

ГОЛУБЕНКО ЕКАТЕРИНА ОЛЕГОВНА

**Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных
лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Савельева Марина Ивановна, доктор медицинских наук, доцент

Научный руководитель: Коренная Вера Вячеславовна, кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты:

Кантемирова Бэла Исмаиловна, доктор медицинских наук, доцент, ученый секретарь Ученого совета, профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Протасова Анна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"

Защита состоится «23» октября 2024 года в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.05 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125446, г. Москва, улица Беломорская, дом 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «__» 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Терапия тамоксифеном в течение 5–10 лет является стандартным методом лечения женщин с раком молочной железы, положительным по рецепторам к эстрогенам (Протасова А.Э. и др., 2018; Rugo *et al.*, 2016). В связи с необходимостью длительного приема препарата особого внимания заслуживает удовлетворительная переносимость и высокая приверженность к терапии тамоксифеном, от которых напрямую зависит выживаемость данной категории пациенток (Murphy C., 2012).

Тамоксилен относится к препаратам со сложным метаболизмом. Известно, что как негенетические (возраст, пол, индекс массы тела, продолжительность приема препарата), так и генетические факторы влияют на высокую вариабельность клинического ответа на тамоксилен. Среди генетических факторов наиболее изученной является вариация гена *CYP2D6*, кодирующего метаболический фермент печени *CYP2D6*. Во многих исследованиях были проанализированы клинические последствия вариабельности генотипа *CYP2D6* и его взаимосвязь с эффективностью тамоксифена, однако не все исследователи смогли установить такую связь (Sanchez-Spitman *et al.*, 2019). Важно отметить, что помимо взаимосвязи между генотипом *CYP2D6* и исходом лечения тамоксифеном, генотипы *CYP2C9*, *CYP3A* и других ферментов также вносят вклад в метаболизм тамоксифена (Binkhorst *et al.*, 2015).

Фармакогеномика может сыграть важную роль в оптимизации адьювантной терапии тамоксифеном (Савельева М.И. и др., 2020; Сычев Д.А. и др., 2021), равно как и других препаратов, длительно применяемых при хронических соматических заболеваниях (Кантемирова Б.И. и др., 2020). Различия в генах, кодирующих фермент *CYP2D6* и другие ферменты, также могут быть основными факторами предрасположенности к возникновению нежелательных лекарственных реакций при приеме тамоксифена (Joffe *et al.*, 2012), что в свою очередь, приведет к снижению приверженности пациенток к терапии. Наиболее распространенными нежелательными лекарственными реакциями при приеме тамоксифена являются приливы, сексуальная дисфункция, увеличение веса, диспепсия, боли в костях, астения. Кроме того, на фоне приема тамоксифена возрастает риск развития гиперплазии и рака эндометрия. Не следует недооценивать снижение качества жизни пациента (часто в течение нескольких лет) из-за подобных нежелательных лекарственных реакций (Franzoi M. A. *et al.*, 2021). Частота прекращения приема пероральной адьювантной эндокринотерапии варьируется от 31% до 73% после 5 лет лечения, что неминуемо ведет к увеличению количества рецидивов рака молочной железы и сокращению длительности жизни пациенток (Ziller V, 2009).

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на противоречивость опубликованных в литературе данных, интерес к изучению влияния полиморфных вариантов генов на безопасность эндокринотерапии тамоксифеном не ослабевает. Индивидуальные различия в метаболизме тамоксифена и активности его белков-транспортеров способствуют изменению концентрации его активных метabolитов в плазме.

У женщин, которые являются носителями двух неактивных или с пониженной функцией аллелей гена *CYP2D6*, снижены концентрации эндоксифена – активного метаболита тамоксифена, играющего одну из основных

ролей в его метаболизме (Khan *et al.*, 2018). Поэтому пациенткам с полиморфизмами гена *CYP2D6* уделялось наибольшее внимание в клинико-эпидемиологических исследованиях взаимодействия генов и препаратов, которые могут снизить эффективность тамоксифена (Cronin-Fenton *et al.*, 2018). Однако большинство этапов метаболического пути тамоксифена обеспечивается несколькими ферментами, поэтому сосредоточение внимания на одном ферменте вряд ли сможет отразить всю важность оценки метаболизма для достижения оптимального ответа на препарат.

Тамоксифен был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов в 1977 году после многочисленных крупных рандомизированных клинических исследований в качестве препарата для лечения рака молочной железы, положительного по рецепторам к эстрогенам. Но спустя некоторое время от момента начала повсеместного применения тамоксифена стали появляться сообщения об отдаленных нежелательных эффектах препарата. Чаще всего – это приливы, гинекологические симптомы (сухость влагалища, выделения из влагалища), астения, депрессия, изменение сна, увеличение массы тела, диспепсия и боли в костях (Lee M., 2020; Condorelli R, 2018; Yang G, 2013; Lorizio W, 2012, Franzoi M. A., 2021). Но решающее клиническое значение имеют более серьезные нежелательные лекарственные реакции, такие как гиперплазия или рак эндометрия (Burstein HJ, 2010; Schiavon G, 2013; Lee M, 2020), что несомненно требует более пристального внимания со стороны акушеров-гинекологов, напрямую не включенных в процесс диспансерного наблюдения пациенток, принимающих тамоксифен. Нежелательные лекарственные реакции эндокринотерапии необходимо регулярно оценивать во время консультаций, поскольку существуют методы, позволяющие взять их под контроль или устраниить. Это имеет решающее значение для повышения приверженности лечению и качества жизни во время эндокринотерапии тамоксифеном.

Цель исследования

Повышение приверженности к терапии тамоксифеном на основе прогнозирования рисков развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций с использованием фармакогенетических биомаркеров.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости, структуру и факторы риска развития эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена, включая гиперпластические процессы эндометрия.
2. Выявить ассоциации между носительством полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1* и развитием эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена.
3. Разработать на основе математического моделирования прогноз развития эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена, включая генетические и негенетические факторы.
4. Оценить приверженность к терапии тамоксифеном через 5 лет наблюдения в группе пациенток, получающих эндокринотерапию в адьювантном режиме.
5. Усовершенствовать схему диспансерного наблюдения акушером-гинекологом пациенток, принимающих тамоксифен, для повышения

приверженности к терапии с использованием предикторов развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций.

Научная новизна

Определена высокая распространность эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, причем как системных (приливы, боли в костях, астения и диспепсия), так и локальных в виде гинекологических симптомов (гиперплазия и полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения), у пациенток, принимающих тамоксилен, на этапе диспансерного наблюдения.

Установлено множество ассоциативных связей между генетическим носительством, определяющим активность изоферментов цитохрома Р-450 и белков-переносчиков, кодирующих гликопротеин-Р, и развитием эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксиленом.

Впервые рассчитаны математические модели риска развития нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксиленом, определяющие в качестве предикторов эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций как генетические, так и негенетические (клинико-анамнестические) детерминанты.

Выявлена низкая приверженность к терапии тамоксиленом и низкая регулярность наблюдения у врача — акушера-гинеколога среди пациенток, принимающих тамоксилен, через 5 лет наблюдения.

Усовершенствована схема диспансерного наблюдения для акушеров-гинекологов по использованию омиксных биомаркеров для оценки риска развития эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций у пациенток, принимающих тамоксилен, и увеличение частоты наблюдения при обнаружении гиперпластических процессов эндометрия.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования расширены представления о частоте встречаемости и структуре эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций на тамоксилен, требующих внимания врача — акушера-гинеколога.

Выделенные эстроген зависимые локальные (гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения, полип эндометрия) и системные (приливы, боли в костях диспепсия и астения) нежелательные лекарственные реакции имеют ассоциативные связи с полиморфными вариантами генов системы цитохрома Р450 и белком-переносчиком ABCB1, участвующими в комплексном метаболизме и транспорте тамоксифена, и поэтому могут использоваться врачами — акушерами-гинекологами в качестве омиксных биомаркеров для оценки риска развития эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций при диспансерном наблюдении.

Построение математических моделей, учитывающих клинические и генетические факторы, для поиска предикторов развития таких эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций, как локальные гинекологические симптомы (гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения, полип эндометрия), а также системные (приливы, астения, боли в костях и диспепсия), может служить основой для создания системы поддержки принятия решений врачей — акушеров-гинекологов для раннего выявления гиперпластических процессов эндометрия и своевременного направления к врачу-онкологу для коррекции эндокринотерапии.

Установлена взаимосвязь между возникновением эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена и низкой приверженностью к терапии. Прогнозирование риска развития описанных в работе нежелательных лекарственных реакций и их клинико-диагностический мониторинг с использованием фармакогенетического тестирования позволят улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории пациенток.

