

КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНДРОГЕНДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Усманов Бекзод Байматович - DSc, д.м.н. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Махмудова Камола Хайруллаевна - PhD, базовый докторант Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Оценить влияние АДТ (Андрогендепривационная терапия) на сердечно-сосудистую систему, выявить изменения диастолической функции левого желудочка и определить частоту метаболических нарушений у пациентов с РПЖ.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ данных 154 пациентов с РПЖ (средний возраст составил $64,8 \pm 8,3$ лет), получавших АДТ. Параметры диастолической функции левого желудочка (E/A, E/e', объём левого предсердия) оценивались до начала терапии и через 12 месяцев. Дополнительно анализировались изменения массы тела, окружности талии, уровней глюкозы и показателей липидного профиля. Сердечно-сосудистый риск рассчитывался по шкале SCORE2.

Заключение. Андрогендепривационная терапия у пациентов с РПЖ ассоциирована с развитием метаболического синдрома, увеличением массы тела, ухудшением диастолической функции сердца и ростом сердечно-сосудистого риска. Пациенты, получающие АДТ, нуждаются в регулярном кардиологическом мониторинге и активной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: рак предстательной железы, андрогендепривационная терапия, кардиотоксичность, диастолическая дисфункция, метаболический синдром

Maqsad: Androgen deprivasiyasi terapiyasining (ADT) yurak-qon tomir tizimiga ta'sirini baholash, chap qorinchining diastolik funksiyasidagi o'zgarishlarni aniqlash va prostata saratoni bilan og'riqan bemorlarda metabolik buzilishlar chastotasini o'rganish.

Materiallar va usullar: Prostata saratoni bilan og'riqan 154 nafar bemor ma'lumotlari retrospektiv tahlil qilindi (o'rtacha yosh составил $64,8 \pm 8,3$ yil), ular androgen deprivasiyasi terapiyasini qabul qilgan. Chap qorinchining diastolik funksiyasi (E/A, E/e', chap bo'lmacha hajmi) terapiya boshlanishidan oldin va 12 oydan so'ng baholandi. Shuningdek, tana vazni, bel aylanası, glyukoza darajasi va lipid profili ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlar tahlil qilindi. Yurak-qon tomir xavfi SCORE2 shkalasi bo'yicha hisoblandi.

Xulosa: Androgen deprivasiyasi terapiyasi prostata saratoni bilan og'riqan bemorlarda metabolik sindrom rivojlanishi, tana vazni ortishi, chap qorinchining diastolik funksiyasi yomonlashuvi va yurak-qon tomir xavfining oshishi bilan bog'liq. ADT olayotgan bemorlar muntazam kardiologik monitoring va yurak-qon tomir xavf omillarini faol kuzatuvni talab qiladi.

Kalit so'zlar: prostata saratoni, androgen deprivasiyasi terapiyasi, kardiotoxiklik, diastolik disfunktsiya, metabolik sindrom

Purpose: To evaluate the impact of androgen deprivation therapy (ADT) on the cardiovascular system, assess changes in left ventricular diastolic function, and determine the prevalence of metabolic disorders in patients with prostate cancer.

Materials and methods: retrospective analysis was conducted in 154 patients with prostate cancer (mean age составил $64,8 \pm 8,3$ years) receiving ADT. Left ventricular diastolic function parameters (E/A ratio, E/e', left atrial volume) were assessed before treatment and

after 12 months. Changes in body weight, waist circumference, glucose levels, and lipid profile were also analyzed. Cardiovascular risk was calculated using the SCORE2 scale.

Conclusion: ADT in patients with prostate cancer is associated with the development of metabolic syndrome, weight gain, deterioration of left ventricular diastolic function, and increased cardiovascular risk. Patients receiving ADT require regular cardiological monitoring and active management of cardiovascular risk factors.

Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, cardiotoxicity, diastolic dysfunction, metabolic syndrome.

Рак предстательной железы (РПЖ) представляет собой одно из наиболее распространённых злокачественных новообразований у мужчин, занимая ведущее место в структуре онкологической заболеваемости. По данным Global Cancer Observatory (GLOBOCAN, 2024), на долю РПЖ приходится около 14,1% всех злокачественных опухолей у мужчин, что эквивалентно более чем 1,5 миллионам новых случаев ежегодно в мире [5].

