Кардиориски у пациентов с РПЖ

РПЖ и сердечно-сосудистые заболевания

Главные причины смертности мужчин в развитых странах[1]

- Сердечно-сосудистые заболевания (ИМ, СН, инсульт, внезапная сердечная смерть)
- Онкологические заболевания

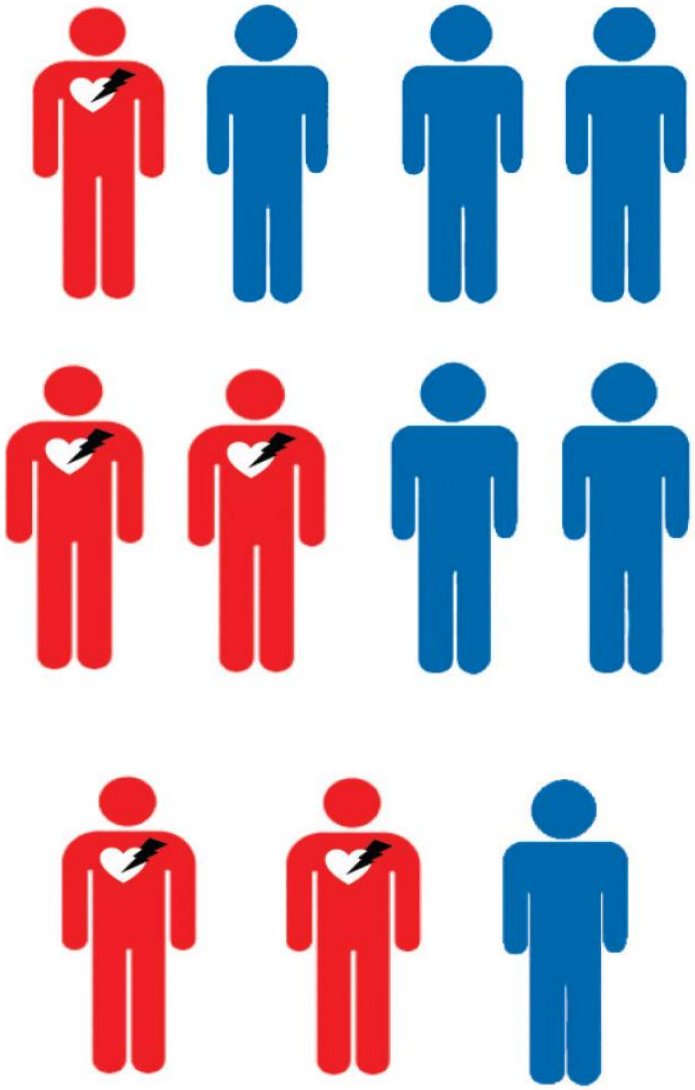
Сердечно-сосудистый риск у пациентов с РПЖ[2]

- Часто встречается уже имеющееся в анамнезе ССЗ
- ССЗ – вторая по частоте причина смерти у пациентов с РПЖ
- Смертность от ССЗ у мужчин с РПЖ составляет 30%
- Смертность от ССЗ в первый год постановки диагноза РПЖ в 2 раза превышает смертность в популяции мужчин без РПЖ, а через 6 лет после постановки диагноза смертность от ССЗ становится в 6 раз выше, чем у лиц, не имеющих РПЖ[3]
- Мужчины с РПЖ и исходно существующим ССЗ имеют повышенный риск смертельного исхода

РПЖ – рак предстательной железы, ИМ – инфаркт миокарда, СН – сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

1. Van Hemelrijck M. et al. J Clin Oncol. 2010;28(21):3448-3456. 2. Van Hemelrijck M. et al. BJU Int. 2016;117(3):507-514. 3. 5. Luo Z, Chi K, Zhao H, et al. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1130691.

Сердечно-сосудистые заболевания – самая частая сопутствующая патология у мужчин с РПЖ[1]



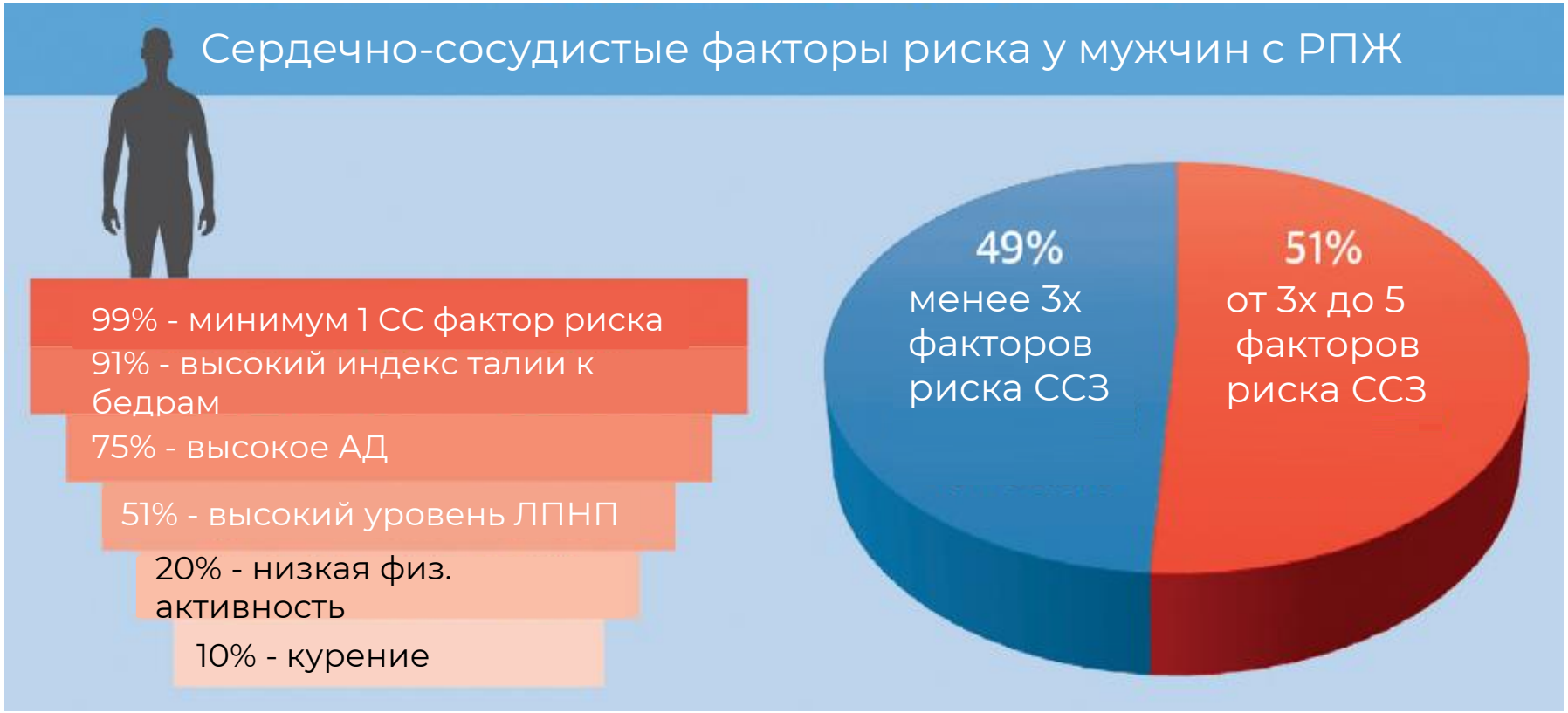
¼ пациентов с РПЖ имеют диагноз сердечно-сосудистого заболевания, ассоциированного с атеросклерозом[2]

1/2 пациентов с РПЖ имеют сопутствующую артериальную гипертензию[3]

2/3 пациентов с РПЖ имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний на момент постановки диагноза*[3]

* Среди пациентов, у которых еще не установлен диагноз сердечно-сосудистого заболевания
РПЖ – рак предстательной железы
1. Wilk M. et al. Front Pharmacol. 2020;11:555475. 2. Lopes RD. et al. Circulation. 2021;144(16):1295-1307. 3. Leong DP. et al. J Urol. 2020;203(6):1109-1116.

Факторы риска ССЗ у пациентов, которым был установлен диагноз РПЖ[1]



Каждый фактор из перечисленных ухудшает контроль за СС ФР:	
Отсутствие назначения статинов	2,6 раза
Физическая слабость	2,4 раза
Необходимость приема антигипертензивных препаратов	2,4 раза
Старший возраст (увеличение на каждые 10 лет)	1,3 раза

РПЖ – рак предстательной железы, ССЗ – сердечно
1. Klimis H. et al. JACC CardioOncol. 2023;5(1):70-81.

Патогенез кардио-метаболических нарушений при АДТ[1]



АДТ – андрогендепривационная терапия, Т – тестостерон, ИМТ – индекс массы тела, ЛПНП – уровень липопротеинов низкой плотности, ЛПВП – уровень липопротеинов высокой плотности, ФНОа – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ – интерлейкин,
СРБ – С-реактивный белок, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, АД – артериальное давление

1. Okwuosa TM, et al. Circ Genom Precis Med. 2021;14(3):e000082

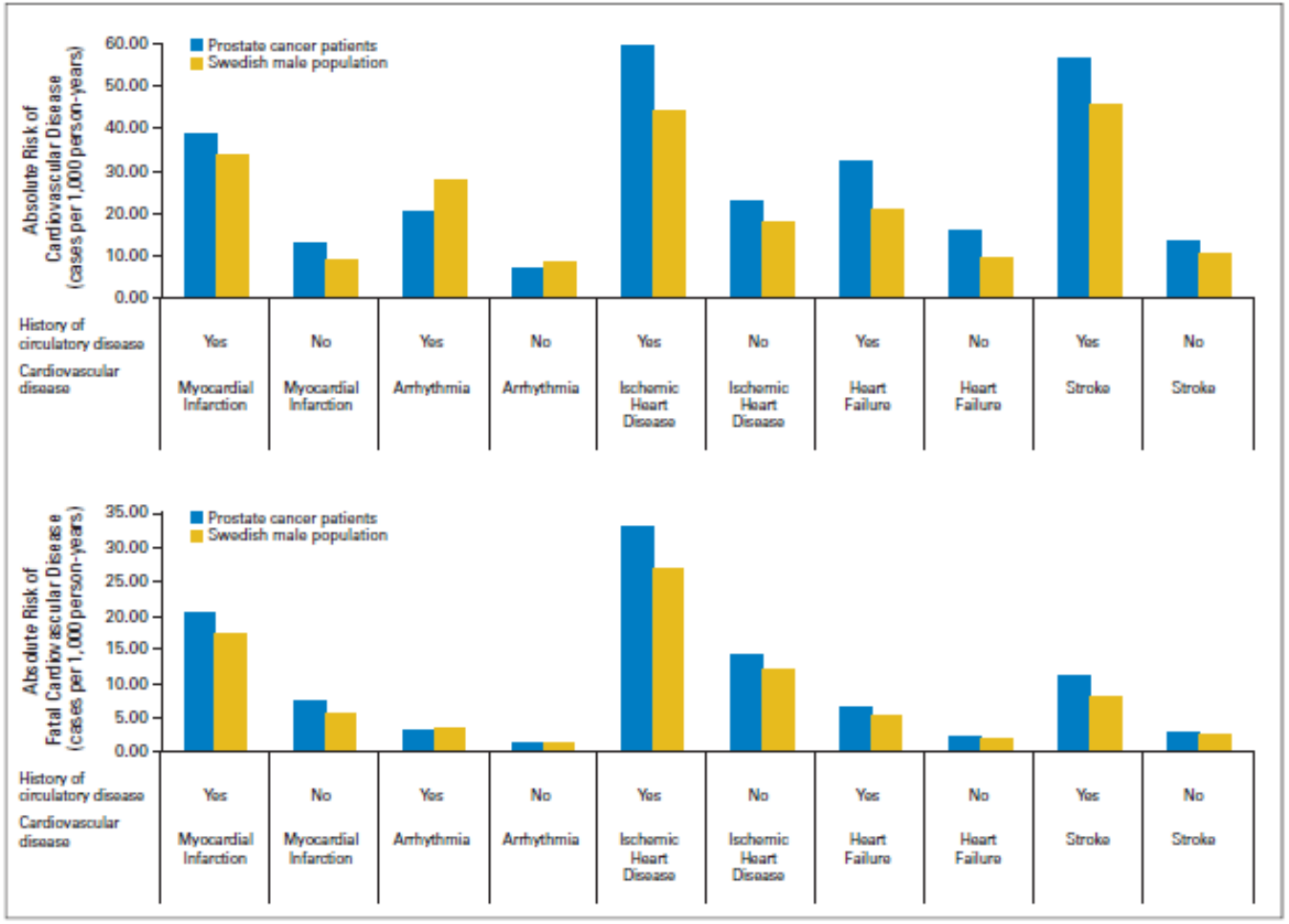
Более 96% пациентов с РПЖ имеют риск ССЗ по данным Шведского регистра PCBaSe[1]

Повышение риска ССЗ в зависимости от варианта лечения[1]

Лечение	Повышение риска ССЗ
Гормональная терапия (АДТ)	**40%**
Радикальное лечение	15%
Выжидательная тактика	20%

У пациентов с РПЖ низкого риска ССЗ являются:

- Основной причиной смерти в возрасте старше 70 лет[2]
- Второй по частоте причиной смерти в возрасте 50-69 лет[2*]



*Определяемые причины смерти включали смерть от РПЖ, других онкологических заболеваний, СС смертность, другие определенные причины и общую смертность для каждого балла по индексу коморбидности Чарлсона и возрастной категории пациентов

