

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Практические аспекты применения карфилзомиба при множественной миеломе

С.В. Семочкин^{1,2}, Г.Н. Салогуб³, С.С. Бессмельцев⁴, К.Д. Капланов⁵

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

³ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

⁴ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

⁵ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

РЕФЕРАТ

Карфилзомиб (Кипролис®, Amgen) — ингибитор протеасомы второго поколения, способный ковалентно связывать и необратимо ингибировать химотрипсин-подобную активность протеасомы 20S. Препарат одобрен в 2016 г. в России в качестве монотерапии при рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломе (ММ), а также в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (схема KRd) или только дексаметазоном (Kd) для лечения пациентов с рецидивами ММ, получивших как минимум одну линию предшествующей терапии. В настоящем обзоре представлены механизм действия, клиническая эффективность и профиль нежелательных явлений карфилзомиба по данным исследований II фазы (монотерапия) и двум ключевым рандомизированным исследованиям III фазы (комбинация карфилзомиба с другими препаратами). В исследовании ASPIRE было продемонстрировано, что добавление карфилзомиба к комбинации леналидомида и дексаметазона (KRd) привело к значительному улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с исходной схемой Rd (медиана 26,3 vs 17,6 мес.; отношение рисков [ОР] 0,69; $p = 0,0001$). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 48,3 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 42,4–52,8 мес.) для KRd vs 40,4 мес. (95% ДИ 33,6–44,4 мес.) для Rd (ОР 0,79; $p = 0,0045$). В исследовании ENDEAVOR показано, что терапия по схеме карфилзомиб + дексаметазон (Kd) по сравнению с комбинацией бортезомиба и дексаметазона (Vd) также значительно улучшает ВБП (медиана 18,7 vs 9,4 мес.; ОР 0,53; $p < 0,0001$) и ОВ (47,6 vs 40 мес.; ОР 0,79; $p = 0,010$). В обзоре обсуждаются особенности применения карфилзомиба в особых группах пациентов (с почечной недостаточностью, высоким цитогенетическим риском).

NOVEL DRUGS

Practical Aspects of the Use of Carfilzomib in Multiple Myeloma

SV Semochkin^{1,2}, GN Salogub³, SS Bessmeltsev⁴, KD Kaplanov⁵

¹ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

² Municipal Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya str., Moscow, Russian Federation, 123182

³ VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

⁴ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

⁵ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary No. 1, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138

ABSTRACT

Carfilzomib (Kyprolis®, Amgen), a second-generation proteasome inhibitor, is capable of covalent bonding and irreversible inhibition of the 20S proteasome chymotrypsin-like activity. In 2016 this drug was approved in Russia for monotherapy of relapsed refractory multiple myeloma (MM) and in combination with lenalidomide and dexamethasone (KRd) or only with dexamethasone (Kd) for treatment of patients with relapsed MM after at least one line of prior therapy. The present review outlines mechanism, clinical efficacy, and adverse effects of carfilzomib according to the data of a phase II (monotherapy) trial and two key randomized phase III (carfilzomib combined with other drugs) trials. The ASPIRE trial demonstrated that adding carfilzomib to the combination of lenalidomide and dexamethasone (KRd) significantly improves progression-free survival (PFS) compared with the Rd original regimen (median 26.3 vs. 17.6 months; hazard ratio [HR] 0.69; $p = 0.0001$). Median overall survival (OS) was 48.3 months (95% confidence interval [95% CI] 42.4–52.8 months) for KRd vs. 40.4 months (95% CI 33.6–44.4 months) for Rd (HR 0.79; $p = 0.0045$). The ENDEAVOR trial showed that as compared with combination of bortezomib and dexamethasone (Vd) the carfilzomib + dexamethasone (Kd) regimen significantly improves PFS (median 18.7 vs. 9.4 months; HR 0.53; $p < 0.0001$) and OS (47.6 vs. 40.0 months; HR 0.79; $p = 0.010$) as well. The present review also discusses how carfilzomib is to be used in special patient groups (with renal failure and high cytogenetic risk).

Ключевые слова: карфилзомиб, ингибитор протеасомы, леналидомид, бортезомиб, множественная миелома, почечная недостаточность, цитогенетический риск.

Keywords: carfilzomib, proteasome inhibitor, lenalidomide, bortezomib, multiple myeloma, renal failure, cytogenetic risk.

Получено: 12 мая 2018 г.

Принято в печать: 28 декабря 2018 г.

Received: May 12, 2018

Accepted: December 28, 2018

Для переписки: Сергей Вячеславович Семочкин, д-р мед. наук, профессор, ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182; тел./факс: +7(495)369-00-36; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

Для цитирования: Семочкин С.В., Салогуб Г.Н., Бессмельцев С.С., Капланов К.Д. Практические аспекты применения карфилзомиба при множественной миеломе. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):21–31.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-21-31

For correspondence: Prof. Sergei Vyacheslavovich Semochkin, MD, PhD, 3 Pekhotnaya str., Moscow, Russian Federation, 123182; Tel./fax: +7(495)369-00-36; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

For citation: Semochkin SV, Salogub GN, Bessmeltsev SS, Kaplanov KD. Practical Aspects of the Use of Carfilzomib in Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2019;12(1):21–31.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-21-31

Карфилзомиб (Кипролис®, Amgen) — ингибитор протеасомы (ИП) второго поколения, одобренный в России (2016 г.) в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном для лечения рецидивов, а в качестве монотерапии — рецидивов и рефрактерной множественной миеломы (ММ). Клиническая активность и безопасность карфилзомиба хорошо изучены в исследованиях II–III фазы [1, 2]. Препарат обеспечивает быстрый противоопухолевый ответ и безопасен у пациентов с почечной недостаточностью [3]. Карфилзомиб представляет собой новую лечебную опцию для прогрессирующей миеломы, в т. ч. отягощенной приобретенной резистентностью или непереносимостью ИП первого поколения (бортезомиб) и иммуномодуляторов (талидомид, леналидомид) [4, 5]. В последние годы опубликовано большое количество работ по данному препарату, включая результаты 2 крупных рандомизированных исследований III фазы, на основании которых были сформулированы регистрационные показания [6, 7].

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ

Карфилзомиб — тетрапептидный эпоксикетон, представляющий собой производное эпоксимицина — натурального вещества, получаемого из актиномицет и обладающего ингибирующей активностью в отношении клеточной протеасомы. В свою очередь, протеасома представляет собой большой мультикаталитический комплекс, отвечающий за контролируемый оборот большинства клеточных белков (рис. 1).

Протеасома 26S состоит из 2 регуляторных структур PA700 (19S) и каталитического ядра (20S), которое, в свою очередь, имеет два внутренних и два внешних гептамерных кольца, образующих цилиндр. Протеолиз непосредственно проходит во внутренних кольцах (β -субъединицы). Внешние кольца (α -субъединицы) несут структурную функцию по взаимодействию с PA700 (19S). Белки, конъюгированные с убиквитином, попадают внутрь этого цилиндра и подвергаются деградации. Протеасомная единица 20S также может функционировать в комплексе с другой структурой,

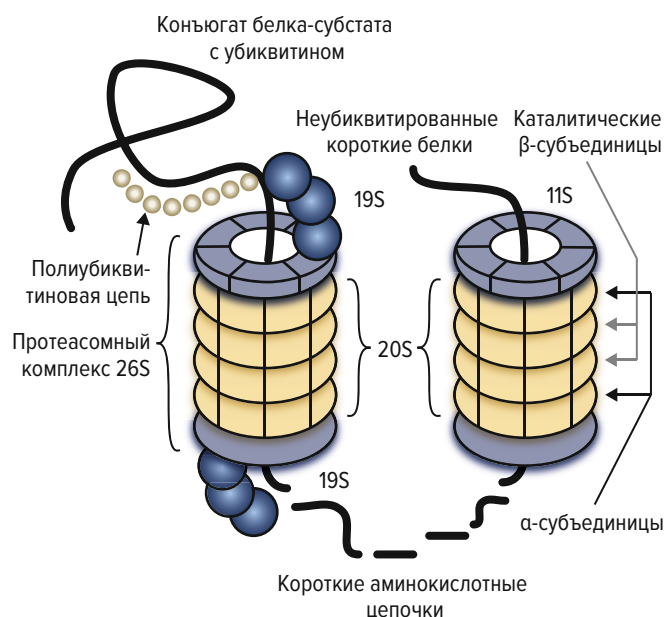


Рис. 1. Протеасомные комплексы 26S и 20S-PA28 (11S) (цит. по [8])

Fig. 1. The 26S and 20S-PA28 (11S) proteasome complexes (quoted after [8])

получившей название PA28 (11S). Комплекс 20S-PA28 (11S) способен утилизировать короткие белки, которые до этого подверглись воздействию реактивных соединений кислорода и не являются убиквитинированными.