Полученные результаты дают возможность обосновать необходимость усиления клинико-диагностического мониторинга из-за значительной распространенности эстрогензависимых гинекологических симптомов и системных нежелательных лекарственных реакций у женщин, принимающих тамоксифен. Фармакогенетические биомаркеры, а также прогностические модели, учитывающие клинические и генетические детерминанты, сопровождающие таких пациенток, послужат базой для совершенствования диспансерного наблюдения врачом — акушером-гинекологом пациенток, находящихся на эндокринотерапии. Предложенная схема диспансерного наблюдения позволит улучшить приверженность к терапии тамоксифеном и повысить качество оказания акушерско-гинекологической помощи.

Методология и методы исследования

Методологической базой исследований послужило комплексное применение различных методов и методик исследования:

1. Генотипирование по полиморфным маркерам генов (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией), кодирующих синтез изоферментов системы биотрансформации цитохрома Р-450 и гена *ABCB1*, кодирующего синтез гликопroteина Р, для выявления фармакогеномных биомаркеров, которые измеряются методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-TimePCR);

2. Социологическое исследование, проведенное с помощью анкетирования, для оценки нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном (личное собеседование с заполнением опросного листа при проведении фармакогенетического тестирования; анкетирование через 5 лет наблюдения).

3. Статистический метод. При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0 (США). Расчет объема выборки производился по методу К.А. Отдельновой (исследование средней точности при статистической мощности 80%). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова– Смирнова с поправкой Лиллифорса. При нормальном распределении данных количественный показатель представлялся в виде средней арифметический (M), со стандартным отклонением ($\pm SD$) и 95% доверительным интервалом (ДИ), а при ненормальном распределении – в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75% Q). Межгрупповые различия оценивались при нормальном распределении при помощи t-критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении – с помощью U-критерия Манна– Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением χ^2 Пирсона либо точного теста Фишера. При парных сравнениях трех и более групп между собой применялась поправка на множественность сравнений Бонферрони. Номинальный показатель

представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах.

Для формирования математических прогностических моделей использовался метод построения логистической функции с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов и проведением, при необходимости, дополнительного построения ROC кривых с последующим ROC-анализом. Достоверными считали различия при $p < 0,05$; при $p \geq 0,05$ различия считали маловероятными и статистически недостоверными.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Высокая частота встречаемости у пациенток, принимающих тамоксиfen, гиперплазии эндометрия в сочетании с аномальными маточными кровотечениями и полипами эндометрия с учетом факторов риска ее развития требует регулярного мониторинга со стороны врача — акушера-гинеколога.
2. Эстрогензависимые нежелательные лекарственные реакции у пациенток, принимающих тамоксиfen, имеют ассоциативные связи с генетическими полиморфизмами системы цитохрома Р-450 и белком-переносчиком ABCB1. В роли предикторов нежелательных лекарственных реакций могут выступать как генетические, так и негенетические детерминанты, доказанные построением высокоэффективных прогностических моделей (>75%), что позволяет имплементировать фармакогенетическое тестирование в практику ведения таких пациенток врачом — акушером-гинекологом.
3. Для повышения приверженности к терапии тамоксиfenом необходимо усовершенствование схемы диспансерного наблюдения акушером-гинекологом данной группы пациенток, так как низкая приверженность к терапии тамоксиfenом обусловлена неудовлетворительной переносимостью препарата, в том числе из-за возникновения эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций.

Соответствие диссертации заявленным специальностям

Содержание настоящей диссертационной работы соответствует формуле специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), согласно областям исследования, в частности направлениям 10, 16, 18 и 20, а также формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и областям исследования, утвержденным в паспорте специальности, в частности направлениям 3, 4, 5 и 8.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе научной работы результатов обеспечена использованием в работе рекомендованных методов общеклинической, фармакоэпидемиологической и фармакогенетической оценки, адекватных цели и задачам методов сбора материала, репрезентативным количеством единиц наблюдения, использованием современных статистических инструментов для анализа и интерпретации полученных данных.

Результаты диссертационного исследования были представлены на конференциях: VII Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (17 февраля 2023г.); Конференция молодых ученых «Безопасность медицинской помощи» (19 мая 2023г.); Научно-практическая конференция «Сложный пациент в акушерстве и гинекологии» (18 ноября 2023г.); Научно-практическая конференция Стратегическая инициатива РМАНПО МЗ РФ «Междисциплинарные проблемы гинекологической практики» (18 марта 2024г.). Апробация диссертационной работы состоялась 15 февраля 2024г. на совместном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала и кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО (Протокол № 2 от 15.02.2024г.)

Этические аспекты. Легитимность исследования подтверждена решением Этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №1 от 17.01.2017 г.; протокол №2 от 21.12.2023 г.; протокол №1 от 16.01.2024 г.)

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии и кафедре клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, а также на кафедре терапии ФГБОУ ВО Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России в образовательной программе «Онконастороженность в практике врача-терапевта и общей практики» в рамках курсов подготовки ординаторов и дополнительного профессионального образования по специальностям «Клиническая фармакология», «Акушерство и гинекология», «Терапия» и «Общая врачебная практика» (акт внедрения от 20.01.2024).

Результаты исследования используются в клинической практике гинекологического отделения Городской клинической больницы №52 Департамента здравоохранения г. Москвы (акт внедрения от 29.01.2024).

Личный вклад соискателя

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме исследования, разработка базы данных и набор материала, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии на всех этапах проведения исследования и анализе его результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ: из них 7 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, в т.ч. 5 – входящих в международные базы данных и системы цитирования, из них в Scopus - 4, Web of Science – 1.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и библиографического списка использованной литературы, включающего 135 источников - 26 отечественных и 109 зарубежных авторов. Материалы диссертации изложены на 138 страницах текста, иллюстрированы 24 рисунками и 21 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава представляет с собой литературный обзор отечественных и зарубежных научных источников по теме диссертационного исследования, в котором дана оценка медицинской проблемы эндокринотерапии тамоксифеном пациенток с раком молочной железы (РМЖ), освещены ассоциации между носительством полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1* и развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), включая гиперпластические процессы эндометрия и приливы при эндокринотерапии тамоксифеном (ТАМ).

Вторая глава диссертации содержит материалы и методы, используемые для выполнения диссертационной работы.

Клиническая часть работы проводилась на кафедрах ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) Минздрава России: акушерства и гинекологии (зав. кафедрой - д.м.н., профессор Подзолкова Н.М.) и клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала (зав. кафедрой - д.м.н., профессор, академик РАН Сычев Д.А.)

Фармакогенетическая часть работы (генотипирование пациенток по полиморфным вариантам генов) проводилась на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины - д.м.н., доцент Мирзаев К.Б., исполнитель - Созаева Ж.А.). Забор генетического материала: буккальный соскоб (двукратно), моча (однократно), - осуществлялся на базе Клиники имени профессора Ю.Н. Касаткина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (гл. врач - д.м.н., доцент Мищенко А.В.).

Финансирование (определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени): работа выполнена в рамках госзадания ЕГИСУ НИОКТР № 121110800062-6 «Новые фармакогенетические биомаркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально значимых заболеваний».

Набор материала для исследования проводился в период 2017 - 2022 гг.

Критерии включения: гистологически подтвержденный диагноз рака молочной железы, положительный по экспрессии рецепторов к эстрогенам (C50.4 по МКБ-10); прием ТАМ в дозе 20 мг/сут; диагноз установлен не ранее 2007 года; получение информированного добровольного согласия на участие в исследовании; дополнительно для ретроспективной части исследования: диспансерное наблюдение у онколога г. Москвы.

Критерии невключения: тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; любые формы нарушения сознания;

наличие беременности и периода лактации; отказ от подписания информированного добровольного согласия или отказ от продолжения участия в исследовании, оформленные в письменной форме.

Общая характеристика исследования

Исследование, дизайн которого представлен на рисунке 1, состоит из ретроспективной и проспективной частей. Первоначально было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование с оценкой распространённости и факторов риска развития гиперпластических процессов эндометрия (ГЭ) при приеме ТАМ, проводившееся в онкологических диспансерах г. Москвы (форма медицинской организации, предшествовавшая ЦАОП – центрам амбулаторной онкологической помощи в г. Москве).

Проспективное клинико-фармакогенетическое исследование состояло из двух этапов. Первым этапом было наблюдательное нерандомизированное фармакогенетическое исследование по типу одномоментного/поперечного, включающее оценку распространённости НЛР при приеме ТАМ, фармакогенетическое тестирование и прогнозирование риска развития эстрогензависимых НЛР при приеме ТАМ.