РПЖ наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль в структуре онкологической заболеваемости (2-е место) и смертности (6-е место) среди мужского населения. В 2008 г. его доля в структуре онкозаболеваемости составила 14%, смертности 6%. По мнению многих авторов, к 2030 г. произойдет удвоение числа случаев РПЖ, поскольку темпы роста заболеваемости достигают 3% в год. [5]

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год РПЖ в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 17-место и заболеваемость РПЖ на 100 тыс населения составляет 1,9 среди общего и 3,4 среди мужского населения Республики. В 2022 году впервые выявлены всего 619 больных РПЖ. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 8,9% случаев. Удельный вес больных с диагнозом РПЖ, подтвержденным морфологически составляет 92,7%. 2,7% случаев выявлен в I стадии заболевания, 28,6% - во II стадии, 35,7% - в III стадии и 2,1% - на IV стадии. У 2,1% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2023 года с РПЖ под диспансерным наблюдением состояли 1986 больные и болезненность составлял 5,5 на 100 тысяч населения (11 среди мужского населения). 5-летняя выживаемость при РПЖ в республике составляет 32,8% и 1-годичная летальность – 14,8%. В Республике Узбекистан в 2022 году от РПЖ умерло 410 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 2,3. В смертности от онкологических заболеваний РПЖ занимает 11 место (1,1%) и среди мужского населения – 5-место (6,5%). [1]

Прогноз при РПЖ напрямую зависит от стадии выявления заболевания. Пятилетняя выживаемость при локализованной форме превышает 95%, тогда как при метастатической форме не достигает и 30%. Данная эпидемиологическая картина подчёркивает важность не только раннего выявления, но и мониторинга побочных эффектов терапии, особенно кардиотоксичности, характерной для химиогормонального лечения.

Таким образом, высокая распространённость РПЖ, в том числе среди пациентов пожилого возраста, в сочетании с агрессивными схемами терапии, обуславливает актуальность исследования сердечно-сосудистых последствий онкологического лечения и необходимости разработки профилактических кардиологических стратегий.

Андроген-депривационная терапия (АДТ) является краеугольным камнем лечения местнораспространённого и метастатического рака предстательной железы. Несмотря на доказанную эффективность в снижении уровня тестостерона и замедлении прогрессирования опухолевого процесса, АДТ сопровождается широким спектром

нежелательных эффектов, в числе которых всё большее значение приобретает кардиотоксичность [4,15].

Механизмы кардиотоксического действия АДТ многофакторны и включают метаболические, гормональные и сосудистые компоненты. Под действием АДТ у пациентов часто развивается метаболический синдром, включающий увеличение массы тела, инсулинорезистентность, гипергликемию и дислипидемию [2]. Эти изменения значительно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и инсульт [7,10].

Кроме того, дефицит андрогенов приводит к ухудшению эндотелиальной функции, увеличению артериальной жёсткости, провоцирует воспалительные реакции и способствует формированию атеросклеротических бляшек [4,15]. Исследования показали, что особенно выражен риск у пациентов с предсуществующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: в данной категории лиц применение АДТ ассоциировано с повышением риска кардиальных событий на 20–30 % [6,7].

Тип используемой АДТ также имеет значение. Агонисты ГнРГ (например, лейпрорелин, гозерелин) вызывают транзиторный "всплеск" тестостерона в начале терапии (так называемый flare-эффект), который может способствовать острому ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы у уязвимых пациентов. Антагонисты ГнРГ (например, дегареликс, релагоникс), напротив, не вызывают "всплеск" и продемонстрировали более благоприятный профиль безопасности в ряде клинических исследований [9].

Систематический обзор и мета-анализ, проведённый Bosco и соавт. (2015), подтвердил связь между применением АДТ и увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, особенно в первые годы терапии [3]. На основании этих данных актуализируется необходимость комплексной оценки кардиоваскулярного риска перед назначением АДТ, а также междисциплинарного подхода с участием кардиолога. [8].

Важное значение имеет раннее выявление субклинической дисфункции миокарда, включая нарушения диастолической функции левого желудочка, которые могут предшествовать развитию сердечной недостаточности [12]. В последние годы также подчёркивается роль современных эхокардиографических методов, включая оценку деформации миокарда, в ранней диагностике кардиотоксичности [13].

Таким образом, высокая распространённость РПЖ, увеличение продолжительности жизни пациентов и широкое применение АДТ обуславливают необходимость детального изучения кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии. Это имеет ключевое значение для разработки эффективных стратегий кардиопротекции и повышения безопасности лечения [14,15]. В связи с изложенным, представляется целесообразным более детальное изучение кардиометаболических эффектов андрогендепривационной терапии и их роли в формировании сердечно-сосудистого риска у пациентов с раком предстательной железы.

