

О.О. Ковальов, д. мед. н., професор завідувач кафедри онкології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

40 років історії інгібіторів ароматази

Цьогоріч виповнюється рівно 40 років відтоді, як британський фармаколог Анжела Броді з Медичної школи Університету Меріленду разом з онкологом Чарльзом Кумбесом продемонстрували ефективність нового протипухлинного препарату, що належить до класу інгібіторів ароматази. Результати невеликого дослідження, проведеного в Лондоні за участю 11 пацієнтів із раком грудної залози, виявилися настільки обнадійливими, що фармацевтична компанія Novartis відразу заявила: готова фінансувати подальші клінічні дослідження у цьому напрямі ендокринної терапії. Так у 1994 році на фармацевтичному ринку з'явився перший інгібітор ароматази форместан, про який незабаром заявили як про «одну з найважливіших подій у лікуванні раку». Форместан виявився ефективнішим за тамоксифен, який вже майже 20 років застосовувався у жінок у постменопаузі для лікування раку грудної залози з експресією естрогенових рецепторів. У статті використано фрагменти книги О.О. Ковальова «Цивілізація та рак: чи є шанс у багатоклітинних», яка нині перебуває у видавництві.

Вік естрогенів

Історія створення першого селективного інгібітору ароматази, який блокує синтез естрогенів, почалася значно раніше і була нерозривно пов'язана з вивченням гормонів цієї групи. Вже у 1920-х роках робилися відчайдушні спроби синтезувати статеві гормони шляхом витяжки з тканин та органів тварин. У результаті цього було отримано перший природний естроген, для очищення якого знадобилася 1 тонна яєчників свиней. Сьогодні масштаби цих наукових «подвигів» неможливо уявити. У різних звітах стверджувалося, що в результаті погоні за естрогеном із 20 000 голів великої рогатої худоби було отримано 1000 кг яєчників, з яких виділено 900 г сирого концентрату та синтезовано 26 г біологічно активної речовини.

Вартість навіть кількох кристалів натурального естрогену виявилася непомірно високою, до того ж було встановлено, що пероральний естрадіол швидко розкладається у кишечнику та нейтралізується у печінці. Незабаром стало зрозуміло, що екстракти з яєчників тварин неможливо використовувати у клінічній практиці, а отримувати естроген для медичних потреб необхідно іншим способом.

«Естрогенова лихоманка» охопила два континенти, проте прогрес був повільним. Спроби синтезувати стероїдну сполуку з гормональною активністю незалежно один від одного робили різні наукові колективи під керівництвом американця Едварда Дойзі та німця Адольфа Бутенандта.

Наприкінці 1920-х років німецький гінеколог Бернхард Зондек встановив, що сеча вагітних містить велику кількість естрогенів. Із сотень літрів сечі, яку звозили в лабораторії у величезних мідних чанах, було отримано невелику кількість кристалів естрогену, і відкриття представили на Міжнародному конгресі у Бостоні в 1929 році. «Сила цих кристалів настільки велика, що один грам може відновити статевий цикл у більш ніж дев'яти мільйонів шурів», — захоплювалися винахідом учасники конгресу.



Адольф Бутенандт – німецький біохімік, лауреат Нобелівської премії 1939 року з хімії за «роботу про статеві гормони»

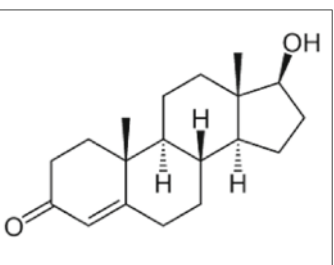


Едвард Адельберт Дойзі – американський біохімік, лауреат Нобелівської премії з фізіології та медицини 1943 року, який синтезував діетилстильбестрол

Оскільки стаття німецького вченого вийшла на кілька місяців раніше, саме Адольф Бутенандт у 1939 році розділив разом із Леопольдом Ружичкою Нобелівську премію «за дослідження у галузі статевих гормонів». Едвард Дойзі пізніше отримав престижну нагороду, але вже за дослідження вітаміну К.

Конверсія андрогенів в естрогени

У 1930-х роках було встановлено, що два класи хімічних сполук, андрогени й естрогени, мають практично одну й ту саму формулу і можуть перетворюватися один на одного. Бернхард Зондек у зв'язку з цим писав, що «жіночий гормон, регулярно присутній у чоловічому організмі, є нормальним фізіологічним продуктом метаболізму, і перетворення чоловічого статевого гормону на жіночий є цілком можливим».



