

Андрогендепривационная терапия и кардиологические риски у больных раком предстательной железы. Все ли препараты одинаковы?

Б.Я. Алексеев^{1,2}, В.М. Перепухов¹, К.М. Ньюшко^{1,2}, М.Г. Полтавская³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) – самое распространенное онкологическое заболевание в России у мужчин. Основой лекарственного лечения РПЖ на протяжении уже долгого времени является длительная андрогендепривационная терапия (АДТ), направленная на подавление нативного уровня тестостерона. На момент выявления РПЖ 2/3 мужчин имеют различные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или уже развившиеся ССЗ (четверть пациентов – ССЗ, ассоциированное с атеросклерозом; 45 % имеют диагноз артериальной гипертензии). Проведение АДТ ассоциировано с повышением риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Смерть больных РПЖ наступает по 2 основным причинам – непосредственно от рака или от ССЗ. Ранее предполагалось, что антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) имеют лучший профиль безопасности относительно агонистов ЛГРГ. При сравнении в метаанализах всей совокупности агонистов ЛГРГ (лейпрорелин, трипторелин, гозерелин, бусерелин) с антагонистами ЛГРГ выявлено, что риск серьезных ССО на фоне терапии антагонистами ЛГРГ был на 43 % ниже, чем на фоне терапии агонистами, однако при сравнении именно лейпрорелина с антагонистами в исследованиях не выявлено достоверной разницы по частоте ССО. Лейпрорелин является препаратом с наиболее благоприятным профилем кардиобезопасности среди АДТ и самым часто применяемым агонистом ЛГРГ в мире. Учитывая высокий риск ССЗ и ССО в популяции больных РПЖ, помимо лечения основного заболевания, следует тщательно контролировать и снижать риски развития ССЗ с момента диагностики РПЖ, информировать пациента о необходимости ведения здорового образа жизни, проводить терапию уже существующих ССЗ с назначением рациональных схем антигипертензивных, гиполипидемических и гипогликемических препаратов. Контроль и снижение рисков, а также лечение ССЗ необходимо выполнять на протяжении всего периода проведения АДТ. В статье предложен алгоритм стратификации кардиометаболического риска перед началом АДТ и мониторинга на фоне АДТ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, общая выживаемость, андрогендепривационная терапия, сердечно-сосудистое осложнение, агонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, антагонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, лейпрорелин

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Перепухов В.М., Ньюшко К.М., Полтавская М.Г. Андрогендепривационная терапия и кардиологические риски у больных раком предстательной железы. Все ли препараты одинаковы? Онкоурология 2024;20(3):80–93.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-80-93>

Androgen deprivation therapy and cardiological risks in patients with prostate cancer. Are all drugs the same?

B.Ya. Alekseev^{1,2}, V.M. Perepukhov¹, K.M. Nyushko^{1,2}, M.G. Poltavskaya³

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Kirill Mihaylovich Nyushko kirandja@yandex.ru

Prostate cancer (PCa) is the most common oncological disease in men in Russia. For a long time, long-term androgen deprivation therapy (ADT) decreasing native testosterone level has been the basis of PCa drug therapy. At the time of PCa diagnosis, 2/3 of men have various risk factors for cardiovascular diseases (CVDs) or established CVDs (one fourth of the patients have CVDs associated with atherosclerosis; 45 % have a diagnosis of arterial hypertension). ADT is associated with increased risk of CVD and cardiovascular complications (CVC) development. Patients with PCa die of 2 main causes: directly due to cancer or due to CVD. Previously, luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) antagonists were considered to have a better safety profile compared to LHRH agonists. Comparison of all LHRH agonists (leuprorelin, triptorelin, goserelin, buserelin) with LHRH antagonists in meta-analyses showed that the risk of serious CVCs during LHRH antagonist therapy was 43 % lower than during agonist therapy. However, comparison of leuprorelin with antagonists did not show a significant difference in CVC rate. Leuprorelin is a drug with the most favorable profile of cardiological safety among the ADT drugs and the most frequently used LHRH agonist in the world. Considering high risk of CVDs and CVCs in patients with PCa, along with treatment of the main disease, careful control and reduction of risks of CVD development from the moment of PCa diagnosis should be implemented, the patients must be informed on the necessity of healthy lifestyle, established CVDs should be treated with rational regimens of antihypertensive, hypolipidemic, and hypoglycemic drugs. Risk control and reduction, as well as CVD treatment, should be performed for the whole duration of ADT. The article proposes an algorithm of cardiometabolic risk stratification prior to ADT initiation and during ADT.

Keywords: prostate cancer, overall survival, androgen deprivation therapy, cardiovascular complication, luteinizing hormone-releasing hormone agonist, luteinizing hormone-releasing hormone antagonist, leuprorelin

For citation: Alekseev B.Ya., Perepukhov V.M., Nyushko K.M., Poltavskaya M.G. Androgen deprivation therapy and cardiological risks in patients with prostate cancer. Are all drugs the same? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):80–93. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-80-93>

Введение

Одним из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин является рак предстательной железы (РПЖ). В мире в 2020 г., по данным Global Cancer Statistics, впервые выявлено 1 414 259 случаев РПЖ [1]. В России в 2023 г. выявлено 51 946 новых случаев РПЖ [2]. Основой лекарственного лечения РПЖ является андрогенная депривационная терапия (АДТ), которая применяется уже несколько десятилетий. АДТ назначается при метастатическом РПЖ, у пациентов с высоким риском прогрессирования в составе комбинированной гормонотерапии, при обнаружении метастазов в лимфатических узлах после радикальной простатэктомии, при локально распространенных опухолях, не подлежащих радикальному лечению или при выявлении биохимического рецидива после радикального лечения [3].

По данным нескольких крупных исследований, у пациентов, получающих АДТ, повышается риск развития как фатальных (в 2–5 раз), так и несмертельных

сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4–7]. Кроме этого, у мужчин, страдающих РПЖ, с наличием сердечно-сосудистых факторов риска или предшествующими сердечно-сосудистыми событиями риск возникновения ССО особенно высок [6, 7]. Основной причиной смертности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), к ним относят ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт, сердечную недостаточность (СН), заболевания периферических артерий и ряд других [8].

По данным отчета о Глобальном бремени сердечно-сосудистых заболеваний и рисках, опубликованного в декабре 2023 г., стандартизированные по возрасту показатели смертности от ССЗ по регионам варьировали от 73,6 на 100 тыс. населения в Азиатско-Тихоокеанском регионе с высоким уровнем дохода до 432,3 на 100 тыс. населения в Восточной Европе. Глобальная смертность от ССЗ снизилась на 34,9 % с 1990 по 2022 г. ИБС имела самый высокий глобальный стандартизированный по возрасту показатель DALY (показатель количества потерянных лет здоровой жизни) — 2275,9

на 100 тыс. человек. Геморрагический и ишемический инсульты были следующими по значимости ССЗ. Стандартизированная по возрасту распространенность ССЗ колебалась от 5881,0 на 100 тыс. в Южной Азии до 11 342,6 на 100 тыс. населения в Центральной Азии. Высокое систолическое артериальное давление является причиной наибольшего количества ССЗ, стандартизированных по возрасту показателей DALY, – 2564,9 на 100 тыс. человек в мире [9].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных

У пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, повышен риск развития ССЗ [10–12], в том числе из-за побочных эффектов противоопухолевой терапии [13]. Прогресс в диагностике и лечении различных онкологических заболеваний привел к увеличению популяции онкологических больных, получающих или получивших лечение и состоящих на учете (на 21 % за последние 5 лет – с 2019 по 2023 г.) [2], следовательно, растет и количество случаев сердечно-сосудистой патологии [14].

