

# **Элигард: фармакокинетика, влияние на уровни тестостерона, ПСА и переносимость препарата**

## **Введение**

В течение многих лет гормональная терапия является основой лечения распространенного и метастатического рака предстательной железы (РПЖ) [1]. Она включает медикаментозную или хирургическую кастрацию (двусторонняя орхиэктомия), приводящую к снижению уровня тестостерона в целях замедления или стабилизации роста опухоли [2]. Гормональная терапия индуцирует ремиссию у 80-90% пациентов с распространенным РПЖ, что приводит к средней длительности выживаемости без прогрессирования от 12 до 33 месяцев [3]. Также это обычно приводит к снижению интенсивности боли, вызванной метастатическими поражениями [4]. Одним из методов медикаментозной кастрации является применение агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), которые снижают концентрацию тестостерона сыворотки крови до кастрационного уровня [5]. Однако адекватный показатель сывороточного тестостерона в настоящее время находится под вопросом. Установленный ранее кастрационный уровень <50 нг/дл тестостерона основывается на старых методах исследования. При помощи более современных методик было выявлено, что при двусторонней орхиэктомии достигается значительно более низкий средний уровень сывороточного тестостерона – 15 нг/дл [6]. Учитывая это, необходимо, чтобы медикаментозная кастрация приводила к таким же показателям, как и орхиэктомия.

В настоящий момент в ЕС и США доступны следующие агонисты ЛГРГ: лейпрорелин, гозерелин, бусерелин и трипторелин, выпускающиеся в виде 1-, 3- и 6-месячных депо-форм [7]. К сожалению, значительная часть пациентов не достигают должного кастрационного уровня тестостерона на фоне лечения этими агонистами ЛГРГ [8-10]. Результаты исследований свидетельствуют, что 13-34% пациентов не в состоянии достичь кастрационного уровня тестостерона

<20 нг/дл, более того, у 5-17% пациентов не удается достичь кастрационного уровня <50 нг/дл [8-11]. Кроме того, на фоне применения существующих агонистов ЛГРГ отмечаются эпизоды резкого повышения уровня тестостерона [12-14]. Реакции повышения уровня сывороточного тестостерона наблюдаются также после повторных инъекций этих агонистов ЛГРГ [12,14,15].

Изначально терапия агонистами ЛГРГ состояла из ежедневных подкожных инъекций этих препаратов, но создание депо-форм обеспечило существенный вклад в их современное использование и увеличило комплаентность пациентов при этом виде терапии [16]. В более ранних депо-формах лейпрорелина в качестве системы доставки используется система лиофилизированных микросфер [17]. Недавно была разработана новая депо-форма в виде моносферы лейпрорелина (Элигард). Эта новая форма доставки под названием Атригель высвобождает лейпрорелин в течение необходимого промежутка времени [16]. Система доставки Атригель препарата Элигард состоит из биорастворимого полимера. После смешивания с лейпрорелином препарат вводят подкожно, где формируется депо [16,18]. Основной задачей разработки этой новой формы был улучшенный фармакокинетический профиль, приводящий к более глубокому и длительному снижению уровня тестостерона у всех пациентов, с благоприятным профилем побочных эффектов и минимальной частотой эпизодов резкого повышения уровня тестостерона на протяжении терапии.

### **Фармакокинетика препарата, влияние на уровень тестостерона и простат-специфического антигена (ПСА)**

В то время как пульсирующее высвобождение природного ЛГРГ из гипоталамуса с определенной периодичностью стимулирует синтез и секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), непрерывное воздействие агонистов ЛГРГ индуцирует десенсибилизацию и угнетение гипофизарных рецепторов ЛГРГ [19]. Поэтому кратковременное использование агонистов ЛГРГ стимулирует продукцию гипофизарного ЛГ, в то время как длительное использование

приводит к угнетению гипофизарно-гонадной оси. Снижение сывороточных уровней ЛГ, в свою очередь, приводит к угнетению секреции тестостерона и соответственно роста опухоли предстательной железы. В этом и состоит суть применения агонистов ЛГРГ для замедления роста РПЖ.

