

Промежуточные результаты многоцентровой наблюдательной программы по применению препарата Элигард 45 мг в клинической практике

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анна Сергеевна Маркова mark-an1@ya.ru

В данной статье представлены промежуточные результаты многоцентровой наблюдательной программы по применению 6-месячной депо-формы лейнпрорелина ацетата (Элигард 45 мг). Основная цель исследования — подтверждение эффективности и безопасности препарата Элигард 45 мг у больных раком предстательной железы (РПЖ) в рутинной клинической практике российских онкоурологов. Через 12 мес гормональной терапии препаратом Элигард 45 мг у большинства пациентов было достигнуто значимое снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА) на фоне адекватной супрессии уровня тестостерона ниже кастрационного значения 20 нг/дл. Уровень ПСА в сыворотке крови снижался в среднем на 82 % (с 41,4 до 7,65 нг/мл). Уровень тестостерона < 20 нг/дл был достигнут у 89 % больных, получавших препарат Элигард 45 мг. Анализ качества жизни пациентов с РПЖ, проходящих терапию препаратом Элигард 45 мг, показал улучшение данного показателя на фоне лечения. Таким образом, промежуточные результаты многоцентровой наблюдательной программы подтверждают хорошую переносимость и эффективность 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг в отношении супрессии уровней ПСА и тестостерона в сыворотке крови в рутинной клинической практике у больных РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, тестостерон, простатический специфический антиген, агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона, лейнпрорелина ацетат, Элигард

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-84-91

Intermediate results of the observational program on the Eligard (45 mg) administration in the clinical practice

V.B. Matveev, A.S. Markova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

This article deals with the intermediate results of the multicentral observational program on the 6-month prodrug leuporelin acetate (Eligard 45 mg) administration.

The study objective is to confirm the efficiency and safety of the Eligard 45 mg administration in patients with the prostate cancer in the clinical practice of the oncurology specialists in Russia. In 12 months of the hormone therapy with the Eligard 45 mg there was the clinically relevant decrease of the prostatic specific antigen (PSA) levels secondary to the appropriate suppression of the testosterone level lower than the castration one < 20 ng/dl. The PSA level decreased, at an average, on 82 % (from 41.4 to 7.65 ng/ml). In 89 % of patients, treated with Eligard 45 mg, the testosterone level was < 20 ng/dl. The patients, treated with Eligard 45 mg, quality of life analysis showed the improvement of this criteria in the course of the treatment. Thus, intermediate results of the multicentral observational program, proved the favorable tolerability and efficiency of the 6-month prodrug Eligard 45 mg towards the PSA and testosterone serum levels suppression in the routine clinical practice in prostate cancer patients.

Key words: prostate cancer, hormone therapy, testosterone, prostate specific antigen, luteinising hormone-releasing hormone agonists, leuporelin acetate, Eligard

Введение

В России сохраняется тенденция к росту заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). Так, в 2014 г. выявлено 34 443 новых случая заболевания, причем доля больных с III–IV стадиями по-прежнему составляет около 50 % [1]. Таким образом, более половины больных РПЖ не подлежат радикальному лечению ввиду распространенности опухолевого процесса или по ряду других причин, а нуждаются в немедленном или отсрочен-

ном системном лекарственном лечении, основой которого на протяжении уже нескольких десятилетий продолжает оставаться андроген-депривационная терапия (АДТ).

Современные рекомендации по гормональной терапии рака предстательной железы

Кастрация, хирургическая или фармакологическая, является современным стандартом гормональной терапии РПЖ, как андрогензависимой опухоли. Сни-

