

МИШУГИН С. В., ГРИЦКЕВИЧ А. А., КОСОВ А. А., РУСАКОВ И. Г.
MISHUGIN S. V., GITZKEVICH A. A., KOSOV A. A., RUSAKOV I. G.

Влияние различных режимов гормональной терапии рака предстательной железы на метаболический синдром и сексуальную функцию

Influence of Different Regimens of Prostate Cancer Androgen Deprivation on Metabolic Syndrome and Sexual Dysfunction

Цитирование: Mishugin S. V., Gitzkevich A. A., Kosov A. A., Rusakov I. G. Influence of Different Regimens of Prostate Cancer Androgen Deprivation on Metabolic Syndrome and Sexual Dysfunction. *Malignant Tumours* 2015; 4: 48–51

DOI: 10.18027/2224–5057–2015–4–48–51

Андрогенная депривационная терапия по сей день остается золотым стандартом лечения больных с распространенными формами рака предстательной железы. Важными аспектами гормональной терапии, помимо подавления роста опухолевых клеток, является негативное влияние на сексуальную функцию пациентов, а также высокий риск развития метаболических осложнений. В наше проспективное исследование было включено 56 больных раком предстательной железы с сохранившейся сексуальной функцией, которым назначалась Андрогенная депривационная терапия в разных режимах. Целью исследования было оценить выраженность метаболических осложнений и время до возвращения сексуальной функции на фоне адекватного подавления тестостерона при постоянной терапии аналогами ЛГРГ, интермиттирующей терапии и последовательным назначением аналогов ЛГРГ и бикалутамида.

Summary

Androgen deprivation remains a golden standard therapy in advance Prostate cancer. Besides adequate suppression of the tumor growth, ADT causes temporary or even permanent sexual dysfunction along with the high risk of metabolic complications. In our prospective study we have included 56 patients with advanced forms of prostate cancer and remained sexual activity whom were subjects to different regimens of ADT. The primary goal of our study was evaluation of the degree of metabolic complications and time to regain sexual activity using continuous and intermittent GnRH analogues therapy and sequential therapy with GnRH analogues and bicalutamide.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак предстательной железы, андрогенная депривация, аналоги ЛГРГ, бикалутамида, метаболический синдром, сексуальная дисфункция

KEY WORDS

prostate cancer, androgen deprivation, GnRH analogues, bicalutamide, metabolic syndrome, sexual dysfunction

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мишугин Сергей Владимирович – к. м. н., заведующий отделением онкоурологии ГКБ № 57, Москва

Грицкевич Александр Анатольевич – к. м. н., старший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского, Москва, e-mail: grekaa@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Mishugin Sergey Vladimirovich – MD, PhD, chief of the department of oncological urology, Moscow City Hospital 57, Moscow, Russian Federation

Gritzkevich Aleksandr Anatol'evich – MD, PhD, department of urology, Moscow Institute of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation, e-mail: grekaa@mail.ru

Косов Антон Александрович – врач-онкоуролог, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина, Москва, e-mail: drkosov@gmail.com

Русаков Игорь Георгиевич – д.м.н., профессор, в.н.с. МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва, e-mail: igorrusakov@mail.ru

Kosov Anton Aleksandrovich – MD, department of oncological urology, Moscow Research Institute of Urology named after N. A. Lopatkin, Moscow, e-mail: drkosov@gmail.com

Rusakov Igor' Georgievich – MD, PhD, DSc, professor, department of oncological urology, Moscow Research Institute of Oncology named after P. A. Gertzen, Moscow, e-mail: igorrusakov@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) у значительного числа пациентов не влияет на ожидаемую продолжительность жизни. Относительная суммарная пятилетняя выживаемость для мужчин с диагнозом РПЖ на всех стадиях составляет 98,8% [1]. С улучшением раково-специфичной выживаемости у больных РПЖ внимание к нежелательным явлениям терапии становится особенно важным.