В ходе нескольких клинических исследований оценивали фармакокинетику, эффективность и безопасность нового аналога ЛГРГ Элигарда при лечении распространенного РПЖ. Пациенты были включены в открытое шестимесячное клиническое исследование с применением либо Элигарда 7.5 мг каждые 28 дней [18], либо Элигарда 22.5 мг один раз в 3 мес. [16] и в 12-месячное исследование с использованием Элигарда 45 мг один раз в 6 мес. Первичным показателем эффективности было достижение концентрации общего тестостерона в пределах кастрационного уровня, который составлял <50 нг/дл для 2 последовательных анализов с разницей в 1 неделю.

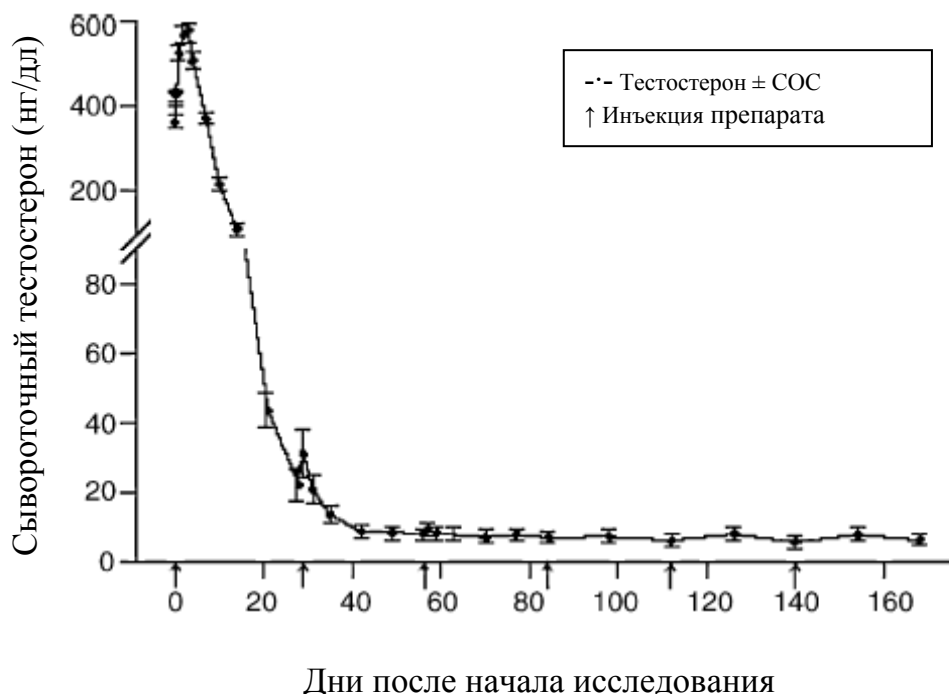
#### **Элигард 7.5 мг (депо форма для использования 1 раз в месяц)**

Сто семнадцать из 120 пациентов (97.5%) завершили 6-месячное исследование, в течение которого получали подкожную инъекцию Элигарда 7.5 мг каждые 28 дней [18].

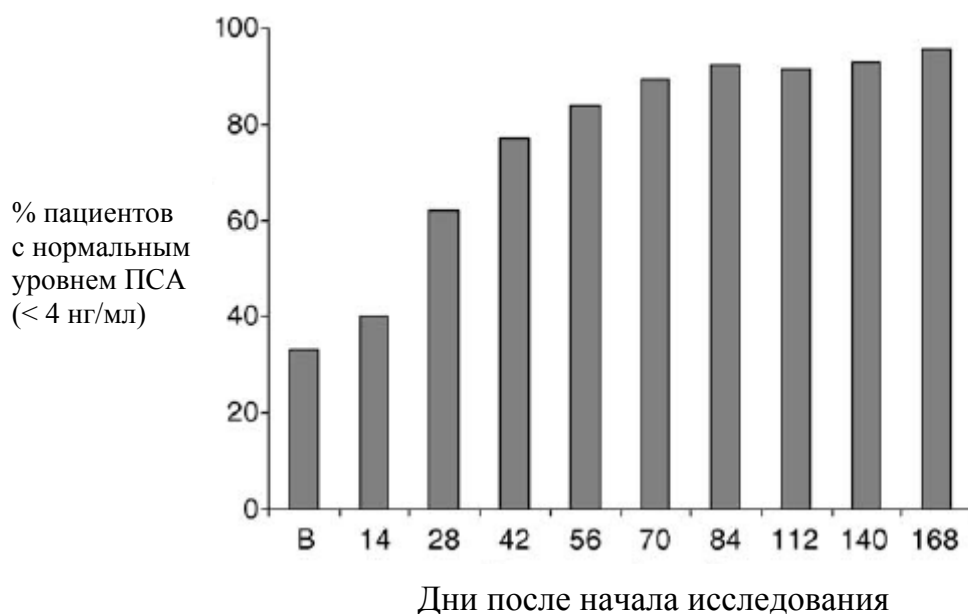
При применении Элигарда 7.5 мг максимальная плазменная концентрация ( $C_{\text{макс.}}$ ) лейпрорелина составила 26.3 нг/мл (стандартное отклонение CO – 12.6), время достижения максимальной концентрации ( $T_{\text{макс.}}$ ) составляло 4.7 ч (CO – 1.4) [18]. Одноцентровое клиническое исследование I фазы, сравнивающее Элигард 7.5 мг с микросферическим лейпрорелином 7.5 мг, выявило, что при применении микросферической формы изначально наблюдается большее высвобождение лейпрорелина по сравнению с Элигардом 7.5 мг [20]. Однако в дальнейшем Элигард 7.5 мг поддерживал более высокий уровень лейпрорелина; так, при применении Элигарда общая площадь под кривой (ППК) была в 1.9 раз больше, чем у микросферического лейпрорелина (соответственно  $479 \pm 132.6$  против  $248 \pm 65.0$  нг/мл в час,  $p < 0.01$ ). Такое

