

АНТИАНДРОГЕНИ В ГОРМОНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Ключові слова: рак передміхурової залози, гормональна терапія, антиандрогени стероїдні, антиандрогени «чисті», Флутафарм®, Андрофарм, ефективність, переносимість.

Резюме. Проаналізовано відомості про схеми застосування, ефективність, переносимість, побічну дію антиандрогенів (антиА) у хворих на рак передміхурової залози (РПЗ). Наведено результати дослідження ефективності і переносимості вітчизняних препаратів-генериків виробництва ВАТ «Фармак» — нестероїдного антиА Флутафарм® і стероїдного антиА Андрофарм при РПЗ I–IV стадій (T1-4N0-1M0-1). За даними порівняльної оцінки цих препаратів і відповідних референтних препаратів (Флуцином, Андрокур®, Андрокур® Дено) не виявлено суттєвої різниці в ефективності та переносимості.

У структурі онкологічної захворюваності чоловічого населення в економічно розвинутих країнах одне з перших місць займають злоякісні новоутворення передміхурової залози (С61), зокрема рак передміхурової залози (РПЗ) [1]. Найбільш часто РПЗ діагностують у чоловіків старших вікових груп: 10% — віком 40–50 років; 18% — 50–65; 20% — 65–75; 52% — понад 75 років. Відповідно серед причин смертності від раку чоловіків похилого і старечого віку РПЗ посідає друге місце [2]. Практично в усіх країнах відзначають швидке прогресуюче зростання показника захворюваності на РПЗ. Зокрема, в Україні загальна кількість хворих онкологічного профілю збільшилася за останні 10 років загалом на 5,7%, хворих на РПЗ — на 62,3%. За темпами приросту (83,3%) РПЗ значно випереджає інші онкоурологічні захворювання: рак нирки — 76,8%, рак сечового міхура — 41,9% [3]. В 2005 р. у структурі захворюваності чоловічого населення України РПЗ посідав четверте рангове місце, поступаючись раку легені, шкіри, шлунка. Якщо у 1993 р. абсолютна кількість хворих на РПЗ становила в Україні 3525 (захворюваність — 14,6 на 100 тис. населення), то в 2003 р. — 5237 (23,7) [2, 4], а в 2005 р. — 5917 (27,2 (грубий показник), 17,5 (світовий стандарт), 33,7 (укр. стандарт 2000 р.)); порівняно з 2004 р. показник захворюваності зріс на 2,37% [5].

Смертність від РПЗ також має тенденцію до зростання. У 1993 р. абсолютне число померлих становило 2040 (9,0 на 100 тис. населення), в 2003 р. — 2715 (12,3) [3], а в 2005 р. — 3013 (13,9 (грубий показник); 9,0 (світовий стандарт); 17,6 (укр. стандарт 2000 р.)). З числа вперше захворівших в 2005 р. не прожили 1 року 22,7% [5].

Прихований перебіг хвороби, бідна симптоматика на ранніх стадіях, схильність до раннього метастазування — причина того, що частота виявлення локалізованих форм РПЗ становить за даними різних авторів від 10,0 до 31,5%, у більшості пацієнтів (60,0–68,5%) діагностують локально-поширені та генералізовані форми, з них у близько 30% при пер-

винному зверненні виявляють віддалені метастази, переважно у кістках [6–8]. В Україні на фоні зростання захворюваності хворобу найчастіше діагностують на пізніх стадіях; суттєвою є проблема активного виявлення РПЗ на ранніх стадіях, показник якого складає лише 17,4%, а в АР Крим, Волинській, Дніпропетровській, Львівській, Хмельницькій, Чернігівській областях та в м. Севастополі не перевищує 6% [5]. Враховуючи викладене, найбільш ефективне лікування (радикальна простатектомія, дистанційна променева терапія, брахітерапія) можливе лише у 15–30% випадків.

Висока розповсюдженість, труднощі діагностики, особливо на ранніх стадіях, пізнє виявлення, коли малоефективна навіть паліативна терапія — фактори, що визначають актуальність проблеми лікування хворих на РПЗ. Основними методами лікування хворих на РПЗ є хірургічний (радикальна простатектомія), променева терапія (дистанційна променева терапія, брахітерапія) та гормональна терапія (ГТ). Можлива комбінація вищевказаних методів. Тактику лікування визначають, виходячи зі стадії захворювання, ступеню диференціювання пухлини, рівнів простатичного специфічного антигену (ПСА) в сироватці крові. Враховують також вік пацієнта та наявність супутніх захворювань [9, 10]. Методом вибору лікування хворих на РПЗ усіх стадій у 87–90% випадків до теперішнього часу залишається ГТ. Вона може застосовуватися як неoad'ювантно перед хірургічним і променевим лікуванням, так і ад'ювантно — після застосування вищеназваних методів. Але в більшості випадків ГТ використовують самостійно в моно- або комбінованому режимі [9]. У ГТ застосовують в монорежимі або в різних сполученнях гормональні препарати (естрогенні препарати, аналоги лютеотропін-релізинг-гормону гіпоталамуса (ЛГ-РГ), стероїдні й нестероїдні антиандрогени (антиА), кортикостероїди), орхіектомію або схеми максимальної андрогенної блокади (МАБ). Остання полягає у хірургічній (орхіектомія) чи медикаментозній (застосування аналогів ЛГ-РГ) ка-

