

Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев^{1, 2}, К.М. Нюшко³, П.С. Козлова⁴, А.Д. Каприн¹, О.А. Маилян⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1;

⁵кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Кирилл Михайлович Нюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Улучшение методов диагностики и широкое внедрение в ряде клиник обязательного обследования с определением уровня простатического специфического антигена (ПСА) привели к увеличению числа выявленных случаев локализованных и местно-распространенных форм рака предстательной железы, а также к расширению показаний к применению радикальных методов терапии. Тем не менее биохимический рецидив после проведенного хирургического или лучевого лечения развивается у 30–50 % больных в зависимости от группы риска заболевания. Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы является, как правило, следствием прогрессирования заболевания после проведенных методов радикального лечения на фоне длительной андроген-депривационной терапии, которое проявляется непрерывным повышением уровня ПСА при кастрационных значениях тестостерона и отсутствием отдаленных метастазов по результатам комплексного радиологического обследования. В ряде крупных клинических исследований продемонстрировано, что для увеличения показателей выживаемости данного контингента больных и предотвращения развития отдаленных метастазов критическое значение имеют проведение регулярного обследования и контроль времени удвоения уровня ПСА — основного прогностического фактора, ассоциированного с неблагоприятным исходом заболевания. В настоящей статье приведен обзор данных литературы, освещающий проблемы диагностики и лечения больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы на основании результатов крупных рандомизированных исследований, продемонстрировавших увеличение общей продолжительности жизни данной когорты больных при проведении терапии новым классом препаратов — суперселективных антагонистов андрогенового рецептора.

Ключевые слова: неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, селективный блокатор андрогеновых рецепторов, комбинированная терапия, даролутамид

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Козлова П.С. и др. Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2020;16(3):190–7.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-190-197



Current opportunities of therapy for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer

B. Ya. Alekseev^{1, 2}, K. M. Nushko³, P. S. Kozlova⁴, A. D. Kaprin¹, O. I. Mailyan⁵

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴Lomonosov Moscow State University; Build. 1, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia;

⁵Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Prostate cancer is one of the most common urological malignancies. Improved diagnostic methods and widespread implementation of mandatory prostate specific antigen (PSA) testing in a number of clinics have led to an increase in the number of timely diagnosed cases of localized and locally advanced prostate cancer, as well as to the expansion of indications for radical therapies. Nevertheless, 30 % to 50 % of patients (depending on their risk) develop biochemical relapse after surgery or radiotherapy. Non-metastatic castration-resistant prostate cancer

is usually a result of disease progression after radical treatment and long-term androgen-deprivation therapy, which manifests by constant increase in the PSA level along with castrate level of testosterone and no distant metastases according to the results of comprehensive radiological examination. A number of large clinical studies have demonstrated that regular examinations and control of PSA doubling time (main prognostic factor associated with poor disease outcome) are crucial to increase survival and prevent the development of distant metastases.

This paper aims to provide an overview of existing literature on the problems associated with diagnosis and treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer. We have analyzed large randomized studies that demonstrated an increase in the overall survival of patients receiving selective androgen receptor antagonists.

Key words: non-metastatic castration-resistant prostate cancer, selective androgen receptor antagonist, combination therapy, darolutamide

For citation: Alekseev B. Ya., Nushko K. M., Kozlova P. S. et al. Current opportunities of therapy for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):190–7. (In Russ.).

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по числу выявленных злокачественных опухолей у мужчин и 5-е место среди причин смерти во всем мире. По оценкам GLOBOCAN, в 2018 г. в мире было зарегистрировано 1 276 106 новых случаев РПЖ, причем в развитых странах отмечена более высокая распространенность данного заболевания [1].

Под метастатическим кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ) подразумевают прогрессирующее заболевание, несмотря на проводимую андроген-депривационную терапию, которое может проявляться непрерывным повышением уровня простатического специфического антигена (ПСА), или радиологическим прогрессирующим ранее диагностированным метастатическим процессом (согласно критериям RECIST), или появлением новых метастазов, а также любой комбинацией вышеперечисленных признаков. Кроме этого, в настоящее время признано целесообразным выделять когорту больных с наличием неметастатического КРРПЖ, при котором данные о наличии отдаленных метастазов по результатам выполненного радиологического обследования (компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости, магнитно-резонансной томографии органов малого таза, остеосцинтиграфии) отсутствуют, но определяется рост уровня ПСА на фоне продолжающейся кастрационной терапии. Такие пациенты находятся в группе высокого риска реализации отдаленных метастазов и специфической для заболевания смертности [2, 3].

