan, Ya. V. Gridneva***N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

Eligard (leuporelin acetate, Atrigel delivery system) is a synthetic analogue of luteinizing-hormone-releasing hormone (LHRH), which causes a rapid reduction in the level of testosterone to the concentration comparable with that after surgical castration. Eligard demonstrated a considerable advantage over other LHRH analogues in the depth of androgenic suppression and in the frequency of transient increases in testosterone levels at the beginning and during therapy. Eligard is available as 1-, 3-, and 6-month depot formulations, which allows a flexible approach to be applied to individually making up a therapy regimen. Eligard is as effective as castration therapy techniques. Treatment with this drug shows the low frequency of side effects and is well tolerated by patients.

Key words: prostate cancer, luteinizing-hormone-releasing hormone agonists, Eligard, leuporelin acetate

Рак предстательной железы — национальная проблема

Рак предстательной железы (РПЖ) в России постепенно приобретает статус национальной проблемы. В структуре онкозаболеваемости мужчин РФ эта локализация находится на 3-м, а по величине прироста — на 1-м ранговых местах. Внедрение в клиническую практику определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) наряду с совершенствованием диагностических методик привело к постепенной миграции стадии заболевания в сторону снижения частоты выявления распространенных опухолей. Тем не менее у 16% пациентов при первичном обращении уже имеются отдаленные метастазы, а РПЖ занимает 2-е место по смертности среди злокачественных новообразований [1].

Роль гормонотерапии в лечении РПЖ

В 1941 г. Huggins и Hodges выявили стимулирующее действие андрогенов на рост клеток РПЖ. Многочисленные исследования, последовавшие за этим событием, продемонстрировали, что аденокарцинома предстательной железы представлена тремя популяциями клеток: гормоночувствительными, гормонозависимыми и гормононечувствительными. В связи с изначальным численным преобладанием клеточных пулов, жизнеспособность которых определяется мужскими половыми гормонами, РПЖ является андрогензависимой опухолью, уникально чувствительной к блокаде андрогенной стимуляции путем проведения гормонотерапии (ГТ).

ГТ применяют при всех стадиях опухолевого процесса за исключением локализованных форм заболевания, излечение которых возможно за счет местной эрадикации первичного очага путем радикальной простатэктомии, лучевой терапии или различных видов абляции. Методом выбора в лечении местно-распространенного РПЖ служит облучение, результаты которого могут быть достоверно улучшены благодаря проведению длительной андрогенной депривации. При распространенных формах

заболевания единственным эффективным видом лечебного воздействия является ГТ. Переход РПЖ в гормонально-резистентную фазу служит показанием к проведению химиотерапии, основанной на таксанах; при этом для подавления резидуальных гормоночувствительных и гормонозависимых пулов показано продолжение осуществления андрогенной депривации.

Основными методами ГТ, используемыми при РПЖ, являются хирургическая кастрация, терапия агонистами и антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), эстрогенами, антиандрогенами, а также некоторыми агентами других групп. Андрогенная блокада может осуществляться путем кастрации, максимальной андрогенной блокады (МАБ — комбинация кастрации и антиандрогенов), монотерапии антиандрогенами, сочетания ингибиторов 5 α -редуктазы с антиандрогенами, а также с помощью трехмодальной терапии (комбинация кастрации, антиандрогенов и ингибиторов 5 α -редуктазы) [2].

Медикаментозная кастрация агонистами ЛГРГ — привлекательная альтернатива двусторонней орхиэктомии

Хирургическая кастрация до сих пор является одним из наиболее распространенных методов гормонального лечения, применяемых при РПЖ. Двусторонняя орхиэктомия имеет ряд серьезных недостатков, к которым относят риск развития операционных осложнений, необратимый характер гормонального воздействия и тяжелый психологический дискомфорт, значимо ухудшающий качество жизни пациентов.

Привлекательной альтернативой хирургической кастрации, исключающей моральную травму и ассоциированной с обратимыми изменениями эндокринного фона, является применение агонистов ЛГРГ. Один из наиболее изученных агентов данной группы — лейпрорелин, синтетический непептидный аналог человеческого ЛГРГ. Лейпрорелин имеет большее

время полужизни по сравнению с натуральным ЛГРГ, что обусловлено его большим аффинитетом к рецепторам и наличием устойчивости к белковой деградации [3].