страції в поєднанні з селективними антиА. Принцип МАБ передбачає максимальну андрогенну депривацію — пригнічення або ліквідацію продукції яєчкових і наднирникових андрогенів. Така комбінація порівняно лише з однією кастрацією достовірно підвищує виживаність хворих (на 27%) та забезпечує високу якість життя у 92%. МАБ як самостійний метод лікування є золотим стандартом при місцево-поширених і генералізованих формах РПЗ. Використання МАБ не тільки призводить до регресу пухлини, але є також хорошим симптоматичним засобом та сприяє покращанню якості життя хворих з кістковими метастазами. Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, лікування слід починати з призначення монотерапії антиА. Якщо є відповідь на лікування, хворим показано проведення хірургічної або медикаментозної кастрації, а при стабілізації пухлинного процесу — МАБ. Однак через деякий час після початку лікування МАБ втрачає ефективність; у таких випадках (прогресування РПЗ) рекомендують відміну антиА, після чого у 10–15% хворих настає тимчасова стабілізація захворювання, так званий синдром відміни антиА. Для запобігання появи рефрактерності до МАБ доцільно проводити лікування в інтермітуючому режимі, що дозволяє довше зберегти чутливість андрогензалежних і андрогенчутливих клонів пухлинних клітин до ГТ. При цьому значно зменшуються витрати на лікування, покращується якість життя завдяки відновленню сексуальної функції і зменшенню побічних ефектів тривалої ГТ [4, 10].

Передміхурова залоза (ПЗ) — важливий організмений для андрогенів, дія яких полягає у зміні структурно-функціонального стану як її залозистої, так і стромальної тканини. РПЗ — гормонозалежна пухлина, яка чутлива головним чином до тестостерону (ТС). Це перша в історії медицини злоякісна пухлина, для іноперабельних форм якої (за наявності ознак розповсюдження чи метастазування) розроблені ефективні схеми паліативного лікування, що суттєво впливали на якість життя хворих — метод андрогенної деривації. Патогенетична основа ендокринної терапії була закладена ще в 40-х роках ХХ століття С.Н. Huggins і С.В. Hodges. Це відкриття через чверть століття (в 1965 р.) відзначене Нобелівською премією [2, 7, 8].

Основні цілі ГТ при дисемінованому РПЗ: збільшення тривалості та поліпшення якості життя хворих, зменшення у розмірах первинного та метастатичних вогнищ, зниження рівня ПСА, зменшення вираженості симптомів обструкції сечових шляхів, анемії та кісткового больового синдрому. У сукупності ці показники характеризують ступінь ремісії, яка може становити від декількох тижнів до багатьох років, після чого розвивається гормонорефрактерна стадія захворювання [8, 11, 12].

Як вже зазначалось, у відповідності до впливу на різні ланки ендокринної регуляції функції ПЗ і патогенезу РПЗ для ГТ використовують різні групи

препаратів: синтетичні та напівсинтетичні естрогени (етинілестрадіол, діетилстильбестрол, синестрол, фосфоестрол, диместрол та ін.); синтетичні агоністи ЛГ-РГ (трипторелін, бузерелін, гозерелін, леупролід); нестероїдні антиА (флутамід, бікалутамід, нілутамід); стероїдні антиА (ципротерона ацетат, мегестрола ацетат, медроксіпрогестерона ацетат, спіронолактон). Встановлено, що кожна з груп препаратів здатна ефективно впливати на перебіг захворювання і зумовлювати регресію пухлинних осередків. Водночас переносимість і параметри безпеки щодо частоти виникнення побічних ефектів та ускладнень для кожної з груп різні.

Згідно з класичним визначенням антиА — це речовини, що блокують дію андрогенів на рецепторному рівні у тканинах-мішенях і можуть мати стероїдну та нестероїдну («чисті» антиА) структуру. Всі антиА пригнічують дію андрогенів на ПЗ шляхом конкуренції з ними за зв'язування з їх рецепторами.