Андрогенная депривация уже более 70 лет является важным компонентом лечения больных с местнораспространёнными и метастатическими формами РПЖ и может быть достигнута путем хирургической (двусторонняя орхиэктомия) или медикаментозной кастрации.

Аналоги ЛГРГ в комбинации с лучевой терапией улучшают беспрогрессирующую и общую выживаемость при местнораспространённых и локализованных формах РПЖ различной степени риска [2, 3]. Андрогенная депривация также снижает степень болевого синдрома в костях, когда используется в паллиативном лечении при метастатических формах РПЖ [4].

Независимо от показания к применению, кастрационная терапия приводит к значительному снижению циркулирующего тестостерона, в результате чего вызывает ряд сопутствующих изменений – нарушение нормального соотношения мышечной и жировой массы, липидного состава и чувствительности к инсулину, что приводит к возникновению метаболического синдрома. Кастрационная терапия также ассоциирована с риском возникновения диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

Поскольку РПЖ – это заболевание, в основном, пожилых мужчин, примерно половина больных к моменту установления диагноза уже имеют сексуальную дисфункцию в той или иной степени, однако для значительной части мужчин сохранение сексуальной активности является очень важным. Тестостерон необходим для нормальной вирилизации мужчин. Низкий уровень тестостерона ассоциирован со снижением либидо и низким уровнем энергии. Снижение уровня тестостерона оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни мужчин [5].

В проспективном исследовании мы попытались оценить роль различных режимов гормональной терапии РПЖ в возникновении и степени выраженности метаболического синдрома и влияние на сексуальную активность.

В исследование было включено 56 больных РПЖ с сохранившейся сексуальной активностью. Критериями включения в исследование были: верифицированный местнораспространенный или метастатический рак предстательной железы, возраст до 65 лет, максимальное количество костных аксиальных метастазов до 5 и максимальный показатель Глисона 7. В исследование не включали пациентов при наличии висцеральных метастазов, аппендикулярных костных метастазов и с числом аксиальных костных метастазов больше 5.

Больные получали гормональную терапию в трех разных режимах. В первой группе 22 пациента получали агонисты ЛГРГ (Бусерелин в пролонгированной форме выпуска, 1 раз в 28 дней) в постоянном режиме. Пациенты второй группы – 18 мужчин получали препарат в интермиттирующем режиме. Перед назначением агониста ЛГРГ для профилактики так называемого «синдрома вспышки» всем больным назначался антиандроген (Бикана 50 мг в сутки) перорально в течение 14 дней.

Интермиттирующая терапия представляла собой проведение индукционного курса андрогенной депривации на протяжении 6 месяцев и последующую отмену терапии при условии достижения уровня ПСА ниже 1 нг/мл. Лечение возобновлялось при достижении уровня ПСА выше 5 нг/мл. После достижения концентрации ПСА до вышеуказанных значений начинался второй курс гормонотерапии, который длился ещё 6 месяцев. К концу второго цикла также оценивался уровень ПСА в крови и решали вопрос о возможности следующего перерыва в проведении терапии.

Одним из преимуществ режима интермиттирующей гормональной терапии перед постоянной считается сохранение возможности сексуальной активности пациента в период отмены андрогенной депривации. Однако наблюдение за нашими пациентами показало, что у подавляющего большинства из них после проведения медикаментозной кастрационной терапии в течение 6 месяцев или больше возврата к потенции не произошло. Очевидно, развиваются необратимые изменения, препятствующие возврату эрекции на фоне длительного лечения агонистами ЛГРГ – подавление лютинизирующего гормона, атрофия клеток Лейдига и, даже при последующей отмене терапии, уровень тестостерона не возвращается к исход-

ным показателям. Данное обстоятельство заставило нас изменить режим гормональной терапии.

