

Е.А. Ушкалова¹, С.К. Зырянов^{1,2}, И.А. Гопащенко¹

Ингибиторы андрогенных рецепторов второго поколения в терапии неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы: роль профиля безопасности и влияния на качество жизни

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
²ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ»

В статье обсуждается роль ингибиторов андрогенных рецепторов (ИАР) 2 поколения в лечении неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (нмКРРПЖ). Исследования III фазы PROSPER (энзалутамид), SPARTAN (апалутамид) и ARAMIS (даролутамид) показали, что эти препараты при применении в комбинации с андрогенной депривационной терапией (АДТ) позволяют существенно по сравнению с плацебо улучшить выживаемость без метастазов и общую выживаемость пациентов с нмКРРПЖ. При выборе конкретного препарата данной группы важную роль играет профиль его безопасности, включая потенциал лекарственных взаимодействий, и влияние на качество жизни пациента. С этой точки зрения даролутамид имеет ряд преимуществ перед апалутамидом и энзалутамидом. Частота центральных (когнитивных, психических, судорожных) и других нежелательных реакций, существенно ухудшающих качество жизни больных (падения, переломы, гипертензия и др.) при применении даролутамида не отличается от таковой плацебо. Кроме того, препарат сохраняет антагонистические свойства в отношении всех клинически значимых мутаций AR, которые вызывают развитие резистентности к энзалутамиду и апалутамиду.

Ключевые слова: неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ингибиторы андрогенных рецепторов второго поколения, энзалутамид, апалутамид, даролутамид

Рак предстательной железы (РПЖ) – четвертый по частоте вид рака в мире, который в 2018 г. был диагностирован у 1,3 миллиона человек [1]. В России РПЖ находится на втором месте как в структуре заболеваемости (14,9%) мужского населения злокачественными новообразованиями, так и смертности (8,2%) от них [2]. РПЖ является преимущественно заболеванием пожилого возраста, поэтому в связи с беспрецедентным постарением населения,

наблюдающимся в настоящее время, ожидается, что распространенность данного вида рака будет увеличиваться [3].

Выживаемость при РПЖ зависит от стадии заболевания на момент установления диагноза. В случае, если заболевание диагностируется на ранних стадиях, пятилетняя выживаемость может достигать 100%, а при наличии у пациента отдаленных метастазов в момент установления диагноза – снижается до 29% [4]. Таким образом, предотвращение или замедление метастазирования относится, наряду с увеличением продолжительности жизни пациента, к основным целям лечения РПЖ. Не менее важной целью является и поддержание адекватного качества жизни, которое может ухудшаться как под влиянием самого заболевания, так и применяемой терапии, в том числе побочных эффектов лекарственных средств (ЛС) и неблагоприятных последствий лекарственных взаимодействий [3].

По мере расширения терапевтических опций с сопоставимой эффективностью выбор ЛС все в большей степени определяется их влиянием на связанное со здоровьем качество жизни (Health-Related Quality of Life, HRQoL) и предпочтениями пациентов, что, в свою очередь, зависит от безопасности, переносимости ЛС и их экономической доступности [5].

В последние годы были успешно завершены предрегистрационные клинические испытания 3 ингибиторов андрогенных рецепторов (ИАР) второго поколения, предоставляющих новые возможности для лечения РПЖ, в том числе у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком (нмКРРПЖ).

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы и подходы к его лечению

Стартовая радикальная терапия РПЖ ассоциируется с высокими показателями излечения, тем не менее, у 27–53% пациентов возникает биохимический рецидив заболевания, проявляющийся повышением уровня простатоспецифического

антигена (ПСА) [5]. Поскольку РПЖ высоко чувствителен к блокаде андрогенной стимуляции, для замедления прогрессирования заболевания у этих пациентов рекомендуются фармакологические методы андрогенной депривационной терапии (АДТ), обычно с применением агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона [6]. Однако после первоначального ответа на АДТ у большинства пациентов в течение 18-36 мес. развивается нмКРРПЖ, проявляющийся повышением уровня ПСА на фоне кастрационных значений тестостерона и при отсутствии отдаленных метастазов по результатам комплексного радиологического обследования [7, 8]. В настоящее время на глобальном уровне нмКРРПЖ выявляется у 2-8% пациентов с РПЖ, однако ожидается, что по мере улучшения диагностики и внедрения новых методов лечения, замедляющих прогрессирование заболевания, число больных с нмКРРПЖ будет расти [9].

Прогрессирование нмКРРПЖ приводит к развитию метастатического кастрационно-резистентного РПЖ у 80-90% пациентов [10]. В 15-33% случаев метастазы развиваются в течение 2 лет после установления диагноза нмКРРПЖ, а медиана выживаемости составляет в среднем 14 мес. (диапазон – от 9 до 30 мес.) [11-14]. В связи с этим ключевой целью нмКРРПЖ является увеличение времени до возникновения отдаленных метастазов, а также повышение показателей общей выживаемости, так как поражение костей или внутренних органов напрямую связано со специфической для заболевания смертностью [8]. Кроме того, прогрессирование заболевания связано с развитием разнообразных симптомов, отрицательно влияющих на качество жизни пациентов как соматических (прежде всего, костно-мышечных), так и психологических – тревоги или разочарования по поводу диагноза, симптомов и лечения [14-16]. Совместное бремя РПЖ и его терапии может оказать значительное влияние на HRQoL, вызывает выраженные функциональные и эмоциональные нарушения, которые приводят к негативному самовосприятию и осложняющие взаимоотношения с другими людьми [16]. Вероятность развития эмоционального дистресса у пациентов с РПЖ в 5 раз превышает таковую у мужчин аналогичной демографической группы в общей популяции [17]. Причем эмоциональные переживания испытывают не только сами пациенты, но и осуществляющие уход за ними супруги, что приводит к существенному ухудшению качества жизни последних [17, 18].