Протеасома конституционально присутствует в клетках эукариот, архей и некоторых бактерий. В эукариотических клетках протеасомы располагаются в ядре и цитоплазме [9]. Протеасомная деградация белков важна для протекания многих клеточных процессов, включая прохождение клеточного цикла и регуляцию экспрессии отдельных генов [8]. В 2004 г. Aaron Ciechanover, Avram Hershko и Irwin Rose были удостоены Нобелевской премии по химии за открытие убиквитин-опосредованной деградации белков [10]. Блокирование этого механизма останавливает гомеостаз клеточных белков, что может приводить к апоптотической гибели клеток. Миеломные клетки чувствительны к ИП в силу своей высокой

белок-синтетической активности [11]. Отдельный вариант протеасомы, названный иммунопротеасомой, экспрессируется в лимфоидных и гемопоэтических клетках. Оба варианта протеасомы функционируют в миеломных клетках и подавляются ИП.

Функциональная активность обоих вариантов протеасомы обеспечивается тремя протеолитическими локусами, обладающими каспаза-(β1), трипсин-(β2) и химотрипсин(β5)-подобной активностью. Карфилзомиб ковалентно связывает и необратимо ингибирует химотрипсин-подобную активность протеасомы 20S в отличие от бортезомиба и иксазомиба, представляющих собой производные борной кислоты с обратимой способностью к ингибированию [12]. Связывание с другими каталитическими локусами происходит при слишком высоких концентрациях, чтобы это имело какое-то практическое значение. В доклинических моделях было показано, что карфилзомиб обладает более выраженной противомиеломной активностью, чем бортезомиб, и демонстрирует синергичный эффект с дексаметазоном [13].

Карфилзомиб, так же как и бортезомиб обладает анаболической активностью в отношении костной ткани, угнетая остеокласты и стимулируя дифференцировку остеобластов. Это позволяет снизить частоту костных осложнений, связанных с ММ [14].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Период полувыведения карфилзомиба менее 30 мин. Клиренс осуществляется посредством расщепления соответствующей пептидазой и гидролиза до неактивных метаболитов. Вклад прямой ренальной экскреции или печеночного метаболизма незначителен [15]. Эффект от применения препарата дозозависимый. По данным исследования I фазы, в котором сравнивались дозировки карфилзомиба от 1,2 до 27 мг/м², при дозе 15 мг/м² происходило ингибирование протеасомы в мононуклеарах крови на 70 %, а при использовании дозировки 27 мг/м² подавление достигало 90 % [16]. На активность карфилзомиба в основном влияет скорость регенерации протеасомы, а не собственный достаточно быстрый клиренс препарата.

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ И ОПТИМАЛЬНЫЙ РЕЖИМ НАЗНАЧЕНИЯ

Доза карфилзомиба в первых клинических исследованиях составляла 20 мг/м², но в последующем изучались более высокие дозировки — 27, 56 и 70 мг/м². Препарат предназначен для в/в введения. Анализ данных 4 клинических исследований II фазы ($n = 461$) подтверждает дозозависимую активность карфилзомиба [17]. С каждым повышением дозы на 1 мг/м² отношение шансов достижения противоопухолевого ответа составляло 1,28 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,19–1,41; $p < 0,001$). Представленный в этой работе анализ также демонстрирует прямую корреляцию между дозой вводимого карфилзомиба и другими показателями эффективности, включая выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ).

Риск синдрома острого лизиса опухоли и инфузионных реакций прогнозировался уже в самых первых исследованиях. С практических позиций был выбран эскалированный подход начинать терапию с 20 мг/м² в первом цикле с повышением дозы до 27 мг/м² — в последующих. Инфузионная в/в нагрузка перед и после введения карфилзомиба, прием аллопуринола и премедикация дексаметазоном вполне эффективны в плане снижения риска этого осложнения.

В ранних исследованиях тестировалось введение карфилзомиба в течение 2 и 5 последовательных дней, что, как оказалось, обеспечивает сходное стойкое ингибирование протеасомы более чем на 80 % в клетках крови и большинстве тканей. Противоопухолевая активность карфилзомиба при введении за 2 последовательных дня существенно выше, чем у бортезомиба при назначении 2 раза в неделю [12, 16]. Двухдневный режим менее токсичен, чем 5-дневный, и поэтому был выбран для дальнейшего применения. В большинстве исследований препарат вводился в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни цикла, который повторялся каждые 28 дней. Данный подход рассматривается в настоящее время как стандартный режим назначения карфилзомиба.

В комбинации с дексаметазоном (40 мг в неделю) профиль токсичности карфилзомиба был более благоприятным, чем при введении препарата в монорежиме в тех же дозах (менее выражены тошнота, рвота, диарея, лихорадка, одышка, слабость и повышение креатинина) [18]. Некоторые нежелательные явления (НЯ), наоборот, были более частыми в данной комбинации (головная боль, гипертензия и инфекции верхних дыхательных путей). В исследовании III фазы ENDEAVOR, в котором карфилзомиб назначался в дозе 20 или 56 мг/м², использовался 30-минутный режим введения [6].

КАРФИЛЗОМИБ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНОЙ ММ

Монотерапия

Клиническим исследованием, по результатам которого карфилзомиб был зарегистрирован для лечения рецидивов и рефрактерной ММ, является протокол PX-171-003 [1]. Все пациенты ($n = 266$) ранее получали бортезомиб, в т. ч. половина из них непосредственно в последней линии. Медиана линий предшествующей терапии составила 4. Прогрессирование на последней линии терапии или в пределах 60 дней после ее окончания отмечалось у 88 % больных. Ответ на терапию, определяемый как частичная ремиссия (ЧР) или лучший ответ (\geq ЧР), достигнут у 23,7 % больных (ЧР 18,3 %; \geq охЧР [очень хорошая частичная ремиссия] 5,4 %). Медиана ВБП составила 3,7 мес., ОВ — 15,6 мес. Медиана продолжительности ответа — 7,8 мес. Прекратили лечение 71 % пациентов, в основном по причине прогрессирования болезни (59 %) и гораздо реже из-за НЯ (12 %).

В исследовании III фазы FOCUS больные с рецидивами и рефрактерной ММ ($n = 315$) получали карфилзомиб (20 или 27 мг/м²) в монорежиме или низкие дозы кортикостероидов + циклофосфамид (95 % случаев) [19]. Медиана линий предшествующей терапии

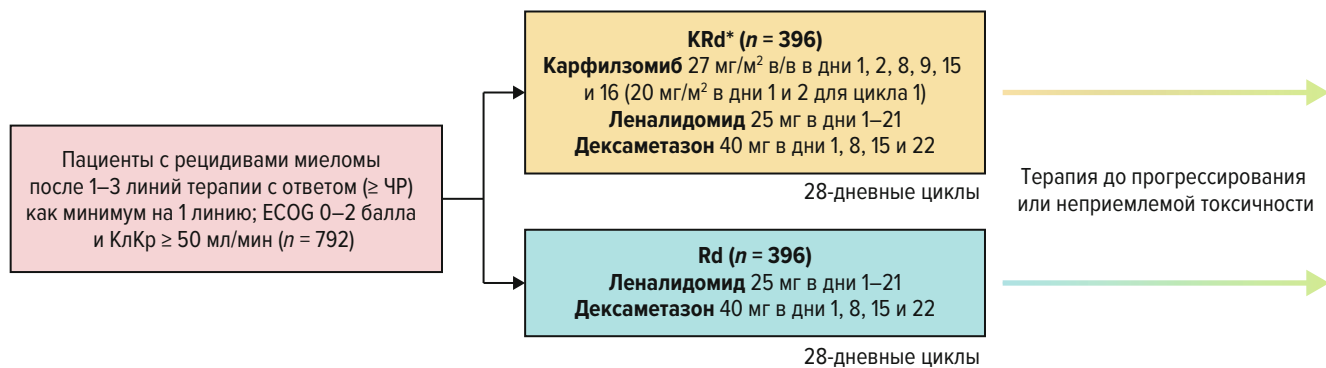


Рис. 2. Дизайн рандомизированного открытого многоцентрового исследования III фазы ASPIRE (KRd vs Rd)

* Карфилзомиб на протяжении циклов 13–18 вводили в 1, 2, 15 и 16-й дни, а начиная с цикла 19 более не применяли. КлКр — клиренс креатинина; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 2. Design of the randomized, open-label, multicenter, phase III ASPIRE trial (KRd vs Rd)

* Carfilzomib was administered on days 1, 2, 15, and 16 during cycles 13–18, and was discontinued from after cycle 19. КлКр — creatinine clearance; ЧР — partial remission.