Молекула андрогену

Догмою того часу була стандартна теорія, згідно з якою стероїдні гормони виробляються лише ендокринними залозами, такими як яєчники, яєчка та надниркові залози.

Перші припущення, що естрогени можуть утворюватися в чоловічому організмі, з'явилися на початку минулого століття, коли знаменитий австрійський лікар і біохімік Євген Штейнах почав проводити свої експерименти у спробі стимулювати «друге статеве дозрівання» у літніх чоловіків і змінити сексуальну орієнтацію гомосексуалістів, пересаджуючи їм яєчка. Вчений зауважив, що сеча чоловіків, які перенесли такі операції або ін'єкції тестостерону, має високу естрогенову активність.

У 1950-х роках ці роботи у цьому напрямі продовжив американський акушер Кеннет Раян, який експериментував зі свіжою людською плацентою, що завжди була під рукою. Таким чином Раян відкрив стероїдну ароматазу, яку він називав естроген-синтазою. Виявилось, що цей білок був здатний «ароматизувати» кільце А в андрогенах з утворенням естрогену й естрадіолу.

Через багато років після робіт Штейнаха та Раяна біохіміки з Далласа Пол Макдональд і Пенті Сітері зробили відкриття, що як у чоловіків, так і у жінок у постменопаузі місцем синтезу естрогенів є не тільки залозисті органи, а й периферичні тканини.

Фермент, який контролює це перетворення, був названий ароматазою, а сам процес конверсії — ароматизацією. У дослідженнях 1980-х років виявлено, що ароматазна активність властива лише одному ферменту в організмі — цитохрому P450.

Сьогодні відомо, що в тканинах дорослого чоловіка ароматизація тестостерону в естрадіол відбувається у жировій тканині, яєчках (клітинах Сертолі та клітинах Лейдига), головному мозку, кістках, м'язах, печінці та кровоносних судинах. У жінок фермент ароматази міститься в яєчниках, плаценті та матці. Однак у жінок у постменопаузі основним джерелом естрадіолу є жирова тканина. У дослідженнях виявлено, що перетворення андростендіолу в естроген було вищим у осіб з ожирінням, це дозволило припустити, що саме жирова тканина є основним місцем ароматизації. Ці дані вперше підтвердили, що жирові клітини можуть експресувати ген ароматази. Це легко пояснювало, чому ожиріння здатне підвищувати ризик розвитку раку грудної залози й ендометрія.

Було виявлено також, що різко виражену ароматазну активність мають тканини грудної залози. У дослідженнях прямо продемонстровано високий рівень локального синтезу естрогенів не тільки у здорових клітинах, а й у тканинах доброякісних та злоякісних пухлин грудної залози.

Встановлено, що джерелами продукції естрогенів у тканинах раку грудної залози людини є не лише стромальні й епітеліальні клітини, а й макрофаги, які часто інфільтрують злоякісну пухлину. Клітини квадранта грудної залози, в якому є пухлина, зазвичай мають найвищу ароматазну активність. Це вкотре доводить, що рак частіше розвивається в тих тканинах, де експресія ароматази є найвищою. Можливо, фактори, які продукують злоякісні клітини, локально стимулюють експресію ароматази у прилеглих мезенхімальних тканинах.

Гормональна адитивна терапія

Методи ендокринної терапії раку грудної залози беруть свій початок у 1896 році, коли сер Джордж Бітсон трьом жінкам із поширеною неоперабельною карциномою виконав двобічну овариєктомію із блискучим результатом. У першій половині XX століття цей підхід набув продовження у вигляді хірургічної адреналектомії та гіпофізектомії. Розвиток клінічної фармакології дав змогу відмовитися від цих травматичних операцій і зосередитись на альтернативних медикаментозних методах лікування раку. Завдяки Олафу Пірсону й іншим дослідникам було розроблено так звану гормональну адитивну терапію, яка включала застосування кортикостероїдів, андрогенів і навіть естрогенів.

Наприкінці 1950-х років багато фармацевтичних компаній активно вивчали нещодавно відкритий клас хімічних сполук — антиестрогени. Оскільки на той час вважалося, що комерційного ринку препаратів для лікування раку не існує, основною метою досліджень нових гормональних ліків була оцінка їх контрацептивних, а не протипухлинних властивостей.