жение уровня тестостерона по сравнению с нормальными значениями (примерно 250–950 нг/дл, или 2,5–9,5 нг/мл, или 8–32 нмоль/л) до кастрационного уровня на фоне АДТ позволяет уменьшить размеры опухоли, снизить клинические проявления заболевания и улучшить выживаемость больных РПЖ. Мона-терапия антиандрогенами в настоящее время не рекомендована [2]. Спорной является и необходимость применения максимальной андрогенной блокады (МАО), сочетающей кастрационную терапию и анти-андрогены. Наиболее крупное рандомизированное исследование, включавшее 1286 больных метастатическим РПЖ, не показало различий между хирургической кастрацией в сочетании с терапией флутамидом и хирургической кастрацией без применения флута-мида [3]. По данным ряда авторов, МАО, при которой используют нестероидные антиандрогены (бикалута-мид, флутамид), обеспечивает лишь незначительное преимущество в общей выживаемости (менее 5 %) по сравнению с монотерапией (хирургическая или фармакологическая кастрация аналогами люте-инизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ)) при длительности наблюдения более 5 лет [4, 5]. Со-гласно международным рекомендациям назначение МАО считается оправданным при планировании ин-термиттирующего режима гормональной терапии. До-бавление антиандрогена к терапии агонистом ЛГРГ также необходимо для предотвращения феномена «вспышки» у пациентов с симптомами заболевания или в случае, если обострение может привести к серь-езным осложнениям. Рекомендованная длительность терапии антиандрогенами составляет около 4 нед [6].

Большинство больных РПЖ, которым показана АДТ, нуждаются в пожизненном гормональном лече-нии. Хирургическая кастрация продолжает оставаться эталоном лечения, но несмотря на это большинство

пациентов делают выбор в пользу фармакологической кастрации, не уступающей по эффективности хирур-гической, но имеющей ряд значимых для них преимущ-еств. Для фармакологической кастрации применяют преимущественно различные агонисты ЛГРГ. Антаго-нисты ЛГРГ в клинической практике представлены только 1 препаратом — дегареликсом. Не существует рекомендаций 1-го уровня доказательности относи-тельно выбора между агонистами и антагонистом ЛГРГ, кроме случаев компрессии спинного мозга при метастатическом РПЖ, когда важно избежать ри-сков, связанных со вспышкой уровня тестостерона, и возможного ухудшения состояния больного. У этой категории пациентов рекомендуется применять хирур-гический метод кастрации или антагонист ЛГРГ [2]. Назначение агонистов ЛГРГ приводит сперва к акти-зации рецепторов ЛГРГ, что проявляется повышением уровня тестостерона — «вспышкой», которая обычно не проявляется клинически, а затем — к ингибиро-ванию рецепторов ЛГРГ и, как следствие, к снижению уровней лютеинизирующего и фолликулостимулиру-ющего гормонов и тестостерона. Кастрационный уро-вень тестостерона, как правило, достигается через 2–4 нед терапии [7]. Прямых сравнительных исследований эффективности агонистов ЛГРГ не проводилось, по-этому считается, что они сопоставимы между собой [8] и сравнимы с двусторонней орхистомией [9]. Не-которые параметры наиболее часто используемых аго-нистов ЛГРГ представлены в табл. 1.

Новый стандарт кастрационного уровня тестостерона

Эффективность АДТ необходимо оценивать по-средством измерения уровня тестостерона в сыворот-ке крови. До недавнего времени кастрационным счи-тался уровень тестостерона < 50 нг/дл, или 0,5 нг/мл,

Таблица 1. Сравнительная характеристика агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (адаптировано по данным Crawford и соавт. (2015) [10])

Параметр	Лейпрорелин	Гозерелин	Трипторелин
Доступная дозировка, мг	7,5 22,5 45	3,6 10,8	3,75 11,25 22,5
Кратность введения, мес	1, 3 и 6	1 и 3	1, 3 и 6
Способ введения	Только подкожный	Только подкожный	Только внутримышечный
Объем вводимой дозы, мл	0,25–0,5	2,0	2,0
Доля больных со снижением уровня тестосте- рона ≤ 50 нг/дл в конце исследования, %	99–100	65–91	93–96
Доля больных со снижением уровня тестосте- рона ≤ 20 нг/дл в конце исследования, %	88–98	55*	25**

*Данные исследований 1-месячной депо-формы.

**Данные исследований 3-месячной депо-формы.

или 1,7 нмоль/л. Это значение было установлено более 40 лет назад при использовании менее чувствительных тестовых систем для определения уровня тестостерона. По данным современных методов лабораторной диагностики показано, что средний уровень тестостерона в сыворотке крови после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл [11]. Ориентация на результаты, достигаемые после двусторонней орхиэктомии, как на эталон для определения эффективности фармакологических препаратов, привела к пересмотру самого определения кастрации. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015) кастрационный уровень тестостерона должен быть < 20 нг/дл, или 0,2 нг/мл, или 0,7 нмоль/л [2].