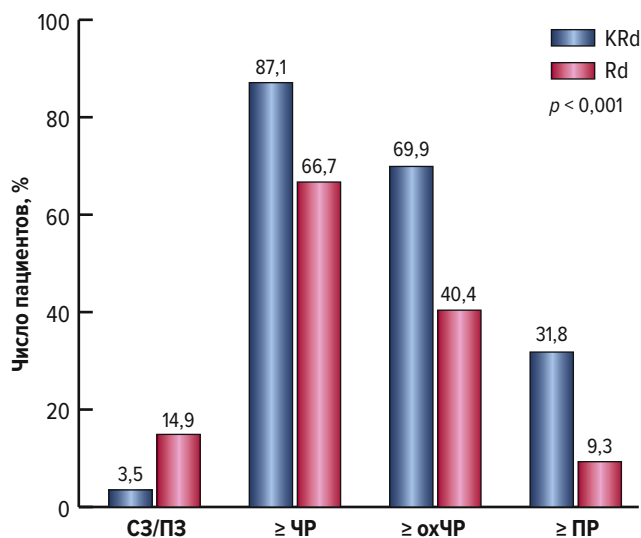


Рис. 3. Частота ответов в исследовании ASPIRE (KRd vs Rd)

охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПР — полная ремиссия; СЗ — стабилизация заболевания; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 3. Response rate in the ASPIRE trial (KRd vs Rd)

охЧР — very good partial remission; ПЗ — disease progression; ПР — complete remission; СЗ — stable disease; ЧР — partial remission.

в обеих группах рандомизации равнялась 5. Общая частота ответов была выше в группе карфилзомиба (19,1 vs 11,4 %), однако выигрыша по показателям выживаемости, к сожалению, не получено.

КАРФИЛЗОМИБ В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ММ

Исследование ASPIRE (KRd vs Rd)

В исследовании ASPIRE сравнили комбинацию карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона (KRd) с общепринятым режимом леналидомид + дексаметазон (Rd) [7]. В равном соотношении было рандомизировано 792 пациента с рецидивами ММ (рис. 2).

Медиана линий предшествующей терапии составила 2 (диапазон 1–3). Частота полученных ответов (рис. 3) была выше в группе карфилзомиба (\geq ЧР 87,1 %), чем в контрольной (66,7 %; $p < 0,001$).

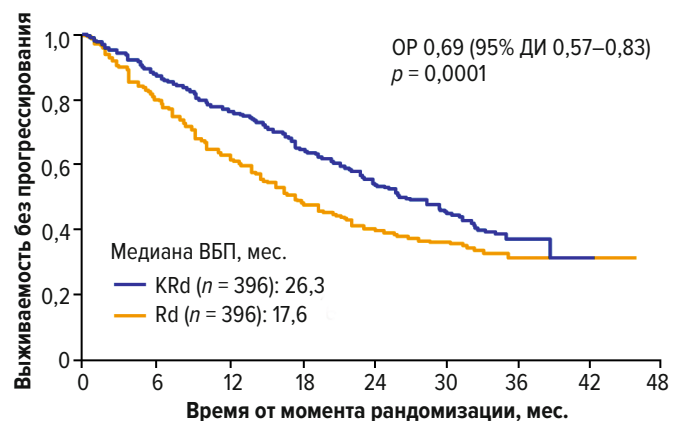


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в исследовании ASPIRE (KRd vs Rd)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОП — отношение рисков.

Fig. 4. Progression-free survival in the ASPIRE trial (KRd vs Rd)

95% ДИ — 95% confidence interval; ВБП — progression-free survival; ОП — hazard ratio.

Медиана времени до достижения ответа на терапию в группе KRd составила 1 мес. Обращает на себя внимание увеличение более чем в 3 раза частоты полных ремиссий (ПР) в группе KRd по сравнению с Rd (31,8 vs 9,3 %). Указанное преимущество выражалось в значительном улучшении ВБП (рис. 4).

Медиана ВБП в группе KRd составила 26,3 vs 17,6 мес. в контрольной группе (отношение рисков [ОР] 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83; $p < 0,0001$). Выигрыш в ВБП получен во всех проанализированных биологических, демографических и терапевтических когортах, включая подгруппу высокого цитогенетического риска. Максимальное преимущество режима KRd по медиане ВБП наблюдалось в подгруппах пациентов моложе 65 лет (29,7 мес.) и у пациентов с первым рецидивом заболевания (29,6 мес.) [7]. У пациентов 70 лет и старше общий ответ (\geq ЧР) составил 90,3 (KRd) и 66,1 % (Rd), а медиана ВБП — 23,8 и 16 мес. соответственно [20]. При медиане наблюдения 67 мес. медиана ОВ составила 48,3 мес. для KRd vs 40,4 мес. для Rd (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,95; $p = 0,0045$). В группе KRd медиана

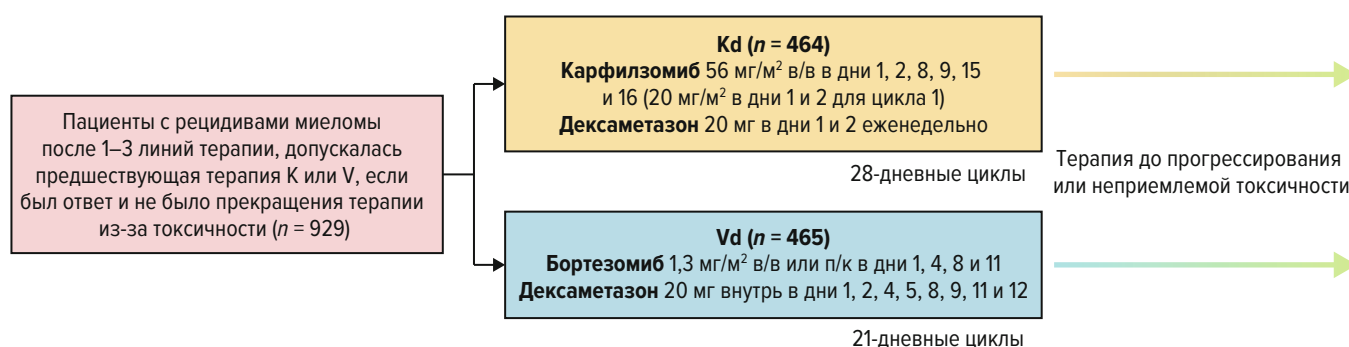


Рис. 5. Дизайн рандомизированного открытого многоцентрового исследования III фазы ENDEAVOR (Kd vs Vd)

Fig. 5. Design of the randomized, open-label, multicenter, phase III ENDEAVOR trial (Kd vs. Vd)

ОВ была больше на 11,4 мес. у пациентов, получивших одну линию предшествующей терапии в анамнезе, и на 6,5 мес. — 2 или 3 линии [21]. У пациентов моложе 70 лет режим KRd коррелировал со значимым улучшением качества жизни, оцененным после 3, 6, 12 и 18 циклов лечения [22]. На основании результатов представленного исследования комбинация KRd была зарегистрирована в России, Европе и США в качестве лечебной опции у пациентов с рецидивами ММ, которые получили не менее 1 линии предшествующей терапии (уровень доказательности 1). Вопросы безопасности терапии KRd обсуждаются ниже. Схема KRd продемонстрировала благоприятное соотношение пользы/риска и рассматривается как терапия выбора при первом рецидиве и/или у молодых пациентов.