По данным крупного популяционного исследования, в котором были проанализированы данные 3 234 256 пациентов из США, риск смерти от ССЗ у больных РПЖ составлял 16,6 %. В период с 1973 по 2012 г. наибольшее абсолютное число пациентов среди 28 локализаций (49,2 %), умерших от ССЗ, пришлось на больных РПЖ и раком молочной железы [15].

Чем в более раннем возрасте диагностирован рак (любой локализации), тем выше у пациента риск смерти от ССЗ, а не от рака. Стоит отметить, что смертность от ССЗ у онкологических больных в возрасте 15–35 лет достаточно низкая: 340 случаев смерти в период с 1973 по 2012 г. У пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте до 55 лет риск смерти от ССЗ более чем в 10 раз выше, чем в общей популяции. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин у онкологических больных постепенно снижается по мере увеличения возраста при постановке диагноза рака (у больных 55–64 лет стандартизированный коэффициент смертности (SMR) 7,5; 65–74 лет – SMR 3,8; 75–84 лет – SMR 2,4), и эта тенденция сохраняется в настоящее время, что связано с тем, что риск смерти от ССЗ в общей популяции увеличивается с возрастом. Первый год после выявления онкологического заболевания считается периодом с самым высоким риском смерти от ССЗ [15].

По данным ряда авторов, на момент выявления РПЖ >70 % мужчин уже имеют высокий риск развития ССЗ, с наличием ≥ 1 неконтролируемого фактора риска ССЗ [16–19]. Уровень тестостерона у мужчин начинает снижаться после 40 лет, что ассоциировано с увеличением риска смертности от ССЗ [20].

Патогенез развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных раком предстательной железы, получающих андрогендепривационную терапию

Существует несколько механизмов, повышающих риск развития ССЗ у больных РПЖ, которые получают АДТ. Еще в доклинических исследованиях на животных было показано, что тестостерон оказывает положительное влияние на интервал QT посредством увеличения экспрессии каналов K^+ в кардиомиоцитах мышей [21] или играет кардиопротективную роль против ишемии миокарда [22]. Кроме этого, тестостерон может вызывать артериальную вазодилатацию посредством увеличения продукции оксида азота в эндотелии сосудов [23] или блокады кальциевых каналов [24]. Снижение уровня сывороточного тестостерона, вызванное АДТ, нарушает баланс в описанных физиологических процессах и, таким образом, отрицательно влияет на сердечно-сосудистую систему.

Также было показано, что применение АДТ может иметь провоспалительное и протромботическое влияние, способствующее возникновению или прогрессированию атеросклеротических бляшек, что приводит к повышению риска развития ишемических событий [25]. В исследовании M.I. Panagiotis и соавт., в котором оценивалось здоровье сердечно-сосудистой системы у мужчин с метастатическим РПЖ, получавших АДТ, авторы описали значительное увеличение жесткости крупных артерий и аорты через 3–6 мес наблюдения за счет развития атеросклероза и фиброза их стенки [26]. Другим механизмом является способность агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) повышать уязвимость атеросклеротических бляшек [27] за счет стимуляции рецепторов ЛГРГ на Т-лимфоцитах, что увеличивает риск дестабилизации бляшек, их разрыва и последующих тромботических осложнений [28]. Кроме этого, развитию атеросклеротических бляшек может способствовать повышение уровня фолликулостимулирующего гормона, что было отмечено у мужчин, перенесших двустороннюю орхигектомию [29]. Согласно данным ряда исследований АДТ приводит к развитию инсулинорезистентности и изменению липидного профиля, что также увеличивает риск ССЗ [30–32]. Хорошо известный побочный эффект АДТ – увеличение массы тела, что, в свою очередь, является одним из факторов риска развития ССЗ и ассоциированной с ними смертности [33–35].

Сравнение нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы между агонистами и антагонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона

В систематическом обзоре A.J. Nelson и соавт. сравнивались нежелательные явления (НЯ) агонистов (гозерелина, лейпрорелина) и антагонистов (дегареликса,

релуголикса) ЛГРГ. В обзор вошли 11 проспективных исследований максимальной продолжительностью от 3 до 36 мес, в которых приняли участие 4248 пациентов. НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы развились у 152 пациентов: у 76 (2,9 %) из 2655, получавших антагонисты ЛГРГ, и у 76 (4,8 %) из 1593, получавших агонисты ЛГРГ. По сравнению с агонистами ЛГРГ объединенное отношение шансов развития ССО для антагонистов ЛГРГ составило 0,57 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,86) и 0,58 (95 % ДИ 0,32–1,08) для смерти от всех причин. Авторы пришли к выводу, что имеющиеся данные позволяют предположить, что антагонисты ЛГРГ связаны с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий и, возможно, смертности по сравнению с агонистами ЛГРГ [36].

В крупном ретроспективном исследовании А. Сісіоне и соавт. была проведена оценка сердечно-сосудистых НЯ антагониста ЛГРГ дегареликса и агонистов ЛГРГ бусерелина, гозерелина, лейпрорелина и трипторелина. В качестве сердечно-сосудистых НЯ рассматривались аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, нарушение мозгового кровообращения, инсульт, коронарный тромбоз, артериальная гипертензия (АГ), острый инфаркт миокарда (ОИМ), венозный тромбоз, транзиторная ишемическая атака.

Количество НЯ, зарегистрированных в базах данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EudraVigilance (EMA)), составило 5128 для дегареликса, 628 для бусе-

релина, 12 145 для гозерелина, 71 160 для лейпрорелина и 4969 для трипторелина. Из них ССО были зарегистрированы у 315/5128 (6 %) для дегареликса, у 55/628 (9 %) для бусерелина, у 843/12 145 (7 %) для гозерелина, у 3395/71 160 (5 %) для лейпрорелина и у 214/4969 (5 %) для трипторелина. В целом риск развития ССО для дегареликса был сопоставим с таковым для агонистов ЛГРГ. В частности, дегареликс продемонстрировал меньший риск ССО по сравнению с бусерелином (объединенный относительный риск (ОР) 0,13; $p < 0,05$) и гозерелином (объединенный ОР 0,88; $p < 0,05$), при этом статистически значимых различий по сравнению с лейпрорелином и трипторелином не выявлено ($p > 0,05$). Трипторелин ассоциировался с более частым развитием АГ, аритмий и коронарного тромбоза (не фатального) по сравнению с дегареликсом (рис. 1) [37].

Согласно отчетам по базам данных FDA и EudraVigilance (EMA), лейпрорелин — это наиболее часто назначаемый агонист ЛГРГ, за весь период использования которого частота ССО оказалась сопоставимой с дегареликсом. По данным FDA и EudraVigilance (EMA), обобщенный ОР сердечно-сосудистых НЯ между дегареликсом и лейпрорелином был сопоставим, не выявлено статистически значимой разницы в частоте развития ССО (аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, нарушение мозгового кровообращения, инсульт, венозный тромбоз, АГ, ОИМ, транзиторная ишемическая атака), кроме случаев развития коронарных тромбозов, частота которых была повышена для всех агонистов ЛГРГ по сравнению с дегареликсом (см. рис. 1) [37].