О.О. Ковальов

У 1962 році хімік Дора Річардсон у лабораторії компанії ICI Pharmaceuticals (сьогодні AstraZeneca) вперше синтезувала тамоксифен, який спочатку був заявлений як «ефективна жіноча таблетка на ранок». Однак в експерименті у шурів цей препарат не забезпечував протизаплідних властивостей, а навпаки більше стимулював овуляцію.

Приблизно в цей же час були відкриті рецептори естрогенів і доведено теорію Чарльза Хаггінса, згідно з якою саме через гормональні стероїдні рецептори ракові клітини отримують сигнали для проліферації. Відразу після цих відкриттів було розпочато дослідження раніше синтезованих ендокринних хімічних сполук етамокситрифетолу та кломіфену, які могли потенційно блокувати ендокринні рецептори. Дослідження виявилися невдачливими та завершилися достроково через високу токсичність нових препаратів.

Керівництво компанії ICI Pharmaceuticals неохоче погодилося фінансувати вивчення протипухлинних властивостей тамоксифену. Перше клінічне дослідження препарату було проведено у Великій Британії у лікарні Крісті 1971 року. У статті про його результати дослідники писали, що «лабораторні тести, призначені для вибору пацієнтів, які можуть отримати користь від лікування, дали непереконливі результати, тому терапія проводилася методом проб і помилок». У ті роки для лікування раку грудної залози молодші пацієнтки протягом 5 років після менопаузи отримували андрогени, а пацієнтки похилого віку — естрогени (сумно відомий діетилстильбестрол).

Новим антиестрогеновим агентом IC146474 було проліковано 46 жінок, «у 10 з яких отримано хороші результати». З фінансових причин і через відсутність видимої перспективи цього онкологічного напрямку фармацевтична компанія відмовилася від подальшої розробки тамоксифену.

Пізніше Артур Волпол відіграв важливу роль у фінансуванні роботи англійсько-американського вченого й онколога Крейга Джордана, який у рамках своєї докторської дисертації продовжив дослідження препарату та довів його високу ефективність в ад'ювантному, паліативному режимі та для профілактики раку грудної залози. Обсяг першого продажу тамоксифену як у Великій Британії, так і в США набагато перевищив початкову оцінку ICI Pharmaceuticals.

Ароматаза як ціль терапії

Першим інгібітором ароматази став аміноглютетимід, протипухлинні властивості якого були відкриті випадково, оскільки спочатку препарат використовувався як протисудомний. Після того, як під час терапії у молодій дівчини розвинулися симптоми хвороби Аддісона (недостатності надниркових залоз), стало ясно, що аміноглютетимід інгібує стероїди й андрогени, у зв'язку з чим через побічні ефекти його вилучили з продажу. Однак оскільки в 1960-ті роки для лікування раку грудної залози все ще застосовувалася хірургічна адреналектомія, новий антагоніст стероїдів був запропонований як хімічна альтернатива цій операції.

Звіт про застосування аміноглютетиміду для лікування раку грудної залози було опубліковано у 1969 році. Цей препарат разом із тестолактоном став інгібітором ароматази першого покоління. Дещо пізніше, через низьку антиестрогенову активність, побічні ефекти та необхідність введення кортикостероїдів із замісною метою, аміноглютетимід не рекомендували до подальшого застосування. Такими чином, тамоксифен став єдиним на той час методом гормональної терапії 1-ї лінії у хворих на метастатичний рак грудної залози. Антиестрогени зберігали своє лідерство в онкології протягом 20 років.

Проте на початку 1970-х років співробітник Університету Меріленду Гаррі Броді усвідомив потенціал нових препаратів

Продовження на стор. 28.

40 років історії інгібіторів ароматази

Продовження. Початок на стор. 27.

для ендокринної терапії та створив групу з розроблення селективних інгібіторів ароматази. До нього приєдналися відомі вчені, котрі вже працювали над проблемою гормон-індукованих пухлин, — Крейг Джордан і Майкл Харпер, які разом з Артуром Волполом кількома роками раніше створили перший в онкології антиестроген.

Підсумком спільної роботи став синтез першого селективного інгібітору ароматази 4-ОН-А, який був вивчений Анжеєю Броді за назвою форместан у 1982 році.

Форместан був затверджений Національною службою охорони здоров'я Сполученого Королівства і став єдиним на той час схваленим селективним інгібітором ароматази для лікування хворих на рак грудної залози. Однак під час подальших досліджень стало зрозуміло, що цей препарат не блокує ароматазу тією мірою, як його токсичний попередник аміноглютетимід.

