

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-310-318

**Цитирование:** Стенина М.Б., Протасова А.Э., Самушия М.А., Юренева С.В. Практические рекомендации по коррекции гормоноопосредованных побочных явлений противоопухолевой терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 310–318.

## ГОРМОНООПОСРЕДОВАННЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

**Коллектив авторов:** Стенина М.Б., Протасова А.Э., Самушия М.А., Юренева С.В.

**Ключевые слова:** гормонотерапия, тамоксифен-индуцированные состояния эндометрия, овариальная супрессия, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, эстрогены

### 1. ТАМОКСИФЕН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ (АЛЬТЕРАЦИИ) ЭНДОМЕТРИЯ

В основе механизма развития патологических состояний эндометрия лежит эстрогеноподобное действие тамоксифена. Прием тамоксифена ассоциируется с повышенным риском истинной гиперплазии эндометрия, полипов, рака эндометрия, а также саркомы матки. Риск развития рака эндометрия на фоне приема тамоксифена зависит от возраста, дозы и продолжительности лечения и может различаться в 3–6 раз в различных подгруппах больных: среди женщин старше 50 лет коэффициент риска рака эндометрия на фоне приема тамоксифена составляет 5,33 (95% ДИ 2,47–13,17), в то время как у пациенток моложе 49 лет — 1,42 (95% ДИ 0,55–3,81). Кумулятивный риск развития рака эндометрия в группе женщин, принимающих тамоксифен в течение 5–14 лет, составляет 3,1%, смертность — 0,4% по сравнению с 1,6% и 0,2% в контрольной группе соответственно (т. е. абсолютное увеличение смертности на фоне длительного приема тамоксифена составляет 0,2%).

Эстрогеноподобное действие тамоксифена может приводить к избыточной пролиферации стромального компонента и гиперплазии базального слоя эндометрия. При трансвагинальном УЗИ такое состояние эндометрия (кистозная атрофия) проявляется увеличением толщины эндометрия, гиперэхогенной структурой, аваскулярностью, возникновением субэндометриальных кист, неровностью границы эндометрий/миометрий, эндометрий приобретает вид «пчелиных сот». При цитологическом исследовании эндометрия в случае кистозной атрофии обнаруживаются пласты эндометрия индифферентного типа.

Подобные тамоксифен-индуцированные альтерации эндометрия выделены ВОЗ в отдельную гистологическую нозологическую форму, которая не относится к истинным гиперплазиям эндометрия и не должна быть поводом для прекращения лечения антиэстрогенами (тамоксифеном), поскольку положительное влияние препарата на долго-

срочные результаты лечения рака молочной железы (снижение относительного риска рецидива на 39% (абсолютное снижение на 13.2%) и смерти на 30% (абсолютное снижение на 9,2%) на протяжении 15 лет) значительно превышает негативный эффект, связанный с риском развития рака эндометрия.

В настоящее время нет эффективных скрининговых программ раннего выявления рака эндометрия как в популяции здоровых женщин, так и в популяции женщин, имеющих повышенный риск развития заболевания (женщины с ожирением, синдромом поликистозных яичников, сахарным диабетом, бесплодием и поздней менопаузой). В связи с этим нет доказательств целесообразности необоснованных (в отсутствие жалоб) неоднократных инвазивных обследований полости матки, в том числе и у женщин, длительно принимающих тамоксифен.

Все женщины, принимающие тамоксифен, должны быть информированы о риске развития патологии эндометрия и необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых вагинальных кровотечениях/выделениях. Перед началом терапии тамоксифеном целесообразно выполнение трансвагинального УЗИ органов малого таза, так как пациентки с исходной патологией эндометрия имеют больший риск развития тамоксифен-индуцированного рака эндометрия.

Результат скринингового гинекологического обследования должен быть учтен при выборе варианта адъювантной ГТ: при наличии исходных патологических состояний эндометрия целесообразно, при наличии такой возможности, отдать предпочтение ингибиторам ароматазы, особенно у пациенток менопаузального возраста; у пациенток с сохранной функцией яичников необходимо оценить целесообразность овариальной супрессии, необходимой для назначения ингибиторов ароматазы. Минимизировать влияние тамоксифена на эндометрий можно путем использования режимов «переключения» (т. е. чередования приема ингибиторов ароматазы 2–3 года и тамоксифена 2–3 года).