Исследование ENDEAVOR (Kd vs Vd)

В исследовании ENDEAVOR было рандомизировано 929 пациентов с рецидивами ММ на терапию карфилзомибом и дексаметазоном (Kd) или бортезомибом и дексаметазоном (Vd) [6]. Дизайн исследования представлен на рис. 5.

Медиана количества линий предшествующей терапии, как и в исследовании ASPIRE, равнялась 2 (диапазон 1–3). Карфилзомиб назначали в дозе 56 мг/м² в дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16 (20 мг/м² в дни 1 и 2 для цикла 1) в виде 30-минутной в/в инфузии, а бортезомиб — 1,3 мг/м² в/в или п/к в дни 1, 4, 8 и 11. Предшествующая терапия ИП имела место у 54 % больных. Требованием протокола было соблюдение условия, что ранее при лечении бортезомибом больные достигали как минимум ЧР, т. е. были чувствительными к нему и не получали препарат в последующем по крайней мере 6 мес. За счет соблюдения данного условия повторная терапия бортезомибом в контрольной группе была полностью оправданной.

Основные результаты данного исследования представлены в табл. 1.

Частота достижения ответа была выше в группе карфилзомиба (\geq ЧР 77 vs 63 %, $p < 0,0001$; \geq охЧР 54 vs 29 %, $p < 0,001$). Уже при медиане наблюдения 12 мес. было продемонстрировано двукратное преимущество по ВБП в группе карфилзомиба (медиана 18,7 vs 9,4 мес.; ОР 0,53; $p < 0,0001$). Максимальное преимущество режима Kd наблюдалось в подгруппах пациентов моложе 65 лет (медиана ВБП не достигнута) и у пациентов с первым рецидивом (медиана ВБП

Таблица 1. Основные результаты исследования ENDEAVOR

Параметр	Kd (n = 464)	Vd (n = 465)	p
Все ответы (\geq ЧР), %	77,0	63,0	< 0,0001
\geq охЧР, %	54,0	29,0	
\geq ПР, %	13,0	6,0	
Длительность ответа, мес.	21,4	10,4	
Медиана ВБП, мес.	18,7	9,4	< 0,0001
	ОР 0,53 (95% ДИ 0,44–0,65)		
Медиана ОВ, мес.	47,6	40,0	0,010
	ОР 0,79 (95% ДИ 0,65–0,96)		

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

22,2 мес.). Терапию прекратило 56,7 (Kd) и 75,5 % (Vd) больных соответственно. Основной причиной остановки лечения было прогрессирование (25 vs 36 % соответственно) и проявления токсичности (14 vs 15,7 %). Медиана ОВ составила 47,6 и 40 мес. соответственно (ОР 0,79; $p = 0,010$) [23]. Основные побочные явления — нейропатия и кардиотоксичность — обсуждаются ниже. Схема Kd одобрена в США, России и странах Евросоюза (уровень доказательности 1).

КАРФИЛЗОМИБ У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ С ММ

Особый клинический интерес представляет опыт применения карфилзомиба у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, а также с отдельными неблагоприятными цитогенетическими aberrациями.

Пациенты с нарушением функции почек

Поражение почек является критическим и весьма частым осложнением ММ, которое встречается у 20–40 % пациентов с впервые диагностированной ММ, включая около 2–4 % диализ-зависимых случаев [24]. При рецидивах поражение почек может развиваться еще у 1/4 пациентов, которые исходно данного осложнения не имели [25]. Почечная недостаточность связана с повышенным риском ранней летальности, с потребностью в госпитализациях вследствие высокой частоты катетер-ассоциированных осложнений, инфекций и электролитных нарушений. Ограниченное время до на-

чала противоопухолевой терапии определяет возможность восстановления почечной функции и улучшение выживаемости у диализ-зависимых пациентов [26]. Нарушение ренальной экскреции требует коррекции доз большинства противоопухолевых препаратов [27].

Карфилзомиб в основном метаболизируется с помощью внепеченочных ферментов и в меньшей степени выделяется в неизменном виде с мочой. В профильном исследовании II фазы было оценено использование карфилзомиба у 50 пациентов с почечной недостаточностью разной степени, включая диализ-зависимых пациентов [3]. Исследование фармакокинетики и фармакодинамики в этом протоколе продемонстрировало сходную продолжительность лекарственной экспозиции и скорость расщепления препарата вне зависимости от состояния функции почек. Степень ингибирования химотрипсин-подобной активности протеасомы была сходной. В работе не выявлено различий по частоте НЯ. По всей видимости, применение карфилзомиба безопасно у пациентов с любой степенью почечной недостаточности.

Отсутствуют данные по оптимальному режиму введения карфилзомиба у пациентов, получающих диализ. В соответствии с инструкцией к препарату введение следует проводить после процедуры диализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Метаболизм карфилзомиба в основном внепеченочный. Его неактивные метаболиты выделяются с мочой и желчью. Цитохром P450 не оказывает значимого влияния на метаболизм карфилзомиба, и поэтому лекарственные взаимодействия маловероятны. С другой стороны, карфилзомиб оказывает прямое ингибирующее воздействие на CYP450-3A, но не влияет на печеночный метаболизм зависимых от него производных бензодиазепинов короткого действия, что вполне могло бы иметь место [15].

Печеночные нарушения при ММ редки и обычно не затрудняют лечение. Изредка могут встречаться ситуации с печеночной недостаточностью, обусловленной самим заболеванием, например плазмоцитомой печени, диффузной инфильтрацией печени плазматическими клетками, тромбозом печеночных вен, отложением легких цепей или амилоида, а также вследствие проводимой противоопухолевой терапии [28]. С формальных позиций карфилзомиб не исследовался у пациентов с печеночными нарушениями. Пациенты даже с умеренным повышением печеночных ферментов и билирубина исключались из клинических исследований.

Группа высокого цитогенетического риска

Появление новых опухолевых клонов с прогностически неблагоприятными цитогенетическими абберациями при рецидивах оказывает значительное влияние на показатели выживаемости [29]. В большинстве исследований под неблагоприятными цитогенетическими факторами подразумевают наличие t(4;14), t(14;16) и del(17p), выявленных методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Делеция 17p определяет плохой прогноз, когда она обнаруживается в 60 % и более ядер опухолевых клеток [30].

В протоколе PX-171-003, в котором изучалась монотерапия карфилзомибом, при включении в ис-

следование цитогенетический статус был оценен у 86 % больных. В представленной группе пациентов с тяжелым предшествующим лечением у 27 % были выявлены неблагоприятные цитогенетические нарушения. Частота общего ответа была сходной между группами высокого и стандартного цитогенетического риска (26 vs 25 %), но продолжительность ответа, показатели ВБП и ОВ были закономерно ниже в группе высокого риска [31]. Пациенты с t(4;14) лучше отвечали на терапию карфилзомибом — 38,9 %, чем с del(17p) — 16,7 %. Это выразилось более продолжительной медианой ОВ (11,8 vs 7 мес.).

Перед началом терапии в исследовании ASPIRE цитогенетический статус был оценен у 417 пациентов, из которых 24 % случаев были определены в категорию высокого цитогенетического риска [32]. Вероятность достижения ответа (\geq ЧР) оказалась выше для KRd по сравнению с Rd как у больных с высоким цитогенетическим риском (79,2 vs 59,6 %), так и со стандартным (91,2 vs 73,5 %). Приблизительно в 5 раз выше была частота ПР (29,2 vs 5,8 %) или лучшего ответа (38,1 vs 6,5 %) соответственно. Как видно из данных, представленных на рис. 6, у пациентов с высоким риском медиана ВБП на фоне терапии KRd оказалась на 9 мес. выше в сравнении с группой Rd (ОР 0,70; $p = 0,08$). Аналогично для стандартного цитогенетического риска преимущество по медиане ВБП составило 10 мес. (ОР 0,66; $p = 0,0039$).

