

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

УДК 616.65-006.6-033.2-085.357:615.277.3

<http://doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-4-7-17>

ДАРЛУАМИД В СОЧЕТАНИИ С АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИЕЙ КАК НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Беркут М.В., Заозерский О.В., Горлин П.М., Кондратьева А.Г., Носов А.К.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Представлен клинический случай ведения пациента с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и высокой метастатической нагрузкой, получавшего терапию даролутамидом в сочетании с андрогенной депривационной терапией. Выбор схемы был обусловлен выраженной сопутствующей патологией и высоким риском межлекарственных взаимодействий, вследствие чего врачебная комиссия определила целесообразность применения препарата с благоприятным профилем безопасности. На фоне лечения отмечается существенный клинический эффект, включая достижение неопределяемого уровня простатспецифического антигена и частичный регресс метастатических очагов. Особое внимание уделено обсуждению значимости проблемы риска развития межлекарственных взаимодействий и роли даролутамида в терапии пациентов старшей возрастной группы с полипрагмазией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, ARANOTE, даролутамид, доцетаксел, андрогендепривационная терапия

Для цитирования: Беркут М.В., Заозерский О.В., Горлин П.М., Кондратьева А.Г., Носов А.К. Даролутамид в сочетании с андроген-депривационной терапией как новый метод лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы // *Клинический случай в онкологии*. 2025. Т. 3, № 4. С. 7–17, <http://doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-4-7-17>.

Информация об авторах:

Беркут Мария Владимировна✉ — berkutv91@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>

Заозерский Олег Вячеславович — <https://orcid.org/0000-0002-5275-482X>

Горлин Петр Михайлович — <https://orcid.org/0009-0008-8245-6234>

Кондратьева Анастасия Геннадьевна — <https://orcid.org/0009-0004-1819-2845>

Носов Александр Константинович — <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

Финансирование: статья подготовлена без спонсорской поддержки.

DAROLUAMID IN COMBINATION WITH ANDROGEN-DEPRIVATION THERAPY AS A NEW METHOD OF TREATMENT OF mHSPCa

Maria V. Berkut, Oleg V. Zaozersky, Petr M. Gorlin, Anastasia G. Kondratyeva, Alexander K. Nosov

National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Annotation

This clinical case report presents the management of a patient with high-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer treated with a combination of darolutamide and androgen deprivation therapy. The treatment choice was driven by significant comorbidities and a high risk of drug–drug interactions, supporting the rationale for selecting a therapy with a favorable safety and interaction profile. The patient achieved a marked clinical benefit, including

an undetectable PSA level and partial regression of metastatic lesions. Special attention is given to the clinical relevance of drug–drug interactions and the role of darolutamide in managing elderly patients with polypharmacy.

KEYWORDS: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, ARANOTE, darolutamide, docetaxel, androgen-deprivation therapy

For citation: Berkut M.V., Zaozersky O.V., Gorlin P.M., Kondratyeva A.G., Nosov A.K. Darolutamid in combination with androgen-deprivation therapy as a new method of treatment of mHSPC. *Clinical case in oncology*. 2025;3(4):7–17. (In Russ.). <http://doi.org/10.62546/3034-1477-2025-3-4-7-17>.

Information about the authors:

Maria V. Berkut✉ — berkutv91@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>

Oleg V. Zaozersky — <https://orcid.org/0000-0002-5275-482X>

Petr M. Gorlin — <https://orcid.org/0009-0008-8245-6234>

Anastasia G. Kondratyeva — <https://orcid.org/0009-0004-1819-2845>

Alexander K. Nosov — <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

Funding: the article was prepared without sponsorship.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции по уровню заболеваемости и смертности среди мужчин во многих развитых странах мира. В Российской Федерации по состоянию на 2024 год РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин (18,1%), при этом каждый пятый случай приходится на впервые выявленный или *de novo* метастатический РПЖ (мРПЖ) [1]. Важно отметить, что показатели общей выживаемости у мужчин с мРПЖ значительно ниже: 5-летняя относительная выживаемость превышает 99% при локализованном РПЖ и составляет всего лишь 32% при выявлении диссеминированного процесса [2]. При этом пациенты с локализованными формами рака предстательной железы могут успешно лечиться путем проведения радикальной простатэктомии или дистанционной лучевой терапии, однако, по различным оценкам, у 10–50% пациентов в дальнейшем развивается прогрессирование заболевания с формированием метастатического мРПЖ [3].

Начальная фаза мРПЖ, при которой опухоль сохраняет чувствительность к лечению, направленному на снижение уровня тестостерона путем проведения билатеральной орхистомии или медикаментозной андрогенной депривационной терапии (АДТ), обозначается как метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ), который у большинства пациентов в течение 2–3 лет трансформируется в метастатическую кастрационно-резистентную форму

рака (мКРРПЖ). Данный этап заболевания ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и снижением медианы общей выживаемости до 13,2 мес [3–5]. В связи с этим особую значимость приобретает оптимальный выбор лекарственной терапии уже в первой линии лечения, позволяющий увеличить выживаемость без прогрессирования и отсрочить переход заболевания в стадию кастрационной резистентности при приемлемом уровне токсичности.

