

Роль трипторелина (Диферелин) в лечении рака предстательной железы

Б.П. Матвеев

ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

THE ROLE OF TRIPTORELIN (DIPHERELINE) IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

B.P. Matveyev

State Enterprise N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences

Efficacy and safety issues of triptorelin (Diphereline) use in the treatment of patients with prostate cancer are addressed. Several clinical studies of efficacy of treatment with triptoreline both in mono-regimen and combined with other drugs are discussed.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 4-е место в структуре онкозаболеваемости мужчин России. В последние годы отмечается неуклонный рост числа впервые выявленных случаев заболевания. Прирост показателей заболеваемости за последние 7 лет составил 42,2%. По величине прироста РПЖ вышел на 1-е ранговое место. Несмотря на увеличение доли локализованных и местно-распространенных форм РПЖ среди впервые выявленных случаев заболевания, у значительного числа пациентов при первичном обращении уже имеются отдаленные метастазы. РПЖ занимает 2-е место по смертности среди злокачественных опухолей [1].

Аденокарцинома предстательной железы представлена тремя популяциями клеток: гормонально-чувствительной (переходящей в состояние апоптоза при блокаде андрогенной стимуляции опухоли), гормонально-зависимой (переходящей в фазу G₀ клеточного цикла при блокаде андрогенной стимуляции опухоли) и гормонально-нечувствительной (рост и размножение которой не зависит от уровня андрогенов). В связи с тем что большинство клеток опухоли принадлежит к гормонально-зависимой популяции, РПЖ особенно чувствителен к блокаде поступления андрогенов в опухоль.

В 1941 г. С. Huggins и С. Hodges впервые выявили стимулирующее действие андрогенов на рост клеток РПЖ. С тех пор проводятся многочисленные исследования, направленные на определение показаний, оптимальных методов и сроков гормонотерапии при данном заболевании.

Выбор метода лечения РПЖ зависит от стадии опухолевого процесса. При локализованных (T1—2N0M0) и местно-распространенных (T3—4N0M0) формах заболевания используют методы, потенциально направленные на полное излечение пациентов, — радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Для улучшения результатов радикальных подходов, а также при лечении рецидивов опухоли после хирургического и лучевого лечения возможно применение андрогенной абляции. Единственный эф-

фективный вид лечебного воздействия при распространенных формах заболевания (T1—4N0/+M1) — паллиативная гормонотерапия, подразумевающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли. Переход РПЖ в гормонорезистентную фазу служит показанием к проведению химиотерапии, однако для сдерживания размножения резидуальных гормонально-зависимых пулов клеток цитотоксическое лечение проводится на фоне андрогенной блокады.

Стандартом 1-й линии гормонотерапии РПЖ является блокада поступления в кровь тестостерона, вырабатываемого яичками, путем хирургической или медикаментозной кастрации, позволяющей добиться лечебного эффекта более чем у 80% больных.

До недавнего времени единственным методом блокады андрогенной стимуляции предстательной железы считалось удаление обоих яичек, клетки Лейдига которых вырабатывают до 95% тестостерона. Билатеральная орхиэктомия снижает уровень сыровоточного тестостерона на 95% в течение 3 мес. Данный вид лечения имеет низкую себестоимость, однако сопряжен с серьезной психологической травмой.

В целях избежания морального дискомфорта и, как следствие, повышения качества жизни были разработаны препараты, позволяющие осуществить медикаментозную кастрацию, — агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ).

ЛГРГ — декапептид, вырабатываемый гипоталамусом, — стимулирует продукцию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликул-стимулирующего (ФСГ) гормонов гипофиза. ЛГ — белковый димер с молекулярной массой 28 кДа, активирующий выработку тестостерона клетками Лейдига яичек. Физиологическая продукция ЛГРГ является циклической. Секретция его гипоталамусом и стимуляция шишковидной железы обычно происходят приблизительно 1 раз в час. Длительное постоянное воздействие ЛГРГ на шишковидную железу, напротив, вызывает парадоксальное снижение стимуляции экспрессии рецепторов ЛГРГ с последующим уменьшением выработки ЛГ и ФСГ.

Синтетические аналоги ЛГРГ способны воспроизвести данный феномен, вызывая гиперстимуляцию рецепторов ЛГРГ с последующей супрессией продукции ЛГ и ФСГ. При этом кастрационный уровень тестостерона достигается в течение 2—3 нед после начала лечения. Кроме того, они обладают прямым супрессивным действием на эпителий предстательной железы.

Одним из хорошо исследованных и широко применяемых препаратов — аналогов ЛГРГ, используемых для медикаментозной кастрации при РПЖ, является диферелин. Активным действующим веществом диферелина служит трипторелин.