Элигард: преимущества прогрессивной системы доставки агониста ЛГРГ

Применение лейпрорелина происходит посредством осуществления подкожных или внутримышечных инъекций. Исходно был разработан лейпрорелин в дозе 1 мг для ежедневного введения. В дальнейшем появилась депо-форма, основанная на технологии биodeградирующих полимерных микросфер, внутри которых находится действующее вещество. После парентерального введения препарата постепенно происходит распад микросфер и высвобождение лейпрорелина, что обуславливает пролонгированное действие агента. Последовательно были разработаны 1-, 3- и 4-месячные депо-формы лейпрорелина, позволившие избежать ежедневного выполнения инъекций. Также была предложена технология хирургического вживления имплантатов, содержащих лейпрорелин, высвобождающийся в течение 12 мес. Однако имплантация данной формы агента ассоциирована с большей частотой развития осложнений, чем инъекции.

В настоящее время в России появился новый препарат, активным веществом которого является лейпрорелин, – Элигард («Астеллас Фарма»). Его особенность заключается в уникальной системе доставки действующего вещества Атригель, представляющей собой биodeградирующий полимерный матрикс. После введения препарата образуется сферический имплантат, который медленно биodeградирует, приводя к постепенному высвобождению лейпрорелина. Элигард существует в нескольких формах, различающихся по составу полимерного матрикса, что обеспечивает различную скорость выделения действующего вещества. По сравнению с микросферами-депо Элигард благодаря системе доставки Атригель содержит двойную дозу активного вещества [4].

Дозы и кратность назначения Элигарда: чем реже – тем лучше

Элигард производится в виде комбинации двух стерильных заранее наполненных шприцев, в одном из которых содержится лиофилизат лейпрорелина ацетата (10,2 мг для дозировки 7,5 мг; 28,2 мг для дозировки 22,5 мг; 58,2 мг для дозировки 45 мг), в другом – растворитель (330 мг для дозировки 7,5 мг; 440 мг для дозировки 22,5 мг; 426 мг для дозировки 45 мг). Избыток лейпрорелина ацетата компенсирует потери в шприце и игле.

Элигард назначают в виде подкожной инъекции 1 раз в мес при дозировке 7,5 мг, 1 раз в 3 мес при до-

зировке 22,5 мг и 1 раз в 6 мес при дозировке 45 мг. Элигард – единственный препарат в России, который может использоваться 1 раз в 6 мес. Применение 6-месячной депо-формы лейпрорелина предоставляет ряд преимуществ для пациента и врача, одним из которых является проведение качественного лечения с посещением клиники всего 2 раза в году. Это особенно важно для мужчин, образ жизни которых связан с длительными отъездами, и пациентов, имеющих ограниченную двигательную активность. Шестимесячное депо агониста ЛГРГ также удобно для проведения неoadъювантной терапии при облучении больных с местно-распространенными формами РПЖ. Кроме того, введение препарата 2 раза в году снижает риск возникновения постинъекционных осложнений [5]. По данным С. Schulman (2007), почти 3/4 пациентов убеждены, что возможность применения препарата 1 раз в 6 мес может существенно улучшить качество их жизни [6]. При опросе урологов 77% врачей указали на то, что они отдают предпочтение 6-месячному депо лейпрорелина, а не формам с более коротким сроком действия [7].

Фармакокинетика Элигарда

Через 4–8 ч после осуществления первой инъекции Элигарда средний уровень концентрации лейпрорелина (C_{max}), определяемой в сыворотке крови, повышается до 25,3, 127 и 82 нг/дл при применении лейпрорелина в дозе 7,5, 22,5 и 45 мг соответственно. После первоначального повышения уровень лейпрорелина в сыворотке остается относительно стабильным (0,2–2 нг/мл). Фаза плато составляет от 2 до 28, от 3 до 84 и от 3 до 168 дней для доз 7,5; 22,5 и 45 мг соответственно. Связь с белками плазмы – 43–49%. При введении 1 мг лейпрорелина ацетата внутривенно здоровым добровольцам мужского пола средний клиренс составил 8,34 л/ч с конечным периодом полувыведения приблизительно 3 ч. Исследований по выведению Элигарда не проводили. Фармакокинетические данные клинических испытаний подтверждают постоянное и контролируемое выделение лейпрорелина из матрикса Атригель в течение заявленного производителем времени [8].