Медиана ВБП в группе высокого цитогенетического риска в зависимости от терапии различалась при разных абберациях. На фоне схемы KRd при наличии t(4;14) или del(17p) медиана выживаемости была сопоставимой с таковой по всей группе (23,1, 24,5 и 23,1 мес.), тогда как при применении Rd (16,7, 11,1 и 13,9 мес. соответственно) результаты в группе с del(17p) выглядят менее убедительными. Таким образом, KRd значительно нивелирует значимость прогностически неблагоприятных цитогенетических аббераций.

В исследовании ENDEAVOR в группах Kd vs Vd цитогенетические поломки высокого риска были обнаружены в 21 и 24 % случаев соответственно [6]. В группе высокого риска медиана ВБП была выше при терапии Kd (8,8 мес.) по сравнению с Vd (6 мес.). Ответ (\geq ЧР) достигнут у 72,2 vs 58,4 % пациентов с медианой его продолжительности 10,2 vs 8,3 мес. соответственно. Преимущество карфилзомиба перед бортезомибом в группе стандартного риска было более отчетливым. У этих пациентов при терапии Kd медиана ВБП не достигнута vs 10,2 мес. для Vd (ОР 0,44). Ответ получен у 79,2 и 66,0 % больных соответственно.

На основании этих данных можно утверждать, что карфилзомиб в определенной степени способен нивелировать неблагоприятное прогностическое значение цитогенетических нарушений высокого риска как при использовании в монорежиме, так и в комбинации только с дексаметазоном или с леналидомидом и дексаметазоном.

ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БОРТЕЗОМИБОМ И ПРОБЛЕМА РЕФРАКТЕРНОСТИ

Лекарственная резистентность является основной проблемой лечения рецидивов и рефрактерной ММ,

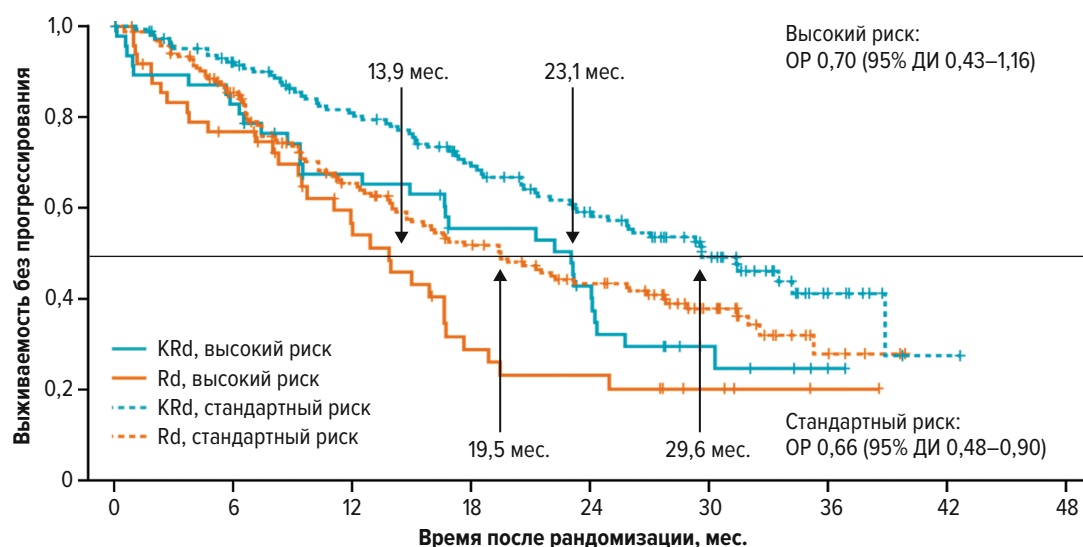


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования в группах стандартного и высокого цитогенетического риска, по данным исследования ASPIRE (KRd vs Rd)
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; OP — отношение рисков.

Fig. 6. Progression-free survival in the standard and high cytogenetic risk groups in the ASPIRE trial (KRd vs. Rd)
95% ДИ — 95% confidence interval; OP — hazard ratio.

определяющей низкую вероятность ответа и ограниченную выживаемость по сравнению с первичными пациентами. Карфилзомиб и бортезомиб относятся к одному классу противоопухолевых препаратов — ИП, однако карфилзомиб характеризуется более выраженным противоопухолевым эффектом по сравнению с бортезомибом и активен в моделях клеточных линий *in vitro*, резистентных к бортезомибу [6, 13, 33]. Это объясняется различиями между бортезомибом и карфилзомибом в воздействии на мишень и степенью селективности. Карфилзомиб является необратимым ИП с более высокой селективностью в отношении субъединицы протеасомы, активной у миеломных клеток. В свою очередь, бортезомиб является обратимым ИП с существенным разбросом поражаемых мишеней — различных субъединиц протеасомы, активных в здоровых клетках организма, и прежде всего нервной ткани (неселективный).

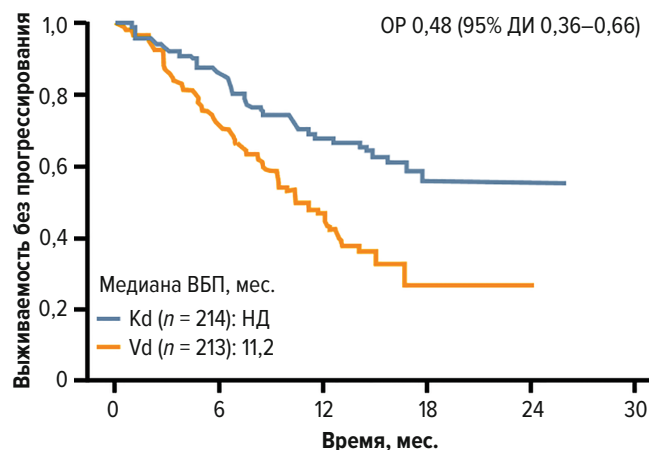
Клиническая практика также подтверждает, что карфилзомиб является активным агентом у пациентов, ранее получавших бортезомиб. Замена препарата у больных, у которых отмечалось прогрессирование при бортезомиб-содержащих программах, в части случаев позволяет получить ответ [34]. В представленном исследовании были пациенты с тяжелым предшествующим лечением ($n = 38$) и медианой линий предшествующей терапии, равной 5. Режим дозирования карфилзомиба — 20 мг/м² в/в 2 раза в неделю. Общий ответ на терапию карфилзомибом составил 43,2%. Вероятность достижения ответа была выше у пациентов, которые получали карфилзомиб в комбинации с алкилирующими агентами или иммуномодулирующими препаратами, нежели только с дексаметазоном (54,5, 42,9 и 33,3% соответственно). Пациенты, достигшие хотя бы минимального ответа на бортезомиб в прошлом, имели большую вероятность ответа на карфилзомиб-содержащие программы по сравнению с не ответившими на лечение (60 vs 36,8%; $p = 0,05$).

В исследовании ENDEAVOR (Kd vs Vd) улучшение ВБП наблюдалось как у получавших, так и не получавших ранее бортезомиб (рис. 7).

В обеих группах рандомизации результаты были несколько лучше у больных, не получавших бортезомиб [6]. Сходная динамика прослеживается и в случае применения других новых противомиеломных препаратов. В исследовании III фазы CASTOR (даратумумаб — моноклональное анти-CD38-антитело + Vd vs Vd) более 65% пациентов ранее получали бортезомиб без признаков рефрактерности к нему. Медиана ВБП у больных с предшествующим применением бортезомиба была ниже (6,7 vs 12,6 мес.; OP 0,46), чем у пациентов без предшествующего лечения (7,2 мес. vs медиана не достигнута; OP 0,25) [35]. В другом исследовании III фазы POLLUX (даратумумаб + Rd vs Rd) у пациентов, рефрактерных к бортезомибу, медиана ВБП составила 11,3 vs 26,1 мес. при сохранении чувствительности к нему (OP 0,46; $p = 0,0051$) [36]. Еще в одном недавно опубликованном исследовании III фазы ELOQUENT-2 (элотузумаб — моноклональное антитело против рецептора SLAMF7 + Rd vs Rd) в случае предшествующего лечения бортезомибом риск смерти и прогрессирования был выше на 13 и 10% соответственно по группам терапии, чем у не получавших бортезомиб пациентов [37].

