

Е.И. КОВАЛЕНКО<sup>1</sup>, к.м.н., И.Б. КОНОНЕНКО<sup>1</sup>, к.м.н., А.В. СНЕГОВОЙ<sup>1</sup>, д.м.н., О.П. ГРЕБЕННИКОВА<sup>2</sup>, к.м.н., Л.В. МАНЗЮК<sup>1</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

## АДЬЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Гормонотерапия является высокоэффективным и в целом хорошо переносимым методом лечения гормонозависимого рака молочной железы. Тем не менее существует ряд побочных эффектов, которые могут снижать качество жизни пациенток и являться причиной преждевременной отмены препаратов. В статье обсуждаются основные нежелательные явления гормонотерапии: менопаузальные симптомы, гинекологические эффекты тамоксифена, сердечно-сосудистые, скелетно-мышечные осложнения. Некоторые из них могут быть предотвращены или скорректированы. Для сохранения удовлетворительного качества жизни пациенток следует больше внимания уделять побочным эффектам, действительно его снижающим, и не проявлять избыточной активности по поводу клинически незначительных проявлений.

**Ключевые слова:** гормонотерапия, побочные эффекты, тамоксифен, ингибиторы ароматазы.

E.I. KOVALENKO<sup>1</sup>, I.B. KONONENKO<sup>1</sup>, A.V. SNEGOVOI<sup>1</sup>, O.P. GREBENNIKOVA<sup>2</sup>, L.V. MANZYUK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup> A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow

### ADVERSE EFFECTS OF ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY

Hormonal therapy is a highly effective and well tolerable treatment of hormone-responsive breast cancer. However, it has some side effects that can affect quality of life and lead to treatment discontinuation. Common side effects of tamoxifen and aromatase inhibitors are discussed in this article: menopausal, gynecological symptoms, cardiovascular and musculoskeletal adverse events. Some of them are preventable and manageable. In order to maintain good quality of life during treatment the oncologists should pay more attention to the side effects that lead to its deterioration and not be too anxious about insignificant ones.

**Keywords:** hormonal therapy, side effects, tamoxifen, aromatase inhibitors.

Гормонотерапия (ГТ) является неотъемлемой частью адьювантного лечения гормонозависимого (люминального А и В подтипов) рака молочной железы (РМЖ), на долю которого приходится 70–75% опухолей.

Применение адьювантной ГТ при раннем РМЖ привело к значительному улучшению безрецидивной и общей выживаемости [1, 2]. В сознании врачей ГТ ассоциируется с низкой частотой побочных эффектов. В крупных рандомизированных исследованиях досрочное прекращение лечения из-за плохой переносимости встречалось редко [1]. Позднее наблюдательные исследования в клинической практике позволили выявить более высокий процент пациенток, прекращающих ГТ досрочно (22–35% к 5-му году). Факторами, способствующими прерыванию лечения, являлись старший возраст, сопутствующие заболевания, побочные эффекты терапии и ее стоимость [3, 4].

Большая часть побочных эффектов ГТ связана с эстрогенной депривацией, обусловленной как механизмом действия препаратов (тамоксифена/ингибиторов ароматазы), так и менопаузой, наступившей в ходе химиотерапии или целенаправленного выключения функции яичников (ВФЯ).

Тамоксифен является золотым стандартом адьювантной ГТ РМЖ около 40 лет. По механизму действия препарат является селективным модулятором эстрогеновых рецепторов (ЭР), действующим в некоторых тканях как антагонист, в других – как частичный агонист. Противоопухолевый эффект тамоксифена обусловлен его антагонистическим действием – конкурентной блокадой ЭР. Эстрогенная депривация на фоне тамоксифе-

на приводит к развитию таких побочных эффектов, как приливы и перепады настроения. В таких тканях-мишенях, как кости, матка и сердечно-сосудистая система, тамоксифен действует как агонист ЭР, что обуславливает его положительные и отрицательные эффекты. С одной стороны, тамоксифен положительно влияет на состояние костной, сердечно-сосудистой систем и липидный профиль, с другой – может вызывать такие серьезные осложнения, как тромбозы/тромбоэмболии и рак эндометрия [5–7].