Вторым этапом было социологическое исследование приверженности к терапии ТАМ через 5 лет наблюдения, проведенное с помощью анкетирования.

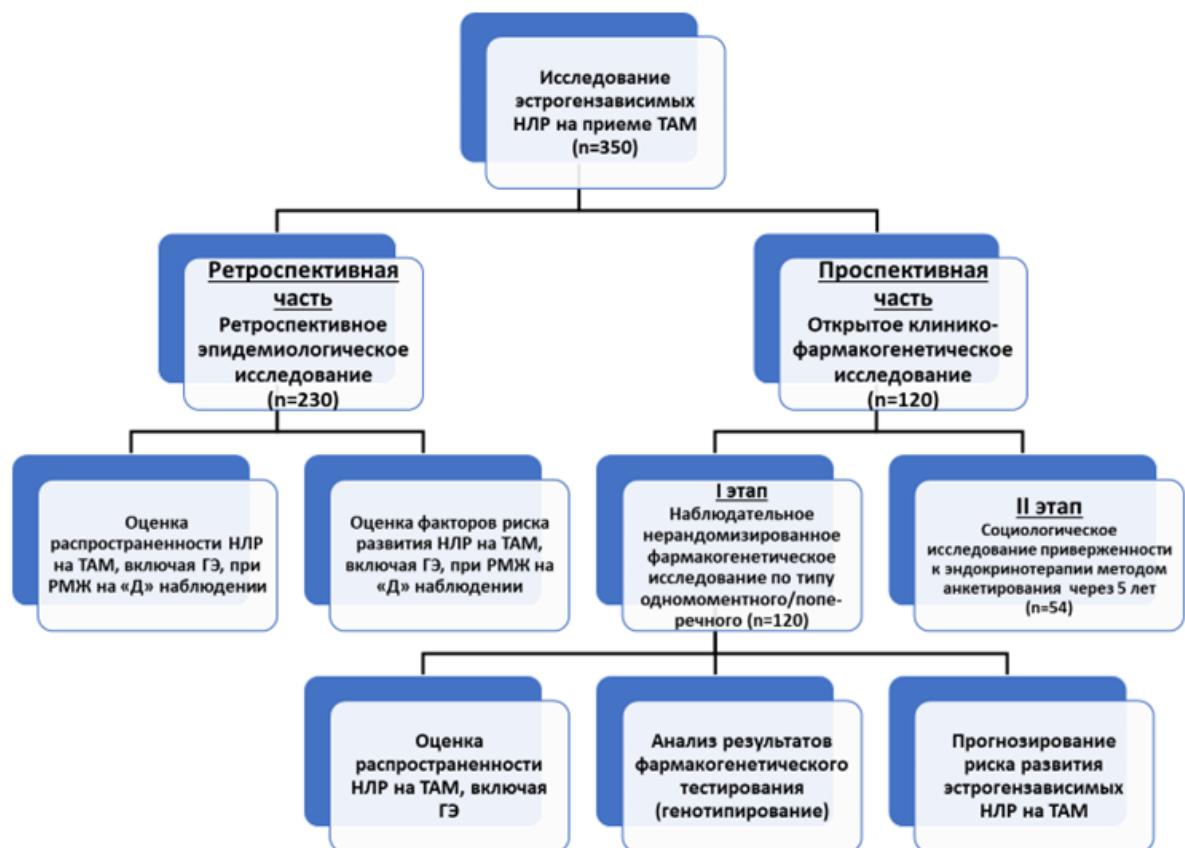


Рисунок 1 - Схема дизайна диссертационного исследования.

Третья глава диссертации описывает полученные результаты и их обсуждение и структурируется, согласно дизайну исследования.

В параграфе 3.1 диссертации описаны результаты ретроспективного популяционного исследования, целью которого было провести оценку клинических факторов, которые могут повлиять на риск развития гиперпластических процессов эндометрия (ГЭ) при приеме ТАМ. Были проанализированы амбулаторные карты 230 пациенток, состоящих на учете в районных онкологических диспансерах г. Москвы на 2017 год с диагнозом РМЖ, у которых оценивались такие факторы риска, как средний возраст, менопаузальный статус, индекс массы тела (ИМТ) и длительность терапии ТАМ.

Из 230 пациенток с РМЖ ТАМ был назначен 120 женщинам (52,17%), ингибиторы ароматазы – 99 женщинам (43,0%), данные о варианте гормонотерапии отсутствовали у 11 женщин (4,78%).

Все пациентки, принимающие ТАМ, были разделены на 2 группы: 1) женщины, у которых на фоне приема препарата были выявлены ГЭ (исследуемая группа, n=30), и 2) женщины без ГЭ (группа сравнения, n=90). Для выявления факторов риска развития ГЭ при приеме ТАМ будет дана сравнительная характеристика каждой из этих двух групп.

Средний возраст, менопаузальный статус, ИМТ, длительность приема ТАМ – основные факторы, которые были оценены в исследуемых подгруппах. Сводные сравнительные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия, которые были оценены в исследуемых группах

| Фактор риска | Исследуемая группа (n=30) | Группа сравнения (n=90) | p |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| Средний возраст | 70,97±13,89 лет | 58,98±13,75 лет | 0,017 |
| Длительность приема ТАМ | 38,50±16,29 мес | 29,28±17,11 мес | 0,028 |
| % женщин в постменопаузе | 63,33% | 41,11% | 0,035 |
| ИМТ | 26,54±5,64 кг/м ² | 24,52±4,27 кг/м ² | 0,023 |

По результатам проведенного ретроспективного популяционного когортного исследования обнаружено, что средний возраст пациенток, принимающих ТАМ и имеющих ГЭ, на 11,99 лет больше, чем у пациенток, не имеющих ГЭ на фоне приема ТАМ (p=0,017). При этом, на момент исследования среди пациенток с РМЖ, принимающих ТАМ, чаще встречались пациентки с ГЭ, чем без ГЭ, находящиеся в постменопаузе (63,33% vs 41,11% соответственно, p=0,035). Также более высокая распространенность ГЭ обнаружена у пациенток с большими значениями ИМТ (суммы избыточной массы тела и ожирения) - 53,34% против 42,22%, средний индекс массы тела у пациенток с ГЭ был выше, чем у пациенток без ГЭ (p=0,023). Что касается длительности приема ТАМ, то она была также выше у пациенток с ГЭ (p=0,028). При этом, у 40% пациенток из группы с ГЭ с момента постановки диагноза и начала терапии ТАМ до выявления патологии эндометрия на УЗИ прошло не более 2-х лет. Следует отметить, полученные нами результаты полностью согласуются с данными научной мировой литературы (Wise M.R., 2016; Lee M., 2020).

В параграфе 3.2 диссертации описаны результаты I этапа проспективного фармакогенетического исследования. Произведена оценка взаимосвязей носительства полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты системы

цитохрома Р-450 и белки-транспортеры лекарственных средств, с развитием эстрогензависимых НЛР ТАМ.

На I этапе проспективного исследования 120 женщин с люминальным РМЖ I-III стадией, принимающие ТАМ в адьювантном режиме, были исследованы на наличие полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C*, *CYP3A*: *CYP2D6*4*, *CYP3A5*3*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, а также полиморфного маркера гена *ABCB1* (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина-Р. В качестве источников медицинской информации использовались данные анамнеза и выписки из историй болезни, на основании которых заполнялись сводные таблицы.

Средний возраст пациенток в исследуемой группе составил $46,9 \pm 7,9$ лет; средний индекс массы тела (ИМТ) – 24 кг/м², треть пациенток отметили набор массы тела при приеме ТАМ - 29,2% (n=35); в постменопаузе находились 46,7% пациенток (n=56); медианное значение М-эхо – 4,7 мм; гиперплазия эндометрия отмечена у каждой пятой пациентки (n=24); полип эндометрия – у каждой десятой пациентки (n=13); жалобы на аномальные маточные кровотечения предъявляли 12,5% пациенток (n=15); медиана длительности приема ТАМ – 379,5 дней.

Все НЛР при приеме ТАМ были разделены на локальные (гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения) и системные (приливы, боли в костях, астения, диспепсия). Жалобы только на один вид НЛР предъявляли лишь 5% пациенток (n=6), остальные пациентки имели жалобы на сочетание двух и более НЛР.