У большинства больных РПЖ, получающих агонисты ЛГРГ, уровень тестостерона снижается < 1 нмоль/л. Однако, по разным данным, в 13–38 % случаев не удается достичь целевого уровня тестостерона. Кроме того, до 24 % пациентов, имевших в начале кастрационный уровень тестостерона, затем сталкиваются с наличием его подъема («вспышки») > 50 нг/дл при длительной терапии аналогами ЛГРГ [2]. Также после хирургической кастрации уровень тестостерона > 20 нг/дл определяется примерно у 25 % больных РПЖ [11]. Регистрация повышения уровня тестостерона относительно установленных кастрационных значений может объясняться целым рядом причин, среди которых значимую роль играют андрогены надпочечников, стимуляция рецепторов ЛГРГ при очередном введении препарата, а также гистологический характер опухоли, ее генетические особенности и, возможно, ряд других факторов.

Прогностическое значение надира уровней тестостерона и простатического специфического антигена в процессе андроген-депривационной терапии

Динамика уровня тестостерона имеет большое значение, так как недостаточное его снижение может быть ассоциировано с увеличением вероятности летального исхода от РПЖ. Клиническая значимость более глубокой супрессии уровня тестостерона (ниже кастрационного уровня) наглядно продемонстрирована при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ. Так, абиратерона ацетат, показавший улучшение общей выживаемости больных РПЖ по сравнению с плацебо как до, так и после химиотерапии, снижает уровень тестостерона в сыворотке крови примерно на 90 % от значений, которые были достигнуты при кастрации, блокируя синтез андрогенов в органах-мишенях посредством ингибирования фермента 17-альфа-гидроксилазы [12, 13].

Наиболее веские доказательства влияния глубины кастрации на прогноз заболевания на ранних стадиях представлены в исследовании L. Klotz и соавт.

(2015), в которое были включены 696 больных неметастатическим РПЖ с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии или дистанционной лучевой терапии, получавших АДТ в постоянном режиме. Определение уровней простатического специфического антигена (ПСА) и тестостерона проводили каждые 2 мес. Медиана периода наблюдения составила 8 лет. В ходе исследования было показано, что надир тестостерона < 0,7 нмоль/л (20 нг/дл), достигнутый в течение 1-го года терапии, ассоциирован с увеличением длительности ответа на АДТ и опухолево-специфической выживаемости по сравнению с более высокими показателями. Так, пациенты с надиром тестостерона > 1,7 нмоль/л (50 нг/дл) характеризуются более высоким риском смерти от РПЖ (отношение рисков (ОР) 2,93; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,7–12,3) по сравнению с больными с уровнями 0,7–1,7 нмоль/л (20–50 нг/дл) (ОР 2,08; 95 % ДИ 1,28–3,38) и < 0,7 нмоль/л (20 нг/дл) (ОР 1). Также показано влияние «вспышек» уровня тестостерона > 1,7 нмоль/л (50 нг/дл) на время до развития кастрационной резистентности и смертность от РПЖ. Подобной корреляции с исходным уровнем тестостерона (до начала АДТ) не выявлено. Таким образом, авторы исследования заключают, что достижение уровня тестостерона < 0,7 нмоль/л (20 нг/дл) в течение 1-го года АДТ должно быть основной целью лечения [14].

Степень снижения уровня ПСА в процессе АДТ, так же как и надир тестостерона, имеет прогностическое значение. По данным исследования SWOG 9346, включавшего 1345 больных метастатическим РПЖ, получавших гормональную терапию в режиме МАБ, средний уровень ПСА перед началом АДТ составил 76,1 (5,0–12,906) нг/мл. Через 7 мес лечения общая выживаемость пациентов с уровнем ПСА < 0,2 нг/мл была наибольшей (медиана 75 мес) по сравнению с больными, имевшими уровень ПСА 0,2–0,4 нг/мл (медиана 44 мес) и > 4 нг/мл (медиана 13 мес) [15].

