



Оптимизация терапии тамоксифеном: значение фармакогенетического тестирования для улучшения приверженности лечению

Голубенко Е. О.¹, Савельева М. И.², Коренная В. В.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Тамоксифен остаётся золотым стандартом эндокринной терапии у пациенток с раком молочной железы (РМЖ), положительным по рецепторам к эстрогенам. Однако его эффективность напрямую зависит от приверженности лечению, которая часто снижается из-за нежелательных лекарственных реакций и индивидуальных различий в метаболизме препарата. В статье представлены данные исследования приверженности терапии тамоксифеном через 5 лет наблюдения во взаимосвязи с выявленными ранее фармакогенетическими ассоциациями с возникновением нежелательных лекарственных реакций. Фармакогенетическое тестирование перед назначением тамоксифена может улучшить приверженность лечения за счёт персонализации терапии и снижения частоты нежелательных лекарственных явлений.

Ключевые слова: тамоксифен; рак молочной железы; приверженность лечению; нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования:

Голубенко Е. О., Савельева М. И., Коренная В. В. Оптимизация терапии тамоксифеном: значение фармакогенетического тестирования для улучшения приверженности лечению. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):36–40. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-36-40>. EDN: CJHUNQ.

Поступила: 11.01.2025. **В доработанном виде:** 11.02.2025. **Принята к печати:** 15.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Optimizing tamoxifen therapy: the importance of pharmacogenetic testing to improve adherence

Ekaterina O. Golubenko¹, Marina I. Savelyeva², Vera V. Korennaya¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Tamoxifen is the gold standard of endocrine therapy in patients with ER+ breast cancer. However, the efficacy of tamoxifen directly depends on adherence to treatment. Adherence may decrease due to adverse drug reactions and individual differences in drug metabolism. The article presents data from a study of adherence to tamoxifen therapy after 5 years of follow-up in relation to pharmacogenetic associations and adverse drug reactions. Pharmacogenetic testing can improve adherence to treatment by personalizing therapy and reducing the incidence of adverse drug events.

Keywords: tamoxifen; breast cancer; adherence; adverse drug reactions

For citations:

Golubenko EO, Savelyeva MI, Korennaya VV. Optimizing tamoxifen therapy: the importance of pharmacogenetic testing to improve adherence. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):36–40. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-36-40>. EDN: CJHUNQ.

Received: 11.01.2025. **Revision received:** 11.02.2025. **Accepted:** 15.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Тамоксифен остаётся золотым стандартом эндокринной терапии у пациенток с раком молочной железы (РМЖ), положительным по рецепторам к эстрогенам. Однако его эффективность напрямую зависит от приверженности лечению, которая часто снижается из-за нежелательных лекарственных реакций и индивидуальных различий в метаболизме

препарата. Фармакогенетические исследования позволяют прогнозировать ответ на терапию тамоксифеном и оптимизировать лечение.

Приверженность к длительной (5–10 лет) терапии тамоксифеном остаётся недостаточной: по данным исследований, до 50 % пациенток снижают дозу или прекращают лечение. Основные причины:

— нежелательные лекарственные реакции (НЛР): приливы, тамоксифен-индуцированные альтерации

эндометрия, боли в костях и суставах, астения, тромбозы [1];

– психологические факторы (депрессия, тревога, забывчивость) [2];

– недостаточная информированность о важности длительного приёма.

Тамоксифен является пролекарством, его активный метаболит — эндоксифен — образуется под действием фермента CYP2D6. Полиморфизмы гена *CYP2D6* могут значительно влиять на концентрацию эндоксифена. Для ультрабыстрых метаболитов свойственен высокий уровень эндоксифена, больше риск развития НЛР, а для промежуточных и медленных — сниженная эффективность, больший риск рецидива [3].

Помимо *CYP2D6*, важную роль играют полиморфные варианты генов *CYP3A5*3*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *ABCB1*.

В течение пяти лет, с 2017 по 2022 год, нами было выполнено когортное клиническое исследование, включавшее три этапа. Начальный этап, реализованный в 2017 году, представлял собой ретроспективный анализ клинических и эпидемиологических данных для определения частоты встречаемости и факторов риска развития гиперплазии эндометрия у пациенток с РМЖ, состоящих на учёте в онкологических учреждениях Москвы ($n = 230$) [18].

Второй этап был посвящён фармакогенетическому исследованию, направленному на изучение клинических проявлений НЛР эндокринной терапии тамоксифеном и оценку корреляции между наличием полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты системы цитохрома P-450 и белки-транспортеры лекарств, и возникновением НЛР у пациенток с РМЖ. В данном этапе приняли участие 120 женщин с РМЖ, которым было проведено генетическое тестирование полиморфных вариантов генов ферментов системы цитохрома P-450 и гликопротеина-P (Pg).

