

ISSN 1726-9776 (Print)  
ISSN 1996-1812 (Online)

ТОМ 13

№

2

**ОНКОУРОЛОГИЯ**

**2017**

**Финальные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы RU-EGD-NI-001 по оценке эффективности и переносимости 6-месячной депо-формы Элигарда 45 мг у больных распространенным раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкологов**

ОНКОУРОЛОГИЯ



# Финальные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы RU-EGD-NI-001 по оценке эффективности и переносимости 6-месячной депо-формы Элигарда 45 мг у больных распространенным раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анна Сергеевна Маркова [mark-an1@ya.ru](mailto:mark-an1@ya.ru)

**Введение.** По данным клинических исследований, 6-месячная депо-форма лейпрорелина ацетата 45 мг (Элигард, Астеллас Фарма), также как и другие депо-формы (на 1 и 3 мес) этого препарата, показала свою эффективность в отношении снижения уровней простатического специфического антигена (ПСА) и тестостерона, а также хорошую переносимость у больных распространенным раком предстательной железы (РПЖ). Однако рамки клинических исследований ограничены жесткими критериями включения и исключения.

**Цель исследования,** спонсированного компанией Астеллас Фарма в России, – оценка эффективности и переносимости 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата в обширной и гетерогенной популяции пациентов, наблюдаемых в рутинной клинической практике в России.

**Материалы и методы.** Проведено неинтервенционное многоцентровое исследование (наблюдательная программа) среди больных распространенным РПЖ (стадии T3–4, N<sup>+</sup>/M<sup>+</sup> или с прогрессированием после местного лечения), которым назначали Элигард 45 мг. Наблюдение за пациентами проводили каждые 6 мес в течение 24 мес лечения. В исследовании приняли участие 53 онкоуролога из лечебных учреждений России.

**Результаты.** В исследование были включены 640 пациентов, из которых 524 соответствовали критериям включения/исключения. Средний возраст больных составил  $69,0 \pm 8,6$  года (46–96 лет). В большинстве случаев гормональная терапия Элигардом 45 мг проводилась по поводу местно-распространенного РПЖ (50 % больных), отдаленные метастазы выявлены только у 15 %, вовлечение лимфатических узлов диагностировано у 12 % пациентов. Больным первично-локализованным РПЖ (41,4 %) назначали препарат в связи с прогрессированием заболевания после местного лечения или из-за невозможности выполнения другого вида терапии. Монотерапию Элигардом 45 мг проводили в 92,75 % случаях. Только 7,25 % пациентов получили комбинированную гормональную терапию Элигардом 45 мг и бикалутамидом, флутамидом и золедроновой кислотой. Средний уровень ПСА снизился на 81,7 % (с  $38,47$  до  $7,05$  нг/мл) после 24 мес лечения, в то время как средний уровень тестостерона снизился на 88,0 % (с  $92,12$  до  $11,03$  нг/дл). Уровень тестостерона  $<50$  и  $20$  нг/дл достигнут у 97 и 88 % пациентов. Изменение среднего уровня качества жизни больных выявлено на основании данных опросника EQ-5D-5L: средняя оценка состояния здоровья согласно визуальной шкале повысилась с  $76,15 \pm 14,10$  до  $78,22 \pm 15,99$  мм. Количество нежелательных явлений терапии было низким и составило 1,41 % в общей популяции пациентов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были астения, головная боль, артериальная гипертензия, головокружение и тошнота.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что 6-месячная депо-форма лейпрорелина ацетата хорошо переносится и достоверно снижает уровни сывороточного ПСА и тестостерона в повседневной клинической практике у больных распространенным РПЖ. Эти данные сопоставимы с результатами по эффективности и переносимости в клинических испытаниях.