Противопоказаниями для назначения тамоксифена являются:

- 1) повышенная чувствительность к тамоксифену;
- 2) беременность;
- 3) период лактации (грудного вскармливания);
- 4) детский возраст (в зависимости от лекарственной формы).

С осторожностью тамоксифен должен применяться у больных с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, заболеваниями глаз (в т. ч. катарактой), тромбозом глубоких вен и тромбозомболической болезнью (в т. ч. в анамнезе), гиперлипидемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, гиперкальциемией, сопутствующей терапией непрямыми антикоагулянтами.

Рекомендуется выяснение жалоб и ежегодный осмотр гинекологом женщин, получающих тамоксифен. Любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, требуют своевременной диагностики.

Пациентки в **постменопаузе** в процессе приема тамоксифена требуют тщательного мониторинга симптомов гиперплазии и рака эндометрия (вагинальные кровотечения, кровянистые выделения из половых путей). В отсутствие симптомов не рекомендуется проведение рутинного исследования эндометрия.

Пациенткам **в пременопаузе**, принимающим тамоксифен, в связи с отсутствием повышенного риска развития рака эндометрия не рекомендуются дополнительные обследования между рутинными гинекологическими осмотрами.

УЗИ органов малого таза должно включать не только оценку толщины эндометрия, но и описание его основных характеристик, таких как васкуляризация, гипер- или гипоехогенность структуры, наличие субэндометриальных кист, неровность границы эндометрий/миометрий.

Клинические исследования показали, что у женщин в постменопаузе, принимающих тамоксифен, толщина эндометрия < 11 мм при отсутствии жалоб (кровянистых выделений из половых путей) считается допустимой и не требует дополнительного обследования; при толщине эндометрия  $\geq 11$  мм, усилении васкуляризации, неоднородности структуры, наличии жидкости в полости матки в отсутствие симптомов (вагинальных кровотечений) показана консультация гинеколога и углубленное гинекологическое обследование (аспирационная биопсия эндометрия). Риск развития рака эндометрия при толщине эндометрия  $\geq 11$  мм составляет 7%, а при толщине < 11 мм — 0,002%.

В случае появления вагинальных кровотечений/кровянистых выделений из половых путей независимо от возраста рекомендуется консультация гинеколога.

При необходимости преждевременной отмены тамоксифена следует продолжить ГТ с использованием ингибиторов ароматазы ( $\pm$  овариальная супрессия в зависимости от функции яичников) в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы.

Таким образом, рекомендуется:

- 1) гинекологическое обследование перед началом применения тамоксифена;
- 2) информирование пациенток, принимающих тамоксифен, о риске развития патологии эндометрия и необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых аномальных вагинальных кровотечениях;
- 3) хирургическое лечение в случаях гиперплазии эндометрия с атипией или рака эндометрия, после чего, при необходимости, прием тамоксифена может быть продолжен;
- 4) переход на ГТ ингибиторами ароматазы ( $\pm$  овариальная супрессия в зависимости от функции яичников) в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы при необходимости преждевременной отмены тамоксифена.

Не рекомендуется УЗИ и/или биопсия эндометрия у женщин с низким и средним риском развития рака эндометрия в отсутствие жалоб.

## 2. СИМПТОМЫ МЕНОПАУЗЫ

### 2.1. Классификация симптомов менопаузы

Физиологическая менопауза — это стойкое прекращение менструаций и репродуктивной функции, обусловленное возрастным снижением гормональной активности.

Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. аменореи. Средний возраст наступления менопаузы в РФ находится в диапазоне от 49 до 51 года.

По времени наступления менопаузы выделяют:

- преждевременную (до 40 лет);
- раннюю (40–44 лет),
- своевременную (45–55 лет);
- позднюю (старше 55 лет).

У онкологических больных состояние менопаузы может быть как естественным (возрастным) процессом старения репродуктивной системы, так и следствием лечебных противоопухолевых воздействий, приводящих к овариальной супрессии (побочный эффект ХТ, овариальная супрессия (аналоги ГРГ, овариэктомия) в составе ГТ, лучевая терапия). Следует иметь в виду, что формальное отсутствие менструаций в случае удаления матки при сохраненных яичниках не является менопаузой.