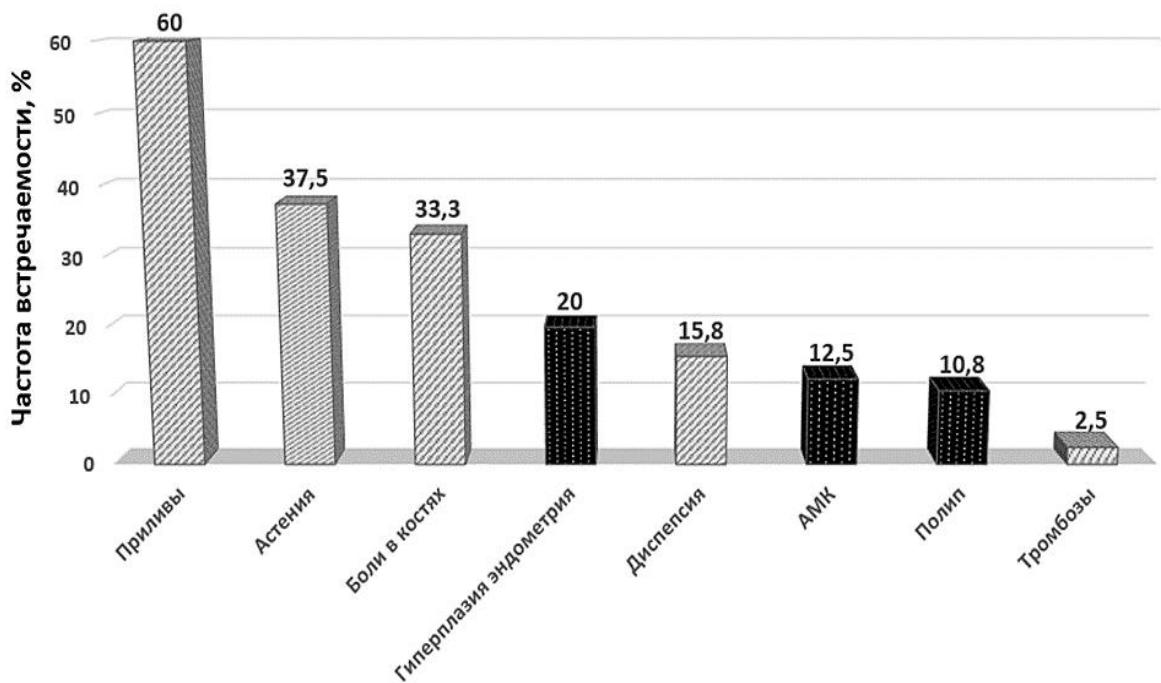


Рисунок 2 - Частота встречаемости системных и локальных НЛР на фоне приема ТАМ, %

Примечание: более темным цветом отмечены локальные гинекологические симптомы.

Согласно данным, приведенным на рисунке 2, среди системных НЛР ТАМ преобладают приливы (60%), а сумма всех обнаруженных локальных гинекологических симптомов составляет 43,3%, что на наш взгляд, требует

обращения к врачу — акушеру-гинекологу для регулярного гинекологического осмотра с целью профилактики и своевременного лечения гинекологической патологии.

Полученные нами статистические данные по распространенности нежелательных лекарственных реакций на фоне приема ТАМ не отличаются от общемировых трендов и соответствуют данным современной научной литературы (Suzanne D Conzen, 2019; Kedar RP, 1994; Goetz MP, 2005).

Далее проводилось сравнение полученных генетических данных в группах, в зависимости от наличия или отсутствия той или иной нежелательной лекарственной реакции. Проверка соответствия распространенности изучаемых генотипов уравнению Харди-Вайнберга показала наличие достоверных различий при расчете χ^2 для генотипов *CYP2D6*4* и *CYP3A5*3*, что требует проведения исследований в группе большей численности для возможности экстраполирования полученных данных на всю популяцию пациенток с РМЖ.

В подгруппе пациенток с **гиперплазией эндометрия** (ГЭ) значимо чаще встречался генотип ТТ полиморфного варианта *ABCB1* (C3435T) ($p=0,028$), эти пациентки чаще рожали ($p=0,019$), страдали от приливов (79,2% и 55,2% ($p=0,037$) и аномальных маточных кровотечений (АМК) (52,4 и 2,1%, соответственно, $p=0,011$), а также от астении (62,5% и 31,3%, соответственно, $p=0,008$), чем подгруппа пациенток без гиперплазии эндометрия.

Подгруппа пациенток с **полипом эндометрия** (ПЭ) по возрасту была моложе ($p=0,035$), при этом имела большее снижение массы тела при приеме ТАМ ($p<0,001$), чем подгруппа без ПЭ. Достоверных связей с генетическими данными получено не было.

Возникновение **аномальных маточных кровотечений** (АМК) ассоциировалось с носительством генотипа ТТ полиморфного варианта *ABCB1* (C3435T) ($p=0,044$), выявлялась тенденция к достоверности связи ($p=0,05$) у носителей генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6*4*. В этой подгруппе пациенток ожидали чаще выявлялась гиперплазия эндометрия (86,7% и 10,5%, соответственно, $p <0,001$), они чаще страдали от приливов (53,3% и 18,1%, соответственно, $p=0,005$) и астении (66,7% и 33,3%, соответственно, $p=0,021$), чем пациентки без АМК.

В подгруппе пациенток с **приливами** реже встречался генотип ТС полиморфного варианта *ABCB1* 3435 ($p <0,001$), GA полиморфного варианта *CYP2D6*4* 1846 ($p<0,001$) и генотип GG полиморфного варианта *CYP3A5*3* 6986 ($p=0,048$), однако у них чаще обнаруживался генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6*4* 1846 ($p <0,001$). При этом эти пациентки больше набирали вес ($p=0,05$), у них чаще встречалась гиперплазия эндометрия ($p=0,037$) и реже лучевая терапия в анамнезе ($p=0,021$), у этих пациенток статистически значимо чаще выявляли больший размер опухоли при анализе Т₃ ($p=0,048$).

В подгруппе пациенток с **астенией** чаще встречался генотип AA полиморфного варианта *CYP2C9*3* 1075 ($p=0,03$). Кроме того, в данной подгруппе отмечено меньше количество выкидышей в анамнезе ($p=0,019$), но чаще - гиперплазия эндометрия ($p=0,008$) и АМК ($p=0,021$), при этом они чаще страдали от приливов ($p=0,028$) и болей в костях ($p <0,001$). Важный фактором явилось обнаружение тенденции к более частому возникновению тромбозов в подгруппе пациенток с астенией ($p=0,051$).

Подгруппа пациенток с **болями в костях** (у всех пациенток с жалобами на боли в костях был исключен метастатический процесс) была старше по возрасту ($p=0,021$), у них чаще встречался генотип СТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 ($p=0,033$), генотипы GG полиморфного варианта *CYP2D6*4* 1846 ($p=0,002$) и AA полиморфного варианта *CYP2C9*3* 1075 ($p=0,008$), а также генотипы AA и AG полиморфного варианта *CYP3A5*3* 6986 ($p=0,031$ и $p=0,048$, соответственно), но реже - GG того же полиморфного варианта ($p=0,02$). При этом в данной подгруппе пациентки чаще и больше набирали вес ($p=0,007$ и $p=0,028$, соответственно), у них было большее количество беременностей ($p=0,032$) и абортов ($p=0,026$) в анамнезе, они чаще находились в постменопаузе на момент исследования ($p=0,038$), чаще страдали приливами ($p=0,018$), диспепсией ($p<0,001$) и астенией ($p<0,001$).

В подгруппе пациенток с **диспепсией** значимо чаще встречался генотип TT полиморфного варианта *ABCB1* 3435 ($p=0,013$), реже генотип СТ того же полиморфного варианта ($p=0,023$) и генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6*4* 1846 ($p=0,006$), они значимо больше набирали вес ($p=0,001$), значимо чаще страдали от приливов ($p=0,036$) и болей в костях ($p=0,001$).

Таким образом, при изучении НЛР у пациенток с РМЖ, принимающих ТАМ, как локальных (гиперплазия эндометрия, АМК), так и широко распространенных системных (приливы, боли в костях, астения и диспепсия) нами обнаружены достоверные ассоциативные связи не только с полиморфными вариантами генов системы цитохрома Р-450 и белком-переносчиком *ABCB1*, но и с клинико-анамнестическими параметрами.

В параграфе 3.3 диссертации описаны наиболее важные результаты I этапа проспективного исследования, а именно, построение 5 логистических функций, позволивших разработать прогностические модели для определения эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций у пациенток, находящихся на эндокринотерапии ТАМ.