По всей видимости, если опухоль становится устойчивой к воздействию ИП, она развивает свойства, которые в целом повышают резистентность и к другим классам противомиеломных препаратов, включая моноклональные антитела и иммуномодуляторы. Лучшее понимание механизмов резистентности к ИП, а также механизмов их взаимодействия с другими классами препаратов для лечения ММ может помочь получить максимальную пользу от карфилзомиб-содержащих программ. С уверенностью можно утверждать, что раннее применение карфилзомиба в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами позволяет существенно улучшить резуль-

А. Не получали ранее бортезомиб



Б. Получали ранее бортезомиб

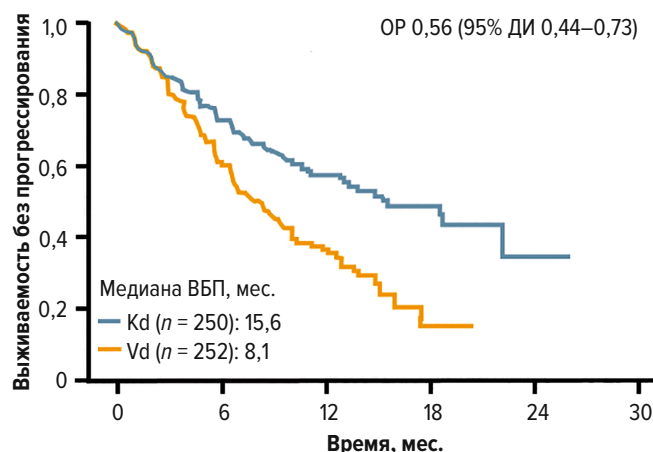


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от статуса предшествующего лечения бортезомибом, по данным исследования ENDEAVOR (Kd vs Vd)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВВП — выживаемость без прогрессирования; НД — не достигнута; ОП — отношение рисков.

Fig. 7. Progression-free survival depending on the prior bortezomib treatment status in the ENDEAVOR trial (Kd vs. Vd)

95% ДИ — 95% confidence interval; ВВП — progression-free survival; НД — not reached; ОП — hazard ratio.

Таблица 2. Характеристика нежелательных явлений, по данным исследования ENDEAVOR

Параметр	Kd (n = 464)	Vd (n = 465)
Медиана (диапазон) продолжительности терапии, нед.	40 (1–108)	27 (1–106)
Досрочное прекращение терапии вследствие НЯ, %	14,0	15,7
Летальные исходы на протяжении исследования, связанные с НЯ, %	3,9	3,4
НЯ ≥ III степени, представляющие интерес для группы Kd, %		
● Артериальная гипертензия	8,9	2,6
● Одышка	5,6	2,2
● Сердечная недостаточность	4,8	1,8
● Острая почечная недостаточность	4,1	2,6
Периферическая нейропатия ≥ II степени, %	6,3	32,0

НЯ — нежелательное явление.

таты лечения, в т. ч. глубину ответа и длительность ремиссии. За счет более высокой эффективности и благоприятного профиля безопасности по сравнению с бортезомибом (частота нейропатии ниже в 5 раз) карфилзомиб является препаратом выбора среди ИП.

БЕЗОПАСНОСТЬ КАРФИЛЗОМИБА И КОНТРОЛЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

В исследовании FOCUS в группе карфилзомиба (20 и 27 мг/м²) у пациентов с длительным предшествующим лечением (n = 157) самыми частыми НЯ ≥ III степени были анемия (25,5 %), тромбоцитопения (24,2 %) и нейтропения (7,6 %) [19].

В исследовании ASPIRE добавление карфилзомиба к схеме Rd сопровождалось увеличением частоты отдельных НЯ (любой степени), включая гипокалиемию (27,6 vs 13,4 %), кашель (28,8 vs 17,2 %), инфекции верхних дыхательных путей (28,6 vs 19,3 %),

диарею (42,3 vs 33,7 %), лихорадку (28,6 vs 20,8 %), артериальную гипертензию (14,3 vs 6,9 %), несколько чаще — тромбоцитопению, назофарингит и судороги в мышцах. В результате в группе KRd чаще приходилось снижать дозу препаратов (карфилзомиб — 11 %, леналидомид — 43 %) по сравнению с группой Rd (леналидомид — 39 %) [7]. Тем не менее прекращение терапии вследствие НЯ имело место в 15,3 % случаев в группе KRd и в 17,7 % — в группе Rd, при том что средняя длительность терапии составила 88 и 57 нед. соответственно. Никаких новых проявлений токсичности, связанных с комбинированием карфилзомиба с леналидомидом, не выявлено.

Протокол ENDEAVOR представляет несомненный интерес, позволяя напрямую сравнивать безопасность режимов Kd и Vd (табл. 2).

В исследовании ENDEAVOR частота досрочного завершения терапии вследствие токсических проявлений не различалась между группами (Kd — 14 vs 15,7 мес. для Vd). Летальные исходы на протяжении исследования, связанные с НЯ, также были зарегистрированы в сходном числе случаев (3,9 vs 3,4 % соответственно) [6].

Кардиотоксичность

Применение любых ИП связано с повышенным риском кардиотоксичности. Возможное объяснение заключается в прямом ингибировании протеасомы в кардиомиоцитах [38]. Бортезомиб, несомненно, является кардиотоксичным, но многолетний опыт его применения, в т. ч. в нашей стране, говорит о низкой частоте такого рода осложнений [39, 40].

По данным исследования ASPIRE, в группе KRd несколько чаще регистрировались сердечно-сосудистые НЯ III–IV степени, чем в группе Rd, включая артериальную гипертензию (4,3 vs 1,8 %), сердечную недостаточность (3,8 vs 1,8 %), ишемическую болезнь сердца (ИБС) 3,3 vs 2,1 %) и одышку (2,8 vs 1,8 %). Вместе с тем в структуре серьезных НЯ (например,

на протяжении первых 6 циклов KRd) ухудшение течения ИБС и сердечной недостаточности составило лишь 1,3 и 2,0 % случаев соответственно vs 28,1 % для всех других причин [7].

Прямое сравнение кардиотоксичности карфилзомиба и бортезомиба доступно по данным протокола ENDEAVOR (см. табл. 2). В этом исследовании сердечно-сосудистые осложнения имели место у 12 % больных в группе карфилзомиба в сравнении с 4 % в группе бортезомиба [6]. Карфилзомиб-ассоциированная кардиотоксичность была документирована как любое из следующих событий: впервые возникшая или ухудшение ранее существовавшей застойной хронической сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, легочная гипертензия, аритмия, внезапная смерть и асимптоматическое снижение фракции выброса левого желудочка. Повышение кардиологических биомаркеров (тропонина, мозгового натрийуретического пептида [BNP] и его N-концевого фрагмента [NT-proBNP]) относительно базового уровня было обнаружено у большинства пациентов, получавших карфилзомиб, но, по всей видимости, эти находки не коррелируют с клиническими симптомами [41].

Большинство кардиологических событий происходит в течение 2–3 мес. от начала лечения карфилзомибом, в основном у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышающими риск кумулятивной кардиотоксичности [42]. В частности, в одной из публикаций была продемонстрирована взаимосвязь между кардиотоксичностью карфилзомиба и предшествующей лучевой терапией на область грудного отдела позвоночника [43].

Корреляция между дозой карфилзомиба и кардиотоксичностью не доказана. В исследовании ENDEAVOR, в котором пациенты получали карфилзомиб в дозе 56 мг/м², частота всех сердечно-сосудистых осложнений составила 12 % [6], тогда как в исследованиях с дозой 27 мг/м² — 9,5 % [2]. В исследовании I–II фазы CHAMPION-1 пациенты получали карфилзомиб ежедневно в дозе 70 мг/м² в комбинации с низкими дозами дексаметазона. Как проявление НЯ III–IV степени артериальная гипертензия имела место в 7 % случаев, сердечная недостаточность — в 2 % и одышка — в 5 % [44]. Представленные исследования различались по частоте и скорости введения препарата (инфузия 30 мин или болюс 2–10 мин), и, возможно, именно это обстоятельство привело к ослаблению кардиотоксичности более высокой дозы препарата.