Контроль уровня тестостерона в процессе андроген-депривационной терапии

Несмотря на то, что больным РПЖ рекомендуется регулярно сдавать анализ крови на уровни ПСА и тестостерона, на практике только треть пациентов контролируют уровень тестостерона. Определение уровня тестостерона в сыворотке крови у больных РПЖ, получающих АДТ, должно быть неотъемлемой частью рутинной клинической практики. Проведение анализа через 3–6 мес лечения может позволить убедиться в достижении кастрационного уровня тестостерона. В противном случае стоит рекомендовать переход на другой агонист или антагонист ЛГРГ либо выполнение хирургической кастрации. У пациентов с ростом уровня ПСА и/или наличием симптомов

прогрессирования заболевания определение уровня тестостерона строго необходимо для подтверждения кастрационной резистентности. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015) определение уровня тестостерона входит в обязательный алгоритм обследования больных метастатическим РПЖ, получающих кастрационную терапию, наряду с другими методами (уровень ПСА, пальцевое ректальное исследование, уровни щелочной фосфатазы и других лабораторных показателей), особенно в течение 1-го года лечения, несмотря на видимый положительный ответ на терапию (степень рекомендации А) [2].

Лейпрорелина ацетат (Элигард)

Лейпрорелина ацетат является одним из широко используемых в клинической практике агонистов ЛГРГ уже на протяжении более 20 лет. Лейпрорелина ацетат под торговым названием Элигард выпускается фирмой Astellas Pharma и характеризуется наличием уникальной системы доставки действующего вещества Атригель. Биоразлагаемая полимерная система позволяет использовать двойную дозу активного компонента. При подкожном введении образуется сферический имплантат, который медленно деградирует, приводя к постепенному высвобождению лейпрорелина. В настоящее время на российском рынке доступны депо-формы препарата Элигард на 1 (7,5 мг), 3 (22,5 мг) и 6 (45 мг) мес.

Безопасность и эффективность 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг оценивались в клиническом многоцентровом исследовании E.D. Crawford и соавт. (2006). У 99 % больных РПЖ уровень тестостерона был < 50 нг/дл через 12 мес лечения, а у 88 % больных — < 20 нг/дл. Кастрационный уровень тестостерона определялся в среднем через 21 день терапии. «Вспышка» уровня тестостерона после первоначального достижения кастрационного значения была зарегистрирована в 3,6 % случаев. Через 1 год терапии Элигардом 45 мг уровень ПСА снизился ниже порогового значения в 4 нг/мл и составил в среднем $1,2 \pm 0,3$ нг/мл у 97 % больных с метастатическим РПЖ. Преобладали явления токсичности легкой и средней степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными явлениями были приливы (около 30 %), постинъекционные местные реакции (около 10 %), усталость (около 5 %), атрофия яичек и гинекомастия [16].

Перспективная многоцентровая наблюдательная программа по применению препарата Элигард 45 мг в рутинной клинической практике российских онкоурологов

Целью данной наблюдательной программы, проводимой при поддержке компании Astellas Pharma,

является подтверждение эффективности и безопасности 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг у больных РПЖ в рутинной клинической практике российских онкоурологов. Исследование предполагает оценку результатов лечения препаратом Элигард 45 мг в рутинной клинической практике в течение 24 мес. В настоящей публикации приводятся промежуточные результаты исследования по итогам 12 мес терапии.

Всего в исследование включены 645 больных РПЖ на различных стадиях заболевания. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2. Средний возраст пациентов составил 69 (46–96) лет. Биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза выполняли в 96,0 % случаев. Наиболее часто встречали опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (30,7 %). Низкодифференцированные опухоли (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8) определяли у 149 (23,9 %) пациентов. На момент включения в исследование средний уровень ПСА составил 41,4 нг/мл, средний уровень тестостерона — 88 нг/дл. Измерение уровня тестостерона перед началом терапии проводили менее чем у трети пациентов (195 из 645). В структуре предшествующего лечения гормональную терапию до включения в данную наблюдательную программу получали 423 пациента, из них 242 — в монорежиме, 181 — в комбинации с местными видами лечения. Большинство пациентов получали АДТ различными аналогами ЛГРГ (табл. 3). В 13,95 % случаев проводили монотерапию стероидными и нестероидными антиандрогенами. МАБ назначали примерно 12 % пациентов. Переход на другой аналог ЛГРГ осуществляли только у 4,4 % больных, получавших кастрационную терапию. Элигард как предшествующую терапию получали 106 (25,1 %) пациентов, половина из которых использовали 3-месячную депо-форму этого препарата.