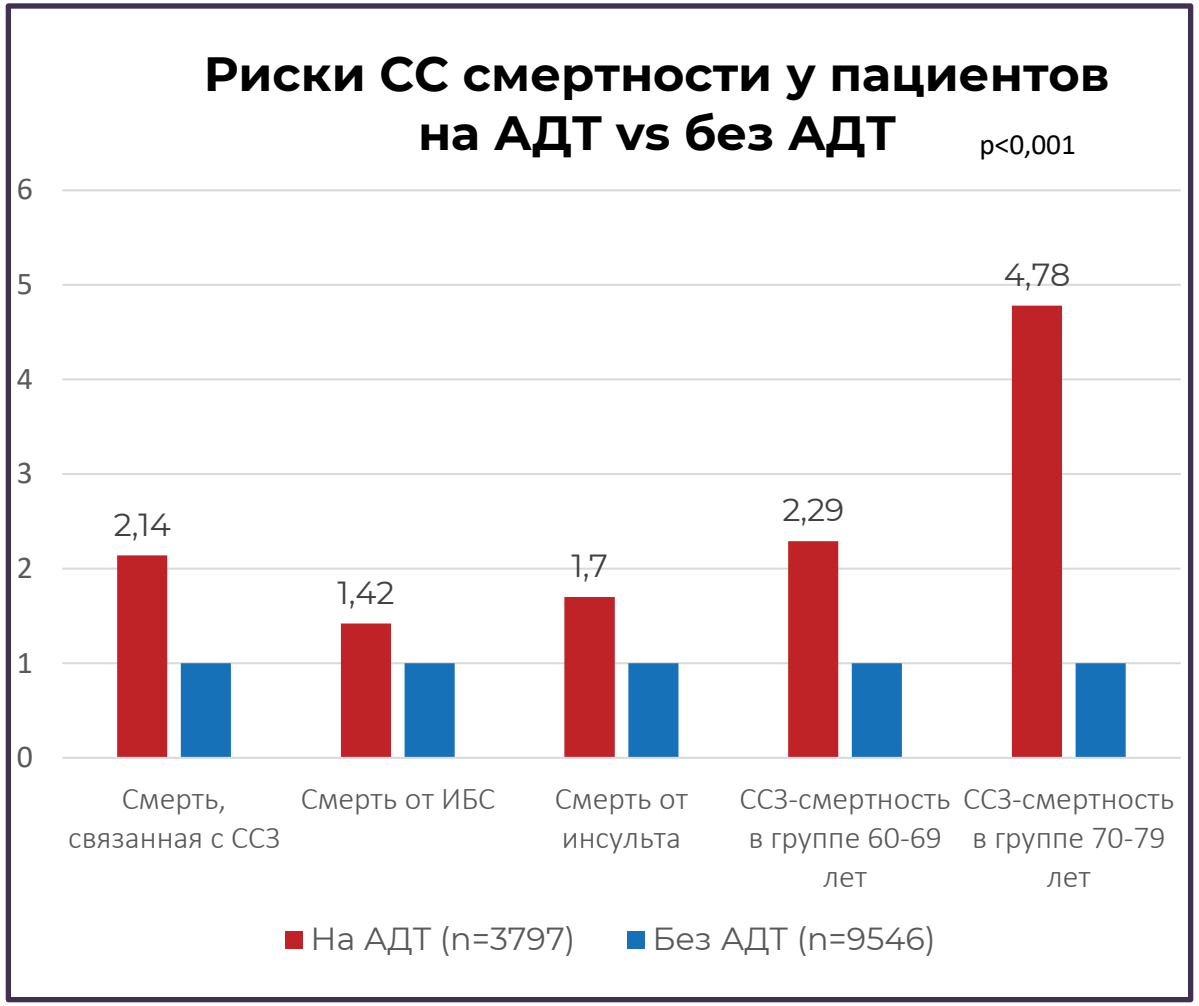
РПЖ – рак предстательной железы, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АДТ – андрогендепривационная терапия

1. Van Hemelrijck M. et al. J Clin Oncol. 2010;28(21):3448-3456. 2. Van Hemelrijck M. et al. BJU Int. 2016;117(3):507-514.

Литовское национальное исследование СС рисков на АДТ: ретроспективный анализ 13 343 пациентов[1]

У мужчин с РПЖ, получавших АДТ по сравнению с мужчинами, не получавшими АДТ:

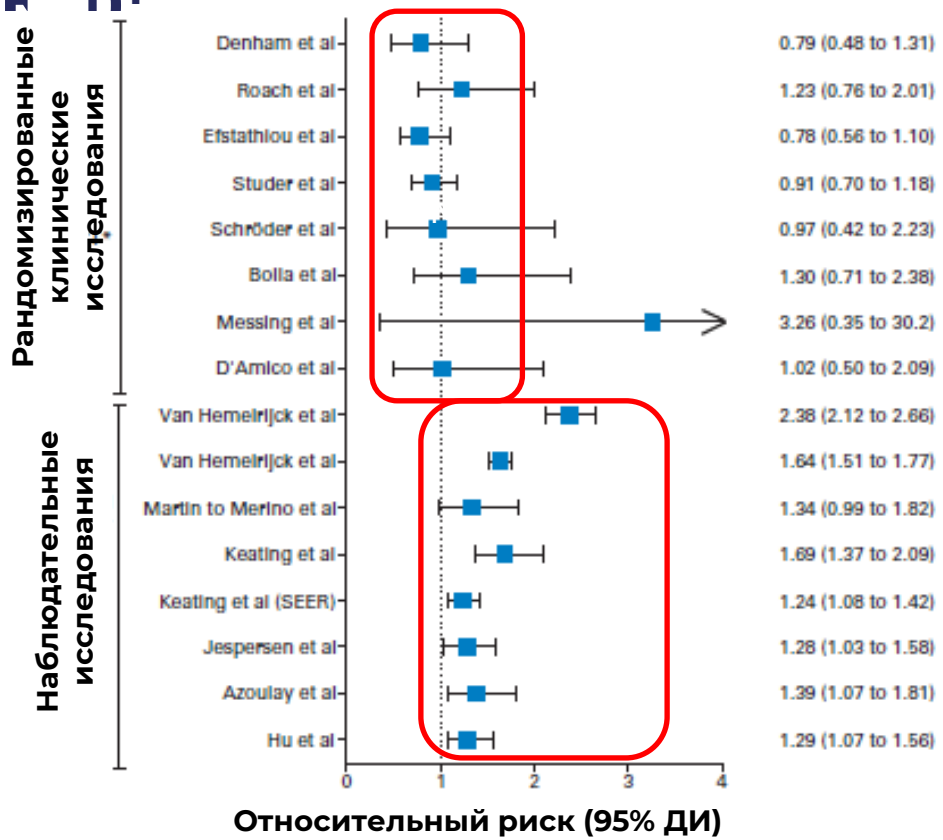
- В 2 раза выше смертность, связанная с ССЗ
- На 42% повышен риск смерти от ИБС
- На 70% повышен риск смерти от инсульта
- В 5 раз выше – риск смерти от ССЗ в группе пациентов 70-79 лет
- На 75% выше смертность от ССЗ в первые 4 года приема АДТ



РПЖ – рак предстательной железы, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АДТ – андрогендепривационная терапия, ИБС – ишемическая болезнь сердца

1. Jonušas J. et al. The Aging Male, 25:1, 173-179

В реальной практике риск ССЗ у пациентов с РПЖ на терапии АДТ выше, чем в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ)[1]



РКИ – риск ССЗ на терапии АДТ сопоставим с риском ССЗ у пациентов без терапии

Реальная клиническая практика (наблюдательные исследования) – риск ССЗ на терапии АДТ выше, чем у пациентов без терапии

В **наблюдательных исследованиях риск ССЗ выше**, так как отражает реальную врачебную практику, где большинство пациентов коморбидны по СС патологии, а СС риски активно не корректируются врачами.

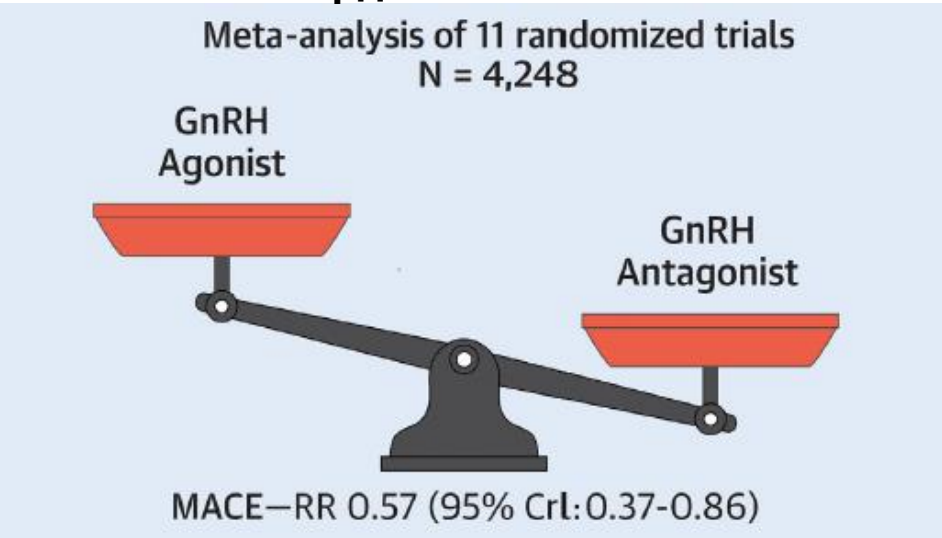
В **РКИ сопутствующие серьезные ССЗ являются критериями невключения** в исследование, а также пациентам проводится более тщательный мониторинг соматического статуса и его активная медикаментозная коррекция.

РПЖ – рак предстательной железы, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АДТ – андрогендепривационная терапия, РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон, ДИ – доверительный интервал

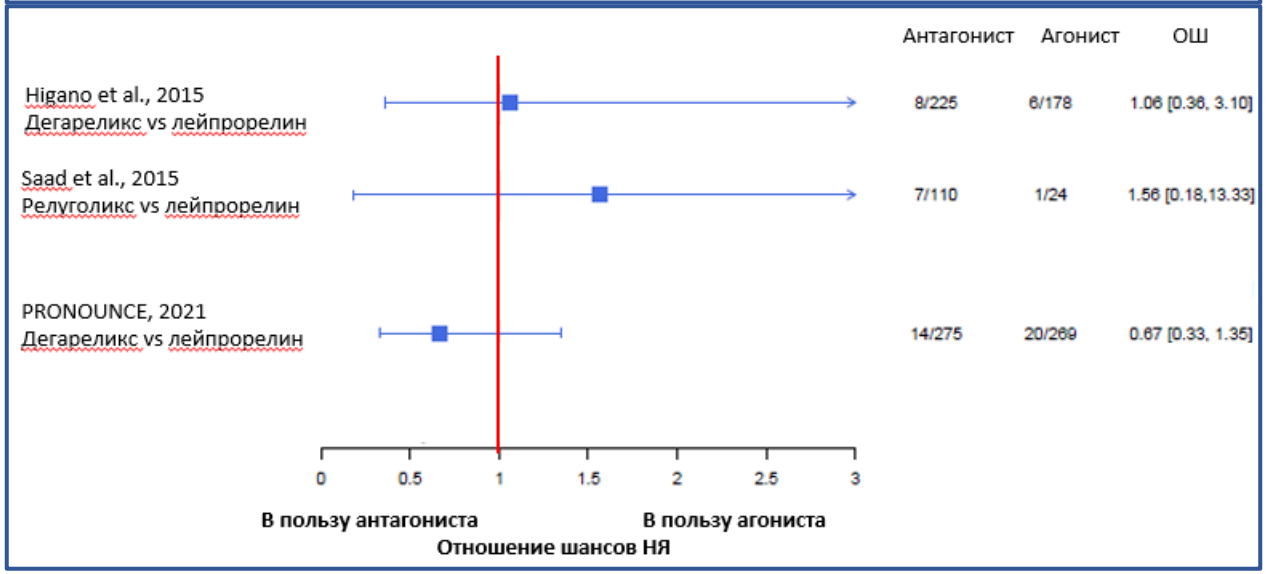
1. O'Farrell S. et al. J Clin Oncol. 2015;33(11):1243-1251.

О чем говорят обзоры и мета-анализы сердечно-сосудистых рисков на фоне применения различных опций АДТ?

При сравнении всех аЛГРГ с антагонистами, последние более кардиобезопасны



При сравнении именно лейпрорелина с антагонистами, кардиобезопасность была сравнима



Большинство крупных обзоров и анализов по преимущественной безопасности антагонистов ЛГРГ включали совокупность различных агонистов ЛГРГ в группе сравнения[1]

В исследованиях, включавших сравнение антагонистов ЛГРГ с лейпрорелином, достоверных данных о преимущественной безопасности антагонистов ЛГРГ (дегареликса) НЕ ПОЛУЧЕНО

MACE, major adverse cardiac events – серьезное нежелательное явление со стороны сердца, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон, ОШ – отношение шансов, НЯ – нежелательные явления

1. Nelson AJ, et al. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2023;5(5):613–624.

Ретроспективный анализ СС рисков 45 059 пациентов с РПЖ: терапия антагонистами ЛГР повышает риски MACE на 62% и смерти на 87%

THE JOURNAL of UROLOGY
www.auajournals.org/journal/juro

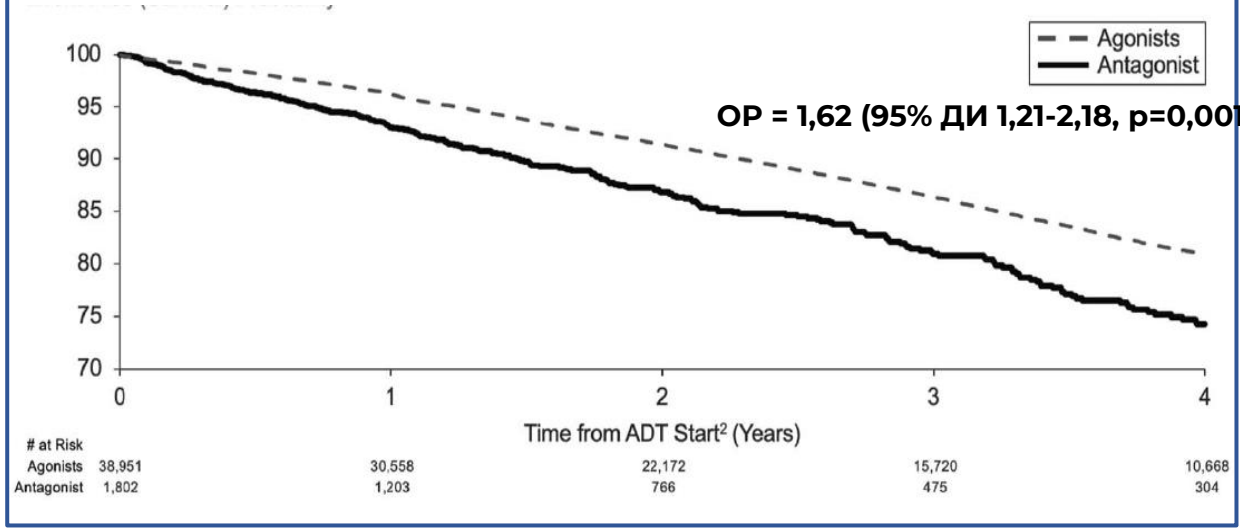
OPEN

Cardiovascular Risk in Prostate Cancer Patients Using Luteinizing Hormone–Releasing Hormone Agonists or a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist

