

Кардиоваскулярная безопасность гормонотерапии рака предстательной железы

Д.А. Андреев¹, А.А. Завьялов^{1,2}

¹ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, Шарикоподшипниковская ул., 9;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Контакты: Дмитрий Анатольевич Андреев AndreevDA@zdrav.mos.ru

Введение. По данным за 2019 г., рак предстательной железы (РПЖ) является 2-й наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью у мужчин (15,7 % среди случаев злокачественных новообразований, выявленных за год), проживающих в России. Сердечно-сосудистая патология, в частности атеросклеротического генеза, считается 2-й по значимости причиной смерти больных РПЖ.

Цель исследования — изучение кардиоваскулярной безопасности противоопухолевой гормонотерапии РПЖ на примере агонистов/антагонистов гормона рилизинг-гормона (леупролид и дегареликс), антиандрогенов 2-го поколения (энзалутамид), ингибиторов стероидогенеза (абиратерон).

Материалы и методы. Проведено научное исследование оригинальных (первичных) результатов прямого изучения кардиоваскулярной безопасности гормонотерапии РПЖ, опубликованных в PubMed в 2020–2021 гг. В данное оригинальное научное исследование не включали результаты других метаанализов и систематических обзоров.

Поиск научных публикаций выполняли с использованием базы данных PubMed и системы Google. В запросы включали следующие ключевые слова: prostate cancer, cardiovascular risks, cardiovascular safety, outcomes, atherosclerosis и др. Временной горизонт поиска включал период с января 2020 г. по январь 2022 г. Источники на английском и русском языках отбирали вручную, фильтры не применяли.

Результаты. Изучены результаты наиболее современных и актуальных прямых оценок кардиоваскулярной безопасности ключевых представителей инновационных классов лекарственных средств для гормонотерапии РПЖ. Большинство исследований в последнее время проводится путем изучения показателей клинической практики, регистрируемых в высокоспециализированных канцер-регистрах.

Применение гормонотерапии сопровождается кардиотоксическими эффектами, приводящими к повышению риска смертельных исходов у онкологических больных, не связанных с прогрессированием РПЖ. Постепенно накапливаются новые, иногда противоречивые сведения, позволяющие выдвинуть предположение о лучшем профиле кардиоваскулярной безопасности антагониста (дегареликс) по сравнению с агонистом (леупролид) гормона рилизинг-гормона и энзалутамида по сравнению с абиратероном. Необходим дальнейший поиск прогностических биомаркеров у больных РПЖ.

Заключение. Расширение объемов исследований высокого качества с изучением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных РПЖ, регистрируемых в цифровой экосистеме реальной онкоурологической практики, является следующим шагом на пути к идентификации преимуществ одних противоопухолевых фармакологических средств по сравнению с другими. Это решит многие проблемы выбора оптимальных и безопасных алгоритмов применения гормонотерапии РПЖ, что будет способствовать дальнейшему увеличению общей выживаемости онкологических больных.

Ключевые слова: клиническое исследование, регистр, рак предстательной железы, гормонотерапия, антиандроген

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Кардиоваскулярная безопасность гормонотерапии рака предстательной железы. Онкоурология 2022;18(3):85–91. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-85-91

Cardiovascular safety of hormone therapy for prostate cancer

D.A. Andreev¹, A.A. Zavyalov^{1,2}

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia;

²State Scientific Center of the Russian Federation — A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia

Contacts: Dmitriy Anatol'evich Andreev AndreevDA@zdrav.mos.ru

Background. As of 2019, prostate cancer (PCa) is the second most common malignancy in men living in Russia (15.7 % of all cancer cases detected in 2019). Cardiovascular diseases, in particular atherosclerosis, are believed to be the second most frequent cause of death in PCa patients.

Aim. To evaluate cardiovascular safety of hormone therapy for PCa on the example of gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists and antagonists (leuprolide and degarelix), second-generation antiandrogens (enzalutamide), and steroidogenesis inhibitors (abiraterone).

Materials and methods. We analyzed the results of original studies assessing cardiovascular safety of hormone therapy in PCa patients published in 2020–2021 and indexed in PubMed. The results of other meta-analyses and systematic reviews were not included.