увеличение площади под кривой при применении Элигарда обеспечивает подавление тестостерона дополнительные 14 дней по сравнению с микросферической формой (49 против 35 дней) [20].

Средняя сывороточная концентрация общего тестостерона повысилась на 3-й день и впоследствии снизилась до кастрационных (<50 нг/дл) у 17.6% пациентов на 14-й день. К 28-му дню 94.1% пациентов достигли кастрационных уровней и к 42-му дню все оставшиеся пациенты достигли медикаментозной кастрации [18]. 98% пациентов имели уровень тестостерона сыворотки крови <20 нг/дл. Кастрационный уровень тестостерона поддерживался у всех пациентов, которые завершили исследование, в среднем на уровне 6.12 нг/дл (рис.1). В течение этого исследования не были отмечены эпизоды резкого повышения уровня тестостерона (определяется как однократный подъем уровня общего сывороточного тестостерона выше 50 нг/дл, полученный после того, как кастрационные уровни тестостерона были достигнуты) и ни одного эпизода повышения уровня тестостерона выше >50 нг/дл при повторных инъекциях [18].



**Рис.1.** Средние уровни сывороточного тестостерона в течение 6 мес. инъекций Элигарда 7.5 мг (инъекции на 0, 28, 56, 84, 112-й и 140-й дни) [20].



**Рис.2.** Увеличение процента пациентов с нормальными уровнями ПСА после лечения Элигардом 7.5 мг [18].

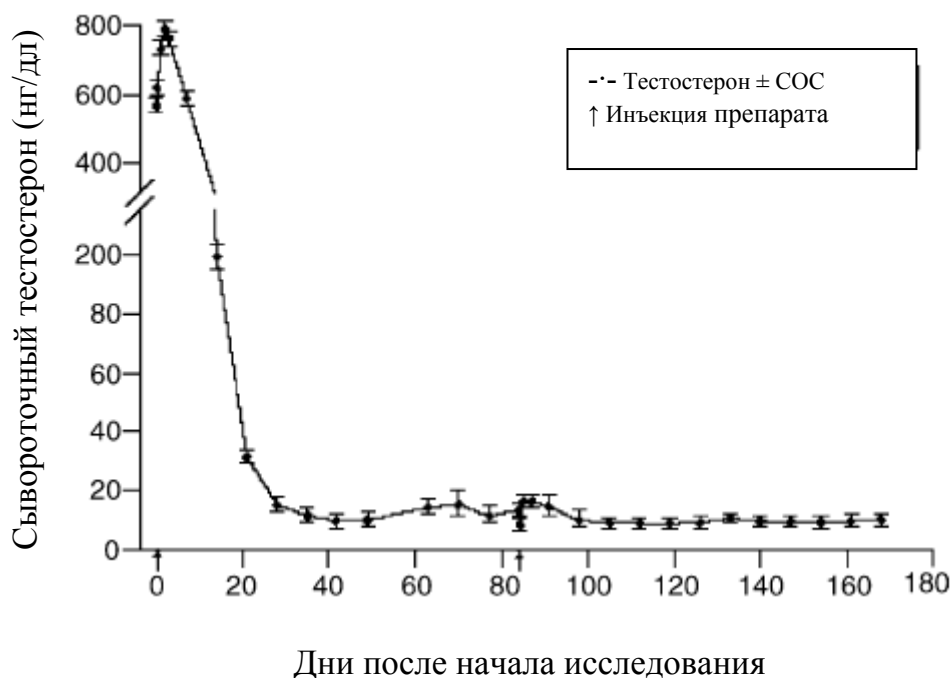
Исходный средний уровень ПСА составил 32.9 нг/мл с диапазоном 0.1-639.0 (n=118). В начале исследования только 33% пациентов имели нормальный ПСА <4 нг/мл. К концу 6-го месяца лечения количество пациентов с нормальным ПСА возросло до 96% (среднее = 3.2 нг/мл, диапазон 0.2-93.9, n=117) (рис.2) [18].