**Ключевые слова:** распространенный рак предстательной железы, лейпрорелина ацетат, Элигард, неинтервенционное исследование, тестостерон, простатический специфический антиген, качество жизни, агонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-79-86

**Final results of the prospective multicenter observational program RU-EGD-NI-001 for evaluation of efficacy and tolerability of the 6-month depot Eligard 45 mg in patients with advanced prostate carcinoma in routine clinical practice of uro-oncologists in the Russian Federation**

*V.B. Matveev, A.S. Markova*

*N.N. Blokhin Russian Cancer Reseach Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia*

**Introduction.** The 6-month depot formulation of leuproreline acetate 45 mg (Eligard, Astellas Pharma) was shown to reduce the levels of prostate-specific antigen (PSA) and testosterone and to be well tolerated in patients with advanced prostate cancer (PCa) in clinical trials as well as other depot formulations of leuproreline acetate (1- and 3-month). However, clinical trials are limited by strict patient inclusion and exclusion criteria.

**Objective** of this study, sponsored by Astellas Pharma Russia, was to assess whether the efficacy and tolerability of the 6-month leuprorelin depot formulation could be confirmed in a broad and heterogeneous patient population encountered in daily clinical practice in the Russian Federation.

**Materials and methods.** A non-interventional multicenter study (a observational program) was conducted in male patients with advanced PCa (T3–4, N<sup>+</sup>/M<sup>+</sup>, or with progression after local treatment) to whom Eligard 45 mg had been prescribed. Patients were followed every 6 months up to 24 months of treatment. Fifty three uro-oncologists from out-patient clinics in the Russia participated in the study.

**Results.** The study enrolled 640 patients, of which 524 met inclusion/exclusion criteria. Mean age of the patients was 69.0 ± 8.6 years old (from 46 to 96 years old). In most cases hormonal therapy with Eligard 45 mg was performed for locally advanced PCa (50 % of patients), distant metastases were detected in 15 % subjects only, nodal involvement was detected in 12 % patients. Patients with initially localized prostate cancer (41.4 %) were prescribed Eligard 45 mg because of progression of their disease after local treatment or inability to receive any other treatment. Eligard 45 mg monotherapy was used in 92.75 % cases. Only 7.25 % patients received combined hormonal therapy with Eligard 45 mg and bicalutamide, flutamide and zoledronic acid. Mean serum PSA level was reduced by 81,7 % from 38,47 ng/ml at baseline to 7.05 ng/ml after 24 months of treatment, while mean testosterone level was reduced by 88 % from 92.12 to 11.03 ng/dl. Testosterone level below 50 and 20 ng/dl was reached by 97 and 88 % of patients. There was a change in mean quality of life based on EQ-5D-5L questionnaire: mean value of health status according to visual scale increased from 76.15 ± 14.10 to 78.22 ± 15.99 mm. The number of adverse drug reactions was low and amounted to 1.41 % of all patient population. Asthenia, headache, arterial hypertension, dizziness and nausea were the most commonly reported adverse drug reactions.

**Conclusions.** These results suggest that the 6-month leuprorelin acetate depot formulations are well tolerated and reliably lower serum PSA and testosterone levels in daily clinical practice in patients with advanced PCa. These data are consistent with efficacy and tolerability results from clinical trials.

**Key words:** advanced prostate cancer, leuproreline acetate, Eligard, non-interventional study, testosterone, prostatic specific antigen, quality of life, luteinizing hormone releasing hormone agonist

**Введение**

В России рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых частых онкологических патологий у мужчин, занимая 2-е место (14,4 %) в структуре онкологической заболеваемости мужского населения после рака легкого. В 2015 г. в нашей стране были зарегистрированы 38 812 новых случаев РПЖ. С каждым годом число больных РПЖ увеличивается, прирост заболеваемости за последние 10 лет составил более 100 % [1]. Несмотря на устойчивую тенденцию к увеличению числа больных локализованными формами РПЖ, доля пациентов с III–IV стадиями заболевания продолжает оставаться высокой (44 %) [2]. Как известно, именно пациенты с распространенным РПЖ составляют целевую популяцию, которой показана андрогендепривационная терапия как в монорежиме, так и в составе мультимодального лечения. Хотя в некоторых случаях гормональная терапия (ГТ) используется у пациентов с более ранними стадиями заболевания, а также у больных с биохимическим рецидивом опухоли после перенесенной радикальной простатэктомии или лучевой терапии. Кроме того, ГТ сохраняет свою актуальность и после развития

кастрационной резистентности, действуя синергично с химиотерапией таксанами и антиандрогенами нового поколения [3].