В рамках настоящего клинического наблюдения представлен случай ведения пациента с мГЧРПЖ, а также обсуждаются современные возможности выбора терапии в клинической практике.

Описание клинического случая

Пациент П., 77 лет считает себя больным с 2019 года, когда стал отмечать расстройства мочеиспускания в виде странгурии и никтурии. Длительное время наблюдался у уролога по месту жительства. В 2021 г. выполнено оперативное лечение в виде аденомэктомии за пределами России по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы II стадии, по результатам гистологического заключения от 08.2021 — данных, свидетельствующих о злокачественном росте опухоли, не получено (N40.0).

Из сопутствующей патологии у пациента были установлены следующие диагнозы: гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия II степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 по шкале

SCORE. Хроническая сердечная недостаточность 1 функциональный класс (диагнозы установлены в 2012 г.). Персистирующая бронхиальная астма средней степени тяжести. Сахарный диабет 2-го типа, скомпенсированный. Получал на постоянной основе следующие препараты: дозированный комбинированный аэрозоль беклометазона и формотерола по 1 дозе 100 мкг два раза в день ингаляционно, аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки на постоянной основе перорально,

ня простат-специфического антигена сыворотки крови (ПСА), который на апрель 2023 г. составлял 15,35 нг/мл, в связи с чем по месту жительства решено было выполнить биопсию оставшейся ткани предстательной железы. 20.04.2023 г. выполнена системная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем, по результатам которой впервые установлен диагноз: рак предстательной железы ISUP 1, после чего пациент вернулся в Россию для дообследования.



Рис. 1. МРТ малого таза от 2023 г. до начала лечения: *а* — красной стрелкой указана поверхностная инвазия в стенку прямой кишки; *б* — пунктирной стрелкой указан внутренний подвздошный лимфоузел слева

Fig. 1. Pelvic MRI from 2023 before initiation of treatment: *a* — the red arrow indicates superficial invasion into the rectal wall; *b* — the dashed arrow indicates the left internal iliac lymph node

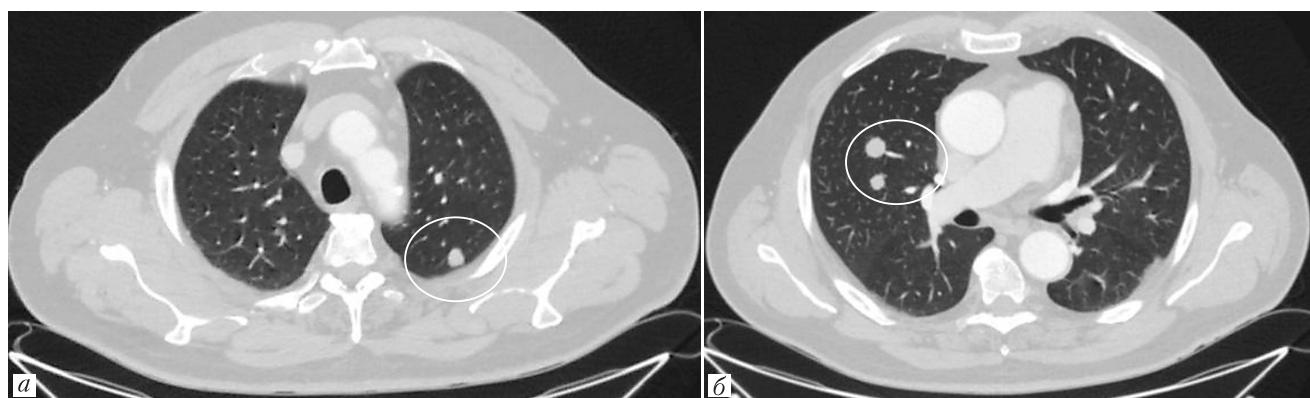


Рис. 2. КТ грудной клетки от 2023 г. до начала лечения: *а* — целевой очаг S1/2 левого легкого; *б* — целевой очаг S3 правого легкого

Fig. 2. Chest CT from 2023 before initiation of treatment: *a* — target lesion in segments S1/2 of the left lung; *b* — target lesion in segment S3 of the right lung

валсартан 40 мг 2 раза в сутки перорально, метформин 500 мг 3 раза в сутки перорально. Семейный анамнез у пациента не отягощен.