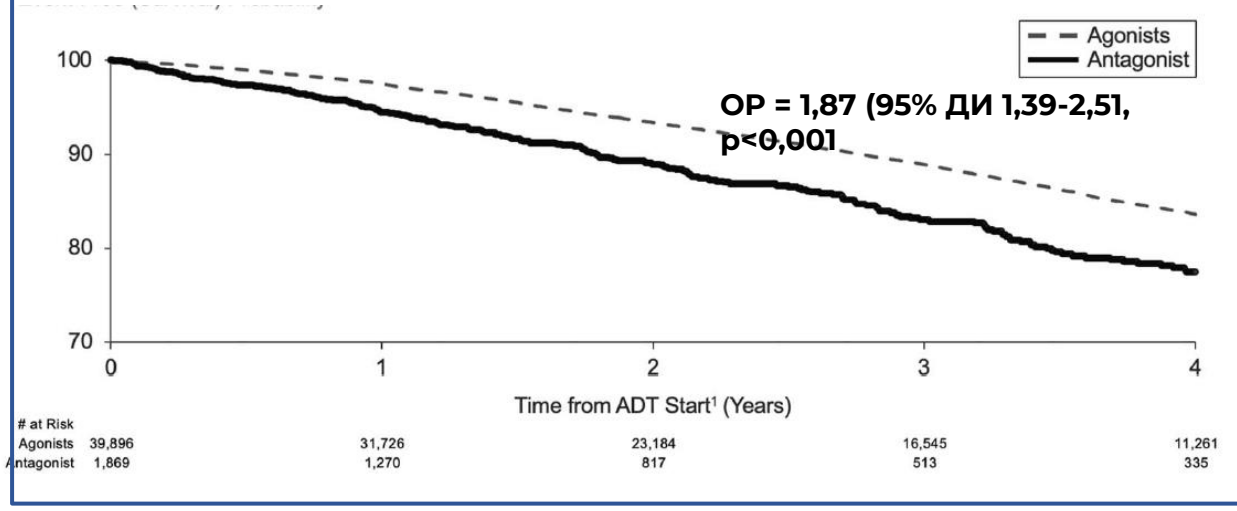
E. David Crawford,[1] Jason M. Hafron,[2] Frans Debruyne,[3] Christopher Wallis,[4] Steven Chang,[5] and Marc B. Garnick[6]

[1]University of California San Diego, Koman Family Outpatient Pavilion, San Diego, California
[2]Michigan Institute of Urology, Troy, Michigan
[3]Andros Clinics, Arnhem, The Netherlands
[4]University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
[5]Xelay Acumen Group, Inc, San Mateo, California
[6]Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Анализ выживаемости Каплана-Майера по MACE (с момента инициации АДТ)



Анализ Каплана-Майера по смертности от всех причин (с момента инициации АДТ)



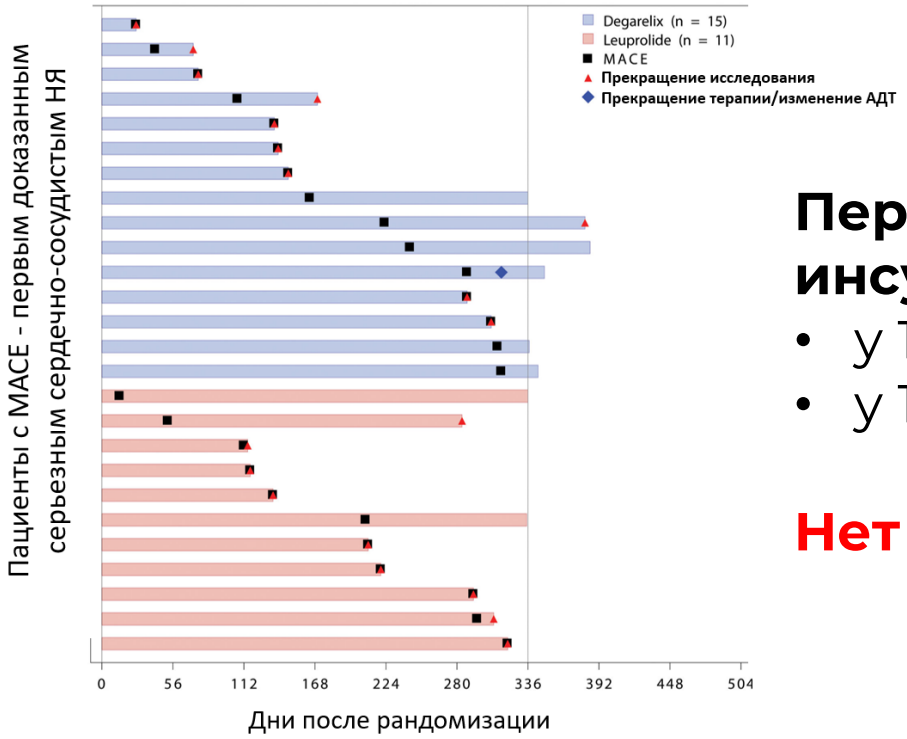
Риск MACE при терапии антагонистами ЛГРГ на 62% выше, чем при терапии агонистами ЛГРГ

Риск смерти при терапии антагонистами ЛГРГ на 87% выше, чем при терапии агонистами ЛГРГ

РПЖ – рак предстательной железы, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, MACE, major adverse cardiac events – серьезное нежелательное явление со стороны сердца, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон, АДТ – андрогендепривационная терапия, ОР – отношение рисков

1. Crawford D. et al. The Journal Of Urology. Vol. 211, 63-70, January 2024.

PRONOUNCE* – исследование СС безопасности дегареликс vs лейпрорелин у пациентов с распространенным РПЖ и ССЗ[1]: в группе лейпрорелина смертность по любым причинам была недостоверно ниже, чем в группе дегареликса



Первичный исход, все причины (смерть, ИМ или инсульт):

- у 15 пациентов **в группе дегареликса (5,5%)**
- у 11 в **группе лейпрорелина (4,1%)**

Нет достоверной разницы в СС СНЯ между группами

*Международное, многоцентровое, проспективное, рандомизированное, открытое исследование, в котором сравнивалось влияние антагониста ЛГРГ дегареликса и агониста ЛГРГ лейпрорелина на развитие подтвержденных СС СНЯ, n=545

РПЖ – рак предстательной железы, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, MACE, major adverse cardiac events – серьезное нежелательное явление со стороны сердца, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон, АДТ – андрогендепривационная терапия, СНЯ – серьезные нежелательные явления, ИМ – инфаркт миокарда

1. Lopes RD, et al. Circulation. 2021 October 19; 144(16): 1295–1307.

UPDATE – Рекомендации Канадской урологической ассоциации по АДТ[1]

Canadian Urological Association

В исследовании PRONOUNCE не удалось продемонстрировать значимую разницу в риске сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) между агонистами и антагонистами ЛГРГ.

Основываясь на результатах исследования PRONOUNCE, группа разработчиков рекомендаций внесла в свои рекомендации следующие изменения:

Следующее утверждение было удалено:

- **Использование антагонистов ЛГРГ можно рассмотреть у мужчин, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (уровень доказательности 2, слабая рекомендация).**

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон, АДТ – андрогендепривационная терапия, ИМ – инфаркт миокарда

1. Kokorovic A. et al. Can Urol Assoc J 2022;16(8):E416-31.

Анализ СС НЯ на терапии агонистами и антагонистами ЛГРГ на основании реальных клинических данных из баз Eudra-Vigilance и FDA[1]

Prostate Cancer and Prostatic Diseases www.nature.com/pcan

ARTICLE
Clinical Research

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

Antonio Cicione[1], Antonio Nacchia[1], Alessandro Guercio[1], Carmen Gravina[1], Antonio Franco[1], Maria Chiara Grimaldi[2], Giorgia Tema[1], Riccardo Lombardo[1], Andrea Tubaro[1] and Cosimo De Nunzio[1]✉

- Анализ сердечно-сосудистых нежелательных явлений (СС НЯ), связанных с приемом агонистов и антагонистов ЛГРГ (дегареликса), зарегистрированных за ~10 летний период (2012-2021 гг.)
- Взяты данные из баз регистрации всех нежелательных явлений препаратов, полученных в ходе клинических и пост-маркетинговых исследований, а также регистрируемых в ходе применения препаратов в реальной клинической практике в Европе (Eudra-Vigilance) и США (FDA)

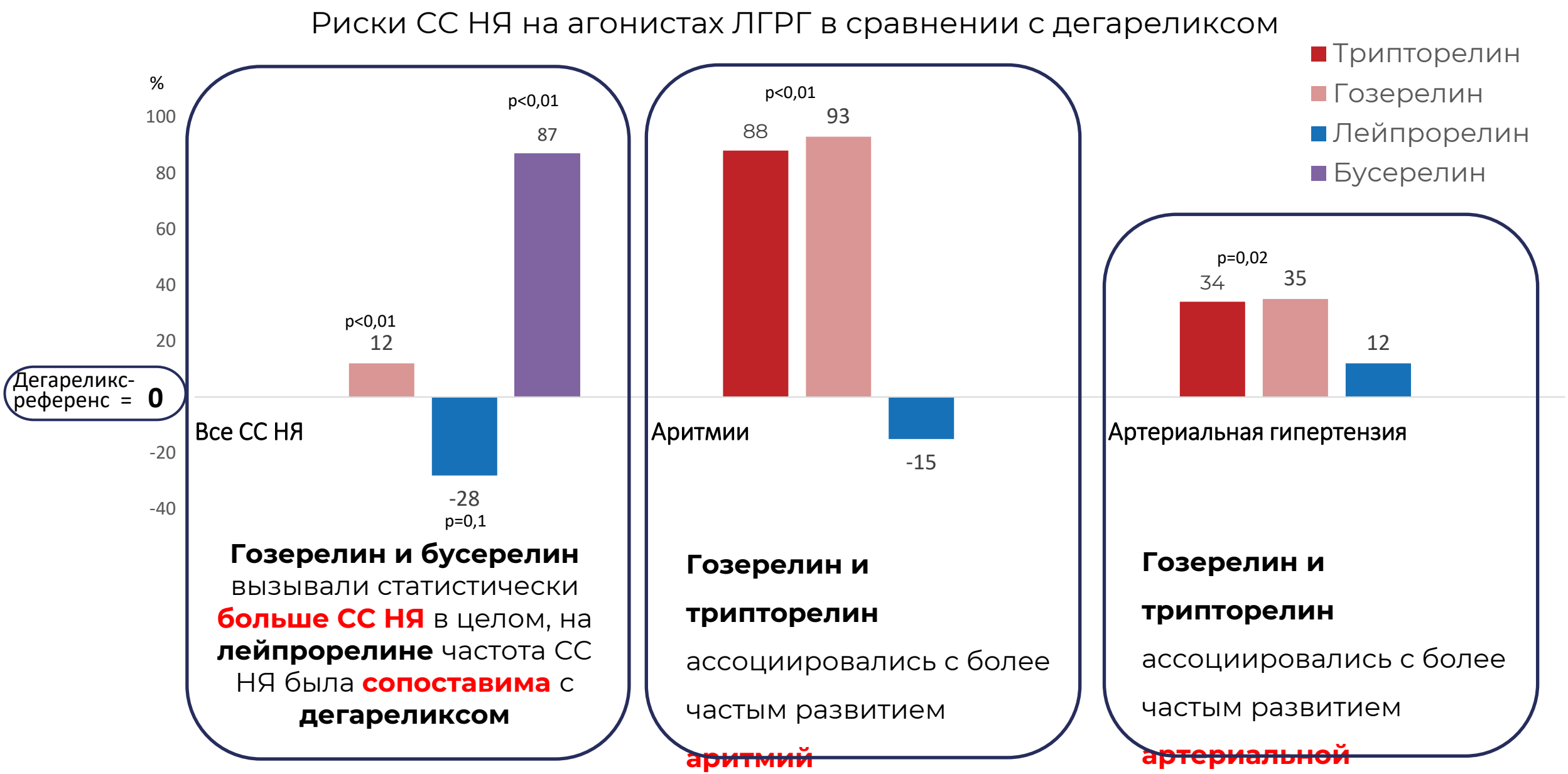
Препараты редко применяются в лечении РПЖ в странах Европы и Северной Америки

Препарат	Кол-во пациентов	Кол-во СС НЯ	% СС НЯ
Лейпрорелин	71 160	3 395	5%
Трипторелин	4 969	214	5%
Гозерелин	12 145	843	7%
Бусерелин	628	55	9%
Дегареликс	5 128	315	5%

СС НЯ – сердечно-сосудистые нежелательные явления, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон

1. Cicione A et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023 Dec;26(4):765-771.

Риск СС НЯ: дегареликс vs различные агонисты ЛГРГ[1]



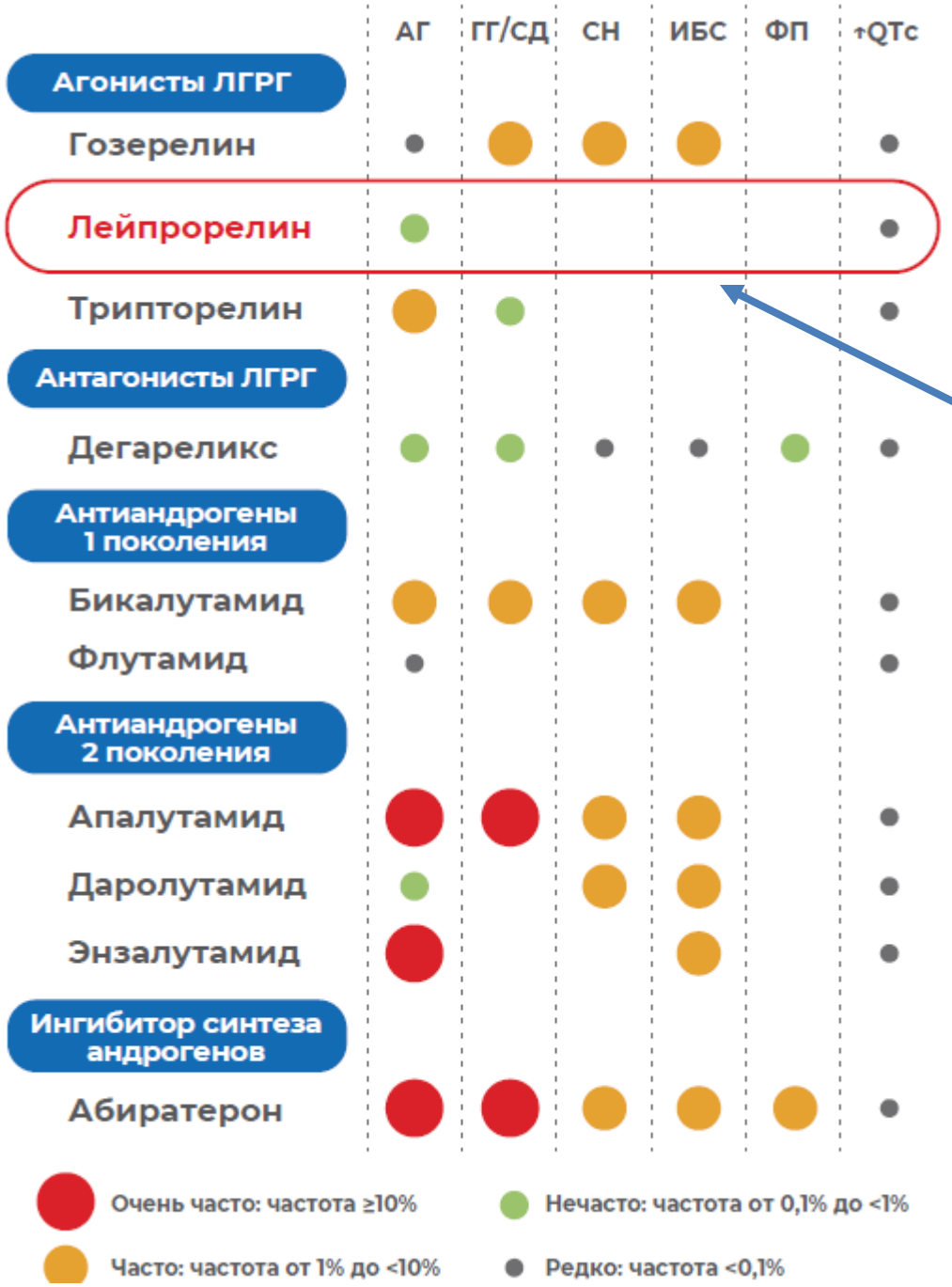
Гозерелин и бусерелин вызывали статистически **больше СС НЯ** в целом, на **лейпрорелине** частота СС НЯ была **сопоставима** с **дегареликсом**