В большинстве случаев гормональную терапию исследуемым препаратом Элигард 45 мг проводили по поводу местно-распространенного РПЖ (около 50 %) (см. табл. 2). Отдаленные метастазы были выявлены только у 15,66 % пациентов, метастазы в тазовые лимфатические узлы — у 11,63 %. Пациентам с первичным локализованным РПЖ (40,32 %) Элигард 45 мг назначали в связи с прогрессированием после проведенного местного лечения или невозможностью проведения другого лечения. Монотерапию препаратом Элигард 45 мг проводили в 90,7 % случаев. Только 9,3 % больных получали комбинированную гормональную терапию. Параллельно с исследуемым препаратом назначали бикалутамид, флутамид, ципротерона ацетат и золедроновую кислоту. В рамках МАБ бикалутамид использовали в 2 раза чаще флутамида.

Таблица 2. Исходные характеристики больных раком предстательной железы ($n = 645$), включенных в исследование (по протоколу ELI-RUS-001)

Исходные данные	Среднее значение (минимум–максимум)
Возраст, лет (медиана)	69 (46–96)
Длительность заболевания, мес (медиана)	22 (7–129)
Сумма баллов по шкале Глисона	6,7
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл (медиана)	41,4 (0–2152)
Уровень тестостерона, нг/дл (медиана)	88 (0,07–925)
Классификация TNM	Число больных (%)
Категория T:	
T0	1 (0,16)
T1	45 (6,98)
T2	214 (33,18)
T3	324 (50,23)
T4	32 (4,96)
Tx	3 (0,47)
нет данных	26 (4,03)
Категория N:	
N0	304 (47,13)
N+	75 (11,63)
Nx	240 (37,21)
нет данных	26 (4,03)
Категория M:	
M0	448 (69,46)
M1	101 (15,66)
Mx	70 (10,85)
нет данных	26 (4,01)
Предшествующее лечение	Число больных (%)
Радикальная простатэктомия	112 (17,36)
Лучевая терапия	74 (11,47)
Гормональная терапия (включая комбинацию с местным лечением)	423 (65,58)
Гормональная терапия*	242 (33,64)
Нет данных	217 (33,64)
Всего	645 (100,0)

*Гормональная терапия как самостоятельный метод лечения (без предшествующего радикального вмешательства).

Промежуточные результаты терапии препаратом Элигард 45 мг через 12 мес лечения

Через 12 мес гормональной терапии 6-месячной депо-формой препарата Элигард 45 мг уровень ПСА в сыворотке крови снижался в среднем на 82 % (с 41,40 до 7,65 нг/мл). Только у 30 % пациентов, включенных в исследование, проводили определение уровня тестостерона в сыворотке крови. Среди них среднее сни-

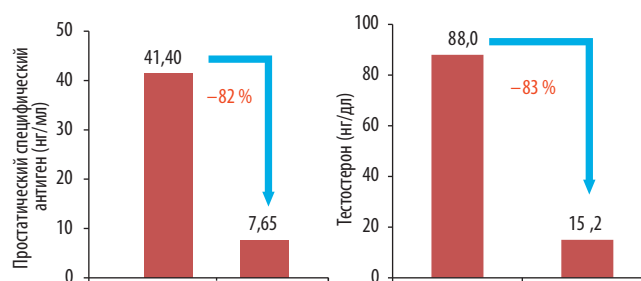
Таблица 3. Структура первичного назначения гормональной терапии

Предшествующая терапия	Число больных (%)
Кастрационная терапия	360 (85,1)
Монотерапия агонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона*: Элигард другие агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона последовательное использование аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона*	316 (87,7) 106 250 16 (4,7)
Монотерапия дегареликсом (антагонист лютеинизирующего гормона релизинг-гормона)	4 (0,95)
Андроген-депривационная терапия в комбинации с химиотерапией доцетакселом	2 (0,47)
Максимальная андрогенная блокада	44 (12,22)
Монотерапия антиандрогенами	59 (13,95)
Нет данных	21 (4,96)
Всего	423 (100,0)

*Среди больных, получавших кастрационную терапию.

жение уровня тестостерона составило 83 % (с 88,0 до 15,2 нг/дл) (см. рисунок). Через 12 мес гормональной терапии препаратом Элигард 45 мг уровень тестостерона < 50 и < 20 нг/дл был достигнут у 97 и 89 % больных соответственно.