Спустя два года от предыдущей операции пациент повторно стал отмечать дизурические расстройства. Выполнен контроль уров-

При пересмотре гистологического материала в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова отмечено повышение градации опухоли до Глисон 8 (4+4). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза от 30.04.2023 отмечены следующие особенности: зональная

дифференцировка железы была стерта за счет субтотального опухолевого поражения, затрагивающего левую долю предстательной железы на всем вертикальном протяжении, с распространением на транзиторную и частично периферическую зоны правой доли железы, а также основание семенных пузырьков, стенку уретры, общими размерами изменений до 43×46×40 мм; по задней полуокружности опухолевые изменения распространялись на парапростатическую клетчатку, с инвазией мезоректальной фасции и мезоректальной клетчатки до 7 мм на протяжении ≈22 мм тесно прилежат к стенке нижнеампулярного отдела прямой кишки, а также верхнему краю *m.puborectalis* слева, с вероятными признаками поверхностной инвазии вышеуказанных структур; общие подвздошные лимфоузлы справа, размерами до 14×13 мм, внутренние подвздошные слева до 10×18 мм; в правой боковой массе крестца на уровне позвонка S₅ визуализируется участок, с нечеткими контурами, гипоинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ, с признаками рестрикции диффузии и накопления парамагнетика, размерами 8×10 мм.

Группа высокого объема метастатической нагрузки по критериям исследования CHAARTED [6]. В соответствии с действующими на 2023 год стандартами пациенту были рекомендованы три возможные опции лечения *de novo* мГЧРПЖ на фоне постоянной АДТ: проведение 6 циклов химиотерапии препаратом доцетаксел 75 мг/м² внутривенно каждый 21 день или пероральный прием ингибиторов андрогеновых рецепторов второго поколения — апалутамида 240 мг или энзалутамида 160 мг ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности лечения. Пациент обратился в другое медицинское учреждение для получения альтернативного мнения ввиду выраженной сопутствующей патологии. С учетом выявленного высокообъемного мГЧРПЖ решением врачебной комиссии пациенту рекомендовано интенсифицировать АДТ добавлением или антагонистов андрогенового рецептора второго поколения (AA2) или комбинацией AA2 с доцетакселом. Учитывая объем и тяжесть сопутствующих кардиологических патологий в анамнезе, от комбинированной терапии с добавлением химиотера-

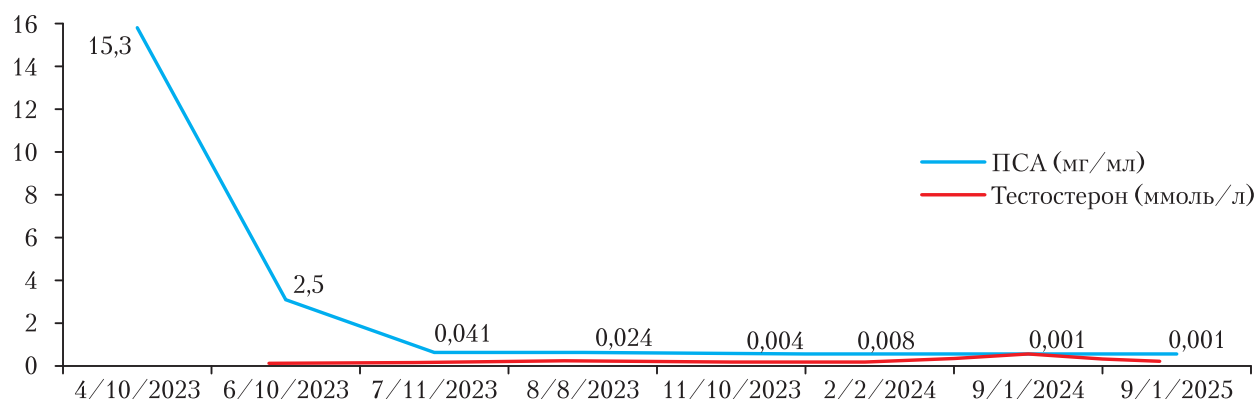


Рис. 3. Кривая снижения простатспецифического антигена и тестостерона на фоне интенсифицированной лекарственной терапии

Fig. 3. Curve showing the decline of prostate-specific antigen and testosterone during intensified drug therapy

По данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки от 01.05.2023 выявлены множественные солидные метастатические узлы в легких, таргетные: слева — в S1/2 левого легкого 10×9 мм, справа — в S3 16×12 мм. По данным остеосцинтиграфии от 05.05.2023: определяется одиночный мелкий до 10 мм очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в правой боковой массе крестца на уровне границы S₃–S₄ на фоне неотчетливого определяемого уплотнения губчатой ткани без четкого контура.

Таким образом у пациента был сформулирован клинический диагноз: рак предстательной железы cT4N1M1c (mts S3–S4, легкие) ISUP4.

пции (доцетаксел) заключением врачебной комиссии решено воздержаться. С учетом возможных рисков межлекарственного взаимодействия (метаболизм аторвастатин и валсартана через фермент CYP2C9/10), а также применение ингаляционных кортикостероидов, рекомендовано было заменить указанные AA2 на препарат даролутамид 600 мг два раза в сутки внутрь на фоне применения АДТ.

Пациент начал предлагаемый вариант терапии с конца мая 2023 г. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде выраженного снижения уровня ПСА (см. рис. 3). К ноябрю 2023 г. у пациента

впервые отмечен неопределяемый уровень ПСА ($<0,02$ нг/мл), который сохраняется до момента последнего обследования в сентябре 2025 г. Пациент продолжает принимать вышеуказанную терапию.