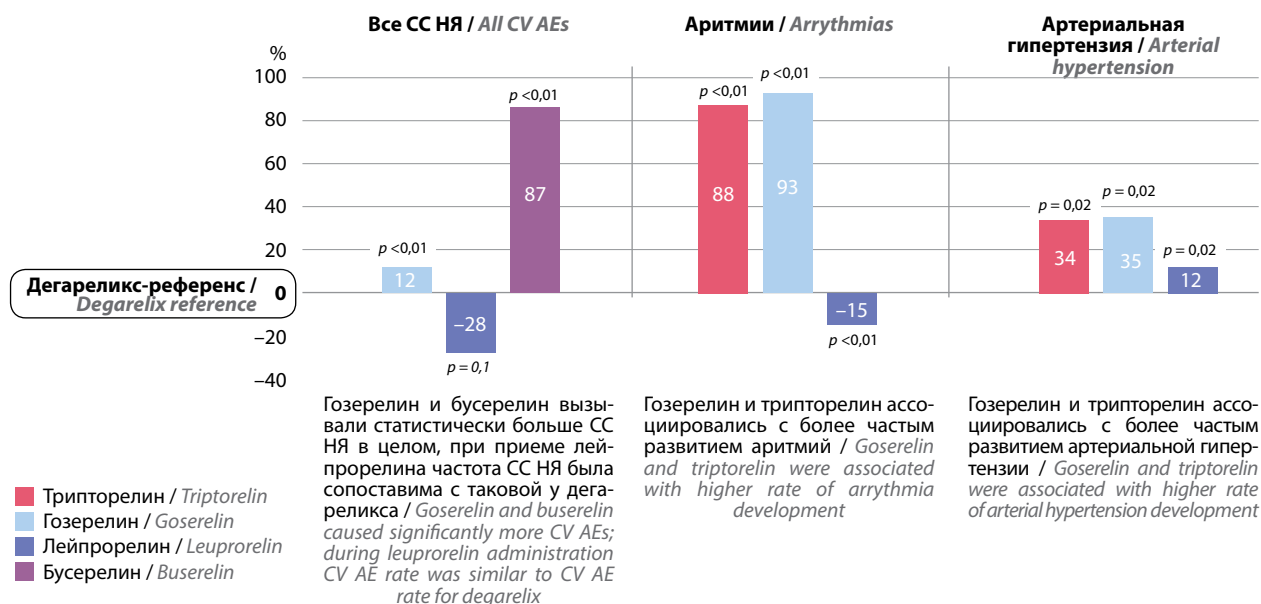


Рис. 1. Частота развития (%) сердечно-сосудистых нежелательных явлений (СС НЯ), вызванных приемом агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона по сравнению с антагонистом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона дегареликсом (адаптировано из [37])
Fig. 1. Frequency (%) of cardiovascular adverse events (CV AEs) caused by luteinizing hormone-releasing hormone agonists compared to luteinizing hormone-releasing hormone antagonist degarelix (adapted from [37])

Предположение о лучших показателях безопасности антагонистов в отношении риска развития ССО у больных РПЖ и с наличием атеросклеротических поражений сосудов остается спорным. В международном многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании PRONOUNCE, включившем 545 больных РПЖ из 113 центров в 12 странах с сопутствующим атеросклерозом артерий, которых рандомизировали 1:1 на терапию дегареликсом или лейпрорелином в течение 12 мес, не продемонстрировано значимых различий в частоте возникновения ССО. Первичной конечной точкой было время, когда у больных впервые выявляли серьезное ССО (комбинированная первичная конечная точка, включавшая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) в течение 12 мес. Средний возраст больных составил 73 года, у 49,8 % был локализованный РПЖ, у 26,3 % больных диагностирован местно-распространенный РПЖ, а у 20,4 % определялось метастатическое заболевание. Серьезные ССО возникли у 15 (5,5 %) пациентов, принимавших дегареликс, и у 11 (4,1 %) пациентов, получавших лейпрорелин (ОР 1,28; 95 % ДИ 0,59–2,79; $p = 0,53$). Исследование было прекращено досрочно из-за меньшего, чем планировалось, числа набранных пациентов и отсутствия различий в частоте основных ССО в течение 1 года между пациентами, получавшими дегареликс или лейпрорелин [38]. Принимая во внимание результаты этого исследования, в 2022 г. были внесены изменения в клинические рекомендации по АДТ, принятые в Канаде, отменяющие преимущественное назначение антагониста ЛГРГ у пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда или инсульт [39].

В крупном ретроспективном исследовании, проведенном E.D. Crawford и соавт., в котором были проанализированы данные 45 059 больных РПЖ в США, получивших хотя бы 1 инъекцию гормональных препаратов, продемонстрировано, что риски НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы и смерти от всех причин были несколько ниже в 1-й год после начала АДТ по сравнению с последующими годами. Риск ССО был выше для антагониста ЛГРГ по сравнению с агонистами ЛГРГ (ОР 1,62; 95 % ДИ 1,21–2,18; $p < 0,001$). Кроме этого, риск смерти от всех причин также был выше для антагониста ЛГРГ по сравнению с агонистами ЛГРГ (ОР 1,87; 95 % ДИ 1,39–2,51; $p < 0,001$). Скорректированный риск развития ССО с учетом множества факторов, включая возраст, условия лечения (онкология или урология), личный анамнез ССЗ, курение, расу, исходный индекс массы тела, исходный уровень простатического специфического антигена, этническую принадлежность, семейный анамнез ССЗ, АГ, использование статинов, наличие сахарного диабета (СД) и продолжительность АДТ, а также риск смерти от всех причин, были значительно выше у пациентов, принимавших антагонист ЛГРГ (на 62 и 87 %

выше соответственно) [40]. Следует отметить, что в США 90 % назначений препаратов агонистов ЛГРГ приходится на лейпрорелин, и большинство пациентов в данном анализе получали именно лейпрорелин в качестве агониста ЛГРГ [41].

В метаанализе 10 ретроспективных сравнительных исследований реальной клинической практики, опубликованном в сентябре 2024 г., в котором сравнивалась безопасность агонистов ЛГРГ и дегареликса, выявлено повышение относительного риска НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения дегареликса по сравнению с контрольной группой (объединенный ОР 1,31; 95 % ДИ 1,11–1,56). Авторы пришли к выводу, что дегареликс был ассоциирован с более частым развитием сердечно-сосудистых НЯ, чем агонисты ЛГРГ. Ограничением данного метаанализа является ретроспективный характер включенных исследований [42].

Исходя из вышеописанного, наиболее безопасным аналогом ЛГРГ для больных РПЖ в отношении рисков развития ССО является лейпрорелин. Лейпрорелин был первым синтезированным агонистом ЛГРГ [43, 44] и благодаря своей благоприятной переносимости на сегодняшний день является наиболее часто назначаемым препаратом для АДТ в мире [45, 46]. Лейпрорелина ацетат выпускают в виде 1-, 3-, 6- и 12-месячных депо-форм препарата под различными торговыми марками по всему миру [41, 47]. Среди различных форм выпуска препаратов именно депо-форма лейпрорелина ацетата 2-го поколения (Eligard®, Recordati SpA) позволила добиться последовательного и контролируемого высвобождения лейпрорелина между инъекциями и более эффективного снижения уровня тестостерона по сравнению с обычными агонистами ЛГРГ [48]. Eligard® — это лейпрорелина ацетат длительного действия на основе Atrigel®. Система доставки лекарств Atrigel® стала самым успешным примером формирования имплантатов *in situ* с момента разработки в 1989 г., она состоит из биоразлагаемого полимера, растворенного в биосовместимом, нетоксичном и смешивающемся с водой растворителе, в котором лекарство либо растворено, либо диспергировано [49]. После подкожной или внутримышечной инъекции растворитель диффундирует в окружающие жидкости, что приводит к гелеобразованию/осаждению полимера *in situ* в качестве имплантата, включающего действующий препарат. Это обеспечивает пролонгированное и равномерное высвобождение препарата из депо [50].

