

І.О. Клименко
В.М. Григоренко
О.Г. Резніков
Л.В. Чайковська

Інститут урології
АМН України, Київ, Україна

Інститут ендокринології
та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак
передміхурової залози,
гормональна терапія,
Флутафарм®, ефективність,
переносимість.

ФЛУТАФАРМ® У СХЕМАХ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Досліджена ефективність і переносимість першого вітчизняного генетично-селективного нестероїдного антиандрогену — препарату Флутафарм® (флутамід) — у моно- і комбінованій терапії хворих на рак передміхурової залози стадій T1-4N0-1M1. Установлено, що препарат добре переносять хворі, він не спричиняє тяжких (серйозних) побічних реакцій, які потребували б його відміни чи застосування будь-яких додаткових медичних засобів. За даними порівняльної оцінки Флутафарму і референтного препарату флуциному не виявлено суттєвої різниці в ефективності та переносимості. Застосування комбінованого лікування за схемою HEAT з використанням Флутафарму в дозі 250 мг 3 рази на добу в поєднанні з субтерапевтичними дозами Хлортрианізену (0,006 мг 2 рази на добу під язик) показало вищу ефективність комбінованої терапії порівняно з монотерапією.

Рак передміхурової залози (РПЗ) є одним із найбільш поширених онкологічних захворювань чоловіків похилого та старечого віку, що займає друге, а в ряді країн — перше місце серед онкоурологічної патології і за останнє 10-річчя проявляє стабільну і явну тенденцію до підвищення частоти. Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що за останні 10 років захворюваність на РПЗ у світі підвищилась у 2 рази. У Росії РПЗ займає четверте місце в структурі онкологічної захворюваності і перше — серед онкоурологічних захворювань у чоловіків. В Україні цей показник становив у 1987 р. 5,8 на 100 тис. населення, у 2003 р. — 23,7, тобто зріс у 4 рази [1, 3]. У 1993 р. в Україні абсолютна кількість хворих на РПЗ становила 3525 (14,6 на 100 тис. населення), в 2003 р. — 5237. Смертність від РПЗ чоловічого населення також має тенденцію до зростання. В 1993 р. абсолютне число померлих становило 2040 (9,0 на 100 тис.), а в 2003 р. — 2715 (12,3 на 100 тис. населення) [4].

Ось чому проблема ранньої діагностики та раціонального лікування РПЗ залишається актуальною. Через особливості клінічного перебігу, бідну симптоматику на ранніх стадіях діагностика локалізованих форм РПЗ, коли можливе найбільш ефективне лікування (радикальна простатектомія, дистанційна променева терапія, брахітерапія), можлива лише у 15–30% випадків. На жаль, у більшості (> 60%) хворих пухлина виявляється локально-поширеною чи генералізованою і методом вибору лікування цих хворих є гормональна терапія (ГТ). Для гормонального лікування застосовують орхієктомію, естрогенні препарати, аналоги лютеотропін-релізінг-гормон гіпоталамусу (ЛГ-РГ), стероїдні й нестероїдні антиандрогени, кортикостероїди в монотерапії та в різних комбінаціях. На сьогодні ГТ базується на концепції максимальної андрогенної блокади (МAB), яка полягає у хірургічній (орхієктомія) чи медикаментозній

(застосування аналогів ЛГ-РГ) кастрації в поєднанні з нестероїдними селективними антиандрогенами. Згідно з сучасними стандартами лікування схема МAB є основною в першій лінії ГТ РПЗ [1, 5].

На ринку лікарських препаратів широко застосовують імпортовані селективні антиандрогени, зокрема флутамід, виробництва ряду фірм. Проте вони мають досить високу ціну і часто недоступні для наших пацієнтів. У 2000 р. колектив ВАТ «Фармак» (Україна) спільно із співробітниками Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України розробив нову рецептуру, ВАТ «Фармак» розпочав випуск першого вітчизняного генеричного селективного антиандрогену аналога вищезазначених препаратів, який дістав назву Флутафарм®.