Стероїдні антиА — прогестини агенти. Вони виявляють антигонотропну (центральну) і антипростагінну (периферичну) дію і таким чином виявляють подвійний ефект — блокують продукцію яєчкових і позаєєчкових антиандрогенів та можуть використовуватися для МАБ. Препарати цієї групи (особливо мегестрола ацетат) здатні за рахунок центральної дії знижувати вміст ТС в крові, а також зменшують утворення метаболіту ТС — 5 α -дигідротестостерону. Внаслідок того, що стероїдні антиА імітують зворотній зв'язок з гіпоталамусом, який здійснюється через ТС, при їх застосуванні відсутні приливи, що характерні для посткастраційного синдрому. Наявність у ципротерона ацетату деяких властивостей, характерних для прогестинових сполук, також може бути корисною у лікуванні при РПЗ [8]. До побічних ефектів належать: кардіоваскулярна токсичність, дисліпідемія, збільшення маси тіла, гепатотоксичність, гінекомастія, галакторея, пригнічення лібідо, імпотенція, минуле пригнічення сперматогенезу, загальна слабкість, депресія та інші нервово-психічні розлади, набряки, тромбофлебіт. Стероїдні антиА проявляють також слабку андрогенну активність, яка у окремих хворих може призвести до стимуляції пухлинного процесу, а тому інколи їх застосування не призводить до очікуваної регресії пухлини і погіршує перебіг захворювання. Стероїдним антиА можна надавати перевагу у випадках резистентності пухлини до інших засобів; якщо прояви нудоти не дозволяють застосовувати нестероїдні антиА; якщо пацієнт не потребує збереження статевої функції (похилий вік); у випадках, коли зручнішою є парентеральна форма введення (ін'єкційна форма препарату). Найбільш поширений представник цієї групи — ципротерона ацетат застосовують у дозі 100 мг 2–3 рази на день без орхіектомії або по 50 мг 2 рази на день після попередньої орхіектомії протягом 6 міс як базовий курс, а в подальшому — в інтермітуючому режимі відповідно до перебігу захворювання і ефективності лікування.

Нестероїдні або «чисті» антиА — сполуки, які не мають гормональної і антигормональної активності і проявляють виразну периферичну дію в результаті прямого блокування цитозольних рецепторів андрогенів (РА) у ПЗ, а також блокування переходу гормонорецепторного комплексу з цитоплазми у ядро клітини, наслідком чого є відсутність конформаційних змін ядерних білків та реплікації РНК [13]. Подібним є їх ефект щодо гіпоталамуса — пригнічення переходу РА з цитоплазми в ядро клітин цієї ділянки мозку. Зворотній зв'язок, який підтримується ТС, порушується, його сигнал у гіпоталамусі не реєструється, що зумовлює підвищення секреції ЛГ-РГ і ЛГ. У результаті таких взаємодій підвищується продукція ТС, що дає можливість зберігати задовільну якість життя (збереження сексуальної функції) пацієнтів. Водночас у протипухлинній дії і її збереженні підвищення рівня ТС у крові є небажаним, тому для досягнення МАБ «чисті» антиА (флутамід) доцільно комбінувати з естрогенами та/чи агоністами ЛГ-РГ в низьких дозах. Особливістю дії нестероїдних антиА є також те, що вони вибірково зв'язуються з РА, тоді як стероїдні антиА можуть зв'язуватися з рецепторами й іншими гормонами (прогестину, глюко-, мінералокортикоїдів). В експерименті флутамід здатен зумовлювати атрофічні зміни у тканинах ПЗ, каталітичні ефекти відносно ДНК та ядерних білків клітин аденокарциноми. Також доведено гальмування процесу перетворення ТС у дигідротестостерон під впливом флутаміду [8, 12]. Серед побічних дій «чистих» антиА слід відзначити гінекомастію, підвищення чутливості сосків, помірну гепатотоксичність, диспептичні явища. Флутамід (флуцином) застосовують по 750 мг/добу, бікалутамід — 50 мг/добу, нілутамід — 300 мг/добу. Первинна терапія флутамідом більш ефективна, ніж подібна терапія у хворих, які раніше лікувалися цим антиА. У разі призначення флутаміду як засобу первинної ГТ позитивний ефект виявляють у 50–80% випадків; доцільно призначати флутамід одразу ж після орхідектомії. Порівняно з естрогенотерапією та кастрацією монотерапія флутамідом (750 мг/добу в 3 прийоми) не підвищує виживаність хворих на РПЗ із метастазами, але значно підвищує якість їх життя. Більшість авторів, які застосовували в монорежимі флутамід, дійшли висновку, що цей варіант лікування найбільш ефективний у пацієнтів із хорошим прогнозом (невисокий рівень ПСА, незначний об'єм пухлинної маси) і його слід застосовувати лише тоді, коли хворий бажає зберегти потенцію [8].

ГТ у монорежимі не забезпечує за виключенням стероїдних антиА (яким притаманний тимчасовий ефект) повної андрогенної блокади, що призводить до рецидиву і прогресування хвороби. В останні роки надається перевага комбінованій андрогенній блокаді за схемами: орхідектомія + естрогени; антиА ЛГ-РГ; антиА + орхідектомія; антиА + низькі дози естрогенів; естрогени + кортикостероїди; стероїдні антиА [10].

Нестероїдним антиА можна надавати перевагу, якщо: бажане збереження лібідо та сексуальної потенції; у хворого цукровий діабет; хворий не може відмовитися від алкоголю; пацієнту бажано зберегти здатність керувати автотранспортом; за наявності високого ризику тромбоемболічних ускладнень.