В третьей группе 16 больных получали последовательную терапию аналогом ЛГРГ в том же режиме – Бусерелин (пролонгированная форма выпуска) 1 раз в 28 дней на протяжении 3 месяцев с последующим назначением антиандрогенов – бикалутамид 150 мг в сутки (БИКАНА® ООО «НАТИВА») также в течение 3 месяцев, то есть индукционная терапия проводилась так же в течение 6-ти месяцев, но последовательно двумя препаратами с разным механизмом действия. Возвращение к сексуальной активности у этих пациентов происходило уже через 2–3 недели после завершения действия Бусерелина, а уровень тестостерона возвращался к исходным значениям в течение месяца от этого момента. Изучение динамики тестостерона после 6-месячной и ещё более длительной терапии показало значительно более замедленный его рост.

Бикалутамид связывается с андрогенными рецепторами на поверхности клеток предстательной железы, тем самым подавляя активизирующее действие андрогенов на внутриклеточный сигнальный каскад, и предотвращает экспрессию генов. Результаты двух крупных мультицентровых исследований, в которых монотерапия бикалутамидом в высоких дозах (150 мг/день) сравнивалась с хирургической и медикаментозной кастрацией, показали, что после медианы наблюдения 6–8 лет монотерапия бикалутамидом имела эффективность, равную кастрации, однако, качество жизни больных на терапии антиандрогеном в отношении сексуальной активности было значительно выше [6].

Для определения степени выраженности метаболического синдрома больным назначалось комплексное обследование до начала лечения и спустя 12 месяцев после назначения гормональной терапии. Диагноз метаболический синдром ставился на основании американских рекомендаций (Adult Treatment Panel – III), при наличии 3 из 5 нижеперечисленных критериев: уровень глюкозы крови $>6,1$ ммоль/л, уровень триглицеридов крови $\geq 1,69$ ммоль/л, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $<1,03$ ммоль/л, уровень артериального давления $\geq 130/85$ и объем талии больше 102 см.

Сексуальную функцию мы оценивали по результатам заполнения пациентами опросника для больных раком предстательной железы (FACT-P).

Наряду с этим каждый месяц больным производилось измерение уровня ПСА, а также, основываясь на рекомендациях европейского общества урологов, больным, получающим гормональное лечение, проводилось измерение уровня тестостерона первый раз через месяц после начала терапии, и в дальнейшем через 6 месяцев и/или с каждым повышением уровня ПСА.

После проведенного анализа мы получили следующие результаты: спустя 12 месяцев после начала терапии у больных из первой группы, получавших аналоги ЛГРГ в постоянном режиме, у 19 больных отмечалось повышение уровня холестерина в среднем на 10,5%, а также незначительное повышение уровня триглицеридов и ЛПВП. Интересно отметить, что уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) остался неизменным. Данный факт свидетельствует о влиянии гормональной терапии на липидный состав крови. Также у 16 из 22 больных было отмечено повышение массы тела в среднем на 2%, преимущественно за счет увеличения жировой массы. В нашем исследовании мы не проводили измерение уровня инсулина, однако в ряде зарубежных работ было показано, что изменение массы тела, а также замещение мышечной ткани жировой в результате значительного снижения уровня тестостерона, приводит к возрастанию резистентности к инсулину, а это в свою очередь может приводить к диабету и развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что развитие метаболических явлений связано с андрогенной депривацией.

Уровень глюкозы крови в среднем повысился у 14 пациентов в среднем на 0,27–0,83 ммоль/л, при этом только 4 пациента превысили диагностический порог в 6,1 ммоль/л. Таким образом, учитывая также остальные критерии, такие как уровень артериального давления и объем талии, в группе постоянной терапии ЛГРГ у 8 пациентов был диагностирован метаболический синдром.

В группе интермиттирующей терапии также было отмечено повышение уровня холестерина у 12 больных в среднем на 7,5%, однако повышение ЛПВЛ, триглицеридов было незначительное, также как и уровня ЛПНП. Повышение массы тела наблюдалось только у 7 больных, в среднем на 1–2%. Однако с уверенностью можно сказать, что больные на интермиттирующей терапии имели меньшие клинические и лабораторные изменения, связанные с гормональным лечением. Уровень глюкозы крови повысился у 6 пациентов в среднем на 0,27–0,83 ммоль/л, однако не один больной не превысил порог в 6,1 ммоль/л, и метаболический синдром, учитывая другие диагностические критерии, был установлен у 3 пациентов.