В отношении выявленных метастатических очагов достигнут максимальный ответ в виде частичного регресса заболевания. По данным МРТ предстательной железы с контрастированием от июля 2025 г. отмечаются фиброзно-

не было, терапию по схеме даролутамид + АДТ пациент переносит удовлетворительно. Стоит отметить, что, несмотря на длительный прием назначаемого лечения, пациент отмечает сохранение показателей качества жизни. На момент написания публикации пациент продолжает терапию вышеописанных сопутствующих заболеваний в полном объеме. Прекращение приема или снижение дозы назначаемых препаратов не требовалось.

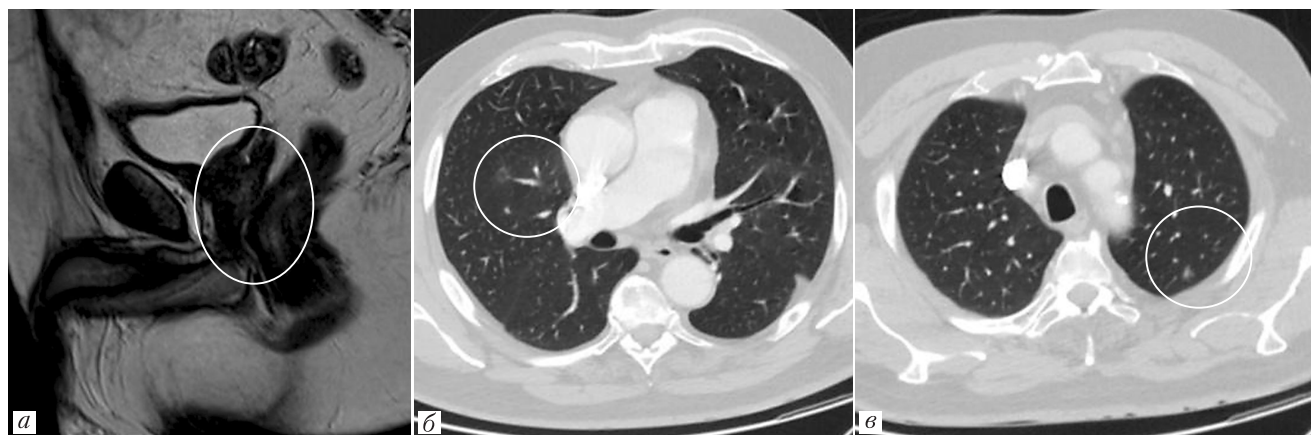


Рис. 4. Результаты контрольного обследования пациента, на фоне проведения терапии АА2 Даролутамидом и АДТ в течение 2 лет: *а* — МРТ малого таза с проявлениями фиброзно-атрофических изменений предстательной железы с неоднородной васкуляризацией и уменьшением контакта со стенкой прямой кишки; *б* — регресс таргетного очага S1/2 левого легкого; *в* — регресс таргетного очага S3 правого легкого по данным КТ грудной клетки

Fig. 4. Results of the patient's follow-up evaluation after 2 years of therapy with AA2 (darolutamide) and ADT: *a* — Pelvic MRI showing fibrotic-atrophic changes of the prostate with heterogeneous vascularization and reduced contact with the rectal wall; *б* — Regression of the target lesion in segments S1/2 of the left lung; *в* — Regression of the target lesion in segment S3 of the right lung according to chest CT

атрофические изменения предстательной железы с неоднородной васкуляризацией, что, вероятно, соответствует остаточной опухолевой ткани; размеры пораженных общих подвздошных лимфатических узлов остаются стабильными, при этом наблюдается нарастание фиброзных изменений (рис. 4, *а*).

Согласно данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, выполненным в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова в мае 2025 г., зарегистрирован частичный регресс размеров новообразований (рис. 4, *б*, *в*). По результатам остеосцинтиграфии от мая 2025 г. отмечается снижение рентгеновской плотности ранее выявленного склеротического очага в правой боковой массе крестца на уровне границы S₄–S₅, а также менее выраженная гиперфиксация радиофармпрепарата, что, вероятнее всего, обусловлено лечебным патоморфозом на фоне антиандрогенной терапии. Нежелательных реакций за время проведения системной противоопухолевой терапии по поводу основного заболевания отмечено

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При обсуждении терапии гормоночувствительного метастатического рака предстательной железы важно отметить, что хирургическая кастрация на протяжении длительного времени, начиная с 1940-х годов, оставалась единственным и основным методом лечения данной когорты больных [7]. Лишь с появлением в 1990-х годах медикаментозной кастрации — андрогенная депривационная терапия — стала новой основой лечения мужчин с данной патологией. В настоящее время терапевтический ландшафт лечения мГЧРПЖ существенно эволюционировал в сторону интенсифицированной системной терапии, включающей не только АДТ, но и её комбинации с ингибиторами сигнального пути андрогенового рецептора, или, как их часто называют, антагонистами андрогенового рецептора второго поколения (АА2), либо с цитотоксической химиотерапией (двойная терапия), либо с одновременным применением обоих подходов (тройная терапия). Ключевые клинические