Нами были разработаны прогностические модели для определения вероятности развития эстроген зависимых НЛР, включая локальные и системные. Наблюдаемая зависимость описывается единым уравнением для всех пяти логистических функций:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} \times 100\%$$

Различия зависят от переменной z, которая для каждой функции вычисляется по отдельной формуле. Так, для **комбинированной конечной точки локальных гинекологических симптомов (полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, АМК)** логистическая функция включала 9 предикторов, а z представляла формулу:

$$\begin{aligned} z = & -1,67 + 1,08 \times X_{\text{Снижение массы}} - 0,69 \times X_{\text{Менопауза}} - 0,035 \times X_{\text{Возраст}} \\ & + 1,33 \times X_{\text{Астения}} + 1,08 \times X_{\text{Кол-во родов}} \\ & + 0,374 \times X_{\text{Кол-во беременностей}} + 0,614 \times X_{\text{ABCB1}_{\text{TT}}} \\ & + 1,61 \times X_{\text{CYP2D6*4}_{\text{GG}}} + 0,66 \times X_{\text{CYP3A5*3}_{\text{GG}}} \end{aligned}$$

Поэтому, такие факторы, как снижение массы тела, наличие астении, увеличение количества родов, наличие генотипа TT полиморфного варианта *ABCB1* 3435, наличие генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6*4*, наличие генотипа GG полиморфного варианта *CYP3A5*3* имеют прямую связь с вероятностью развития комбинированной конечной точки локальных НЛР. В то

время как наличие менопаузы, увеличение количества беременностей и увеличение возраста уменьшают вероятность ее развития.

Для приливов (7 предикторов) z описывается формулой, согласно которой такие факторы, как астения, гиперплазия эндометрия, носительство генотипа GA полиморфного варианта *CYP3A5*3*, а также генотипов TT и CC полиморфного варианта *ABCB1* 3435 способствуют вероятности их возникновения, в то время как наличие в анамнезе лучевой терапии и более развитое распространение опухоли (T) по классификации TNM, наоборот, препятствуют их появлению :

$$z = 1,45 - 1,58 \times X_{\text{луч тер}} + 0,66 \times X_{\text{астения}} + 1,76 \times X_{\text{гиперэнд}} \\ + 1,87 \times X_{AG_{CYP3A5*3}} + 1,46 \times X_{TT_{ABCB1}} + 2,04 \times X_{CC_{ABCB1}} \\ - 0,78 \times X_T$$

Для астении (7 предикторов) z описывается формулой, согласно которой такие факторы, как боли в костях, носительство генотипа GA полиморфного варианта *CYP2C19*2*, результат М-эхоБолее 12 мм, количество родов в анамнезе провоцируют ее возникновение, в то время как обнаружение гена *BRCA2*, большее количество беременностей в анамнезе и генотип CC полиморфного варианта *CYP2C9*2*, наоборот, препятствуют ее проявлению:

$$z = -1,76 + 2,37 \times X_{\text{боли в костях}} + 1,16 \times X_{GA_{CYP2C19*2}} - 1,62 \times X_{BRCA2} \\ + 0,185 \times X_{M-\text{эхоБолее 12 мм}} + 0,58 \times X_{\text{роды}} - 0,36 \times X_{\text{беремен}} \\ - 1,1 \times X_{CC_{CYP2C9*2}}$$

Для болей в костях (7 предикторов) z описывается формулой, в которой такие факторы, как диспепсия, астения, постменопауза, увеличение количества абортов и выкидышей в анамнезе, а также повышение ИМТ и носительство генотипа CT полиморфного варианта *ABCB1* 3435 будут способствовать вероятности их появления, в то время как лучевая терапия, наоборот, будет препятствовать их возникновению.

$$z = -5,38 + 1,67 \times X_{\text{диспепсия}} - 0,72 \times X_{\text{луч тер}} + 1,71 \times X_{\text{постменопауза}} \\ + 0,55 \times X_{\text{аборт}} + 0,97 \times X_{\text{выкидыши}} + 0,12 \times X_{\text{ИМТ}} \\ + 1,23 \times X_{CT_{ABCB1}}$$

Для диспепсии (9 предикторов) z описывается формулой, в соответствии с которой такие факторы, как носительство генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6*4* и генотипа CT полиморфного варианта *CYP2C9*2*, химиотерапия в анамнезе, боли в костях, снижение массы тела, и более старший возраст, вероятно будут ее провоцировать, в то время как количество абортов в анамнезе, носительство генотипов GG и AG полиморфного варианта *CYP3A5*3*, будут тормозить ее появление.

$$z = -17,75 + 3,51 \times X_{GG_{CYP2D6*4}} + 3,49 \times X_{\text{химиотерапия}} + 2,81 \times X_{\text{боли в костях}} \\ - 3,39 \times X_{\text{аборт}} + 5,41 \times X_{\text{снижение массы}} - 3,46 \times X_{GG_{CYP3A5*3}} \\ - 2,11 \times X_{GA_{CYP3A5}} + 2,46 \times X_{CT_{CYP2C9*2}} + 0,24 \times X_{\text{возраст}}$$

Все пять прогностических моделей были высоко эффективными (>75%), статистически значимыми ($p < 0,001$) и подтверждались наглядными ROC-кривыми (рисунок 3) дополнительно проведенного ROC-анализа.

Таким образом, все факторы, увеличивающие вероятность развития изучаемых НЛР, являются доказанными предикторами развития эстрогензависимых НЛР, как локальных, так и системных.

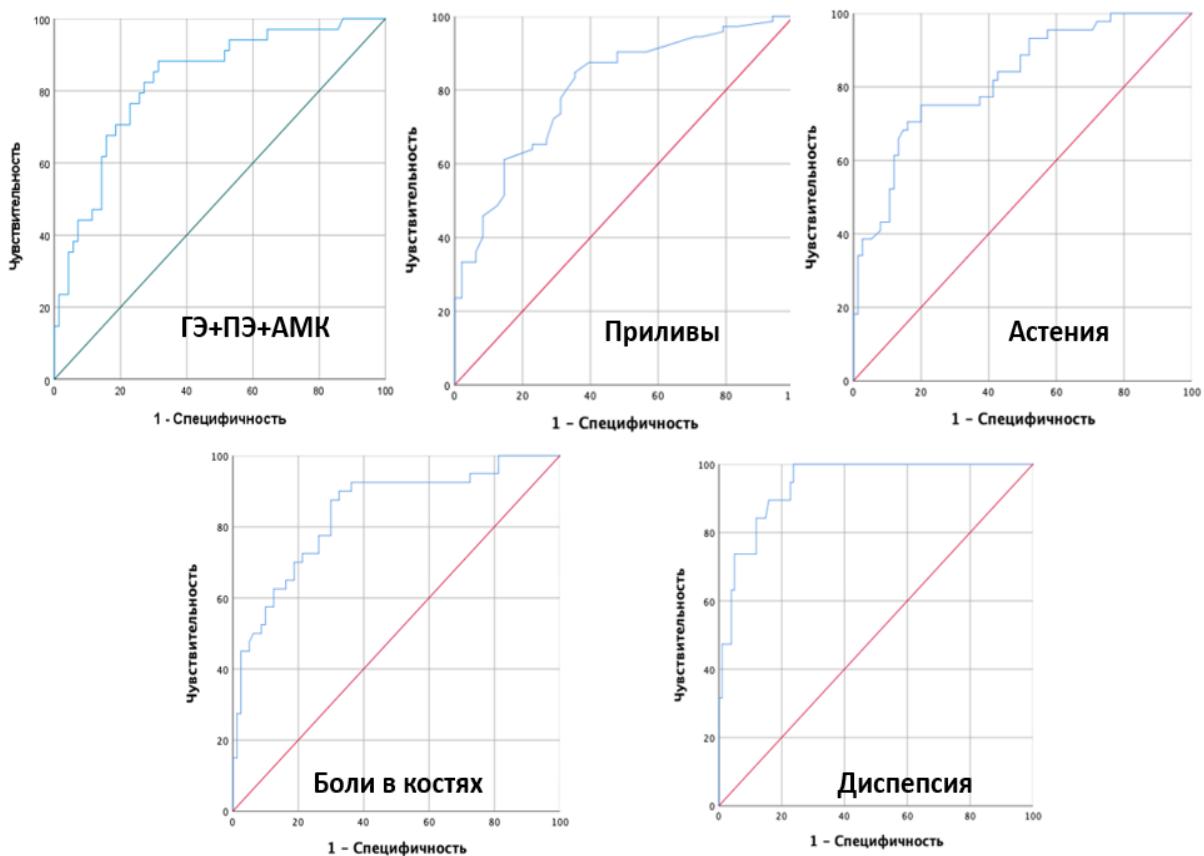


Рисунок 3 - ROC-кривые, характеризующие зависимость прогноза развития пяти эстрогензависимых НЛР от значения логистической функции Р.