Таким чином, згідно з світовою практикою застосування антиА є пріоритетним у першій лінії ГТ при РПЗ. Головна теоретична передумова ГТ полягає в тому, що клітини РПЗ подібно до клітин нормальної тканини ПЗ реагують на андрогени проліферацією. ГТ (орхідектомія та/або лікування гормональними препаратами з різним механізмом дії) показана в усіх випадках РПЗ, у тому числі і після радикальної простатектомії. Протягом останніх 10–15 років стратегія і тактика ГТ при РПЗ зазнали суттєвих змін. Справжній прорив у цій області пов'язаний з відкриттям та запровадженням в медичну практику нових фармакологічних засобів — антиА, агоністів ЛГ-РГ та ін. Завдяки їм з'явилася можливість відмови від хірургічної кастрації і тривалого прийому естрогенів. Останнє особливо важливо з огляду на тяжкі гормонально-метаболічні та інші ускладнення естрогенотерапії, які нерідко призводять до летального кінця.

Значачимо, що застосування ципротерона ацетата (по 100 мг 2–3 рази на день без орхідектомії або по 50 мг 2 рази на день після неї, базовий курс — 3–6 міс) та флутаміда (750 мг на добу, базовий курс — 3–6 міс) входить до основного переліку схем медикаментозного лікування хворих на РПЗ в затверджених Наказом МОЗ України (№ 554 від 17.09.2007 р.) «Стандартах діагностики і лікування онкологічних хворих», а застосування бікалутаміда (50 мг на добу, 3–6 міс), а також комбінації флутамід (750 мг на добу) + агоністи ЛГ-РГ (3–6 міс) — у додатковий перелік названих стандартів [14].

Незважаючи на певні особливості дії антиА кожної з груп, які описано вище, слід зазначити, що за критеріями ефективності лікування, тривалості останнього до виникнення рефрактерності пухлинних клітин, тривалості життя при ГТ хворих на РПЗ не відзначають явної переваги стероїдних або нестероїдних антиА. Тому при виборі препарату краще керуватися такими категоріями як якість життя, безпечність, переносимість лікування.

На ринку лікарських препаратів представлена низка селективних антиА.

Стероїдні антиА: Андрокур (ципротерона ацетат) («Schering AG», Німеччина), Ципротерон Тева («ТЕВА Фармацевтікал Індастріз Лтд.», Ізраїль, завод Фармахеми Б.В., Нідерланди) та АНДРОФАРМ® («Фармак», Україна).

Нестероїдні антиА: Флутамід («Orion Corporation», Фінляндія), флуцином («Schering-Plough», США), флутакан («Leiras», Фінляндія), флугіл («Rusan Pharma», Індія), флулем («Lemery», Мексика), АПО Флутамід («Apotex», Канада), Флутамід АПО («Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод,

ЗАТ НВЦ», Україна), ФЛУТАФАРМ® («Фармак», Україна) та ін.; Бікалутамід (касодекс) («Astra-Zeneca», Швеція, Великобританія), Калумід («Gedeon Richter», Угорщина).

Проте імпорتنі антиА мають досить високу ціну і часто недоступні для наших пацієнтів. ВАТ «Фармак» (Україна) здійснив випуск першого вітчизняного селективного антиандрогену-генерика з групи флутаміду — Флутафарма® [4, 15], а також стероїдного антиА — Андрофарма® (розчин для ін'єкцій в ампулах по 3 мл та таблетки по 50 та 100 мг).

Порівняння ефективності і переносимості вітчизняних препаратів з антиА з оригінальним препаратом іноземного виробництва було здійснено у відкритих порівняльних паралельних клінічних дослідженнях, які проводили відповідно до Закону України «Про ліки» і етичними принципами Хельсінської Декларації фахівці Інституту урології АМН України. При проведенні клінічних досліджень оцінювали динаміку даних інструментального обстеження (УЗД ПЗ, урофлуометрія (УФМ), R-графія кісток, остеосцинтиграфія), лабораторних досліджень (визначення рівнів ПСА, ТС, лутеотропіну (ЛГ), тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ), загальні аналізи сечі і крові), об'єктивного клінічного обстеження (реєстрація суб'єктивних скарг, пальцове ректальне обстеження, пальпація регіонарних лімфатичних вузлів, пальпація і перкусія живота, огляд шкіри і слизових, аускультация серця і легенів); оцінювали також якість життя пацієнтів, відповідно до загальноприйнятих рекомендацій (ВООЗ, бальна система) ефективність і ступінь токсичності досліджуваних препаратів. Усі пацієнти дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженнях.

