

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

ТОМ 14

№

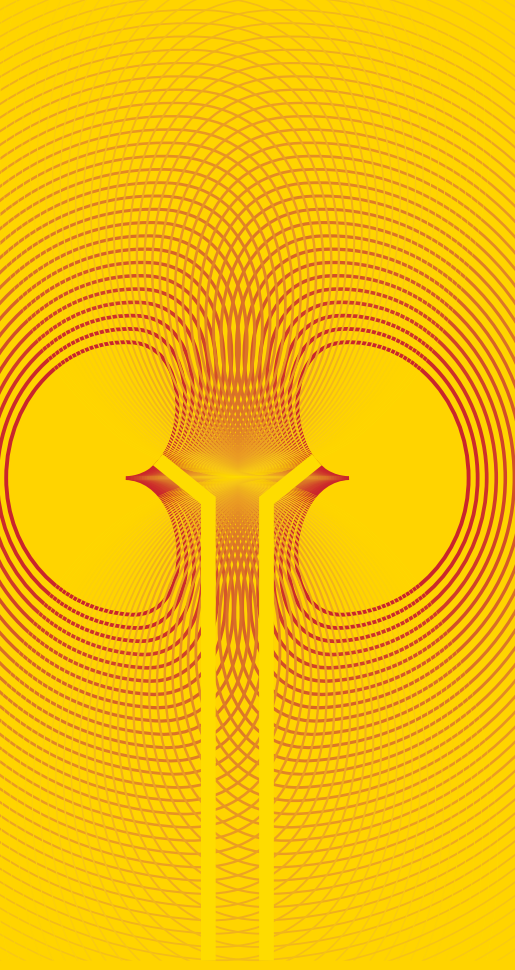
3

**ОНКОУРОЛОГИЯ**

**2018**

**Новый стандарт лечения больных  
неметастатическим кастрационно-  
резистентным раком предстательной  
железы**

ОНКОУРОЛОГИЯ





# Новый стандарт лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев

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

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев [byalekseev@mail.ru](mailto:byalekseev@mail.ru)

У пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и быстрым ростом уровня простатического специфического антигена существует высокий риск образования метастазов. До недавнего времени не существовало стандарта терапии данной категории пациентов. В двойное слепое исследование III фазы PROSPER был включен 1401 пациент с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и с временем удвоения уровня простатического специфического антигена 10 мес или менее. Пациенты продолжали получать андрогендепривационную терапию в комбинации с энзалутамидом в дозе 160 мг или плацебо. По данным исследования медиана выживаемости без образования метастазов составила 36,6 мес в группе энзалутамида по сравнению с 14,7 мес в группе плацебо. Терапия энзалутамидом приводила к снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 71 % по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,29; 95 % доверительный интервал 0,24–0,35;  $p < 0,001$ ). Нежелательные явления соответствовали установленному профилю безопасности энзалутамида.

**Ключевые слова:** неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гормональная терапия, энзалутамид

**Для цитирования:** Алексеев Б.Я. Новый стандарт лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Онкоурология 2018;14(3):68–77.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-68-77

## New treatment standard for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer

B. Ya. Alekseev

National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3<sup>rd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and a rapidly rising prostate-specific antigen level are at high risk for metastasis. Until recently there was no standard of treatment for this category of patients. A total of 1401 patients with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and a prostate-specific antigen doubling time of 10 months or less underwent randomization to double-blind, phase III PROSPER trial. Patients were continuing androgen-deprivation therapy in combination with enzalutamide (at a dose of 160 mg) or placebo once daily. The median metastasis-free survival was 36.6 months in the enzalutamide group versus 14.7 months in the placebo group. Enzalutamide treatment resulted in a 71 % lower risk of radiographic progression or death than did placebo (hazard ratio 0.29; 95 % confidence interval 0.24 to 0.35;  $p < 0.001$ ). Adverse events were consistent with the established safety profile of enzalutamide.

**Key words:** non-metastatic castration-resistant prostate cancer, hormone therapy, enzalutamide

**For citation:** Alekseev B. Ya. New treatment standard for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):68–77.

Лечение пациентов с распространенным и рецидивным раком предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии в связи с продолжающимся ростом как заболеваемости, так и смертности от этого злокачественного новообразования в России. Несмотря на увеличение доли больных с локализованными формами опухоли, в 2017 г. у 42 % пациентов был первично диагностирован

местно-распространенный и метастатический опухолевый процесс [1]. Кроме того, у значительного числа больных, которым по поводу начальных стадий РПЖ проводится местное радикальное лечение (хирургическое или лучевое), возникает прогрессирование заболевания, чаще всего в варианте биохимического рецидива — повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА) без признаков

местного рецидива или генерализации процесса. Несмотря на достижения методов лучевой диагностики в визуализации опухолевых очагов даже небольшого размера и попытки проведения локальных методов лечения, направленных на эрадикацию метастазов, стандартным методом лечения больных как с биохимическим рецидивом, так и с диагностированными распространенными формами РПЖ является гормональная андрогендепривационная терапия (АДТ) [2]. У больных нематастатическим РПЖ АДТ обычно назначают в качестве адьювантного лечения после дистанционной лучевой терапии и реже после радикальной простатэктомии как самостоятельный вариант терапии при невозможности проведения радикальных методов местного лечения, а также при развитии биохимического рецидива после операции или облучения. У ряда больных, получающих кастрационную терапию в таких клинических ситуациях, при динамическом наблюдении отмечается дальнейшее прогрессирование болезни в виде только увеличения уровня ПСА и/или местного рецидива опухоли без появления метастатических очагов. Такую стадию заболевания называют нематастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (нмКРРПЖ). Несмотря на определенные сложности в диагностике нмКРРПЖ (необходим тщательный мониторинг уровня ПСА и регулярное применение стандартных методов лучевой диагностики), число больных с этой стадией опухолевого процесса возрастает, что связано с увеличением числа пациентов, подвергшихся местному лечению с последующей АДТ по поводу ПСА-рецидива.