исследования — CHAARTED [6], STAMPEDE [8], LATITUDE [9], ENZAMET [10] и TITAN [11] — утвердили комбинированные режимы в качестве стандарта лечения, продемонстрировав достоверное улучшение общей выживаемости. В июне 2025 г. на основании результатов исследования III фазы регуляторным органом Food and Drug Administration (FDA) в США также была одобрена дополнительная схема терапии пациентов с мГЧРПЖ — комбинация даролутамида с АДТ — на основе результатов исследования ARANOTE [12]. В то же время в рутинной клинической практике всё более широкое применение получает тройная терапия, объединяющая АДТ, доцетаксел и АА2. Данный подход заерекомендовал себя как высокоэффективный, особенно у пациентов с метастатическим процессом высокого объема, что подтверждено результатами исследований ARASENS [13] и PEACE-1 [14]. Непрямой сопоставительный анализ представлен в таблице.

В рамках анализа представленного клинического наблюдения описан случай применения даролутамида в комбинации с АДТ у пациента с высокой метастатической нагрузкой. Выбор данной схемы лечения до её официальной регистрации был обусловлен выраженной сопутствующей патологией больного, а также высоким риском развития нежелательных межлекарственных взаимодействий с препаратами, которые пациент получал на постоянной основе. 12 января 2026 г. в Российской Федерации в инструкцию к препарату даролутамида было внесено новое показание на основе результатов исследования III фазы ARANOTE. Теперь препарат также показан для применения в варианте двойной комбинации (даролутамид + АДТ) для терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы [15].

Даролутамид представляет собой структурно отличающийся от других представителей фармакологического класса высокоактивный ингибитор андрогенного рецептора, характеризующийся низкой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер и ограниченным потенциалом лекарственных взаимодействий. Эти фармакологические особенности имеют принципиальное значение для терапии популяции пациентов с мГЧРПЖ, часто имеющих возраст-ассоциированные коморбидные состояния и получающих по этому поводу многокомпонентную медикаментозную терапию. В ходе динамического наблюдения на фоне проводимой системной терапии по схеме даролутамид +

АДТ у пациента было зафиксировано достижение неопределяемого уровня простат-специфического антигена (ПСА <0,2 нг/мл), который сохраняется на момент подготовки настоящей публикации, что согласуется с опубликованными результатами исследования ARANOTE [12].

Так, согласно опубликованным данным исследования III фазы ARANOTE включались больные, которые соответствовали клиническим данным для постановки диагноза мГЧРПЖ, подтвержденного стандартными методами визуализации, сохранным общесоматическим статусом по шкале ECOG 0–2 и началом андрогенной депривационной терапии не более чем за 12 недель до рандомизации. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения даролутамида 600 мг 2 раза в сутки или плацебо, в обоих случаях в комбинации с АДТ. Всего было рандомизировано 669 пациентов (в группе даролутамида $n=446$; в группе плацебо $n=223$). Медина возраста пациентов составила 70 лет, а медиана уровня ПСА на исходном уровне составляла 21,3 нг/мл, при этом у 71% пациентов был диагностирован мГЧРПЖ с высоким объемом метастатического поражения, согласно критериям CHARTED. Первичной конечной точкой исследования была радиологическая выживаемость без прогрессирования (рВБП).

Вторичные конечные точки включали: общую выживаемость (ОВ), время до начала последующей противоопухолевой терапии, время до развития мКРПЖ, время до прогрессирования по уровню ПСА, время до прогрессирования болевого синдрома, а также оценка показателя безопасности.

На момент первичного среза данных 7 июня 2024 г. комбинация даролутамида и АДТ продемонстрировала статистически значимое улучшение рВБП по сравнению с группой плацебо (ОР 0,54; 95% ДИ 0,41–0,71), снижала риск развития прогрессии заболевания на 46%. В 2025 г. на симпозиуме по раку мочевого пузыря Американского общества клинической онкологии (ASCO GU) было показано, что двойная комбинация с даролутамидом улучшала показатели рВБП в подгруппе как с высоким, так и с низким объемом метастатического поражения. В подгруппе с низким объемом метастазов комбинация снижала риск радиологического прогрессирования или смерти на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,15–0,60), при этом медиана рВБП не была достигнута ни в одной из групп. А среди пациентов с высоким объемом метастазов даролутамид