Наступление менопаузы ассоциируется с целым рядом патологических состояний, которые являются серьезным самостоятельным заболеванием и кодируются МКБ 10 следующим образом:

**N95** Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде:

N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины

N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит

N95.3 Состояние, связанное с искусственно вызванной менопаузой

N95.8 Другие уточненные нарушения менопаузного и перименопаузного периода

N95.9 Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточненные.

Патологические состояния на фоне менопаузы объединяются понятием климактерический синдром, который включает комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма. Симптомы климактерического синдрома подразделяются на ранние, средневременные и поздние.

**Ранние симптомы:** вазомоторные симптомы (приливы, нарушения сна, ночная потливость, ознобы, лабильность АД и пульса), депрессия, перепады настроения, ломота в теле и боль в суставах.

**Средневременные симптомы:** вульвовагинальная атрофия, диспареуния, недержание мочи, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, сексуальная дисфункция, дизурия, изменения кожи и ее придатков.

**Поздние симптомы:** метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз.

Климактерические симптомы существенно снижают качество жизни женщин и ассоциируются с большим риском сердечно-сосудистых заболеваний: на 34% повышается риск ИБС (ОР 95% ДИ 1,34 [1,13–1,58]); на 30% — риск инсульта (ОР 95% ДИ 1,30 [0,99–1,70]) и на 48% — риск других сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 95% ДИ 1,30 [0,99–1,70]).

Критериями установления диагноза/состояния климактерического синдрома являются симптомы, устанавливаемые на основании выяснения жалоб и сбора анамнеза. Для постановки диагноза достаточно наличия факта аменореи и хотя бы одного симптома (или их сочетания) из числа наиболее часто встречающихся:

- вазомоторные: приливы, повышенная ночная потливость, ознобы;
- психоэмоциональные: депрессия, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания;
- урогенитальные и сексуальные: зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия;
- скелетно-мышечные: миалгии, артралгии.

## 2.2. Лечение симптомов менопаузы

Лечение симптомов менопаузы является комплексным и включает:

- изменение образа жизни;
- альтернативную медицину;
- психотропную терапию;
- менопаузальную гормональную терапию (МГТ).

При наличии симптомов менопаузы средней и тяжелой степени выраженности, требующих назначения специальной лекарственной терапии, необходимы консультации соответствующих специалистов: гинеколога (для назначения негормональной или менопаузальной гормональной терапии) и психиатра (для назначения психотропной терапии).

### 2.2.1. Изменение образа жизни

При приливах онколог может посоветовать следующее:

- избегание «триггеров», например, острой пищи, яркого света, излишне теплого одеяла, предсказуемых эмоциональных реакций;
- охлаждение окружающей среды, например, уменьшение температуры в комнате/кабинете (с помощью кондиционера), использование вентиляторов;
- ношение одежды из натуральных тканей (хлопок, лен, шерсть, шелк), которую можно легко снять в случае необходимости (при возникновении приливов);
- физическая активность: занятия спортом, прогулки на свежем воздухе, плавание в бассейне, расслабляющие ванны; данных об эффективности физических упражнений в отношении коррекции вазомоторных симптомов недостаточно, однако умеренные физические нагрузки у женщин в пери- и постменопаузе ассоциируются с улучшением качества жизни, когнитивных и физических функций, а также улучшением прогноза при ряде злокачественных новообразований;
- когнитивно-поведенческая терапия способствует снижению тяжести вазомоторных симптомов, но не их количества;
- нормализация веса ассоциируется со снижением степени тяжести и количества вазомоторных симптомов;

- безрецептурные вагинальные лубриканты и увлажняющие средства помогают уменьшить сухость влагалища; регулярное ведение половой жизни, а также использование увлажнителей пролонгированного действия могут уменьшить симптомы генитоуринарного синдрома.