Сердечно-сосудистые осложнения антиандрогенов 2-го поколения, абиратерона

У большинства больных РПЖ, постоянно получающих АДТ, в конечном итоге развивается кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), в связи с чем больным назначают антиандрогены 2-го поколения (энзалутамид,

апалутамид, даролутамид) или ингибитор метаболизма андрогенов (абиратерона ацетат), химиотерапевтические препараты (доцетаксел, кабазитаксел). Данные препараты, в свою очередь, обладают теми или иными НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы. На фоне химиотерапии доцетакселем описаны левожелудочковая диастолическая дисфункция и СН [51, 52].

Наиболее частым ССО при применении энзалутамида у пациентов с метастатическим КРППЖ является АГ. По данным исследования AFFIRM, новые случаи АГ отмечены у 6,6 % пациентов [53], в исследовании PREVAIL — у 13 % [54], в исследовании ENZAMET — у 8 % [55]. Другими, значительно более редкими ССО явились фибрилляция предсердий (2 % в исследовании PREVAIL) [54]. В исследовании PROSPER у пациентов с неметастатическим КРППЖ (нмКРППЖ) со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто была диагностирована АГ (12 %), реже — ОИМ, цереброваскулярное кровоизлияние и ишемия, а также СН, которые наблюдались у 5 % пациентов. Авторы подчеркнули, что факторами риска развития упомянутых осложнений являются возраст >75 лет, ССЗ в анамнезе, АГ, СД и дислипидемия [56]. По данным J.E. Salem и соавт., мужчины, получающие энзалутамид + АДТ, имеют повышенный риск удлинения интервала QT с развитием аритмии типа «пируэт» [57].

У больных нмКРППЖ, получавших апалутамид, наиболее частым ССО также явилась АГ: в SPARTAN — у 24,8 % пациентов [58], в TITAN — у 17,7 % [59], кроме того, сообщалось о развитии ИБС в 4 и 4,4 % случаев соответственно.

Прием даролутамида при нмКРППЖ ассоциирован с меньшим количеством развития ССО. Так, в исследовании ARAMIS в когорте даролутамида серьезные НЯ были зарегистрированы у 25 % участников, что привело к смерти 3,9 % пациентов. Фатальными ССО были СН (0,3 %), остановка сердца (0,2 %) и легочная эмболия (0,2 %). Кроме этого, сообщалось о регистрации случаев ИБС (4,0 % против 3,4 % в группе плацебо) и СН (2,1 % против 0,9 %). Не было зарегистрировано клинически значимых различий между даролутамидом и плацебо в частоте развития АГ [60].

В исследовании ARASENS оценивалась тройная комбинация АДТ + доцетаксел + даролутамид для лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ (мГЧРПЖ). Среди ССО, частота которых оказалась выше в группе даролутамида, чем в группе плацебо + АДТ + доцетаксел, была только АГ — 6,4 % в общей популяции и 7,9 % в европейской подгруппе [61]. Стоит отметить, что в настоящее время отсутствуют реальные исследования, оценивающие ССО, вызванные апалутамидом или даролутамидом.

Абиратерона ацетат является селективным ингибитором фермента CYP17A1 (17-альфа-гидроксилазы/C17,20-лиазы), который отвечает за катализацию син-

теза андрогенов. Абиратерон препятствует превращению 17-гидроксипрегненолона в дегидроэпиандростерон, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови [62]. Кроме этого, абиратерон снижает уровень кортизола в сыворотке крови, что ассоциировано с физиологической стимуляцией гипоталамо-гипофизарной системы и высвобождением адренокортикотропного гормона [62]. Адаптивное повышение уровня адренокортикотропного гормона приводит к накоплению минералокортикоидов, что в конечном итоге вызывает клинические осложнения, такие как задержка жидкости, гипертония или гипокалиемия [63], в связи с чем абиратерон применяется совместно с преднизолоном или метилпреднизолоном.

По данным исследования COU-AA-301, у пациентов с метастатическим КРППЖ после химиотерапии не было выявлено существенной разницы в частоте ССО при лечении абиратероном по сравнению с плацебо (13 % против 11 % соответственно; $p = 0,14$). Наиболее частыми НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы в группе абиратерона были тахикардия (3 %) и фибрилляция предсердий (2 %) [64].

В исследовании COU-AA-302 у больных метастатическим КРППЖ после химиотерапии ССО (ИБС, ОИМ, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия и СН) наблюдались у 19 % пациентов группы абиратерона по сравнению с 16 % в группе плацебо [65]. В исследовании LATITUDE, оценивающей комбинацию абиратерона с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ, АГ III степени в группе абиратерона наблюдалась у 20 % пациентов (у 10 % в группе плацебо) [66].

Метаанализ проспективных рандомизированных клинических исследований (5445 пациентов) показал, что на фоне лечения абиратерона ацетатом ОР развития АГ любой степени составил 1,80 (95 % ДИ 1,47–2,19; $p < 0,001$), а риск развития АГ высокой степени был еще больше (ОР 2,11; 95 % ДИ 1,66–2,68; $p < 0,001$) [67]. Кроме этого, прием абиратерона был ассоциирован с синдромом приобретенного удлиненного интервала QT и аритмии типа «пируэт» [68].

Применение антиандрогенов 2-го поколения достоверно повышало частоту ССО у пациентов с метастатическим РПЖ [69]. В популяционном ретроспективном исследовании ($n = 3876$) на основе базы данных наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) с участием пациентов, получавших абиратерон или энзалутамид, продемонстрировано, что мужчины с сопутствующими ССЗ имеют более высокий риск смертности по сравнению с лицами, не имеющими ССЗ в анамнезе [70]. В то же время надлежащий контроль сопутствующих ССЗ до начала лекарственной терапии РПЖ может существенно снизить риск развития ССО [71].

Рекомендации по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов

В 2022 г. вышли актуальные на сегодняшний день рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), разработанные в сотрудничестве с Европейской гематологической ассоциацией (European Hematology Association, ЕНА), Европейским обществом терапевтической радиологии и онкологии (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ESTRO) и Международным кардиоонкологическим обществом (International Cardio-Oncology Society, IC-OS) [72]. Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с применением АДТ, по данным рекомендаций ESC, представлена на рис. 2.

Прежде чем начать лечение злокачественного новообразования (ЗНО) с известным профилем сердечно-сосудистой токсичности, кардиоонкологическая бригада должна собрать данные о ранее диагностированных ССЗ, выявить и контролировать факторы риска развития ССЗ, а также определить соответствующий план профилактики и наблюдения для раннего выявления и надлежащего лечения потенциальных ССО. После завершения лечения ЗНО основное внимание смещается на координацию долгосрочного наблюдения и лечения. Для пациентов с длительным периодом лечения ЗНО, в том числе при РПЖ, с проведением терапии, повышающей риск развития ССО, наблюдение должно продолжаться до завершения лечения.