Флутафарм® у лікуванні хворих на РПЗ порівнювали з референтним препаратом Флуциномом («Schering-Plough», США) [4]. Основну групу склали 30 хворих, які отримували протягом 3 міс Флутафарм® (250 мг 3 рази на добу в монотерапії), контрольну — 68 хворих, які лікувалися Флуциномом (250 мг 3 рази на добу) впродовж 3 міс. Для діагностики РПЗ використовували вищезазначені методи обстеження пацієнтів, трансректальну пункційну біопсію ПЗ, патоморфологічне дослідження. Гістологічну верифікацію діагнозу РПЗ проведено у всіх хворих. При загальноклінічному обстеженні всі пацієнти висловлювали типові для РПЗ скарги; об'єм залишкової сечі становив від 30 до 140 мл. Середній вік хворих основної групи — 69,0, контрольної — 60,5 року; розподіл за стадіями захворювання наведений у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на РПЗ за стадіями

Стадія	Кількість хворих, %	
	Основна група	Контрольна група
I (T1N0M0)	3,5	2,9
II (T2N0M0)	63,6	36,8
III (T3N0-1M0)	26,4	33,8
IV (T1-4N0-1M1)	6,5	26,5
Разом	100,0	100,0

Через 3 міс лікування в обох групах дослідження констатовано покращання всіх об'єктивних да-

них: достовірно зменшився об'єм ПЗ; покращились показники УФМ (вірогідно знизився показник TQ, відзначено тенденцію до нормалізації TQmax, Qmax, Qave); середній рівень ПСА достовірно знизився (до 20 нг/мл) як в основній, так і контрольній групах. Показники гормонального статусу наведені в табл. 2. Застосування Флутафарму® не впливало на вміст ТС і ТЕЗГ, вміст ЛГ через 3 міс був вірогідно підвищеним; під впливом флуциному виявлялися підвищення рівня ЛГ і ТС порівняно з вихідним, вміст ТЕЗГ не змінювався.

Таблиця 2

Показники гормонального статусу хворих на РПЗ до та після лікування

Група	Показник	Базальний рівень гормонів	Рівень гормонів через 3 міс
Основна (Флутафарм®, 250 мг х 3)	ЛГ (МЕ/л)	7,52 ± 0,81	12,27 ± 1,18*
	ТС (нг/мл)	3,89 ± 0,32	4,95 ± 0,50
	ТЕЗГ (нмоль/л)	51,85 ± 6,53	49,86 ± 5,60
Контрольна (Флуцином, 250 мг х 3)	ЛГ (МЕ/л)	6,4 ± 1,0	12,0 ± 1,2*
	ТС (нг/мл)	6,3 ± 1,0	8,7 ± 1,7
	ТЕЗГ (нмоль/л)	24,7 ± 3,6	24,9 ± 2,9

*Показник порівняно з базальним рівнем (p < 0,05).

Повну ремісію не відзначали ні в основній, ні в контрольній групі; часткову ремісію або стабілізацію процесу відзначено в основній групі у 63,3 і 33,3% випадків відповідно, в контрольній — у 10,3 і 55,9% відповідно; прогресування — у 3,3% в основній і 33,8% в контрольній групах. Розбіжність результатів в групах (за критеріями ВООЗ) автори пов'язують з більшою кількістю в контрольній групі хворих з IV стадією РПЗ. При оцінці ефективності лікування за бальною системою (поліпшення якості життя, зменшення розмірів і щільності ПЗ, зниження рівня ПСА, покращання показників УФМ, зниження рівня ТС, збільшення ТЕЗГ, сповільнення росту пухлини і метастазів) високу ефективність відзначили у 63,3% пацієнтів у основній групі і у 64,7% в контрольній, середню — у 33,3 і 29,4%, низьку — у 3,4 і 5,9% відповідно. Частота і спектр побічних ефектів були типовими для «чистих» антиА і минули без застосування додаткових медичних засобів. Перерву у лікуванні на 8 днів було зроблено у 1 хворого основної (у зв'язку з появою болі в ділянці печінки та шлунка) і у 1 хворого (в зв'язку з виникненням проносу) контрольної групи.

Зроблено висновок, що препарат Флутафарм®, (таблетки по 250 мг) — високоефективний антиА засіб для лікування пацієнтів із прогресуючим РПЗ, який добре переноситься хворими, не спричиняє тяжких (серйозних) побічних реакцій. Побічна дія передбачувана, зумовлена фармакологічними особливостями препарату і не потребує відміни чи застосування будь-яких медичних засобів. За даними порівняльної оцінки застосування Флутафарму®, та референтного препарату флуциному не виявлено суттєвої різниці в ефективності й переносимості [4].

Аналогічним є також висновок дослідження [15], в якому зіставлено результати комбінованого лікування із застосуванням Флутафарму® (126 пацієнтів) та імпорتنих антиА препаратів (180 пацієнтів).

Дослідження підтвердило високу лікувальну ефективність Флутафарму® за такими показниками як усунення симптомів обструкції сечовивідних шляхів, зменшення вираженості больового синдрому, за об'єктивними показниками ремісії та за зниженням смертності до 1 року з моменту встановлення діагнозу. Серед побічних проявів при застосуванні Флутафарму® переважали ендокринні, шлунково-кишкові, психоемоційні та вегетосудинні, що лише в 1 випадку стали причиною припинення лікування.

Андрофарм (розчин для ін'єкцій в ампулах по 3 мл; таблетки по 50 мг) порівнювали з референтними препаратами Андрокур® Депо (розчин для ін'єкцій в ампулах по 3 мл, «Schering AG», Німеччина) та Андрокур® (таблетки по 50 мг, «Schering AG», Німеччина).