Ассоциативный анализ выявил взаимосвязь между данными полиморфизмами и развитием НЛР на тамоксифен, что указывает на клиническую значимость генетических полиморфизмов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* и *ABCB1* [4, 5]. Далее нами была исследована приверженность к терапии тамоксифеном через 5 лет наблюдения во взаимосвязи с выявленными ранее фармакогенетическими ассоциациями.

Материал и методы / Material and methods

В данном исследовании, основанном на анкетировании, приняли участие 54 пациентки, ранее проходившие фармакогенетическое исследование, страдающие РМЖ. Сбор данных осуществлялся посредством телефонных интервью или электронных анкет. Предложенная анкета включала вопросы, касающиеся частоты посещений онколога и гинеколога в течение пятилетнего периода приёма тамоксифена. В связи с ограниченным объёмом выборки, для анализа выяв-

ленных различий применялся метод дельта-процентов ($\Delta\%$) с установленным порогом значимости в 5 %. Выявленные ранее результаты фармакогенетического исследования были учтены при интерпретации данных, полученных в ходе настоящего опросного исследования [4, 5].

Результаты и их обсуждение / Results and discussion

В исследовании приняли участие 54 пациентки, что составляет 45 % от общего числа респондентов. У 9,26 % участниц ($n = 5$) было зафиксировано прогрессирование заболевания (из этой подгруппы 4 пациентки самопроизвольно отменили приём тамоксифена, одна пациентка чётко следовала режиму терапии); то время как у 90,74 % (рис. 1) болезнь не прогрессировала. Большинство опрошенных, а именно 59,26 % ($n = 32$), продолжают терапию тамоксифеном в прежней дозировке и без перерывов. Оставшиеся 40,74 % ($n = 22$) прекратили приём тамоксифена. В этой группе 9 пациенток перешли на альтернативное лечение, используя ингибиторы ароматазы, а 13 самостоятельно прекратили приём препарата из-за непереносимости.

За исключением тамоксифен-индуцированных альтераций эндометрия, частота возникновения побочных эффектов лекарственных средств была выше в группе пациенток, прекративших приём тамоксифена (табл. 1).

На протяжении пятилетнего периода мониторинга, установлено, что 57,4 % обследуемых (общее число — 31) посещали акушера-гинеколога с частотой не менее одного раза в год, в то время как 42,59 % ($n = 23$) обращались за гинекологической помощью реже одного раза в год.

Отмечено существенное различие в регулярности наблюдения у акушера-гинеколога между группами пациенток. В группе пациенток, продолжающих терапию тамоксифеном, 75 % ($n = 24$) регулярно наблюдались у акушера-гинеколога. В противоположность этому, в группе пациенток, прекративших приём тамоксифена, лишь 31,82 % ($n = 7$) соблюдали регулярность посещений. Примечательно, что в подгруппе пациенток, прекративших приём тамоксифена из-за его плохой переносимости ($n = 13$), регулярность наблюдения была наименьшей, составив 7,69 %.

Из тринадцати пациенток (100 %), самостоятельно прекративших терапию тамоксифеном из-за неблагоприятной переносимости, у десяти (76,92 %) наблюдались приливы. При этом у семи из них (53,85 %) был обнаружен генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6*4*. Астения была зафиксирована у восьми участниц (61,54 %), и у семи из них (53,85 %) выявлен гомозиготный референсный генотип 42614AA по rs1057910 гена *CYP2C9*.

В указанной подгруппе, гиперплазия эндометрия в процессе лечения была диагностирована у четырёх