Ингибиторы ароматазы прочно вошли в стандарты адьювантной ГТ около 15 лет назад. Побочные эффекты, связанные с ИА, обусловлены подавлением синтеза эстрогенов и, как следствие, эстрогенной депривацией. Основными нежелательными явлениями ИА являются артралгии, миалгии, потеря костной плотности и приливы [7].

### ПРИЛИВЫ И ДРУГИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

Приливы являются наиболее частым побочным эффектом ГТ. Под приливами понимают комплекс вазомоторных симптомов, сопровождающихся ощущением внезапного жара и покраснения в области лица, шеи, верхней части груди с последующей интенсивной потливостью и даже ознобом. Ночная потливость, сердцебиение, тревожность также являются частыми симптомами и могут быть весьма мучительны для женщин [8]. Механизм развития приливов по-прежнему остается не вполне ясным. Считается, что ключевую роль играет дисфункция центрального центра терморегуляции, расположенного в

гипоталамусе. Интенсивность, частота и длительность приливов определяется индивидуальной предрасположенностью каждой пациентки и порогом чувствительности центра терморегуляции к минимальным изменениям температуры тела [9]. В проспективном исследовании было показано, что больные РМЖ с менопаузой, возникшей на фоне основного лечения, значительно чаще испытывали приливы средней и тяжелой степени по сравнению с женщинами с естественной менопаузой – 51% против 19% [8].

Собственно ГТ тамоксифеном или ИА вызывает приливы примерно у 40–50% пациенток, однако частота их достоверно ниже на фоне ИА. В исследованиях по адъювантной терапии анастрозолом и летрозолом ассоциировались с меньшей частотой приливов, чем тамоксифен, – 35,7–33,5% vs 40,9–38%,  $p < 0,0001$  [10, 11]. По некоторым данным, частота приливов на тамоксифене может достигать 80%, при этом 30% пациенток расценивают их как тяжелые [12].

Наиболее эффективным методом купирования приливов является заместительная гормонотерапия, абсолютно противопоказанная больным РМЖ, т. к. ее прием удваивает риск рецидива болезни и значительно повышает частоту контралатерального рака [13]. Эффективность антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина (венлафаксин, флуоксетин, пароксетин, циталопрам и пр.) в уменьшении частоты и выраженности приливов на 14–58% доказана в рандомизированных исследованиях [12, 14, 15]. Однако наиболее частыми побочными эффектами этих препаратов являются головная боль, сухость во рту, тошнота, головокружение, потеря аппетита, запоры. Кроме того, многие из них подавляют CYP2D6 – основной печеночный фермент, превращающий тамоксифен в его активный метаболит эндоксифен [15]. В наименьшей степени подавляет CYP2D6 венлафаксин (Велаксин), эффективность которого в дозе 37,5–75 мг/день при приливах доказана в рандомизированных исследованиях [15]. Способностью достоверно снижать частоту и выраженность приливов обладают и противоэпилептические препараты – габапентин (Нейронтин) в дозе 300–900 мг/день и прегабалин (Лирика) в дозе 50–150 мг/день [15]. Фитоэстрогены и изофлавоноиды, содержащиеся в различных продуктах и растениях, напротив, не продемонстрировали свое преимущество над плацебо [15, 16]. Примечательно, что в уменьшении приливов ярко выражен эффект плацебо: в некоторых исследованиях он достигал 50% [16].

В контроле над вазомоторными симптомами, кроме фармакотерапии, крайне важное значение имеет образ жизни пациенток: избегание провоцирующих факторов, таких как стресс, кофеин, горячая, острая пища и напитки, теплые помещения, ванна, избегание перегрева за счет охлаждения воздуха в комнатах, легкой одежды. Существенную роль также играют прекращение курения, поддержание оптимального веса (ИМТ до  $27 \text{ кг/м}^2$ ), регулярная физическая активность и техники релаксации (йога, медитация, восточные гимнастики и др.), в некоторых случаях – акупунктура [9, 12, 15, 16].