У дослідження Андрофарму у формі розчину для ін'єкцій було включено 61 пацієнт: основна група (Андрофарм, в/м повільно по 1 ампулі (300 мг) 1 раз на тиждень протягом 12 тиж) — 31, контрольна (Андрокур® Депо за аналогічною схемою) — 30. Усім пацієнтам було проведено клініко-лабораторне обстеження у відповідності з описаним вище протоколом, діагноз РПЗ у всіх випадках верифікований морфологічним дослідженням. Якість життя всіх залучених у дослідження відповідала 60–100% за шкалою Карновського, жоден з пацієнтів не одержував попередню ГТ або променевої терапії з приводу РПЗ. Критеріями виключення були: можливість радикального хірургічного лікування, значні порушення функції печінки, кахексія, тромбоемболічні процеси і схильність до них, важкі депресивні стани, цукровий діабет, серповидно-клітинна анемія, участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні.

Середній вік хворих основної групи — 63,0 ± 4,5; контрольної — 64,4 ± 4,6 року; переважну більшість склали пацієнти віком 60–69 років (74,2 і 83,3% відповідно). Розподіл за стадіями захворювання наведений у табл. 3. Усі хворі мали скарги, найбільш часто на дизуричні явища різного ступеню вираженості; середній об'єм залишкової сечі — 53,6 ± 8,3 мл в основній; 50,8 ± 12,4 мл в контрольній групі. Рівень ПСА був підвищений у 29 хворих основної і у всіх хворих контрольної групи. В обох групах метастази в кістках таза і хребті мали по 2 пацієнти.

Таблиця 3

Розподіл хворих на РПЗ за стадіями

Стадія	Кількість хворих, n (%)	
	Основна група, n=31	Контрольна група, n=30
I (T1N0M0)	0 (0,0)	2 (6,6)
II (T2N0M0)	1 (6,7)	19 (63,3)
III (T3N0-1M0)	7 (22,6)	7 (23,3)
IV (T1-4N0-1M1)	3 (9,7)	2 (6,6)

1 пацієнт основної групи був виключений з дослідження в зв'язку з проявами побічної дії, замість нього включили іншого пацієнта. Всі інші одержали лікування в повному обсязі.

Через 3 міс лікування практично всі хворі відмічали покращення загального стану, у 16 хворих основної і у 18 контрольної групи зменшились дизуричні явища, у 7 і 8 пацієнтів відповідно зменшились відчуття болю, в т.ч. в кістках. Показники гор-

монального статусу наведені в табл. 4. Як видно, не було статистично вірогідних відмінностей ні між групами, ні між базальним рівнем гормонів і їх рівнем після лікування в кожній з груп.

Таблиця 4

Показники гормонального статусу хворих на РПЗ до та після лікування

Група	Показник	Базальний	Рівень гормонів
		рівень гормонів	через 3 міс
Основна (Андрофарм, розчин для ін'єкцій)	ЛГ (МЕ/л)	9,71 ± 2,13	10,85 ± 3,53
	ТС (нмоль/л)	10,32 ± 3,44	12,63 ± 3,84
	ТЕЗГ (нмоль/л)	57,43 ± 9,61	56,73 ± 8,83
Контрольна (Андрокур®, розчин для ін'єкцій)	ЛГ (МЕ/л)	10,11 ± 1,83	11,65 ± 2,65
	ТС (нмоль/л)	10,36 ± 3,12	12,85 ± 2,76
	ТЕЗГ (нмоль/л)	52,56 ± 8,68	53,57 ± 9,06

У 5 (16,1%) пацієнтів основної і у 7 (23,3%) пацієнтів контрольної групи визначали достовірне зменшення розміру і щільності ПЗ, редукцію окремих вузлових утворень. Суб'єктивне самопочуття цих пацієнтів покращилось, дизуричні явища практично не турбували, рівень ПСА вірогідно знизився, покращились або нормалізувалися лабораторні показники крові і сечі. Все це дозволило розцінити результат лікування як часткову ремісію і відповідно «високу ефективність». В основному це були пацієнти з вихідним високим показником якості життя, у яких захворювання було виявлено випадково при профілактичному огляді й лікування почало в ранній термін. Зазначеним хворим було рекомендовано продовжити лікування препаратами ципротерона.

У 20 (64,5%) пацієнтів основної і у 19 (63,3%) пацієнтів контрольної групи визначали деяке зменшення розміру і щільності ПЗ, що супроводжувалося зменшенням дизуричних явищ. Ці хворі практично не відзначали різниці в загальному стані порівняно з вихідним; рівень ПСА вірогідно знизився, відзначене зниження швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитозу, лейкоцитурії. Результат був розцінений як стабілізація пухлинного процесу, визначена «помірна ефективність». Рекомендовано продовжити лікування препаратами ципротерона.