Мета роботи — вивчення ефективності та переносимості вітчизняного селективного антиандрогену Флутафарм® у моно- та комбінованій ГТ хворих на РПЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота ґрунтується на результатах обстеження і лікування 129 хворих на РПЗ. У дослідженні взяв участь 61 хворий (основні групи), з яких 30 (1-ша група) отримували протягом 3 міс Флутафарм® (250 мг 3 рази на добу в монотерапії; 16 хворих (2-га група) за схемою комбінованої низькодозної естроген-антиандрогенної терапії (HEAT) Флутафарм® (250 мг 3 рази на добу) та Хлортрианізену у субтерапевтичній дозі (0,006 мг 2 рази на добу сублінгвально); 15 хворих (3-я група) — Флутафарм® у редукованій дозі (125 мг 4 рази) та Хлортрианізену (0,006 мг 2 рази на добу сублінгвально). До контрольної групи увійшли 68 хворих, які лікувалися Флуциномом («Шерінг Плау», США) по 250 мг 3 рази на добу впродовж 3 міс. Розподіл хворих на РПЗ за віком наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на РПЗ за віком				
Вік хворих, років	Основні групи (n = 61)		Контрольна група (n = 68)	
	n	%	n	%
40–49	0	0,0	3	4,4
50–59	2	3,3	19	27,9
60–69	26	43,3	22	32,4
70–79	30	50	22	32,4
≥ 80	2	3,3	2	2,9
Середній вік	69		60,5	

Для діагностики РПЗ використовували загальноклінічні, рентгенологічні, УЗ-дослідження, пальцево-ректальне обстеження, трансректальну пункційну біопсію простати, урофлуометрію (УФМ), патоморфологічне дослідження, визначення рівнів простатоспецифічного антигену (ПСА), тестостерону (ТС), лютеотропіну (ЛГ), тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ) [6]. При загальноклінічному обстеженні всі пацієнти висловлювали скарги (табл. 2). Об'єм залишкової сечі становив від 30 до 140 мл.

Трансректальну пункційну біопсію виконано у всіх хворих, що дало змогу гістологічно верифікувати діагноз РПЗ. В основних групах високодиференційовані форми аденокарциноми (за шкалою Глісона 2–4 бали) діагностовано у 21 (34,4%) хворого, помірnodиференційовані (5–6 балів) — у 31 (50,8%), низькодиференційовані рак (7–9 балів) — у 9 (14,7%); у контрольній групі великоацинарну аденокарциному — у 11 (16,2%), дрібноацинарну — у 15 (22,1%), темноклітинну — у 3 (4,4%), скірозний рак — у 9 (13,2%), кріброзний світлоклітинний рак — у 6 (8,5%), тубулоальвеолярний рак — у 4 (5,9%), соліднотрабекулярний рак — у 6 (8,8%), недиференційований рак — у 8 (11,8%), гіперплазію передміхурової залози (ПЗ) з малігнізацією — у 2 (5,9%).

Таблиця 2

Симптом	Клінічні прояви захворювання у пацієнтів із РПЗ	
	Кількість хворих, n (%)	
	Основні групи (n = 61)	Контрольна група (n = 68)
Утруднення при сечовипусканні	28 (46,6)	10 (14,7)
Часті позиви до сечовипускання	23 (38,3)	31 (45,6)
Ніктурія	45 (75,0)	29 (42,7)
Біль у ділянці сечового міхура	5 (8,3)	1 (1,5)
Біль у кістках	5 (8,3)	18 (26,5)
Збільшення периферичних лімфовузлів	1 (1,6)	3 (4,4)

Аналіз результатів комплексу проведених обстежень дав змогу встановити клінічний діагноз і стадію процесу за Міжнародною клінічною класифікацією TNM (6-те видання, 2002) [2] (табл. 3).

Таблиця 3

Стадія	Розподіл хворих на РПЗ за стадіями	
	Кількість хворих, n (%)	
	Основні групи	Контрольна група
I (T1N0M0)	2 (3,5)	2 (2,9)
II (T2N0M0)	39 (63,6)	25 (36,8)
III (T3N0-1M0)	16 (26,4)	23 (33,8)
IV (T1-4N0-1M1)	4 (6,5)	18 (26,5)
Разом	61 (100,0)	68 (100,0)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати лікування у всіх хворих оцінювали через 3 міс. Аналізували динаміку суб'єктивних (скарги) та об'єктивних (розміри ПЗ, УЗД, УФМ, показники аналізів крові, рівень ПСА, ТС, ЛГ, ТЕЗГ) даних та ефективність і переносимість Флутафарму в балах.