В настоящее время андроген-депривационная терапия остается стандартом лечения пациентов с наличием первично выявленных отдаленных метастазов, а также с прогрессирующим заболеванием и рецидивами после первичного лечения [4]. Тем не менее у большинства больных, получающих андроген-депривационную терапию, наблюдаются дальнейшее прогрессирующее заболевание и развитие КРРПЖ. Как правило, у большинства пациентов на этапе развития резистентного к кастрационной терапии заболевания оно является генерализованным, с наличием отдаленных метастазов. Тем не менее значительная доля пациентов, получивших радикальное лечение по поводу первично выявленного локализо-

ванного и местно-распространенного РПЖ, в случае обнаружения рецидива могут длительно получать гормональную терапию без реализации метастатической фазы заболевания. Развитие КРРПЖ у таких больных может изначально проявляться стойким повышением уровня ПСА на фоне кастрационных значений тестостерона (<50 нг/дл), но при этом данные о наличии метастатических очагов по результатам комплексного радиологического обследования отсутствуют. Такое течение заболевания классифицируют как неметастатический КРРПЖ [3]. Ключевой целью лечения данной когорты пациентов является увеличение времени до реализации отдаленных метастазов, а также повышение показателей общей выживаемости, поскольку, как продемонстрировано в ряде клинических исследований, метастатическое поражение костей или внутренних органов напрямую связано со специфической для заболевания смертностью [5]. На основании результатов крупных рандомизированных исследований четко установлена необходимость раннего выявления и стратификации когорты больных с развившимся неметастатическим КРРПЖ с учетом времени удвоения уровня ПСА — основного показателя, ассоциированного с прогнозом заболевания и риском реализации отдаленных метастазов. Продemonстрировано, что время удвоения уровня ПСА <10 мес ассоциировано с неблагоприятным исходом, риском прогрессирования заболевания, появлением отдаленных метастазов. Именно данная группа больных нуждается в проведении дополнительных методов терапии, направленных на увеличение безметастатической и общей выживаемости [6–12].

В настоящее время дополнительно к стандартной андроген-депривационной терапии в клиническую практику вошли новые ингибиторы андрогенных рецепторов, которые по результатам международных клинических исследований рекомендованы для лечения неметастатического КРРПЖ: апалутамид, энзалутамид и даролутамид.

Суперселективные ингибиторы андрогенных рецепторов апалутамид и энзалутамид одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения неметастатического КРРПЖ на основании результатов

многоцентровых рандомизированных клинических исследований III фазы, продемонстрировавших значительное увеличение выживаемости до реализации отдаленных метастазов (безметастатической выживаемости) при проведении терапии данными препаратами в комбинации со стандартной кастрационной терапией по сравнению с плацебо. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PROSPER 1401 пациент с неметастатическим КРПЖ случайно распределен в группы энзалутамида и плацебо в соотношении 2:1 в комбинации со стандартной андроген-депривационной терапией. По состоянию на 28 июня 2017 г. в общей сложности 219 (23 %) из 933 пациентов в группе энзалутамида имели метастазы или умерли по сравнению с 228 (49 %) из 468 больных в группе плацебо. Медиана выживаемости без метастазов составила 36,6 мес в группе энзалутамида против 14,7 мес в группе плацебо (отношение рисков (ОР) для метастазирования или смерти 0,29; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,35; $p < 0,001$). Время до первого применения последующей противоопухолевой терапии было больше при лечении энзалутамидом, чем при плацебо (39,6 мес против 17,7 мес; ОР 0,21; $p < 0,001$); такая терапия применялась у 15 и 48 % пациентов соответственно. Время до повышения уровня ПСА составило 37,2 и 3,9 мес (ОР 0,07; $p < 0,001$); прогрессирование имели 22 и 69 % пациентов соответственно. При первом промежуточном анализе общей выживаемости 103 (11 %) пациента группы энзалутамида и 62 (13 %) больных группы плацебо умерли. Нежелательные явления III степени и выше имели место у 31 % пациентов, получавших энзалутамид, по сравнению с 23 % пациентов, получавших плацебо [6].