Гозерелин и трипторелин ассоциировались с более частым развитием **аритмий**

Гозерелин и трипторелин ассоциировались с более частым развитием **артериальной гипертензии**

СС – сердечно-сосудистые, НЯ – нежелательные явления, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон

1. Cicione A et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023 Dec;26(4):765-771.



Клинические рекомендации по кардио-онкологии 2022[1]

Европейского общества кардиологов (**ESC**),
разработанные в сотрудничестве с
Европейской гематологической ассоциацией (**EHA**),
Европейским Обществом терапевтической радиологии и онкологии (**ESTRO**)
Международным кардио-онкологическим общество (**IC-OS**)

У лейпрорелина наименьшая сердечно-сосудистая токсичность не только среди аЛГРГ, но и среди всех препаратов для АДТ

АГ - артериальная гипертония;
ГТ/СД – нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет
СН - сердечная недостаточность;
ИБС - ишемическая болезнь сердца;
ФП - фибрилляция предсердий;
↑QTc - удлинение интервала QT

АДТ – андроген-депривационная терапия;
ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг гормон

1. Alexander R. Lyon et al. European Heart Journal (2022) 43, 4229–4361

Оценка исходного сердечно-сосудистого риска и варианты его снижения при применении АДТ

Базовая оценка сердечно-сосудистого риска у онкологических больных, которые получают потенциально кардиотоксическое лечение[1]

(Исследовательская группа по кардиоонкологии Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Международное общество кардиологов (HFA-ICOS)**:**

Высокий риск	**Исходно известное сердечно-сосудистое заболевание или 10-летний риск ССЗ ≥20%**
Умеренный риск:	10-летний риск **ССЗ ≥10% и <20%**
Низкий риск	10-летний риск ССЗ **<10%**

Высокий риск

наличие **3** и более факторов ниже[2,3,4]:

- ✓ мужской пол
- ✓ возраст старше 60 лет
- ✓ курение
- ✓ дислипидемия
- ✓ повышенное АД ≥130/80 мм рт.ст.
- ✓ нарушение толерантности к глюкозе
- ✓ индекс массы тела ≥25 кг/м^2
- ✓ гиподинамия
- ✓ семейный анамнез ССЗ

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, САД – систолическое артериальное давление

1. Lyon AR. et al. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945-1960 2.Кухарчук В.В. и соавт. Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(2):6-29. 3.Klimis H. et al. JACC CardioOncol. 2023;5(1):70-81 4.Crawford ED. et al. Urol Pract. 2024;11(1):18-29

Рекомендации по мультидисциплинарному мониторингу пациентов на АДТ[1]

Review Articles
OPEN
UROLOGY PRACTICE
www.auajournals.org/journal/urpr

A Proposal for the Comprehensive Care of Men on Androgen Deprivation Therapy: Recommendations From the Multidisciplinary Prostate Cancer 360 Working Group

Стратификация СС риска перед инициацией АДТ

Низкий риск

- Нет неконтролируемой дислипидемии, гипертензии, сахарного диабета или метаболического синдрома
- Нет ожирения
- Нет других повышающих риск ССЗ факторов

Умеренный риск

Наличие 1-2 факторов:

- Неконтролируемый сахарный диабет
- Неконтролируемая дислипидемия
- Неконтролируемая гипертония
- Метаболический синдром
- Ожирение
- Курение в настоящее время

Высокий риск

- ≥3 промежуточных факторов риска, либо любое из следующих:
- Наличие атеросклеротического ССЗ, сердечная недостаточность, аритмия, стенокардия
- Наличие в анамнезе ИМ или инсульта

Обучение мониторингу СС риска, важности регулярного осмотра лечащим врачом, приоритизация здорового образа жизни, включая физическую активность, питание, поддержание веса

Рассмотреть назначение статинов или направить к специалисту для назначения

- Назначить или отправить к специалисту для назначения терапии неконтролируемых факторов риска
- Определение атеросклероза коронарных артерий
- Инициация статинов

- Назначить или отправить к специалисту для назначения терапии неконтролируемых факторов риска
- Определение атеросклероза коронарных артерий
- Направление к кардиологу или кардиоонкологу
- Инициация статинов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АДТ – андрогендепривационная терапия, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда

1. Crawford ED. et al. Urol Pract. 2024;11(1):18-29. 2. Итоги ESC конгресса. Европейские клинические рекомендации, что нового? Российский кардиологический журнал. 2021;26(S3):4684.

5 простых шагов для снижения сердечно-сосудистых рисков на АДТ



Awareness & Aspirin

Разъяснить пациентам СС риски и симптомы ССЗ
Аспирин для профилактики ССЗ.



Blood Pressure

Целевое АД <140/90 мм рт.ст.
Инициировать терапию ингибиторами АПФ.



Cholesterol & Cigarette

Высокоинтенсивная терапия статинами при существующем ССЗ или гиперлипидемии. Отказ от курения.



Diet & Diabetes

Частый мониторинг глюкозы крови, прием метформина при СД
Диета, богатая фруктами, овощами, цельнозерновыми, с витамином D и кальцием, и с низким содержанием жиров.
Избегать употребление алкоголя.



Exercise

150 мин/нед умеренной физической активности или 75 минут активной тренировки.

Пациент должен регулярно наблюдаться у кардиолога и других специалистов при необходимости

СС-сердечно-сосудистые, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АДТ – андрогенденпривационная терапия, АД – артериальное давление, СД – сахарный диабет 1. Bhatia N. et al. Circulation. 2016;133(5):537-541

Пациенты, получающие максимальную пользу от выбора наименее кардиотоксичного препарата для АДТ - лейпрорелина[1]

Страдающие на момент постановки диагноза РПЖ[2] :

1. Сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальной гипертензией, ИБС, перенесенным инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца) или
2. Сахарным диабетом 1, 2 типа, или

С высоким сердечно-сосудистыми риском, т.е. имеющие 3 и более факторов ниже[2,4,5]:

- мужской пол
- возраст старше 60 лет
- курение
- дислипидемия
- повышенное АД ≥130/80 мм рт.ст.
- нарушение толерантности к глюкозе
- индекс массы тела ≥25 кг/м^2
- гиподинамия
- семейный анамнез ССЗ

73%[3]

Получающие комбинированную терапию, которая потенциально может вызвать СС НЯ[1,6]

- Доцетаксел
- Абиратерон
- Апалутамид
- Энзалутамид

АДТ – андрогендепривационная терапия, РПЖ – рак предстательной железы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АД – артериальное давление, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, СС НЯ – сердечно-сосудистые нежелательные явления

1.Alexander R. Lyon et al. European Heart Journal (2022) 43, 4229–4361 2. Кухарчук В.В. и соавт. Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(2):6-29. 3. Okwuosa TM. et al. Circ Genom Precis Med. 2021;14(3):e000082. 4. Klimis H. et al. JACC CardioOncol. 2023;5(1):70-81 5. Crawford ED. et al. Urol Pract. 2024;11(1):18-29 6.Pizzino F. et al. J Patient Cent Res Rev. 2014;1:121-127.

Выбор лейпрорелина, как наименее кардиотоксичного препарата для АДТ[1]

обладает дополнительным преимуществом для пациентов, имеющих[2]:

1. **известное сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе**
2. **сахарный диабет**
3. **хроническую болезнь почек**
4. **метаболический синдром[3];**

или **высоким риском их развития**, а именно имеющих ≥ 3 факторов риска (ФР) из перечисленных ниже[2,4,5]:

- Мужской пол
- Возраст > 60 лет
- Курение
- Дислипидемия
- АД ≥130/80 мм рт.ст.
- Нарушение толерантности к глюкозе
- Повышенный индекс массы тела (ИМТ≥25 кг/м^2) или ожирение (ИМТ≥30 кг/м^2)
- Гиподинамия
- Семейный анамнез ССЗ;

или получающие **комбинированную терапию**, которая потенциально может вызвать СС НЯ[1,6]:

- Доцетаксел
- Абиратерон
- Апалутамид
- Энзалутамид



АДТ – андрогендепривационная терапия, ФР – факторы риска, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

1. Alexander R. Lyon et al. European Heart Journal (2022) 43, 4229–4361. 2.Кухарчук В.В. и соавт. Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(2):6-29. 3. Okwuosa TM. et al. Circ Genom Precis Med. 2021;14(3):e000082. 4. Klimis H. et al. JACC CardioOncol. 2023;5(1):70-81.
5. Crawford ED. et al. Urol Pract. 2024;11(1):18-29. 6. Pizzino F. et al. J Patient Cent Res Rev. 2014;1:121-127.

Заключение



- Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смертности у мужчин[1]
- Большинство пациентов с РПЖ имеют ССЗ в анамнезе на момент установления диагноза РПЖ и повышенные риски развития сосудистой патологии[2]
- Андроген-депривационная терапия (АДТ) – фактор повышения риска смертности от ССЗ у пациентов с РПЖ[3]
- 5 простых шагов алгоритма ABCDE легко выполнимы и нацелены на снижение СС рисков у пациентов с РПЖ, получающих АДТ[4]
- При выборе препарата для АДТ следует учитывать потенциальную кардиотоксичность различных препаратов и выбирать для длительной терапии наиболее безопасный препарат[5]
- Согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардио-онкологии, лейпрорелин обладает наибольшей кардиобезопасностью в сравнении как с другими агонистами ЛГРГ, так и в целом со всеми препаратами АДТ[5]

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АДТ – андрогендепривационная терапия, РПЖ – рак предстательной железы, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон

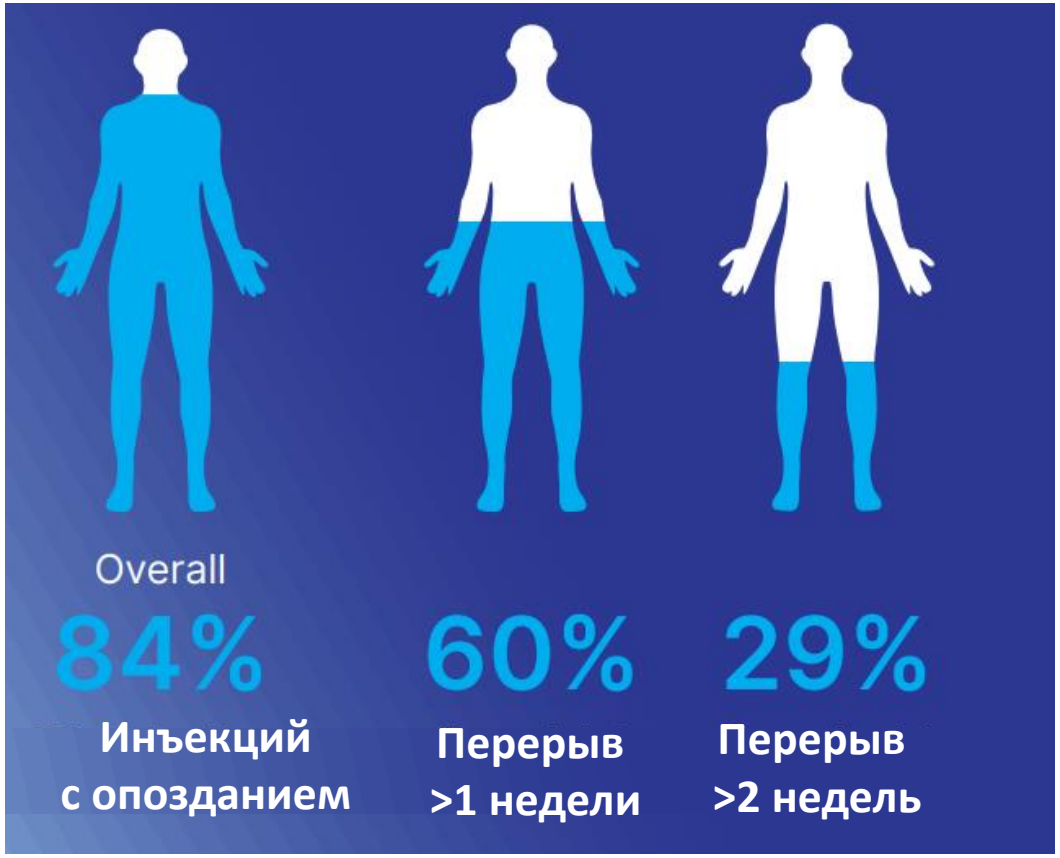
1. Van Hemelrijck M. et al. J Clin Oncol. 2010;28(21):3448-3456. 2. Lopes RD. et al. Circulation. 2021;144(16):1295-1307. 3. Jonušas J. et al. The Aging Male, 25:1, 173-179. 4. Bhatia N. et al. Circulation. 2016;133(5):537-541. 5. Alexander R. Lyon et al. European Heart Journal (2022) 43, 4229–4361

Атригель – инновационная система доставки второго поколения препарата Элигард, минимизирует потенциальный риск прогрессирования РПЖ[1-3]

1. Crawford ED et al. J Urol 2020; 2 03 (4):743–750. 2. Shore et al. IPCU 2016 Poster доступно на https://grandroundsinurology.com/wp-content/uploads/2016/01/Poster-16-003-Shore-Sat.pdf дата обращения 24.09.2024 3. Pieczonka CM et al. Rev Urol 2018; 20 (2): 63–68. Доступно по ссылке: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6168320/

Большинство инъекций агонистов ЛГРГ вводят с опозданием[1]

84% инъекций вводили позже установленного срока по данным анализа **22,860** карт пациентов, получавших агонисты ЛГРГ