В параграфе 3.4 диссертации описаны результаты II этапа – социологического исследования, в котором приняли участие 54 пациентки, ранее прошедшие фармакогенетическое тестирование на I этапе. Из-за малочисленности выборки для подсчета различий использовались дельта проценты ($\Delta\%$) в каждой группе сравнения с порогом различий в 5%. В проведенном ранее фармакогенетическом исследовании были получены достоверные ассоциации нежелательных лекарственных реакций с фармакогенетикой, что и использовалось нами при описании полученных данных социологического исследования.

Обнаружено, что через 5 лет наблюдения эффективность эндокринотерапии РМЖ составила 90,74%; среди опрошенных 59,26% продолжают, а 40,74% прекратили прием ТАМ, из которых 59,09% пациенток отказались от приема препарата из-за плохой переносимости. 57,4% пациенток регулярно наблюдались у акушера-гинеколога (≥ 1 посещений в год), обращались к гинекологу реже 1 раза в год 42,59% пациенток; при этом, чем выше была приверженность терапии ТАМ, тем выше регулярность наблюдения у акушера-гинеколога.

Распространенность всех нежелательных лекарственных реакций, за исключением гиперплазии эндометрия, была выше в группе пациенток, прекративших прием ТАМ (таблица 3). Возможно, это связано с тем, что, по данным литературы, распространность гиперплазии эндометрия возрастает по мере увеличения продолжительности приема ТАМ (Ивашина С.В. и др., 2022).

Таблица 3 - Сравнение распространенности НЛР при приеме ТАМ среди пациенток, которые продолжают прием ТАМ и пациенток, прекративших прием препарата.

| НЛР | Продолжают терапию ТАМ, n (%) | Стоп ТАМ терапия, n (%) | Δ% |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------|
| Гиперплазия эндометрия | 7 (21,88%) | 4 (18,18%) | 3,7 |
| Приливы | 21 (65,63 %) | 17 (77,27%) | -11,64 |
| Астения | 15 (46,88%) | 12 (54,55%) | -7,67 |
| Боли в костях | 15 (46,88%) | 12 (54,55%) | -7,67 |
| Диспепсия | 5 (15,63%) | 2 (22,22%) | -6,59 |
| Всего | 32 (100%) | 22 (100%) | 0 |

При этом, при сравнении подгрупп пациенток, которые отказались от приема ТАМ в связи с плохой переносимостью препарата, и в связи с переходом на терапию препаратами ингибиторов ароматазы (ИА), эстрогензависимые НЛР были более распространены в подгруппе самопроизвольного отказа от приема препарата.

Согласно полученным результатам во всех подгруппах пациенток выявлена тенденция возникновения более выраженных эстроген зависимых НЛР у носителей соответствующих полиморфных вариантов генов, выявленных на I этапе (таблица 4).

Таблица 4 - Сравнение частоты встречаемости взаимосвязей эстроген зависимых НЛР ТАМ с наличием полиморфных вариантов генов (согласно результатам I этапа) в трех группах пациенток

| | Продолжили прием ТАМ (n=32) | | Прекратили прием ТАМ в связи с переходом на ИА (n=9) | | Прекратили прием ТАМ в связи с плохой переносимостью (n=13) | |
|---------------|-----------------------------|--|--|--|---|--|
| | Всего пациенток, abc/% | Пациенток с ассоциированным полиморфизмом, abc/% | Всего пациенток, abc/% | Пациенток с ассоциированным полиморфизмом, abc/% | Всего пациенток, abc/% | Пациенток с ассоциированным полиморфным вариантом, abc/% |
| ГЭ | 7 / 21,88 | 4 / 12,5 | - | - | 4 / 30,77 | 1 / 7,69 |
| Приливы | 21 / 65,63 | 9 / 28,13 | 7 / 77,78 | 6 / 66,67 | 10 / 76,92 | 7 / 53,85 |
| Астения | 15 / 46,88 | 15 / 46,88 | 4 / 44,45 | 4 / 44,45 | 8 / 61,54 | 7 / 53,85 |
| Боли в костях | 15 / 46,88 | 8 / 25 | 5 / 55,56 | 4 / 44,45 | 7 / 53,85 | 4 / 30,77 |
| Диспепсия | 5 / 15,63 | 2 / 6,25 | 2 / 22,22 | 1 / 11,11 | 6 / 46,15 | 4 / 30,77 |

Причем системные (приливы, астения, боли в костях и диспепсия) НЛР, ассоциированные с различными генетическими полиморфными вариантами, преобладали у прекративших прием ТАМ из-за непереносимости препарата ($\Delta\%$: 25,72%, 6,97%, 6,97% и 24,52%, соответственно), по сравнению с продолжающими прием ТАМ. При этом локальные НЛР (гиперплазия эндометрия) преобладали в группе, продолжающих прием ТАМ ($\Delta\%$: 4,81%). В связи с малочисленностью выборки только в случае ГЭ полученные результаты не достигли порога различий в 5% (рисунок 4).

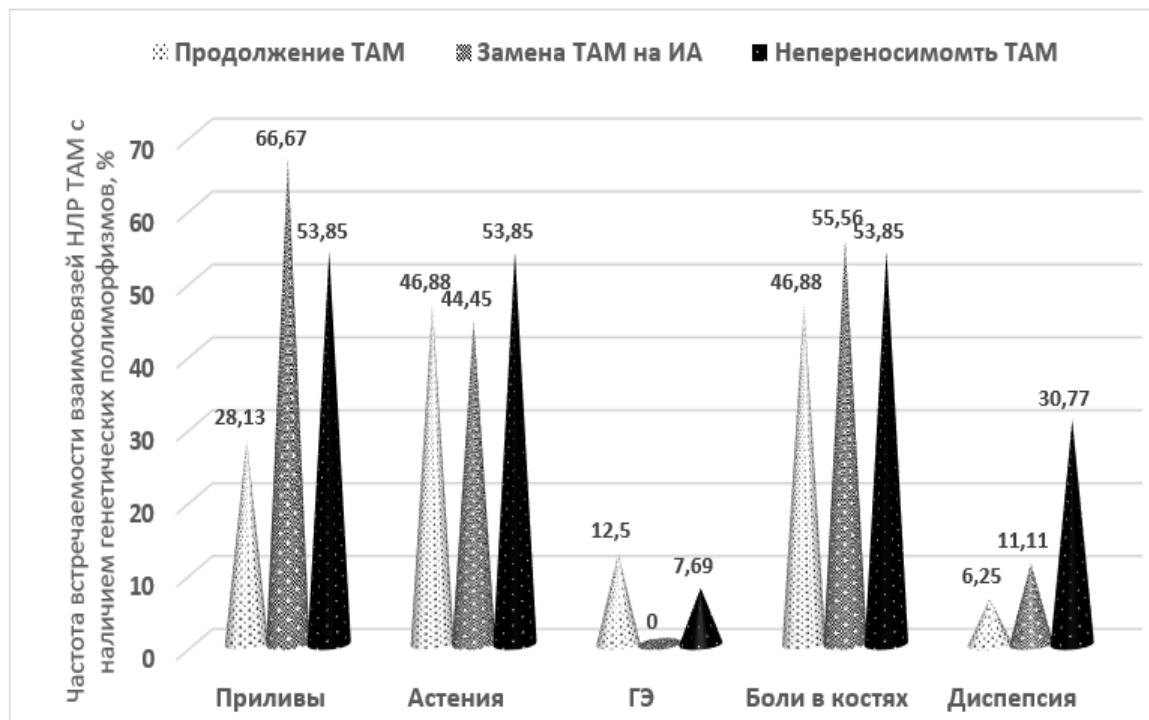


Рисунок 4 - Сравнение частоты встречаемости взаимосвязей НЛР ТАМ с наличием полиморфных вариантов генов в трех группах пациенток: 1) – продолжающих прием ТАМ, 2) – переведенных на прием ингибиторов ароматазы (ИА), и 3) – прекративших прием ТАМ из-за непереносимости. Примечание: на рисунке в ряду «Боли в костях» представлены взаимосвязи только с носительством одного полиморфного варианта, а именно, генотип AA CYP2C9*3 (максимально представленного в группе). ТАМ – тамокси芬; ИА – ингибиторы ароматазы.

За 5 лет наблюдения регулярно наблюдались у акушера-гинеколога (≥ 1 посещений в год) 57,4% пациенток ($n=31$), 42,59% ($n=23$) пациенток обращались к гинекологу реже 1 раза в год. Обращает на себя внимание различие между группами в регулярности наблюдения у акушера-гинеколога. Так, в группе пациенток, которые продолжают терапию ТАМ, регулярно наблюдались у врача — акушера-гинеколога 75% пациенток ($n=24$), а в группе пациенток, которые прекратили прием ТАМ лишь 31,82% ($n=7$). При этом в подгруппе пациенток, отказавшихся от приема ТАМ в связи с плохой переносимостью препарата ($n=13$), регулярность наблюдения была самая низкая - 7,69%.