По результатам двойного слепого рандомизированного исследования III фазы SPARTAN препарат апалутамид значительно увеличил выживаемость без метастазов у пациентов с неметастатическим КРПЖ. Всего в исследование были включены 1207 больных: 807 — в группу апалутамида и 401 — в группу плацебо. Средний возраст больных составил 74 (48–97) года, медиана времени с момента установления клинического диагноза РПЖ — 7,9 года. Из факторов стратификации у 71,3 % больных определялось время удвоения уровня ПСА ≤ 6 мес, 10,0 % пациентов получали терапию остеомодифицирующими препаратами и 83,6 % не имели метастазов в лимфатических узлах. Большинство больных (73,1 %) ранее получали терапию антиандрогенами I-го поколения (флутамид или бикалутамид). На момент прекращения терапии после достижения медианы наблюдения 20,3 мес 60,9 % пациентов в группе апалутамида по сравнению с 29,9 % пациентов в группе плацебо все еще получали назначенное им лечение. Терапия апалутамидом достоверно и статистически значительно увеличила медиану времени без прогрессирования

и реализации отдаленных метастазов по сравнению с плацебо: 40,5 мес против 16,2 мес (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,23–0,35; $p < 0,001$). При более позднем анализе результатов исследования SPARTAN также продемонстрировано значимое повышение общей выживаемости: медиана общей выживаемости месяца в группе апалутамида составила 73,9 мес, в группе плацебо — 59,9 мес (ОР смерти 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,96; $p = 0,0161$). Токсичность терапии с применением нового класса препаратов по результатам рандомизированных исследований SPARTAN и PROSPER была минимальной [7, 8, 13].

Несмотря на то что вышеупомянутые препараты активно начали применять в клинической практике с высокой эффективностью и минимальной токсичностью, актуальным оставался вопрос о медикаментозной терапии с модифицированным уровнем безопасности и токсичности, а также о снижении риска возникновения межлекарственных взаимодействий.

Даролутамид (ODM-201)* — новый нестероидный ингибитор андрогенных рецепторов, блокирующий рост опухолевых клеток предстательной железы за счет высокоаффинного связывания с андрогенными рецепторами и ингибирования ядерной транслокации. Химическая структура даролутамида обеспечивает меньшее и менее тяжелое токсическое действие, чем апалутамид и энзалутамид, из-за низкого проникновения через гематоэнцефалический барьер [9–11] и низкого сродства связывания с рецепторами γ -аминомасляной кислоты типа A, как показали результаты доклинических исследований [12]. Для оценки безопасности и эффективности при клинической разработке даролутамида были проведены несколько крупных клинических исследований у пациентов с метастатическим КРПЖ. Первоначальное изучение даролутамида включало 2 исследования ранней фазы, в которых оценивали безопасность и предварительную эффективность препарата у больных КРПЖ с наличием отдаленных метастазов. В открытом исследовании ARADES, проведенном в 23 больницах Европы и США с постоянным долгосрочным наблюдением, оценивали безопасность, фармакокинетику и активность ODM-201 у испытуемых с метастатическим КРПЖ. Во время данного этапа (компонент I фазы) назначали лекарственное средство с эскалацией дозы, начиная с 200 до 1800 мг ежедневно; первичной конечной точкой являлись безопасность и переносимость. Далее случайным образом (компонент II фазы) были распределены различные дозы даролутамида (200, 400, 1400 мг ежедневно) в целях расчета дозировки препарата, при которой наблюдается снижение уровня ПСА на 50 % и более. В исследование были включены 24 пациента, ни у одного из них не достигнута максимально переносимая доза, а также отсутствовали побочные эффекты III–IV степеней тяжести, связанные с лекарственным препаратом. У 21 пациента имелись

*Препарат не зарегистрирован на территории России.

данные об уровне ПСА, у 17 (81 %) из них продемонстрирован ответ на проводимую терапию. В компонент II фазы ARADES были включены 110 пациентов, снижение уровня ПСА ≥ 50 % достигнуто в 29, 33 и 33 % случаев в группах 200, 400 и 1400 мг соответственно. Лечение переносилось удовлетворительно, наиболее частыми нежелательными явлениями были усталость (12 %), приливы жара (5 %) и анорексия (4 %).

Пациенты получали препарат перорально в капсулах по 100 мг, в связи с чем испытуемые, которым были назначены высокие дозы, вынуждены принимать несколько капсул в день. Для решения данной проблемы разработаны таблетки по 300 мг, которые испытывали в исследовании ARAFOR [14].