При дальнейшем прогрессировании заболевания у больных нмКРРПЖ диагностируют отдаленные метастазы, т.е. развивается финальная стадия опухолевого процесса – метастатический КРРПЖ (мКРРПЖ). Несмотря на значительные успехи в лечении мКРРПЖ, достигнутые при применении химиотерапии таксанами (доцетаксел, кабазитаксел) и антиандрогенами нового поколения (энзалутамид, абиратерона ацетат), медиана выживаемости больных на этой стадии развития болезни в различных прогностических подгруппах составляет 20–35 мес [3–5]. Поэтому увеличение периода до появления отдаленных метастазов – выживаемости без метастазов (ВБМ) – является основной задачей лечения больных нмКРРПЖ. Увеличение ВБМ транслируется в увеличение общей выживаемости (ОВ) больных [6]. Кроме того, более длительный период до развития костных метастазов приводит к увеличению периода до возникновения костных осложнений и, соответственно, к улучшению качества жизни больных.

По данным M.R. Smith и соавт., костные метастазы по результатам сцинтиграфии диагностировали у каждого 3-го больного нмКРРПЖ в течение 2 лет наблюдения, а медиана ВБМ составила 30 мес [7].

В другом исследовании за 2-летний период наблюдения костные метастазы развились у 46 % пациентов, а 20 % больных умерли от мКРРПЖ [8]. Медиана ВБМ составила 25 мес. Были выделены факторы неблагоприятного прогноза течения нмКРРПЖ, при которых период до развития метастазов уменьшался. К ним относится уровень ПСА при выявлении стадии нмКРРПЖ более 10 нг/мл и период удвоения уровня ПСА менее 10 мес [7, 9].

К 2018 г. в руководствах международных онкологических и урологических профессиональных сообществ отсутствовали конкретные рекомендации по тактике лечения больных нмКРРПЖ. Так, клиническое руководство Европейского общества урологов (EAU) 2018 г. рекомендует определенный алгоритм обследования больных на предмет выявления метастазов, основанный на факторах прогноза, а также включение больных в клинические исследования [2]. Рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN 2017) также предлагали включать пациентов в клинические исследования (предпочтительно), наблюдать, если период удвоения уровня ПСА составляет более 10 мес, или проводить гормональную терапию 2-й линии (антиандрогены, кетоканазол, стероиды, эстрогены) [10]. Следует отметить, что применение в качестве 2-й линии антиандрогенной терапии флутамида, бикалутамида, эстрогенов, стероидов и кетоканазола может приводить только к снижению уровня ПСА, но никогда не увеличивает ВБМ и ОВ.

Наиболее крупным являлось рандомизированное исследование III фазы по изучению влияния деносумаба на ВБМ [11]. В протокол включили 1432 больных нмКРРПЖ с уровнем ПСА более 8,0 нг/мл и/или периодом удвоения уровня ПСА 10 мес и менее. Пациентов рандомизировали в группы деносумаба ( $n = 716$ ) и плацебо ( $n = 716$ ). Медиана ВБМ в группе деносумаба была на 4,2 мес больше, чем в группе плацебо (29,5 и 25,2 мес соответственно;  $p = 0,028$ ). В то же время ОВ больных в группах деносумаба и плацебо достоверно не различалась (43,9 и 44,8 мес соответственно;  $p = 0,91$ ). Кроме того, у 5 % больных, получавших деносумаб, развился остеонекроз нижней челюсти, а у 2 % – гипокальциемия. В связи с отсутствием различий в выживаемости и высокой частотой некроза нижней челюсти Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) не рекомендовали применять деносумаб у больных нмКРРПЖ.

Для терапии 1-й линии у больных мКРРПЖ в настоящее время чаще всего используют препараты с антиандрогенным механизмом действия, так называемые новые антиандрогены, – абиратерон и энзалутамид. Последний является суперселективным блокатором

андрогенового рецептора. За счет конкурентного с андрогенами блокирования рецептора, подавления транслокации рецептора в ядро и блокирования его связывания с ДНК препарат обладает выраженной противоопухолевой активностью. Энзалутамид продемонстрировал увеличение ОВ больных мКРРПЖ при его применении как в 1-й, так и во 2-й линии терапии после неэффективности доцетаксела [5, 12]. Энзалутамид обладает хорошей переносимостью, не требует, в отличие от абиратерона, комбинации со стероидами и, соответственно, может быть безопасно назначен гораздо более широкому контингенту больных, чем абиратерон. В связи с высокой эффективностью и низкой токсичностью энзалутамид стал наиболее популярным препаратом для лечения мКРРПЖ.

В 2016 г. были опубликованы данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования II фазы STRIVE, в котором сравнивали результаты применения энзалутамида и бикалутамида у больных нмКРРПЖ и мКРРПЖ [13]. В исследование включили 139 больных нмКРРПЖ, из них 70 были рандомизированы в группу энзалутамида, 69 — в группу бикалутамида. При анализе ВБМ выявлено выраженное преимущество энзалутамида: медиана ВБМ в группе больных, получавших энзалутамид, не была достигнута, в группе больных, принимающих бикалутамид, она составила 8,6 мес ( $p < 0,001$ ). Снижение уровня ПСА  $\geq 50$  и  $\geq 90$  % также значительно чаще наблюдалось в группе энзалутамида (в 76 и 59 % случаев) по сравнению с группой бикалутамида (в 25 и 7 % случаев). Таким образом, энзалутамид продемонстрировал потенциальные возможности существенного улучшения результатов лечения больных нмКРРПЖ, что было подтверждено данными исследования III фазы PROSPER.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы PROSPER было проведено в более чем 300 центрах в 32 странах мира [14]. В него включали больных, соответствующих критериям нмКРРПЖ высокого риска прогрессирования: кастрационный уровень тестостерона (не более 50 нг/дл или 1,7 нмоль/л), 3 последовательных повышения уровня ПСА, минимальное значение ПСА более 2,0 нг/мл, период удвоения уровня ПСА не более 10 мес и отсутствие отдаленных метастазов по данным компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии и скелетной скелетной сцинтиграфии. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 в 2 группы: в 1-й группе пациенты принимали энзалутамид в дозе 160 мг/сут, во 2-й — плацебо. Перед рандомизацией пациенты были стратифицированы по времени удвоения уровня ПСА ( $< 6$  и  $\geq 6$  мес) и наличию или отсутствию в анамнезе получения остеомодифицирующих препаратов. Лечение в обеих группах проводили

до появления прогрессирования, зафиксированного по данным лучевых методов диагностики в центральной независимой радиологической лаборатории. Рост уровня ПСА без появления отдаленных метастазов не рассматривался как критерий прекращения терапии. Допускалось прекращение лечения при развитии токсичности или признаков клинического прогрессирования.