Необходимость оценки влияния терапии на качество жизни больного подчеркивается во всех современных руководствах по ведению пациентов с РПЖ [19]. Проблема HRQoL особенно

остро стоит у лиц пожилого и старческого возраста, составляющих большую часть пациентов с РПЖ, что обусловлено как повышенной уязвимостью пожилых в отношении нежелательных реакций (НР) ЛС [20, 21], так и широкой распространенностью коморбидности и гериатрических синдромов, отрицательно влияющих на качество жизни и приводящих к полипрагмазии и высокому риску лекарственных взаимодействий [22, 23]. При этом адекватное качество жизни для пожилых людей с тяжелыми заболеваниями может иметь даже большее значение, чем ее продолжительность. В недавно проведенном исследовании была продемонстрирована готовность больных с нмКРРПЖ пожертвовать 4,0 и 5,8 мес. жизни ради снижения частоты падений и связанных с ними серьезных переломов соответственно [24]. Аналогичного мнения придерживаются и лечащие врачи больных нмКРРПЖ. С целью снижения степени выраженности некоторых НР, например, утомляемости и когнитивных проблем, с тяжелых до легких-умеренных и предотвращения вызванного ими ухудшения HRQoL, специалисты допускают возможность сокращения продолжительности жизни пациентов на 6-9 мес. [25]. В рекомендациях рабочей группы Международного общества гериатрической онкологии (International Society of Geriatric Oncology – SIOG) 2019 г. обсуждается необходимость выявления неудовлетворенных потребностей пожилых пациентов с РПЖ в повседневной медицинской практике и их влияния на качество жизни [3], а регуляторные органы США и других стран рассматривают вопрос о включении сообщаемой пациентами информации о влиянии лечения на исходы в регуляторный процесс и инструкцию по медицинскому применению ЛС [26].

Таким образом, адекватное ведение пациентов на стадии нмКРРПЖ играет критически важную роль с точки зрения достижения всех основных целей лечения – увеличения времени до метастазирования, улучшения выживаемости и поддержания адекватного качества жизни пациентов [14, 27].

До недавнего времени пациентам с нмКРРПЖ рекомендовали продолжение АДТ или активное наблюдение (мониторинг уровня ПСА) с целью выявления биохимического прогрессирования заболевания [28]. В назначении эффективной терапии, замедляющей развитие метастазов, прежде всего, нуждаются пациенты с максимальным риском прогрессирования, у которых время удвоения ПСА составляет ≤ 10 мес. [8, 29].

Ключевым фактором прогрессирования опухоли при нмКРРПЖ является реактивация андрогенного сигнального пути [30], поэтому андрогенные рецепторы (АР) остаются одной

из главных мишеней при разработке ЛС для лечения нмКРРПЖ [31]. К числу ЛС, влияющих на АР, относятся ингибиторы андрогенного рецептора второго поколения (ИАР), первый представитель которых энзалутамид, был одобрен для лечения нмКРРПЖ в США в 2018 г. [32]. В настоящее время в РФ и зарубежных странах, включая США и страны Евросоюза, по данному показанию зарегистрированы 3 препарата этой группы – энзалутамид, апалутамид и даролутамид.

Эффективность и безопасность ингибиторов андрогенных рецепторов второго поколения

Основанием для регистрации ИАР 2 поколения явились результаты больших клинических исследований III фазы сходного дизайна, которые продемонстрировали существенное улучшение

выживаемости без метастазов при применении комбинации данных препаратов с АДТ по сравнению с применением плацебо в сочетании с АДТ (табл. 1): все три препарата показали увеличение медианы выживаемости без метастазов на 22-24 мес. по сравнению с контрольной группой [33-35]. Недавно опубликованные данные также свидетельствуют об улучшении показателя общей выживаемости на фоне лечения ИАР 2 поколения [36-38]. Финальный анализ исследования ARAMIS также показал, что применение даролутамида у пациентов с нмКРРПЖ приводит к снижению риска прогрессирования боли на 35% по сравнению с плацебо и риска развития симптоматических скелетных поражений на 52% [38]. В исследованиях SPARTAN и PROSPER снижение риска симптоматических скелетных поражений под влиянием апалутамида и энзалутамида не изучалось.

Таблица 1. Регистрационные исследования ингибиторов андрогенных рецепторов второго поколения