При проведении многоцентрового исследования ARAFOR (I фаза) были поставлены 2 основные задачи: сравнение фармакокинетики таблеток 300 мг и капсул 100 мг, а также оценка безопасности и противоопухолевой активности даролутамида в дозе 600 мг 2 раза в сутки у 30 пациентов, получавших химиотерапию по поводу метастатического КРППЖ. В этом исследовании продемонстрирована связь абсорбции даролутамида с приемом пищи: наблюдалось удвоение площади под кривой C_{\max} после употребления жирной пищи по сравнению с таковой при употреблении однократной дозы 600 мг натощак. Снижение уровня ПСА ≥ 50 % в течение 12 нед при терапии даролутамидом отмечено у 83 % (25 из 30) больных, а медиана временного промежутка без отрицательной динамики по уровню ПСА и рентгенологических признаков прогрессирования заболевания составила 54 и 66 нед соответственно. Несмотря на то что нежелательные явления были зарегистрированы у 73 % пациентов (у 91 % больных I–II степени тяжести), только 20 % из них были ассоциированы с применением терапии исследуемым препаратом, что продемонстрировало хорошую переносимость даролутамида. Наиболее часто были зарегистрированы побочные эффекты I степени тяжести, такие как усталость, анорексия, головная боль, боль в животе, шум в ушах и солнечный дерматит, тем не менее ни один пациент не прекратил терапию из-за побочных эффектов [15].

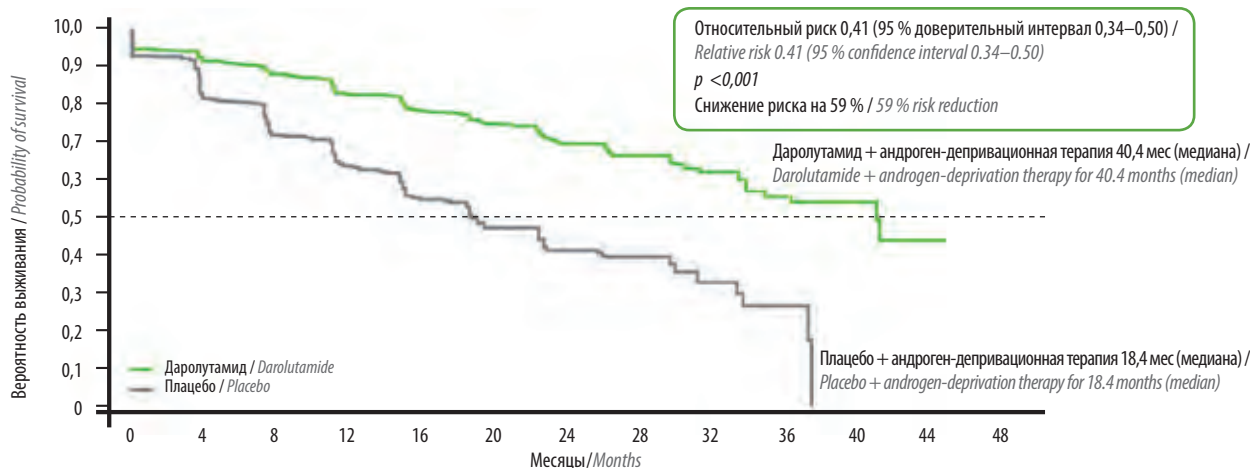
Дальнейший анализ испытаний ARADES и ARAFOR с длительным последующим наблюдением не продемонстрировал новых признаков токсичности, также подтверждена устойчивая эффективность даролутамида при лечении метастатического КРППЖ. На основании этих результатов даролутамид в суточной дозе 600 мг (2 таблетки по 300 мг), назначаемый 2 раза в день во время еды, был выбран схемой терапии для последующего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, оценивающего даролутамид при лечении метастатического КРППЖ высокого (с временем удвоения уровня ПСА < 10 мес) риска (ARAMIS) [16].

В исследовании ARAMIS, которое проводилось с 2014 по 2018 г., приняли участие 409 клиник в 36 странах. Всего в данное многоцентровое рандомизированное

исследование III фазы были включены 1509 пациентов: 955 испытуемых получали даролутамид, 554 — плацебо. Демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы. При анализе результатов исследования в сентябре 2018 г. медиана времени наблюдения за больными составила 17,9 мес. На тот момент средняя продолжительность периода лечения составила 14,8 мес в группе даролутамида и 11,0 мес в группе плацебо. Среди испытуемых 64 % больных в группе даролутамида и 36 % пациентов в группе плацебо все еще получали назначенный режим терапии. Первичный анализ выживаемости был проведен после появления метастазов или наступления смерти у 437 пациентов. Медиана выживаемости без метастазов составила 40,4 мес в группе даролутамида по сравнению с 18,4 мес в группе плацебо (ОР для метастазирования или смерти в группе даролутамида 0,41; 95 % ДИ 0,34–0,50; $p < 0,001$) (рис. 1).