	АГ / HTN	ГГ/СД / HG/DM	СН / HF	ИБС / IHD	ФП / AF	↑QTc
Агонисты ЛГРГ / LHRH agonists						
Гозерелин / Goserelin	●	●	●	●		●
Лейпрорелин / Leuprorelin	●					●
Трипторелин / Triptorelin	●	●				●
Антагонисты ЛГРГ / LHRH antagonists						
Дегареликс / Degarelix	●	●	●	●	●	●
Антиандрогены 1-го поколения / 1st generation antiandrogens						
Бикалутамид / Bicalutamide	●	●	●	●		●
Антиандрогены 2-го поколения / 2nd generation antiandrogens						
Апалутамид / Apalutamide	●	●	●	●		●
Даролутамид / Darolutamide	●		●	●		●
Энзалутамид / Enzalutamide	●			●		●
Ингибитор синтеза андрогенов / Androgen synthesis inhibitor						
Абиратерон / Abiraterone	●	●	●	●	●	●

- Очень часто: частота $\geq 10\%$ / Very common: incidence: $\geq 10\%$
 ● Часто: частота от 1 до $<10\%$ / Common: incidence between 1 and $<10\%$
 ● Нечасто: частота от 0,1 до $<1\%$ / Uncommon: incidence between 0.1 and $<1\%$
 ● Редко: частота $<0,1\%$ / Rare: incidence $<0.1\%$

Рис. 2. Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с применением андрогендепривационной терапии (адаптировано из [72]). Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе многочисленных клинических исследований или пострегистрационного использования, перечислены по классу систем органов (в MedDRA) и частоте. Если частота неизвестна или не может быть рассчитана на основании доступных данных, ячейка не заполнялась. АГ – артериальная гипертензия; ГГ/СД – гипергликемия/сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ↑QTc – удлинение интервала QT; ЛГРГ – лютеинизирующий гормон релизинг-гормон
 Fig. 2. Cardiovascular toxicity associated with androgen deprivation therapy (adapted from [72]). Adverse reactions reported in multiple clinical trials or post-registration use are listed by organ system class (in MedDRA) and frequency. If the frequency is unknown or cannot be estimated from available data, the cell was not filled in. HTN – arterial hypertension; HG/DM – hyperglycemia/diabetes mellitus; HF – heart failure; IHD – ischemic heart disease; AF – atrial fibrillation; ↑QTc – QT interval prolongation; LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone

Общим для всех ЗНО, в том числе РПЖ, является комплексный подход, включая лечение ССЗ, пропаганду здорового образа жизни, а также фармакологическое, аппаратное и хирургическое лечение. Оптимальное время для рассмотрения стратегий профилактики ССЗ у больных РПЖ — от момента диагностики и до начала его лечения. На сегодняшний день не существует окончательных методов стратификации больных по группам риска ССО, соответственно, рекомендовано использование данных анамнеза, физикального обследования, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии и ультразвукового исследования сосудов, других инструментальных методов и различных шкал. Специальных калькуляторов риска ССО для больных РПЖ, получающих АДТ, не разработано, поэтому для стратификации риска ССО у пациентов без предшествующих ССЗ, получающих АДТ, рекомендовано использование шкал SCORE [73, 74], SCORE2 или SCORE2-OP [75]. Следует отметить, что практические возможности использования шкал SCORE2 и SCORE2-OP в России в современных условиях вызывают некоторые сомнения, связанные в первую очередь с отсутствием повсеместной доступности и экономической нецелесообразностью определения липидного профиля для массового скрининга населения [73]. Кроме того, Россия относится к списку стран с очень высоким сердечно-сосудистым риском, и отечественные рекомендации, в частности «Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности...» Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), предполагают использование именно оригинальной шкалы SCORE [73, 74].

Основными ССО, которые следует учитывать при назначении АДТ, являются АГ, СД, ИБС и СН, связанная с лечением рака [76, 77]. Применение АДТ редко ассоциируется с удлинением интервала QT и вызывает аритмию типа «пируэт» вследствие блокады эффектов тестостерона на реполяризацию желудочков [68, 78]. Мониторинг ЭКГ и коррекция факторов, способствующих удлинению интервала QT, рекомендованы при лечении РПЖ, если интервал QT удлинён на момент диагностики рака [72, 75].

Больным РПЖ, получающим АДТ, при отсутствии ССЗ на момент выявления рака, рекомендована базовая оценка сердечно-сосудистого риска и оценка 10-летнего фатального и нефатального риска ССЗ с помощью шкал SCORE [73, 74], SCORE2 или SCORE2-OP [75]. Больным РПЖ с риском удлинения интервала QT во время применения АДТ следует исходно и с регулярной периодичностью проводить ЭКГ [72]. Рекомендована ежегодная оценка сердечно-сосудистых рисков во время лечения АДТ. В качестве контрольных диагностических мероприятий рекомендуются измерение артериального давления, определение уровня липидов, глюкозы натощак, гликозилирован-

ного гемоглобина в крови, проведение ЭКГ, кроме того, необходимо обучать пациентов здоровому образу жизни и контролю факторов риска развития ССЗ, связанных с образом жизни.

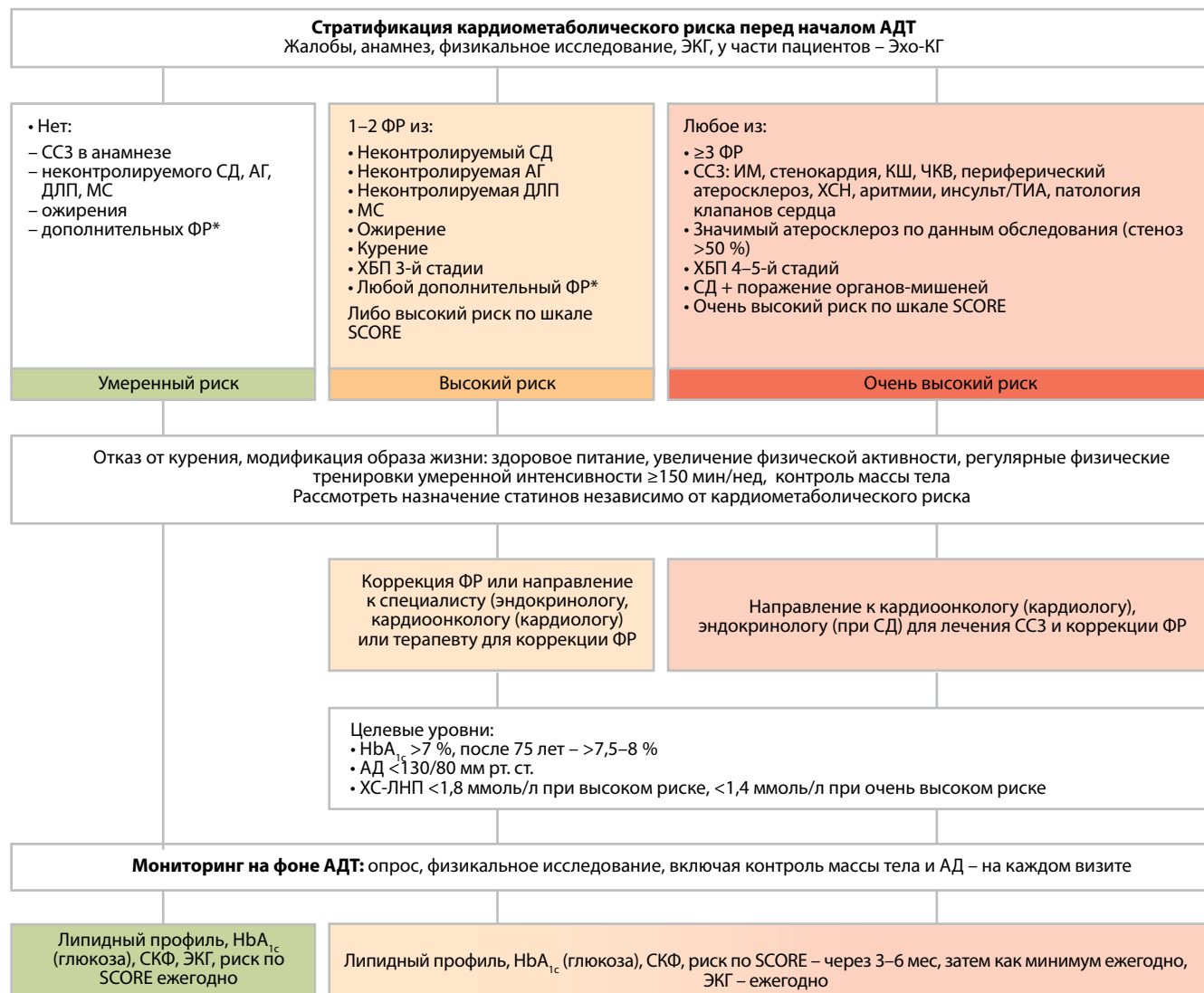
Рекомендации по кардиоонкологии рабочей группы Prostate cancer 360

В 2024 г. опубликованы рекомендации рабочей группы Prostate cancer 360 (PC360) по ведению больных РПЖ, получающих АДТ. Рабочая группа PC360 разработала как общие рекомендации по управлению НЯ АДТ, так и конкретные рекомендации по 5 областям (кардиометаболические, костные, сексуальные, психологические и образ жизни) [79].