Альтернативой двухсторонней орхэктомии, как эталону андрогендепривационной терапии, является фармакологическая кастрация. Последняя сопоставима по эффективности с хирургическим методом [4, 5]. Именно лекарственной депривации андрогенов по ряду причин отдают предпочтение большинство пациентов. Препараты для фармакологической кастрации представлены преимущественно агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), доступными в удобных для использования депо-формах разной продолжительности действия (от 1 до 6 мес). Характерная особенность применения этой группы препаратов – наличие «вспышки» уровня тестостерона, возникающей в первые дни после начала лечения и обусловленной стимулирующим действием агонистов ЛГРГ на рецепторы передней доли гипофиза, а также «микровспышек» уровня тестостерона в процессе лечения. В конечном итоге первоначальный всплеск уровня тестостерона

сменяется его выраженным снижением за счет истощения пула рецепторов гипофиза. Подавление выработки мужских половых гормонов позволяет уменьшить размеры опухоли и клинические проявления заболевания, а также замедлить его прогрессирование [3].

Кастрационный уровень тестостерона достигается у большинства пациентов в течение 2–4 нед после начала лечения агонистами ЛГРГ [6]. С 2015 г. принят новый стандарт кастрационного уровня тестостерона, который сменил действовавший в течение длительного времени стандарт <50 нг/дл, или 0,5 нг/мл, или 1,7 нмоль/л, что связано с разработкой и внедрением более чувствительных тест-систем. Согласно современным рекомендациям целевой уровень тестостерона должен быть <20 нг/дл, или 0,2 нг/мл, или 0,7 нмоль/л [3, 7]. Превышение установленной границы говорит о недостаточной эффективности проводимой ГТ, поэтому определение уровня тестостерона является обязательным как после начала, так и на протяжении курса лечения агонистами ЛГРГ.

#### Наблюдательная программа RU-EGD-NI-001

Элигард (Астеллас Фарма) — один из широко применяемых в России агонистов ЛГРГ, который представляет собой депо-форму лейпрорелина ацетата с уникальной системой доставки Атригель на основе биоразлагаемого полимерного матрикса. При подкожном введении образуется сферический имплантат, который медленно деградирует, приводя к постепенному высвобождению лейпрорелина ацетата. С 2009 г. на российском рынке доступны 3 депо-формы препарата Элигард: на 1 (7,5 мг), 3 (22,5 мг) и 6 (45 мг) мес. В клинических исследованиях всех 3 депо-форм препарата было продемонстрировано, что применение Элигарда приводит к значимому снижению уровня тестостерона и простатического специфического

антигена (ПСА) у больных РПЖ. Однако клинические исследования часто ограничены определенной категорией пациентов в связи с жесткими критериями включения и исключения [8–11].

Таким образом, настоящая наблюдательная программа была призвана подтвердить эффективность и безопасность 6-месячной депо-формы Элигарда у широкого круга больных РПЖ в рутинной клинической практике российских онкоурологов.

Наблюдательная программа, стартовавшая в 2013 г., представляет собой неинтервенционное многоцентровое исследование, основной целью которого являлась оценка изменения уровней ПСА и тестостерона на фоне лечения Элигардом 45 мг. Вторичные цели программы включали анализ частоты возникновения нежелательных реакций, оценку качества жизни больных РПЖ на фоне терапии, а также оценку их исходных характеристик и анамнеза заболевания. В исследование были набраны 640 мужчин с распространенным РПЖ (стадии T3–4, N<sup>+</sup>/M<sup>+</sup> или прогрессирование после местного лечения). В окончательный анализ результатов программы вошли только 524 пациента, так как остальные (21,7 %) были исключены из исследования в течение 24 мес по разным причинам. Все пациенты получали терапию 6-месячной депо-формой препарата Элигард 45 мг. Наблюдение за больными проводили каждые 6 мес в течение 24 мес. За это время пациент получал 4 инъекции Элигарда 45 мг. В исследовании приняли участие 53 онкоуролога из лечебных учреждений России. Согласно условиям протокола решение о назначении Элигарда 45 мг принималось врачом вне рамок исследования и до включения в него пациента, только по усмотрению врача.