На 2-м этапе исследования даролутамид также показал большую эффективность, чем плацебо, по всем заданным параметрам. На момент промежуточного анализа показателей общей выживаемости даролутамид ассоциировался с более низким риском смерти, чем плацебо (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,50–0,99; $p = 0,045$). При проведении финального анализа исследования ARAMIS было установлено статистически достоверное увеличение показателей общей выживаемости. Препарат даролутамид уменьшал риск наступления летального исхода на 31 % (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,88; $p = 0,003$) (рис. 2).

Временной промежуток без болевого синдрома был больше в группе даролутамида, чем в группе плацебо (медиана 40,3 мес против 25,4 мес; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53–0,79; $p < 0,001$). Время до начала цитотоксической химиотерапии и время до первого симптоматического скелетного осложнения также были больше в когорте больных, получавших даролутамид. После прогрессирования заболевания 29,5 % пациентов группы даролутамида и 36,7 % больных группы плацебо имели возможность в дальнейшем получить стандартную терапию по поводу метастатического КРППЖ. Препаратами выбора были доцетаксел, абиратерона ацетат и энзалутамид. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 36,8 мес в группе даролутамида и 14,8 мес в группе плацебо (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,32–0,45; $p < 0,001$). Медиана времени до повышения уровня ПСА — 33,2 и 7,3 мес соответственно (ОР 0,13; 95 % ДИ 0,11–0,16; $p < 0,001$). Качество жизни пациентов в группах значимо не различалось. В целом нежелательные явления были зарегистрированы у 83,2 % пациентов группы даролутамида и у 76,9 % пациентов группы плацебо. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 24,8 и 20,0 % пациентов соответственно. Процент больных, прекративших назначенный режим лечения из-за нежелательных явлений, был одинаковым в обеих группах



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Даролутамид / Darolutamide | 955 | 817 | 675 | 506 | 377 | 262 | 189 | 116 | 68 | 37 | 18 | 2 | 0 |
| Плацебо / Placebo | 554 | 368 | 275 | 180 | 117 | 75 | 50 | 0 | 12 | 4 | 0 | 0 | 0 |

Рис. 1. Показатель медианы выживаемости без метастазирования в исследовании ARAMIS

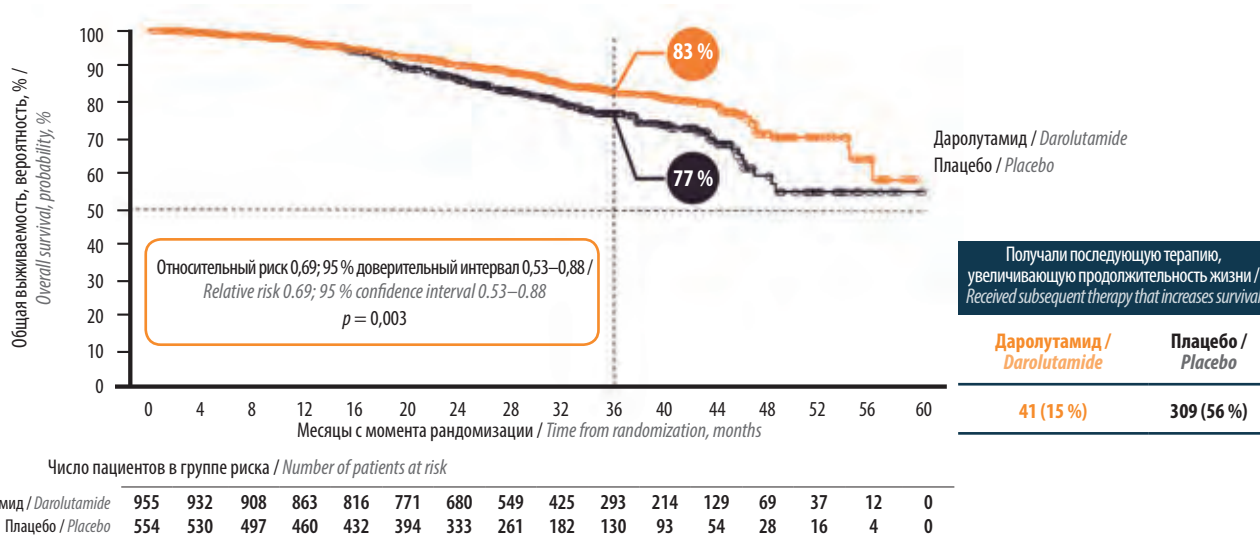
Fig. 1. Median metastasis-free survival in the ARAMIS study