У хворих усіх основних груп уже в перші 8–10 днів помітно поліпшилося самопочуття, покращився акт сечовипускання (70%), зменшилися полакіурія (43,3%), ніктурія і у всіх хворих — інтенсивність болю у кістках. У контрольній групі: у 64,7% хворих покращився акт сечовипускання, у 35,3% — стан залишався без змін; у жодного хворого не відзначали погіршення стану.

Через 3 міс лікування констатовано покращання всіх об'єктивних даних. Відзначали достовірне зменшення об'єму ПЗ (рис. 1). Покращились показники УФМ: вірогідно знизився показник T_Q відносно показників $T_{Q_{max}}$, Q_{max} , Q_{ave} , відзначено тенденцію до їх нормалізації (рис. 2). Динаміку змін середнього рівня ПСА після лікування Флутафармом зображено на рис. 3. Цей показник через 3 міс достовірно ($p < 0,05$) знизився у 83,8% хворих; у 63,3% — до меж норми. У всіх хворих основних груп вивчали вміст ЛГ, ТС, ТЕЗГ у плазмі крові до та після лікування. Результати проведених досліджень наведені в табл. 4. Показано, що 3-місячне застосування Флутафарму по 250 мг 3 рази на добу не впливало на вміст ТС і ТЕЗГ, вміст ЛГ через 3 міс був вірогідно підвищеним. Комбіноване застосування Флутафарму по 125 мг 4 рази на добу (500 мг) з Хлортрианіzenом призводило до підвищення рівня ТС ($p < 0,05$) та ТЕЗГ у плазмі крові. При дозі Флутафарму 250 мг 3 рази на добу (750 мг) відзначали превентивний ефект Хлортрианіzenу щодо підвищення рівня ТС у крові. Це має потенціювати терапевтичну ефективність антиандрогену. Під впливом флуциноому (контрольна група) через 3 міс виявляли підвищення рівня ЛГ, ТС порівняно з вихідним; вміст ТЕЗГ у плазмі хворих, лікованих Флуциномом, не змінювався протягом усього періоду лікування.

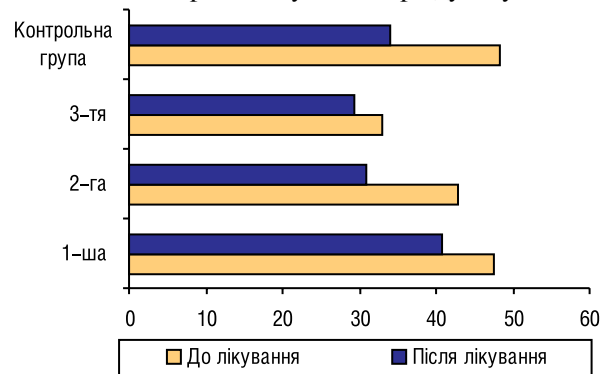


Рис. 1. Динаміка змін об'єму передміхурової залози за даними УЗД (см³)

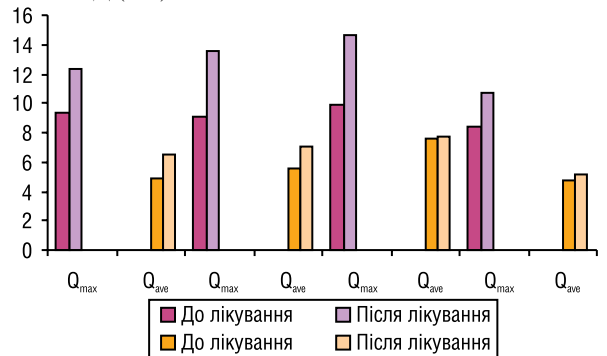


Рис. 2. Результати УФМ до та після лікування (мл/с)

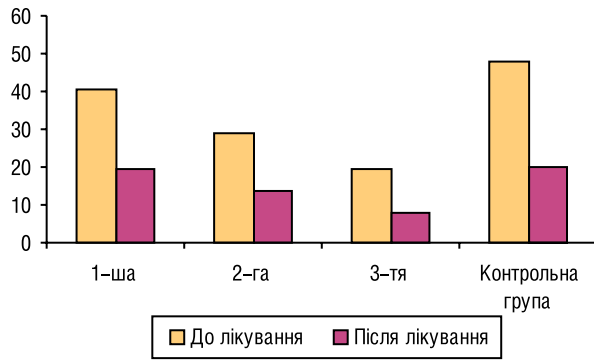


Рис. 3. Динаміка рівнів ПСА (нг/мл)