Т а б л и ц а

Непрямое сопоставление результатов клинических исследований по интенсификации лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Indirect comparison of clinical trial results on treatment intensification for metastatic hormone-sensitive prostate cancer							Table
Терапия	Исследование	Механизм действия	n	Критерии включения	Общая выживаемость	Выживаемость без прогрессирования	Частые нежелательные явления
Доцетаксел + ADT vs ADT	CHAARTED [6]	ADT + XT	790	мРПЖ	0,72 (0,59–0,89)	C: 0,62 (0,51–0,75)	Нейтропения, фебрильная нейтропения
Доцетаксел + ADT vs ADT	STAMPEDE ARM C [8]	ADT + XT	2962	мРПЖ, начинающие АДТ	0,78 (0,66–0,93)	C: 0,61 (0,53–0,71)	Нейтропения, фебрильная нейтропения
Доцетаксел + ADT vs ADT	GETUG-15 [19]	ADT + XT	385	мРПЖ	1,01 (0,75–1,36)	R: 0,75 (0,58–0,97)	Нейтропения
Абиратерон + преднизон + ADT vs ADT	LATITUDE[9]	Ингибитор биосинтеза андрогенов	1199	мРПЖ высокого риска	0,66 (0,56–0,78)	R: 0,45 (0,40–0,51)	Артериальная гипертензия, гипокалиемия
Энзалутамид + ADT vs NSAA	ENZAMET[10]	ADT+ AA2	1125	мРПЖ	0,70 (0,58–0,84)	B: 0,39 (0,33–0,47)	Утомляемость, судороги
Апалутамид + ADT vs ADT	TITAN [11]	ADT + AA2	1052	мРПЖ	0,52 (0,42–0,64)	R: 0,48 (0,39–0,60)	Сыпь, гипотиреоз
Даролутамид + доцетаксел + ADT vs доцетаксел + ADT	ARASENS [13]	ADT + XT + AA2	1306	мРПЖ	0,69 (0,57–0,82)	C: 0,36 (0,30–0,42)	Нейтропения
Даролутамид + ADT vs ADT	ARANOTE [12]	ADT + AA2	669	мРПЖ	0,81 (0,59–1,12)	R: 0,54 (0,41–0,71)	Утомляемость
Абиратерон + доцетаксел + ADT vs доцетаксел + ADT	PEACE-1 [14]	ADT+ XT+ Ингибитор биосинтеза андрогенов	1173	De novo мРПЖ высокого объема	0,82 (0,69–0,98)	R: 0,54 (0,41–0,71)	Нейтропения, артериальная гипертензия

П р и м е ч а н и я. *R — оценка рентгенологической выживаемости без прогрессирования; *B — оценка прогрессирования заболевания по ПСА; *C — оценка прогрессирования заболевания по клиническому ухудшению. ** — не достигнуто статистической значимости.
N o t e s: *R — radiographic progression-free survival assessment; *B — PSA-based disease progression assessment; *C — clinical deterioration-based disease progression assessment. ** — not statistically significant.

и АДТ снижали риск радиологического прогрессирования или смерти на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,44–0,80), при этом медиана рВБП составляла 30,2 мес при терапии даролутамидом против 19,2 мес при плацебо [15].

По вторичным конечным точкам даролутамид продемонстрировал выраженное преимущество в обеих подгруппах пациентов — как с высоким, так и с низким объемом метастатического поражения. Препарат достоверно замедлял развитие мКРРПЖ: при высоком объеме ОР составило 0,46 (95% ДИ 0,36–0,60), а при низком — 0,21 (95% ДИ 0,12–0,37). Аналогичные преимущества были показаны и в отношении времени до прогрессирования по уровню ПСА, где при высоком объеме заболевания ОР составило 0,34 (95% ДИ 0,25–0,46), а при низком — 0,19 (95% ДИ 0,10–0,37). Преимущество даролутамида также сохранялось по другим вторичным показателям эффективности как в общей популяции, так и с учетом объема заболевания. Кроме того, значительно большая доля пациентов достигала снижения уровня ПСА <0,2 нг/мл при применении даролутамида по сравнению с плацебо в комбинации с АДТ как в подгруппе высокого объема метастазов (54,6% против 15,5%), так и в подгруппе низкого объема метастазов (82,6% против 25,4%) [15].

При рассмотрении токсичности интенсифицированных режимов лечения метастатического рака предстательной железы и развития нежелательных явлений следует выделить ряд общих положений, характерных для большинства клинических исследований. Так, большинство пациентов с мГЧРПЖ на момент установления диагноза имеют возраст старше 65 лет, что предполагает наличие у них нескольких хронических возраст-ассоциированных сопутствующих заболеваний. Нередко к ним присоединяются новые коморбидные состояния и нежелательные явления, возникающие в результате радикального лечения или андрогенной депривационной терапии [16, 17]. У пациентов также может присутствовать болевой синдром, обусловленный костными метастатическими поражениями. Совокупность сопутствующих заболеваний и симптомов оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, а также приводит к тому, что на момент начала терапии мГЧРПЖ пациенты, как правило, уже получают множественную лекарственную терапию (полипрагмазию) [17]. Полипрагмазия, в свою очередь,

существенно повышает риск фармакокинетических и фармакодинамических межлекарственных взаимодействий [17]. Пожилой возраст также ассоциирован с физиологическими изменениями, способными оказывать влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов [18].