#### Результаты

Средний возраст пациентов составил 69,0 ± 8,6 года (46–96 лет). Основные исходные

**Таблица 1.** Исходные характеристики больных раком предстательной железы (n = 524), включенных в исследование (по протоколу RU-EGD-NI-001) в зависимости от возраста, уровней простатического специфического антигена и тестостерона

**Table 1.** Baseline data on patients with prostate cancer (n = 524) included in the study (RU-EGD-NI-001 protocol) in respect to age, prostate-specific antigen and testosterone levels

| Показатель<br>Characteristic   | Среднее значение (минимум, максимум)<br>Mean value (minimum, maximum) | Медиана (Q25–75)<br>Median (Q25–75) |
|--|---|-------------------------------------|
| Возраст, лет<br>Age, years   | 69 (46–96)  | 68 (63–75)                          |
| Исходный уровень простатического специфического антигена, нг/мл (n = 494)<br>Baseline prostate-specific antigen level, ng/ml (n = 494) | 38,47 (0–2152)  | 8,6 (2,5–24,0)                      |
| Исходный уровень тестостерона, нг/дл (n = 146)<br>Baseline testosterone level, ng/dl (n = 146)   | 92,12 (0,08–925,00)   | 16,34 (5,75–42,60)                  |

**Таблица 2.** Исходные характеристики больных раком предстательной железы (n = 524), включенных в исследование (по протоколу RU-EGD-NI-001) в зависимости от классификации TNM и предшествующего лечения

**Table 2.** Baseline data on patients with prostate cancer (n = 524) included in the study (RU-EGD-NI-001 protocol) in respect to the TNM classification and previous treatment

| Показатель<br>Characteristic                        | n          | %          |
|---|------------|------------|
| <b>Классификация TNM</b><br>TNM classification      |            |            |
| Категория T:<br>T category:                         |            |            |
| T0  | 1          | 0,19       |
| T1  | 36         | 6,87       |
| T2  | 180        | 34,35      |
| T3  | 261        | 49,81      |
| T4  | 23         | 4,39       |
| Tx  | 2          | 0,38       |
| Нет данных<br>No data                               | 21         | 4,01       |
| Категория N:<br>N category:                         |            |            |
| N0  | 241        | 45,99      |
| N1  | 63         | 12,02      |
| Nx  | 199        | 37,98      |
| Нет данных<br>No data                               | 21         | 4,01       |
| Категория M:<br>M category:                         |            |            |
| M0  | 361        | 68,89      |
| M1  | 79         | 15,08      |
| Mx  | 63         | 12,02      |
| Нет данных<br>No data                               | 21         | 4,01       |
| <b>Всего</b><br>Total                               | <b>524</b> | <b>100</b> |
| <b>Предшествующее лечение</b><br>Previous treatment |            |            |
| Радикальная простатэктомия<br>Radical prostatectomy | 98         | 18,70      |
| Лучевая терапия<br>Beam therapy                     | 51         | 9,73       |
| Гормональная терапия*<br>Hormonal therapy*          | 350        | 66,80      |
| Нет данных<br>No data                               | 25         | 4,77       |
| <b>Всего</b><br>Total                               | <b>524</b> | <b>100</b> |

\*Включая гормональную терапию в комбинации с локальным лечением.

\*Including hormonal therapy in combination with local treatment.

характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1, 2. Биопсию предстательной железы в целях верификации диагноза проводили

**Таблица 3.** Структура назначений сопутствующей терапии

**Table 3.** Structure of prescribed concomitant therapy

| Препарат<br>Drug   | n         | %          |
|--|-----------|------------|
| Бикалутамид<br>Bicalutamide  | 5         | 13,16      |
| Бикалутамид, золедроновая кислота<br>Bicalutamide, zoledronic acid | 1         | 2,63       |
| Золедроновая кислота<br>Zoledronic acid                            | 6         | 15,79      |
| Золедроновая кислота, флутамид<br>Zoledronic acid, flutamide       | 1         | 2,63       |
| Флутамид<br>Flutamide  | 6         | 15,79      |
| Нет данных<br>No data  | 19        | 50,0       |
| <b>Всего</b><br>Total  | <b>38</b> | <b>100</b> |

у 503 (96 %) из 524 больных. Преобладали (31,9 %) умеренно-дифференцированные опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7. Сумма баллов по шкале Глисона  $\geq 8$  определялась у 136 (26,0 %) из 524 пациентов. На момент включения в наблюдательную программу средний уровень ПСА составил 38,47 нг/мл, средний уровень тестостерона – 92,12 нг/дл. Измерение уровня тестостерона перед началом терапии выполняли только у 146 (27,9 %) из 524 больных. В большинстве (50 %) случаев ГТ Элигардом 45 мг проводили по поводу местно-распространенного РПЖ, отдаленные метастазы выявлены только у 15 %, вовлечение лимфатических узлов диагностировано у 12 % пациентов. Больным превично-локализованным РПЖ (41,4 %) назначали Элигард 45 мг в связи с прогрессированием заболевания после местного лечения или из-за невозможности выполнения другого вида терапии. В рамках программы большинство (92,75 %) пациентов получали монотерапию Элигардом 45 мг, и только 38 (7,25 %) из 524 пациентов – комбинированное лечение. Сочетанно назначали бикалутамид, флутамид и золедроновую кислоту (табл. 3).

Согласно данным анализа структуры предшествующего лечения 350 пациентов использовали другие виды ГТ до включения в наблюдательную программу, из них 126 больных получали только ГТ, 224 – ГТ в комбинации с локальным лечением. В большинстве случаев проводили кастрационную терапию аналогами ЛГРГ (табл. 4). В 14,86 % случаев использовали монотерапию стероидными и несте-

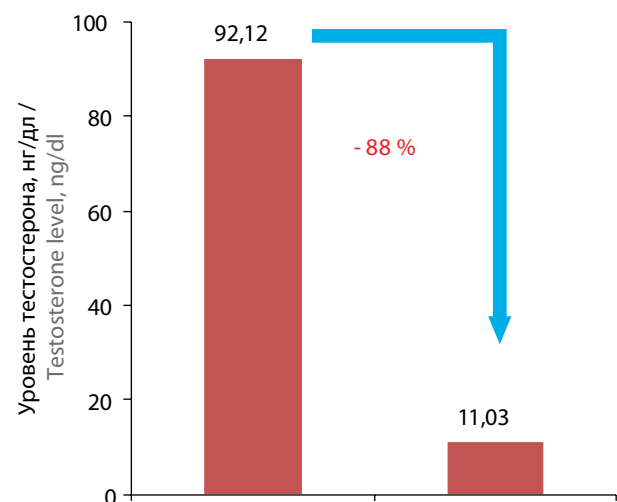
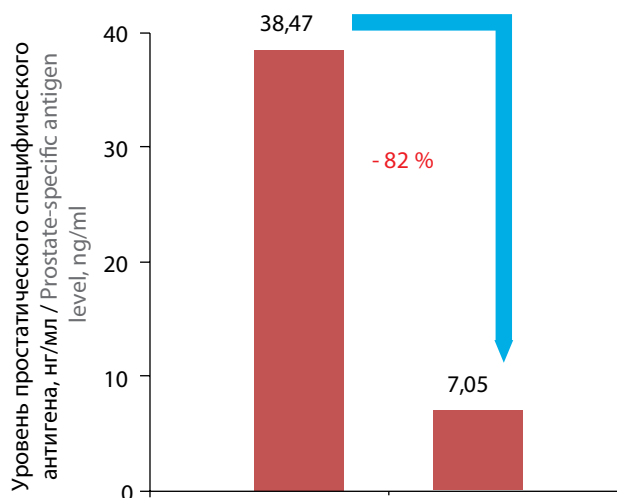
**Таблица 4.** Структура предшествующего назначения гормональной терапии