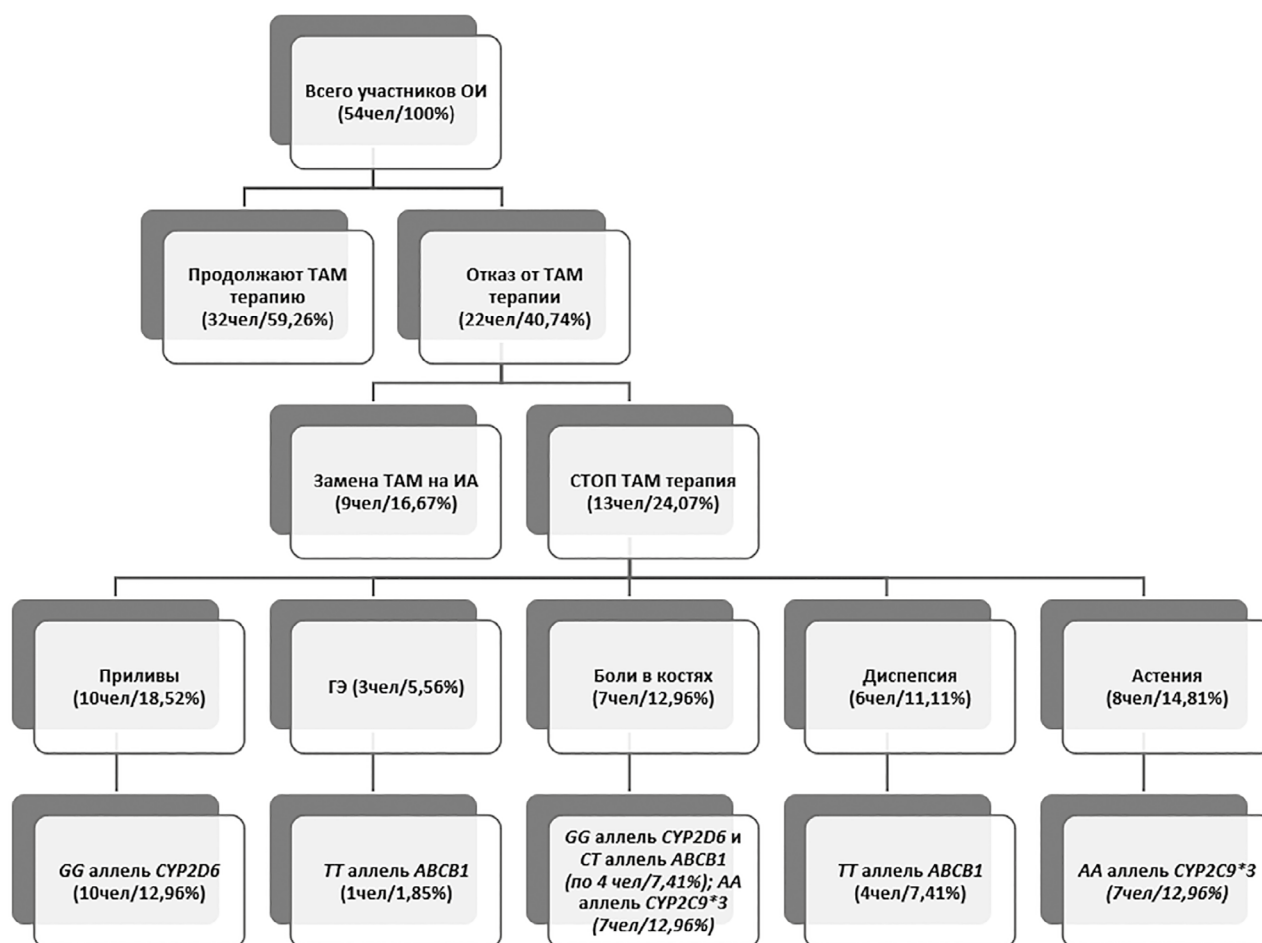


Рис. 1. Результаты исследования приверженности лечению во взаимосвязи с наличием полиморфных вариантов генов системы цитохрома P-450 и гена *ABCB1*

Fig. 1. Results of the study of adherence in relation to the presence of polymorphic variants of the cytochrome P-450 system genes and the *ABCB1* gene

Примечания: ОИ — опросное исследование; ТАМ — тамоксифен; СТОП ТАМ — прекращение терапии тамоксифеном; ГЭ — гиперплазия эндометрия; ИА — ингибиторы ароматазы.

Notes: ОИ — questionnaire survey; ТАМ — tamoxifen; СТОП ТАМ — discontinuation of tamoxifen therapy; ГЭ — endometrial hyperplasia; ИА — aromatase inhibitors.

Таблица 1

Сравнение нежелательных лекарственных реакций тамоксифена в двух группах пациенток с раком молочной железы: продолжающих и прекративших приём препарата

Table 1

Comparison of adverse drug reactions of tamoxifen in two groups of patients with breast cancer: those who continued and those who stopped taking the drug

| Нежелательная лекарственная реакция | Продолжают терапию тамоксифеном, n (%) | Прекратили приём тамоксифена, n (%) | Δ% |
|---|--|-------------------------------------|--------|
| Тамоксифен-индуцированные альтерации 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 |

женщин (30,77 %), а генотип ТТ полиморфного варианта *ABCВ1 3435Т>С* был выявлен только у одной пациентки (7,69 %). Семь пациенток (53,85 %) жаловались на костные боли; у четырёх из них (30,77 %) обнаружен генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6*4*, у такого же количества (30,77 %) — генотип СТ полиморфного варианта *ABCВ1 3435Т>С*, у всех пациенток этой группы (53,85 %) выявлен генотип AA полиморфного варианта *CYP2C9*3*. По полученным данным, указанные полиморфные варианты демонстрируют статистически значимую связь с возникновением болей в костях. Диспепсические явления наблюдались у шести пациенток (46,15 %), причём у четырёх (30,77 %) был генотип ТТ полиморфного варианта *ABCВ1 3435Т>С* (см. рис. 1).