Визначили високий потенціал нового напрямку, багато фармацевтичних компаній зробили істотний внесок у клінічне розроблення сучасних сильнодіючих стероїдних і нестероїдних селективних інгібіторів ароматази. Такими компаніями були Ciba-Geigy (тепер Novartis), Merrill-Dow, Imperial Chemical Industries (нині AstraZeneca), Lilly, Pharmitalia, Janssen та Yamaguchi Pharmaceuticals. Врешті-решт це сприяло розробленню двох нестероїдних зворотних інгібіторів ароматази анастрозолу та летрозолу й одного стероїдного інактиватора ароматази екземестану.



Британський фармаколог Анжея Броді з Медичної школи Університету Меріленду, яка синтезувала перший селективний інгібітор ароматази форместан

Клінічні дослідження інгібіторів ароматази

Тамоксифен розроблявся приблизно в той самий час, коли вивчалися інгібітори ароматази та прогестини, однак у 1980-х роках цей антиестроген уже міцно посів своє місце в 1-й лінії терапії метастатичного раку грудної залози, а також в ад'ювантному та неоад'ювантному режимах. Після появи одразу трьох новітніх препаратів виникла потреба у серйозному науковому аналізі двох принципово різних підходів до ендокринної терапії.

Ранні дослідження інгібіторів ароматази першого покоління проводилися за участю пацієнтів з раком грудної залози, у яких рецидив виникав після попередньої ендокринної терапії, такої як оварієктомія, прийом високих доз естрогенів або тамоксифену. У дослідженні інгібіторів ароматази третього покоління виявлено, що нові препарати мають у 10 000 разів вищу ефективність і нижчу токсичність, ніж уже відомі аміноглютетимід, форместан і фадрозол.

У проведених чотирьох клінічних рандомізованих дослідженнях, присвячених порівнянню антиестрогену тамоксифену та нових інгібіторів ароматази, відзначено вищу ефективність останніх. У кожному з цих досліджень, у яких брали участь до 10 000 жінок, було вперше встановлено перевагу одного методу ендокринної терапії над іншим. Відмінності були статистично значущими у всіх дослідженнях, крім одного, у якому рецепторний статус пухлини невідомий у 55% пацієнтів. У зв'язку з цим Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США в рекордно короткий термін (43 дні) після подання запиту на схвалення прискорено зареєструвало застосування анастрозолу як метод ендокринної терапії хворих на метастатичний естроген-рецепторпозитивний (ER+) рак грудної залози.

Якщо згідно з попередньою догмою кожна доступна ендокринна терапія забезпечує однакову швидкість відповіді і може відрізнитися тільки за вартістю та побічними ефектами, проведені дослідження вперше показали, що одна ендокринна терапія може бути кращою за іншу.

На сьогодні летрозол, анастрозол та екземестан схвалені як 1-ша лінія терапії при поширеному раку грудної залози у всьому світі.

Після доведення переваги інгібіторів ароматази третього покоління над тамоксифеном при поширеному раку грудної залози були проведені подібні дослідження у пацієнтів із ранніми стадіями захворювання із використанням цих препаратів в ад'ювантному режимі для запобігання рецидивам після мастектомії.

У великих дослідженнях ATAC і BIG-FEMTA порівняли вплив кожного з препаратів (анастрозол і тамоксифен окремо та в комбінації) на такі показники, як час до прогресування захворювання та загальна виживаність. Через 5 років результати цих досліджень продемонстрували абсолютну перевагу інгібітору ароматази щодо виживаності без прогресування, тоді як загальна виживаність за будь-якого виду лікування була однаковою. У дослідженні також показано, що одночасний прийом антиестрогенів та інгібіторів ароматази одним хворим недоцільний.

Застосування в ад'ювантному режимі тамоксифену зумовлювало збільшення кількості випадків раку ендометрія та епізодів венозних тромбозів. Прийом інгібіторів ароматази асоціювався із прискореною втратою кісткової маси, симптомами урогенітальної атрофії та артралгіями.

На підставі даних цих досліджень інгібітори ароматази були схвалені в усьому світі для використання в ад'ювантному режимі в пацієнтів груп високого ризику, зокрема, з T2, N1 і фенотипом пухлини ER/PG+, HER2+.