**Table 4.** Structure of previous prescribed hormonal therapy

| Предшествующая терапия<br>Previous therapy  | n          | %          |
|---|------------|------------|
| Кастрационная терапия<br>Castration therapy   | 298        | 85,14      |
| Золадекс<br>Zoladex   | 114        | 32,57      |
| Элигард (всего)<br>Eligard (total)  | 102        | 29,14      |
| Элигард 7,5 мг<br>Eligard 7.5 mg  | 39         | 11,14      |
| Элигард 22,5 мг<br>Eligard 22.5 mg  | 60         | 17,14      |
| Элигард (дозировка неизвестна)<br>Eligard (unknown dose)  | 3          | 0,86       |
| Бусерелин<br>Buserelin  | 39         | 11,14      |
| Диферелин<br>Diphereline  | 36         | 10,29      |
| Люкрин депо<br>Lucrin depot   | 3          | 0,86       |
| Фирмагон<br>Firmagon  | 4          | 1,14       |
| Последовательное использование аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона*<br>Subsequent use of analogues of luteinizing hormone-releasing hormone* | 14         | 4,76       |
| Максимальная андрогенная блокада*<br>Maximum androgen blockade*   | 28         | 9,50       |
| Монотерапия антиандрогенами<br>Antiandrogen monotherapy   | 52         | 14,86      |
| <b>Всего</b><br><i>Total</i>  | <b>350</b> | <b>100</b> |

\*Среди получавших кастрационную терапию.  
\*Among patients receiving castration therapy.

роидными антиандрогенами. Максимальную андрогенную блокаду назначали примерно 1 из 10 больных. Переход к другому аналогу ЛГРГ проводили только у 4,76 % пациентов, получавших кастрационную терапию. Предшествующее лечение Элигардом (преимущественно 3-месячной депо-формой препарата) выполняли в 29,14 % случаев.



Динамика изменения уровней простатического специфического антигена и тестостерона через 24 мес лечения Элигардом 45 мг  
Dynamics of prostate-specific antigen and testosterone levels after 24 months of Eligard 45 mg treatment

Через 24 мес терапии Элигардом 45 мг средний уровень ПСА снизился на 81,7 % (с 38,47 до 7,05 нг/мл) ( $n = 496$ ). Только у 27,9 % пациентов, включенных в исследование, проводилось определение уровня тестостерона в сыворотке крови в начале исследования, что позволило оценить его динамику. Среди этих пациентов средний уровень тестостерона снизился на 88,0 % (с 92,12 до 11,03 нг/дл) через 24 мес лечения (см. рисунок). Уровень тестостерона  $<50$  и  $<20$  нг/дл (1,7 и 0,7 нмоль/л) достигнут у 97,0 и 88,0 % пациентов соответственно (табл. 5).

Оценку качества жизни пациентов ( $n = 261$ ) в процессе лечения Элигардом 45 мг проводили по данным опросника EQ-5D-5L. На момент включения в программу среднее значение индекса качества жизни составило  $0,86 \pm 0,15$  балла (состояние полного здоровья принято за 1), среднее значение