Во всех анализируемых группах пациенток прослеживается закономерность: более выраженные НЛР тамоксифена чаще возникают у лиц с определёнными генетическими вариациями. Эти полиморфизмы затрагивают гены, ответственные за синтез ферментов цитохрома Р-450 и транспортных белков, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов.

Заключение / Conclusion

Клиническое применение фармакогенетики для повышения приверженности возможно в следующих аспектах:

1. Персонализация дозы — увеличение дозы у медленных метаболизаторов или переход на ингибиторы ароматазы у пациенток с высоким риском неэффективности.

2. Прогнозирование токсичности — предотвращение отмены препарата из-за НЛР.

3. Обучение пациенток — объяснение генетических причин индивидуального ответа на терапию повышает мотивацию к соблюдению режима приёма [6].

Таким образом, фармакогенетическое тестирование перед назначением тамоксифена может улучшить приверженность лечению за счёт персонализации терапии и снижения частоты нежелательных лекарственных явлений. Внедрение генетического скрининга в клиническую практику требует дальнейших исследований, но уже сейчас способно повысить приверженность лечению РМЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Голубенко Екатерина Олеговна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: kate.golubenko@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6968-862X>
РИНЦ SPIN-код: 1673-7945

Савельева Марина Ивановна — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: marinasavelyeva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>
РИНЦ SPIN-код: 2434-6458

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina O. Golubenko — Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: kate.golubenko@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6968-862X>
RSCI SPIN code: 1673-7945

Marina I. Savelyeva — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy named EN Dormidontova, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: marinasavelyeva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>
RSCI SPIN code: 2434-6458

Коренная Вера Вячеславовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
e-mail: drkorenayaya@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>
РИНЦ SPIN-код: 9940-6413

Vera V. Korennaya — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
e-mail: drkorenayaya@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-4415>
RSCI SPIN code: 9940-6413

Список литературы / References

1. Drullinsky PR, Hurvitz SA. Mechanistic basis for PI3K inhibitor antitumor activity and adverse reactions in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jun;181(2):233-248. doi: 10.1007/s10549-020-05618-1.
2. Kolberg HC, Jackisch C, Hurvitz SA, et al. Is weight-based IV dosing of trastuzumab preferable to SC fixed-dose in some patients? A systematic scoping review. *Breast.* 2021 Jun;57:95-103. doi: 10.1016/j.breast.2021.03.003.
3. Chan CWH, Law BMH, So WKW, et al. Pharmacogenomics of breast cancer: highlighting CYP2D6 and tamoxifen. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Jun;146(6):1395-1404. doi: 10.1007/s00432-020-03206-w.
4. Голубенко Е.О., Савельева М.И., Созаева Ж.А., и др. Клиническое значение генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы: результаты популяционного когортного исследования. *Фарматека.* 2022;29(11-12):118-126. [Golubenko EO, Savelyeva MI, Sozaeva ZhA, et al. Clinical

significance of genetic polymorphism of tamoxifen metabolic enzymes and transporters in breast cancer: results of a population-based cohort study. *Farmateka.* 2022;29(11-12):118-126. (In Russ.]. doi: 10.18565/farmateka.2022.11-12.118-126.

5. Голубенко Е.О., Савельева М.И., Созаева Ж.А., и др. Прогностическое моделирование нежелательных лекарственных реакций тамоксифена при раке молочной железы (результаты когортного исследования). *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2022;(1):63-73. [Golubenko EO, Savelyeva MI, Sozaeva ZA, et al. Predictive modeling of adverse events of tamoxifen therapy for breast cancer (results of a cohort study). *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2022;(1):63-73. (In Russ.]. doi: 10.37489/2588-0527-2022-1-63-73.

6. Bolhuis K, Bond MJG, Van Amerongen MJ, et al; Dutch Colorectal Cancer Group Liver Expert Panel. The role of tumour biological factors in technical anatomical resectability assessment of colorectal liver metastases following induction systemic treatment: An analysis of the Dutch CAIRO5 trial. *Eur J Cancer.* 2023 Apr;183:49-59. doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.013.