Исходя из вышеописанного, врачи, назначающие лекарственное лечение, должны знать, что подавляющее большинство пациентов, начинающих АДТ, уже имеют сопутствующие ССЗ или различное количество факторов риска развития ССЗ. Соответственно, PC360 рекомендует проводить оценку риска развития ССО и его снижение до и во время лечения АДТ. Оценку риска развития ССО может проводить как сам врач, назначающий АДТ, так и кардиологи (реже терапевты), к которым может быть направлен пациент. Существуют различные шкалы и калькуляторы сердечно-сосудистого риска. Для оценки риска развития атеросклеротических осложнений PC360 рекомендует использование калькулятора риска атеросклеротических ССЗ (aCC3) Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), который прогнозирует риск события aCC3 в ближайшие 10 лет для пациента без исходного уровня aCC3 [80]. В России рекомендуемыми являются шкалы SCORE, SCORE2 и SCORE2-OP [73].

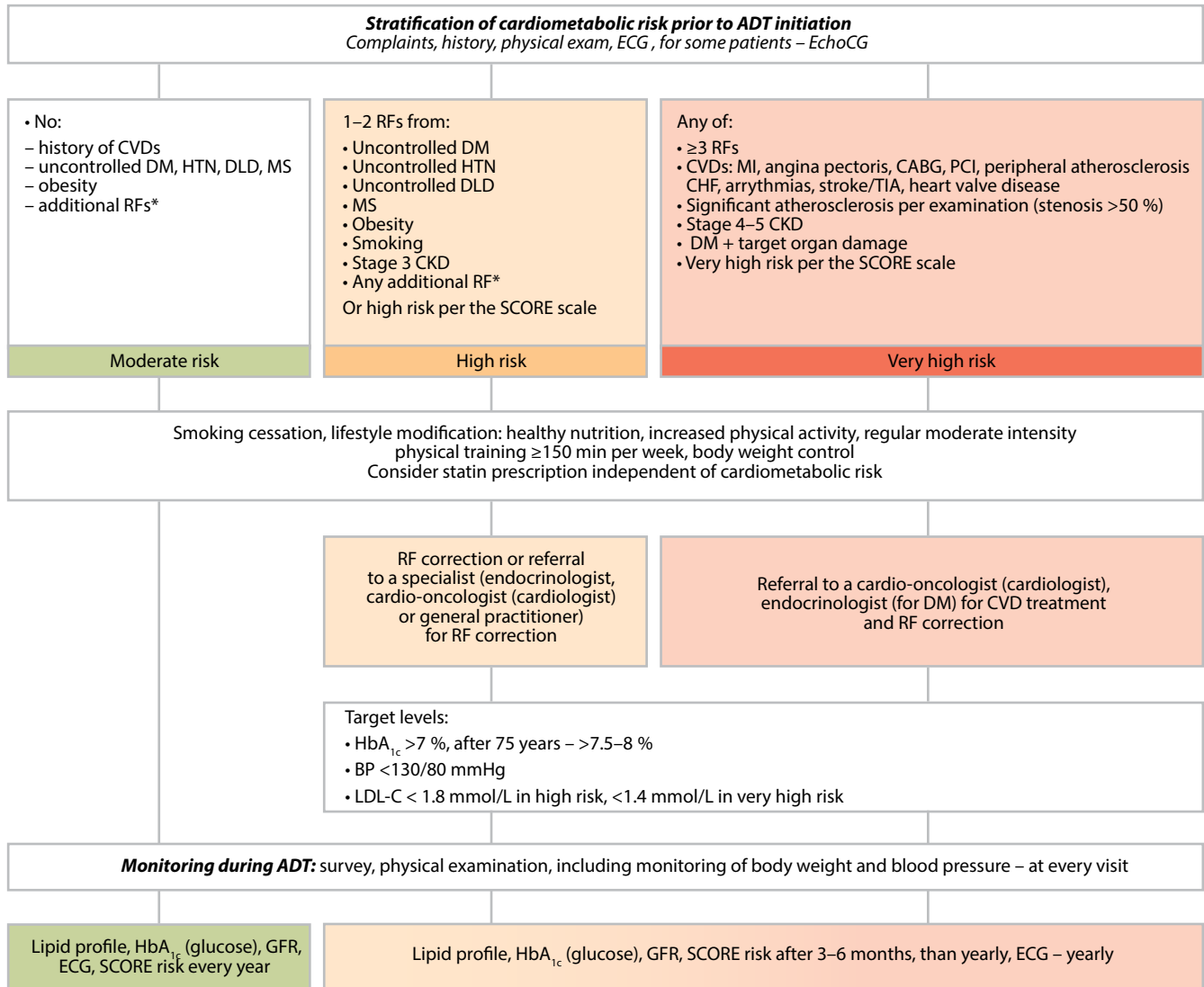
Для стратификации риска развития ССО рабочей группой PC360 была предложена схема, в соответствии с которой выделено 3 группы риска. Принимая во внимание то, что АДТ сама по себе является фактором риска, рабочая группа сочла, что низкого риска не существует, поэтому наименьшим риском развития ССО считается пограничный, при котором отсутствуют факторы риска (дислипидемия, метаболический синдром, АГ, СД, ожирение, курение и др.); промежуточный риск — 1–2 фактора риска; высокий риск — ≥ 3 факторов риска или наличие ранее диагностированных ССЗ, СН, поражения клапанов сердца, аритмии (в рекомендациях ESC и Российского общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике этим определениям соответствуют умеренный, высокий и очень высокий риски ССЗ) [72, 73, 79]. Как и в рекомендациях ESC, описанных выше, следует проводить информирование всех пациентов о риске ССО, важности регулярного обследования и мерах по поддержанию здорового образа жизни.

Больным группы пограничного риска рекомендуются назначение статинов. В метаанализе 25 когортных



*Ранняя ишемическая болезнь сердца или инсульт в семейном анамнезе, системные воспалительные заболевания, возраст ≥ 65 лет, противоопухолевая терапия в анамнезе, в том числе лучевая терапия на грудную клетку, голову, шею

Рис. 3. Алгоритм стратификации кардиометаболического риска перед началом андрогендепривационной терапии (АДТ) и мониторинга на фоне АДТ для больных раком предстательной железы. ЭКГ – электрокардиография; Эхо-КГ – эхокардиография; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ДЛП – дислипидемия; МС – метаболический синдром; ФР – факторы риска; ХБП – хроническая болезнь почек; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное вмешательство; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака; HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин; АД – артериальное давление; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации



*Family history of early ischemic heart disease or stroke, systemic inflammatory diseases, age ≥ 65 years, history of antitumor therapy, including radiotherapy of the thoracic cage, head, neck

Fig. 3. Algorithm of cardiovascular risk stratification prior to androgen deprivation therapy (ADT) initiation and monitoring during ADT for patients with prostate cancer. ECG – electrocardiography; EchoCG – echocardiography; CVDs – cardiovascular diseases; DM – diabetes mellitus; HTN – arterial hypertension; DLD – dyslipidemia; MS – metabolic syndrome; RF – risk factors; CKD – chronic kidney disease; MI – myocardial infarction; CABG – coronary artery bypass grafting; PCI – percutaneous intervention; CHF – chronic heart failure; TIA – transient ischemic attack; HbA_{1c} – glycosylated hemoglobin; BP – blood pressure; LDL-C – low density lipoprotein cholesterol; GFR – glomerular filtration rate

исследований, включившем 119 878 больных РПЖ, одновременное применение статинов было ассоциировано с увеличением общей выживаемости на 27 % и снижением опухолевоспецифической смертности на 35 % [81]. Пациентам группы промежуточного риска рекомендованы назначение статинов, коррекция факторов риска, определение коронарного кальциевого индекса. В группе высокого риска к назначениям из группы промежуточного риска следует добавить динамическое наблюдение кардиолога или кардиоонколога.