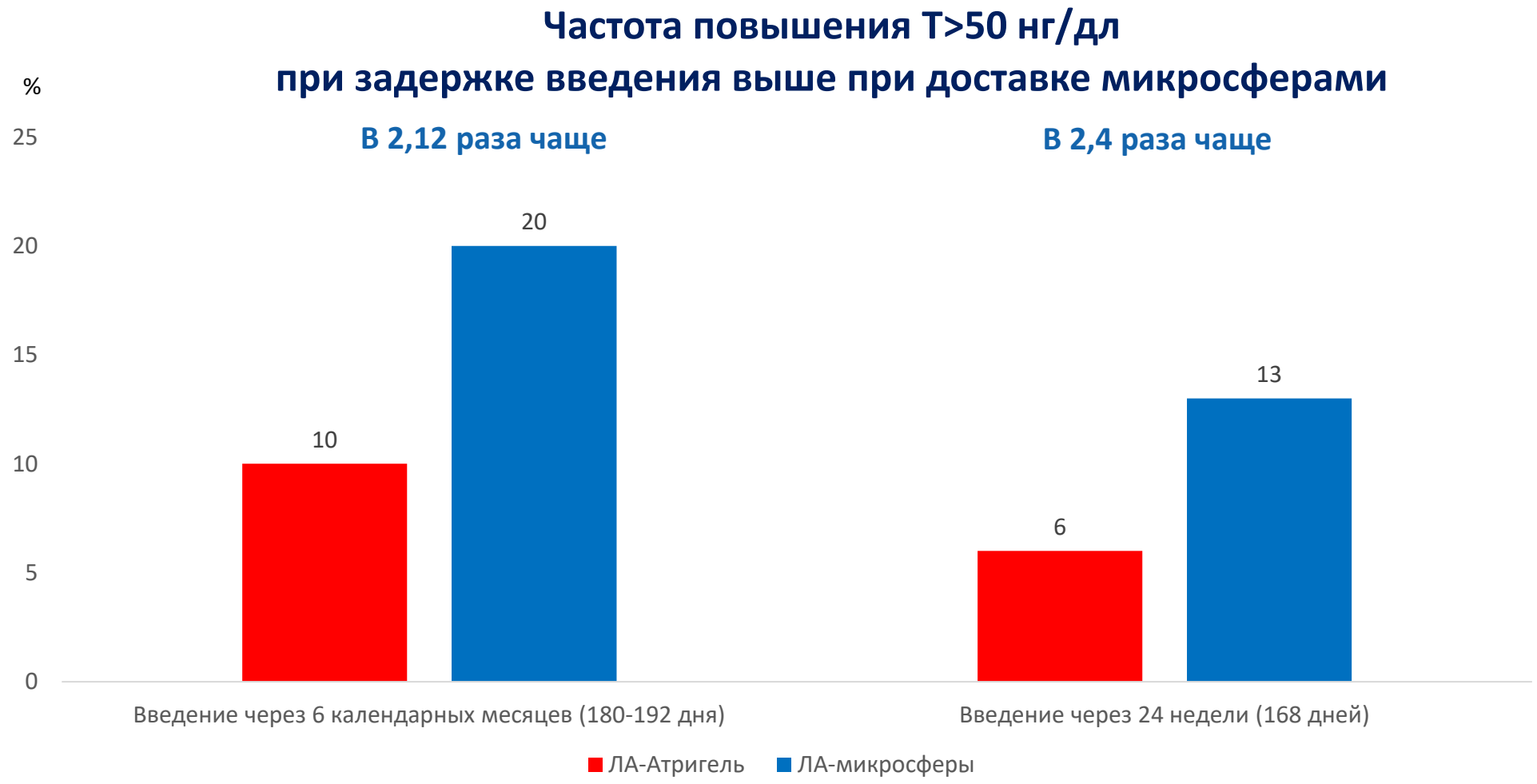
У **31-43%** пациентов уровень тестостерона был **выше 20 нг/дл**, если инъекции были выполнены не вовремя

Среди пациентов, которым вводили агонисты ЛГРГ позже срока средний уровень тестостерона почти в **2 раза** превышал уровень 20 нг/дл, при этом часть случаев оставались не выявленными из-за нечастых лабораторных тестов

ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг гормон

1. Crawford ED et al. J Urol 2020; 2 03 (4):743–750

При задержке введения лейпрорелина с частотой введения 1 раз в 6 месяцев уровень тестостерона выше 50 нг/дл определялся в 2,1–2,4 раза реже при технологии доставки Атригель по сравнению с доставкой микросферами[1]

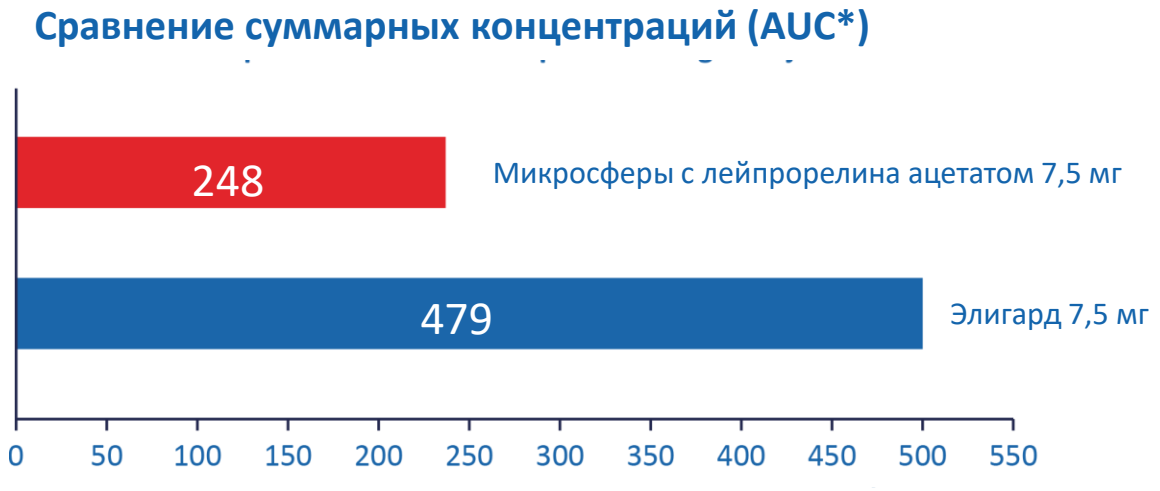


T – тестостерон, ЛА – лейпрорелина ацетат

1. Crawford ED et al. J Urol. 2021;205(2):554-560.

Суммарная концентрация лейпрорелина в плазме в 1,9 раз выше при технологии доставки Атригель по сравнению с доставкой микросферами[1]

- **Различие в технологиях доставки может существенно влиять на фармакокинетику и эффективность агонистов ЛГРГ[1,3]**
- **В реальной клинической практике при задержке введения доставка лейпрорелина ацетата системой Атригель обеспечивала уровень тестостерона ниже 50 нг/дл и 20 нг/дл в 1,5 раза чаще, чем при системе доставки микросферами[2]**



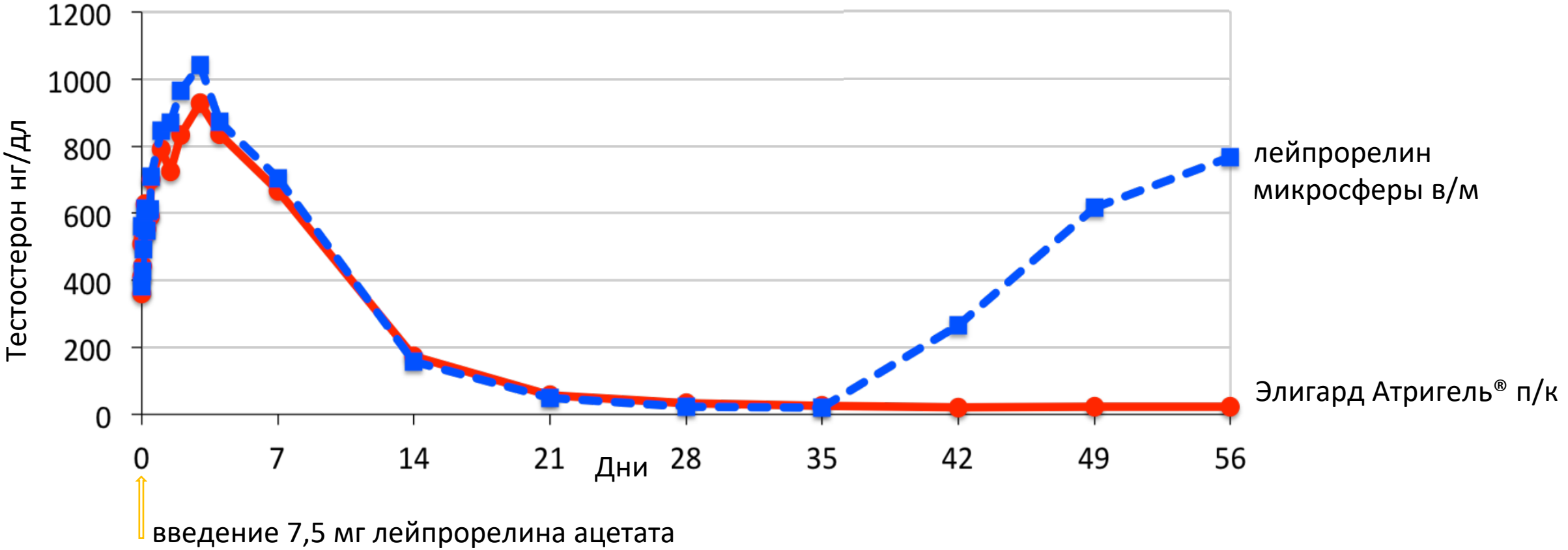
* AUC – площадь под кинетической кривой плазменной концентрации лекарственного средства от нуля до бесконечности, указываемая в локальном контексте специфического интервала времени, например, интервала между дозами

1. Berges R, Bello U. Current Medical Research and Opinion 2006;22(4):649-655. 2. Crawford ED et al. J Urol. 2021;205(2):554-560. 3. Saltzstein D, et al. Ther Adv Urol. 2018 Feb; 10(2): 43–50

Увеличение суммарной концентрации AUC* препарата Элигард в ~2 раза привело к дополнительным 21 дням подавления тестостерона (56 дней против 35), по сравнению с доставкой препарата микросферами[1]

При п/к введении Элигард Атригель уровень тестостерона постоянно снижался в течении 56 дней

При в/м введении лейпрорелина ацетата в виде микросфер уровень тестостерона начал резко повышаться на 35-й день после введения



1. Shore et al. IPCU 2016 Poster доступно на https://grandroundsinurology.com/wp-content/uploads/2016/01/Poster-16-003-Shore-Sat.pdf дата обращения 03.07.2024

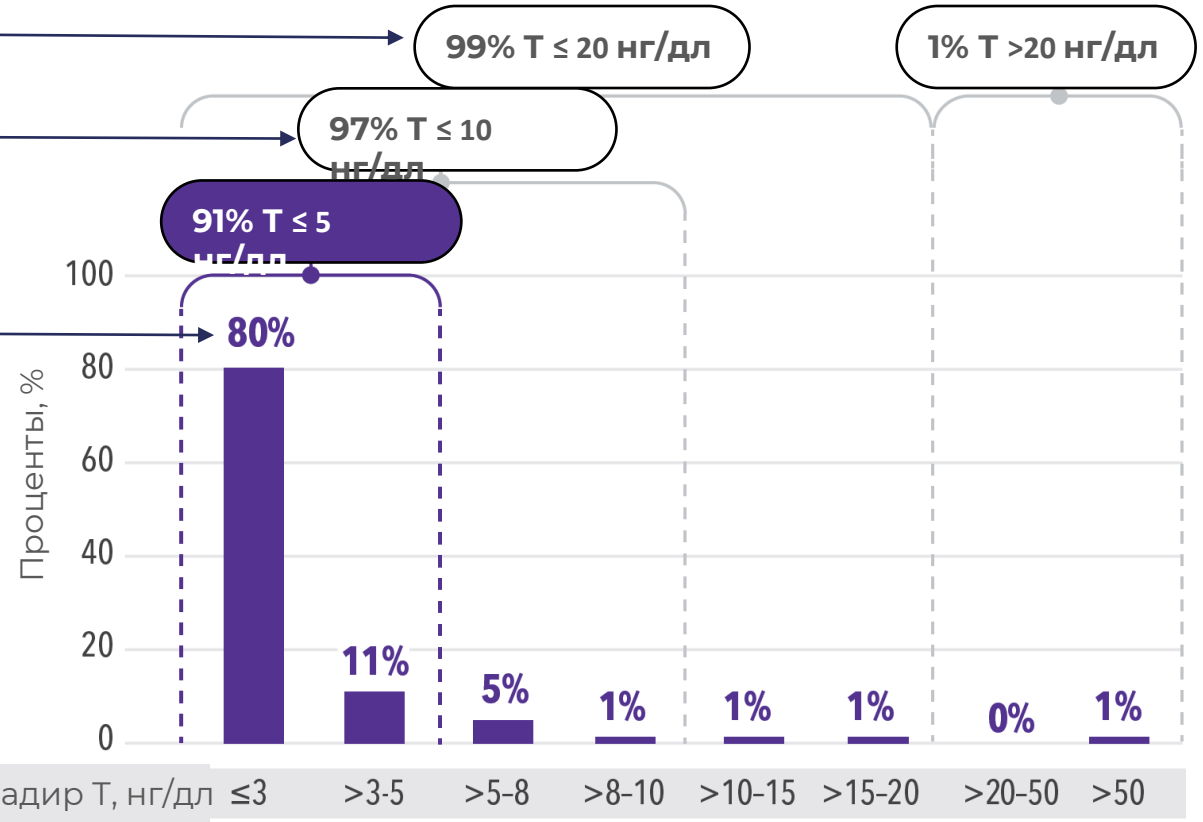
Эффективность препарата Элигард® в клинических исследованиях: 99% пациентов получавших Элигард Атригель® достигли надира тестостерона ≤ 20 нг/дл[1]

Количество пациентов (%), достигнувших в клинических исследованиях надира тестостерона от ≤ 3 нг/дл (n=437)*[1]