Развитие токсических фармакологических эффектов может повышать вероятность преждевременного прекращения терапии ингибиторами сигнального пути андрогенного рецептора. При этом антагонисты андрогенного рецептора второго поколения могут как «инициировать» нежелательные межлекарственные взаимодействия, изменяя терапевтический эффект сопутствующих препаратов, так и сами выступать «жертвами» подобных взаимодействий, индуцируемых другими лекарственными средствами.

Метаболизм большинства АА2 и ингибиторов синтеза стероидов осуществляется преимущественно ферментной системой цитохрома Р450. Так, абиратерон и энзалутамид являются основными субстратами изофермента СYP3A4, тогда как апалутамид и даролутамид — его второстепенными субстратами. Вместе с тем апалутамид и даролутамид являются основными субстратами СYP2C8 [17]. Кроме того, указанные препараты способны влиять на метаболизм других лекарственных средств за счет индукции или ингибирования изоферментов цитохрома Р450. В частности, апалутамид и энзалутамид действуют как индукторы нескольких изоферментов (преимущественно СYP2C19, СYP2C9 и СYP3A4), тогда как абиратерон, напротив, является ингибитором, главным образом СYP2D6. Все перечисленные факторы необходимо учитывать при назначении интенсифицированной гормональной терапии РПЖ.

В клинической практике значение межлекарственных взаимодействий АА2 можно проиллюстрировать следующим образом. При наличии метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний апалутамид (индуктор СYP2C9, СYP2C19, СYP3A4 и Р-gr) и энзалутамид (индуктор СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4) демонстрируют наиболее выраженное клиническое влияние, в частности в отношении блокаторов кальциевых каналов и антиаритмических препаратов, что приводит к снижению их эффективности. Таких комбинаций следует по возможности избегать, подбирая более безопасные альтернативы. Особого внимания заслуживают

взаимодействия со статинами, поскольку индуцирующие или ингибирующие эффекты зависят от конкретного препарата. Так, даролутамид может повышать концентрации отдельных статинов, особенно розувастатина, в связи с чем предпочтительны альтернативные варианты гиполипидемической терапии. Напротив, апалутамид и энзалутамид могут снижать эффективность статинов, поэтому в данных случаях требуется регулярный мониторинг липидного профиля, а для достижения целевых уровней липидов могут потребоваться более высокие дозы статинов [17].

В представленном нами клиническом случае у пациента диагностированы артериальная гипертензия 2 степени, гипертоническая болезнь III стадии, хроническая сердечная недостаточность I функционального класса, сахарный диабет 2-го типа, а также персистирующая бронхиальная астма средней степени тяжести. Пациент получает постоянную терапию валсартаном, метформином, аторвастатином, а также ингаляционные глюкокортикостероиды в комбинации с β_2 -агонистом длительно-го действия. Данный профиль коморбидности формирует высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и лекарственных взаимодействий. В условиях выраженной сердечно-сосудистой и метаболической коморбидности наименее токсичным представляется назначение возрастному пациенту терапии на основе даролутамида. Его молекула характеризуется минимальным проникновением через гематоэнцефалический барьер, что снижает риск центральных неврологических осложнений, включая судорожный синдром. Важным преимуществом даролутамида является также отсутствие клинически значимой индукции или ингибирования

основных изоферментов CYP450, что существенно уменьшает вероятность лекарственных взаимодействий с антигипертензивными препаратами, гипогликемическими средствами и статинами.

В крупных рандомизированных исследованиях показано, что прием даролутамида не сопровождается статистически значимым увеличением частоты инфаркта миокарда, инсульта и декомпенсации хронической сердечной недостаточности по сравнению со стандартной АДТ [12, 13, 17]. Частота развития артериальной гипертензии, отеков и электролитных нарушений при его применении достоверно ниже, чем при использовании абиратерона и энзалутамида, что имеет принципиальное значение у пациентов с исходной кардиометаболической патологией. Кроме того, согласно последним обновлениям исследования ARANOTE, что частота утомляемости была ниже у пациентов, получавших даролутамид (5,6%), по сравнению с группой плацебо (8,1%), а также меньшее число пациентов прекращали лечение из-за нежелательных явлений (6,1% против 9,0% в группе плацебо) [12].

Выводы

Представленное клиническое наблюдение подтверждает результаты подгруппового анализа исследования III фазы ARANOTE, в котором применение комбинации даролутамида и АДТ у пациентов с мГЧРПЖ характеризовалось снижением риска дальнейшей прогрессии и смерти от мКРПЖ, благоприятным профилем переносимости с низкой частотой прекращения лечения, что подтверждает хорошо установленную безопасность даролутамида у больных с высоким риском полипрагмазии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / под ред. А.Д. Каприна. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с. ISBN 978-5-85502-309-1; URL: <https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf> (дата обращения 17.12.2025). [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2024. Ed. by A. D. Kaprin. Moscow: P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITs Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025. 275 p. ISBN: 978-5-85502-309-1; URL: <https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf> (date of access 17.12.2025) (In Russ.)].
2. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S. et al. Cancer statistics, 2023 // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2023. Vol. 73 (1). P. 17–48. doi: 10.3322/caac.21763.
3. Harris W.P., Mostaghel E.A., Nelson P.S. et al. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nature clinical practice // Urology*. 2009. Vol. 6 (2). P. 76–85. doi: 10.1038/ncpuro1296.