(8,9 % в группе даролутамида и 8,7 % в группе плацебо). Частота судорожных припадков составила 0,2 % в обеих группах, частота других нежелательных явлений, включая гипертензию, сыпь, головокружение и когнитивные расстройства, также значительно не различалась (см. таблицу) [17].

В настоящее время продолжается рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ARASENS III фазы, целью которого является изучение эффективности комбинации даролутамида со стандартной андроген-депривационной терапией и доцетакселом у пациентов с метастатическим КРРПЖ. В нем принимают участие

1300 пациентов, рандомизированных в соотношении 1:1 на терапию доцетакселом в комбинации с андроген-депривационной терапией и даролутамидом в дозе 600 мг/сут, а также на кастрационную терапию аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона в комбинации с доцетакселом и плацебо. Первые результаты ожидаются в июне 2021 г. [18].

Еще одним важным фактором для выбора лекарственного препарата у больных неметастатическим и метастатическим КРРПЖ с учетом возраста пациентов и наличия сопутствующей патологии, особенно в случае проведения комбинированной терапии в рамках современных рекомендаций, считается риск



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|
| Даролутамид / Darolutamide | 955 | 932 | 908 | 863 | 816 | 771 | 680 | 549 | 425 | 293 | 214 | 129 | 69 | 37 | 12 | 0 |
| Плацебо / Placebo | 554 | 530 | 497 | 460 | 432 | 394 | 333 | 261 | 182 | 130 | 93 | 54 | 28 | 16 | 4 | 0 |

Рис. 2. Показатель общей выживаемости в исследовании ARAMIS

Fig. 2. Overall survival in the ARAMIS study

Анализ зарегистрированных нежелательных явлений в исследовании ARAMIS
Analysis of reported adverse events in the ARAMIS study

| Нежелательное явление Adverse event | | Любая степень тяжести, % Any grade, % | III–IV степени тяжести, % Grade III–IV, % |
|---|---|---|--|
| | | Даролутамид (n = 954) / Darolutamide (n = 954) Плацебо (n = 554) / Placebo (n = 554) | |
| Кожные Skin | Сыпь (первичный анализ) Rash (preliminary analysis) | 2,9 0,9 | 0,1 0 |
| | Сыпь (финальный анализ) Rash (final analysis) | 3,1 1,1 | 0,2 0,2 |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal tract | Диарея Diarrhea | 6,9 5,6 | 0 0,2 |
| | Тошнота Nausea | 5,0 5,8 | 0,2 0 |
| | Переломы (первичный анализ) Fractures (preliminary analysis) | 4,2 3,6 | 0,9 0,9 |
| Скелетные Skeleton | Переломы (финальный анализ) Fractures (final analysis) | 5,5 3,6 | 1,0 0,9 |
| | Боль в спине Back pain | 8,8 9,2 | 0,4 0,2 |
| | Артралгия Arthralgia | 8,1 9,2 | 0,3 0,4 |
| | Боль в конечностях Pain in the extremities | 5,8 3,2 | 0 0,2 |
| | Гипотиреозидизм Hypothyroidism | 0,2 0 | 0 0 |
| | Снижение массы тела Weight loss | 4,2 2,5 | 0 0 |
| Эндокринные Endocrine system | Приливы жара Hot flashes | 6,0 4,5 | 0 0 |
| | Гипертензия Hypertension | 7,8 6,5 | 3,5 2,3 |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы Cardiovascular system | Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease | 4,0 2,7 | 2,0 0,4 |
| | Сердечная недостаточность Heart failure | 1,9 0,9 | 0,4 0 |