Первичной конечной точкой исследования являлось время до выявления метастазов (ВБМ), которое определялось от момента рандомизации до обнаружения метастатических очагов по данным радиологического обследования или до смерти больного по любой причине. Кроме того, в исследовании оценивали и такие параметры, как ПСА-безрецидивная выживаемость, частота ответа по уровню ПСА (снижение более чем на 50 % от исходного), время до начала другой противоопухолевой терапии, качество жизни больных, ОВ и безопасность.

В протокол PROSPER был рандомизирован 1401 больной: 933 — в группу энзалутамида и 468 — в группу плацебо. Характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана периода удвоения уровня ПСА составила 3,8 мес в группе энзалутамида и 3,6 мес в группе плацебо. У большинства (77 %) пациентов в обеих когортах период удвоения уровня ПСА был менее 6 мес. Всего 1395 рандомизированных больных получили хотя бы одну дозу энзалутамида или плацебо. Медиана длительности терапии составила 18,4 мес в группе больных, получавших энзалутамид, и 11,1 мес в группе плацебо. На момент окончания сбора данных 810 больных продолжали лечение: 634 — в группе энзалутамида и 176 — в группе плацебо. Наиболее частыми причинами прекращения терапии были прогрессирование процесса (у 15 % больных в группе энзалутамида и у 44 % в группе плацебо) и нежелательные явления (у 10 и 6 % больных соответственно).

На момент анализа данных прогрессирование процесса было выявлено у 219 (23 %) больных в группе энзалутамида и у 228 (49 %) в группе плацебо. Медиана ВБМ в группе энзалутамида составила 36,6 мес, в группе плацебо — 14,7 мес (рис. 1; табл. 2). Таким образом, терапия энзалутамидом приводила к снижению риска радиологического прогрессирования или смерти на 71 % по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,29; 95 % доверительный интервал 0,24—0,35;  $p < 0,001$ ).

Из 219 пациентов из группы энзалутамида, у которых возникло явление, рассматриваемое как первичный конечный показатель, у 187 (85 %) больных было отмечено рентгенологическое прогрессирование и 32 (15 %) пациента умерли при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования. Из 228 пациентов из группы плацебо, у которых возникло явление, рассматриваемое как первичный конечный

**Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики пациентов на момент начала исследования<sup>1</sup>

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients at the start of the study<sup>1</sup>

Показатель Characteristic	Группа энзалутамида (n = 933) Enzalutamide group (n = 933)	Группа плацебо (n = 468) Placebo group (n = 468)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	74 (50–95)	73 (53–92)
Оценка общего состояния по шкале ECOG, n (%): <sup>2</sup> ECOG performance status, n (%): <sup>2</sup>		
0	747 (80)	382 (82)
1	185 (20)	85 (18)
отсутствующие данные no data	1 (<1)	1 (<1)
Медиана уровня ПСА в сыворотке крови (диапазон), нг/мл Median serum PSA level (range), ng/ml	11,1 (0,8–1071,1)	10,2 (0,2–467,5)
Медиана времени удвоения уровня ПСА (диапазон), мес Median PSA doubling time (range), months	3,8 (0,4–37,4)	3,6 (0,5–71,8)
Распределение, n (%): Distribution, n (%):		
<6 мес <6 months	715 (77)	361 (77)
≥6 мес ≥6 months	217 (23)	107 (23)
отсутствующие данные no data	1 (<1)	0
Использование остеомодифицирующих препаратов, n (%): Use of bone-modifying drugs, n (%):		
нет no	828 (89)	420 (90)
да yes	105 (11)	48 (10)

<sup>1</sup>На момент начала исследования не отмечено значимых различий между группами в отношении этих характеристик. Сумма процентных значений может не быть равной 100 из-за округления.

<sup>1</sup>At the start of the study, no significant differences between the groups were observed for these characteristics. Sums of percent values can diverge from 100 due to roundoff.

<sup>2</sup>Показатели по шкале для оценки общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) составляют от 0 до 5, при этом более высокие значения указывают на более высокую степень инвалидизации, а показатель 5 соответствует смерти.

<sup>2</sup>Values per the performance scale of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vary from 0 to 5, and higher values correspond to higher level of disability while 5 corresponds to death.

**Примечание.** ПСА – простатический специфичный антиген.

Note. PSA – prostate-specific antigen.

показатель, у 224 (98 %) больных было отмечено рентгенологическое прогрессирование и 4 (2 %) умерли при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования (см. табл. 2). Более половины случаев рентгенологического прогрессирования приходилось на мягкие ткани (у 109 (58 %) из 187 пациентов в группе энзалутамида и у 132 (59 %) из 224 пациентов в группе плацебо).

Терапия с применением энзалутамида была более эффективной, по сравнению с плацебо, в отношении ключевых вторичных конечных показателей: времени до прогрессирования, определяемого по уровню ПСА, и времени до первого применения последующей

противоопухолевой терапии (см. табл. 2; рис. 2). В общей сложности, у 138 (15 %) пациентов в группе энзалутамида и у 222 (48 %) в группе плацебо было прекращено лечение в рамках исследования и начата последующая противоопухолевая терапия. Наиболее часто использовавшейся последующей терапией было применение абиратерона ацетата (у 52 (38 %) из 138 пациентов в группе энзалутамида и у 81 (36 %) из 222 пациентов в группе плацебо). На момент первого промежуточного анализа ОВ умерли 103 (11 %) пациента в группе энзалутамида и 62 (13 %) в группе плацебо (см. табл. 2). Ни в одной группе не была достигнута медиана ОВ. Частота достижения ответа