ЛС (Исследование)	ARAMIS (даролутамид) [35]	PROSPER (энзалутамид) [34]	SPARTAN (апалутамид) [33]
Дизайн			
Критерии включения	M0 N0-N1 КРРПЖ ВУ ПСА <10 месяцев ПСА >2 нг/мл	M0 N0 КРРПЖ ВУ ПСА <10 months ПСА >2 нг/мл	M0 N0 КРРПЖ ВУ ПСА <10 месяцев
Число участников	1509	1401	1207
Медиана возраста (диапазон)	74 (48-95) vs. 74 (50-92)	74 (50-95) vs. 73 (53-92)	74 (48-94) vs. 74 (52-97)
Эффективность			
Медиана выживаемости без метастазов (месяцы, ЛС vs плацебо)	40,4 vs 18,4 (P<0,001)	36,6 vs 14,7 (P<0,001)	40,5 vs 16,2 (P<0,001)
Отношение рисков (95% ДИ, р)	0,41 (0,34-0,50), p<0,0001	0,29 (0,24-0,36), p<0,001	0,28 (0,23-0,35), p<0,0001
Медиана времени до прогрессирования уровня ПСА (месяцы, ЛС vs плацебо)	33,2 vs 7,3 (P<0,001)	37,2 vs 3,9 (P<0,001)	НД vs 3,7
Общая выживаемость по результатам финальных анализов (отношение рисков смерти)	ОР = 0,69 (95% ДИ, 0,53 – 0,88; P = 0,003) [38]	ОР = 0,73 (95% ДИ, 0,61 – 0,89; P = 0,001) [37]	ОР = 0,75 (95% ДИ, 0,61 – 0,89; P = 0,001) [36]
Безопасность			
Любые НЯ (ЛС vs плацебо)	83,2% vs 76,9%	87% vs 77%	96,5% vs 93,2%
Тяжелые НЯ (степень ≥3; ЛС vs плацебо)	24,7% vs 19,5%	31% vs 23%	24,8% vs 23,1%
НЯ, приводящие к отмене ЛС (ЛС vs плацебо)	8,9% vs 8,7%	9% vs 6%	10,7% vs 7%
Утомляемость или астения	15,8% vs 11,4%	33% vs 14%	30,4% vs 21,1%
Переломы	4,2% vs 3,6%	НД	11,7% vs 6,5%
Падения	4,2% vs 4,7%	11% vs 4%	15,6% vs 9%
Головокружение	4,5% vs 4,0%	10% vs 4%	9,3% vs 6,3%
Судороги	0,2% vs 0,2%	<1% vs 0	0,2% vs 0
Психические/когнитивные расстройства	0,4% vs 0,2%	5% vs 2%	5,1% vs 3%
Нарушения памяти	0,5% vs 1,3%	НД	НД
Гипертензия	6,6% vs 5,2%	12% vs 5%	24,8% vs 19,8%
Гипотиреоз	0,2% vs 0	НД	8,1% vs 2%
Приливы	5,2% vs 4,2%	13% vs 8%	НД
Сыпь	2,9% vs 0,9%	НД	23,8% vs 5,5%
Диарея	6,9% vs 5,6%	10% vs 10%	20,3% vs 15,1%
Снижение веса	3,6% vs 2,2%	6% vs 2%	16,1% vs 6,3%
Тошнота	5,0% vs 5,8%	11% vs 9%	18,1% vs 15,8%
Артралгия	8,1% vs 9,2%	8% vs 7%	15,9% vs 7,5%

Примечание: ВУ ПСА – время удвоения ПСА, ДИ – доверительный интервал, НД – нет данных, НЯ – нежелательное явление, ОР – отношение рисков, ПСА – простатический специфический антиген

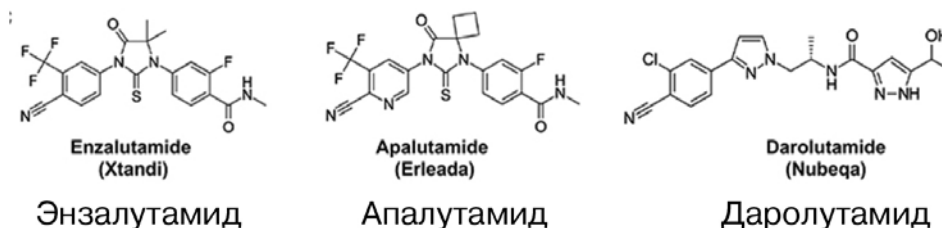


Рис. Химическая структура ИАР 2 поколения

Помимо эффективности, ключевым фактором при выборе конкретного препарата данной группы является его безопасность и связанное с нею качество жизни пациентов [24, 25]. С этой точки зрения даролутамид, энзалутамид и апалутамид имеют ряд различий, что связывают с особенностями их химического строения (рис.) и, как следствие, фармакологических свойств [39-41]. Даролутамид обладает более высоким сродством к АР, чем энзалутамид и апалутамид [40]. После связывания с АР он нарушает андроген-индуцированную транслокацию АР в ядро и транскрипцию генов-мишеней АР, полностью сохраняя свои антагонистические свойства в отношении всех клинически значимых мутантов АР, которые вызывают развитие резистентности к другим антиандрогенным препаратам, включая энзалутамид и апалутамид [40], первичная устойчивость к которым наблюдается у 20–40% пациентов [41].

Даролутамид имеет и фармакокинетические преимущества перед другими ИАР 2 поколения. В отличие от энзалутаида и апалутаида он проникает через ГЭБ в крайне малых количествах, поэтому значительно реже вызывает НР со стороны ЦНС, частота которых практически не отличается от таковой в группе плацебо (табл. 1). Концентрации даролутаида в головном мозге составляют 1,9%-3,9%, а его активного метаболита – 1,9%-2,8% от его концентраций в плазме крови, в то время как для энзалутаида и апалутаида этот показатель составляет 27% и 62% соответственно [40]. В связи с меньшим проникновением через ГЭБ даролутамид в отличие от других антиандрогенных препаратов не стимулирует выработку андрогенов посредством оси гипоталамус-гипофиз-гонады и не повышает уровень тестостерона в крови, что усиливает его противоопухолевую активность [40].