Тактика купирования приливов должна быть максимально индивидуализирована. В первую очередь необходимо проведение беседы относительно образа жизни пациентки. В тяжелых случаях с выраженным снижением качества жизни возможно применение медикаментозной терапии.

К другим симптомам, обусловленным менопаузой, относят перепады настроения, панические атаки, нарушение сна, депрессию, сексуальную дисфункцию. Эти проявления более выражены у молодых женщин при добавлении выключения функции яичников к тамоксифену [17]. Частота депрессии, обусловленной приемом тамоксифена, варьирует от 1 до 17% [18]. Механизм развития психических расстройств обусловлен снижением уровня серотонина и плотности серотониновых рецепторов в головном мозге на фоне эстрогенной депривации, а их выраженность связана с индивидуальным конституциональным полиморфизмом серотонинергической системы [19]. Некоторые пациентки могут быть особо чувствительны к влиянию уровня эстрогенов на эмоциональное состояние, что требует внимательного отношения к репортируемым побочным эффектам для раннего выявления депрессивных расстройств и их коррекции совместно с психотерапевтами и психиатрами. Подбор соответствующей терапии, включая антидепрессанты, поможет снизить частоту отказов от ГТ.

Значимо ухудшает качество жизни такой побочный эффект ГТ, как сексуальная дисфункция, выражающаяся снижением сексуального влечения, сухостью влагалища, диспареунией (болезненным половым актом). Частота диспареунии на фоне тамоксифена составляет около 30%, при приеме ингибиторов ароматазы – 50% [20]. Согласно опросникам качества жизни в исследованиях TEXT и SOFT, сексуальные нарушения отмечались чаще у пациенток на комбинации экземестана и выключения функции яичников (ВФЯ), чем на фоне тамоксифена и ВФЯ на протяжении всего периода лечения [21].

***Большая часть побочных эффектов ГТ связана с эстрогенной депривацией, обусловленной как механизмом действия препаратов (тамоксифена/ингибиторов ароматазы), так и менопаузой, наступившей в ходе химиотерапии или целенаправленного выключения функции яичников***

В лечении сексуальной дисфункции применяют как фармакологические, так и нефармакологические методы. Психологическое и сексуальное консультирование семейных пар, начатое как можно раньше, помогает разрешить ряд сексуальных проблем более чем у половины пациенток [22]. Для лечения сухости влагалища и диспареунии применяют прежде всего негормональные препараты – вагинальные увлажнители и lubricанты, лидокаиновый гель [23]. Применение CO<sub>2</sub> фракционной лазерной терапии, способствующей восстановлению слизистой влагалища за счет образования коллагена и уси-

ления васкуляризации, также снижает выраженность дискомфорта во время сексуального акта [23]. Возможность применения локальной эстроген-содержащей гормональной терапии у пациентов с РМЖ в виде кремов, свечей, колец и других форм – наиболее эффективного способа купирования сухости и диспареунии – по-прежнему является предметом дискуссии. В одном когортном исследовании показано, что применение локальной гормональной терапии не приводит к повышению риска рецидива РМЖ. При этом в других исследованиях отмечалось повышение уровня эстрадиола в плазме на фоне его местного применения [23]. С учетом этих противоречивых данных, согласно рекомендациям Американского колледжа акушеров и гинекологов, местная эстрогенсодержащая гормональная терапия может назначаться только при полной неэффективности негормональных воздействий [24].

Увеличение веса является одним из самых волнующих пациенток побочных эффектов ГТ и традиционно ассоциируется с тамоксифеном. Около 36–50% пациенток набирают вес как в ходе всего периода адъювантного лечения, так и в отдаленные сроки после него [25]. Большинство исследований, сравнивающих ГТ Тамоксифеном с плацебо или ИА, не выявило статистических различий в изменении веса между группами, в то время как химиотерапия значимо ассоциировалась с набором веса [25–27]. Таким образом, миф, что именно тамоксифен вызывает увеличение массы тела, не подтверждается данными исследований. Учитывая негативное влияние избыточного веса на течение болезни, пациенткам необходимо рекомендовать здоровое питание с преобладанием овощей и фруктов и регулярные физические нагрузки [21].

## ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТАМОКСИФЕНА

Агонистическое действие тамоксифена на женские репродуктивные органы проявляется целым спектром доброкачественных изменений, включая полипы эндометрия и шейки матки, гиперплазию, кистозную атрофию эндометрия, аденомиоз, кисты яичников, а также возможными злокачественными новообразованиями – карциномой или саркомой тела матки [29]. Эффект тамоксифена на эпителий влагалища обусловлен как его агонистическим, так и антагонистическим действием. Это проявляется, с одной стороны, увеличением выделений, с другой – сухостью и диспареунией. Агонистическое действие тамоксифена на эпителий шейки матки приводит к повышению частоты доброкачественной атипии без увеличения дисплазии и рака шейки матки [29]. У женщин в пременопаузе тамоксифен может увеличивать продукцию эстрогенов яичниками, приводя к формированию кист, которые обычно не требуют каких-либо специальных вмешательств [29].

Клинически действие тамоксифена проявляется в виде увеличения выделений из влагалища, кровотечением, у женщин в пременопаузе – нарушением менструального цикла. В крупных адъювантных исследованиях

частота гинекологических симптомов при приеме тамоксифена была значимо выше, чем на ингибиторах ароматазы [10, 11, 30].

Наиболее частой патологией эндометрия при приеме тамоксифена являются эндометриальные полипы, которые обнаруживаются в 8–36% случаев против 0–10% у нелеченых женщин. По своему морфологическому строению они отличаются от обычных нарушением эпителиальной дифференцировки и наличием фиброза, что обуславливает трудности при их резекции. Частота малигнизации этих полипов может достигать 3–10,7% [31].

**Наиболее эффективным методом купирования приливов является заместительная гормональная терапия, абсолютно противопоказанная больным РМЖ, т. к. ее прием удваивает риск рецидива болезни и значимо повышает частоту контралатерального рака**

У женщин в постменопаузе на фоне тамоксифена в 1,3–20% случаев развивается гиперплазия эндометрия (против 0–10% у нелеченых женщин) [32]. Диагноз гиперплазии может быть установлен только при морфологическом исследовании при обнаружении пролиферации эндометрия с клеточной атипией или без нее. При наличии атипичной гиперплазии риск рака эндометрия составляет около 23%, при типичной гиперплазии – 2% [29].

Кроме того, на фоне приема тамоксифена возможно развитие кистозной атрофии эндометрия – так называемой «тамоксифеновой слизистой». При этом морфологически на фоне атрофии эндометрия и фиброзной стромы обнаруживаются множественные кисты [29]. При распространении кист за пределы эндометрия, в миометрий, диагностируется аденомиоз. Аденомиоз у женщин на тамоксифене диагностируется в 3–4 раза чаще по сравнению с общей популяцией, но не является клинически значимым побочным эффектом [33]. Кистозные изменения, независимо от локализации, не малигнизуются [29].

Карцинома эндометрия – одно из самых грозных, хотя и редких осложнений длительной терапии тамоксифеном. В клинических исследованиях рак эндометрия диагностировался у 0,3–0,8% пациенток в менопаузе на фоне тамоксифена против 0,06–0,21% на фоне ингибиторов ароматазы [7]. Продолженная терапия тамоксифеном до 10 лет увеличивает частоту рака эндометрия до 3,1% против 1,6% в группе 5-летнего приема [34]. Метаанализ адъювантных исследований, проведенный Объединенной группой по изучению раннего рака молочной железы (EBCTCG), выявил статистически значимое увеличение частоты рака эндометрия в 2,5 раза при 5-летнем приеме тамоксифена по сравнению с плацебо ( $p = 0,00002$ ). Однако при этом риск был минимальным у женщин моложе 55 лет. У пациенток 55–69 лет 15-летний кумулятивный риск рака эндометрия составил 3,8% против 1,1% в группе сравнения [35]. Ранним симптомом рака эндометрия являются кровянистые выделения/кровотечения из влагалища, что позволяет провести своевременное дооб-