Таблица 2. Первичные и вторичные конечные показатели<sup>1</sup>

Table 2. Primary and secondary endpoints<sup>1</sup>

Конечный показатель Endpoint	Группа энзалутамида (n = 933) Enzalutamide group (n = 933)	Группа плацебо (n = 468) Placebo group (n = 468)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	p
<b>Первичные конечные показатели</b> Primary endpoints				
Медиана выживаемости без образования метастазов, мес Median metastasis-free survival, months	36,6	14,7	0,29 (0,24–0,35)	<0,001
Метастаз или смерть, n (%) <sup>2</sup> Metastasis or death, n (%) <sup>2</sup>	219 (23)	228 (49)	–	–
Рентгенологическое прогрессирование, число/общее число (%) X-ray progression, number/total number (%)	187/219 (85)	224/228 (98)	–	–
Новые метастазы в костях, число/общее число (%) New metastases in bones, number/total number (%)	71/219 (32)	79/228 (35)	–	–
Новые метастазы в мягких тканях, число/общее число (%) New metastases in soft tissue, number/total number (%)	109/219 (50)	132/228 (58)	–	–
Метастазы в лимфатических узлах, число/общее число (%) Metastases in lymph nodes, number/total number (%)	79/219 (36)	116/228 (51)	–	–
Висцеральные метастазы, число/общее число (%) Visceral metastases, number/total number (%)	34/219 (16)	27/228 (12)	–	–
Новые метастазы одновременно в костях и в мягких тканях, число/общее число (%) New simultaneous metastases in bones and soft tissue, number/total number (%)	7/219 (3)	13/228 (6)	–	–
Метастазы в лимфатических узлах, число/общее число (%) Metastases in lymph nodes, number/total number (%)	7/219 (3)	12/228 (5)	–	–
Висцеральные метастазы, число/общее число (%) Visceral metastases, number/total number (%)	3/219 (1)	1/228 (<1)	–	–
<b>Вторичные конечные показатели</b> Secondary endpoints				
Прогрессирование, определяемое по уровню ПСА: PSA progression:				
медиана времени до прогрессирования, мес median time to progression, months	37,2	3,9	0,07 (0,05–0,08)	<0,001
пациенты, у которых выявлено прогрессирование, n (%) patients with progression, n (%)	208 (22)	324 (69)	–	–
Применение последующей антинеопластической терапии: Use of subsequent antineoplastic therapy:				
медиана времени до первого применения, мес median time to first use, months	39,6	17,7	0,21 (0,17–0,26)	<0,001
пациенты, для которых применяли такую терапию, n (%) patients who received this therapy, n (%)	142 (15)	226 (48)	–	–
Общая выживаемость: Overall survival:				
медиана, мес median, months	НД NR	НД NR	0,80 (0,58–1,09)	0,15
умершие пациенты, n (%) patients who died, n (%)	103 (11)	62 (13)	–	–
подтвержденный ответ по уровню ПСА ≥50 %, n (%) confirmed PSA response ≥50 %, n (%)	712 (76)	11 (2)	–	–

Конечный показатель Endpoint	Группа энзалутамида (n = 933) Enzalutamide group (n = 933)	Группа плацебо (n = 468) Placebo group (n = 468)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	p
Уменьшение суммы баллов по шкале FACT-P <sup>3</sup> : Decrease in FACT-P score <sup>3</sup> :				
медиана времени до уменьшения суммы баллов, мес median time to decrease in total score, months	11,1	11,1	0,92 (0,79–1,08)	–
пациенты, у которых произошло уменьшение суммы баллов, n (%) patients with decreased total score, n (%)	506 (54)	239 (51)	–	–

<sup>1</sup>В анализе выживаемости без метастазов приведено отношение рисков для образования метастазов или смерти, в анализе общего выживания — отношение рисков для смерти.

<sup>1</sup>In analysis of metastasis-free survival, risk ratio for metastases or death is indicated; in analysis of overall survival — risk ratio for death.

<sup>2</sup>Смерть определяли как смерть при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования, которая произошла в период с момента рандомизации до 112 дней после прекращения режима терапии в рамках исследования.

<sup>2</sup>Death was defined as death without signs of X-ray progression which took place between randomization and 112 days after the end of study therapy regimen.

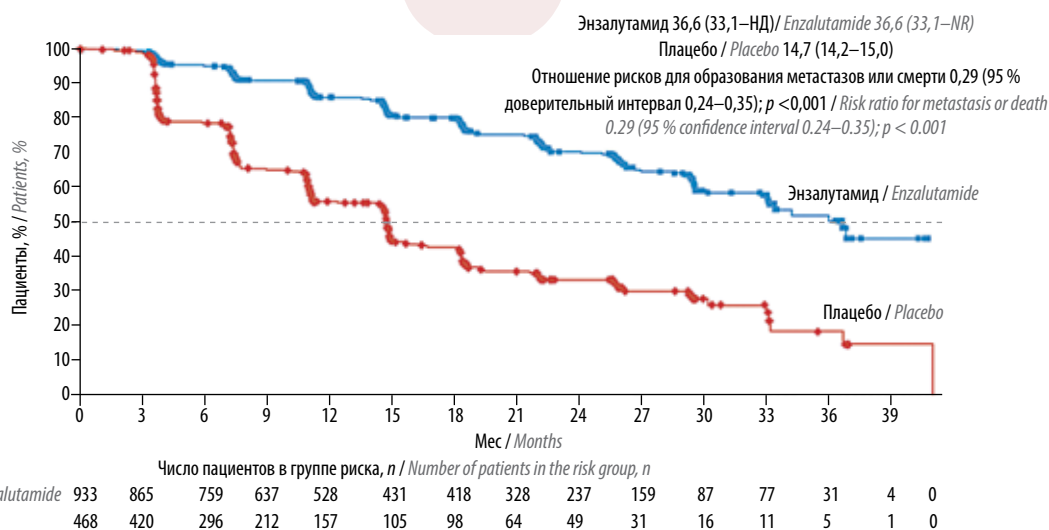
<sup>3</sup>Показатели по «шкале функциональной оценки противоопухолевой терапии — рак предстательной железы» (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P) составляют от 0 до 156, при этом более высокие значения указывают на более благоприятное качество жизни, связанное с состоянием здоровья. Уменьшение суммы баллов по шкале FACT-P было определено как уменьшение общего показателя по шкале, как минимум, на 10 пунктов относительно начального значения для каждого пациента.

<sup>3</sup>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) score varies from 0 to 156, and the highest values indicate better quality of life associated with health. Decrease in total FACT-P score was defined as a decrease in total score of at least 10 points relative to the baseline value for each patient.

**Примечание.** ПСА — простатический специфический антиген; НД — не достигнуто.

Note. PSA — prostate-specific antigen; NR — not reached.