Применение даролутаида ассоциируется с низкой частотой психических/когнитивных расстройств и нарушений памяти, что имеет большое значение для поддержания повседневной активности и адекватного качества жизни, особенно лиц пожилого возраста. В частности, частота когнитивных расстройств в исследовании ARAMIS была сходной в группах даролутаида и плацебо [35]. Частота других НЯ, вызывающих

особое беспокойство у больных нмКРРПЖ и их опекунов, – падений, переломов и способствующего им головокружения при применении даролутаида также не отличалась от таковой плацебо [35]. В исследованиях III фазы у больных с нмКРРПЖ частота падений при применении даролутаида составляла 4,2% по сравнению с 4,7% в группе плацебо [35], в то время как при применении апалутаида – 15,6% против 9,0% [33] и энзалутаида – 11,0% против 4,0% [34]. Риск падений может повышаться у лиц ≥ 75 лет [42]. Например, в исследовании PREVAIL частота переломов на фоне приема энзалутаида составляла у лиц < 75 лет 9,9% по сравнению с 3,6% в группе плацебо, ≥ 75 лет – 15,8% и 7,9% соответственно [42]. При этом падения и серьезные переломы имеют настолько важное значение для пациентов с нмКРРПЖ, что ради снижения их частоты они готовы пожертвовать несколькими месяцами жизни [24].

Даролутамид в отличие от других ИАР 2 поколения не ассоциировался с повышенным риском развития судорог ни в доклинических, ни в клинических исследованиях [41].

В исследовании ARAMIS частота судорог в группе даролутаида и плацебо составляла 0,2% [35]. Более того, в этом исследовании не наблюдалось ни одного случая судорожных припадков у участников с судорогами в анамнезе. В исследовании PROSPER [34] и SPARTAN [33] такие пациенты не включались, поэтому риск развития судорог под влиянием энзалутаида и апалутаида у лиц с их наличием в анамнезе или с факторами риска их развития остается неизвестным, и применения этих препаратов у данной категории больных следует избегать.

Андрогены оказывают кардиопротективный эффект, поэтому снижение их уровня является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а кардиотоксические НЯ и повышение артериального давления относятся к числу серьезных, в том числе угрожающих жизни, НЯ ИАР 2 поколения [43, 44]. Риск возникновения этих НЯ и их неблагоприятных исходов наиболее высок у больных ≥ 75 лет с сердечно-сосудистой коморбидностью [34]. Гипертензия – один из наиболее частых ($\geq 5\%$) побочных эффектов энзалутаида, в то время как частота

ее развития у пациентов, получавших даролутамид, в исследовании ARAMIS не отличалась от таковой в группе плацебо [35].

В мета-анализе, включавшем исследования PROSPER, SPARTAN и ARAMIS, при применении ИАР 2 поколения в целом как фармакологической группы был выявлен повышенный риск смерти вследствие НЯ, прежде всего, кардиотоксических, однако авторы подчеркивают, что в исследовании ARAMIS (даролутамид) случаев смерти, связанных с НЯ, не наблюдалось [44].

В целом в клинических исследованиях I, II и III фазы продемонстрирован благоприятный профиль безопасности даролутамида, каких-либо ограничивающих дозу препарата токсических эффектов не выявлено [45]. Хорошая переносимость даролутамида подтверждается и низкой частотой его отмены из-за НЯ, которая в клинических исследованиях препарата не отличалась от таковой в группе плацебо (табл. 1).

Лекарственные взаимодействия ингибиторов андрогенных рецепторов второго поколения

Лекарственные взаимодействия ИАР 2 поколения заслуживают особого внимания, так как коморбидностью, требующей применения сопутствующих препаратов, страдают большинство пациентов с нмКРПИЖ [46]. В исследовании ARAMIS, по крайней мере, 1 сопутствующий препарат получали более 98% пациентов, а большинство принимали несколько ЛС [35]. Самой распространенной коморбидностью у участников исследования, средний возраст которых составлял 74 года, была артериальная гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, гиперлипидемия, остеоартрит и сахарный диабет; самыми часто сопутствующими препаратами – ЛС, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (54,7% пациентов в основной группе и 49,8% - в группе плацебо), бета-адреноблокаторы (29,6 vs. 27,6%), блокаторы кальциевых каналов (по 22,7% в обеих группах), анальгетики (53,8 vs. 50,4%), антитромботические (42,8 vs. 39,7%) и гиполипидемические (34,5 vs. 39,4%) ЛС. Не менее 20% участников получали другие сердечно-сосудистые ЛС, диуретики, ингибиторы протонной помпы (ИПП), антибиотики для системного применения и противовоспалительные/противоревматические ЛС [35].

Даролутамид отличается от других ИАР 2 поколения низким потенциалом лекарственных взаимодействий, включая фармакокинетические взаимодействия, опосредованные через цитохром P450, участвующий в метаболизме примерно 90% всех ЛС (табл. 2). Он является субстратом CYP3A4, но в опытах *in vitro* и *in vivo* не

оказывал ингибирующего или индуцирующего действия на какой-либо изофермент цитохрома P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A1, 3A4), за исключением слабого, не имеющего клинического значения, индуцирующего действия в отношении CYP3A4 [41, 47]. В терапевтических концентрациях даролутамид также не оказывал какого-либо влияния на субстраты P-гликопротеина, но умеренно увеличивал эффект розувастатина вследствие ингибирующего влияния на другие транспортные белки – преимущественно BCRP и возможно на OATP1B1 и OATP1B3 [46]. В исследовании I фазы при одновременном применении даролутамида с розувастатином было отмечено повышение плазменных концентраций последнего, однако это взаимодействие не привело к каким-либо клинически значимым нежелательным последствиям [46]. При одновременном применении с рифампицином, являющимся индуктором CYP3A4 и P-гликопротеина, возможно существенное сокращение времени нахождения даролутамида в крови, однако анализ результатов исследования ARAMIS не выявил какого-либо влияния на фармакокинетику даролутамида и безопасность пациента ни одного из сопутствующих ЛС, включая статины, бета-адреноблокаторы, антигипертензивные и антитромботические ЛС [46].