следование и лечение при появлении этих жалоб у пациенток в постменопаузе.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее простым и доступным методом для оценки состояния органов малого таза. В диагностике патологии эндометрия УЗИ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью [29]. У большинства женщин в постменопаузе на фоне приема тамоксифена отмечается утолщение эндометрия до 9–13 мм (против 4–5,4 мм в норме) с наличием множественных кист – так называемый вид швейцарского сыра [29]. Выявление утолщенного эндометрия при отсутствии каких-либо симптомов зачастую является поводом для выраженной тревоги и проведения инвазивных диагностических процедур с биопсией эндометрия, неоднократных на протяжении всей адъювантной терапии, что иногда приводит к ятрогенным повреждениям матки и часто – к необоснованной отмене препарата [36, 37]. При этом независимо от определяемой на УЗИ толщины эндометрия морфологически у 50–70% пациенток диагностируется атрофия эндометрия или клинически незначимая простая гиперплазия. Эндометриальная карцинома при этом может выявляться при любой толщине эндометрия, в том числе и нормальной [29, 38]. Множественные исследования, посвященные определению толщины эндометрия, при которой с высокой чувствительностью и специфичностью можно было бы диагностировать эндометриальную карциному, так и не пришли к единому знаменателю.

С учетом низкой специфичности УЗИ при раке эндометрия, относительной редкости этой патологии, особенно у женщин в пременопаузе, ранних клинических проявлений в виде кровянистых выделений или кровотечений некоторые международные рекомендации не поддерживают регулярные обследования в виде УЗИ и биопсии эндометрия при отсутствии каких-либо симптомов [28, 39]. До начала терапии тамоксифеном рекомендуется гинекологическое обследование. Женщинам в пременопаузе, с учетом крайне низкого риска развития рака эндометрия, при отсутствии жалоб рекомендованы лишь рутинные ежегодные гинекологические осмотры [28]. Любые кровянистые выделения из влагалища у женщин в постменопаузе, получающих тамоксифен, должны быть основанием для тщательного обследования.

### ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия являются серьезными нежелательными явлениями ГТ. В адъювантных исследованиях эти побочные эффекты регистрировались достоверно чаще в группе тамоксифена, чем ИА (1,9–4,5% vs 1,0–2,8%) [10, 11, 30, 40]. В исследованиях по профилактическому применению тамоксифена у здоровых женщин отмечено двукратное повышение относительного риска венозных тромбоэмболических событий, исключая тромбозы поверхностных вен (ОР 1,9, 95% ДИ 1,4–2,6,  $p < 0,0001$ ) [41]. Эти риски сопоставимы с таковыми при приеме оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии [42]. Такая же

закономерность отмечена и в адъювантных исследованиях: в группе тамоксифена отмечалось 1,5–7,1-кратное увеличение риска венозной тромбоэмболии по сравнению с плацебо, хотя 40% событий регистрировались после крупных хирургических вмешательств, т. е. были ситуационными [42]. Собственно риск, обусловленный приемом именно тамоксифена, оценить затруднительно, т. к. тромбоэмболические осложнения зависят в том числе от целого ряда сопутствующих заболеваний и состояний. Терапия ИА также ассоциируется с увеличением частоты тромбоэмболий как у здоровых женщин, так и больных РМЖ, хотя вероятность такого события меньше, чем при приеме тамоксифена [42]. Наличие в анамнезе каких-либо тромбоэмболических событий, в том числе и в семье, а также предрасполагающих факторов (гиперкоагуляция, ожирение, сахарный диабет, выраженное варикозное расширение вен) является поводом для выбора ИА в качестве ГТ с учетом более низкой вероятности тромбоэмболических осложнений.