В исследованиях фармакодинамики трехмесячной формы трипторелина 11,25 мг микросферы препарата продемонстрировали удовлетворительную биодоступность [2]. После инъекции препарата отмечается двухфазное повышение его концентрации в сыворотке крови. Первый пик (до 35,70 нг/мл) имеет место в среднем через 2,5 (от 1 до 3) ч, второй подъем концентрации происходит в промежуток между 17-м и 31-м днями после введения. Средняя концентрация сывороточного трипторелина составляет $0,06 \pm 0,05$ нг/мл и поддерживается на постоянном уровне в течение 91 дня [3]. При сроке лечения длительностью 6 мес не отмечено кумуляции трипторелина в сыворотке крови [4].

Трипторелин вызывает закономерные динамические изменения в гипоталамо-гипофизарно-тестикулярных взаимодействиях [5]. После введения препарата уровень ЛГ повышается, достигая максимальной концентрации через 60 мин. Повышенная концентрация ЛГ в сыворотке крови сохраняется в течение 2 ч и начинает снижаться на 2-е сутки после инъекции, достигая субнормальных значений через 1 нед. Уровень сывороточного тестостерона возрастает на протяжении 1 нед с последующим постепенным снижением до кастрационного уровня в течение 3—4 нед [6]. Концентрация тестостерона менее 1,2 нг/мл сохраняется на протяжении, по крайней мере, 28 дней при назначении месячной формы трипторелина в дозе 3,75 мг [4]. Помимо этого, введение трипторелина вызывает снижение сывороточного уровня ФСГ и пролактина. Уровень кортизола не изменяется [7]. Стимуляционные тесты с ЛГРГ и хорионическим гонадотропином подтвердили полную нечувствительность шишковидной железы к экзогенной стимуляции и, как следствие, надежное подавление экспрессии рецепторов ЛГ в яичках [8]. Восстановление исходных концентраций гормонов в сыворотке крови наблюдается не менее чем через 50 дней после введения трипторелина [9].

Эффективность и безопасность диферелина изучалась рядом авторов. Исследованию роли трипторелина в лечении местно-распространенного РПЖ посвящена работа А. Dupont и соавт. [10]. В большом од-

ноцентровом исследовании, включившем 115 больных, продемонстрирована эффективность комбинированного лечения местно-распространенного РПЖ с применением трипторелина и флутамида. Во всех случаях зарегистрирован местный лечебный эффект с исчезновением или снижением степени выраженности симптомов инфравезикальной обструкции и гидронефроза. Двухлетняя общая выживаемость составила 93,4%, безрецидивная — 91,2%. При сравнении 2-летних отдаленных результатов комбинированного лечения с включением трипторелина с монотерапией (орхиэктомия, эстрогены, дистанционная лучевая терапия) отмечено снижение частоты прогрессирования опухолевого процесса в 3 раза (с 28,4 до 8,8%), а также уменьшение риска смерти от основного заболевания в 3,6 раза (с 22,2 до 6,6%). На основании полученных результатов авторы заключают, что у больных местно-распространенным РПЖ без клинических признаков диссеминации опухолевого процесса комбинированное лечение с применением трипторелина обеспечивает эффективный местный контроль и снижает частоту диссеминации опухолевого процесса [10].

В ряде исследований продемонстрирована эффективность трипторелина, применяемого в монорежиме, как 1-й линии гормонотерапии при диссеминированном РПЖ. По данным разных авторов, частота объективных ответов на лечение среди пациентов, предварительно не получавших гормональных препаратов, колеблется от 50 до 77%.

В большинстве наблюдений в течение 1 нед после первой инъекции диферелина отмечается нарастание интенсивности болевого синдрома и ухудшение мочеиспускания. Через 7 дней наблюдается постепенная регрессия симптоматических проявлений опухоли. Для подавления клинических симптомов транзиторной гиперандрогенемии, возникающей в первые дни после инъекции трипторелина, необходимо назначение антиандрогенов.

Через 1 нед после первого введения аналога ЛГРГ у абсолютного большинства больных отмечается уменьшение концентрации тестостерона до кастрационных значений, уровень фосфатазы снижается к 12-й неделе терапии. Клинически значимое сокращение интенсивности или исчезновение болевого синдрома в костях, уменьшение степени выраженности или исчезновение симптомов инфравезикальной обструкции регистрируются приблизительно через 7 дней после инъекции [5—8, 11—13].

В исследовании SPCG-5 915 больных распространенным РПЖ были рандомизированы на внутримышечное введение полиэстрадиола фосфата (240 мг) или медикаментозную (трипторелин в дозе 3,75 мг ежемесячно) кастрацию в сочетании с флутамидом (по 250 мг 3 раза в сутки). При среднем сроке наблюдения 18,5 мес не выявлено различий выжива-



Диферелин®

Новое качество жизни

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ

по применению лекарственного препарата ДИФЕРЕЛИН 3,75 мг

ОПИСАНИЕ

Порошок термостабильных лиофилизированных микросфер и растворитель для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения.