У дослідженні BIG-1-98 було проведено тестування чотирьох найбільш ефективних секвенсинг-стратегій ад'ювантної ендокринотерапії у пацієнтів з операбельним раком грудної залози: застосування тамоксифену протягом 5 років; летрозолу протягом 5 років; летрозолу протягом 2 років, потім — тамоксифену протягом 3 років; тамоксифену протягом 2 років, потім — летрозолу протягом 3 років. Виявлено, що 5-річний курс летрозолу ефективніший за 5-річний курс тамоксифену або 2-річний курс тамоксифену з подальшим застосуванням летрозолу.

Ендокринна терапія раку грудної залози летрозолом в неоад'ювантному режимі забезпечувала зменшення об'єму пухлини на 81%, анастрозолом — на 75%, а тамоксифеном — на 48%. Органозберігальна операція на грудній залозі була проведена 45% жінок після прийому летрозолу і 35% — тамоксифену. HER2+ пухлини краще реагували на використання інгібітору ароматази, ніж тамоксифену.

Застосування тамоксифену в деяких випадках супроводжувалося розвитком тромбозу глибоких вен і легеневої емболії, тоді як частота нудоти, припливів та шлунково-кишкових розладів була порівнянною в обох групах. Прийом інгібіторів ароматази частіше асоціювався з міалгією, артралгіями, остеопорозом, остеопенією, прискоренням швидкості втрати кісткової маси та збільшенням ризику переломів, яким можна було запобігти шляхом застосування бісфосфонатів.

Серйозних ускладнень з боку серцево-судинної системи описано не було, проте наявна тенденція все ж таки викликає занепокоєння. У пацієнтів із підвищеним ризиком серцево-судинних подій під час прийому інгібіторів ароматази може бути виправдане застосування статинів.

Прийом інгібіторів ароматази для лікування раку грудної залози у чоловіків має свої особливості. Результати ад'ювантного лікування одним інгібітором ароматази у цій популяції хворих були гіршими порівняно з прийомом тамоксифену, ймовірно, через неадекватну супресію естрадіолу. Тому у чоловіків монотерапія інгібіторами ароматази в ад'ювантному режимі не рекомендується.

При метастатичному раку грудної залози інгібітори ароматази також виявилися менш ефективними, можливо, через їх нездатність пригнічувати синтез естрогенів у яєчках. Для досягнення ефекту при використанні інгібіторів ароматази чоловіки мають одночасно приймати аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону.

Тамоксифен залишається основним методом терапії у чоловіків із метастатичним раком грудної залози, які не перебувають у стані вісцерального кризу.

Резистентність до інгібіторів ароматази та стратегії ескалації терапії

Використання інгібіторів ароматази викликає стан тривалого дефіциту естрадіолу в ракових клітинах, що призводить до їх адаптації та виживання за рахунок експресії альтернативних сигнальних рецепторів ERα, HER2, EGFR, IGF. Активнація шляхів MAPK, фосфатидилінозитол-3-кінази та мішені рапаміцину (mTOR) стимулює проліферацію, підвищує швидкість транскрипції ERα через ядерні геномні та епігенетичні механізми (зниження метилювання промотору гена ERα). У цих умовах клітини починають парадоксально реагувати проліферацією на низький рівень естрадіолу.

Подолати первинну чи набуту резистентність до інгібіторів ароматази можна за рахунок ескалації терапії — поєднання гормональних і таргетних препаратів.

У дослідженні TANDEM було показано поліпшення клінічної ефективності при поєднанні анастрозолу з трастузумабом, у дослідженні BOLERO — летрозолу з інгібітором mTOR еверолімусом, у дослідженнях PALOMA та MONALEESA — летрозолу з інгібіторами циклінів палбоциклібом і рибоциклібом. Ця нова стратегія рекомендована сьогодні як 1-ша лінія терапії метастатичного ER+ HER2- раку грудної залози.

Профілактика раку

Активність ароматази в організмі зростає з віком. З'ясовано, що її рівень підвищується залежно від збільшення маси тіла та кількості жирової тканини. Стрес і відсутність фізичних вправ також викликають підвищення рівня цього ферменту. Вкрай неприємним відкриттям стало виявлення зв'язку між рівнем ароматази та розвитком раку.

Сьогодні вже не викликає сумнівів, що підвищення у населення частоти збільшення маси тіла й ожиріння (а отже — збільшення загального рівня ароматази) призвело до зростання онкологічних захворювань у світі. Тому ефективною стратегією запобігання розвитку злоякісних пухлин, крім збалансованого харчування та фізичного навантаження, є природне зменшення надлишку ароматази в організмі.