99 % пациентов Т ≤ 20 нг/дл

97 % пациентов Т ≤ 10 нг/дл

80% пациентов Т ≤ **3** нг/дл



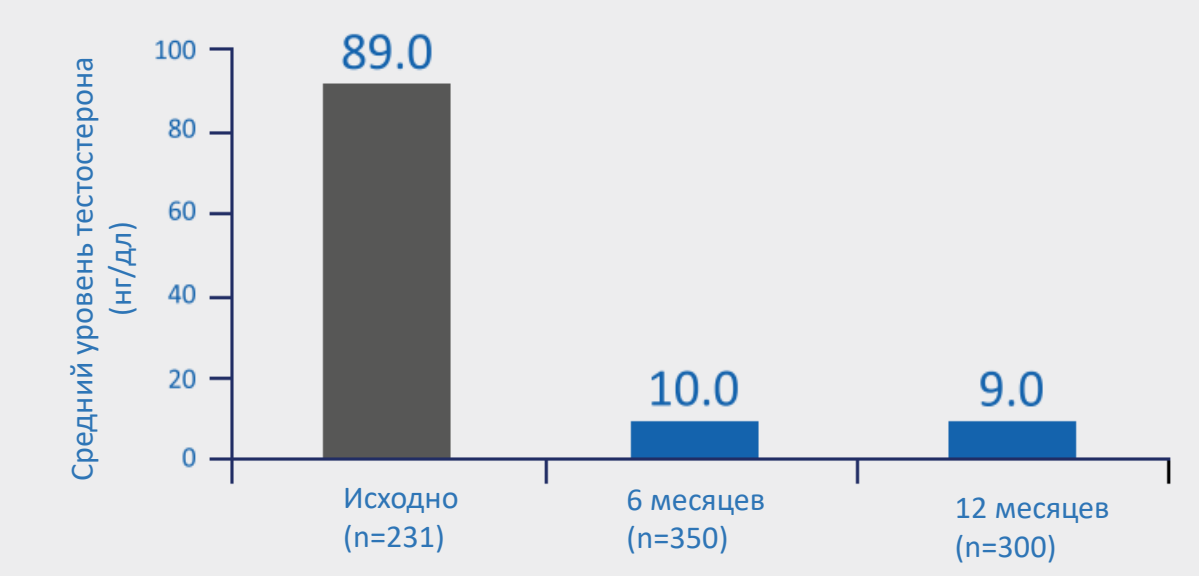
*По данным ретроспективного post-hoc анализа в объединенной популяции пациентов на 24-й неделе терапии препаратом Элигард Атригель®[1]

Достижение и поддержание минимального уровня тестостерона положительно влияет на выживаемость без прогрессирования и время до возникновения кастрационно-резистентного РПЖ[2]

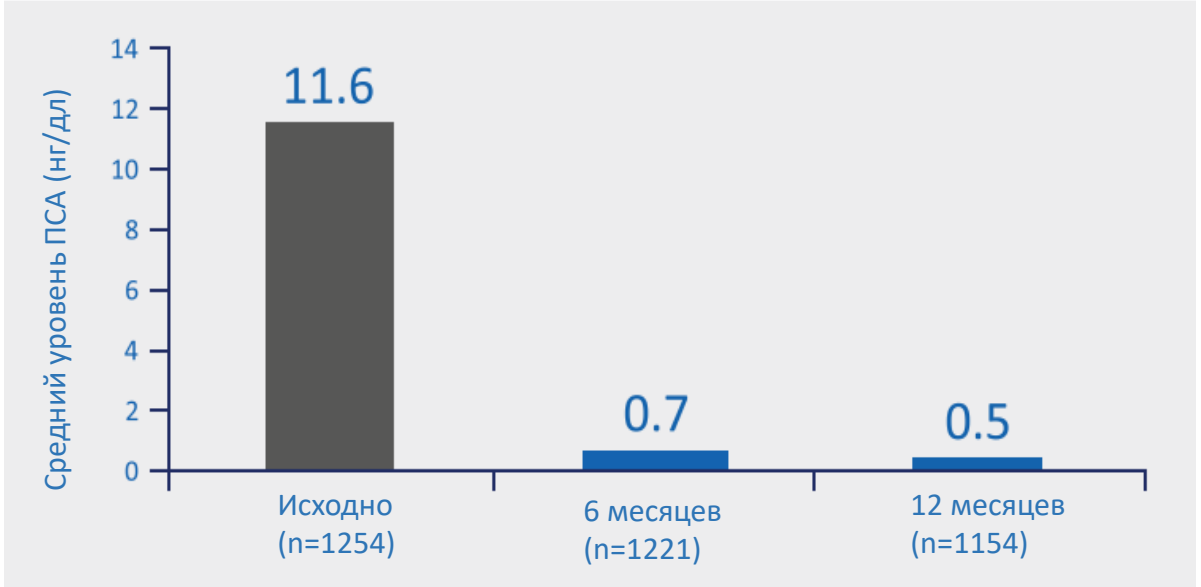
1. Pieczonka CM et al. Rev Urol 2018; 20 (2): 63–68. 2. Klotz L et al. J Clin Oncol 2015; 33 (10): 1151–1156.

Эффективность Элигард Атригель® 45 мг вводимого 2 раза в год в реальной клинической практике: достижение надира тестостерона 9 нг/дл и глубокое снижение ПСА[1]

На 90% снижение уровня тестостерона
(с 89 нг/дл до 9 нг/дл)



На 94% снижение ПСА
(с 11.6 нг/дл до 0,5 нг/дл)



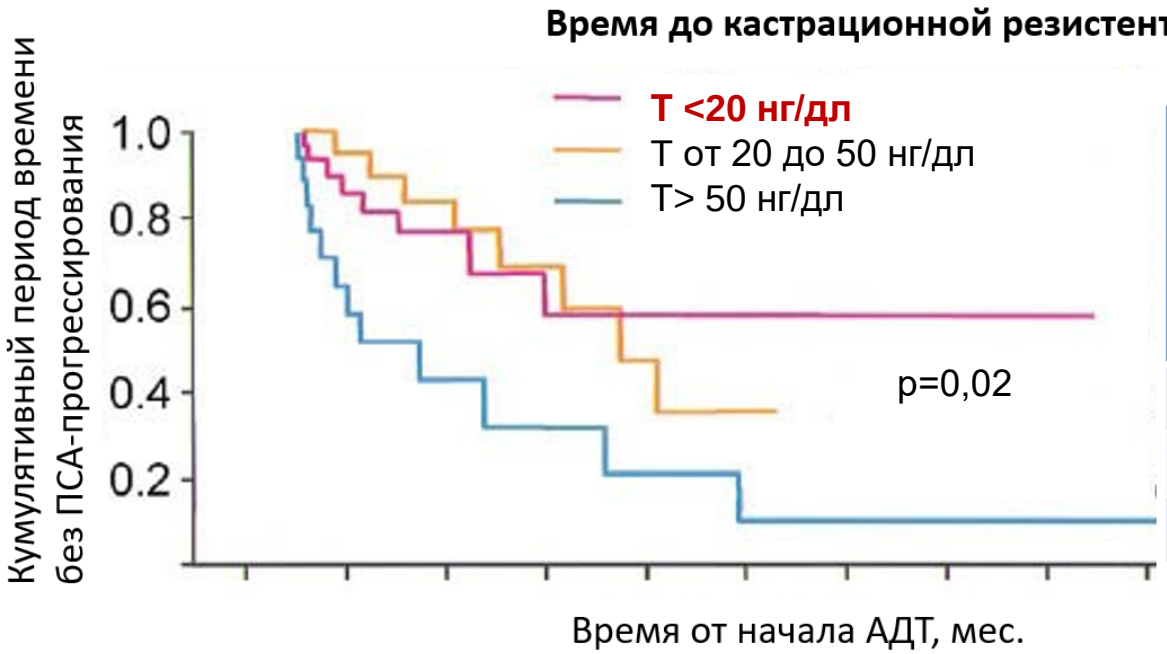
Данные 1273 пациентов, наблюдавшихся в рутинной практике у 634 урологов в Германии. Срок наблюдения 12 мес.
48% получили Элигард 45 мг впервые, из оставшихся треть получала 1-месячную или 3-месячную депо-форму лейпрорелина, а две трети лечили другими агонистами ЛГРГ; 65% на монотерапии и 35,3% получали дополнительное лечение (79% антиандрогены)

ПСА - простатический специфический антиген, ЛГРГ - лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон

1. Tunn UW. BMC Urol 2011;11:15 A 6-month depot formulation of leuprorelin acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients

Влияние уровня тестостерона на время до развития кастрационной резистентности у пациентов с нмРПЖ, получающих АДТ[1]

Сывороточный тестостерон определяли 3 раза (за 6 мес.) у 73 больных нмРПЖ, получающих агонисты ЛГРГ, 28 (38,4%) из которых также получали бикалутамид (МАД)



Уровень тестостерона через 3-6 мес. от начала АДТ	Время до кастрационной резистентности, средняя величина, мес.
< 20 нг/дл	106
≥ 20 и ≤ 50 нг/дл	90
> 50 нг/дл	72

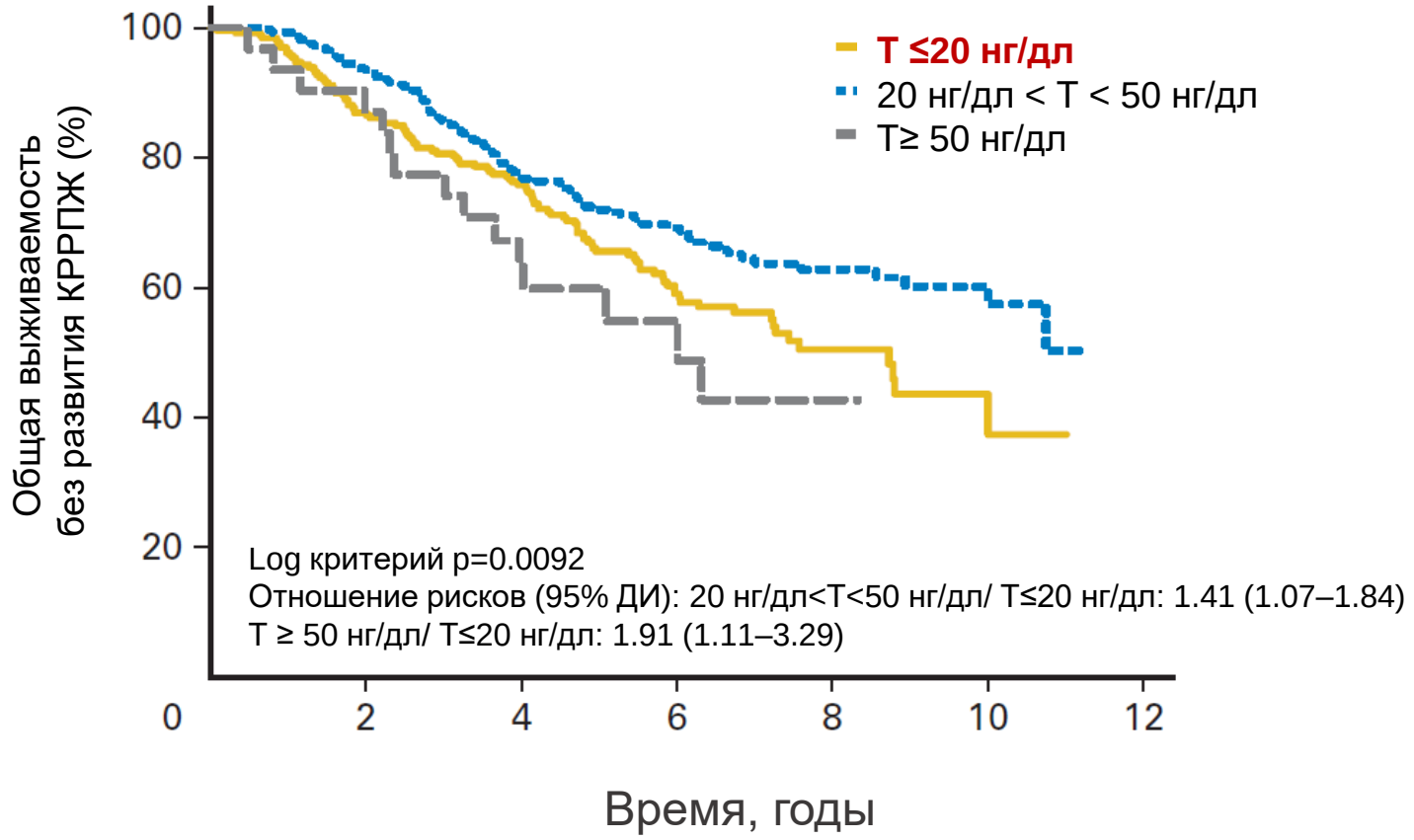
Максимальный подъем Т за период исследования	% пациентов
Т<20 нг/дл	44 %
Т 20-50 нг/дл	31 %
Т >50 нг/дл	25 %

Пациенты с уровнем тестостерона < 20 нг/дл без прорывов получали преимущество в виде **дополнительных 3-х лет до развития КР РПЖ**

нмРПЖ – неметастатический рак предстательной железы, АДТ – андрогендепривационная терапия, ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон, МАД – максимальная андрогенная блокада, Т – тестостерон, КР – кастрационная резистентность

1. Morote J, *J Urol.* 2007;178:1290–5.

Уровень тестостерона <20 нг/дл в течение первого года терапии обеспечивает повышение онко-специфической выживаемости и длительности ответа на гормональную терапию[1]



No. at risk							
Testo ≤ 0.7	330	298	218	128	63	21	0
0.7 < Testo < 1.7	265	223	184	92	31	6	0
Testo ≥ 1.7	31	27	17	9	2	0	0

Уровень Т в 1-й год АДТ (медиана), нг/дл	Время до развития КРРПЖ, годы
T<20	Не достигнуто
T 20-50	8 лет 8 месяцев
T >50	6 лет

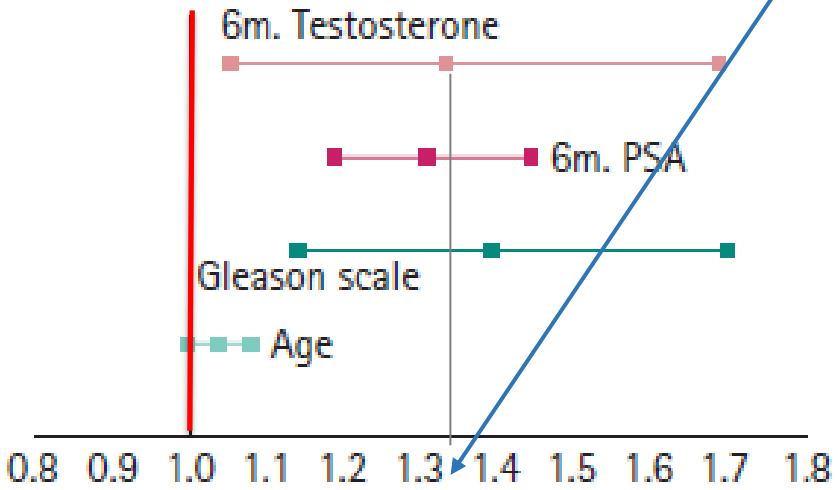
Пациенты с уровнем тестостерона выше >20 нг/дл в 1-й год лечения РПЖ имеют достоверно более высокий риск смерти от РПЖ и развития кастрат-резистентности[1]