Глава четвертая посвящена усовершенствованию схемы междисциплинарного взаимодействия при диспансерном наблюдении пациенток, принимающих тамоксиfen.

Точной приложения деятельности врача — акушера-гинеколога для пациенток с РМЖ согласно клинических рекомендаций 2021 г. является диспансерный этап наблюдения при проведении эндокринотерапии в адьювантном режиме, в процессе которой могут проявляться различные фармакодинамические эстрогензависимые НЛР, в частности на ТАМ, требующие профилактических мер, в первую очередь, в отношении гиперпластических процессов эндометрия, а во вторую, в отношении таких системных НЛР, как приливы, астения, боли в костях и диспепсия, значительно ухудшающих качество жизни женщин. Следует отметить, что по нашим данным эстрогензависимые НЛР ТАМ вносят серьезный вклад в приверженность к эндокринотерапии, значительно ее ухудшая, тем самым, не способствуя улучшению эффективности проводимого лечения РМЖ.

На основании полученных результатов всех частей и этапов проведенного исследования нами разработана усовершенствованная схема междисциплинарного взаимодействия при диспансерном наблюдении пациенток, принимающих тамоксиfen, в которой предлагается дифференцированный подход в зависимости от наличия факторов риска гиперплазии эндометрия и переносимости препарата (рисунок 5). Усовершенствование схемы диспансерного наблюдения пациенток, принимающих ТАМ заключается в увеличении частоты осмотров врачом — акушером-гинекологом до 1 раза в 6 месяцев при обнаружении гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с наличием факторов риска гиперплазии эндометрия, мониторинге эстрогензависимых НЛР и использовании фармакогенетического тестирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных нами данных о значительной распространенности эстроген зависимых НЛР (локальных и системных) у пациенток, принимающих ТАМ, их ассоциаций с полиморфными вариантами генов цитохромной системы Р-450 и белка-переносчика ABCB1, а также прогностических моделей локальных гинекологических симптомов и системных НЛР, предложена усовершенствованная схема диспансерного наблюдения данной категории пациенток на основе междисциплинарного подхода, что позволит улучшить приверженность к терапии ТАМ и повысит качество оказания акушерско-гинекологической помощи данной категории пациенток.

Кроме того, ввиду высокой онкологической настороженности у таких женщин и в то же время частых диагностических ошибок при проведении трансвагинального УЗИ необходима выработка дополнительных научно обоснованных критериев для проведения им оперативного лечения. А внедрение фармакогенетического тестирования и прогнозирования эстроген зависимых НЛР у пациенток с РМЖ, проходящих эндокринотерапию тамоксифеном, поможет расширить наши знания для разработки более эффективных и оптимальных методов противорецидивного лечения пациенток с раком молочной железы.

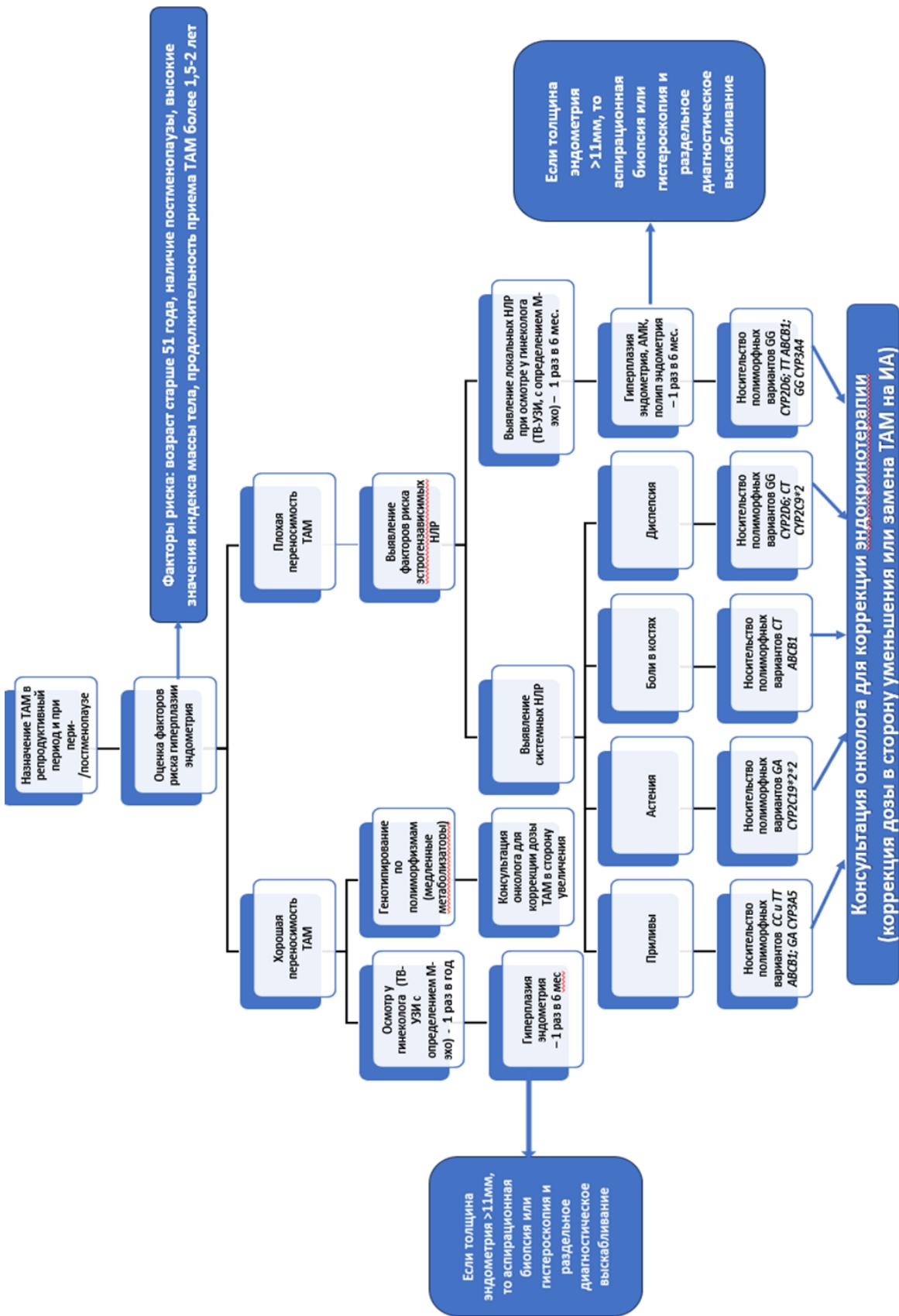


Рисунок 5 – Схема междисциплинарного взаимодействия при диспансерном наблюдении пациенток, принимающих тамоксифен.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости гиперплазии эндометрия у пациенток, принимающих тамоксиfen, составляет 20-25%, а в комплексе с такими гинекологическими симптомами, как аномальные маточные кровотечения и полипы эндометрия, увеличивается до 43,3%. Показана высокая частота встречаемости системных нежелательных лекарственных реакций: приливы (60%), астении (37,5%), боли в костях (33,3%) и диспепсия (15,8%). Определена структура эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, состоящая из локальных гинекологических симптомов (гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения) и системных симптомов (приливы, астении, боли в костях, диспепсия). Доказано, что вероятность развития гиперпластических процессов эндометрия при приеме тамоксифена повышается при наличии таких факторов риска, как увеличение возраста пациенток ($p=0,017$), индекса массы тела ($p=0,023$), длительности приема тамоксифена ($p=0,028$), а также у пациенток, находящихся в постменопаузе ($p=0,035$).

2. Выявлены достоверные ассоциативные связи между развитием эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций и носительством полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1*:

- гиперплазия эндометрия чаще встречалась при генотипе ТТ *ABCB1* (C3435T) ($p=0,028$);
- аномальные маточные кровотечения чаще встречались при генотипе ТТ *ABCB1* (C3435T) ($p=0,044$);
- приливы чаще встречались при генотипе GG *CYP2D6*4* (G1846A) ($p <0,001$);
- астения чаще встречалась при генотипе AA *CYP2C9*3* (A1075C) ($p=0,03$);
- боли в костях чаще встречались при генотипах СТ *ABCB1* (C3435T) ($p=0,033$), GG *CYP2D6*4* (G1846A) ($p=0,002$), AA *CYP2C9*3* (A1075C) ($p=0,008$), а также при генотипах AA и AG ($p=0,031$ и $p=0,048$, соответственно);
- диспепсия чаще встречалась при генотипе ТТ *ABCB1* (C3435T) ($p=0,013$).