У 5 (16,1%) пацієнтів основної групи і в 4 (13,3%) пацієнтів контрольної групи відзначали збільшення лінійних розмірів і об'єму ПЗ. Серед цих пацієнтів було виявлено 6 (3 з основної групи, 3 — з контрольної) у яких рівень ПСА істотно не змінився, а у 3 (1 — з основної групи, 2 — з контрольної) навіть незначно підвищився. Загальний стан цих хворих не змінювався або погіршувався, незначно наростали дизуричні явища. Результат був розцінений як прогресування пухлинного росту, визначена «низька ефективність», рекомендоване інше лікування.

Таким чином порівнювані препарати показали досить високу ефективність у лікуванні хворих на РПЗ, яку можна вважати співставною в обох групах пацієнтів. Серед пацієнтів основної групи у 7 оцінили переносимість лікування як хорошу, у 23 — як задовільну, у 1 — як незадовільну; у контрольній групі відповідні оцінки переносимості лікування дали у 9, 21 і 0 пацієнтів. Виявлені побічні реакції були

типовими для антиА, не потребували додаткових лікувальних заходів.

У дослідження Андрофарму у таблетованій формі було включено 63 пацієнта: основна група (Андрофарм, 2 таблетки по 50 мг *per os* 3 рази на добу після прийому їжі протягом 12 тиж) — 32, контрольна (Андрокур® за аналогічною схемою) — 31. Як і в попередньо описаному дослідженні всім пацієнтам було проведено відповідне клініко-лабораторне обстеження; діагноз РПЗ у всіх випадках верифікований морфологічно. Критерії включення пацієнтів у дослідження і критерії виключення були аналогічні таким у попередньому дослідженні.

Середній вік хворих основної групи — $67,4 \pm 7,3$; контрольної — $65,8 \pm 8,1$ року; більшість склали пацієнти віком 60–69 років (56,3 і 54,8% відповідно) та 70–75 років (28,1 і 25,8% відповідно). Розподіл за стадіями захворювання наведений в табл. 5. Для оцінки стану внутрішньотазових лімфатичних вузлів використовували УЗД, КТ і МРТ. Усі хворі скаржилися, найбільш часто на дизуричні явища різного ступеню вираженості; середній об'єм залишкової сечі — $62,4 \pm 6,7$ мл в основній; $58,7 \pm 8,6$ мл в контрольній групі. Частина пацієнтів скаржилася на біль у кістках таза і хребті. Метастази в кістках таза рентгенологічно виявлені у 2 пацієнтів основної і 1 контрольної групи. Рівень ПСА був підвищений у 29 хворих основної і у всіх хворих контрольної групи.

Таблиця 5

Розподіл хворих на РПЗ за стадіями

Стадія	Кількість хворих, n (%)	
	Основна група, n = 32	Контрольна група, n = 31
I (T1N0M0)	2 (6,25)	1 (3,2)
II (T2N0M0)	19 (59,4)	16 (51,6)
III (T3N0-1M0)	8 (25,0)	11 (35,5)
IV (T1-4N0-1M1)	3 (9,4)	3 (9,7)

Через 3 міс лікування практично всі хворі відзначали покращання загального стану, у 19 хворих основної і у 22 контрольної групи зменшилися дизуричні явища, у 7 і 5 пацієнтів відповідно зменшилися відчуття болю. При дослідженні гормонального статусу не виявлено статистично вірогідних відмінностей ні між групами, ні між базальним рівнем гормонів і їх рівнем після лікування в кожній з груп, як і при вивченні Андрофарму у формі розчину для ін'єкцій.

За критеріями результативності лікування, аналогічними описаним вище, була визначена його висока ефективність у 4 (12,5%) пацієнтів основної і в 5 (16,1%) пацієнтів контрольної групи, яким було рекомендовано продовжити лікування препаратами ципротерона. Помірну ефективність досліджених препаратів відзначали у 23 (71,9%) пацієнтів основної і у 23 (74,2%) пацієнтів контрольної групи; в цих випадках також було рекомендовано продовжити лікування препаратами ципротерона. У 3 (9,4%) пацієнтів основної і у 2 (6,4%) пацієнтів контрольної групи результат 3-місячного лікування був розцінений як прогресування пухлинного росту, оцінка ефективності визначена як «низька». Зазначеним хворим було рекомендоване інше лікування. Крім

цього, 1 пацієнт основної групи вибув з дослідження на 5-му тижні лікування через швидке прогресування пухлинного процесу, що зажадало зміни тактики лікування. Результат лікування в цьому випадку був розцінений як «низька ефективність».

Таким чином, порівнювані препарати Андрофарм і Андрокур® (таблетки по 50 мг) показали досить високу ефективність у лікуванні хворих на РПЗ, яку можна вважати співставною в обох групах.

За час проведення дослідження виявлена одна серйозна побічна (алергічна) реакція, наслідком чого було виключення пацієнта з дослідження, призначення йому іншого лікування, після чого скарги не повторювалися. Переносимість лікування у всіх інших пацієнтів розцінена як хороша (9 у основній групі, 11 у контрольній), задовільна (21 і 19 відповідно).