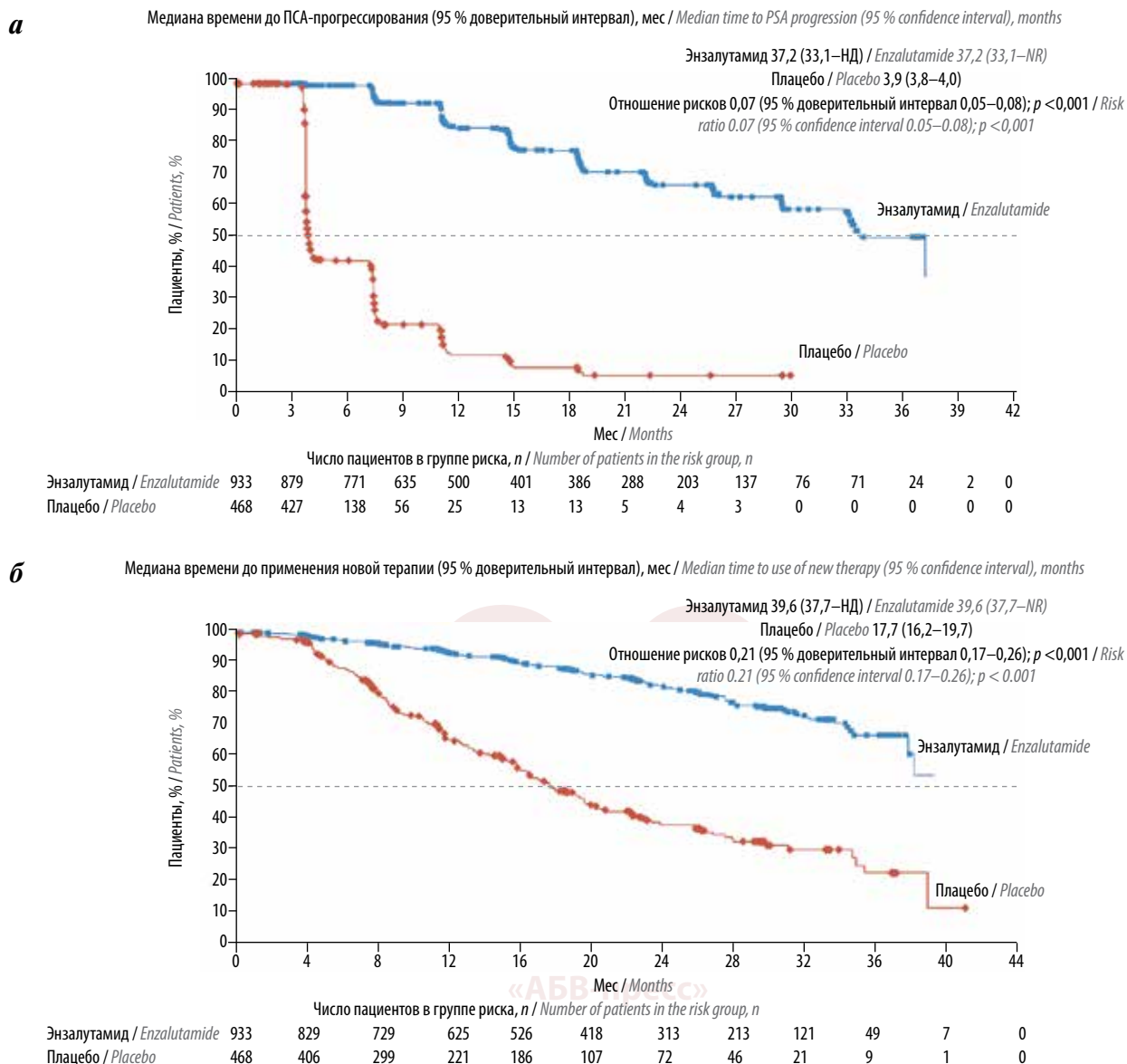
Медиана выживаемости без образования метастазов (95 % доверительный интервал), мес / Median metastasis-free survival (95 % confidence interval), months



**Рис. 1.** Оценка Каплана—Майера для выживаемости без образования метастазов. Показаны данные по первичному конечному показателю, выживаемость без образования метастазов. Пунктирной линией указана медиана. Значения отношения рисков были основаны на модели регрессии Кокса, которая была стратифицирована в соответствии со значениями времени удвоения уровня простатического специфического антигена (<6 или ≥6 мес), а также прошлого или настоящего использования агента, мишенью которого являются кости (да или нет), при этом группа исследования была единственной ковариатой, а значения меньше 1,0 указывали на преимущество терапии энзалутамидом. Символы показывают цензурированные данные. НД — не достигнуто.

Fig. 1. Kaplan—Meier estimator for metastasis-free survival. Data for primary endpoint — metastasis-free survival — are presented. Dashed line shows median value. Values of risk ratio were based on Cox regression model stratified in accordance with the PSA doubling time (<6 or ≥6 months) as well as previous or current use of bone-targeting agents (yes or no). The study group was the only co-variate, and values below 1.0 indicated advantage of enzalutamide therapy. Symbols denote censored data. NR — not reached.





**Рис. 2.** Оценка Каплана–Майера для времени до прогрессирования, определяемого по уровню ПСА, и времени до первого применения последующей антинеопластической терапии. Показаны данные для вторичных конечных показателей эффективности: времени до прогрессирования, определяемого по уровню ПСА (а), и времени до первого применения последующей антинеопластической терапии (б). Пунктирной линией на каждой панели указана медиана. Значения отношения рисков были основаны на моделях регрессии Кокса, которые стратифицированы в соответствии со значениями времени удвоения уровня ПСА (<6 или ≥6 мес), а также прошлого или настоящего использования агента, мишенью которого являются кости (да или нет), при этом группа исследования была единственной ковариатой, а значения меньше 1,0 указывали на преимущество терапии энзалутамидом. Символы показывают цензурированные данные. ПСА – простатический специфический антиген; НД – не достигнуто

**Fig. 2.** Kaplan–Meier estimator of time to PSA progression and time to the first use of subsequent antineoplastic therapy. Data for secondary endpoints are shown: time to PSA progression (a) and time to the first use of subsequent antineoplastic therapy (б). Dashed lines show median values at each panel. Values of risk ratio were based on Cox regression model stratified in accordance with the PSA doubling time (<6 or ≥6 months) as well as previous or current use of bone-targeting agents (yes or no). The study group was the only co-variate, and values below 1.0 indicated advantage of enzalutamide therapy. Symbols denote censored data. PSA – prostate-specific antigen, NR – not reached.