Цель исследования. Оценить влияние АДТ на сердечно-сосудистую систему, выявить изменения диастолической функции левого желудочка и определить частоту метаболических нарушений у пациентов с РПЖ

Материалы и методы. Нами было проведено Ретроспективное исследование на базе Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии (РСНПМЦ и Р, г. Ташкент). Все пациенты находились на наблюдении в данном учреждении. В анализ были включены 154 пациента с установленным диагнозом рака предстательной железы (РПЖ), получавшие химиогормональную терапию в период с 2021 по 2024 год.

У всех пациентов, включённых в исследование, проводился стандартный комплекс инструментальных, лабораторных и антропометрических исследований. Сердечно-сосудистый риск оценивался с применением шкалы SCORE2.

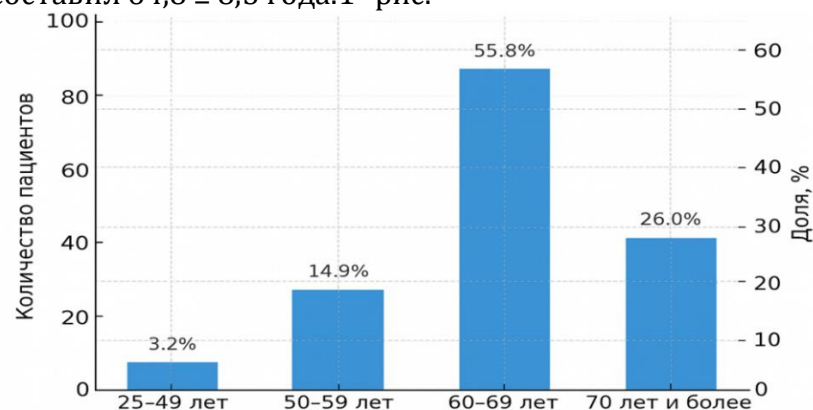
Антропометрические критерии включали оценку роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и окружности бёдер с последующим расчётом отношения окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ). Дополнительно оценивалось наличие абдоминального ожирения в соответствии с установленными критериями.

Трансторакальную эхокардиографию выполняли на ультразвуковой системе высокого класса **Mindray DC-70** (производитель *Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.*, Китай). Исследование проводилось датчиками соответствующего частотного диапазона в стандартных позициях (парастернальные и апикальные доступы) согласно актуальным рекомендациям Европейского общества кардиологов и общества по эхокардиографии. В протокол эхокардиографического исследования входила: оценка **размеров полостей сердца** и толщины стенок; измерение **фракции выброса левого желудочка** (по модифицированному биплановому методу Симпсона); оценка **диастолической функции** левого желудочка (E/A, E/e', LAVi, скорость трикуспидальной регургитации и др.); измерение систолического давления в лёгочной артерии (при наличии адекватной ТР); Лабораторное обследование включало анализ липидного спектра (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) и определение уровня глюкозы крови натощак. Оценка сердечно-сосудистого риска проводилась с использованием шкалы SCORE2.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Microsoft Excel и Jamovi (версия 2.6.44.6). Критический уровень статистической значимости принимался равным $\alpha = 0,05$, при статистической мощности исследования не менее 80 % ($1-\beta = 0,80$). С целью обеспечения достаточной статистической мощности предварительно был выполнен расчёт объёма выборки с использованием программы G*Power.

Полученные результаты и обсуждения

Все пациенты были распределены на четыре возрастные группы: 25–49 лет находились 5 пациентов (3,2 %), в группе 50–59 лет 23 пациента (14,9 %), в группе 60–69 лет 86 пациентов (55,8 %), и в группе 70 лет и старше 40 пациентов (26,0 %). Средний возраст пациентов составил $64,8 \pm 8,3$ года. 1- рис.



1-рис. Распределение пациентов по возрастным группам

Избыточная масса тела и ожирение рассматривались как важные метаболические факторы риска. Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) выявлено у 38 пациентов (24,7%), тогда как у 116 пациентов (75,3%) оно отсутствовало. Ожирение I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) зарегистрировано у 39 пациентов (25,3%), не отмечалось у 115 пациентов (74,7%). Ожирение II степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²) диагностировано

лишь у 7 пациентов (4,5%), отсутствовало у 147 (95,5%). Ожирение III степени (ИМТ ≥ 40 кг/м²) наблюдалось у 1 пациента (0,6%), у остальных 153 пациентов (99,4%) оно не выявлено рис.2