Механизм действия Элигарда

Элигард вызывает длительную постоянную стимуляцию рецепторов ЛГРГ в гипофизе, что приводит к временному повышению уровня половых стероидов. Затем происходит парадоксальное снижение стимуляции экспрессии рецепторов ЛГРГ с последующим уменьшением выработки ЛГ, фолликулостимулирующего гормона и, как следствие, тестостерона, уровень которого снижается до кастрационных значений, в среднем в течение 2–4 нед после начала лечения [8].

Кастрационный уровень тестостерона: Элигард против традиционных форм аналогов ЛГРГ

Способность к оптимальному контролю уровня андрогенов является одной из важнейших характеристик аналогов ЛГРГ. В течение многих лет кастрационной считалась концентрация тестостерона < 50 нг/дл [9]. Однако при использовании новых лабораторных методов было продемонстрировано, что средний уровень тестостерона после хирургической кастрации составляет около 20 нг/дл [10]. В литературе частота регистрации уровня тестостерона, превышающего 50 нг/дл у больных, получающих депо-формы агонистов ЛГРГ, колеблется от 2 до 17% [11–14]. При использовании более жестких критериев определения пограничной концентрации тестостерона (≤ 20 нг/дл) доля больных, не достигших кастрационных показателей андрогенов на фоне терапии препаратами данной группы, возрастает до 13–38% [11–15]. В начале лечения традиционными формами агонистов ЛГРГ, в том числе микросферическими формами лейпрорелина, в 0–12,5% случаев отмечают транзиторное повышение уровня тестостерона и обусловленное им усиление интенсивности симптомов заболевания (феномен вспышки), а в 0–10% случаев на фоне продолжающейся длительной терапии регистрируют так называемые мини-вспышки (кратковременное повышение уровня тестостерона) [16, 17]. Значение их неизвестно, однако можно предположить возможность неблагоприятного влияния таких вспышек на качество жизни пациентов, имеющих клинические проявления заболевания. Все перечисленное выше свидетельствует о том, что традиционные аналоги ЛГРГ часто не способны обеспечить и поддержать тестостерон на уровне, сравнимом с концентрацией андрогенов после выполнения хирургической кастрации.

По данным клинических исследований, Элигард – единственный препарат, который приводит к стойкому снижению концентрации тестостерона до уровня, сравнимого с хирургической кастрацией, как при использовании 1- [18] и 3- [19], так и в случае применения 6-месячной [5] депо-форм. Медиана уровня тестостерона через 6 мес лечения Элигардом составляет $6,1 \pm 0,4$; $10,1 \pm 0,7$ и $10,4 \pm 0,53$ нг/дл для доз 7,5; 22,5 и 45 мг соответственно. Одно- и 3-месячная депо-формы препарата позволяют добиться концентрации тестостерона ≤ 50 нг/дл у 100%, а 6-месячная – у 99% больных. При использовании пограничного значения уровня тестостерона 20 нг/дл кастрационные значения регистрируют у 98, 94 и 88% пациентов, получавших 1-, 3- и 6-месячное депо Элигард соответственно. Феномен вспышки отсутствовал при назначении Элигарда в дозе 7,5 мг и отмечен лишь у 1% больных, получавших препарат в дозировках 22,5 и 45 мг. Возникновение мини-вспышек на фоне длительного применения

данного препарата не наблюдалось. Отсутствие подъемов концентрации тестостерона в начале и во время терапии Элигардом может быть объяснено тем, что при использовании системы доставки Атригель за единицу времени высвобождается доза лейпрорелина в 2 раза превосходящая таковую при введении микросферической формы этого агониста ЛГРГ [5, 18, 19] (табл. 1).

Таблица 1. Снижение концентрации тестостерона и ее поддержание при использовании традиционных агонистов ЛГРГ и Элигарда

Концентрация тестостерона, нг/дл	Традиционные агонисты ЛГРГ, %	Элигард, %		
		7,5 мг	22,5 мг	45 мг
> 50	2–17	0	0	1
> 20	13–38	2	6	12
> 50 после первой инъекции	0–12,5	0	1	1
> 50 на фоне лечения	0–10	0	0	0

Эффективность Элигарда при РПЖ

Лейпрорелина ацетат – хорошо изученный препарат, появившийся на фармацевтическом рынке в 1984 г. В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность использования лейпрорелина у больных распространенным РПЖ в виде монотерапии [20–23], в составе МАБ в постоянном [20, 23] и интермиттирующем [24] режимах (табл. 2).