The search for publications was performed using the PubMed database and the Google system. The following key words were used for searching: prostate cancer, cardiovascular risks, cardiovascular safety, outcomes, atherosclerosis, etc. We analyzed studies published between January 2020 and January 2022. Articles in English and Russian were selected manually; no filters were applied.

Results. We examined the results of the latest and most relevant original studies assessing cardiovascular safety of key innovative hormone therapies for PCa. The majority of recent studies were based on routine clinical practice; they were registered in highly specialized cancer registers.

Hormone therapy is associated with cardiotoxicity, which increases the risk of non-cancer related death in PCa patients. New, sometimes conflicting evidence is being constantly accumulated. This evidence suggests that the GnRH antagonist (degarelix) has a better cardiovascular safety profile than the GnRH agonist (leuprolide); enzalutamide is safer than abiraterone. Further search for prognostic biomarkers in PCa patients is needed.

Conclusion. More high-quality studies analyzing adverse cardiovascular events in PCa patients conducted in routine clinical practice and registered in the online databases are the next stage to identify benefits of one antitumor drug over another. This will help to choose optimal hormone therapy algorithms for PCa patients and, therefore, increase their overall survival.

Keywords: clinical trial, registry, prostate cancer, hormone therapy, antiandrogen

For citation: Andreev D.A., Zavyalov A.A. Cardiovascular safety of hormone therapy for prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):85–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-85-91

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной онкоурологической проблемой в связи с сохраняющимися высокими показателями заболеваемости данной патологией. По данным за 2019 г., РПЖ — 2-я наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль у мужчин (15,7 % среди случаев злокачественных новообразований, диагностированных за год), проживающих в России [1]. В России значительна доля больных с запущенными (III–IV) стадиями РПЖ на момент постановки диагноза — до 50 % [2, 3].

Тактика лечения РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса. При этом лекарственная терапия, направленная на супрессию эндогенного тестостерона, остается «золотым стандартом» лечения больных с метастатическим процессом [4]. В современных условиях с учетом результатов последних крупных рандомизированных исследований больным данной когорты может быть показано проведение лекарственной андрогендепривационной терапии (агонисты (аналоги), а также антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)) в комбинации с другими методами: 1) химиотерапия на основе доцетаксела, или 2) терапия антиандрогенами 2-й генерации (энзалутамид или апалутамид), или 3) терапия ингибиторами биосинтеза андрогенов (абирастерон) [2, 5, 6]. Длительное применение антиандрогенов

1-го поколения (флутамид, бикалутамид и др.) в комбинации с андрогендепривационной терапией в настоящее время не рекомендуется.

При проведении лекарственной андрогендепривационной терапии у больных РПЖ одной из проблем остается повышение риска развития кардиоваскулярных осложнений, особенно ассоциированного с продолжительным использованием препаратов, направленных на снижение уровня тестостерона.

По данным научных исследований, не менее чем у 2/3 больных РПЖ отмечается повышенный кардиоваскулярный риск и у 1/4 больных выявляется атеросклероз кровеносных сосудов [7, 8]. Сердечно-сосудистая патология, часто атеросклеротического генеза, считается 2-й по значимости причиной смерти больных РПЖ [9]. Применение андрогендепривационной терапии сопровождается развитием ряда метаболических эффектов, отчасти напоминающих классический «метаболический синдром» и повышающих риск сердечно-сосудистой смерти даже при отсутствии исходной ишемической болезни сердца и диабета у пациентов [10].

Среди препаратов нового поколения, применяемых при гормонотерапии в клиниках, часто назначают абирастерон и энзалутамид [11]. Эти препараты демонстрируют широкий профиль нежелательных кардиоваскулярных эффектов. Оба препарата увеличивают риск развития

артериальной гипертензии, кроме этого, применение абиратерона ассоциируется с повышенной вероятностью развития сердечной недостаточности. Профили безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы 2 препаратов различаются, что обозначено в инструкциях по применению. Так, терапия абиратероном связана с риском аритмии и появлением дискомфорта в груди, для энзалутамида типичны нежелательные явления (НЯ) в виде ишемической болезни сердца [12]. Очевидны различия в кардиоваскулярной токсичности между лекарственными средствами для гормонотерапии РПЖ [13]. В мире активно проводятся различные исследования кардиоваскулярной безопасности лекарственных средств [14], в том числе путем анализа регистрационных данных о РПЖ, представленных в медицинских информационных системах.

