

# Роль экземестана в лечении рака грудной железы

**Рак грудной железы (РГЖ) является самым злокачественным новообразованием у женщин. Ежегодно в США регистрируется 230 тыс. новых случаев и 40 тыс. летальных исходов, связанных с РГЖ. Соответствующие показатели в Европейском союзе составляют 360 тыс. и 91 тыс. В развитии и прогрессировании РГЖ у большинства пациенток принимают участие эстрогены. На этом основании ключевую роль в лечении РГЖ на протяжении более чем столетия играют различные гормональные вмешательства.**

Главным источником эстрогенов у пременопаузальных женщин являются яичники, в то время как в постменопаузе циркулирующие эстрогены образуются преимущественно путем ароматизации надпочечниковых и яичниковых андрогенов андростендиона и тестостерона. За превращение андрогенов в эстрогены отвечает ароматаза – фермент семейства цитохрома P450 (CYP), локализующийся в печени, надпочечниках и жировой ткани.

Для лечения гормоночувствительного РГЖ были разработаны различные гормональные стратегии, применяющиеся в зависимости от менопаузального статуса пациентки: 1) блокада или понижающая регуляция эстрогеновых рецепторов (ER), достигаемые с помощью селективного модулятора ER тамоксифена или селективного антагониста ER фулвестранта; 2) ингибирование биосинтеза эстрадиола пути блокады продукции гонадотропинов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона) с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона у пременопаузальных женщин; 3) подавление периферической продукции эстрогенов с помощью ингибиторов ароматазы (ИА) у пациенток в постменопаузе.

ИА разделяют на две основные группы: стероидные и нестероидные. Кроме того, согласно хронологии разработки выделяют ИА первого, второго и третьего поколения.

ИА первого поколения, такие как аминоглутетимид, показали значимую эффективность в лечении метастатического РГЖ. Однако из-за неспецифичности действия эти препараты также снижают продукцию минералоглюкокортикоидов, с чем связана их выраженная токсичность. ИА второго поколения, к которым относят форместан и фадрозол, вызывают меньше побочных эффектов по сравнению с аминоглутетимидом, но обладают ограниченной эффективностью. Третье поколение ИА включает более специфичные антагонисты ароматазы, такие как анастрозол, летрозол и экземестан. Первые два препарата являются обратимыми нестероидными ИА, тогда как экземестан представляет собой необратимый стероидный ИА.

## Фармакология

Экземестан является аналогом андростендиона – природного субстрата ароматазы, и, ковалентно связываясь с биндинговым сайтом этого фермента, вызывают его необратимую инактивацию.

После перорального приема экземестан быстро всасывается, пиковая концентрация в плазме достигается через 2 ч. Через 4 ч после приема концентрация снижается до неопределяемых уровней, однако ингибирующая активность сохраняется на протяжении не менее 5 дней. Столь продолжительный период действия может быть связан с необратимым характером ингибирования ароматазы. Несмотря на то что метаболизм экземестана осуществляется в печени при участии изофермента CYP3A4, при одновременном назначении с ингибиторами основных изоферментов CYP фармакокинетика препарата не изменяется.

Экземестан и его метаболиты экскретируются с мочой и стулом; соответственно, при почечной или печеночной недостаточности метаболизм препарата замедляется. Тем не менее, учитывая данные по безопасности экземестана, коррекции дозы не требуется.

Максимальная супрессия эстрадиола наблюдается на 3-7 день лечения экземестаном, равновесное состояние достигается после 7 дней приема.

## Клиническое применение

**Метастатический РГЖ.** В крупном многоцентровом международном исследовании EORTC оценивали эффективность и безопасность экземестана и тамоксифена, применяемых в 1 линии терапии метастатического РГЖ

(n=371). Оба препарата хорошо переносились и обеспечивали сопоставимую медиану общей выживаемости. Однако частота объективного ответа была значительно выше в группе экземестана по сравнению с таковой в группе тамоксифена (46 vs 31%; p=0,005). Кроме того, медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше при лечении экземестаном (9,9 мес) по сравнению с тамоксифеном (5,8 мес; p=0,028)