Порівняння активності Андрофарму (розчин для ін'єкцій в ампулах по 3 мл або таблетки по 50 мг) виробництва ВАТ «Фармак» з аналогічними лікарськими формами референтного препарату (Андрокур® Депо, Андрокур®) виробництва компанії «Шерінг АГ» (Німеччина) не виявило достовірних відмінностей. Препарат Андрофарм при 3-місячному призначенні пацієнтам з РПЗ сприяв зменшенню лінійних розмірів і об'єму ПЗ, зменшенню дизуричних явищ і болювого синдрому, поліпшував показники УФМ, вірогідно знижував рівень ПСА. Частота і характер виявлених побічних реакцій відповідали таким при застосуванні препаратів ципротерона, не вимагали додаткових медичних заходів; переносимість лікування у переважної більшості хворих можливо оцінити як хорошу/задовільну. За результатами дослідження зроблено висновок, що препарат Андрофарм (розчин для ін'єкцій в ампулах по 3 мл або таблетки по 50 мг) виробництва ВАТ «Фармак» є ефективним і безпечним засобом для лікування хворих на РПЗ і може бути рекомендований для медичного застосування.

Отже, сьогодні фахівці мають низку достатньо ефективних і добре переносимих препаратів (зокрема антиА) для ГТ пацієнтів з РПЗ, які здатні покращити результати лікування і якість життя. Проте ці препарати мають досить високу ціну, що обмежує можливість їх використання необхідно тривалими курсами (особливо при щоденному прийомі) для більшості українських пацієнтів, особливо у регіонах. Цінова політика ВАТ «Фармак» спрямована на те, щоб дозволити пацієнтам з РПЗ одержувати сучасне ефективне лікування, яке відповідає світовим і українським стандартам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александров ВП, Карелин МИ. Рак предстательной железы. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2004. 148 с.
2. Возианов АФ, Клименко ИА, Резников АГ. Эндокринная терапия рака предстательной железы. Київ: Наук думка, 1999. 175 с.
3. Онкологічні захворювання в Україні 1993–2003 рр. Київ, 2004. 26 с.

4. **Клименко Ю, Григоренко ВМ, Резніков ОГ, Чайковська ЛВ.** Флутафарм® у схемах комбінованого лікування хворих на рак передміхурової залози. Онкологія 2006; **8** (2): 125–8.
5. Рак в Україні, 2005–2006. Гол ред СО Шалімов. Бюл Національного канцер-реєстру України (8). Київ, 2007: 47–8.
6. **Портной АС.** Хирургическое лечение аденомы и рака предстательной железы. Москва: Медицина, 1989; 209–30.
7. **Возианов АФ, Резников АГ, Клименко ИА.** Принципы медикаментозной терапии рака предстательной железы (пособие для врачей). Киев, 2003; 5–6.
8. **Русаков ИГ, Алексеев БЯ.** Гормонотерапия генерализованного рака предстательной железы. Современная онкология 2000; **2** (3) (http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/00_03/92.shtml).
9. **Возианов СО, Лісовий ВМ, Пасечников СП, Хареба ГГ.** Рак передміхурової залози. Київ: Книга плюс, 2004. 182 с.
10. **Григоренко ВМ, Сакало ВС, Щербіна ОВ.** Сучасні підходи до лікування хворих на рак передміхурової залози. Онкологія 2008; **10** (1): 82–6.
11. **Crawford ED, De Antoni EP, Labrie F, et al.** Endocrine therapy of prostate cancer: optimal form and appropriate timing. J Clin Endocrinol Metab 1995; **80**: 1062–78.
12. Роль та місце нестероїдних антиандрогенів у лікуванні при розповсюдженому раку передміхурової залози. За матеріалами представництва «Ріхтер Гедеон рт.» в Україні. Онкологія 2006; **8** (2): 141–4.
13. **Lawrence N, Parker DN.** Adrenal androgens. In: Saunders: Philadelphia, 1995: 1836–47.
14. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих (затверджено Наказом МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю

«Онкологія» від 17.09.2007 № 554). Онкологія 2008; **10** (1), Приложение: 21.

15. **Бідованець Ю.** Досвід консервативної терапії хворих на рак передміхурової залози. Онкологія 2006; **8** (3): 233–4.

ANTIANDROGENS IN HORMONOTHERAPY OF PROSTATE CANCER PATIENTS

Summary. *The data on the schemes of antiandrogens (AntiA) application, efficacy, tolerability, and side effects in treatment of prostate cancer (PC) patients were analyzed. This paper presents the results on efficacy and tolerance of drugs-generics, domestically produced by OJSC «Farmak», namely, non-steroid AntiA Flutafarm® and steroid AntiA Androfarm used for treatment of PC with I–IV grades (T1-4N0-1M0-1). It was shown that there is no significant difference in efficacy and tolerance of these drugs in comparison with a reference drugs (Flucinom, Androcur®, Androcur® Depo).*

Key Words: prostate cancer, hormonotherapy, steroid antiandrogen, non-steroid antiandrogen, Flutafarm®, Androfarm, efficacy, tolerance.

Адреса ВАТ «Фармак»:

04080, Київ, вул. Фрунзе, 63

Тел./факс: 8 (044) 239-19-44

www.farmak.ua