СОСТАВ

В каждом флаконе содержится:

Трипторелин	3,75 мг
Сополимер DL-молочной и гликолевой кислот	170 мг
Маннит	85 мг
Кармелоза натрия	30 мг
Полисорбат-80	2 мг

СОСТАВ РАСТВОРИТЕЛЯ

Маннит	16 мг
Вода для инъекций ф.с.	до 2 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препарат относится к группе Антигормонов (G: Генитальноуретральная система и половые гормоны).

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Диферелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного ЛГРГ. Диферелин после короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза оказывает ингибирующее действие на секрецию гонадотропинов с последующим подавлением как женского, так и мужского стероидогенеза. В исследованиях на животных доказан механизм его действия: непосредственное воздействие на гонады путем уменьшения чувствительности периферических рецепторов к воздействию гормона, ответственного за высвобождение гонадотропинов.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата имеет место начальная стадия высвобождения лекарственного

вещества с последующим обычным высвобождением ($C_{12} = 0,32 \pm 0,12$ нг/мл), при котором среднее значение высвобождения трипторелина составляет $46,6 \pm 7,1$ мкг/день. Биодоступность препарата составляет около 53% за один месяц.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Рак предстательной железы, чувствительный к гормональному воздействию. Лечение рака предстательной железы более эффективно, когда ранее не проводилась другая гормональная терапия. Постоянное применение препарата способствует снижению уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что ведет к снижению секреции тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, наблюдающихся после кастрации. Одновременно отмечается временное повышение уровня кислой фосфатазы в начальной стадии лечения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг пролонгированного действия, которая повторяется каждые 4 недели. Продолжительность лечения индивидуальная.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ И ВВЕДЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Суспензия порошка в прилагаемом растворителе должна готовиться непосредственно перед инъекцией путем осторожного встряхивания флакона с целью получения однородной смеси. Вводят препарат только внутримышечно. Взаимодействия с другими лекарствами не описаны.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

А). Начальная стадия лечения. В некоторых случаях возможно ухудшение клинических признаков и симптомов (в частности, появление болей в костях). Иногда возможно прогрессирование уже существующей гематурии или нарушения мочеиспускания, ощущение слабости или парестезии ног. Подобные проявления обычно непостоянны и исчезают через 1–2 недели после начала лечения.

Б). В ходе лечения. В ходе лечения могут отмечаться следующие побочные эффекты: приливы жара, боль в месте инъекции, импотенция, временные приступы артериальной гипертензии.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Начальный этап лечения: в редких случаях временное ухудшение клинических симптомов (в частности, боль в костях) отмечают на начальном этапе лечения. Это подтверждает необходимость тщательного медицинского наблюдения в течение первых недель терапии, особенно у больных с метастазами в области позвоночника и у больных, страдающих нарушением мочеиспускания. Рекомендуется при проведении терапии препаратом контролировать содержание тестостерона в крови, значение которого не должно превышать 1 нг/мл.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок 3,75 мг для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения во флаконах в комплекте с растворителем в ампулах, одноразовыми шприцем и 2 иглами. Условия хранения: при температуре 15–25 °С.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача.

БЕЗОПАСНОСТЬ И УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:

- Оригинальная игла – гарантия безопасности врача и пациента
- Без местного обезболивания
- Одна инъекция каждые 28 дней
- Не требует специальных условий хранения
- Простой способ приготовления раствора



емости и смертности от кардиоваскулярных осложнений (3,5 и 3,1% в группах соответственно).

Лечение гормонорезистентного РПЖ — одна из наиболее сложных проблем в онкоурологии. Принятым тактическим подходом к данной категории больных является химиотерапия. В недавних исследованиях показана возможная эффективность применения трипторелина в сочетании с ланреотидом (соматулином 30 мг) и дексаметазоном в лечении гормонорезистентного РПЖ.

Соматостатин играет важную регуляторную роль в физиологическом контроле за различными органами, в том числе за предстательной железой. Рецепторы соматостатина и его аналогов — потенциальные мишени при лечении РПЖ. Аналоги соматостатина, такие как ланреотид и октреотид, ингибируют рост РПЖ в эксперименте, оказывая непрямой антигормональный и прямой антимитотический эффекты, связанные с ингибцией SSTR 2-го и 5-го типов. Нейроэндокринные клетки, имеющиеся в эпителии предстательной железы человека, экспрессируют рецепторы к соматостатину, кроме 5-го типа.