Для больных РПЖ в России предложен алгоритм стратификации кардиометаболического риска перед началом АДТ и мониторинга на фоне АДТ (рис. 3).

Заключение

Больные РПЖ в большинстве случаев имеют повышенный риск развития ССЗ или уже страдают различными сердечно-сосудистыми патологиями на момент установления диагноза. Принимая во внимание, что АДТ сама по себе является фактором риска или непосредст-

венно приводит к развитию ССО, необходимо комплексно подходить к решению проблемы, начиная от стратификации риска развития ССО и коррекции факторов риска на ранних этапах лечения и заканчивая выбором наиболее безопасного препарата. На сегодняшний день не получено убедительных данных, доказывающих, что антагонисты ЛГРГ безопаснее агонистов в отношении сердечно-сосудистых рисков. Наиболее часто назначаемым в мире агонистом ЛГРГ на сегодняшний день является лейпрорелин, обладающий сопоставимой безопасностью с антагонистами ЛГРГ в отношении риска развития ССО. Для пациентов, получающих терапию

агонистами ЛГРГ в монорежиме или в комбинации с препаратами, обладающими токсичными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы, применение лейпрорелина потенциально более безопасно. Так, для лейпрорелина доказано отсутствие лекарственного взаимодействия с апалутамидом [82]. В отношении наиболее безопасной комбинации у больных мГЧРПЖ при комбинированной лекарственной терапии, требуется проведение рандомизированных сравнительных исследований, оценивающих сердечно-сосудистую безопасность этих комбинаций. До настоящего времени таких анализов не проводилось.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. State of oncological care in Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
3. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2021. Prostate cancer. Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.).
4. Jonušas J., Drevinskaitė M., Patašius A. et al. Androgen-deprivation therapy and risk of death from cardio-vascular disease in prostate cancer patients: a nationwide lithuanian population-based cohort study. *Aging Male* 2022;25(1):173–9. DOI: 10.1080/13685538.2022.2091130
5. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):39–46. DOI: 10.1093/jnci/djp404
6. Saigal C.S., Gore J.L., Krupski T.L. et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110(7):1493–500. DOI: 10.1002/cncr.22933
7. Van Hemelrijck M., Garmo H., Holmberg L. et al. Multiple events of fractures and cardiovascular and thromboembolic disease following prostate cancer diagnosis: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Eur Urol* 2012;61(4):690–700. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.09.010
8. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
9. Mensah G.A., Fuster V., Murray C.J.L. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol* 2023;82(25):2350–473. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.11.007
10. Armenian S.H., Xu L., Ky B. et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1122–30. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0409
11. Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T. et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606. DOI: 10.1136/bmj.b4606
12. Haugnes H.S., Wethal T., Aass N. et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4649–57. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9362
13. Lenihan D.J., Cardinale D.M. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3657–64. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2938
14. Coleman M.P., Gatta G., Verdecchia A. et al. EURO-CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14:v128–49. DOI: 10.1093/annonc/mdg756
15. Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M. et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;40(48):3889–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766
16. Leong D.P., Fradet V., Shayegan B. et al. Cardio-vascular risk in men with prostate cancer: insights from the RADICAL PC study. *J Urol* 2020;203(6):1109–16. DOI: 10.1097/JU.0000000000000714
17. 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
18. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
19. Klimis H., Pinthus J.H., Aghel N. et al. The burden of uncontrolled cardiovascular risk factors in men with prostate cancer: a RADICAL-PC analysis. *JACC CardioOncol* 2023;5(1):70–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.09.008
20. Goodale T., Sadhu A., Petak S., Robbins R. Testosterone and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2017;13(2):68–72. DOI: 10.14797/mdcj-13-2-68
21. Brouillette J., Rivard K., Lizotte E., Fiset C. Sex and strain differences in adult mouse cardiac repolarization: importance of androgens. *Cardiovasc Res* 2005;65(1):148–57. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.09.012
22. Tsang S., Wu S., Liu J., Wong T.M. Testosterone protects rat hearts against ischaemic insults by enhancing the effects of α 1-adrenoceptor stimulation. *Br J Pharmacol* 2008;153(4):693–709. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707624
23. Campelo A.E., Cutini P.H., Massheimer V.L. Testosterone modulates platelet aggregation and endothelial cell growth through nitric oxide pathway. *J Endocrinol* 2012;213(1):77–87. DOI: 10.1530/JOE-11-0441
24. Scragg J.L., Jones R.D., Channer K.S. et al. Testosterone is a potent inhibitor of L-type Ca^{2+} channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318(2):503–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.04.054