В группе так называемой последовательной терапии, где трехмесячная терапия агонистами ЛГРГ чередовалась с назначением бикалутамида в монорежиме, у больных также отмечалось изменение липидного состава крови. В среднем, повышение уровня холестерина было отмечено у 9 больных на 10%, также отмечалось значительное повышение уровня триглицеридов и ЛПВП. Уровень ЛПНП, также как и в предыдущих двух группах, оставался неизменным. У 7 больных отмечалось повышение массы тела, в среднем на 2–3%, также как и в группе постоянной тера-

пии агонистами ЛГРГ, за счет увеличения жировой массы. Уровень глюкозы крови повышался у 10 больных, в среднем на 0,27–0,83 ммоль/л, из них у 5 больных определялось превышение диагностического порога в 6,1 ммоль/л. Таким образом, учитывая артериальную гипертензию 2–3 степени у 6 больных, а также другие диагностические критерии, диагноз метаболический синдром был поставлен 7 больным.

Подводя итоги, мы можем утверждать, что интермиттирующий режим гормональной терапии является наиболее оптимальным с точки зрения развития метаболического синдрома в сравнении с постоянной гормональной депривацией. Также важно отметить, что сопроводительная терапия, а также периодическое комплексное обследование больных, являются важной составляющей частью ведения этих больных. Терапия статинами, модификация диеты, физическая активность являются необходимыми лечебно-профилактическими мероприятиями предупреждения и лечения метаболического синдрома на фоне андрогенной депривации.

Сексуальную функцию больных мы оценивали после 6 месяцев терапии на основании переведенного международного опросника для больных раком предстательной железы FACT-P.

По результатам опросника ни один больной на постоянной терапии аналогами ЛГРГ после шести месяцев терапии не вернулся к сексуальной активности, однако почти все больные из группы интермиттирующей терапии с последовательным назначением Бусерелина в пролонги-

рованной форме выпуска и Биканы смогли возобновить сексуальную жизнь уже через 15–20 недель от начала индукционного или последующего курса. Некоторым больным сразу же после окончания действия Бусерелина был рекомендован приём ингибиторов 5-дифосфэстеразы в обычном режиме, что ускоряло процесс восстановления сексуальной активности и оказывалось особенно полезным у тех пациентов, которые использовали эти препараты до начала лечения РПЖ.

Подводя итоги, можем сказать, что идеальным подходом к гормональному лечению РПЖ является поиск баланса между эффективностью терапии, качеством жизни больного и тяжестью сопутствующих нежелательных явлений. Индивидуальный подход к выбору режима должен быть осуществлён на основе учета большого количества критериев, учитывающих степень распространения и злокачественности опухолевого процесса, физического и эмоционального настроения пациента и механизма действия используемых лекарственных препаратов с обязательным учетом возможных осложнений.

Одним из вариантов гормональной терапии больных с местнораспространёнными и метастатическими формами рака предстательной железы с удовлетворительными и промежуточными факторами прогноза может быть проведение интермиттирующего лечения с последовательным применением кастрационной терапии и высоких доз антиандрогенов.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER): Stat Fact Sheets: Prostate Cancer 2008.
2. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295.
3. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A and Kantoff PW: 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821.
4. Walsh PC: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997; 158: 1623.
5. F. J. Fowler Jr., M. M. Collins., E. W. Corkery, D. B. Elliot, and M. J. Barry, "The impact of Androgen Deprivation on Quality of Life after radical Prostatectomy for prostate carcinoma" *Cancer*, vol. 95, no.2, pp. 287–295, 2002.
6. Peter Iversen, Chris J Tyrrell, Amir V Kaisary et al. "Bicalutamide Monotherapy Compared with Castration in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced prostate Cancer: 6.3 years of Followup" *The Journal of Urology* 2000 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67032-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67032-2).