### **Элигард 22.5 мг (3-месячная депо-форма)**

Из 117 вошедших в исследование пациентов 111 (94.8%) полностью завершили 6-месячный срок, получая Элигард 22.5 мг каждые 84 дня [16].

Уровень сывороточного тестостерона резко возрастал на 2-й день, но затем уменьшался до кастрационных уровней (рис.3). К 28-му дню 98% пациентов достигали кастрационных уровней тестостерона 50 нг/дл или меньше, а 84% достигли рекомендуемого уровня <20 нг/дл. На 35-й день у всех пациентов был зафиксирован кастрационный уровень тестостерона. В конце 6-месячного периода 104 из 111 пациентов, завершивших исследование (94%), достигли уровней тестостерона ниже 20 нг/дл [16]. Не отмечалось повышение

концентрации тестостерона после повторных инъекций, также не наблюдалось клинического прогрессирования заболевания.



**Рис.3.** Средние уровни сывороточного тестостерона в течение 6 мес. инъекций Элигарда 22.5 мг (инъекции на 0-й и 84-й дни) [20].

Уровень ПСА был повышен у 73% пациентов в начале исследования, с диапазоном от 0.2 до 5270 нг/мл. Лечение Элигардом привело к снижению среднего уровня ПСА с 86.4 нг/мл до 1.7 нг/мл к 6-му месяцу, таким образом, снижение среднего уровня ПСА составило более чем 98% [16].

### **Элигард 45 мг (6-месячная депо-форма)**

Открытое многоцентровое исследование Crawford E.D. et al. (2006) включило 111 пациентов, страдающих распространенным раком предстательной железы. Всем больным назначали Элигард 45 мг 1 раз в полгода в течение 12 месяцев. Медиана уровня тестостерона через 12 месяцев лечения Элигардом 45 мг составила  $10.4 \pm 0.53$  нг/дл. Шестимесячная депо-форма препарата позволяет добиться концентрации тестостерона 50 нг/дл и менее у 99% больных. При использовании пограничного значения уровня тестостерона 20 нг/дл

кастрационные значения регистрируются у 88% больных, получавших 6-месячное депо Элигард. По истечении года терапии медиана концентрации ПСА в группе уменьшилась на 97% с  $39.8 \pm 21.5$  нг/мл до  $1.2 \pm 0.3$  нг/мл [27].

### **Безопасность и переносимость Элигарда по сравнению с другими формами депо ЛГРГ**

Не сообщалось ни об одном серьезном побочном эффекте или смерти в течение исследований препарата Элигард в различных дозировках [16,18]. Самыми частыми побочными эффектами были «приливы» и преходящий дискомфорт в месте инъекции. Ни один из пациентов не прервал исследования из-за побочных эффектов препарата [16,18].

### **Дискомфорт в месте инъекции**

Элигард применяется подкожно. Неблагоприятные эффекты в месте инъекции, связанные с применением Элигарда, были в основном кратковременными и не носили тяжелого характера. Побочные эффекты в месте инъекции отмечались приблизительно у одной трети пациентов при применении Элигарда 7.5 мг, по степени выраженности они были легкими и умеренными в 50% и 11.7% случаев соответственно, причем не наблюдалось тенденций ухудшения тяжести этих ощущений с увеличением числа последующих инъекций [18]. Только у 20-22% пациентов при инъекциях Элигарда 22.5 мг и 45 мг наблюдались побочные эффекты в месте инъекции, но они большей частью были легкими или умеренными [16,27].