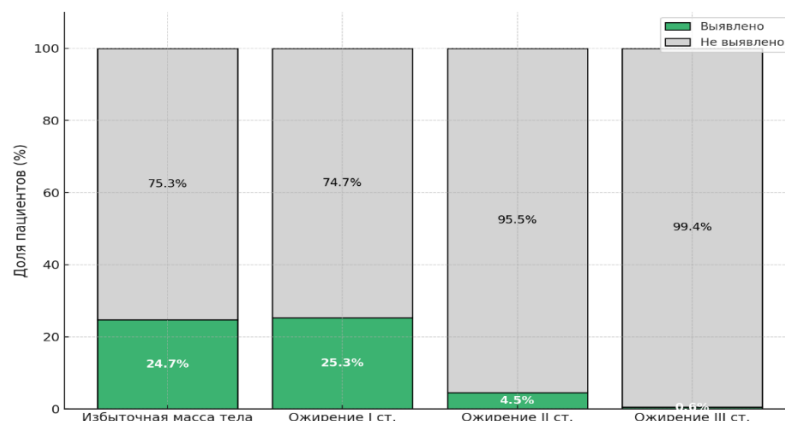


Рис.2 распределения пациентов по индексам массы тела (в %)

Исходя из данного анализа, распределения пациентов по индексам массы тела показал высокую распространённость избыточной массы тела и ожирения 1ст, тогда как более выраженные формы ожирения (II и III степени) встречались крайне редко менее чем у 6% обследованных. Выраженное ожирение не является характерной чертой данной выборки, однако наличие избыточной массы тела у значительной части пациентов может оказывать влияние на течение заболевания, переносимость противоопухолевой терапии и риск развития побочных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

Анализ эхокардиографических данных показал, что у большинства обследованных пациентов фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) сохранялась в пределах нормы. У 32 пациентов медиана ФВ составила 59,0%, с диапазоном от 43,5% до 69,4%, что указывает на преимущественно сохранённую систолическую функцию, однако в отдельных случаях наблюдалось её снижение. Рис.3

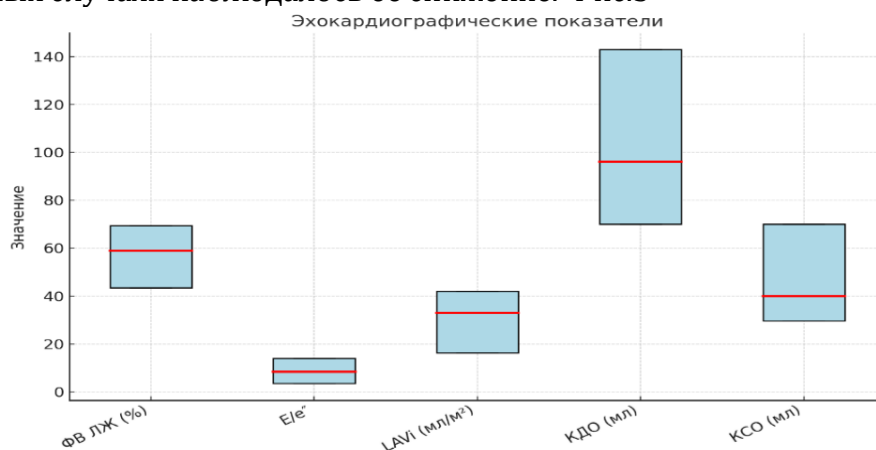


Рис.3 По данным эхокардиографии

Медиана фракции выброса ЛЖ составила около 59%. Соотношение E/e' находилось в пределах ~9–10, что отражает диастолическую функцию. Индекс объёма левого предсердия (LAVi) был около 33 мл/м². Конечный диастолический объём (КДО) - 95 мл, конечный систолический объём (КСО) 40 мл.

Диастолическая дисфункция 1 степени (ДДЛЖ) была выявлена у 13,6% (n=26) пациентов, в то время как у 86,4%(n=133) пациентов признаков нарушения диастолической функции не отмечалось. Показатель E/e'' >14, отражающий повышение давления наполнения ЛЖ, был рассчитан у 23 пациентов. Медиана составила 8,4 при

диапазоне от 3,5 до 14,0 что в большинстве случаев свидетельствует об отсутствии значимого увеличения давления наполнения. Индекс объёма левого предсердия (LAVi) был измерен у 22 пациентов. Медианное значение составило 33,0 мл/м², с диапазоном от 16,3 до 42,0 мл/м². Значения выше 34 мл/м², выявленные у части пациентов, могут свидетельствовать о наличии хронической перегрузки объёмом или давлением ЛП. Скорость трикуспидальной регургитации (TRV max) варьировала от 14 до 28 м/с (вероятно, ошибка в единицах – следовало бы указать м/с в пределах физиологических значений, таких как 2.9–3.4 м/с), при этом повышенные показатели наблюдались примерно у 13–18% пациентов.