Таблиця 4
Показники гормонального статусу хворих на РПЗ до та після лікування

Група	Показник	Базальний рівень гормонів	Рівень гормонів через 3 міс
1-ша (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
2-га (Флутафарм® 250 мг х 3 + Хлортрианізен)	ЛГ (МЕ/л)	Не визн.	6,87 ± 1,91
	ТС (нг/мл)	5,58 ± 0,62	7,29 ± 1,01
	ТЕЗГ (нмоль/л)	48,95 ± 5,11	68,72 ± 7,63*
3-тя (Флутафарм® 125 мг х 4 + Хлортрианізен)	ЛГ (МЕ/л)	Не визн.	5,00 ± 1,99
	ТС (нг/мл)	4,36 ± 0,42	8,61 ± 1,50*
	ТЕЗГ (нмоль/л)	49,38 ± 5,91	62,32 ± 10,82
Контрольна група (Флудином 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).

Оцінку ефективності лікування хворих основних і контрольної груп проводили за критеріями ВООЗ (табл. 5) та бальною системою: 3 бали — висока; 2 бали — помірна; 1 бал — низька ефективність (табл. 6). При цьому враховували такі критерії: поліпшення якості життя; зменшення розмірів і щільності ПЗ; зниження рівня ПСА; покращання показників УФМ; зниження рівня ТС, збільшення рівня ТЕЗГ; сповільнення росту пухлини і метастазів.

Таблиця 5
Оцінка ефективності лікування хворих основних і контрольної груп за критеріями ВООЗ

Критерій	Частота ефекту в групах, n (%)			
	1-й	2-й	3-й	контрольний
Повна ремісія	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Часткова ремісія	19 (63,3)	13 (85,7)	10 (66,6)	7 (10,3)
Стабілізація	10 (33,3)	3 (14,3)	5 (34,4)	38 (55,9)
Прогресування	1 (3,3%)	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (33,8%)

Як видно з табл. 5, простежується розбіжність результатів в основних і контрольній групах, що пояснюється в 2 рази більшою кількістю хворих контрольної групи з IV стадією захворювання.

Таблиця 6
Оцінка ефективності лікування хворих основних і контрольної груп у балах

Група	Частота ефекту, n (%)		
	3 бали	2 бали	1 бал
1-ша	19 (63,3)	10 (33,3)	1 (3,4)
2-га	11 (68,7)	5 (31,3)	0 (0,0)
3-тя	10 (66,6)	5 (33,4)	0 (0,0)
Контрольна	44 (64,7)	20 (29,4)	4 (5,9)

Як видно з табл. 6 ефективність лікування в балах в усіх основних групах практично однакова і не відрізняється від такої у контрольній групі. Незначні відсоткові відмінності статистично недостовірні

(p > 0,05). Порівняльну оцінку переносимості препаратів оцінювали також у балах (3 бали — хороша, 2 — задовільна, 1 бал — незадовільна) на підставі суб'єктивних симптомів, об'єктивних даних, отриманих під час дослідження з урахуванням характеру побічних реакцій, наведено в табл. 7.

Таблиця 7
Оцінка переносимості Флутафарму в моно- і комбінованому застосуванні порівняно з флудиномом

Група	Переносимість, n (%)		
	3 бали	2 бали	1 бал
1-ша	6 (20,0)	24 (80,0)	0 (0,0)
2-га	4 (25,0)	12 (75,0)	0 (0,0)
3-тя	6 (40,0)	9 (60,0)	0 (0,0)
Контрольна	13 (19,1)	55 (80,9)	0 (0,0)

Як свідчать дані (табл. 7), переносимість Флутафарму в редукованій дозі (3-тя група) в 2 рази краща порівняно з іншими основними та контрольною групами. При застосуванні препаратів виявляли побічні ефекти (небажана реакція, спричинена фармакологічними властивостями лікарського засобу), наведені в табл. 8.