### **Приливы**

Как и в случаях применения других агонистов ЛГРГ, самыми частыми побочными эффектами на фоне использования Элигарда были так называемые «приливы» [16,18]. В основном авторы сообщали о «приливах» легкой (44-57%) и средней степени тяжести (12%) при приеме различных доз Элигарда [16].

## Потенциальные преимущества терапии Элигардом

По мнению Tombal [22], традиционно принятый кастрационный уровень тестостерона  $<50$  нг/дл в настоящий момент требует пересмотра, так как эти данные были установлены на основании диагностических методик конца 60-х годов прошлого столетия, которые в настоящее время не используются [6]. Используя современные хемилюминесцентные методы, Oefelein и соавторы сообщили, что у пациентов с РПЖ, перенесших двустороннюю орхиэктомию, уровни тестостерона составляют около 15 нг/дл [6]. Хотя в настоящий момент неизвестно, связан ли более низкий уровень тестостерона с лучшей выживаемостью, косвенные признаки свидетельствуют, что лучшие средние показатели выживаемости для больных связаны с более низкими уровнями тестостерона [23]. Если брать за кастрационный уровень тестостерона показатель  $<20$  нг/дл вместо 50 нг/дл, для многих пациентов, получавших лечение традиционными препаратами агонистов ЛГРГ, данная терапия может считаться неэффективной. Значительная часть пациентов на старых депо-препаратах агонистов ЛГРГ даже не достигают уровня 50 нг/дл [8-10]. Это может иметь существенную клиническую важность, с учетом определенной корреляции между некастрационным уровнем общего тестостерона и неадекватным контролем опухоли [9]. В этом отношении важно отметить, что Элигард эффективно снижает уровень тестостерона ниже традиционного показателя 50 нг/дл практически у всех пациентов (98-100%), при том, что большинство пациентов (94-98%) даже достигают уровня 20 нг/дл или меньше. Этот уровень тестостерона сопоставим с сывороточными концентрациями, наблюдаемыми у пациентов после орхиэктомии. Эпизоды повышения уровня тестостерона после его подавления на фоне применения Элигарда наблюдались значительно реже, чем на фоне применения других агонистов ЛГРГ, в том числе других форм выпуска лейпрорелина, для которых такие реакции наблюдались в 2-13% случаев [12-14,24]. Также повышение уровня тестостерона, связанное с повторными инъекциями, наблюдались более часто с другими агонистами ЛГРГ по сравнению с любой



из форм выпуска Элигарда [12,14,15]. У 4-10% пациентов на фоне применения других агонистов ЛГРГ отмечалось повышение уровня тестостерона >50 нг/дл при повторных инъекциях [12,14]. Эти данные отличаются от таковых при применении Элигарда, который не давал подобных реакций ни в одном из проведенных исследований [16,18]. Данное увеличение доли пациентов с адекватным уровнем снижения концентрации тестостерона и отсутствие пациентов с эпизодами резкого повышения уровня тестостерона после его подавления обусловлено двойной дозой лейпрорелина, которая высвобождается на фоне всего периода применения Элигарда [20].

Данные о том, что ни один пациент не прекратил лечение Элигардом из-за побочных эффектов, контрастирует с данными относительно других агонистов ЛГРГ, где до 5% пациентов отказывались от лечения из-за неблагоприятных эффектов [15]. Таким образом, Элигард хорошо переносится при наличии легких побочных эффектов. Непрямое сравнение показывает, что распространенность самого частого побочного эффекта – «приливов» – ниже на фоне приема Элигарда, чем при использовании других форм ЛГРГ. Это имеет клиническое значение, так как считается, что «приливы» значительно влияют на качество жизни пациентов: они оказывают отрицательное действие на физический статус пациентов и приводят к ухудшению показателей шкалы качества жизни у пациентов с РПЖ [25].

Дополнительным преимуществом Элигарда перед другими агонистами ЛГРГ является подкожный путь введения. Наиболее короткая игла и наименьший объем введения минимизируют дискомфорт в месте инъекций.

## **Выводы**

В заключение следует отметить, что клинические исследования различных форм Элигарда показали, что препарат обеспечивает снижение концентрации тестостерона, эквивалентное уровню двухсторонней орхиэктомии.