Анализ качества жизни больных РПЖ, получающих Элигард 45 мг, показал его улучшение на фоне лечения (табл. 4). По результатам заполнения опросника оценки качества жизни EQ-5D на момент включения в программу среднее значение его индекса составило $0,84 \pm 0,18$ балла (состояние полного здоровья принято за «1»), среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале – $74,79 \pm 15,92$ мм (0 – самое плохое, 100 – самое хорошее состояние здоровья). Оценка распределения ответов по 5 базовым разделам опросника (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность,



Динамика изменения уровней тестостерона и простатического специфического антигена через 12 мес лечения препаратом Элигард 45 мг

Таблица 4. Распределение ответов пациентов по доменам 1–5* опросника качества жизни EQ-5D в течение 1–3 визитов

Домен опросника		Визит 1	Визит 2 (через 6 мес)	Визит 3 (через 12 мес)
Подвижность, %	Уровень 1	52,44	55,77	58,05
	Уровень 2	24,81	29,09	25,47
	Уровень 3	16,54	11,06	12,36
	Уровень 4	5,83	3,85	3,75
	Уровень 5	0,38	0,24	0,37
Уход за собой, %	Уровень 1	64,66	66,83	69,66
	Уровень 2	21,62	23,8	23,22
	Уровень 3	9,21	8,17	5,62
	Уровень 4	4,14	0,96	1,12
	Уровень 5	0,38	0,24	0,37
Привычная повседневная деятельность, %	Уровень 1	50,56	53,61	58,05
	Уровень 2	29,51	32,93	29,59
	Уровень 3	14,85	7,93	7,87
	Уровень 4	2,63	2,88	3,00
	Уровень 5	2,44	2,64	1,50
Боль/дискомфорт, %	Уровень 1	41,35	49,76	57,30
	Уровень 2	37,22	34,13	28,09
	Уровень 3	18,05	14,18	11,61
	Уровень 4	3,01	1,92	2,62
	Уровень 5	0,38	0	0,37
Тревога/депрессия, %	Уровень 1	43,23	52,40	57,30
	Уровень 2	26,69	32,21	26,97
	Уровень 3	24,62	13,70	14,98
	Уровень 4	4,89	1,44	0,37
	Уровень 5	0,56	0,24	0,37
Среднее значение индекса качества жизни		0,84	0,87	0,88
Среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале		74,79	77,94	78,96

*Уровень 1 соответствует отсутствию проблемы, уровень 5 — крайней степени выраженности проблемы.

боль/дискомфорт, тревога/депрессия) показала, что примерно 3/4 пациентов сообщали об отсутствии или о наличии лишь незначительного нарушения качества жизни. Через 12 мес терапии препаратом Элигард 45 мг наблюдали небольшое улучшение качества жизни: по данным опросника EQ-5D среднее значение его индекса увеличилось до $0,88 \pm 0,15$ балла; среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале — до $78,96 \pm 14,5$ мм.

В течение 12 мес лечения были зарегистрированы 8 (1,2 %) случаев нежелательных явлений среди 645 пациентов, включенных в анализ безопасности. Все нежелательные явления относятся к классу несерьезных: артериальная гипертензия ($n = 2$), головная боль ($n = 2$), головокружение, слабость ($n = 2$), прогрессирование опухоли ($n = 2$). Также в исследовании анализировали данные по случаям нарушения процедуры приготовления препарата, однако за время наблюде-

ния не было зарегистрировано случаев, связанных с неправильной подготовкой, смешиванием и введением лекарственного средства. Кроме того, в исследовании не было отмечено случаев отсутствия эффективности препарата на основе контроля уровня тестостерона.

Таким образом, настоящая наблюдательная программа подтверждает эффективность и безопасность 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг у больных РПЖ в рутинной клинической практике российских онкоурологов. Окончательные результаты исследования будут опубликованы в 2017 г. по завершении 24-месячного периода наблюдения за пациентами. При интерпретации результатов следует иметь в виду возможные ограничения, присущие любому неконтролируемому наблюдательному исследованию.