Апалутамид и энзалутамид являются субстратами, индукторами и/или ингибиторами различных ферментов (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT) и белков-транспортёров (P-гликопротеин, BCRP, OATP1B1), принимающих участие в абсорбции, метаболизме, распределении и выведении ЛС различных фармакологических групп (табл. 2), включая сердечно-сосудистые средства (амлодипин, амиодарон, дронедазон, фелодипин, нисолдипин, ранолазин, лозартан, пропранолол, дигоксин, ранолазин), гиполипидемические препараты (ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, питавастатин, розувастатин, правастатин), антиагреганты (тикагрелор), антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, ривароксабан), диуретики (фуросемид), антидиабетические средства (глимепирид, глибурид, нагтеглинид, репаглинид), препараты, влияющие на ЦНС (алпразолам, буспирон, донепезил, мидазолам, кветиапин, триазолам, диазепам, вальпроевая кислота), НПВС (целекоксиб) и опиоидные анальгетики (фентанил, оксикодон, морфин), ИПП (лансопразол, омепразол, рабепразол) и ряд других препаратов, эффективность которых может изменяться при совместном применении с ними [47-50]. Поскольку оба препарата преимущественно метаболизируются с участием CYP2C8, их уровни в плазме крови могут повышаться при одновременном приеме с сильными ингибиторами CYP2C8, такими как гемфиброзил

или пиоглитазон [48, 50], что может потребовать снижения дозы ингибитора АР [51]. В связи с потенциальным снижением эффективности апалутамида и энзалутамида рекомендуется избегать совместного применения этих препаратов с индукторами CYP2C8 (например, рифампицином) [48-50].

Применение энзалутамида у пациентов, получающих ИПП в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или НПВС, может привести к снижению профилактического эффекта ИПП вследствие снижения их концентраций в плазме крови и, таким образом, повышению риска кровотечений [49]. Совместное применение энзалутамида с препаратами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС, увеличивает риск развития когнитивных побочных эффектов [49], а апалутамида с альфа-адреноблокаторами или антидепрессантами, – риск падений [52].

Особенно тщательно соотношение польза/риск следует взвешивать при назначении ИАР 2 поколения больным с сердечно-сосудистой коморбидностью, получающих сердечно-сосудистые и антитромботические ЛС [43]. Энзулатамид и апалутаамид могут дозозависимым образом увеличивать интервал QT на ЭКГ, что является фактором риска развития угрожающей жизни желудочковой аритмии по типу пируэта, который значительно

увеличивается на фоне лекарственных взаимодействий [43, 53]. У пациентов с РПЖ дополнительными факторами риска развития аритмии *torsades de pointes* являются низкий уровень тестостерона, пожилой возраст и коморбидность. Энзулатамид и апалутаамид также могут взаимодействовать с антигипертензивными и антитромботическими препаратами, влияя на их эффективность и/или безопасность. Это обуславливает необходимость при назначении ИАР 2 поколения выявлять и контролировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензии, гиперхолестеринемии, гипергликемии и др.), а в период лечения у пациентов, получающих апалутаамид и энзалутаамид – мониторировать кардиоваскулярные осложнения [43]. Пациентам, получающим даролутаамид, рутинный мониторинг этих показателей не требуется [43].

Таким образом, при назначении энзалутамида и апалутаамида пациенту, получающему любое сопутствующее ЛС, следует тщательно оценивать риск развития лекарственных взаимодействий, а у больных с полипрагмазией предпочтение, по возможности, следует отдавать даролутаамиду. Рекомендации по совместному применению ИАР 2 поколения с широко используемыми препаратами других фармакологических групп представлены в табл. 3.

Таблица 2. Потенциальные лекарственные взаимодействия ИАР 2 поколения, обусловленные их влиянием на ферменты и белки-переносчики [Адаптировано по 46]

Фермент/транспортер	Апалутаамид	Энзалутаамид	Даролутаамид	Примеры взаимодействующих ЛС
CYP3A4	-	-	-	Анальгетики: фентанил, оксикодон Антикоагулянты: ривароксабан Сердечно-сосудистые ЛС: амлодипин, амиодарон, дронедазон, фелодипин, нисолдипин, ранолазин Антиагреганты: тикагрелор Препараты, влияющие на ЦНС: алпразолам, буспирон, донепезил, мидазолам, кветиапин, триазолам Гиполипидемические ЛС: ловастатин, симвастатин. Урологические ЛС: аванафил, дарифенацин, дутастерид, оксипутинин, солифенацин, тамсулозин, толтеродин, вardenafil
CYP2C9	-	-	-	Антикоагулянты: варфарин Антидиабетические ЛС: глимепирид Антигипертензивные ЛС: лозартан. Противовоспалительные средства: цефекоксид Гиполипидемические ЛС: флувастатин
CYP2C19	-	-	-	Бета-адреноблокаторы: пропранолол Препараты, влияющие на ЦНС: диазепам ИПП: лансопразол, омепразол, рабепразол
UGT	-	-	-	Анальгетики: бупренорфин, морфин Антиретровирусные КС: зидовудин Противосудорожные ЛС: вальпроевая кислота
Гликопротеин Р	-	Имеются данные in vitro (°)	-	Анальгетики: фентанил, оксикодон Антикоагулянты: дабигатран этексилат Сердечно-сосудистые ЛС: дигоксин, ранолазин.
BCRP	-	Имеются данные in vitro (°)	-	Диуретики: фуросемид Гиполипидемические ЛС: аторвастатин, розувастатин, флувастатин. Противовоспалительные/антибактериальные: сульфасалазин
OATP1B1	-	Имеются данные in vitro (-)	Имеются данные in vitro (°)	Сердечно-сосудистые ЛС: ателолол Гиполипидемические ЛС: аторвастатин, питавастатин, розувастатин, правастатин Антидиабетические ЛС: глибенкламид, натеглинид, репаглинид