Это в свою очередь обеспечивает лучшую андрогенную супрессию, чем обычно наблюдается при использовании других агонистов ЛГРГ или других депо-форм лейпрорелина. Кроме того, при применении Элигарда частота эпизодов резкого повышения концентрации тестостерона после его подавления отмечена менее чем у 1% пациентов, а уровни ПСА были снижены больше чем на 90%. Элигард хорошо переносился без серьезных побочных эффектов в течение периода изучения. Ни один пациент не прекратил исследование вследствие побочного действия препарата. Самым частым неблагоприятным эффектом были «приливы», но они наблюдались реже, чем при использовании других препаратов агонистов ЛГРГ, и в преобладающем большинстве случаев были легкой степени выраженности.

Можно заключить, что Элигард обеспечивает безопасную, хорошо переносимую и эффективную андрогенную супрессию при лечении РПЖ с четкими преимуществами перед другими агонистами ЛГРГ.

## **Литература**

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I. The effects of castration, estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1: 293-7.
2. Miyamoto H, Messing EM, Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future prospects. *The Prostate.* 2004; 9999:1-22.
3. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormone therapy for prostate cancer. *Ca Cancer J Clin* 2002; 52:154-79.
4. Sharift R, Knoll LD, Smith J, Kramolowsky E. Leuprolide acetate (30 mg depot every four months) in the treatment of advanced prostate cancer. *Urology* 1998; 51: 271-6.
5. Tolis G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F, Fazekas AT, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 1658-62.
6. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiuti D, Resnik MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56:1021-4.

7. Gommersall LM, Hayne D, Shergill IS, Arya M, Wallace DMA. Luteinising hormone releasing hormone analogues in the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:1685-92.
8. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000; 164: 726-9.
9. Kawakami J, Morales A, Kingston ON. A comprehensive evaluation in patients with cancer of the prostate on androgen suppression with LHRH agonists. *J Urol* 2002; 176:288 (abs 1135).
10. McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Champion M, et al. A phase 3: multicentre open-label randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58:756-61.
11. Esquena S, Abascal JM, Trilla E, Morote J. Failure of luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy to achieve castration. Does it exist? *Eur Urol Suppl* 2004; 3:57 (abs 218).
12. Sharifi R, Browneller B. Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced cancer. *J Urol* 2002; 168: 1001-4.
13. Khan MS, O'Brien A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuproline acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1998; 60:33-40.
14. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS, Vogelzang NJ, Crawford ED, Presti J, et al. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10,8 mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999; 83: 801-6.
15. Zinner N, Bidair M, Centeno A, Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3,6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004; 64: 1177-81.
16. Chu FM, Jayson M, Dineen MK, Perez R, Harkaway R, Tyler RC. A clinical study of 22,5 mg LA-2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:1199-203.
17. Sharifi R, Soloway M, Leuprolide study group. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. *J Urol* 1990; 143:68-71.
18. Perez-Marreno R, Chu FM, Gleason D, Loizides E, Wachs B, Tyler RC. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7,5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002; 24:1902-14.

19. Periti P, Mazzei T, Mini E. Clinical pharmacokinetics of depot leuprolelin Clin Pharmacokinet 2002;41: 485-504.
20. Perez-Marreno R, Tyler RC. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. Expert Opin Pharmacother 2004; 5: 447-57.
21. Lupron<sup>®</sup> 30,0 mg label.
22. Tombal B. Appropriate castration with luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonists: what is the optimal level of testosterone? Eur Urol Suppl 2005; 4(5):14-9.
23. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? Urology 2003; 62:207-21.
24. Fontana D, Mari M, Martinelli A, Boccafoschi C, Magno C, Turriziani M, et al. 3-month formulation of goserelin acetate (Zoladex) in advanced prostate cancer: results from an Italian open multicentre trial. Urol Int 2003; 70: 316-20.
25. Nishiyama T, Kanazawa S, Watanabe R, Terunuma M, Takahashi K. Influence of hot flashes on quality of life in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. Int J Urol 2004; 11: 35-41.
26. Sartor O. Eligard: leuprolide acetate in a novel sustained- release delivery system. Urology 2003; 61 (Suppl. A): 25-31.
27. Crawford ED, Sartor O, Chu F, et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 2006;175:533-6.