развития нежелательных явлений в результате межлекарственных взаимодействий. Энзалутамид и апалутамид были идентифицированы как субстраты, индукторы и/или ингибиторы метаболизирующих ферментов и ингибиторы или индукторы транспортеров лекарственных средств [19–22]. С учетом того что большинство лекарственных средств метаболизируется по крайней мере одним ферментом из группы цитохрома P-450 [23], энзалутамид и апалутамид обладают высоким потенциалом для возникновения межлекарственных взаимодействий с целым рядом лекарственных средств, которые обычно используются больными РПЖ с учетом их возраста и сопутствующей патологии, например с препаратами, влияющими на желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему, и с обезболивающими средствами [24, 25]. С учетом данного факта FDA в рекомендациях по применению энзалутамида и апалутамида предлагает избегать использования таких комбинаций и предупреждает о потенциальном снижении эффективности

терапии [26, 27]. Результаты доклинических испытаний продемонстрировали благоприятный профиль межлекарственных взаимодействий даролутамида: применение препарата ассоциировано с крайне незначительной индукцией CYP3A4 без клинически значимых эффектов, также отмечено отсутствие значимого влияния на фармакокинетику других препаратов, наиболее часто используемых для лечения коморбидных состояний. Единственным заметным взаимодействием оказалась повышенная экспрессия розувастатина [28].

Анализ III фазы исследования ARAMIS показал, что практически все больные неметастатическим КРРПЖ, получавшие андроген-депривационную терапию ингибиторами андрогенных рецепторов, имели сопутствующие заболевания, требующие применения дополнительных лекарственных препаратов. Индивидуальные данные пациентов в ARAMIS указывали на то, что многие больные получали множество лекарственных средств. В данной возрастной категории (средний возраст 74 года) наиболее распространенными

сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, а также ожирение, гиперлипидемия, остеоартроз и сахарный диабет. В соответствии с сопутствующими заболеваниями наиболее часто назначаемыми препаратами были комбинации, действующие на сердечно-сосудистую систему, а также сохранялась необходимость в адекватной анальгезирующей, гастропротекторной, анксиолитической, церебропротективной терапии. Данный фармакокинетический анализ показал, что эти препараты не оказывали существенного влияния на фармакокинетику даролутамида [29]. Как и в ранних исследованиях, было признано значимым влияние даролутамида на экспрессию розувастатина [28], тем не менее, четкой причинно-следственной связи возникновения такого взаимодействия установить не удалось. Частота возникновения нежелательных явлений и их интенсивность не была значительно увеличена вследствие межлекарственных взаимодействий, так как аналогичные побочные эффекты были зарегистрированы при применении даролутамида и плацебо. Поскольку группы больных в протоколе ARAMIS были четко сбалансированы по сопутствующим вариантам терапии с применением других лекарственных средств [17], частота специфических нежелательных явлений, таких как ортостатический коллапс, слабость, гипертония и нежелательные явления, связанные с центральной нервной системой, о которых ранее сообщалось при применении энзалутамида и апалутамида, по сравнению с плацебо в исследованиях III

фазы (PROSPER и SPARTAN соответственно) значимо не различалась [6, 30]. Данный анализ идентификации потенциальных межлекарственных взаимодействий не является исчерпывающим, так как эти процессы могут возникать с препаратами, которые до настоящего времени не использовались в доклинических исследованиях и исследованиях I фазы. Кроме этого, нельзя исключать специфичные взаимодействия для отдельных препаратов в пределах класса лекарств. Следовательно, безопасность назначения ингибиторов андрогенных рецепторов в условиях полипрагмазии требует дополнительного рассмотрения лечащим врачом [29].