Примечание: ° - ингибирование, - индуцирование, (-) - отсутствие влияния на фермент или транспортер

Таблица 3. Рекомендации по совместному применению ИАП 2 поколения с некоторыми препаратами других фармакологических групп [43, 46]

Фармакологическая группа	ЛС	Рекомендации
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем (субстрат и ингибитор CYP3A4)	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом
	Нифедипин, фелодипин (субстраты CYP3A4)	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом
	Верапамил (субстрат и ингибитор CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 CYP2C19 и P-гликопротеина)	При совместном применении с апалутамидом или энзалутамидом мониторировать АД и ЧСС
	Амлодипин (субстрат CYP3A4)	При совместном применении с апалутамидом или энзалутамидом мониторировать АД
Бета-адреноблокаторы	Пропранолол (субстрат CYP2D6, CYP1A2)	При совместном применении с апалутамидом или энзалутамидом мониторировать эффект бета-адреноблокатора (возможно снижение)
	Карведилол (субстрат CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP 2C19, CYP1A2 и CYP2E1, субстрат и ингибитор P-гликопротеина)	
Сердечные гликозиды	Дигоксин (субстрат P-гликопротеина)	При совместном применении с апалутамидом мониторировать уровень дигоксина в крови (возможно снижение)
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол (субстрат CYP2C19, CYP3A4)	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом (выраженное снижение AUC омепразола)
Анальгетики	Фентанил (субстрат CYP3A4)	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом (возможно снижение времени пребывания фентанила в крови)
Анксиолитики	Диазепам (субстрат CYP2C19)	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом (возможно снижение времени пребывания диазепама в крови)
	Мидазолам (субстрат CYP3A4),	Избегать совместного применения с апалутамидом или энзалутамидом (выраженное снижение AUC мидазолама)
Антибиотики	Кларитромицин (мощный ингибитор CYP3A и P гликопротеина, субстрат CYP3A4, CYP3A5 CYP3A7)	Избегать совместного применения с любым ингибитором AP 2 поколения (возможно удлинение времени их пребывания в крови и повышение риска НР)
	Рифампицин (индуктор CYP3A4, CYP2C19, CYP3A4 и P-гликопротеина)	Возможно снижение AUC и пиковых стационарных концентраций любого ингибитора AP 2 поколения
Статины	Розувастатин (субстрат BCRP / OATP1B, CYP2C9, CYP2C19)	Применять с осторожностью совместно с любым ингибитора AP 2 поколения (возможно снижение AUC и эффекта розувастатина)
	Аторвастатин (субстрат CYP3A4 и P-гикопротеина)	Возможно снижение эффективности при совместном применении с апалутамидом или энзалутамидом
Антитромботические средства	Варфарин (субстрат CYP2C9)	Апалутамид и энзалутамид обладают сильным потенциалом снижения эффекта варфарина. Необходимо контролировать МНО при назначении сопутствующей терапии и после ее отмены.
	Дабигатрана этексилат (сильный индуктор и ингибитор гликопротеина P, субстрат гликопротеина P)	Избегать применения апалутамида (снижение времени пребывания дабигатрана в крови)
	Ривароксабан (сильный индуктор и ингибитор гликопротеина P, субстрат P-гликопротеина и BCRP)	Избегать применения апалутамида (снижение времени пребывания ривароксабана в крови)
	Апиксабан (субстрат гликопртиена P, BCRP и CYP3A4/5)	Избегать применения апалутамида (снижение времени пребывания апиксабана в крови), риск инсульта
	Клопидогрел (сильный ингибитор CYP2C8)	Мониторировать НР при применении апалутамида Избегать совместного применения с энзалутамидом (возможно снижение концентрации клопидогрела)
Противосудорожные препараты	Карбамазепин, фенобарбитал (индукторы CYP3A4, CYP2C19)	По возможности избегать одновременного использования с энзалутамидом (возможно снижение концентрации энзалутамида в плазме), при необходимости совместного применения – увеличить дозу энзалутамида, при отмене антиконвульсанта – вернуться к исходной дозе. Не рекомендуется совместное использование с даролутамидом (возможно снижение концентрации даролутамида в плазме)
	Фенитоин (индуктор CYP3A4, субстрат CYP2C19)	Избегать совместного применения с энзалутамидом и апалутамидом (возможно снижение концентрации фенитоина и / или ИАПв плазме)

Хорошая переносимость даролутамида в сочетании с низким риском лекарственных взаимодействий позволяет поддерживать качество жизни, сопоставимое с таковым для плацебо, в том числе у пациентов с полиморбидностью [35].

Заключение

Внедрение ИАР 2 поколения в медицинскую практику позволило изменить парадигму лечения пациентов с нмКРРПЖ. При применении в комбинации с АДТ энзалутамид, апалутамид и даролутамид обладают достоверной эффективностью с точки зрения выживаемости без метастазов и общей выживаемости, поэтому определяющими факторами при выборе конкретного препарата этой группы является безопасность, переносимость, риск развития лекарственных взаимодействий и поддержание адекватного качества жизни. У пациентов с нмКРРПЖ значение данных факторов приобретает особое значение, поскольку подавляющее большинство из них являются лицами пожилого или старческого возраста, страдают полиморбидностью и получают множественные сопутствующие ЛС.