### 2.2.2. Альтернативная медицина

Альтернативное лечение климактерического синдрома предлагается женщинам, имеющим противопоказания к МГТ (включая пациенток с гормонально-зависимыми онкологическими заболеваниями) или не желающих ее использовать. Методы альтернативной медицины:

- акупунктура является эффективным средством коррекции вазомоторных симптомов;
- клинический гипноз снижает частоту и степень тяжести вазомоторных симптомов, улучшает сон и настроение;
- вещества биологического происхождения, в т. ч. функционально близкие к  $17\beta$ -эстрдиолу (связывающиеся со специфическими рецепторами и вызывающие эстрогенные эффекты в 100–1000 раз более слабые, чем оригинальные эстрогены):
  - цимицифуги кистевидной с корнями экстракт сухой (1 таблетка содержит 2,8 мг экстракта) по 1 таблетке 2 раза в день; не является фитоэстрогеном в классическом понимании этого термина и действует через рецепторы серотонина, дофамина и норадреналина в головном мозге; не противопоказан при раке молочной железы;
  - лекарственные препараты бета-аланина (1 таблетка содержит 400 мг бета-аланина) могут рассматриваться для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести; прием по 1 таблетке 2–3 раза в день;
- йога, медитация, релаксация и управляемое дыхание, по данным различных клинических исследований, не оказывали значимого влияния на вазомоторные симптомы.

### 2.2.3. Психотропная терапия

Психотропные препараты назначаются с целью купирования вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и улучшения сна. Для назначения средств психотерапии необходима консультация врача-психиатра.

В рандомизированных клинических исследованиях была показана эффективность в отношении купирования приливов антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетина, флуоксетина, циталопрама, эсциталопрама, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) венлафаксина, десвенлафаксина, антиконвульсанта габапентина, гипотензивного препарата клонидина, миотропного м-холинолитика оксипутинина. Длительность терапии СИОЗС и СИОЗСН составляет 3–6 мес. Вопрос о продолжении терапии решается индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. В начале лечения обычно требуется титровать дозу препарата с целью минимизации побочных эффектов. Отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение

не менее чем 2 недели во избежание появления симптомов отмены. В РФ СИОЗС и СИОЗСН не имеют зарегистрированных показаний к применению при климактерическом синдроме.

При выборе средств психофармакотерапии для лечения психопатологических расстройств у пациенток со злокачественными новообразованиями, в т. ч. органов женской репродуктивной системы необходимо учитывать вероятность взаимодействия этой группы препаратов со средствами противоопухолевой терапии, в т. ч. гормональными препаратами.

Ряд антидепрессантов из группы СИОЗС и атипичный антидепрессант бупропион являются ингибиторами изофермента CYP4502D6, способствующего превращению тамоксифена в его активный метаболит эндоксифен, в результате чего эффективность тамоксифена может существенно снижаться. Результаты ряда клинических исследований подтверждают ухудшение прогноза при раке молочной железы при назначении некоторых антидепрессантов из группы СИОЗС (флуоксетина, пароксетина) пациенткам, принимающим тамоксифен. Метаболизм тамоксифена может снижаться также при сочетании с агонистами. Таким образом, если у пациенток, получающих тамоксифен, возникает потребность в терапии антидепрессантами, предпочтительными вариантами являются вортиоксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, венлафаксин или мirtазапин, которые в значительно меньшей степени влияют на метаболизм тамоксифена. С осторожностью стоит рассматривать совместное применение тамоксифена с большинством типичных и атипичных нейролептиков, что связано с взаимным влиянием на метаболизм лекарственных средств и риски удлинения интервала QT.

Метаболизм торемифена может снижаться при сочетании с милнаципраном (СИОЗСН). Риск удлинения интервала QT может увеличиться при совместном назначении торемифена с трициклическими антидепрессантами (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин), мапротилином, циталопрамом и эсциталопрамом, а также почти со всеми антипсихотиками, как традиционными, так и атипичными (алимемазин, амисульпирид, хлорпромазин, флюпентиксол, галоперидол, клозапин, кветиапин, луразидон, оланзапин, арипипразол).

Возможно усиление кардиотоксических эффектов (риск удлинения интервала QT) при совместном назначении ингибиторов ароматазы с антидепрессантами из группы СИОЗС (эсциталопрамом, флуоксетином) и тетрациклическим антидепрессантом мапротилином. Совместное назначение эсциталопрама с анастрозолом приводит к значительному повышению уровня анастрозола в плазме. У пациентов с ожирением совместное назначение эсциталопрама и анастрозола связано с более выраженным увеличением уровней анастрозола в плазме, чем у пациентов без ожирения.