Толщина стенок левого желудочка находилась преимущественно в пределах нормы: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП): медиана 10,0 мм (от 7 до 17 мм); задняя стенка ЛЖ (ЗСЛЖ): медиана 10,0 мм (от 7 до 17 мм).

Объёмные показатели: конечный диастолический объём (КДО): медиана 96,2 мл, диапазон 70,0–143 мл; конечный систолический объём (КСО): медиана 40,0 мл, диапазон 29,6–70,0 мл; конечный диастолический размер (КДР): медиана 48 мм (от 39 до 54 мм); конечный систолический размер (КСР): медиана 31,0 мм (от 26 до 40 мм).

Полученные данные свидетельствуют о преимущественно сохранённой систолической функции ЛЖ, умеренной частоте диастолической дисфункции и редких признаках лёгочной гипертензии. Значимые структурные изменения (гипертрофия, дилатация полостей) выявлялись нечасто. Эти особенности указывают на относительную стабильность сердечной функции у большей части обследованных пациентов.

Нарушения липидного спектра также рассматривались как значимый метаболический фактор риска. Повышение уровня общего холестерина (>5,0 ммоль/л) выявлено у 72 пациентов (46,8%), тогда как у 82 пациентов (53,2%) показатели находились в пределах нормы. Повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП >3,0 ммоль/л) зарегистрирован у 89 пациентов (57,8%), не отмечался у 65 пациентов (42,2%). Снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП <1,0 ммоль/л) выявлено у 41 пациента (26,6%), в то время как у 113 пациентов (73,4%) показатели соответствовали норме. Повышение уровня триглицеридов (>1,7 ммоль/л) диагностировано у 64 пациентов (41,6%), отсутствовало у 90 пациентов (58,4%).

Медианный уровень глюкозы крови до лечения составил 5,52 ммоль/л (IQR: 5,01–6,13 ммоль/л), после лечения 5,38 ммоль/л (IQR: 5,15–6,17 ммоль/л). Статистически значимых изменений показателя в динамике не отмечено; при этом у части пациентов наблюдались эпизоды гипергликемии.

Заключение

1. У пациентов с раком предстательной железы, получающих андрогендепривационную терапию, в большинстве случаев сохраняется систолическая функция левого желудочка, однако у части больных выявляются признаки ранней диастолической дисфункции, что может отражать субклиническое поражение миокарда.
2. Высокая распространённость метаболических нарушений, включая избыточную массу тела, дислипидемию и эпизоды гипергликемии, свидетельствует о значимом вкладе кардиометаболических факторов в формирование сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов.
3. Полученные данные подчёркивают необходимость внедрения комплексного кардиоонкологического подхода, включающего регулярный эхокардиографический мониторинг (с акцентом на ранние маркёры дисфункции миокарда, такие как глобальная продольная деформация), оценку биомаркеров и контроль

метаболического профиля с целью ранней диагностики кардиотоксичности и своевременной кардиопротекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2023 году. Ташкент, 2024. – 248 с.
2. Basaria S., Muller D.C., Carducci M.A., et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2006;106(3):581–588.
3. Bosco C., Bosnyak Z., Malmberg A., et al. Quantifying the evidence for the risk of metabolic and cardiovascular adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):0117344.
4. Frey C. Cardiovascular adverse events associated with prostate cancer treatment. *Pharmacoepidemiology*. 2024;3(4):26–35.
5. International Agency for Research on Cancer. Prostate cancer: fact sheet. GLOBOCAN 2024. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
6. Jespersen C.G., Nørgaard M., Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *European Urology*. 2014;65(3):546–553.
7. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(27):4448–4456.
8. Lyon A.R., Lopez-Fernandez T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–4361.
9. Margel D., Peer A., Ber Y., et al. Cardiovascular risk in patients with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists: a population-based cohort study. *European Urology*. 2019;75(5):901–907.
10. Nguyen P.L., Je Y., Schutz F.A., et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2011;306(21):2359–2366.
11. O'Farrell S., Garmo H., Holmberg L., et al. Risk of thromboembolic disease in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *BJU International*. 2011;108(5):672–678.
12. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(9):911–939.
13. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D., et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(5):530–540.
14. Fradin J., et al. Review of cardiovascular risk of androgen deprivation therapy in prostate cancer. 2023.
15. Fradin J., et al. Poulin F. Schutz F.A Review of cardiovascular risk of androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 202;15(8):2150