Вплив естрогенів протягом життя корелює із захворюваністю на рак грудної залози у жінок групи ризику. Встановлено, що блокада рецепторів ER за допомогою тамоксифену та ралоксифену знижує ризик його виникнення.

Вивчення частоти розвитку нової пухлини контралатеральної грудної залози після ад'ювантної терапії виявило зниження рівня захворювання на понад 50% при застосуванні інгібіторів ароматази порівняно з прийомом тамоксифену. Ці спостереження стали основою вивчення інгібіторів ароматази не тільки з лікувальною, а й з профілактичною метою. Сьогодні тривають міжнародні клінічні дослідження IBIS 2 і MAP 3, щоб визначити, чи інгібітори ароматази є більш ефективною стратегією первинної хіміопрофілактики раку грудної залози, ніж антиестрогени тамоксифен і ралоксифен.

І все ж профілактичний прийом препаратів цієї групи обмежується фізіологічним впливом ароматази на органи та тканини. Цей фермент відіграє важливу роль у розвитку метаболічного синдрому, він дуже важливий для нормального функціонування головного мозку, підтримки кісткового метаболізму, витрати енергії, фізіології серцево-судинної системи та передміхурової залози, модуляції спермогенезу, регуляції секреції гонадотропіну у чоловіків. Продукція естрадіолу ароматазою в жировій тканині запобігає когнітивним та іншим порушенням у жінок у постменопаузі.

Доступні зараз лікарські інгібітори ароматази блокують продукцію естрогенів майже в усіх тканинах. Небажані побічні явища, такі як остеопороз, атрофія піхви, звужують використання препаратів цієї групи з профілактичною метою. Було б ідеально мати ліки, які могли б пригнічувати ароматазу саме в грудній залозі, не впливаючи при цьому на кістки, мозок і судини.

Виявилось, що інгібувати активність ферменту і зменшити його надлишок в організмі можна не тільки хімічним шляхом, застосовуючи синтетичні інгібітори, а й за допомогою природних речовин. Так, у деяких дослідженнях показано, що екстракти їстівних грибів здатні пригнічувати ароматазу, зокрема, білий гриб має антиароматазні властивості й антиестрогенну активність.

При вивченні харчових звичок 2000 жінок на південному сході Китаю було встановлено, що при споживанні понад 10 г свіжих або 4 г сушених грибів на день захворюваність на рак грудної залози порівняно з контролем знижується приблизно на 50%. У китайок, які щодня вживали гриби та зелений чай, захворюваність на рак грудної залози була нижчою на 90%. Хоча це дослідження було відносно невеликим та обмежувалося лише китайськими жінками, воно дозволило висунути гіпотезу про доцільність профілактики раку грудної залози за допомогою відповідної дієти.

Виявляється, природні інгібітори ароматази є настільки ефективними, що можуть запобігти розвитку раку. У науковій літературі описано сім харчових продуктів, що пригнічують синтез ароматази (табл.). Саме їх слід додавати до раціону всіх дорослих чоловіків і жінок. Зниження рівня ароматази в організмі корисне будь-якій людині.

Таблиця. Харчові продукти для пригнічення синтезу ароматази та запобігання розвитку раку	
Харчовий продукт	Механізм зниження рівня ароматази
Селера	Високий уміст лютеоліну в селері ефективно знижує активність ароматази в організмі
Червоне вино	Фітохімічні речовини, що містяться в червоному вині, здатні інгібувати вироблення ароматази дозозалежним чином
Оливкова олія	Містить сполуку олеуропен, яка має потужну функцію інгібування ароматази
Білий гриб	Екстракт цих грибів знижує активність ароматази дозозалежним чином
Устриці	Цинк, що міститься в молюсках, є одним із найпотужніших природних інгібіторів ароматази
Хрестоцвіті овочі	Броколи, цвітна капуста, мак, листові та брюссельська капуста містять велику кількість 3,3'-діндолілметану, що знижує активність ароматази
Петрушка	Апігенин є потужним інгібітором ароматази і збільшує вироблення тестостерону в клітинах Лейдига

Висновки

Інгібітори ароматази є особливим класом протипухлинних препаратів, які протягом чотирьох десятиліть жодного разу не дозволили засумніватися у своїй ефективності. Основним показанням до їх призначення є рак грудної залози у жінок у постменопаузі, рак грудної залози та гінекомастія у чоловіків, а також необхідність зниження конверсії естрогенів при екзогенному введенні андрогенів (так званий спалах тестостерону).