Эффективность 1-, 3- и 6-месячной депо-форм лейпрорелина с системой доставки Атригель (Элигард) доказана в кинических испытаниях. В открытое многоцентровое исследование R. Perez-Margeno и соавт. [18] вошли 120 больных распространенным РПЖ, которым назначали подкожные инъекции Элигарда в дозе 7,5 мг 1 раз в 28 дней в течение 6 мес. На фоне проводившегося лечения не отмечено увеличения частоты клинических проявлений заболевания, а также значимых изменений соматического статуса. За 6 мес медиана концентрации ПСА в группе снизилась с 32,9 (0,1–639,1) до 3,2 (0,2–93,2) нг/мл, средний уровень кислой фосфатазы в процентном отношении к норме упал со 140 до 39%.

В открытое несравнительное многоцентровое исследование, проведенное F.M. Chu и соавт. [19], вошли 117 больных распространенным РПЖ, которым в течение 6 мес выполняли подкожные инъекции Элигарда в дозе 22,5 мг каждые 3 мес. На фоне терапии не зарегистрировано увеличения частоты возникновения боли в костях, боли при мочеиспускании и затруднения мочеиспускания. Соматический статус в группе не изменился. Через 6 мес медиана ПСА достоверно снизилась по сравнению с исхо-

Таблица 2. Эффективность применения лейпрорелина ацетата при распространенном РПЖ [20–25]

Автор, год	Число больных	Режим	Объективный ответ на лечение, %	Медиана общей выживаемости, мес
R. Sharifi, M. Soloway 1990 [23]	56	Монотерапия (7,5 мг 1 раз в 28 дней)	81	—
W. Bischoff, 1990 [21]	190	Монотерапия (3,75 или 7,5 мг 1 раз в 28 дней)	84,1	25,3
E.D. Crawford и соавт., 1990 [22]	300	Монотерапия (3,75 мг 1 раз в 28 дней)	—	27,9
E. Kienle, G. Lubben, 1996 [20]	102	Монотерапия (3,75 мг 1 раз в 28 дней)	94,1	42,5
E.D. Crawford и соавт., 1990 [22]	303	МАБ, постоянный режим (лейпрорелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней + флутамид 750 мг/сут)	—	35
E. Kienle, G. Lubben, 1996 [20]	71	МАБ, постоянный режим (лейпрорелин 3,75 мг 1 раз в 28 дней + флутамид 750 мг/сут)	94,4	33

дным уровнем с $86,4 \pm 48,8$ до $1,7 \pm 0,5$ нг/мл. Средняя концентрация кислой фосфатазы за время лечения уменьшилась на 15% (с $5,7 \pm 1,8$ до $4,8 \pm 0,1$ МЕ).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Элигард в дозе 22,5 мг 1 раз в 3 мес подкожно получали 38 пациентов с диссеминированным РПЖ. Ни в одном наблюдении не зарегистрировано увеличения интенсивности клинических проявлений заболевания и изменения соматического статуса на фоне терапии. Снижение концентрации ПСА после первой инъекции отмечено во всех случаях; уровень маркера уменьшился на 96,7%.

Открытое многоцентровое исследование E.D. Crawford и соавт. [5] включало 111 пациентов, страдающих распространенным РПЖ. Всем больным назначали Элигард в дозе 45 мг 1 раз в полгода в течение 12 мес. По истечении года терапии медиана концентрации ПСА в группе уменьшилась на 97% (с $39,8 \pm 21,5$ до $1,2 \pm 0,3$ нг/мл).