Таким образом, результаты крупных исследований, в том числе у больных нематастатическим КРПЖ продемонстрировали, что даролутамид значительно повышает общую выживаемость по сравнению с плацебо при применении в комбинации с кастрационной терапией, снижает риск прогрессирования заболевания и вероятность реализации отдаленных метастазов. При длительном наблюдении профиль безопасности даролутамида считается благоприятным и соответствует результатам ранее проведенных клинических испытаний. По данным фармакокинетического анализа вероятность возникновения межлекарственных взаимодействий с наиболее часто используемыми для терапии коморбидных состояний препаратами ниже, чем у энзалутамида и апалутамида, что говорит в пользу широкого применения даролутамида в онкологической практике при лечении нематастатического КРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019;10(2):63–89. DOI: 10.14740/wjon1191.
2. Hotte S.J., Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010;17(Suppl 2):S72–9. DOI: 10.3747/co.v17i0.718.
3. Anantharaman A., Small E.J. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(7):625–33. DOI: 10.1080/14737140.2017.1333903.
4. Mostaghel E.A., Page S.T., Lin D.W. et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67(10):5033–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3332.
5. Halabi S., Kelly W.K., Ma H. et al. Metaanalysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1652–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7270.
6. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
7. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307.
8. Small E., Saad F., Chowdhury S., Hadaschik B.A. SPARTAN, a phase 3 double-blind, randomized study of apalutamide (APA) vs placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Genitourinary Cancers Symposium*, 2018. Abstract No. 161.
9. Sandmann S., Trummel D., Seidel D. et al. Higher blood-brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. Presented at the ASCO Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, February 14–16, 2019. Abstract.
10. Zurth C., Sandmann S., Trummel D. et al. Blood-brain barrier penetration of [14C]darolutamide compared with [14C]enzalutamide in rats using whole body autoradiography. *J Clin Oncol* 2018;36:Suppl 6S:345. Abstract.
11. Moilanen A.M., Riikonen R., Oksala R. et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015;5:12007. DOI: 10.1038/srep12007.
12. Moilanen A.M., Riikonen R., Oksala R. et al. ODM-201 – new generation androgen receptor inhibitor with excellent antiandrogenic and antitumor activity in nonclinical models of CRPC. *Eur J Cancer* 2013;49:Suppl 2:S685. Abstract.
13. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S. et al. Managing nonmetastatic castration-

- resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2019;75(2):285–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.07.035.
14. Fizazi K., Massard C., Bono P. et al. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):975–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70240-2.
 15. Massard C., Penttinen H.M., Vjaters E. et al. Pharmacokinetics, antitumor activity, and safety of ODM-201 in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label phase 1 study. *Eur Urol* 2016;69:834–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.046.
 16. Shore N.D., Tammela T.L., Massard C. et al. Safety and antitumor activity of ODM-201 (BAY-1841788) in chemotherapy-naïve and CYP17 inhibitor-naïve patients: follow-up from the ARADES and ARAFOR trials. *Eur Urol Focus* 2018;4:547–53. DOI: 10.1016/j.euf.2017.01.015.
 17. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.
 18. ODM-201 in Addition to Standard ADT and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer (ARASENS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799602>.
 19. European Medicines Agency. Xtandi CHMP assessment report. 2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002639/WC500144998.pdf. Accessed 01.10.2018.
 20. European Medicines Agency. Erleada CHMP assessment report. 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed 01.10.2018.
 21. US Center for Drug Evaluation and Research. NDA/BLA clinical pharmacology and biopharmaceutics review NDA 203415 Xtandi (enzalutamide). 2012. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s00ClinPharmR.pdf. Accessed 26.09.2018.
 22. US Center for Drug Evaluation and Research. NDA/BLA multi-disciplinary review and evaluation NDA 210951 Erleada (apalutamide). 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed 26.09.2018.
 23. Del Re M., Fogli S., Derosa L. et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treat Rev* 2017;55:71–82. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.03.001.
 24. Benoist G.E., van Oort I.M., Smeenk S. et al. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: mind the gap. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(1):122–9. DOI: 10.1111/bcp.13425.
 25. Benoist G.E., van Oort I.M., Burger D.M. et al. The combination of enzalutamide and opioids: a painful pitfall? *Eur Urol* 2019;75(2):351–2. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.011.
 26. Astellas Pharma US Inc. Xtandi (enzalutamide) US prescribing information. 2018. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfadaocs/label/2018/203415s014lbl.pdf>. Accessed 11.06.2019.
 27. Janssen Ortho LLC. Erleada (apalutamide) US prescribing information. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210951s000lbl.pdf. Accessed 22.07.2019.
 28. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Nubeqa (darolutamide) US prescribing information. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212099Orig1s000lbl.pdf. Accessed 31.07.2019.
 29. Zurth C., Graudenz K., Denner K. et al. Drug-drug interaction (DDI) of darolutamide with cytochrome P-450 (CYP) and P-glycoprotein (P-gp) substrates: results from clinical and *in vitro* studies. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl 7S; abstr 297):297. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.297.
 30. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования;

К.М. Нюшко: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

П.С. Козлова: написание текста рукописи;

О.А. Маилян: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: developing the research design;

K.M. Nushko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

P.S. Kozlova: article writing;

O.I. Mailyan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

К.М. Нюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

О.А. Маилян / O.I. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.08.2020. **Принята к публикации:** 28.09.2020.

Article submitted: 29.08.2020. **Accepted for publication:** 28.09.2020.