Даролутамид, отличающийся от других ИАР 2 поколения химической структурой и фармакологическими свойствами, имеет ряд отличительных особенностей по сравнению с энзалутамидом и апалутамидом с точки зрения безопасности и переносимости. Даролутамид практически не проникает через ГЭБ, в связи с чем не увеличивает по сравнению с плацебо риск развития когнитивных, психических и других НЯ со стороны ЦНС, не повышает судорожный потенциал, в том числе у пациентов с судорожным синдромом в анамнезе. Частота других серьезных НЯ, оказывающих негативное влияние на качество жизни пациентов, таких как астения, гипертензия, падения и переломы, при применении даролутамида также не отличается от таковой в группе плацебо. Даролутамид практически не вступает в лекарственные взаимодействия, хорошо переносится большинством пациентов и позволяет поддерживать качество жизни, сопоставимое с таковым для плацебо. При этом он сохраняет антагонистические свойства в отношении всех клинически значимых мутантов АР, которые вызывают развитие резистентности к терапии энзалутамидом и апалутамидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. - Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2019:250. [Malignancies in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. - Moscow, Moskovskii nauchno-issledovatel'skii onkologicheskii institut imeni P.A. Gertse-na, 2019:250 (In Russ.)].
3. Boyle H.J., Alibhai S., Decoster L. et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer.* 2019 Jul;116:116-136. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.031.
4. Fizazi K., Smith M.R., Tombal B. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018 Oct;16(5):332-340. doi: 10.1016/j.clgc.2018.07.017.
5. Ritch C, Cookson M. Recent trends in the management of advanced prostate cancer. *F1000Res.* 2018 Sep 21;7:F1000 Faculty Rev-1513. doi: 10.12688/f1000research.15382.1.
6. Tombal B., Miller K., Boccon-Gibod L. et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol.* 2010;57(5):836–42.
7. Lowrance W.T., Murad M.H., Oh W.K. et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment 2018. *J Urol.* 2018;200(6):1264–1272. doi:10.1016/j.juro.2018.07.090.2.
8. 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): 190-197. [Alekseev B.Y., Nushko K.M., Kozlova P.S. et al. Current opportunities of therapy for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Urology.* 2020;16(3):190-197. (In Russ.)].
9. Sumanasuriya S., De Bono J. Treatment of Advanced Prostate Cancer-A Review of Current Therapies and Future Promise. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Jun 1;8(6):a030635. doi: 10.1101/cshperspect.a030635.
10. Liede A.J. Arellano, G. Hechmati, B. Bennett, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl 15):e16052.
11. Mansinho A., Macedo D., Fernandes I., Costa L. Castration-Resistant Prostate Cancer: Mechanisms, Targets and Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1096:117-133. doi: 10.1007/978-3-319-99286-0_7.
12. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011 Nov;65(11):1180-92. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
13. Hirst C.J., Cabrera C., Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol.* 2012 Dec;36(6):e349-53. doi: 10.1016/j.canep.2012.07.012.
14. Smith M.R., Kabbinavar F., Saad F. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2918–25. doi: 10.1200/JCO.2005.01.529.

15. Alpjaro S.I.R., Harris J.A.K., Evans C.P. Non-metastatic castration resistant prostate cancer: a review of current and emerging medical therapies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019 Mar;22(1):16-23. doi: 10.1038/s41391-018-0078-1.
16. Donovan K.A., Walker L.M., Wassersug R.J. et al. Psychological effects of androgen deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners. *Cancer.* 2015;121(24):4286-4299. doi:10.1002/cncr.29672.
17. Sartor O., Flood E., Beusterien K. et al. Health-related quality of life in advanced prostate cancer and its treatments: biochemical failure and metastatic disease populations. *Clin Genitourin Cancer.* 2015 Apr;13(2):101-12. doi: 10.1016/j.clgc.2014.08.001.
18. Northouse L.L., Mood D.W., Montie J.E. et al. Living with prostate cancer: patients' and spouses' psychosocial status and quality of life. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 20;25(27):4171-7. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6503.
19. Shevach J., Weiner A., Morgans A.K. Quality of Life-Focused Decision-Making for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep.* 2019 Aug 29;20(10):57. doi: 10.1007/s11934-019-0924-2.
20. Beijer H.J., de Blaey C.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002 Apr;24(2):46-54. doi: 10.1023/a:1015570104121.
21. Alhawassi T.M., Krass I., Bajorek B.V., Pont L.G. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging.* 2014 Dec 1;9:2079-86. doi: 10.2147/CIA.S71178.
22. Putilina M.V. [Comorbidity in elderly patients]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2016;116(5):106-111. Russian. doi: 10.17116/jnevro201611651106-111.
23. Carneiro J.A., Cardoso R.R., Durães M.S. et al. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm.* 2017 Jul-Aug;70(4):747-752. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0633.
24. Srinivas S., Mohamed A.F., Appukkuttan S. et al. Patient and caregiver benefit-risk preferences for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treatment. *Cancer Med.* 2020 Jul 29;9(18):6586-96. doi: 10.1002/cam4.3321.
25. Srinivas S., Mohamed A.F., Appukkuttan S. et al. Physician preferences for non-metastatic castration-resistant prostate cancer treatment. *BMC Urol.* 2020 Jun 22;20(1):73. doi: 10.1186/s12894-020-00631-4.
26. Wong R.L., Morgans A.K. Integration of Patient Reported Outcomes in Drug Development in Genitourinary Cancers. *Curr Oncol Rep.* 2020 Feb 8;22(3):21. doi: 10.1007/s11912-020-0890-3.
27. Scher H.I., Solo K., Valant J. et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One.* 2015 Oct 13;10(10):e0139440. doi: 10.1371/journal.pone.0139440.
28. Lowrance W.T., Murad M.H., Oh W.K. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. *J Urol.* 2018 Dec;200(6):1264-1272. doi: 10.1016/j.juro.2018.07.090.
29. Saad F., Mehra M., Small E. et al. Population-based study of the association of prostate -specific antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS). *J Urol* 2018; 199 (4S) Supplement:e229.
30. Mostaghel E.A., Montgomery B., Nelson P.S. Castration-resistant prostate cancer: targeting androgen metabolic pathways in recurrent disease. *Urol Oncol.* 2009 May-Jun;27(3):251-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.03.016.
31. Ilsaacssoon Velho P., Carducci M.A. Investigational therapies targeting the androgen signaling axis and the androgen receptor and in prostate cancer - recent developments and future directions. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 Oct;27(10):811-822. doi: 10.1080/13543784.2018.1513490.
32. Rice M.A., Malhotra S.V., Stoyanova T. Second-Generation Antiandrogens: From Discovery to Standard of Care in Castration Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2019 Aug 28;9:801. doi: 10.3389/fonc.2019.00801.
33. 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. 10.1056/NEJMoa1715546.
34. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (MO CRPC). *J Clin Oncol.* 2018;36(6_suppl):3 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.3.
35. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246. doi:10.1056/NEJMoa1815671.
36. Small E.J., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2019;30(11):1813-1820. doi: 10.1093/annonc/mdz397.
37. Sternberg C.N., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892.
38. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. ARAMIS Investigators. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020 Sep 10;383(11):1040-1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342.
39. Fizazi K., Albiges L., Lortot Y., Massard C. ODM-201: A new-generation androgen receptor inhibitor in castration-resistant prostate cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2015;15:1007-1017. doi: 10.1586/14737140.2015.1081566.
40. 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 10.1038/srep12007.
41. Shore N.D. Darolutamide (ODM-201) for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 2017;18:945-952. doi: 10.1080/14656566.2017.1329820.
42. Graff J.N., Baciarello G., Armstrong A.J. et al Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016; 27: 286-294.
43. Morgans A.K., Shore N., Cope D. et al. Androgen receptor inhibitor treatments: Cardiovascular adverse events and comorbidity considerations in patients with non-metastatic prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020 Sep 18:S1078-1439(20)30370-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.08.003.
44. Di Nunno V., Mollica V., Santoni M. et al. New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resis-