**Таблица 5.** Частота достижения уровня тестостерона <50 и <20 нг/дл через 24 мес лечения Элигардом 45 мг

**Table 5.** Rate of achievement of <50 and <20 ng/dl testosterone levels 24 months after Eligard 45 mg treatment

| Показатель<br>Characteristic  | Показатель достигнут<br>(да/нет)<br>Value reached (yes/no) | n          | %          |
|---|--|------------|------------|
| Уровень тестостерона <50 нг/дл (1,7 нмоль/л)<br>Testosterone level <50 ng/dl (1.7 nmol/l) | Да<br>Yes  | 141        | 96,58      |
|   | Нет<br>No  | 5          | 3,42       |
| Уровень тестостерона <20 нг/дл (0,7 нмоль/л)<br>Testosterone level <20 ng/dl (0.7 nmol/l) | Да<br>Yes  | 128        | 87,67      |
|   | Нет<br>No  | 18         | 12,33      |
| <i>Всего</i><br><i>Total</i>  |  | <i>146</i> | <i>100</i> |

оценки состояния здоровья по визуальной шкале –  $76,15 \pm 14,10$  мм (0 – самое плохое, 100 – самое хорошее состояние здоровья). Через 24 мес лечения среднее значение индекса качества жизни существенно не изменилось ( $0,86 \pm 0,19$  балла), в то время как среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной шкале повысилось до  $78,22 \pm 15,99$  мм. Перед началом лечения из 261 пациента у 107 (41,0 %) имелись проблемы с подвижностью, у 80 (30,7 %) – с самообслуживанием, у 112 (42,9 %) – трудности в повседневной деятельности, у 142 (54,4 %) – боль/дискомфорт, у 131 (50,2 %) – тревога/депрессия. Через 24 мес лечения доля пациентов, имеющих проблемы с подвижностью, составила 41,8 % (109/261), с самообслуживанием – 34,5 % (90/261), в повседневной деятельности – 43,3 % (113/261), боль/дискомфорт – 44,4 % (116/261), тревогу/депрессию – 36,4 % (95/261).

Доля нежелательных явлений терапии была низкой и составила 1,41 % в общей популяции пациентов. Встречались такие нежелательные явления, как астения, головная боль, артериальная гипертензия, головокружение и тошнота. Однако следует отметить, что регистрация побочных эффектов в рамках данной наблюдательной программы проводилась методом спонтанного репортирования только на плановых визитах больных, что может объяснить низкую частоту выявления нежелательных явлений у пациентов. По данным международных клинических исследований с применением препарата Элигард, самыми распространенными побочными эффектами являлись: «приливы», недомогание, тошнота, слабость и местное раздражение в месте введения препарата. Слабые или умеренные «приливы» наблюдались приблизительно у 58 % пациентов [8–11].

### Обсуждение

Оценка результатов лечения в рамках неинтервенционного обсервационного исследования представляет особый интерес, так как в условиях ежедневной клинической практики можно наблюдать истинно гетерогенную популяцию пациентов и реальную картину лечебного процесса, на который оказывают влияние человеческий и социальные факторы, обычно не учитываемые при проведении рандомизированных клинических исследований. Данная программа имеет ограничения, характерные для неконтролируемого наблюдательного исследования. Но безусловным ее достоинством является наличие большой выборки, которая обеспечивает хорошую репрезентативность больных распространенным РПЖ и позволяет дать дополнительную объективную информацию о специфике лечения в рутинной клинической практике.

Так, данные по исходному уровню тестостерона имеются только у трети больных, что говорит об ориентации врачей в большей степени на уровень ПСА, чем тестостерона при проведении ГТ. Вопреки клиническим рекомендациям в ежедневной клинической практике определение уровня тестостерона чаще всего выполняется при росте уровня ПСА на фоне кастрационной терапии или при возобновлении ГТ.

Анализ структуры предшествующей ГТ показывает, что в большинстве случаев проводится монотерапия агонистами и реже (1,14 %) антагонистом ЛГРГ дегареликсом. Максимальная андрогенная блокада применялась только у 28 (9,5 %) больных. Редко производится замена одного препарата для фармакологической кастрации на его аналог (4,76 %). Около 15,0 % пациентов получают монотерапию антиандрогенами в рутинной клинической практике, несмотря

на более низкую эффективность по сравнению с кастрацией [12].