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Считается, что тамоксифен обладает кардиопротективным действием. В метаанализе 32 исследований частота инфарктов миокарда была ниже у женщин, принимавших тамоксифен, чем в группах сравнения [43]. Что касается ИА, статистически значимого повышения частоты ишемических событий у пациенток, получавших анастрозол или летрозол, по сравнению с тамоксифеном в целом выявлено не было, в исследовании АТАС 4,1% vs 3,4%, ( $p = 0,1$ ), в BIG 1-98 этот показатель составил 4,1% vs 3,8%, хотя различные сердечно-сосудистые нежелательные явления 3–5 степени регистрировались чаще в группе летрозола (2,1% vs 1,1% в группе тамоксифена,  $p < 0,0001$ ) [10, 11]. Собственно ИА, скорее всего, не увеличивают риск ишемических осложнений, а просто не обладают протективным эффектом тамоксифена. Исследование МА.17, в котором сравнивался летрозол с плацебо, позволяет более точно оценить влияние ИА на сердечно-сосудистую систему: в нем частота сердечно-сосудистых событий в обеих группах не отличалась (5,8% vs 5,6%,  $p = 0,76$ ) [44]. Мониторинг уровня липидов в некоторых исследованиях позволило выявить липидоснижающее действие тамоксифена [7]. Гиперхолестеринемия I–II степени отмечалась чаще в группе ИА, чем тамоксифена (9,5–35,1% vs 3,0–17,3%) [10, 11]. В исследовании МА.17 частота гиперхолестеринемии в группе летрозола и плацебо была одинаковой (16% и 16%,  $p = 0,79$ ) [44]. Считается, что ИА не вызывают повышения уровня липидов по сравнению с исходным, а просто не обладают липидоснижающим действием тамоксифена.

### СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ

Скелетно-мышечные осложнения являются наиболее частой причиной досрочного прекращения ГТ [45, 46]. К ним относятся артромиалгии, а также потеря костной

плотности/остеопения, остеопороз и переломы. Эти нежелательные явления обусловлены в основном ИА. Во всех адъювантных исследованиях частота переломов на ИА (3,1–11,0%) и остеопороза (7,4–8,1%) была достоверно выше, чем на тамоксифене, способном предотвращать потерю костной плотности [10, 11, 30, 40]. В среднем ежегодная потеря костной плотности на терапии ИА составляет 2,17% в поясничных позвонках и 2,72% в шейке бедра, через 2 года приема потери достигают 5,35% и 3,6% соответственно [47].

**Доказана необходимость поддержания оптимальной сывороточной концентрации 25-гидрокси-витамина Д (25(OH)D) для предотвращения повышения уровня паратгормона и, как следствие, потери костной плотности, переломов, а также проблем с мышцами, зубами и снижения риска падений**

Основной причиной развития этих осложнений считается резкое подавление синтеза эстрогенов и, как следствие, активация остеокластов и резорбция костной ткани. Кроме того, у женщин в постменопаузе отмечается выраженная недостаточность витамина Д – одного из ключевых регуляторов кальциевого обмена и костного метаболизма [48, 49]. Среди постменопаузальных пациенток с ранним РМЖ у 90% диагностирована недостаточность витамина Д разной степени выраженности, в том числе у 22% – тяжелой степени [50]. Доказана необходимость поддержания оптимальной сывороточной концентрации 25-гидрокси-витамина Д (25(OH)D) для предотвращения повышения уровня паратгормона и, как следствие, потери костной плотности, переломов, а также проблем с мышцами, зубами и снижения риска падений [51, 52].


Разработаны международные рекомендации по профилактике снижения костной плотности у больных, получающих ГТ [53, 54]. Пациенткам на протяжении всего периода приема ИА необходимо рекомендовать умеренные физические нагрузки, богатую кальцием диету или кальциевые добавки, а также прием витамина Д в дозах 1000–2000 МЕ в сутки [53, 54]. Перед началом адъювантной ГТ необходима оценка состояния костной системы методом двухуровневой рентгеновской денситометрии. В дальнейшем это исследование рекомендуется повторять не реже 1 раза в 2 года. Кроме того, необходимо оценить риск возникновения переломов по дополнительным факторам, к которым относятся: возраст > 65 лет, курение, индекс массы тела < 24, переломы шейки бедра у родственников, переломы в анамнезе после 50 лет, прием глюкокортикоидов более 6 месяцев, показатель плотности  $T < -1,5$ . В случае выявления сочетания 2 и более факторов риска, а также при значительной остеопении ( $T < -2,0$ ) к лечению необходимо добавлять бисфосфонаты или деносумаб [54]. Результаты рандомизированных исследований с участием более 5000 пациенток свидетельствуют о том, что бисфосфонаты, как пероральные, так и внутривенные, а также дено-