Лейпрорелина ацетат не уступает другим видам терапии в отношении снижения уровня тестостерона

В ряде исследований проведено сравнение непосредственных и отдаленных результатов применения лейпрорелина ацетата и других методов кастрационной терапии. Группа исследования леупролида (The

Leuprolide Study Group, 1984) провела сравнительный анализ эффективности и безопасности использования лейпрорелина ($n=98$) и диэтилstilбэстрола ($n=101$) у больных диссеминированным РПЖ, не получавших предшествующего лечения. Частота достижения объективных ответов (86 и 85% соответственно) и 1-летняя выживаемость (87 и 78%) в группах достоверно не различались. Отмечено достоверное увеличение частоты развития осложнений среди больных, получавших эстрогены [25].

В настоящее время завершено несколько протоколов, в которых сравнивали эффективность лейпрорелина ацетата и антагониста ЛГРГ абареликса. В рандомизированном исследовании D. McLeod и соавт. [26], включавшем 271 больного распространенным РПЖ, проведен сравнительный анализ результатов осуществления медикаментозной кастрации лейпрорелина ацетатом ($n=91$) и абареликсом ($n=180$). Установлено, что абареликс закономерно быстрее вызывает снижение концентрации сывороточного тестостерона до кастрационного уровня за счет отсутствия эффекта вспышки, индуцированного инициальной гиперандрогенемией. Оба препарата позволяют достичь и поддерживать кастрационную концентрацию тестостерона у 90% пациентов при сроке наблюдения 12 нед. J. Trachtenberg и соавт. [27], сравнивавшие эффективность использования лейпрорелина ацетата и абареликса у 255 пациентов с РПЖ, не выявили различий между препаратами в отношении снижения концентраций ПСА и сывороточного тестостерона при меньшей скорости уменьшения уровня андрогенов в группе, получавшей агонист ЛГРГ.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях доказана одинаковая эффективность применения медикаментозной кастрации, выполненной с использованием всех аналогов ЛГРГ, в том числе лейпрорелина, и двусторонней орхиэктомии. Частота достижения объективных ответов в группах составила 82 и 77%, время до прогрессирования — 52 и 53 нед, медиана выживаемости — 119 и 136 нед соответственно [28].

В метаанализе, выполненном J. Seidenfeld [29] и включившем данные 1908 больных РПЖ из 10 исследований (в том числе 1 серии наблюдений, в которой применяли лейпрорелина ацетат), выявлено, что различия в показателях общей и беспрогрессивной выживаемости при использовании хирургической кастрации, медикаментозной кастрации эстрогенами или агонистами ЛГРГ отсутствуют. При сравнении эффективности применения лейпрорелина ацетата и выполнения двусторонней орхиэктомии отношение рисков составило 1,0994 (доверительный интервал 0,207–5,835). Также не выявлено разницы результатов лечения в зависимости от вида применявшегося агониста ЛГРГ (лейпрорелин, бусерелин, гозерелин).

Таблица 3. Побочные эффекты Элигарда

Побочный эффект	Элигард, %		
	7,5 мг	22,5 мг	45 мг
Приливы:			
слабая степень	44,2	48,7	33,3
умеренная степень	11,7	10,3	24,3
тяжелая степень	0,8	0	0
Слабость/недомогание:			
слабая степень	3,3	6	7,2
умеренная степень	0	0	4,5
тяжелая степень	0	0	0
Тошнота/рвота:			
слабая степень	0	2,6	0
умеренная степень	0	0,9	0
тяжелая степень	0	0	0
Головокружение:			
слабая степень	3,3	3,3	0
умеренная степень	0	0	0
тяжелая степень	0	0	0
Атрофия яичек:			
слабая степень	4,2	1,7	5,4
умеренная степень	0,8	0	0
тяжелая степень	0	0	0
Снижение либидо:			
слабая степень	0	0,9	0
умеренная степень	0	0	0
тяжелая степень	0,8	0	0
Гинекомастия:			
слабая степень	0,8	0,9	3,6
умеренная степень	0,8	0	0
тяжелая степень	0	0	0

Безопасность и переносимость Элигарда

В завершенных клинических испытаниях применение Элигарда не приводило к возникновению серьезных побочных эффектов и смерти. Отказов от лечения, обусловленных появлением осложнений

терапии, не зарегистрировано. Побочные эффекты, наблюдаемые при использовании Элигарда, в основном были обусловлены фармакологическим действием препарата и свойственны группе агонистов ЛГРГ. Наиболее распространенными осложнениями являлись приливы и транзиторный дискомфорт в месте инъекции. Кроме того, у ряда больных наблюдались недомогание и слабость, атрофия яичек и гинекомастия. Большинство побочных эффектов имели слабую или умеренную степень выраженности и удовлетворительно переносились больными (табл. 3) [5, 18, 19].