уровня ПСА 50 % или более была выше в группе энзалутамида (76 %) по сравнению с группой плацебо (2 %).

Информация о нежелательных явлениях, независимо от их связи с исследуемым режимом терапии, представлена в табл. 3. Наиболее часто отмечавшимся

нежелательным явлением у пациентов, получавших энзалутамид, была утомляемость. Нежелательными явлениями, представляющими особый интерес, которые возникали чаще (на ≥2 %) в группе энзалутамида, чем в группе плацебо, независимо от их связи с исследуемым режимом терапии, были гипертензия (12 %

Таблица 3. Нежелательные явления, n (%)

Table 3. Adverse events, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Группа энзалутамида (n = 930) Enzalutamide group (n = 930)		Группа плацебо (n = 465) Placebo group (n = 465)	
	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III
Любое Any	808 (87)	292 (31)	360 (77)	109 (23)
Любое серьезное <sup>1</sup> Any serious <sup>1</sup>	226 (24)	—	85 (18)	—
Приведшее к прекращению исследуемого режима терапии Leading to the end of the study therapy regimen	87 (9)	—	28 (6)	—
Приведшее к смертельному исходу Leading to death	32 (3)	—	3 (1)	—
<b>Наиболее частые нежелательные явления, возникшие у ≥5 % пациентов<sup>2</sup></b> <i>The most frequent adverse events detected in ≥5 % of patients<sup>2</sup></i>				
Утомляемость Fatigue	303 (33)	27 (3)	64 (14)	3 (1)
Приливы Hot flushes	121 (13)	1 (<1)	36 (8)	0
Тошнота Nausea	106 (11)	3 (<1)	40 (9)	0
Диарея Diarrhea	91 (10)	3 (<1)	45 (10)	2 (<1)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	111 (12)	43 (5)	24 (5)	10 (2)
Падение Fall	106 (11)	12 (1)	19 (4)	3 (1)
Запор Constipation	85 (9)	2 (<1)	32 (7)	2 (<1)
Головокружение Vertigo	91 (10)	4 (<1)	20 (4)	0
Артралгия Arthralgia	78 (8)	1 (<1)	32 (7)	1 (<1)
Астения Asthenia	82 (9)	11 (1)	28 (6)	1 (<1)
Снижение аппетита Decreased appetite	89 (10)	2 (<1)	18 (4)	1 (<1)
Боль в спине Back pain	73 (8)	2 (<1)	33 (7)	1 (<1)
Головная боль Headache	85 (9)	2 (<1)	21 (5)	0
Гематурия Hematuria	62 (7)	16 (2)	36 (8)	13 (3)
Инфекция мочевыводящих путей Urine tract infection	38 (4)	7 (1)	30 (6)	3 (1)
Уменьшение массы тела Decreased weight	55 (6)	2 (<1)	7 (2)	0

Нежелательное явление Adverse event	Группа энзалутамида (n = 930) Enzalutamide group (n = 930)		Группа плацебо (n = 465) Placebo group (n = 465)	
	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III	все степени all grades	≥III степени ≥ grade III
Задержка мочи Urinary retention	20 (2)	4 (<1)	28 (6)	5 (1)
Нежелательные явления, представляющие особый интерес The most interesting adverse events				
Гипертензия <sup>3</sup> Hypertension <sup>3</sup>	114 (12)	43 (5)	25 (5)	11 (2)
Значительные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы <sup>4</sup> Significant adverse events related to the cardiovascular system <sup>4</sup>	48 (5)	34 (4)	13 (3)	8 (2)
Нарушения психической деятельности <sup>5</sup> Decreased mental performance <sup>5</sup>	48 (5)	1 (<1)	9 (2)	0
Нарушение функции печени Decreased liver function	11 (1)	5 (1)	9 (2)	2 (<1)
Нейтропения Neutropenia	9 (1)	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Судороги Seizures	3 (<1)	2 (<1)	0	0
Синдром задней обратимой энцефалопатии Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0

<sup>1</sup>Серьезными нежелательными явлениями считали те, которые были угрожающими жизни, привели к смерти, продолжительной госпитализации, неспособности осуществлять нормальную жизнедеятельность либо привели к врожденной аномалии или пороку развития. Полное определение приведено в протоколе.

<sup>1</sup>Adverse events were considered serious if they were life-threatening, lead to death, prolonged hospitalization, inability to function normally, or lead to congenital anomaly or developmental defect. The full description is presented in the protocol.

<sup>2</sup>Перечислены нежелательные явления, которые были зарегистрированы, как минимум, у 5 % пациентов в каждой группе, в порядке уменьшения частоты.

<sup>2</sup>Adverse events detected in at least 5 % of patients in each group are listed in order of decreasing frequency.

<sup>3</sup>Это нежелательное явление включает повышенное артериальное давление.

<sup>3</sup>This adverse event includes elevated arterial pressure.

<sup>4</sup>Это нежелательное явление включает острый инфаркт миокарда, геморрагические цереброваскулярные состояния, ишемические цереброваскулярные состояния и сердечную недостаточность.

<sup>4</sup>This adverse event includes acute myocardial infarction, hemorrhagic cerebrovascular events, ischemic cerebrovascular states, and heart failure.

<sup>5</sup>Это нежелательное явление включает ухудшение памяти, нарушения внимания, когнитивные нарушения, амнезию, болезнь Альцгеймера, сенильную деменцию, нарушения психической деятельности и васкулярную деменцию.

<sup>5</sup>This adverse event includes memory impairment, attention disorders, cognitive disorders, amnesia, Alzheimer's disease, senile dementia, mental activity disorders, and vascular dementia.