сумаб, вводимые в режимах, применяемых для лечения остеопороза, предупреждают развитие остеопении и переломов [55]. Кроме того, метаанализы исследований с бисфосфонатами продемонстрировали, что у женщин в постменопаузе препараты снижают частоту костных метастазов (относительное снижение риска на 34%) и улучшают показатели выживаемости (относительное снижение риска смерти от РМЖ на 17%) [56].

Артромиалгия, развивающаяся у 35% пациенток на ИА [10, 11], по всей видимости, имеет многофакторную этиологию и может включать различные симптомы, такие как суставные и мышечные боли, утомляемость, тревожность и депрессию. В терапии артромиалгии используются различные подходы с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, антидепрессантов (дулоксетина), омега-3 жирных кислот, акупунктуры, физических упражнений, массажа и, что важно, витамина Д, способного снижать выраженность болевого синдрома и предотвращать его возникновение [7, 50].

Таким образом, внимательный мониторинг состояния костно-мышечной системы на фоне приема ИА и проведение соответствующей поддерживающей терапии помогает снизить риск скелетных осложнений и досрочного прекращения лечения. В случаях исходно тяжелого остеопороза, выраженной артромиалгии следует отдавать предпочтение назначению тамоксифена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГТ является хорошо переносимым лечением, особенно если она назначается с учетом сопутствующих заболеваний и возможных осложнений. Мировые тенденции в последнее время заключаются в продолжении приема ГТ свыше 5 лет (до 10 лет), что способствует дальнейшему снижению риска рецидива и смерти [34]. Для предотвращения преждевременной самостоятельной отмены препаратов и сохранения удовлетворительного качества жизни на протяжении всего периода лечения врачам необходимо больше внимания уделять побочным эффектам, действительно снижающим качество жизни пациенткам, и не проявлять избыточной активности по поводу клинически незначимых нежелательных явлений. Проведение беседы с разъяснением пользы ГТ, необходимости поддержания здорового образа жизни и физической активности, полноценного питания крайне важно для сохранения приверженности лечению и успешного предотвращения некоторых побочных эффектов. 

*Личный вклад участников:*

*Е.И. Коваленко – окончательный анализ собранной информации и написание статьи.*

*И.Б. Кононенко – анализ первичной собранной информации, А.В. Снеговой – сбор информации.*