3. В соответствии с полученными эффективными (>75%) прогностическими моделями, доказано ($p <0,001$), что предикторами развития:

- локальных гинекологических симптомов (гиперплазии эндометрия, полипа эндометрия, аномальных маточных кровотечений) являются снижение массы тела, наличие астении, увеличение количества родов, наличие генотипов ТТ *ABCB1* (C3435T), GG *CYP2D6*4* (G1846A) и GG *CYP3A5*3* (A6986G);
- приливов - астения, гиперплазия эндометрия, генотипы GA *CYP3A5*3* (A6986G), TT и CC *ABCB1* (C3435T);
- астении - боли в костях, генотип GA *CYP2C19*2* (G681A), большая величина М-эхо, увеличение количества родов в анамнезе;
- болей в костях - диспепсия, астения, постменопауза, увеличение количества абортов и выкидышей в анамнезе, а также повышение индекса массы тела и генотип СТ *ABCB1* (C3435T);
- диспепсии – генотипы GG *CYP2D6*4* (G1846A) и СТ *CYP2C9*2* (C430T), химиотерапия в анамнезе, боли в костях, снижение массы тела и увеличение возраста.

4. Установлено, что через 5 лет наблюдения приверженность к терапии тамоксифеном составляет 59,26%. Из 40,74% прекративших терапию большинство пациенток (59,09%) отказались от приема препарата из-за плохой переносимости. Регулярно наблюдались у акушера-гинеколога 57,4% пациенток, 42,59% пациенток обращались к гинекологу реже 1 раза в год. Выявлена прямая связь между регулярностью наблюдения у врача — акушера-гинеколога и приверженностью к терапии тамоксифеном.

5. В результате диссертационного исследования доказана необходимость совершенствования схемы диспансерного наблюдения пациенток, принимающих тамоксиfen, путем увеличения частоты осмотров врачом — акушером-гинекологом при наличии факторов риска гиперплазии эндометрия, мониторинга эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций и использования фармакогенетического тестирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам, осуществляющим диспансерное наблюдение пациенток, принимающих тамоксиfen, рекомендовано:

1. Использовать комплексный подход к диагностике риска развития таких эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена, как гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения, приливы, астении, боли в костях и диспепсия, для проведения общих и специфических мер их профилактики.
2. Оценивать факторы риска развития гиперплазии эндометрия (возраст старше 51 года, наличие постменопаузы, высокие значения индекса массы тела, продолжительность приема препарата более 1,5-2 лет) всем пациенткам, принимающим тамоксиfen, вне зависимости от характера переносимости препарата.
3. Проводить тщательный ультразвуковой мониторинг за состоянием эндометрия с частотой не реже 1 раза в 6 месяцев пациенткам из групп повышенного риска эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций, а при увеличении толщины М-эхо более 11 мм дополнительно использовать гистероскопию и биопсию эндометрия (помимо регулярного наблюдения акушерами-гинекологами не менее 1 раза в год, согласно Клиническим рекомендациям «Рак молочной железы»).
4. Проводить определение генотипов ТТ полиморфных вариантов *ABCB1* (C3435T), GG полиморфного варианта *CYP2D6*4* (G1846A) и *CYP3A5*3* (A6986G) с целью определения риска развития локальных гинекологических симптомов, таких как гиперплазия эндометрия, полип эндометрия и аномальные маточные кровотечения, пациенткам, принимающим тамоксиfen.
5. Проводить определение генотипов: при приливах - СС и ТТ *ABCB1* (C3435T), GA *CYP3A5*3* (A6986G); при астении - GA *CYP2C19*2* (G681A); при болях в костях - СТ *ABCB1* (C3435T); при диспепсии - GG *CYP2D6*4* (G1846A) и СТ *CYP2C9*2* (C430T) при плохой переносимости терапии тамоксифеном - с целью направления к онкологу для определения дальнейшей тактики лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Изучение безопасности и эффективности эндокринотерапии не только с использованием тамоксифена, но и препаратов с другим механизмом действия,

например, ингибиторов ароматазы, позволит расширить обоснованность выбора адьювантной фармакотерапии РМЖ.

Проведение комплексного подхода к исследованию безопасности эндокринотерапии РМЖ, включая более подробную оценку клинических, анамнестических, инструментальных, лабораторных и фармакогенетических параметров, позволит расширить представления о патогенезе эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций и разработать меры их профилактики.

Исследование прогностических факторов эффективности эндокринотерапии на основе фармакогенетического тестирования пациенток, принимающих как тамоксилен, так и другие препараты, позволит усовершенствовать адьювантную фармакотерапию РМЖ.

Создание компьютерных систем поддержки принятия врачебных решений на основе результатов прогнозирования эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций даст возможность собрать доказательства для включения разработанных прогностических математических моделей в национальные клинические рекомендации по РМЖ, что приведет к их широкому распространению в реальной клинической практике.

Обучение врачей — акушеров-гинекологов диагностике эстроген зависимых нежелательных лекарственных реакций, включая необходимость проведения фармакогенетического тестирования с интерпретацией полученных результатов, позволит улучшить взаимодействие с врачами-онкологами по оптимизации фармакотерапии и повысить приверженность к эндокринотерапии, способствуя повышению выживаемости при РМЖ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при
Минобрнауки России, а также в изданиях, входящих в международные
базы данных и системы цитирования (Scopus, Web of Science):**

1. **Golubenko, E. O.** Predictive modeling of adverse drug reactions to tamoxifen therapy for breast cancer on base of pharmacogenomic testing / **E. O. Golubenko**, M. I. Savelyeva, Zh. A. Sozaeva, V. V. Korennaya, I. V. Poddubnaya, T. T. Valiev, S. N. Kondratenko, M. V. Ilyin // Drug Metabolism and Personalized Therapy. - 2023. - №4. - Р. 339-347. - DOI: 10.1515/dmpt-2023-0027.
2. **Голубенко, Е.О.** Персонифицированный подход к амбулаторному ведению у акушера-гинеколога пациенток, принимающих тамоксилен / **Е.О. Голубенко**, М.И. Савельева, В.В. Коренная, Н.М. Подзолкова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2024. - Т. 73. - № 1. - С. 29–39. - DOI 10.17816/JOWD608183.
3. **Голубенко, Е.О.** Приверженность к эндокринотерапии тамоксиленом и удовлетворенность наблюдением у врача-гинеколога женщин с раком молочной железы // **Е.О. Голубенко**, М.И. Савельева, В.В. Коренная // Гинекология. - 2024. – Т.26. - №1. - DOI:10.26442/20795696.2024.1.202432.
4. **Голубенко, Е.О.** Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксиленом при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты. / **Е.О. Голубенко**, М.И. Савельева, Ж.А. Созаева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Современная Онкология. - 2022. - Т.24. - №3. - С. 361–367. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201783.

5. Голубенко, Е.О. Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном рака молочной железы. Результаты ретроспективного популяционного исследования / Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Современная Онкология. - 2023. - Т.25. - №1. - С.63–67. - DOI:10.26442/18151434.2023.1.202117.

**В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при
Минобрнауки России**

6. Голубенко, Е.О. Клиническое значение генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы: результаты популяционного когортного исследования / Приверженность к эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворенность наблюдением у врача-гинеколога женщин с раком молочной железы / / Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, Ж.А. Созаева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Фарматека. - 2022. - Т.29. - №11. - С.28-36. -DOI:10.18565/pharmateca.2022.11.00-0.
7. Голубенко, Е.О. Возможности фармакогенетического подхода в решении гинекологических проблем пациенток, принимающих тамоксиfen: обзор литературы / Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Фарматека. - 2023. - Т.3. - №11. - С.6-13. - DOI: 10.18565/pharmateca.2023.11.6-12.

В научных рецензируемых изданиях, входящих в РИНЦ

8. Голубенко, Е.О. Прогностическое моделирование нежелательных лекарственных реакций тамоксифена при раке молочной железы (результаты когортного исследования) / Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, Ж.А. Созаева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2022. - №1. - С. 63–73. - DOI 10.37489/2588-0527-2022-1-63-73.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ER – Estrogen receptor – эстрогеновые рецепторы
FDA – Food and Drug Administration – Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
ГЭ – гиперплазия эндометрия
ИМТ – индекс массы тела
НЛР – нежелательная лекарственная реакция
РМЖ – рак молочной железы
РЭ – рак эндометрия
ТАМ – тамоксиfen