Цель исследования — оценка кардиоваскулярной безопасности противоопухолевой гормонотерапии РПЖ с применением агонистов или антагонистов ГнРГ (леупролид и дегареликс), антиандрогенов 2-го поколения (энзалутамид), ингибиторов стероидогенеза (абиратерон) путем проведения таргетного (целевого) обзора оригинальных и наиболее актуальных исследований, представленных в базе данных PubMed. Анализ производных систематических обзоров и разбор мета-анализов по исследуемой теме не были основной целью данной научной работы.

Кроме этого, в настоящее время по итогам ряда клинических исследований продолжается внедрение в широкую мировую онкологическую практику новых ингибиторов андрогенного сигнала (апалутамид и даролутамид), а также регистрация сведений о безопасности их применения в рутинных условиях. Авторы планируют изучение характеристик кардиоваскулярной безопасности апалутамида и даролутамида в отдельном исследовании (вне рамок данной статьи), опираясь на сведения из повседневной клинической практики.

Материалы и методы

Изучены результаты анализа кардиоваскулярной безопасности гормонотерапии РПЖ на примере агониста/антагониста ГнРГ (леупролид и дегареликс), антиандрогена 2-го поколения (энзалутамид) и ингибитора стероидогенеза (абиратерон), опубликованные в PubMed в 2020–2021 гг. В данное научное исследование не были включены результаты метаанализов и систематических обзоров.

Поиск научных публикаций выполняли с использованием базы данных PubMed и системы Google по следующим ключевым словам: prostate cancer, cardiovascular risks, cardiovascular safety, outcomes, atherosclerosis и др. Временной горизонт включал период с января 2020 г. по январь 2022 г. Источники отбирали вручную, фильтры не применяли.

Результаты

Агонисты/антагонисты ГнРГ (леупролид и дегареликс) для индукции состояния андрогенной депривации. В 2021 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового проспективного открытого рандомизированного исследования PRONOUNCE, в котором проводилось непосредственное сравнение профиля кардиотоксичности дегареликса и леупролида у больных РПЖ (рандомизация 1:1) с установленной кардиоваскулярной патологией атеросклеротического генеза [15].

Всего были включены 545 больных из 12 стран. Медиана возраста пациентов составила 73 года. У 26,3 % пациентов был диагностирован местно-распространенный, у 20,4 % — метастатический РПЖ. В связи с медленным набором пациентов и несущественным числом первичных конечных событий процесс реализации исследования был приостановлен.

Серьезные нежелательные кардиоваскулярные события были зарегистрированы у 15 (5,5 %) и 11 (4,1 %) пациентов, получавших дегареликс и леупролид (отношение рисков (ОР) 1,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–2,79; $p = 0,53$) соответственно. Режимы терапии: 1) дегареликс в начальной дозе 240 мг подкожно с последующими 11 инъекциями поддерживающих доз в объеме 80 мг каждые 28 дней; 2) внутримышечная инъекция леупролида в начальной дозе 22,5 мг с последующими 3 аналогичными инъекциями каждые 84 дня [15, 16]. В составной параметр (большие кардиоваскулярные события) входили: смерть, вызванная любой причиной, инфаркт миокарда и инсульт на протяжении 12 мес. Исследование PRONOUNCE не позволило сделать однозначных выводов об относительных преимуществах изученных лекарственных средств при анализе кардиотоксичности, хотя подтвердило необходимость обязательного наблюдения больных РПЖ кардиологом.

J.D. Wallach и соавт. изучали подходы к моделированию и прогнозированию результатов прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований (в частности, клинического исследования PRONOUNCE) на основании первичных данных из повседневной клинической практики. В этом когортном исследовании изучались 2226 сопоставимых по характеристикам клинических случаев РПЖ [17].

Прием дегареликса был ассоциирован с более высоким риском смертельных исходов, обусловленных любыми причинами (ОР 1,48; 95 % ДИ 1,01–2,18), за исключением инфаркта миокарда (ОР 1,16; 95 % ДИ 0,60–2,25), инсульта (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,45–1,85) и стенокардии (ОР 1,36; 95 % ДИ 0,43–4,27). Таким образом, в модели не выявлено статистически значимой разницы в риске развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между пациентами, получавшими леупролид и дегареликс [17]. Тем не менее этот вывод противоречит предположениям, основанным

на результатах ряда клинических наблюдений, свидетельствовавших в пользу меньших кардиоваскулярных рисков, возникающих в условиях применения дегареликса по сравнению с леупролидом.