*О.П. Гребенникова – сбор информации.*

*Л.В. Манзюк – сбор информации.*

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛІТЕРАТУРА

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687–1717.
- Davies C et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet*, 2011, 27: 771–778.
- Font R et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia. *Br J Cancer*, 2012, 107: 1249–1256.
- Barron T et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*, 2007, 109: 832–9.
- Osborne O et al. Estrogen receptors in breast cancer therapy. *Sci Med*, 1996, 3: 32–41.
- Dutertre M et al. Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295: 431–437.
- Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol*, 2007, 18(8): 26–35.
- Mar Fan HG et al. Menopausal symptoms in women undergoing chemotherapy-induced and natural menopause: a prospective controlled study. *Ann Oncol*, 2010, 21: 983–7.
- Morrow P et al. Hot flushes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist*, 2011, 16: 1658–64.
- Howell A et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 2005, 365: 60–62.
- Thurlimann B et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Eng J Med*, 2005, 353: 2747–2756.
- Moraska AR et al. Management of hot flushes in breast cancer patients. *EJCMO*, 2012, 4: 1.
- Holmberg L et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 475–82.
- L'Esperance S et al. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors. *Support Care Cancer*, 2013, 21: 1461–74.
- Wisniewska I et al. The pharmacological and hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors. *Breast Cancer*, 2016, 23: 178–182.
- Kligman L et al. Management of hot flushes in women with breast cancer. *Curr Oncol*, 2010, 17: 81–6.
- Tevaarwerk A et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone-receptor positive breast cancer: a trial of Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2014 Dec 10, 32(35): 3948–58.
- Lee KC, Ray GT, Hunkeler EM, et al. Tamoxifen treatment and new-onset depression in breast cancer patients. *Psychosomatics*, 2007, 48(3): 205–210.
- Thompson DS, Spanier CA, Vogel VG. The relationship between tamoxifen, estrogen, and depressive symptoms. *Breast J*, 1999, 5(6): 375–382.
- Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, et al. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause*, 2013, 20: 162–8.
- Bernhard J et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomized trials. *Lancet Oncol*, 2015 Jul, 16(7): 848–58.
- Schover LR. Counseling cancer patients about changes in sexual function. *Oncology (Williston Park)*, 1999, 13: 1585–91, discussion 1591–2, 1595–6.
- Taylor CE, Meisel JL. Management of Breast Cancer Therapy-Related Sexual Dysfunction. *Oncology (Williston Park)*, 2017 Oct 15, 31(10): 726–9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol*, 2016, 127: 93–96.
- Nyrop KA et al. Weight gain during adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer: what is the evidence? *Breast Cancer Res Treat*, 2016 Jul, 158(2): 203–17.
- Saqui N et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat*, 2007 Oct, 105(2): 177–86.
- Sestak I et al. Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2012 Jul, 134(2): 727–34.
- NCCN Guidelines version 3.2017.
- Polin S et al. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging*, 2008, 8: 135–145.
- Coombs R et al. Intergroup exemestane study. A randomized exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Eng J Med*, 2004, 350: 1081–1092.
- Schlesinger C et al. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol*, 1998, 17: 302–11.
- Cheng WF et al. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol*, 1997, 66: 233–7.
- Cohen I et al. Adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen: a new entity? *Gynecol Oncol*, 1995, 58: 86–91.
- Davies C et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013 Mar 9, 381(9869): 805–16.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet*, 2011 Aug 27, 378(9793): 771–84.
- Liedman R et al. Disaccordance between estimation of endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound compared with hysteroscopy and directed biopsy in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Anticancer Res*, 2006, 20(6C): 4889–92.
- Gerber B et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol*, 2000, 15, 18(20): 3464–70.
- Mourits MJ et al. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol*, 1999, 73: 21–6.
- American college of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*, 2006 Jun, 107(6): 1475–8.
- Jakes R et al. Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG and ARNO trial. *Lancet*, 2005, 366: 455–462.
- IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*, 2002, 360: 817–824.
- Deitcher S. The Risk of Venous Thromboembolic Disease Associated with Adjuvant Hormone Therapy for Breast Carcinoma. *Cancer*, 2004 August 1, 101(3): 439–449.
- Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med*, 2003, 18: 937–947.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 1262–1271.
- Hadji P et al. Compliance and Arthralgia in Clinical Therapy: the COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. *Ann Oncol*, 2014, 25: 372–377.
- Henry S et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 936–942.
- Geisler J et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 20-year treatment with exemestane: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Cancer*, 2006, 42: 2968–2975.
- Nogues X et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas*, 2010, 66: 291–297.
- Khan Q et al. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms and fatigue in women with breast cancer starting adjuvant letrozole. *J Clin Oncol*, 2013, 30(Suppl. Abstr 9000).
- Servitja S et al. Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7(5): 291–296.
- Sanders K et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 303: 1815–1822.
- Vieth R et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 649–650.
- Body JJ et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer - a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int*, 2007, 18: 1439–1450.
- Coleman R et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl3): 124–137.
- Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS and SIOG Bone. *Oncol*, 2017 Jun, 7: 1–12.
- Gregory W et al. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: results of a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl 15): abstr 513.