Частота кардиологических НЯ у карфилзомиба относительно невысока, но имеет существенные последствия и поэтому требует внимания. Оценка стартовой ЭКГ, ЭхоКГ и нагрузочных тестов перед началом терапии карфилзомибом, особенно у больных с отягощенным кардиологическим анамнезом, представляется целесообразной. При первых признаках кардиотоксичности лечение препаратом следует приостановить до тех пор, пока токсичность не разрешится полностью или не снизится до I степени. Повторное назначение карфилзомиба после разрешения сердечно-сосудистых осложнений допустимо. Препарат в этой ситуации следует вводить в меньшей дозе, без нагрузочной гидратации и в виде 30-минутной инфузии, а не болюсно [38, 45].

Нефрологическая токсичность

Ухудшение функции почек при применении карфилзомиба в монорежиме имело место у 13,2 % больных [2]. В 6 % случаев оно было транзиторным и продолжалось в среднем около 1,4 нед. У остальных 7,2 % больных ухудшение носило необратимый характер. Медиана времени до возникновения нарушений функции почек составила около 2 мес. В 7 % случаев осложнение было III–IV степени тяжести. Важно отметить, что половина всех случаев почечных осложнений была связана с прогрессированием ММ.

По данным литературы, у пациентов, получавших бортезомиб или карфилзомиб, иногда развивалась тромботическая микроангиопатия, включая гемолитико-уремический синдром [46]. Предполагается, что действие ИП приводит к уменьшению сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что может вызывать указанные осложнения [47].

Периферическая нейропатия

Исходное поражение периферической нервной системы может иметь место у 3–13 % больных с впервые диагностированной ММ и объясняется непосредственным токсическим эффектом парапротеина, вторичным амилоидозом, а также аутоиммунным повреждением ганглиозидов и миелин-ассоциированных гликопротеидов [48]. В целом периферическая нейропатия (ПН) — относительно частое и серьезное осложнение, наблюдаемое при лечении ММ и в основном связанное с применением бортезомиба и талидомида. При рецидивах и рефрактерной ММ частота фоновой ПН, обусловленной предшествующим лечением, может быть весьма высокой.

Согласно обобщенным данным 4 протоколов II фазы по монотерапии карфилзомибом, у 72 % больных при включении в исследование имела место ПН I–II степени. Ухудшение тяжести ПН имело место в 13,9 % случаев, в т. ч. до III степени — в 1,3 % [2]. В исследовании ASPIRE отмечалась сходная частота ПН между сравниваемыми группами KRd и Rd (все степени — 17,1 % в группе KRd и 17 % в группе Rd; III–IV степени — 2,6 и 3,1 % соответственно) [7]. В исследовании ENDEAVOR в группе карфилзомиба ПН в качестве осложнения отмечалась у 19 % пациентов (III степени — у 2 %), в то время как в группе бортезомиба ПН возникла в 51 % случаев (III степени — у 8 %, IV степени — у 1 пациента) [6].

Рекомендаций по профилактике и лечению нейротоксичности, вызванной карфилзомибом, не разработано. Поскольку частота данного осложнения при применении карфилзомиба крайне низка, можно пользоваться рекомендациями, предложенными для бортезомиба, которые предусматривают уменьшение дозы препарата и частоты введения в зависимости от тяжести осложнения [49].

Нежелательные явления со стороны дыхательной системы

По данным общего отчета по безопасности, приблизительно у 42 % больных возникала одышка во время введения карфилзомиба. Одышка, как правило, имела место в 1-й день введения карфилзомиба и не требовала никаких дополнительных действий

Таблица 3. Одобренные режимы применения карфилзомиба в терапии множественной миеломы

Схема	Дозовый режим	Клинические показания
K [1]	<ul style="list-style-type: none"> ● Карфилзомиб в/в за 10 мин: <ul style="list-style-type: none"> ● 20 мг/м² в 1–2-й день цикла 1 ● далее 27 мг/м² при адекватной переносимости Стандартные дни введения: <ul style="list-style-type: none"> ● 1, 2, 8, 9, 14 и 15-й для циклов 1–12 ● 1, 2, 15 и 16-й начиная с цикла 13 ● продолжительность каждого цикла 28 дней 	Монотерапия рецидивов и рефрактерной ММ у пациентов, получивших минимум 2 предыдущих линии терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующее средство
KRd [7]	<ul style="list-style-type: none"> ● Карфилзомиб 20 или 27 мг/м² в/в за 10 мин: <ul style="list-style-type: none"> ● в стандартные дни, аналогично таковым при монотерапии ● продолжительность каждого цикла 28 дней ● Леналидомид 25 мг/сут внутрь в 1–21-й день ● Дексаметазон 40 (20) мг внутрь еженедельно 	В составе комбинированной терапии рецидивов ММ у пациентов, получивших минимум одну линию предшествующей терапии, в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном или только с дексаметазоном
Kd [6]	<ul style="list-style-type: none"> ● Карфилзомиб 20 или 56 мг/м² в/в за 30 мин: <ul style="list-style-type: none"> ● в стандартные дни, аналогично таковым при монотерапии ● продолжительность каждого цикла 28 дней ● Дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23-й дни 	

(I–II степень) [2]. Инфекции дыхательной системы преимущественно представлены пневмонией (12,7 %). Другими НЯ со стороны системы органов дыхания были кашель (26 %), плевральный выпот (4 %), легочная гипертензия (2 %), эмболия легочных артерий (1 %), кровохарканье (0,6 %) и пневмонит (0,4 %). Фатальные легочные кровотечения описаны у нескольких пациентов с тромбоцитопенией [50].

Другие проявления токсичности

Гепатотоксичность карфилзомиба минимальна. По данным исследований II фазы, гепатотоксичность III степени и выше имела место в 6,3 % случаев и проявлялась повышением уровня аминотрансфераз [2]. Сообщения об острой печеночной недостаточности (0,6 %), печеночной энцефалопатии (0,2 %) и вено-окклюзионной болезни печени (0,2 %) были также представлены, в т. ч. в части случаев как фатальные.

В исследованиях I–II фазы, где антивирусную профилактику получало лишь 62,7 % больных, инфекция herpes zoster возникла у 2,3 % пациентов [2]. В исследовании ENDEAVOR частота инфекции herpes zoster составила 0,4 % в группе карфилзомиба и 3,7 % — бортезомиба. В этом протоколе все пациенты получали профилактическую антивирусную терапию [6]. Несмотря на небольшую частоту случаев инфекции herpes zoster при терапии карфилзомибом, целесообразность профилактического назначения ацикловира всем пациентам, получающим карфилзомиб, не вызывает сомнения.

В качестве редкого осложнения для карфилзомиба описан синдром обратимой задней энцефалопатии [51]. Этот синдром характеризуется быстрым развитием симптомокомплекса, включающего головную боль, судороги, нарушение сознания и другие неврологические проявления, артериальную гипертензию и различные находки при МРТ головного мозга. Речь идет об уникальном синдроме, характеризующемся обратимой лейкоэнцефалопатией при отсутствии существенной деструкции белого вещества [52].

ПОКАЗАНИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИИ

Рекомендуемые режимы применения карфилзомиба в терапии ММ представлены в табл. 3.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel D, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(14):2817–25. doi: 10.1182/blood-2012-05-425934.
2. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98(11):1753–61. doi: 10.3324/haematol.2013.089334.
3. Badros AZ, Vij R, Martin T, et al. Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety. *Leukemia*. 2013;27(8):1707–14. doi: 10.1038/leu.2013.29.
4. Wang TF, Ahluwalia R, Fiala MA, et al. The characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma dual refractory or intolerant to bortezomib and lenalidomide in the era of carfilzomib and pomalidomide. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(2):337–41. doi: 10.3109/10428194.2013.803547.
5. Moreau P. How I treat myeloma with new agents. *Blood*. 2017;130(13):1507–13. doi: 10.1182/blood-2017-05-743203.
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27–38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7.
7. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142–52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321.
8. Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*. 2013;114(9):1222–34. doi: 10.1152/jappphysiol.00981.2012.
9. Ciehanover A, Hod Y, Hershko A. A heat-stable polypeptide component of an ATP-dependent proteolytic system from reticulocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;425(3):565–70. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.025.
10. Nobel Prize in Chemistry 2004. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2004/ (accessed 10.01.2018).