4. Leith A., Ribbands A., Kim J. et al. Impact of next-generation hormonal agents on treatment patterns among patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a real-world study from the United States, five European countries and Japan // *BMC urology*. 2022. Vol. 22 (1). P. e33. doi: 10.1186/s12894-022-00979-9.
5. Aly M., Leval A., Schain F. et al. Survival in patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer: a population-based observational study in Sweden // *Scandinavian journal of urology*. 2020. Vol. 54 (2). P. 115–121. doi: 10.1080/21681805.2020.1739139.
6. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial // *Journal of clinical oncology*. 2018. Vol. 36 (11). P. 1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
7. Huggins C. Studies on prostatic cancer: The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland // *Archives of Surgery*. 1941. Vol. 43 (2). P. 209–223. doi: 10.1001/archsurg.1941.01210140043004.
8. Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial // *Annals of oncology*. 2019. Vol. 30 (12). P. 1992–2003. doi: 10.1093/annonc/mdz396.
9. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer // *The New England journal of medicine*. 2017. Vol. 377 (4). P. 352–360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
10. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer // *The New England journal of medicine*. 2019. Vol. 381 (2). P. 121–131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.
11. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer // *The New England journal of medicine*. 2019. Vol. 381 (1). P. 13–24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.
12. Saad F., Vjaters E., Shore N. et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial // *Journal of clinical oncology*. 2024. Vol. 42 (36). P. 4271–4281. doi: 10.1200/JCO-24-01798.
13. Smith M.R., Hussain M., Saad F. et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer // *The New England journal of medicine*. 2022. Vol. 386 (12). P. 1132–1142. doi: 10.1056/NEJMoa2119115.
14. Fizazi K., Foulon S., Carles J. et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2×2 factorial design // *Lancet*. 2022. Vol. 399 (10336). P. 1695–1707. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1.
15. ASCO 2025: Phase III ARANOTE Post-hoc Analyses Presented on Health-Related Quality of Life and Pain Outcomes in Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer Receiving NUBEQA® (darolutamide) plus ADT. URL: <https://www.bayer.com/en/us/news-stories/nubeqa-androgen-receptor-inhibitor> (date of access 10.12.2025). Text : electronic.
16. Benzo R., Moreno P.I., Fox R.S. et al. Comorbidity burden and health-related quality of life in men with advanced prostate cancer // *Research square*. 2023. Vol. 3. P. e2572781 (electronic). doi: 10.21203/rs.3.rs-2572781/v1.
17. Ibáñez C., Tourís-Lores M., Montesa M. et al. Drug-drug interactions in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): practical considerations for treating men with androgen receptor pathway inhibitors and common medications in this stage // *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2025. Vol. 21 (6). P. 625–636. doi: 10.1080/17425255.2025.2478167.
18. Ruplin A., Segal E., McFarlane T. Review of drug-drug interactions in patients with prostate cancer // *Journal of oncology pharmacy practice*. 2024. Vol. 30 (6). P. 1057–1072. doi: 10.1177/10781552241238198.
19. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial // *The Lancet. Oncology*. 2013. Vol. 14 (2). P. 149–158. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.

Вклад авторов

М. В. Беркут: подготовка статьи к подаче, включая форматирование по требованиям журнала, графический анализ.

О. В. Заозерский: поиск релевантных статей в базах данных, проверка статей на соответствие критериям включения и исключения, статистический анализ данных.

П. М. Горлин: поиск релевантных статей в базах данных, проверка статей на соответствие критериям включения и исключения, статистический анализ данных.

А. Г. Кондратьева: подготовку статьи к подаче в журнал.

А. К. Носов: разработка концепции статьи, проведение оценки качества включенных исследований, руководство процессом написания работы.

Author's contributions

Maria V. Berkut: screening articles for inclusion and exclusion criteria, preparation of the manuscript for submission, including formatting according to journal requirements, graphical analysis.

Oleg V. Zaozerskii: searching for relevant articles in databases, screening articles for inclusion and exclusion criteria.

Petr M. Gorlin: searching for relevant articles in databases, screening articles for inclusion and exclusion criteria.

Anastasia G. Kondratyeva: preparation of the manuscript for submission.

Alexander K. Nosov: development of the study concept and design, assessment of the quality of included studies, supervision of the meta-analysis process.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: the authors declare that they have no competing interests.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент дал письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила / Received to the editor: 02.11.2025 г.

Прошла рецензирование / Was reviewed: 17.11.2025 г.

Принята в печать / Accepted for publication: 19.11.2025 г.