Т – тестостерон. КРРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы, АДТ – андрогендепривационная терапия, ДИ – доверительный интервал

1. Klotz L, *et al. J Clin Oncol* 2015;33:1151–6. Figure adapted from reference 1.

Влияние уровня тестостерона на онко-специфическую выживаемость у пациентов с впервые диагностированным ранее не леченным метРПЖ (костные метастазы), получающих АДТ[1]

Риск смерти в зависимости от уровня тестостерона и ПСА (6 мес.), сумме баллов по Глисону и возраста (до лечения), (n=129)



Более высокий уровень тестостерона через 6 месяцев после начала терапии АДТ увеличивает риск смерти на 33%

Предикторы общей выживаемости (Cox-регрессивный анализ)

Переменная	HR (95% ДИ)	P
Возраст	1,037 (0,996-1,078)	0,08
Баллы по Глисону	1,391 (1,141-1,696)	<0,01
ПСА, 6 мес. АДТ	1,309 (1,187-1,443)	<0,01
Тестостерон, 6 мес.	1,333 (1,053-1,687)	<0,01

Чем ниже уровень тестостерона через 6 месяцев после инициации АДТ, тем выше онко-специфическая выживаемость пациентов с РПЖ

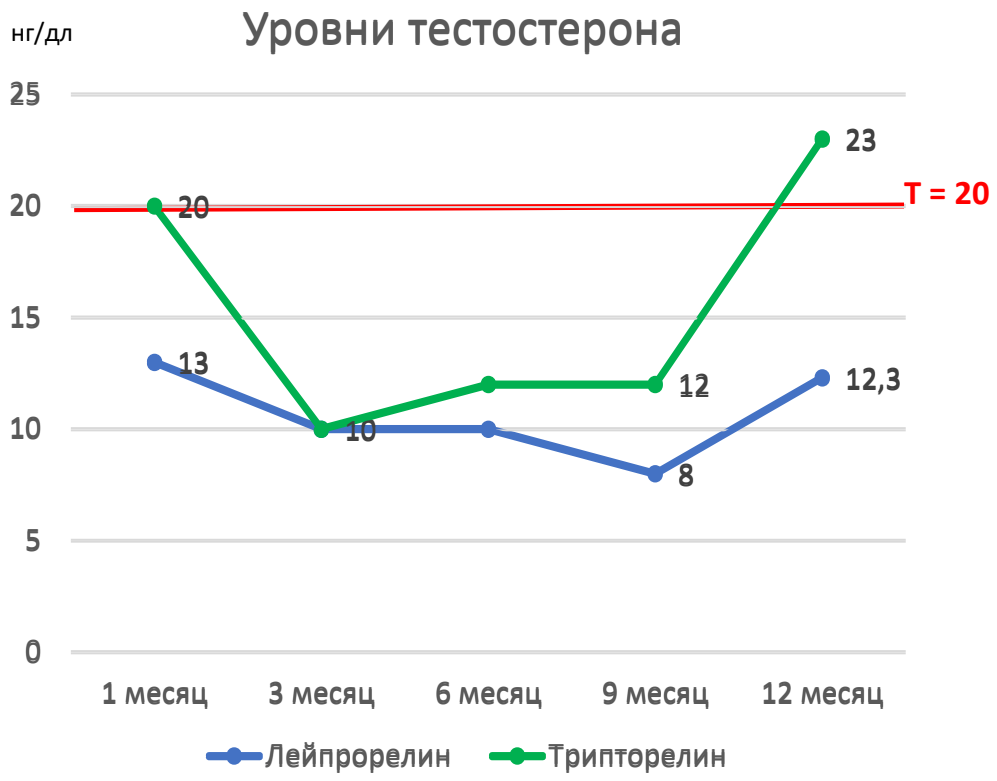
метРПЖ – метастатический рак предстательной железы, АДТ – андрогендепривационная терапия, ПСА – простатспецифический антиген

1. Perachino M, et al. BJU Int. 2010 Mar;105(5):648-51

Конкурентное окружение

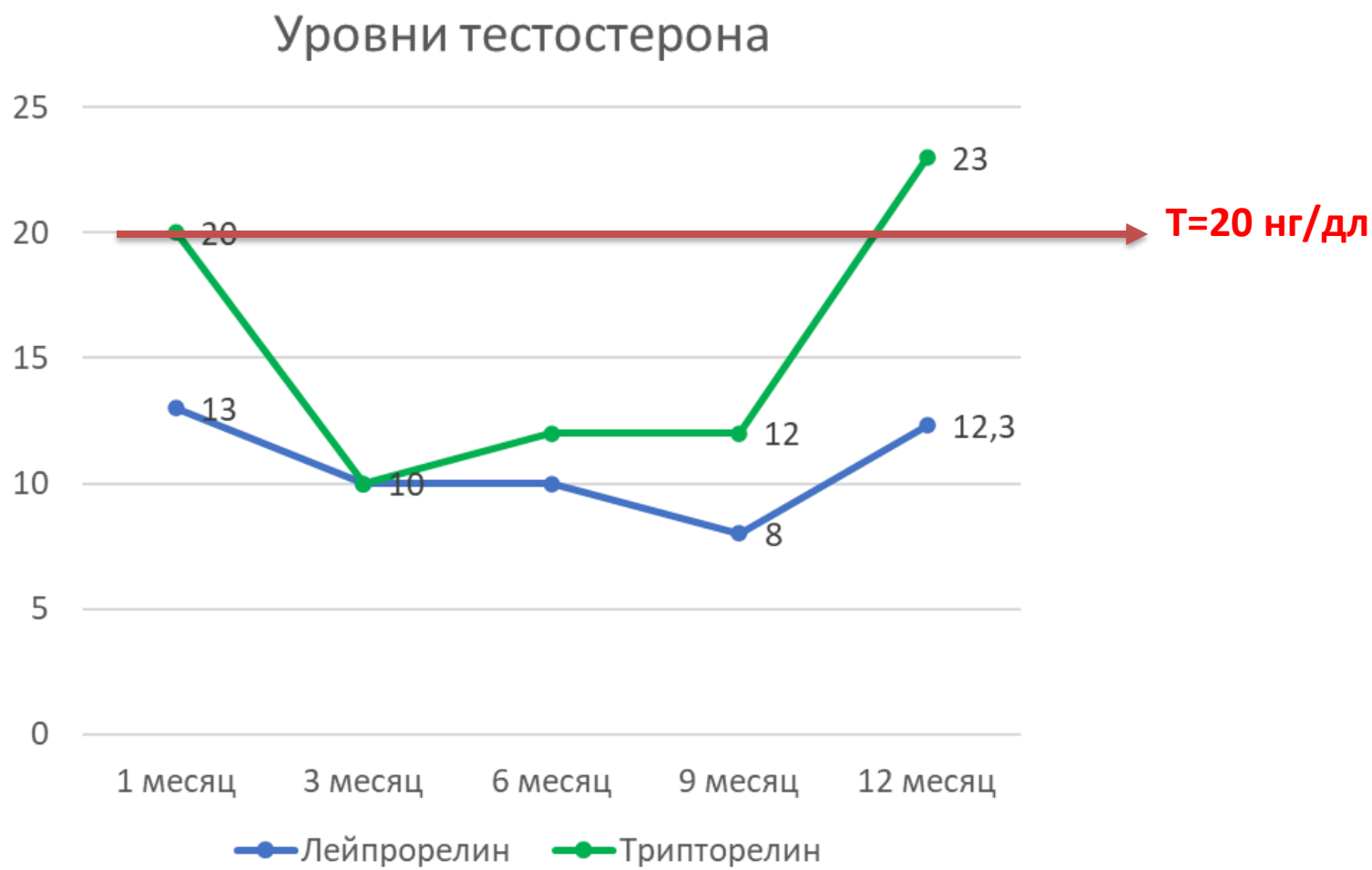
Непрямое сравнение эффективности 6-месячных форм лейпрорелина и трипторелина в

	Лейпрорелин (n=111)[1]	Трипторелин (n=120)[2]
Кастрационная эффективность		
Т≤50 нг/дл, день 29	97.0%	97.5%
Т≤50 нг/дл, через 12 мес.	99.0%	98.3%
Время до достижения Т≤50 нг/дл	21.2 дней	18.8 дней
Т≤20 нг/дл, через 12 мес.	88.0%	91.3%
Т через 12 мес., среднее (СО), нг/дл	**12.3 (±2.1)**	**23 (±115)**
Пациенты с постоянством Т≤50 нг/дл	**97.3%**	**94.1%**
Снижение ПСА		
Мес. 12	97.0%	96.0%
Нежелательные явления		
Приливы	**57.6%**	**71.7%**



ПСА – простатспецифический антиген, АДТ – андроген-депривационная терапия

1. Crawford ED, et al. J Urol. 2006;175:533–536. 2. Lundström EA, et al. Clin Drug Investig. 2009;29:757–765.


Уровни тестостерона
25
20
15
10
5
0
1 месяц
3 месяц
6 месяц
9 месяц
12 месяц
20
13
10
12
8
23
12,3
T=20 нг/дл
Лейпрорелин
Трипторелин

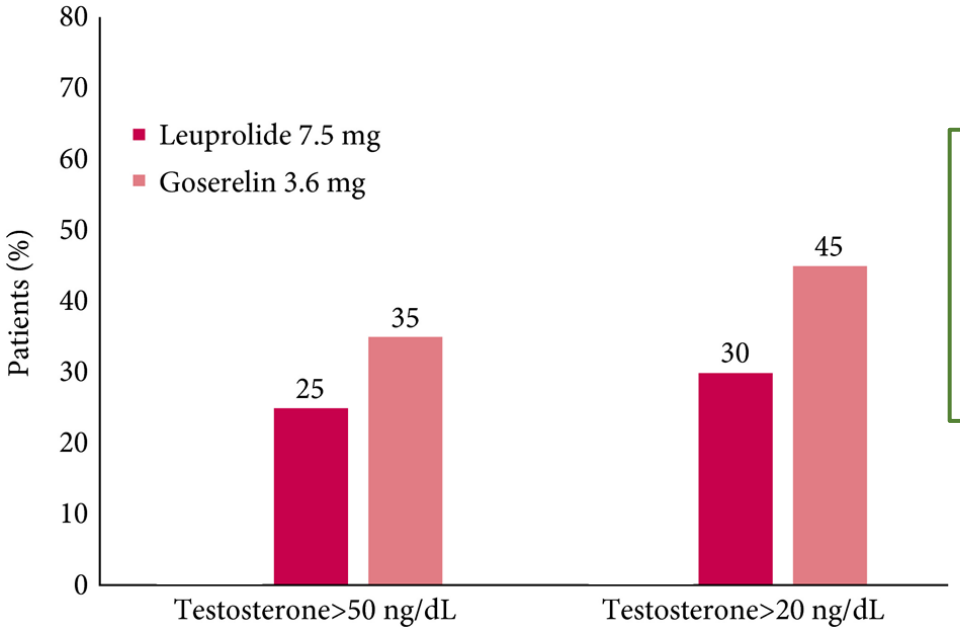
Сравнительная характеристика лейпрорелина и трипторелина[1-4]

Показатель	Лейпрорелин[1,3]	Трипторелин[2,4]
Эффективность		
Поддержание кастрационного уровня Т (среднее)	**Выше** **10 нг/дл через 6 мес**	**Ниже** **23 (±115) нг/дл через 6 мес**
Место проведения регистрационного исследования	США	Южная Африка
Исследования в реальной практике	**> 2000 пациентов в опубликованных исследованиях RWE**	**Отсутствуют**
Фармакологические свойства		
Форма и длительность супрессии	Атригель **Более медленное и длительное высвобождение: меньшая площадь поверхности импланта, увеличение длительность супрессии Т** (45 дней для 1-месячной формы)	Микросферы: **неравномерное высвобождение, более быстрое выделение, возможно ускользание Т при задержке следующей инъекции**
Высвобождение	За единицу времени высвобождается доза в 2 раза превосходящая при введении микросфер	**Одномоментное лавинообразное выделение** вещества с бОльшей поверхности в/м введенных микросфер, может приводить к сильным приливам
Частота введения	**6 месяцев**	**5,5 месяцев (24 недели) ± 3 дня**
Инъекции		
Место введения	П/к, любая область	В/м, ягодицы
Диаметр иглы	18	21
Объем препарата, мл	0,5	2,0
Хранение	**Хранить при температуре от 2 °С до 8 ºС**	**Хранить при температуре не выше 25ºС**
Приготовление препарата для введения	За 30 минут до использования держать при комнатной температуре, **длительная подготовка препарата** (13 шагов)	**Быстрое приготовление суспензии** (4 шага), не требующее предварительных мероприятий
НЯ при введении	Снижение риска НЯ, в тч, гематом, при совместном приеме антикоагулянтов	Фиброз скелетных мышц, повреждение нервов, абсцессы в местах инъекций

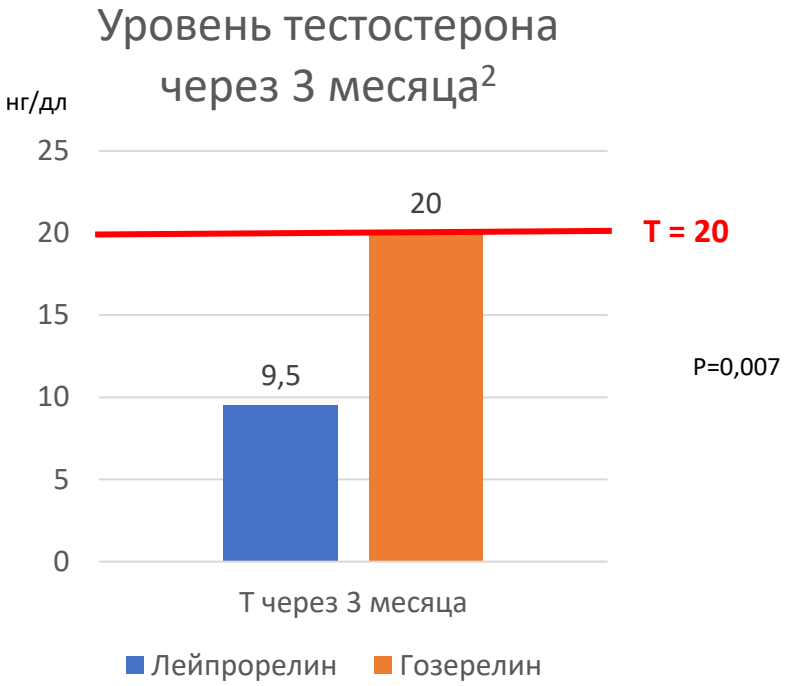
1. Crawford ED, et al. J Urol. 2006;175:533–536. 2. Lundström EA, et al. Clin Drug Investig. 2009;29:757–765. 3. ОХЛП Элигард от 17.04.2024, http://eec.eaeunion.org/ 4. ОХЛП Диферелин 22,5 мг от 26.09.2023, http://eec.eaeunion.org/