Предшествующее лечение Элигардом проводилось в 29,14 % случаев, причем 3-месячные депо-формы препарата применялись чаще чем 1-месячные, что демонстрирует востребованность депо-форм агонистов ЛГРГ более продолжительного действия. Как показано в работе F. Montorsi и соавт. (2014), проанализировавших данные опроса 402 больных РПЖ относительно длительности приема депо-форм агонистов ЛГРГ, большей популярностью пользуются депо-формы аналогов ЛГРГ длительностью 3 и 6 мес по сравнению с ежемесячными инъекциями [13].

Врачи также больше доверяют эффективности депо-форм продолжительного действия. Так, в наблюдательной программе по оценке эффективности и безопасности 6-месячной депо-формы Элигарда 45 мг у больных распространенным РПЖ в Германии длительный период действия считался главным аргументом для практикующих врачей. Результаты снижения уровней ПСА и тестостерона в немецком исследовании схожи с полученными в России. По данным U.W. Tunn и соавт. (2011), средний уровень ПСА снизился на 94 % (с 11,6 до 0,7 нг/мл), а тестостерона — на 89 % (с 89 до 10 нг/дл) через 6 мес после введения Элигарда 45 мг [14].

Следует отметить, что на всем протяжении периода лечения, который составил 24 мес (что является немалым сроком для больных распространенным РПЖ, имеющих симптомы заболевания) в целом удалось сохранить физическое и моральное состояние пациентов на том же уровне, что и на момент включения в программу. Тенденция к незначительному ухудшению показателей объясняется ожидаемым прогрессированием РПЖ в течение длительного периода наблюдения.

### Заключение

Таким образом, полученные данные сопоставимы с результатами по эффективности и переносимости в клинических испытаниях [8–11] и других опубликованных наблюдательных программах [13, 15]. Результаты этого исследования демонстрируют хорошую переносимость и эффективность 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата в отношении снижения уровней ПСА и тестостерона в сыворотке крови у больных РПЖ в рутинной клинической практике. Анализ параметров качества жизни с использованием опросника EQ-5D-5L показал, что терапия Элигардом 45 мг ассоциирована с улучшением качества жизни больных распространенным РПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
3. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU). 2017. 146 p.
4. Hedlund P.O., Damber J.E., Hagerman I. et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(3):220–9. DOI: 10.1080/00365590801943274. PMID: 18432528.
5. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566–77. PMID: 10744594.
6. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x. PMID: 19035858.
7. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU). 2015. 137 p.
8. Perez-Marreno R., Chu F.M., Gleason D. et al. 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(11):1902–14. PMID: 12501882.
9. Perez-Marreno R., Tyler R.C. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):447–57. DOI: 10.1517/14656566.5.2.447. PMID: 14996640.
10. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. 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(3):1199–203. DOI: 10.1097/01.ju.0000023895.95963.1b. PMID: 12187267.
11. Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175(2):533–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00161-8. PMID: 16406989.
12. Kunath F., Grobe H.R., Rücker G. et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD009266.



- DOI: 10.1002/14651858.CD009266.pub2. PMID: 24979481.
13. Montorsi F., Tomlinson P. Which luteinising hormone-releasing hormone agonist injection schedule do men with prostate cancer prefer? Results of a European patient survey. *Eur Urol* 2015;67(1):177–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.055. PMID: 25220374.
14. Tunn U.W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology* 2011;11:15. DOI: 10.1186/1471-2490-11-15. PMID: 21801354. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2490/11/15>.
15. Braeckman J., Michiels D. Efficacy and tolerability of 1- and 3-month leuprorelin acetate depot formulations (Eligard®/Depo-Eligard®) for advanced prostate cancer in daily practice: a Belgian prospective non-interventional study. *Arch Med Sci* 2014;10(3):477–83. DOI: 10.5114/aoms.2014.43743. PMID: 25097577.

ОНКОУРОЛОГИЯ 2'2017 ТОМ 13, стр. 79-86 тираж 2000 экз.

Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт».