25. Tzortzis V., Samarinas M., Zachos I. et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. *Hormones* 2017;16(2):115–23. DOI: 10.14310/horm.2002.1727
26. Panagiotis M.I., Papatsoris A.G., Siasos G. et al. The effect of androgen deprivation therapy in arterial stiffness of the aorta and the endothelial function of peripheral arteries. *Urol Nephrol Open Access J* 2014;1(2):42–5.
27. Hopmans S.N., Duivenvoorden W.C., Werstuck G.H. et al. GnRH antagonist associates with less adiposity and reduced characteristics of metabolic syndrome and atherosclerosis compared with orchiectomy and GnRH agonist in a preclinical mouse model. *Urol Oncol* 2014;32(8):1126–34. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.06.018
28. Poljak Z., Hulin I., Maruscakova L., Mladosevicova B. Are GnRH and FSH potentially damaging factors in the cardiovascular system? *Pharmazie* 2018;73(4):187–90. DOI: 10.1691/ph.2018.7992
29. Crawford E.D., Schally A.V., Pinthus J.H. et al. The potential role of follicle-stimulating hormone in the cardiovascular, metabolic, skeletal, and cognitive effects associated with androgen deprivation therapy. *Urol Oncol* 2017;35(5):183–91. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.01.025
30. Basaria S. Androgen deprivation therapy, insulin resistance, and cardiovascular mortality: an inconvenient truth. *J Androl* 2008;29(5):534–9. DOI: 10.2164/jandrol.108.005454
31. Wang T., Li M., Zeng T. et al. Association between insulin resistance and cardiovascular disease risk varies according to glucose tolerance status: a nationwide prospective cohort study. *Diabetes Care* 2022;45(8):1863–72. DOI: 10.2337/dc22-0202
32. Herink M., Ito M.K. Medication induced changes in lipid and lipoproteins. Eds.: K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman et al. *Endotext*. MDText.com, Inc, 2000.
33. Pol T., Held C., Westerbergh J. et al. Dyslipidemia and risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation therapy: insights from the ARISTOTLE (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7(3):e007444. DOI: 10.1161/JAHA.117.007444
34. Katsoulis M., Stavola B.D., Diaz-Ordaz K. et al. Weight change and the onset of cardiovascular diseases: emulating trials using electronic health records. *Epidemiology* 2021;32(5):744–55. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001393
35. Seible D.M., Gu X., Hyatt A., Beard C. Identifying men at greatest risk of weight gain from androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2014;32(4_suppl):80. DOI: 10.1200/jco.2014.32.4_suppl.80
36. Nelson A.J., Lopes R.D., Hong H. et al. Cardiovascular effects of GnRH antagonists compared with agonists in prostate cancer: a systematic review. *JACC CardioOncol* 2023;5(5):613–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.05.011
37. Cicione A., Nacchia A., Guercio A. et al. Cardiovascular adverse events-related to GnRH agonists and GnRH antagonists: analysis of real-life data from Eudra-Vigilance and Food and Drug Administration databases entries. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26(4):765–71. DOI: 10.1038/s41391-022-00640-4
38. 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
39. Kokorovic A., So A.I., Serag H. et al. UPDATE–Canadian Urological Association guideline on androgen deprivation therapy: Adverse events and management strategies. *Can Urol Assoc J* 2022;16(8):E416–31. DOI: 10.5489/auaj.8054
40. Crawford E.D., Hafron J.M., Debruyne F. et al. Cardiovascular risk in prostate cancer patients using luteinizing hormone-releasing hormone agonists or a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J Urol* 2024;211(1):63–70. DOI: 10.1097/JU.0000000000003721
41. Crawford E.D., Hafron J.M., Tagawa S.T. et al. Impact of late dosing on testosterone suppression with 2 different leuprolide acetate formulations: *in situ* gel and microsphere. An Analysis of United States Clinical Data. *J Urol* 2021;205(2):554–60. DOI: 10.1097/JU.0000000000001392
42. Patel S., Zhu K., Dav C.V. et al. Comparative cardiovascular safety of gonadotropin-releasing hormone antagonists and agonists among patients diagnosed with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of real-world evidence studies. *Eur Urol Oncol* 2024;S2588-9311(24)00213-X. DOI: 10.1016/j.euo.2024.09.004
43. Okada H. One-and three-month release injectable microspheres of the LH-RH superagonist leuporelin acetate. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;28(1):43–70. DOI: 10.1016/s0169-409x(97)00050-1
44. Fujino M., Fukuda T., Shinagawa S. et al. Synthetic analogs of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) substituted in position 6 and 10. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;60(1):406–13. DOI: 10.1016/0006-291x(74)90219-8
45. Abouelfadel Z., Crawford E.D. Leuporelin depot injection: patient considerations in the management of prostatic cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(2):513–26. DOI: 10.2147/tcrm.s686
46. Özyiğit G., Akyol F. Cost-effectiveness analysis of leuporelin acetate atrigel in the treatment of prostate cancer. *Turkish Journal of Oncology* 2020;35(4):430–7. DOI: 10.5505/tjo.2020.2449
47. The European Medicines. Available at: Agencyhttps://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leuporelin-containing-depotmedicinal-products
48. Tombal B., Berges R. How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®? *Eur Urol Suppl* 2005;4(8):30–6. DOI: 10.1016/J.EURSUP.2005.08.004
49. Dadey E.J. The atrigel drug delivery system. Modified-release drug delivery technology. CRC Press, 2008. Pp. 211–218.
50. Kempe S., Mäder K. *In situ* forming implants – an attractive formulation principle for parenteral depot formulations. *J Control Release* 2012;161(2):668–79. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.04.016
51. Shimoyama M., Murata Y., Sumi K. et al. Docetaxel induced cardiotoxicity. *Heart* 2001;86:219. DOI: 10.1136/heart.86.2.219
52. Bendahou H., Ettagmouti Y., Abouriche A. et al. Cardiotoxicity due to docetaxel rare but it exists: about a case and literature review. *J Case Rep Med Hist* 2023;3(1). DOI: 10.54289/JCRMH2300105
53. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
54. Beer T.M., Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMc1410239
55. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
56. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
57. Salem J.E., Yang T., Moslehi J.J. et al. Androgenic effects on ventricular repolarization: a translational study from the international pharmacovigilance database to iPSC-cardiomyocytes. *Circulation* 2019;140(13):1070–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040162
58. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
59. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
60. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671
61. Smith M.R., Hussain M., Saad F. et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
62. O'Donnell A., Judson I., Dowsett M. et al. Hormonal impact of the 17 α -hydroxylase/C17, 20-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90(12):2317–25. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601879

63. Attard G., Reid A.H.M., Auchus R.J. et al. Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):507–16. DOI: 10.1210/jc.2011-2189
64. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
65. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
66. Fizazi K., Tran N.P., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
67. Zhu X., Wu S. Risk of hypertension in cancer patients treated with abiraterone: a meta-analysis. *Clin Hypertens* 2019;25:1–9. DOI: 10.1186/s40885-019-0110-3
68. Salem J.E., Alexandre J., Bachelot A., Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther* 2016;167:38–47. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.005
69. Iacovelli R., Ciccicarese C., Bria E. et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(3):e645–53. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.12.007
70. Lu-Yao G., Nikita N., Keith S.W. et al. Mortality and hospitalization risk following oral androgen signaling inhibitors among men with advanced prostate cancer by pre-existing cardiovascular comorbidities. *Eur Urol* 2020;77(2):158–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.07.031
71. Verzoni E., Grassi P., Ratta R. et al. Safety of long-term exposure to abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer and concomitant cardiovascular risk factors. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8(5):323–30. DOI: 10.1177/1758834016656493
72. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2022;23(10):e333–465. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
73. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2023;28(5):5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452
 Boytsov S.A., Pogossova N.V., Ansheles A.A. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2023;28(5):5452. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452
74. Вишня М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2023;13(#3s2):86–111.
 Vitsenya M.V., Ageev F.T., Orlova R.V. et al. Practical recommendations for correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. *RUSSCO Practical Recommendations, Part 2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2023;13(#3s2):86–111. (In Russ.).
75. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42(34):3227–37.
76. Okwuosa T.M., Morgans A., Rhee J.W. et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021;14(3):e000082. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000082
77. Wilk M., Waśko-Grabowska A., Skoneczna I., Szmit S. Angiotensin system inhibitors may improve outcomes of patients with castration-resistant prostate cancer during abiraterone acetate treatment—a cardio-oncology study. *Front Oncol* 2021;11:664741. DOI: 10.3389/fonc.2021.664741
78. Salem J.E., Waintraub X., Courtillot C. et al. Hypogonadism as a reversible cause of torsades de pointes in men. *Circulation* 2018;138(1):110–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282
79. Crawford E.D., Garnick M.B., Eckel R.H. et al. A proposal for the comprehensive care of men on androgen deprivation therapy: recommendations from the multidisciplinary Prostate Cancer 360 Working Group. *Urol Pract* 2024;11(1):18–29. DOI: 10.1097/UPI.0000000000000473
80. Goff Jr D.C., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 suppl 2):S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
81. Jayalath V.H., Clark R., Lajkosz K. et al. Statin use and survival among men receiving androgen-ablative therapies for advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5(11):e2242676. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42676
82. Общая характеристика лекарственного препарата Эрлеада (01.09.2023). Доступно по: <http://eec.eaeunion.org/>
 General characteristics of the Erleada pharmaceutical (01.09.2023). Available at: <http://eec.eaeunion.org/> (In Russ.).

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи;

В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко, М.Г. Полтавская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design;

V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko, M.G. Poltavskaya: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>

К.М. Ньюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

М.Г. Полтавская / M.G. Poltavskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>

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: 25.09.2024. Принята к публикации: 23.10.2024. Опубликовано онлайн: 21.11.2024.

Article submitted: 25.09.2024. Accepted for publication: 23.10.2024. Published online: 21.11.2024.