Заключение

Элигард (лейпрорелина ацетат, система доставки Атригель) — синтетический аналог ЛГРГ, вызывающий быстрое снижение уровня тестостерона до концентрации, сравнимой с таковой после осуществления хирургической кастрации. Элигард продемонстрировал значительное преимущество в отношении глубины андрогенной супрессии, а также частоты транзиторных повышений уровня тестостерона в начале и на фоне лечения по сравнению с другими аналогами ЛГРГ, в том числе с препаратами лейпрорелина с микросферической системой доставки. Элигард доступен в виде 1-, 3- и 6-месячной депо-форм, что предоставляет возможность гибкого подхода к индивидуальному формированию режима терапии; пролонгированная 6-месячная форма препарата позволяет сократить частоту визитов к врачу до 2 раз в год и уменьшить риск возникновения постинъекционных осложнений. Эффективность Элигарда как минимум не уступает другим методам кастрационной терапии. Лечение Элигардом ассоциировано с низкой частотой развития побочных эффектов и хорошо переносится больными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 году. М., 2009.
2. Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53:68–80.
3. Chrisp P., Sorkin E.M. Leuprolerin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. Drugs Aging 1991;1:487–509.
4. Perez-Marrero R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. Expert Opin Pharmacother 2004;5(2):447–57.
5. Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 2006;175:533–6.
6. Schulman C. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. BJU Int 2007;100(Suppl. 1):6–11.
7. Painter M.R. Reimbursement issues with hormonal therapies for prostate cancer. Rev Urol 2005;7:44–7.
8. Berges R. Eligard: pharmacokinetics, effect on testosterone and PSA levels and tolerability. Eur Urol Suppl 2005;4:20–5.
9. 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.
10. Lin B.J., Chen K.K., Chen M.T., Chang L.S. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. Urology 1994;43:834–7.
11. 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.
12. 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.
13. Esquena S., Abascal J.M., Trilla E., Morote J. Failure of luteinising hormonal releasing hormone agonist therapy to achieve castration. Does it exist? Eur Urol Suppl 2004;3:57;

abstr 218.

14. Wechsel H.W., Zerbib M., Pagano F., Coptcoat M.J. Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuporelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. *Eur Urol* 1996;30(suppl 1):7–14.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Perez-Marreno R., Chu F.M., Gleason D. et al. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002;24:1902–14.
19. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1199–203.
20. Kienle E., Lubben G. Efficacy and safety of leuporelin depot for prostate cancer. *Urol Int* 1996;56 (Suppl 1):23–30.
21. Bischoff W., German Leuporelin Study Group. 3.75 and 7.5 mg leuporelin acetate depot in the treatment of advanced prostate cancer: preliminary report. *J Int Med Res* 1990;18(Suppl 1):103–13.
22. Crawford E.D., Blumenstein B.A., Goodman P.J. et al. Leuprolide with and without flutamide in advanced prostate cancer. *Cancer* 1990;66(5 Suppl):1039–44.
23. Sharifi R., Soloway M. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. *J Urol* 1990;143(1): 68–71.
24. Sato K., Akakura S., Isaka H. et al. Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: Preliminary report of a prospective multicenter study. *Urology* 2004;64(2):341–5.
25. Heyns C.F., Simonin M.P., Grosgurin P. et al. For the South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(3):226–31.
26. McLeod D., Zinner N., Tomera K. et al. ABERALIX Study Group. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58:756–61.
27. Trachtenberg J., Gittleman M., Steidle C. et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;167(4):1670–4.
28. Parmar H., Lightman S.L., Allen L. et al. Randomised controlled study of orchidectomy vs. long-acting D-Trp-6-LHRH microcapsules in advanced prostatic carcinoma. *Lancet* 1985;2:1201–5.
29. Jerome S., David J. Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566–77.
30. Abbou C.C., Lucas C., Leblanc V. Tolerance and clinical and biological responses during the first 6 months of treatment with 1-month sustained release LHRH agonists leuprolerin and triptorelin in patients with metastatic prostate cancer. *Prog Urol* 1997;7(6):984–95.