Анализ данных реальной онкологической практики в Великобритании, представленный в работе Р. Davey и соавт., показал, что относительный риск возникновения сердечных событий был значительно ниже при приеме дегареликса, антагониста ГнРГ, по сравнению с агонистами ГнРГ (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,191–0,799; $p = 0,01$) [18].

В работе К. W. Zhang и соавт. приведены результаты обсервационного анализа сведений о профилях кардиоваскулярной безопасности агонистов/антагонистов ГнРГ из системы отчетности о НЯ Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, накопленных за период с января 2000 г. по апрель 2020 г. По сравнению с агонистами ГнРГ назначение антагонистов ГнРГ ассоциировалось с меньшим количеством сообщений о НЯ кардиоваскулярного профиля со стороны сердечно-сосудистой системы в качестве монотерапии (скорректированное отношение шансов (ОШ) 0,70; 95 % ДИ 0,59–0,84; $p < 0,001$) и комбинированной терапии (ОШ 0,47; 95 % ДИ 0,34–0,67; $p < 0,0001$), что обусловлено снижением числа сосудистых событий. Дизайн клинического исследования и подробные результаты опубликованы в соответствующей работе [19].

По мнению К. W. Zhang и соавт., применение антагонистов ГнРГ коррелирует с меньшим числом сообщений об общих сердечно-сосудистых событиях, чем использование агонистов ГнРГ. Авторы подчеркивают, что необходимо проведение дополнительных расширенных и подтверждающих исследований для определения оптимальных стратегий снижения сердечно-сосудистых рисков среди мужчин, страдающих РПЖ и получающих гормонотерапию в монорежиме и комбинированном режиме [19].

Схожие заключения были сделаны по результатам достаточно крупного итальянского ретроспективного когортного исследования первичных сведений из повседневной онкологической практики, касающихся применения агонистов/антагонистов ГнРГ у больных РПЖ. В исследование были включены 9785 пациентов (средний возраст $76,8 \pm 8,5$ года), из них 9158 (93,6 %) получали агонисты ГнРГ и 627 (6,4 %) – антагонисты ГнРГ. Частота сердечно-сосудистых событий была статистически значимо выше у пациентов, получавшими агонисты, по сравнению с пациентами, применявшими антагонисты ГнРГ: 8,8 % против 6,2 % ($p = 0,002$). В обеих группах среднее время до сердечно-сосудистого события превышало 1 год. В многовариантном регрессионном анализе риск сердечно-сосудистых событий был статистически значимо ниже у пациентов, получавших антагонисты, по сравнению с пациентами, применявшими

агонисты ГнРГ (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,60–0,95; $p = 0,018$). Данные результаты были подтверждены в подгруппе пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых событий. Авторы заключили, что антагонисты ГнРГ, по-видимому, имеют лучший профиль сердечно-сосудистой безопасности, чем агонисты ГнРГ [20].

Абиратерон и энзалутамид. За последние 2 года (2020–2021 гг.) опубликованы результаты новых исследований кардиоваскулярной безопасности абиратерона и энзалутамида.

В работе А. Bjartell и соавт. изучены данные повседневной клинической практики об эффективности и безопасности применения абиратерона в 1-й и 2-й линиях у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ. Показано, что использование абиратерона не приводит к развитию каких-либо неожиданных НЯ, в том числе среди пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Некоторые характеристики профиля кардиоваскулярной безопасности абиратерона представлены в таблице.

Серьезные НЯ были зарегистрированы примерно у 40 % пациентов во всех группах. В целом терапия абиратероном в 1-й линии ассоциировалась с большей частотой НЯ, чем терапия 2-й линии после доцетаксела. Это могло быть обусловлено отбором в группу доцетаксела онкологических пациентов с лучшим общим состоянием [21].

Сравнительная оценка рисков инсульта и инфаркта миокарда, обусловленных применением антиандрогенной терапии 2-го поколения (абиратерон и энзалутамид) в реальной практике, была проведена А. А. Kulkarni и соавт. Клиницисты ретроспективно проанализировали административные базы данных, аккумулировавших сообщения за период с 1 января 2013 г. по 30 сентября 2018 г. Первичной комбинированной конечной точкой было развитие острого инфаркта миокарда или инсульта. Вторичными исходами явились индивидуальные риски инфаркта миокарда или инсульта [22].