11. Vincenz L, Jager R, O'Dwyer M, Samali A. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response: targeting the Achilles heel of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(6):831–43. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0782.
12. Hasinoff BB. Progress curve analysis of the kinetics of slow-binding anticancer drug inhibitors of the 20S proteasome. *Arch Biochem Biophys.* 2018;639:52–8. doi: 10.1016/j.abb.2017.12.020.
13. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood.* 2007;110(9):3281–90. doi: 10.1182/blood-2007-01-065888.
14. Accardi F, Toscani D, Bolzoni M, et al. Mechanism of action of bortezomib and the new proteasome inhibitors on myeloma cells and the bone microenvironment: impact on myeloma-induced alterations of bone remodeling. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–13. doi: 10.1155/2015/172458.
15. Wang Z, Yang J, Kirk C, et al. Clinical pharmacokinetics, metabolism, and drug-drug interaction of carfilzomib. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(1):230–7. doi: 10.1124/dmd.112.047662.
16. Alsina M, Trudel S, Furman RR, et al. A phase I single-agent study of twice-weekly consecutive-day dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(17):4830–40. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-11-3007.
17. Squifflet P, Michiels S, Siegel D, et al. Relationship between carfilzomib dose and efficacy outcomes in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2015;15(11):680–6. doi: 10.1016/j.clml.2015.09.005.
18. Papadopoulos KP, Siegel DS, Vesole DH, et al. Phase I study of 30-minute infusion of carfilzomib as single agent or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):732–9. doi: 10.1200/JCO.2013.52.3522.
19. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia.* 2017;31(1):107–14. doi: 10.1038/leu.2016.176.
20. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer J.* 2017;7(4):e554. doi: 10.1038/bcj.2017.31.
21. Stewart KA, Siegel D, Ludwig H, et al. Overall Survival (OS) of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Treated with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (RD): Final Analysis from the Randomized Phase 3 Aspire Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2017;130(Suppl 1): Abstract 743.
22. Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Health-Related Quality of Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3921–30. doi: 10.1200/JCO.2016.66.9648.
23. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1327–37. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30578-8.
24. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(16):2165–77. doi: 10.1080/14656566.2016.1236915.
25. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis.* 2016;1(4):241–57. doi: 10.1159/000442511.
26. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. *Терапевтический архив.* 2015;87(7):72–6. doi: 10.17116/terarkh20158772-76.
- [Rekhtina IG, Mendeleeva LP, Biryukova LS. Dialysis-dependent renal failure in patients with multiple myeloma: Reversibility factors. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(7):72–6. doi: 10.17116/terarkh20158772-76. (In Russ)]
27. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1544–57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
28. Stansfield LC, Gonsalves WI, Buadi FK. The use of novel agents in multiple myeloma patients with hepatic impairment. *Fut Oncol.* 2015;11(3):501–10. doi: 10.2217/fo.14.270.
29. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multi-center international myeloma working group study. *Leukemia.* 2012;26(1):149–57. doi: 10.1038/leu.2011.196.
30. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955–62. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.
31. Jakubowiak AJ, Siegel DS, Martin T, et al. Treatment outcomes in patients with relapsed and refractory multiple myeloma and high-risk cytogenetics receiving single-agent carfilzomib in the PX-171-003-A1 study. *Leukemia.* 2013;27(12):2351–6. doi: 10.1038/leu.2013.152.
32. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(9):1174–80. doi: 10.1182/blood-2016-03-707596.
33. Stessman HA, Baughn LB, Sarver A, et al. Profiling bortezomib resistance identifies secondary therapies in a mouse myeloma model. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(6):1140–50. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1151.
34. Berenson JR, Hilger JD, Yellin O, et al. Replacement of bortezomib with carfilzomib for multiple myeloma patients progressing from bortezomib combination therapy. *Leukemia.* 2014;28(7):1529–36. doi: 10.1038/leu.2014.27.
35. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754–66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.
36. Moreau Ph, Oriol A, Kaufman JL, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Based on Prior Treatment History, Renal Function, and Cytogenetic Risk: Subgroup Analyses of Pollux. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2017;130(Suppl 1): Abstract 1883.
37. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol.* 2017;178(6):896–905. doi: 10.1111/bjh.14787.
38. Grandin EW, Ky B, Cornell RF, et al. Patterns of cardiac toxicity associated with irreversible proteasome inhibition in the treatment of multiple myeloma. *J Card Fail.* 2015;21(2):138–44. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.11.008.
39. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд). *Онкогематология.* 2008;3(3):52–62.
- [Bessmeltsev SS, Karyagina EV, Stelmashenko LV, et al. Incidence, characteristics, and treatments of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib (velcade). *Onkogematologiya.* 2008;3(3):52–62. (In Russ)]
40. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н. и др. Эффективность повторной терапии бортезомибом у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами множественной миеломы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2013;33(1):76–81.
- [Skvortsova NV, Pospelova TI, Nechunaeva IN, et al. Antitumor activity of bortezomib retreatment in relapsed or refractory multiple myeloma patients. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal.* 2013;33(1):76–81. (In Russ)]
41. Rosenthal A, Luthi J, Belohlavek M, et al. Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect? *Blood Cancer J.* 2016;6(1):e384. doi: 10.1038/bcj.2015.112.
42. Atrash S, Tullos A, Panozzo S, et al. Cardiac complications in relapsed and refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib. *Blood Cancer J.* 2015;5(1):e272. doi: 10.1038/bcj.2014.93.
43. Danhof S, Schreder M, Rasche L, et al. 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol.* 2016;97(1):25–32. doi: 10.1111/ejh.12677.
44. Berenson JR, Cartmell A, Bessudo A, et al. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;127(26):3360–8. doi: 10.1182/blood-2015-11-683854.
45. Chari A, Hajje D. Case series discussion of cardiac and vascular events following carfilzomib treatment: possible mechanism, screening, and monitoring. *BMC Cancer.* 2014;14(1):915. doi: 10.1186/1471-2407-14-915.
46. Sullivan MR, Danilov AV, Lansigan F, Dunbar NM. Carfilzomib associated thrombotic microangiopathy initially treated with therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 2015;30(5):308–10. doi: 10.1002/jca.21371.
47. Yui JC, Van Keer J, Weiss BM, et al. Proteasome inhibitor associated thrombotic microangiopathy. *Am J Hematol.* 2016;91(9):E348–52. doi: 10.1002/ajh.24447.
48. Григорьева В.Н., Стамо А.П., Авдонина Ю.Д., Беляков К.М. Особенности поражения периферической нервной системы при множественной миеломе. *Неврологический журнал.* 2013;18(2):4–10.
- [Grigor'eva VN, Stamo AP, Avdonina YuD, Belyakov KM. Characteristics of lesions in the peripheral nervous system in multiple myeloma. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2013;18(2):4–10. (In Russ)]
49. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(1, прил. 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.2).
- [Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016;61(1, Suppl. 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.2). (In Russ)]
50. Lataifeh AR, Nusair A. Fatal pulmonary toxicity due to carfilzomib (Kyprolis). *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(5):720–4. doi: 10.1177/1078155215588630.
51. Cai X, Bhattacharyya S, Plitt A, et al. Management of posterior reversible encephalopathy syndrome induced by carfilzomib in a patient with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):e1–5. doi: 10.1200/JCO.2013.49.6166.
52. Скворцова В.И., Губский Л.В., Мельникова Е.А. Синдром задней обратимой энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(5):104–9.
- [Skvortsova VI, Gubskii LV, Mel'nikova EA. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2010;110(5):104–9. (In Russ)]