Другие неинтервенционные исследования депо-форм препарата Элигард

Эффективность и безопасность 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата (Элигард 45 мг) уже оценивал U.W. Tunn (2011) в немецком неинтервенционном исследовании, включавшем 1273 больных распространенным РПЖ. Через 12 мес лечения препаратом Элигард 45 мг уровень ПСА снизился в среднем на 96 % (до 0,5 нг/мл), а уровень тестостерона — на 90 % (до 8,9 нг/дл). Также наблюдали дальнейшее снижение уровней ПСА и тестостерона у пациентов, перешедших с другого агониста ЛГРГ на 6-месячную депо-форму препарата Элигард 45 мг. Немецкие специалисты отметили удобство использования данной формы выпуска препарата, а пациенты — его хорошую переносимость. Длительный период действия являлся главным аргументом для практикующих врачей при назначении 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата, что особенно подходит больным, для кото-

рых неприемлемы частые поездки в клинику. В данном неинтервенционном исследовании по применению 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата в рутинной клинической практике показано сопоставимое снижение уровней ПСА и тестостерона с результатами клинических исследований [17].

В Бельгии проводили неинтервенционное исследование (MANTA), целью которого являлась оценка эффективности и безопасности 1- (7,5 мг) и 3-месячной (22,5 мг) депо-форм препарата Элигард у больных РПЖ. Было подтверждено, что 1- и 3-месячные депо-формы лейпрорелина ацетата эффективно снижают уровни ПСА и тестостерона. Через 4 мес после 1-го введения депо-формы лейпрорелина ацетата длительностью 1 или 3 мес средний уровень ПСА снижался на 95 % (с 12,0 до 0,6 нг/мл). Определение уровня тестостерона проводили только у трети больных, у которых средний уровень тестостерона снижался на 94 % (с 360 до 20 нг/дл). Эффективность изучаемых депо-форм была сопоставимой. Примерно 90 % специалистов градируют безопасность и переносимость данных депо-форм лейпрорелина ацетата как хорошую или очень хорошую [18].

Заключение

Представленные промежуточные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы по оценке эффективности и безопасности применения 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг у больных РПЖ в рутинной клинической практике российских онкоурологов сопоставимы с данными клинических исследований и зарубежных неинтервенционных исследований и подтверждают хорошую переносимость и эффективность 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг в отношении супрессии уровней ПСА и тестостерона в сыворотке крови в рутинной клинической практике у больных РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. 236 с. [Cancer care status in 2014. Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen MSROI, 2015. 236 p. (In Russ.)].
2. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU). 2015. 137 p.
3. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D. et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339(15):1036–42.
4. 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.
5. Schmitt B., Bennett C., Seidenfeld J. et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001526.
6. Tsushima T., Nasu Y., Saika T. et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. Urol Int 2001;66(3):135–9.
7. 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.
8. Seidenfeld 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(7):566–77.
9. Hedlund P.O., Damber J.E., Hagerman I. et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final

- evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol 2008;42(3):220–9.
10. Crawford E.D., Moul J.W., Sartor O., Shore N.D. Extended release, 6-month formulations of leuprolide acetate for the treatment of advanced prostate cancer: achieving testosterone levels below 20 ng/dl. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol 2015;11(9):1465–74.
11. 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.
12. Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13(10):983–92.
13. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K. et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy. Ann Oncol 2014;25:iv255–79.
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.
15. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol 2006;24(24):3984–90.
16. 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(2):533–6.
17. Tunn U.W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. BMC Urol 2011;11:15.
18. Braeckman J., Michielsen D. Efficacy and tolerability of 1- and 3-month leuporelin acetate depot formulations (Eligard®/Depo-Eligard®) for advanced prostate cancer in daily practice: a Belgian prospective non-interventional study. Arch Med Sci 2014;10(3):477–83.

Авторы выражают благодарность клиникам, принявшим активное участие в исследовании: ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; Медико-хирургический центр «КОРОНА», Краснодар; ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой онкологический диспансер», Ставрополь; ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Обособленное подразделение онкологический диспансер № 3», Москва; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ЧУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Нижний Новгород ОАО «Российские железные дороги», Нижний Новгород; ГБУ Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер», Рязань; ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург; ГБУЗ «Онкологический диспансер № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск; СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ООО «Хирургический центр», Анапа; ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер», Курск; ГБУЗ «Онкологический диспансер № 5 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; МБУЗ «Городская поликлиника № 152», Зеленоград; Медицинская клиника «Здоровье», Новосибирск; ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск; ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург; ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной неврологический госпиталь ветеранов войн», Нижний Новгород.