В окончательный анализ были включены 6294 пациента с метастатическим РПЖ. Среди них 4017 (63,8 %) пациентов получали абиратерон, 2277 (36,2 %) – энзалутамид. За исследуемый период первичные конечные точки наступили в 255 (6,3 %) случаях. Многофакторный анализ применения абиратерона продемонстрировал повышение риска инфаркта миокарда или инсульта на 31 % по сравнению с использованием энзалутамида (ОР 1,31; 95 % ДИ 1,05–1,63; $p = 0,01$). Эти результаты повседневной практики свидетельствовали в пользу наблюдений, обнаруженных в рамках других клинических исследований. Авторы пришли к выводу о том, что выбор энзалутамида является более предпочтительным, чем назначение абиратерона, у больных РПЖ с высоким кардиоваскулярным риском [22].

Результаты исследования Е. В. Cone и соавт. также подкрепляют выводы других клиницистов. Авторы

Частота нежелательных явлений кардиоваскулярного профиля в группах пациентов, получавших лечение абиратероном (адаптировано из [21], лицензия Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), n (%)

Incidence of adverse cardiovascular events in patients receiving abiraterone (adapted from [21], Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), n (%)

| Нежелательное явление Adverse event | Абиратерон Abiraterone | | Абиратерон после доцетаксела Abiraterone after docetaxel | |
|--|--|---|---|---|
| | Все пациенты (n = 754) All patients (n = 754) | Пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (n = 504) Patients with concomitant cardiovascular diseases (n = 504) | Все пациенты (n = 394) All patients (n = 394) | Пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (n = 234) Patients with concomitant cardiovascular diseases (n = 234) |
| Заболевания сосудов Vascular diseases | 69 (9,2) | 42 (8,3) | 26 (6,6) | 18 (7,7) |
| Заболевания сердца Heart diseases | 55 (7,3) | 39 (7,7) | 16 (4,1) | 9 (3,8) |

изучали данные международной базы по безопасности лекарств VigiBase (база Всемирной организации здравоохранения). Проанализированы кардиоваскулярные события у пациентов с РПЖ, принимавших: 1) агонисты ГнРГ (леупролид, гозерелин, трипторелин, гистрелин), но не абиратерон или энзалутамид; 2) абиратерон, но не энзалутамид; 3) энзалутамид, но не абиратерон. Идентифицировано 2433 кардиоваскулярных НЯ с более высокой вероятностью их наступления при применении абиратерона по сравнению со всеми другими изученными вариантами гормонотерапии: общие кардиоваскулярные события (ОШ 1,59; 95 % ДИ 1,48–1,71), инфаркт миокарда (ОШ 1,35; 95 % ДИ 1,16–1,58), аритмии (ОШ 2,04; 95 % ДИ 1,82–2,30) и сердечная недостаточность (ОШ 3,02; 95 % ДИ 2,60–3,51). У больных, получавших лечение агонистами ГнРГ, также отмечался высокий риск развития общих сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,21; 95 % ДИ 1,12–1,30), инфаркта миокарда (ОШ 1,80; 95 % ДИ 1,61–2,03) и сердечной недостаточности (ОШ 2,06; 95 % ДИ 1,76–2,41) [23].

Полученные предварительные результаты исследования E. В. Соне и соавт. могут свидетельствовать в пользу предпочтительного выбора энзалутамида, а не абиратерона для проведения гормонотерапии у больных РПЖ с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [23].

Обсуждение

Большинство исследований в последнее время проводится путем изучения показателей повседневной клинической практики, регистрируемых в высокоспециализированных канцер-регистрах.

Очевидно, что гормонотерапия РПЖ сопровождается кардиотоксическими эффектами, приводящими к повышению риска смертельных исходов у онкологических больных, не связанных с прогрессией злокачественной опухоли. Постепенно накапливаются

новые, иногда противоречивые сведения, позволяющие выдвинуть предположение о лучшем профиле кардиоваскулярной безопасности антагониста (дегареликс) по сравнению с агонистом (леупролид) ГнРГ, а в группе антиандрогенов 2-го поколения — энзалутамида по сравнению с абиратероном. Противоречивость и недостаточность полных сведений о спектре кардиотоксических эффектов гормонотерапии РПЖ обосновывают цели и задачи последующих клинических наблюдений [24].