Данные ряда исследований подтверждают увеличение риска гепатотоксичности (включая острый гепатит, хронический фиброз, некроз, цирроз печени и повышение активности ферментов печени) при взаимодействии карбамазепина с антиэстрогенами (тамоксифен, торемифен).

На основании анализа данных о лекарственных взаимодействиях можно выделить ряд препаратов из каждой группы психотропных средств, имеющих наименьший риск взаимодействия и нежелательных эффектов при лечении психических расстройств у женщин, получающих противоопухолевую лекарственную терапию.

Предпочтительными в группе антидепрессантов являются вортиоксетин, венлафаксин, милнаципран, флувоксамин и мirtазапин, не имеющие высоких рисков взаимодействия

с препаратами противоопухолевой терапии, используемой при лечении больных, в т. ч. с опухолями женской репродуктивной системы.

Не выявлены выраженные нежелательные взаимодействия большинства представителей группы анксиолитиков/гипнотиков с противоопухолевыми средствами, применяемыми при раке органов женской репродуктивной системы.

Проверить совместимость психотропных препаратов со средствами противоопухолевой терапии можно с помощью Drug Interaction Checker (программа доступна онлайн; доступ размещен на сайте RosOncoWeb в разделе «Ресурсы. Медицинские онлайн-калькуляторы, номограммы»).

#### 2.2.4. Менопаузальная гормональная терапия

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является самым эффективным и единственным этиопатогенетическим методом коррекции климактерических расстройств и может предотвратить вазомоторные симптомы в 75% случаев, снизить риски перелома шейки бедра на 30%, случаи развития сахарного диабета — на 30%, сердечно-сосудистую смертность — на 12–54%, а также дополнительно может снизить общую смертность на 31% у женщин в возрасте 50–59 лет.

Для назначения МГТ необходима консультация гинеколога.

Показаниями к назначению МГТ являются:

- вазомоторные симптомы умеренной и тяжелой степени, существенно снижающие качество жизни;
- генитоуринарные менопаузальные симптомы, сексуальная дисфункция;
- профилактика постменопаузального остеопороза;
- преждевременная недостаточность яичников/ранняя менопауза, в т. ч. после билатеральной овариэктомии/лучевой терапии.

Противопоказаниями к назначению МГТ являются:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);
- диагностированные или подозреваемые эстроген-зависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки);
- острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе, в том числе злокачественные опухоли печени;
- тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии);
- инфаркт миокарда;
- ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения);
- миома матки с субмукозным расположением узла;
- полип эндометрия;
- аллергия к компонентам МГТ;
- кожная порфирия (для эстрогенного компонента);
- прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) (для гестагенов).



Выделяют:

- монотерапию эстрогенами для женщин с удаленной маткой;
- комбинированную МГТ (циклическую — с менструально-подобным кровотечением и непрерывную — без менструально-подобного кровотечения).

В Российской Федерации зарегистрированы:

- пероральные комбинированные препараты стандартных (2 мг), низких (1 мг) и ультранизких (0,5 мг) доз эстрогенного компонента в сочетании с прогестагенами;
- трансдермальные формы эстрогенов:
  - эстрадиол 0,06% (накожный гель);
  - эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г — режим дозирования: 2,5 г геля 1 раз в день, что соответствует 1,5 мг эстрадиола. У большинства пациенток эта доза является эффективной для облегчения симптомов менопаузы. Если после 1 месяца терапии эффективность не достигнута, возможно увеличение суточной дозы препарата до максимальной — 5 г геля, что соответствует 3,0 мг эстрадиола;
- средства локальной МГТ — препараты эстриола для лечения симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома; локальная терапия эстриолом не имеет ограничений по возрасту:
  - эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг);
  - эстриол микронизированный 0,2 мг/прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные);
  - эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный);
  - эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные).

Основными принципами назначения МГТ являются:

- подбор минимальной эффективной дозы;
- определение оптимальной лекарственной формы препаратов МГТ (трансдермальная форма, пероральные препараты, локальные эстрогены);
- использование режима терапии и дозы лекарственного препарата с учетом возраста, стадии репродуктивного старения, наличия коморбидных состояний (в т. ч. онкологической патологии) и потребности пациентки.