против 5 %), значительные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (5 % против 3 %) и нарушения психической деятельности (5 % против 2 %). У 3 пациентов из группы энзалутамида возникли судороги, все эти явления были оценены как серьезные и связанные с применением лекарственного препарата и возникли в течение 180 дней после начала применения энзалутамида (у 1 пациента с судорогами терапия энзалутамидом была прекращена, у другого возникло осложнение, которое привело

к смертельному исходу). Большой процент пациентов, получавших энзалутамид, сообщили о случаях падения и непатологических переломах, по сравнению с группой плацебо (17 % против 8 %). Следует отметить, что профиль безопасности энзалутамида согласовался с профилем безопасности, описанным в предыдущих клинических исследованиях, проведенных с участием мужчин с кастрационно-резистентным РПЖ [5, 12, 13]. В процессе лечения не выявлено никакого уменьшения качества жизни в связи с терапией энзалутамидом.

Таким образом, результаты исследования PROSPER показали, что применение энзалутамида у больных нМКРПЖ с быстрым ростом уровня ПСА приводит к существенному (на 21,9 мес) увеличению периода до появления метастазов и снижает риск радиологического прогрессирования на 71 %. Кроме того, энзалутамид увеличивает время до ПСА-прогрессирования и период до назначения другой противоопухолевой терапии. Качество жизни больных, получавших энзалутамид и плацебо, не различалось. Энзалутамид приводил к более частому развитию

нежелательных явлений, но профиль токсичности препарата был предсказуемым, а большинство нежелательных явлений – контролируемы. Результаты исследования PROSPER меняют современные подходы к терапии нМКРПЖ, а энзалутамид может являться препаратом выбора для данной категории больных. На сегодняшний момент применение энзалутамида у больных нМКРПЖ уже рекомендовано руководствами NCCN 2018 (рекомендации категории 1) и Американской урологической ассоциации (AUA 2018; стандарт терапии, уровень доказательности A) [15, 16].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
2. EAU guidelines 2018. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/>.
3. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12.
4. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. PMID: 23228172.
5. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(18):424–33. DOI: 10.1056/NEJMc1410239. PMID: 25354111.
6. Xie W., Regan M.M., Buyse M. et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(27):3097–104. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.9987. PMID: 28796587.
7. Smith M.R., Kabbinnavar F., Saad F. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918–25. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.529. PMID: 15860850.
8. Smith M.R., Cook R., Lee K.A., Nelson J.B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117(10):2077–85. DOI: 10.1002/encr.25762. PMID: 21523719.
9. Smith M.R., Saad F., Oudard S. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3800–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6716. PMID: 24043751.
10. NCCN guidelines version 2.2017. February 21, 2017. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
11. Smith M.R., Saad F., Coleman R. et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9. PMID: 22093187.
12. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. PMID: 22894553.
13. Penson D.F., Armstrong A.J., Conception R. et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2098–106. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.9285. PMID: 26811535.
14. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castrate-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74.
15. NCCN guidelines 2018. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
16. AUA guidelines 2018. Available at: [https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-\(2013-amended-2018\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-(2013-amended-2018)).

### ORCID автора/ORCID of author

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

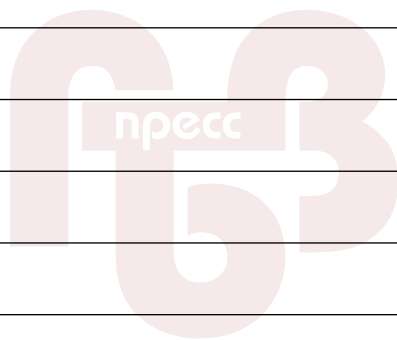
**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке компании «Астеллас».

**Financing.** The study was performed with the support of Astellas.

**Статья поступила:** 13.08.2018. **Принята к публикации:** 19.09.2018.

**Article received:** 13.08.2018. **Accepted for publication:** 19.09.2018.

## Для заметок



Издательский дом  
«АВВ-пресс»

## Для заметок



Издательский дом  
«АБВ-пресс»

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

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт».

# КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСТАНДИ®

**Регистрационный номер:** ЛП-003605. **Торговое наименование препарата:** Кстанди®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Эналапамид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения.** Кстанди® показан для лечения гипертензивной кардиопатии у взрослых пациентов с артериальной гипертензией. Гиперчувствительность к действующему веществу (эналапамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан у женщин и детей. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратной энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденном диагнозе); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8. **Способ применения и дозы. Дозы.** Рекомендуемая суточная доза Кстанди® составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. **Способ применения.** Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием эналапамида обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозой. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в той же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом эналапамид, особенно беременным и женщинам детородного возраста. **Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8.** По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу эналапамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу эналапамида следует повысить до первоначального уровня. **Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста.** Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью соответственно) коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. **Пациенты с нарушением функции почек.** У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. **Дети.** Применение эналапамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим гипертензивно-резистентным раком предстательной железы. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», головная боль и гипертония. Другие важные нежелательные реакции включают падения, непатологические переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,4% пациентов, получавших эналапамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалтамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома задней обратной энцефалопатии у пациентов, получавших эналапамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), очень редко ( $< 1/10\,000$ ); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Система органов	Частота
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	нечасто: лейкопения, нейтропения неизвестно*: тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	неизвестно*: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки
Психические расстройства	часто: тревожность нечасто: галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимания, синдром беспокойных ног нечасто: когнитивные расстройства, судороги <sup>1</sup> неизвестно*: синдром задней обратной энцефалопатии
Нарушения со стороны сердца	часто: ишемическая болезнь сердца <sup>2</sup> неизвестно: удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	очень часто: «приливы», артериальная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	неизвестно*: тошнота, рвота, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто: сухость кожи, кожный зуд неизвестно*: сыпь
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	очень часто: переломы <sup>3</sup> неизвестно*: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	часто: гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто: астения, утомляемость
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	часто: падения

\* Сообщения, полученные в пострегистрационный период.  
<sup>1</sup> По оценке с использованием узкого термина SМК «судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.  
<sup>2</sup> По оценке с использованием узкого термина SМК «инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и атеросклероз коронарных артерий.  
<sup>3</sup> Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костях.