Тривають експериментальні дослідження щодо вивчення інгібіторів ароматази для стимуляції овуляції, а також для лікування підлітків із затримкою статевого дозрівання при первинному гіпогонадізмі.

Ескалація лікування та комбінація ендокринної терапії з інгібіторами mTOR або інгібіторами циклінів CDK4/6 є сучасною прогресивною терапевтичною стратегією. Проте основним компонентом цих схем все ж таки є інгібітори/інактиватори ароматази — летрозол, анастрозол і екземестан, які залишаються базовою терапією ER+ HER2- раку грудної залози.

Література

1. Santen R.J., Brodie H., Simpson E.R., Siiteri P.K. A. Brodie. History of Aromatase: Saga of an Important Biological Mediator and Therapeutic. Target Endocrine Reviews. 1 June 2009; 30 (issue 4): 343-375.

Нові можливості ендокринної терапії раку молочної залози в поєднанні з остеомодифікуючими агентами

Рафаель Санті.
Портрет молодої жінки
(Форнаріна). 1518-1519.
La Fornarina, дерево, олія.
85 × 60 см.
Палаццо Барберіні, Рим.

ЛетроВіста

летрозол, таблетки 2,5 мг №30



Анастрозол-Віста

анастрозол, таблетки 1 мг №28



Екземестан-Віста

екземестан, таблетки 25 мг №30



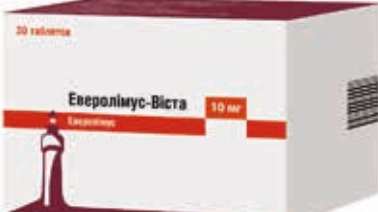
Фулвестрант-Віста

фулвестрант, шприци 250 мг/5 мл №2



Еверолімус-Віста

еверолімус, таблетки 10 мг №30



Мегестрол-Віста

мегестролу ацетат, таблетки 160 мг №30



ЗолендроВіста

золедронові кислота 4 мг/5 мл у флаконі



Бонаблест

ібандронові кислота 6мг/6 мл у флаконі /
ібандронові кислота,
таблетки 50 мг №28



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Скорочена інформація про лікарський засіб ЛЕТРОВІСТА. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить летрозолу 2,5 мг. Фарм. група. Засоби, що застосовуються для гормональної терапії. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Летрозол. Код АТХ L02B G04. Показання. Ад'ювантна терапія гормонопозитивного інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період. Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальний період, яким була проведена стандартна ад'ювантна терапія тамоксифеном протягом 5 років. Терапія першої лінії гормонозалежного поширеного раку молочної залози у жінок у постменопаузі (природної або спричиненої штучної) після рецидиву або прогресування захворювання, які отримували попередню терапію антиестрогенами. Неoad'ювантна терапія у жінок у постменопаузі з гормонопозитивним, HER-2-негативним раком молочної залози, яким не підходить хіміотерапія і не показано невідкладне хірургічне втручання. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Ендокринний статус, характерний для передменопаузального періоду та ін. Фармакологічні властивості. Летрозол – нестероїдний інгібітор ароматази (інгібітор біосинтезу естрогену), протипушній препарат. Побічні реакції. Біль у суглобах, прилипи, остеопороз та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу ЛЕТРОВІСТА міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛЕТРОВІСТА. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату ЛЕТРОВІСТА необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16706/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Анастрозол-Віста.** Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1 мг анастрозолу. Фарм. група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Анастрозол. Код АТХ L02B G03. Показання. Ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді. Ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді. Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді, яким було проведено стандартну ад'ювантну терапію тамоксифеном протягом 2–3 років. Лікування поширеного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Анастрозол є потужним та високоефективним нестероїдним інгібітором ароматази. Побічні реакції. Біль у суглобах, прилипи, остеопороз та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Анастрозол-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Анастрозол-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням препарату Анастрозол-Віста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/14554/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Фулвестрант-Віста.** Склад. 1 попередньо заповнений шприц (5 мл) містить фулвестранту 250 мг. Фарм. група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Фулвестрант. Код АТХ L02B G03. Показання. Ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді. Ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді. Розширена ад'ювантна терапія інвазивного раку молочної залози на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді, яким було проведено стандартну ад'ювантну терапію тамоксифеном протягом 2–3 років. Лікування поширеного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів на ранніх стадіях у жінок у постменопаузальному періоді. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Фулвестрант є конкурентним антагоністом естрогенових рецепторів (ER), спорідненість до яких порівняна з естрадіолом. Фулвестрант блокує тропічну дію естрогенів, не проявляючи часткової агоністичної (естрогеноподібної) активності. Побічні реакції. Головний біль, біль у суглобах, прилипи, анорексія та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Фулвестрант-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фулвестрант-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Лабораторіє Фармалан С.А. Іспанія. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Фулвестранту-Віста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/18759/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Мегестрол-Віста.** Склад. 1 таблетка містить мегестролу ацетату 160 мг. Фарм. група. Протипушній засіб, прогестаген. Код АТХ L02A B01. Показання. Паліативна терапія рецидивуючого, метастатичного або неоперабельного раку молочної залози на пізній стадії, що прогресує після лікування інгібіторами ароматази; паліативна терапія рецидивуючої, висхіднодифузійної (G1/G2), рецептор-позитивної злоякісної пухлини ендометрія. Протипоказання. Реакції гіперчутливості до мегестролу ацетату або однієї з допоміжних речовин; період вагітності або годування груддю; тяжка печінкова недостатність; тромбоемболія та тромбоемболічні ускладнення. Фармакологічні властивості. Подібно до інших прогестеронів, механізм впливу мегестролу ацетату на злоякісні пухлини є комплексним. Побічні реакції. Підвищення маси тіла, запор та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Мегестрол-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мегестрол-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Еуроліс Фарма ХаБ Лтд, Угорщина. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Мегестролу-Віста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16475/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Еверолімус-Віста.** Склад. 1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг або 10 мг еверолімусу. Фарм. група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Код АТХ L01X E10. Показання. Лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER-2–негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузальному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, крім попередньої терапії нестероїдними інгібіторами ароматази призвала до рецидиву або прогресування, та ін. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних раламіцину або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Чутливість до сиролімусу. Фармакологічні властивості. Еверолімус – селективний інгібітор mTOR (мішені раламіцину у ссавців). Побічні реакції. Стomatит, висип, втома, діарея, інфекції, нудота та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Еверолімус-Віста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Еверолімус-Віста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Еверолімусу-Віста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16475/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб ЗолендроВіста.** Склад. 5 мл концентрату містить 4 мг кислоти золендронові безводної, що відповідає 4,264 мг кислоти золендронові моногідрату. Фарм. група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Кислота ібандронова. Код АТХ M05B A06. Показання. Профілактика скелетних пошкоджень у хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини. Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини (золендронові кислоти), інших бісфосфонатів або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Вагітність або період годування груддю. Фармакологічні властивості. Золендронові кислота є одним із найпотужніших серед відомих на сьогодні інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції. Побічні реакції. Біль у кістках, гарячка, слабкість, артралгія та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу ЗолендроВіста міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЗолендроВіста. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: Сінтон Хіспанія, С.Л. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням ЗолендроВіста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/16475/01/01. **Скорочена інформація про лікарський засіб Бонаблест.** Концентрат для розчину для інфузії. Склад. 1 флакон містить натрію ібандронової моногідрату 6,75 мг, що відповідає 6 мг ібандронової кислоти. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Склад. 1 таблетка містить 50 мг ібандронової кислоти. Фарм. група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Кислота ібандронова. Код АТХ M05B A06. Показання. Профілактика скелетних пошкоджень у хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини. Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною. Протипоказання. Підвищена чутливість до ібандронової кислоти чи до будь-якого іншого компонента препарату. Гіперкальціємія. Фармакологічні властивості. Ібандронова кислота – бісфосфонат, який специфічно діє на кісткову тканину. Пригнічує активність остеокластів. Побічні реакції. Анафілактична реакція/шок, атівної переломи стегна, остеонекроз щелепних кісток та ін. Повна інформація про характеристики, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу Бонаблест міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бонаблест. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: ФАРМАТЕН С.А, Греція. Ці матеріали призначені тільки для медичних і фармацевтичних працівників та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням Бонаблесту необхідно ознайомитись з повною інструкцією по його застосуванню. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/19287/01/01; UA/19287/02/01, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням ібандронової кислоти-Віста необхідно ознайомитись з повною інструкцією по її застосуванню. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/19287/01/01; UA/19287/02/01.

ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

vista.org.ua
vista-medclub.com