Перед назначением гормонотерапии пациентов с РПЖ следует стратифицировать в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска и образа жизни, а также рекомендуется рассмотреть назначение лекарственных средств для профилактики, медикаментозной коррекции патогенетических процессов и снижения вероятности наступления кардиоваскулярных событий [25]. Особенно это касается больных РПЖ с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и предшествовавшими тяжелыми осложнениями. Переоценку факторов кардиоваскулярного риска и мониторинг симптомов у пациентов необходимо проводить на регулярной основе, через определенные предустановленные промежутки времени. Оценивание кардиоваскулярных рисков у конкретных больных РПЖ в рамках работы мультидисциплинарных бригад и профессиональных онкологических консилиумов представляется обязательным [26]. Актуализируются вопросы дальнейшего поиска прогностических и предиктивных биомаркеров кардиотоксичности назначаемой гормонотерапии у больных РПЖ [27].

Пациентов группы высокого кардиоваскулярного риска целесообразно включать в исследования. Однако, как правило, к участию в экспериментальных клинических испытаниях допускаются больные, соответствующие критериям включения, а протоколы выполнения таких исследований могут значительно отличаться от способов организации медицинских процессов

в реальной онкологической сети, в том числе маршрутизация и алгоритмы ведения пациентов. Кроме этого, относительная стоимость таких исследований выше, чем, например, ретроспективных/обсервационных. В связи с этим растет роль медицинских информационных систем, специализированных канцер-регистров по РПЖ и методам противоопухолевого лечения, а также электронных административных баз данных (об оказанной онкологической помощи, сообщениях о НЯ и др.), позволяющих изучать эффективность и безопасность затратных лекарств в реальной ситуации с включением в мониторинг целостного потока пациентов [28].

Заключение

Расширение объемов исследований высокого качества с изучением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных РПЖ, регистрируемых в цифровой экосистеме реальной онкоурологической практики, является следующим шагом на пути к однозначной идентификации преимуществ одних противоопухолевых фармакологических средств по сравнению с другими. Это решит многие вопросы выбора оптимальных и безопасных алгоритмов применения гормонотерапии РПЖ, что будет способствовать дальнейшему увеличению общей выживаемости онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shchazadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.).
2. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Говоров А.В. и др. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы: новые перспективы лекарственной терапии. Российский медицинский журнал 2019;25(1):49–58. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-1-49-58 Andreev D.A., Zavyalov A.A., Govorov A.V. et al. Castration-resistant prostate cancer: new perspectives in pharmacological treatment. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation 2019;25(1):49–58. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-1-49-58
3. Маркова А.С. Современные возможности лекарственного лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Онкоурология 2013;(2):73–7. Markova A.S. Current possibilities of drug therapy for castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;(2):73–7. (In Russ.).
4. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Козлова П.С. и др. Современные возможности терапии больных неметастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. Онкоурология 2020;16(3):190–7. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-190-197 Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kozlova P.S. et al. Current opportunities of therapy for patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):190–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-190-197
5. Yang X., Chen H., Xu D. et al. Efficacy and safety of Androgen Deprivation Therapy (ADT) combined with modified docetaxel chemotherapy versus ADT combined with standard docetaxel chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: study protocol for a multicentre prospective randomized controlled trial. BMC Cancer 2022;22(1):177. DOI: 10.1186/s12885-022-09276-y
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 4.2022. May 10, 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed June 28, 2022).
7. Gong J., Payne D., Caron J. et al. Reduced cardiorespiratory fitness and increased cardiovascular mortality after prolonged androgen deprivation therapy for prostate cancer. JACC CardioOncol 2020;2(4):553–63. DOI: 10.1016/j.jaccao.2020.08.011
8. Smith M.R., Klotz L., van der Meulen E. et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix. J Urol 2011;186(5):1835–42. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.035
9. Studer U.E., Whelan P., Albrecht W. et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol 2006;24(12):1868–76. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7423
10. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288(21):2709–16. DOI: 10.1001/jama.288.21.2709
11. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/12_3 (10.01.2022). Clinical Guidelines. Prostate cancer. Ministry of Health of the Russia, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/12_3 (accessed January 10, 2022). (In Russ.).
12. Narayan V., Vaughn D.J., Ky B. Cardiovascular toxicities of therapy for genitourinary malignancies. Urol Oncol 2020;38(3):121–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.04.029
13. Cereda V., Falbo P.T., Manna G. et al. Hormonal prostate cancer therapies and cardiovascular disease: a systematic review. Heart Fail Rev 2022;27(1):119–34. DOI: 10.1007/s10741-020-09984-2
14. Boland J., Choi W., Lee M., Lin J. Cardiovascular toxicity of androgen deprivation therapy. Curr Cardiol Rep 2021;23(8):109. DOI: 10.1007/s11886-021-01561-9
15. Lopes R.D., Higano C.S., Slovin S.F. et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. Circulation 2021;144(16):1295–307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810
16. Melloni C., Slovin S.F., Blemings A. et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide for advanced prostate cancer: the PRONOUNCE trial study design. JACC CardioOncol 2020;2(1):70–81. DOI: 10.1016/j.jaccao.2020.01.004
17. Wallach J.D., Deng Y., McCoy R.G. et al. Real-world cardiovascular outcomes associated with degarelix vs leuprolide for prostate cancer treatment. JAMA Netw Open 2021;4(10):e2130587. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.30587
18. Davey P., Kirby M.G. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. World J Urol 2021;39(2):307–15. DOI: 10.1007/s00345-020-03433-3
19. Zhang K.W., Reimers M.A., Calaway A.C. et al. Cardiovascular events in men with prostate cancer receiving hormone therapy:

- an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). J Urol 2021;206(3):613–22. DOI: 10.1097/JU.0000000000001785
20. Perrone V., Degli Esposti L., Giacomini E. et al. Cardiovascular risk profile in prostate cancer patients treated with gnrh agonists *versus* antagonists: an italian real-world analysis. Ther Clin Risk Manag 2020;16:393–401. DOI: 10.2147/TCRM.S249208
21. Bjartell A., Lumen N., Maroto P. et al. Real-world safety and efficacy outcomes with abiraterone acetate plus prednisone or prednisolone as the first- or second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: data from the prostate cancer registry. Target Oncol 2021;16(3):357–67. DOI: 10.1007/s11523-021-00807-4
22. Kulkarni A.A., Rubin N., Tholkes A. et al. Risk for stroke and myocardial infarction with abiraterone *versus* enzalutamide in metastatic prostate cancer patients. ESMO Open 2021;6(5):100261. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100261
23. Cone E.B., Reese S., Marchese M. et al. Cardiovascular toxicities associated with abiraterone compared to enzalutamide-A pharmacovigilance study. EClinicalMedicine 2021;36:100887. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100887
24. Freedland S., Abrahamsson P.A. Androgen deprivation therapy and side effects: are GnRH antagonists safer? Asian J Androl 2021;23(3):3–10. DOI: 10.4103/aja.aja_22_20
25. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. Eur J Heart Fail 2020;22(11):1945–60. DOI: 10.1002/ejhf.1920
26. Challa A.A., Calaway A.C., Cullen J. et al. Cardiovascular toxicities of androgen deprivation therapy. Curr Treat Options Oncol 2021;22(6):47. DOI: 10.1007/s11864-021-00846-z
27. Margel D., Peer A., Ber Y. et al. Cardiovascular morbidity in a randomized trial comparing GnRH agonist and GnRH antagonist among patients with advanced prostate cancer and preexisting cardiovascular disease. J Urol 2019;202(6):1199–208. DOI: 10.1097/JU.0000000000000384
28. Андреев Д.А., Завьялов А.А. Медицинская информатика в обеспечении контроля качества онкологической помощи: перспективные направления развития. Вестник РАМН 2021;76(5S):554–9. DOI: 10.15690/vramn1618
Andreev D.A., Zavyalov A.A. Medical informatics in ensuring quality control of cancer care: promising directions of development. Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2021;76(5S):554–9. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1618

Вклад авторов

Д.А. Андреев: исследование данных, написание текста рукописи;

А.А. Завьялов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование и одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

D.A. Andreev: data research, article writing;

A.A. Zavyalov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article editing and approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Андреев / D.A. Andreev: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

А.А. Завьялов / A.A. Zavyalov: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.02.2022. **Принята к публикации:** 12.07.2022.

Article submitted: 09.02.2022. **Accepted for publication:** 12.07.2022.