Таблиця 8
Побічні ефекти лікування хворих основних і контрольної груп

Побічні ефекти	Частота в групах, n (%)			
	1-й	2-й	3-й	контрольний
Підвищена чутливість сосків та/чи біль у молочних залозах	25 (83,3)	12 (75,0)	9 (60,0)	56 (82,3)
Біль у ділянці серця	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Біль у ділянці печінки та шлунку	2 (6,6)	1 (6,25)	1 (6,6)	0 (0,0)
Біль у ділянці сигмовидної кишки	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нудота	1 (3,3)	1 (6,25)	1 (6,6)	1 (1,5)
Пронос	0 (0,0)	1 (6,25)	0 (0,0)	3 (4,4)
Свербіння шкіри	1 (3,3%)	1 (6,25%)	0 (0,0)	2 (2,9%)

Побічні ефекти у більшості хворих минали практично без застосування додаткових медичних засобів. Лише у 1 хворого основної групи після появи болю в ділянці печінки та шлунку та у 1 хворого контрольної групи, у якого виник пронос, було зроблено перерву у лікуванні на 8 днів, після чого ці явища не повторювались.

ВИСНОВКИ

1. Препарат Флутафарм® (таблетки по 250 мг) — вискоєфективний антиандрогенний засіб для лікування пацієнтів із прогресуючим РПЗ.

2. Препарат добре переносять хворі, він не спричиняє тяжких (серйозних) побічних реакцій. Побічна дія передбачувана, зумовлена фармакологічними особливостями препарату і не потребує відміни чи застосування будь-яких медичних засобів.

3. Заданими порівняльній оцінці застосування Флутафарму та референтного препарату флудиному не виявлено суттєвої різниці в ефективності й переносимості.

4. Застосування комбінованого лікування за схемою HEAT з використанням Флутафарму в дозі 250 мг 3 рази на добу в поєднанні з Хлортрианізоном у субтерапевтичних дозах (0,006 мг 2 рази на добу під язик) показало вищу ефективність комбінованої терапії порівняно з монотерапією.

5. Використання Флутафарму в редукованій дозі (125 мг 4 рази на добу) в поєднанні з Хлортрианізоном (0,006 мг 2 рази на добу під язик) у схемі HEAT не виявило суттєвої різниці в ефективності лікування, разом з тим зумовлювало зниження частоти побічних ефектів.

6. Комбіноване лікування редукованими дозами препаратів зменшувало його вартість на 36%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возианов АФ, Клименко ИА, Резников АГ. Эндокринная терапия рака предстательной железы. Київ: Наукова думка, 1999. 175 с.
2. Довідник онколога / Під ред. Я.В. Шпарика / Львів: Галицька видавнича спілка, 2002; (Вип. 3): 136 с.
3. Клименко ИА, Аристова ТЮ. Рак предстательной железы: эпидемиология и современные принципы диагностики и лечения. Пособие для врачей. Киев, 1997. 32 с.
4. Онкологічні захворювання в Україні 1993–2003 рр. Київ, 2004. 26 с.
5. Справочник Видаль. Москва: АстраФармСервис, 1997.989–40
6. Стандарти діагностики та лікування хворих на злоякісні новоутворення основних локалізацій / Під ред. Олійніченка ГП, Войтка ОВ / Київ: КупріяновА, 2003. 72 с.

FLUTAPHARM® IN COMBINED TREATMENT OF PROSTATE CANCER

*I.O. Klymenko, V.M. Grygorenko,
O.G. Reznikov, L.V. Chaykovs'ka*

Summary. *The paper reports findings dealing with the efficacy of, and tolerance to, the first domestic*

genetically selective non-steroid antiandrogen — Flutapharm® — applied solely and as part of combined treatment in patients with T1-4N0-1M1 prostate cancer. The drug investigated was shown to be well tolerated by patients and to cause no serious side effects requiring treatment discontinuation or application of any additional medication. Comparison with a reference drug (flucinom) did not reveal any considerable difference in terms of efficacy and tolerance. A combined HEAT scheme where Flutapharm® (250 mg three times a day) was administered in combination with sub-therapeutic doses of chlortriazinen (0.006 mg twice a day, sublingually) showed that the combined treatment was more efficient compared to monotreatment.

Key Words: prostate cancer, hormonotherapy, Flutafarm®, efficacy, tolerance.

Адреса для листування:

Клименко І.О.
04053, Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9А
Інститут урології АМН України,
відділ онкоурології