Прямые сравнения лейпрорелина и гозерелина[1,2]

40 пациентов с распространенным РПЖ (по 20 человек в группе в каждом исследовании)



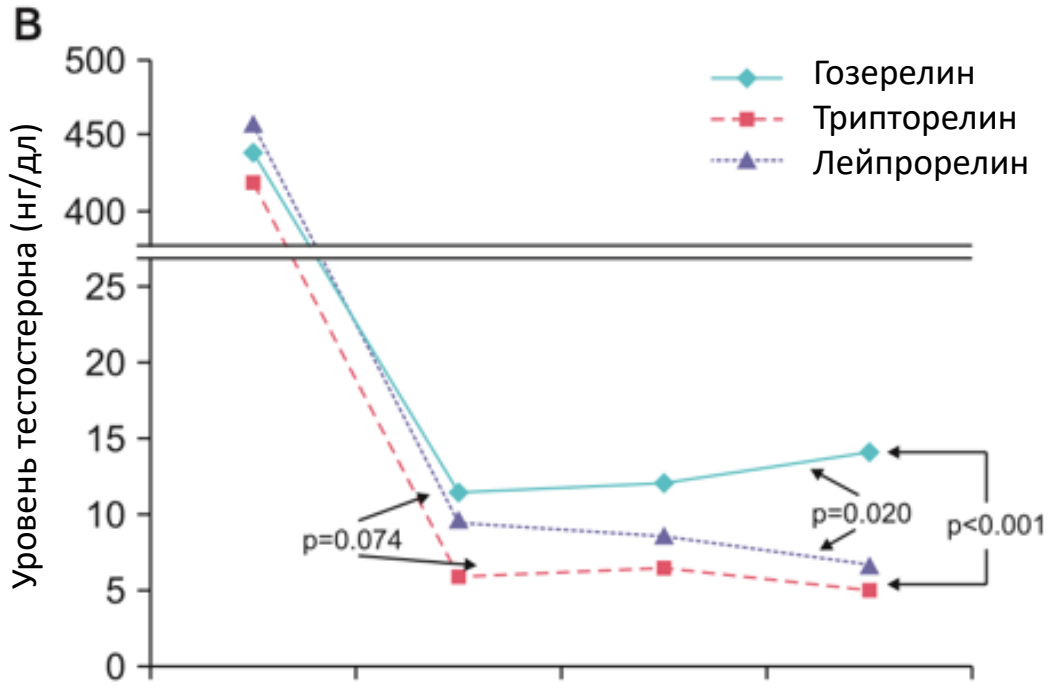
Лейпрорелин в дозировке 7,5 мг оказался более эффективным по показателю кастрационного уровня тестостерона, чем гозерелин в дозировке 3,6 мг[1]



*В исследовании использовался лейпрорелин с дозировками 3,75 мг и 7,5 мг – не Элигард

1. Dias Silva E , Ferreira U, Matheus W et al. Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 1039–44
2. Reis LO, Denardi F, Faria EF, Silva ED. Correlation Between Testosterone and PSA Kinetics in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated With Diverse Chemical Castrations. *Am J Mens Health*. 2015;9(5):430-434.

Уровень тестостерона на фоне терапии лейпрорелином был значимо ниже, чем в группе гозерелина и сопоставимым с группой трипторелина[1]



Mean+SD	Baseline	3 months	6 months	9 months
Гозерелин	441.3±121.4	11.5±8.4	12.1±6.2	14.1±15.4
Трипторелин	422.8±118.2	6.1±5.1	6.5±4.6	5.1±3.1
Лейпрорелин	460.2±139.7	9.6±8.2	8.7±6.7	6.8±6.0

Результаты исследования

- Терапия **лейпрорелином** через 9 месяцев приводила **к более значимому снижению уровня Т** (6,8 нг/дл), **чем терапия гозерелином** (14,1 нг/дл) (p<0,05)
- Уровень Т через 9 месяцев в группах **лейпрорелина и трипторелина** был **сопоставим** и статистически не различался

*В исследовании использовался лейпрорелин в дозировке 11,25 мг – не Элигард

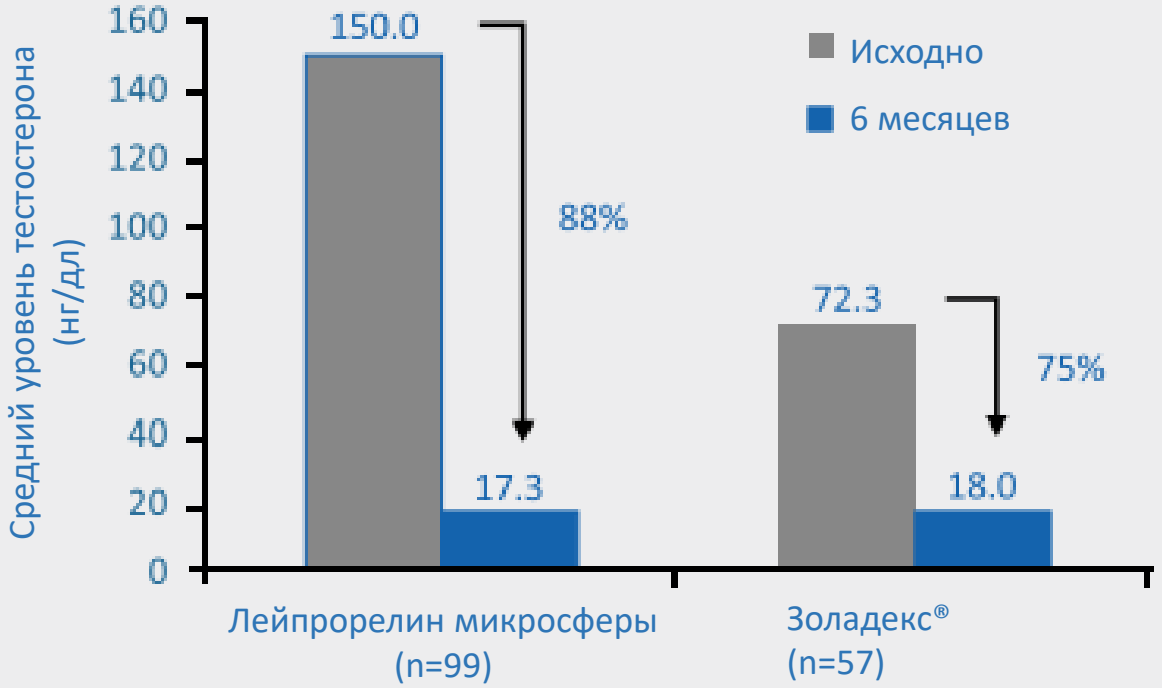
Т - тестостерон

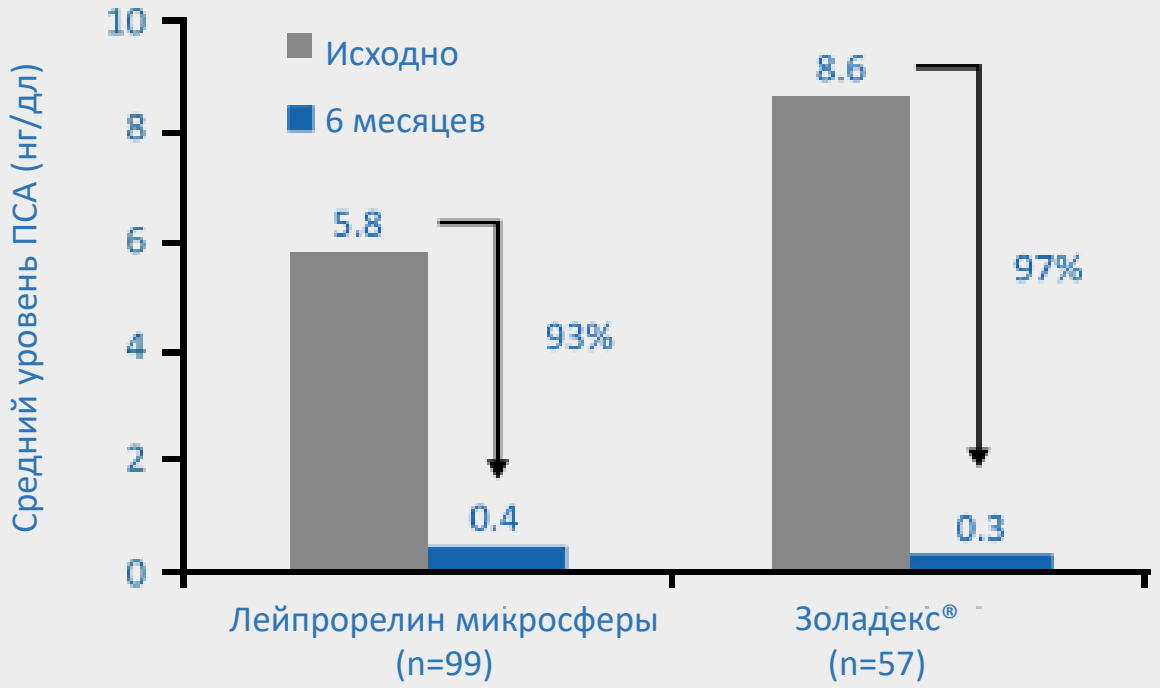
1. Shim M, et al. Investig Clin Urol. 2019 Jul; 60(4): 244–250.

В условиях реальной клинической практики Элигард Атригель® 45 мг обеспечивает дополнительное подавление тестостерона и ПСА при переключении с других агонистов ЛГРГ[1]

Снижение уровня тестостерона
88% при переключении с лейпрорелина
75% при переключении с препарата Золадекс®

Снижение уровня ПСА на
93% при переключении с лейпрорелина (до 0,4 нг/дл)
97% при переключении с Золадекс® (до 0,3 нг/дл)





ПСА - простатический специфический антиген, ЛГРГ - лютеинизирующего гормона рилизинг-гормон

1. Tunn UW. BMC Urol 2011;11:15 A 6-month depot formulation of leuprorelin acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients

REVIEW ARTICLE

Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations

E. David Crawford[1] · Axel Heidenreich[2,3] · Nathan Lawrentschuk[4] · Bertrand Tombal[5] · Antonio C. L. Pompeo[6] · Arturo Mendoza-Valdes[7] · Kurt Miller[8] · Frans M. J. Debruyne[9] · Laurence Klotz[10]

По данным ревью клинических исследований агонистов ЛГРГ именно Элигард обеспечивал численно самое глубокое подавление ПСА и тестостерона по сравнению с другими препаратами[1]

Элигард Атригель®

Generation	Drug (Reference)	Proportion of patients				
		T ≤ 50 ng/dL	T ≤ 20 ng/dL	Nadir T ≤ 10 ng/dL	No T Escape > 50 ng/dL	PSA decline >90% or to <4 ng/mL
	П/К лейпрорелин	94–99	90–96	97	98–100	91–95
	В/М лейпрорелин	93–95	66–79	n/d	91–98	51–87
	В/М трипторелин	93–98	25–79	n/d	93–99	81
	Гозерелин имплант	65–91	55	n/d	91	n/d

1. E. D. Crawford et al. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2019; 22(1): 24–38. https://doi.org/10.1038/s41391-018-0079-0

Прямое сравнение гозерелина и лейпрорелина: фокус на переносимость[1]

Рандомизированное перекрестное исследование сравнения комфорта пациентов и переносимости гозерелина и лейпрорелина

50 пациентов в двух группах, каждая получала 6-месячные инъекции лейпрорелина (Атригель) и гозерелина ацетата (депо-гранулы) и последовательно переходила от одного режима лечения к другому

Пациенты заполняли простую визуальную аналоговую шкалу дискомфорта, ощущаемого при инъекциях

Пациенты переносят инъекции лейпрорелина лучше, чем гозерелина (P<0,001)

1. Williams G, et al. Prostate Cancer and Prostatic Diseases.2003;volume 6:187–189.

Лейпрорелин с введением 1 раз в 6 месяцев обладает преимуществом над 28-дневными формами агонистов ЛГРГ

Агонисты ЛГРГ в 84% случаев вводятся с задержкой в реальной клинической практике [1]

Более частое ускользание Т при нарушении графика введения

3/4 пациентов убеждены, что возможность применения препарата 1 раз в 6 мес может существенно улучшить качество их жизни [2]

Преимущества	Что из этого следует?
Меньшая частота инъекций	Снижение тревожности
	Уменьшение эмоционального напряжения
	Большая свобода графика
	Повышение удобства и качества жизни
Меньшее кол-во посещений врача	Большая удовлетворенность оказываемой мед помощью[3]
	Снижение НЯ в местах введения
	Снижение стоимости, в тч, затрат самого пациента
	Меньшее число пропущенных посещений
	Снижение вероятности ускользания

ЛГРГ – лютеинизирующего гормона рилизинг гормон, Т – тестостерон

1. Crawford ED et al. The Impact of Late Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Dosing on Testosterone Suppression in Patients with Prostate Cancer: An Analysis of United States Clinical Data. J Urol. 2020 Apr;203(4):743-750. 2. Schulman C. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. BJU Int 2007;100(Suppl. 1):6–11. 3. Burnier M, Santschi V, Favrat B, Brunner HR. Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. J Hypertens Suppl 2003;21(2):S37--42

«Пациентам с РПЖ предпочтительно использовать дозировки агонистов ЛГРГ с частотой введения 3 или 6 месяцев, что согласуется с необходимой частотой мониторинга, рекомендованной Европейской Ассоциацией Урологии и показало снижение ежегодных фармакоэкономических затрат в сравнении с препаратами с ежемесячной частотой введения»

Meani, D., Solarić, M., Visapää, H., Rosén, R. M., Janknegt, R., & Soče, M. (2017). Practical differences between luteinizing hormone-releasing hormone agonists in prostate cancer

«По данным опроса 402 больных РПЖ относительно длительности приема депо-форм агонистов ЛГРГ, большей популярностью пользуются депо-формы аналогов ЛГРГ длительностью 3 и 6 мес по сравнению с ежемесячными инъекциями»

Montorsi F., Tomlinson P. Which luteinising hormone-releasing hormone agonist injection schedule do men with prostate cancer prefer? Results of a European patient survey. Eur Urol 2015;67(1):177–9.

«Пациенты, получающие агонисты ЛГРГ с частотой введения 1 раз в 6 месяцев, были почти в 3 раза более привержены к терапии, чем получающие агонисты ЛГРГ с частотой введения 1 раз в 3 месяца (ОШ: 2.60; 95% ДИ: 1.89–3.58)»

Gincy George et al. (2020) Long-term adherence to GnRH agonists in men with prostate cancer. A nation-wide population-based study in prostate cancer data base Sweden, Scandinavian Journal of Urology, 54:1, 20-26.