tant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Oct;17(5):e871-e877. doi: 10.1016/j.clgc.2019.07.001.

45. Crawford E.D., Stanton W., Mandair D. Darolutamide: An Evidenced-Based Review of Its Efficacy and Safety in the Treatment of Prostate Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020 Jul 13;12:5667-5676. doi: 10.2147/CMAR.S227583.
46. Shore N., Zurth C., Fricke R. et al. Evaluation of Clinically Relevant Drug-Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Target Oncol*. 2019 Oct;14(5):527-539. doi: 10.1007/s11523-019-00674-0.
47. Zurth C., Koskinen M., Fricke R. et al. Drug-drug interaction potential of darolutamide: in vitro and clinical studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019 doi: 10.1007/s13318-019-00577-5.
48. 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 Apr;55:71-82. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.03.001.
49. 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 Jan;84(1):122-129. doi: 10.1111/bcp.13425.
50. Duran I., Carles J., Bulat I. et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Apalutamide, Part 1: Clinical Studies in Healthy Men and Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Sep;59(9):1135-1148. doi: 10.1007/s40262-020-00882-2.
51. Gibbons J.A., de Vries M., Krauwinkel W. et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Studies with Enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Oct;54(10):1057-69. doi: 10.1007/s40262-015-0283-1.
52. Pollock Y.G., Smith M.R., Saad F. et al. Predictors of falls and fractures in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with apalutamide (APA) plus ongoing androgen deprivation therapy (ADT). *J Clin Oncol*. 2019;37:5025-5025. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5025.
53. Barber M., Nguyen L.S., Wassermann J. et al. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res*. 2019 Apr 15;115(5):878-894. doi: 10.1093/cvr/cvz020.

E.A. Ushkalova¹, S.K. Zyryanov^{1,2}, I.A. Gopienko¹

Second-generation androgen receptor inhibitors in therapy of non-metastatic castration resistant prostate cancer: role of safety profile and effect on quality of life

¹Federal Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Peoples' Friendship University of Russia»,

²State Budgetary Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department»

The article discusses the role of second-generation androgen receptor inhibitors (ARi) in therapy of non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC). Phase 3 trials of PROSPER (Enzalutamide), SPARTAN (Apalutamide) and ARAMIS (Darolutamide) showed that these medicines if used in combination with androgen deprivation therapy (ADT) make possible to significantly improve, as compared with placebo, metastasis-free survival and overall survival of patients with nmCRPC. An important role in choosing a certain medicine of the group is played by its safety profile, including its drug-drug interaction potential and effect on patient's quality of life. In this respect, Darolutamide has a number of advantages over Apalutamide or Enzalutamide. The frequency of CNS (cognitive, psychiatric, convulsive) and other adverse drug reactions that significantly worsen the patients' quality of life (falls, fractures, hypertension, etc.) in therapy with Darolutamide does not differ from that with placebo. Moreover, this medicine retains its antagonistic effects to all clinically significant androgen receptor mutations that develop resistance to Enzalutamide and Apalutamide.

Key words: non-metastatic castration resistant prostate cancer, second-generation androgen receptor inhibitors, Enzalutamide, Apalutamide, Darolutamide

Поступила в редакцию 19.01.2021 г.