В абсолютном большинстве исследований трипторелин (Диферелин) продемонстрировал хорошую переносимость и низкую частоту побочных эффектов. В начальной стадии лечения, на фоне инициальной гиперандрогемии, возможно увеличение интенсивности симптомов заболевания, в частности болей в костях, нарушения мочеиспускания (синдром вспышки). Частота данного побочного эффек-

та в лучших сериях наблюдений составляет 0—7% [14]. Описано появление слабости или парестезии ног. Эти проявления обычно непостоянны и исчезают через 1—2 нед после начала лечения на фоне снижения уровня тестостерона. В ходе терапии наблюдаются приливы жара, импотенция, периодическое повышение артериального давления, боли в месте инъекции [7, 14, 15].

По данным J.F. Maillefert и соавт. [21], оценивших плотность костной ткани у 12 больных диссеминированным РПЖ, получавших трипторелин, длительное применение синтетических аналогов ЛГРГ приводит к достоверному снижению плотности костной ткани, не пораженной метастазами, что повышает риск развития патологических переломов. Для подтверждения этих данных необходимо проведение дальнейших исследований.

Заключение

При диссеминированном РПЖ трипторелин эффективен в монорежиме как 1-я (и в ряде случаев 2-я) линия гормонотерапии, обеспечивающая результаты, сравнимые с таковыми при использовании других аналогов ЛГРГ, двусторонней орхиэктомии и эстрогенов. Обнадеживающими являются результаты применения трипторелина в сочетании с соматостатином и дексаметазоном в лечении гормонорезистентного РПЖ. Терапия Диферелином ассоциирована с низкой частотой побочных эффектов, большинство которых связаны с инициальной гиперандрогемией, и хорошо переносится больными.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1):6—9.
2. Minkov N.K., Zozikov B.I., Yaneva Z., Uldry P.A. A phase II trial with new triptorelin sustained release formulations in prostatic carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2001;33(2):379—83.
3. 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.
4. Klippel K.F., Winkler C.J., Jocham D. et al. Effectiveness and tolerance of 1 dosage forms (subcutaneous and intramuscular) of decapeptyl depot in patients with advanced prostate carcinoma. *Urologe A* 1999;38(3):270—5.
5. Gonzalez-Barcena D., Perez-Sanchez P.L., Graef A. et al. Inhibition of the pituitary-gonadal axis by a single intramuscular administration of D-Trp-6-LH-RH (decapeptyl) in a sustained-release formulation in patients with prostatic carcinoma. *Prostate* 1989;14(4):291—300.
6. Labrie F., Dupont A., Belanger A. et al. Long term treatment with luteinising hormone releasing hormone agonists and maintenance of serum testosterone to castration concentrations. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 10;291(6492):369—70.
7. Seppelt U., Bertermann H., Saerbeck C. Decapeptyl (D-Trp6-LH-RH) in the therapy of prostatic cancer with reference to the intramuscular administration of a depot preparation. *Urologe A* 1986;25(5):298—301.
8. Boccardo F., Decensi A., Guameri D. et al. Long-term results with a long-acting formulation of D-TRP-6 LH-RH in patients with prostate cancer: an Italian prostatic cancer project (P.O.N.C.A.P.) study. *Prostate* 1987;11(3):243—55.
9. Roger M., Duchier J., Lahlou N., Schally A.V. Treatment of prostatic cancers by periodic administration of a delayed-release preparation of D-Trp(6)-LHRH. *Ann Urol (Paris)* 1986;20(2):109—12.
10. Dupont A., Cusan L., Gomez J.L. et al. Combination therapy with flutamide and the LHRH agonist [D-Trp6, des-Gly-NH(2)10]LHRH ethylamide in stage C prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1993;72(5 Pt 1):629—34.
11. Steg A., Chiche R., Boccon-Gibod L., Debre B. Treatment of advanced prostatic cancer with a gonadorelin agonist, D-Trp6-LHRH. 41 cases. *Presse Med* 1985;14(40):2045—8.
12. Gonzalez-Barcena D., Perez-Sanchez P., Ureta-Sanchez S. et al. Treatment of advanced prostatic carcinoma with D-Trp-6-LH-RH. *Prostate* 1985;7(1):21—30.
13. Mathe G., Misset J.L., Vovan M.L., Machover D. Advanced cancer of the prostate. Treatment with an LH-RH agonist, D-Trp-6-LH-RH. *Bull Cancer* 1986;73(1):31—5.
14. Parmar H., Edwards L., Phillips R.H. et al. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;59(3):248—54.
15. Mathe G., Schally A.V., Comaru-Schally A.M. et al. Phase II trial with D-Trp-6-LH-RH in prostatic carcinoma: comparison with other hormonal agents. *Prostate* 1986;9(4):327—42.
16. Maillefert J.F., Sibilia J., Michel F. et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161(4):1219—22.