**Судороги.** В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 13 пациентов (0,4%) из 3179 пациентов, которые ежедневно принимали эналапамид в дозе 160 мг, у 1 пациента (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалтамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасположенными факторами их развития 1,6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2%) пациентов, получавших эналапамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 93 месяца. Механизм, посредством которого эналапамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что эналапамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. **Ишемическая болезнь сердца.** В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,5% пациентов, получавших эналапамид плюс АДТ, по сравнению с 1,3% пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Влияние других препаратов на эналапамид. Ингибиторы CYP2C8.** Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении эналапамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола АUC эналапамида увеличилась на 326%, тогда как C<sub>max</sub> эналапамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного эналапамида плюс несвязанный активный метаболит АUC увеличилась на 77%, в то время как C<sub>max</sub> снизилась на 19%. Во время лечения эналапамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзила) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу эналапамида следует снизить до 80 мг один раз в день. **Ингибиторы CYP3A4.** Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме эналапамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, АUC эналапамида увеличилась на 41%, в то время как C<sub>max</sub> не изменилась. На сумму несвязанного эналапамида плюс несвязанный активный метаболит АUC увеличилась на 27%, тогда как C<sub>max</sub> снова осталась без изменений. При

совместном применении эналапамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. *Индукторы CYP2C8 и CYP3A4.* После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола АUC эналапамида и активного метаболита снижались на 17% и 11% соответственно. Стах также является индуктором эналапамида. **Мнение о применении эналапамида с индукторами CYP2C8 и CYP3A4 коррекция дозы не требуется. Влияние эналапамида на другие препараты. Индукция ферментов.** Эналапамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортерами. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образованию которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP11C9 и уридин-5'- дифосфат глюкуронозилтрансфераза. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (OATP1B1). Исследования *in vivo* показали, что эналапамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение эналапамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению АUC мидозола (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению АUC 5-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению АUC оментазола (субстрата CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРПЖ прием Кстанди® (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м<sup>2</sup> в/в в каждые 3 недели). АUC доцетаксела снизилась на 12% [среднее геометрическое отношение (СГО) = 0,882 (90% ДИ: 0,767;1,02)], тогда как C<sub>max</sub> снизилась на 4% [СГО = 0,963 (90% ДИ: 0,834; 1,11)]. Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекция дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что, риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамадол); антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противовирусные агенты (например, кабезитаксел); антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, феноитин, примидон, вальпроевая кислота); нейролептики (например, галоперидол); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел); бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, верапамил, фелодипин, фелодипин, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигиталисин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); снотворные средства (например, диазепам, мидозолам, золпидем); иммуносупрессанты (например, такролимус); ингибиторы протонной помпы (например, омепразол); статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симавастин); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности эналапамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации эналапамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения эналапамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения эналапамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения эналапамида. При прекращении лечения эналапамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. **Субстраты CYP2C8 и CYP3A4.** Эналапамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в АUC или C<sub>max</sub> кофеина (субстрат CYP1A2) или пилгитазона (субстрат CYP2C8). АUC пилгитазона увеличилась на 20%, в то время как C<sub>max</sub> снизилась на 18%. АUC и C<sub>max</sub> кофеина снижались на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяют совместно с эналапамидом, коррекция дозы не требуется. **Субстраты Р-гликопротеина.** Данные *in vitro* показывают, что эналапамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие эналапамида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения эналапамид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного прегра-рецептора (прегра-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колицин, дабигагратан этексилат, дигоксин), при одновременном применении с эналапамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. **Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеры органических катионов человека 1 (OCT1).** Исследования *in vitro* показали, что эналапамид может ингибировать транспорт органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. **Препараты, удлиняющие интервал QT.** В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди® вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амодарон, соталол, дофетилил, ибутилил), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др. **Влияние пищи на прием эналапамида.** Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия эналапамида. В клинических исследованиях Кстанди® применяли независимо от приема пищи. **Особые указания. Риск развития судорог.** Применение эналапамида было связано с судорогами (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. **Синдром задней обратной энцефалопатии.** В ходе применения пациентами препарата Кстанди® были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратной энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратной энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или не сопровождаемые гипертензией. Диагноз синдром задней обратной энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденном диагнозе. **Одновременное применение с другими лекарственными средствами.** Эналапамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение эналапамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения эналапамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфаринном и кумарин-подобными антикоагулянтами (см. раздел «Взаимодействие с другими препаратами»). Эналапамид может взаимодействовать с ферментом CYP2C9, субстратом которого является варфарин. Пациентам, принимающим варфарин, следует избегать одновременного применения эналапамида с целью нормализованного отношения (МНО). **Печеная недостаточность.** С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие эналапамида у этой группы пациентов не изучено. **Тяжелая печеночная недостаточность.** У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что возможно связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). **Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания.** В исследовании III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Пациентам с этими заболеваниями при назначении Кстанди® следует избегать приема андрогендепривационной терапии, которая может удлинять интервал QT. У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасположенными факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врачи перед назначением Кстанди® должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». **Применение с химиотерапией.** Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди® с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение эналапамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключить. **Вспомогательные вещества.** Кстанди® содержит сорбитол (Е420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. **Реакция гиперчувствительности.** При применении эналапамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. **Контрацепция для мужчин и женщин.** Нет данных, присутствует ли эналапамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной во время приема эналапамида, требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

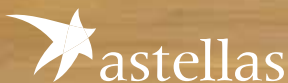


энзалутамид

**Энзалутамид – первый и единственный\*  
зарегистрированный в РФ лекарственный препарат,  
одобренный для лечения пациентов с КРРПЖ,  
независимо от наличия метастазов<sup>1</sup>**

## **ЕСТЬ МЕТАСТАЗЫ? НЕТ МЕТАСТАЗОВ? НАЗНАЧЬТЕ КСТАНДИ®**

Не ждите, когда начинается прогрессирование на фоне АДТ, - назначьте вашим пациентам с КРРПЖ лекарственный препарат Кстанди®, независимо от наличия метастазов<sup>1-3</sup>.



АО «Аstellас Фарма»  
Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, 16  
Тел.: +7 (495) 737-07-56

\* - по данным [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru) по состоянию на 01.09.2019 г.

КРРПЖ — кастрационно-резистентный рак предстательной железы; АДТ — андроген-депривационная терапия

XTD\_2019\_0009\_RU\_SEPT\_2019\_2000\_АБВ-пресс

**Лекарственный препарат Кстанди® показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы.<sup>1</sup>**

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди® (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru).

2. Hussain M et al. NEJM. 2018; 378: 2465-2474.

3. Beer TM et al. Eur Urol. 2017; 71: 151-4.

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