**Адьювантная терапия.** В исследовании IES 4742 постменопаузальных пациенток с РГЖ и ER-положительным или неизвестным рецепторным статусом после 2-3-летнего лечения тамоксифеном рандомизировали для продолжения приема тамоксифена или перевода на экземестан для завершения курса терапии длительностью 5 лет. В группе экземестана было отмечено снижение абсолютного риска смерти на 4,7% по сравнению с группой тамоксифена (относительный риск 0,68; p<0,001). Кроме того, у пациенток, перешедших на прием экземестана, наблюдалась значительно более низкая частота вторичной конечной точки – контралатерального РГЖ (9 vs 20 случаев; p=0,04). В последнем анализе данных, полученных в исследовании IES после 7,6 года наблюдения, показано сохранение преимущества в выживаемости без признаков заболевания в группе пациенток, перешедших на прием экземестана. При этом экземестан также обеспечивал достоверное улучшение общей выживаемости (ОР 0,86; p=0,04).

В исследовании TEAM пациенток в постменопаузе (средний возраст 64 года) с ER-положительным РГЖ рандомизировали для получения монотерапии экземестаном в течение 5 лет либо перевода на экземестан после 2,5-3 лет приема тамоксифена. Спустя 5 лет группы не различались по показателям выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости.

**Профилактика РГЖ.** Ранее химиопрофилактика РГЖ основывалась на применении селективных модуляторов рецепторов эстрогенов тамоксифена и ралоксифена, которые оказывают антиэстрогенное действие на грудную железу, а также выступают как агонисты или антагонисты эстрогеновых рецепторов в других органах. Однако предпочтение к лечению тамоксифеном или ралоксифеном, назначаемыми с целью снижения риска развития РГЖ, является низкой, частично вследствие того, что оба эти препарата ассоциируются с редкими, но в то же время тяжелыми побочными эффектами NCIC Clinical Trials Group Mammary Prevention.3 trial (NCIC CTG MAP.3) – международное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, проводившееся в Канаде, США, Испании и Франции. В целом 4560 женщин были рандомизированы для получения экземестана (n=2285) или плацебо (n=2275). После наблюдения в среднем в течение 35 мес (от 0 до 63,4 мес) было диагностировано 43 случая инвазивного РГЖ: 11 в группе экземестана и 32 в группе плацебо (частота в год 0,19% vs 0,55% соответственно; относительный риск 0,35; 95% ДИ 0,18-0,70). Неблагоприятные события (всех степеней тяжести) наблюдались у 88% из женщин группы экземестана и у 85% из группы плацебо (p=0,003) без статистической разницы в частоте скелетных переломов, сердечно-сосудистых событий, других злокачественных новообразований и летальных исходов, потенциально связанных с лечением.

## Бесств и пествь

**Здоровье кости.** У женщин в постменопаузе ИА снижают циркулирующие уровни эстрогенов, что сопровождается ускоренной потерей костной массы, снижением минеральной плотности кости и повышением риска переломов. В то же время негативное влияние ИА на кости является обратимым и исчезает после завершения терапии.

В исследовании NSABP-B-33 было зарегистрировано 28 переломов в группе экземестана и 20 в группе плацебо (3,5% vs 2,6%; разница статистически незначима).

В исследовании NCIC CTG MAP.3 частота клинических переломов была одинаковой в обеих группах, как и доля женщин, которым в период проведения исследования были назначены бисфосфонаты (24,5% в группе экземестана и 24,1% в группе плацебо).

В экспериментальных исследованиях было установлено, что экземестан как стероидный ИА обладает частичной андрогенной активностью, и эта особенность препарата может отвечать за менее выраженную потерю кости по сравнению с нестероидными ИА.

**Когнитивная функция.** В исследовании ATAC у женщин, получавших анастрозол, наблюдались снижение скорости обработки информации и ухудшение вербальной памяти. В срезовом исследовании с участием постменопаузальных женщин с ранним РГЖ, получавших анастрозол или тамоксифен не менее 3 мес, показатели вербальной и зрительной обучаемости и памяти были значительно хуже в группе анастрозола. В то же время в исследовании TEAM после 1 года терапии статистически значимые различия по когнитивной функции между группой экземестана и контрольной группой отсутствовали.

**Метаболизм липидов и сердечно-сосудистые события.** Низкие циркулирующие уровни эстрогенов могут быть причиной повышения холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижения холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), то есть вызывать атерогенную дислипидемию. Тем не менее в исследовании TEAM было продемонстрировано нейтральное влияние экземестана на липидемический профиль. В рандомизированном исследовании Lonning и соавт. (2005), в котором оценивалась 2-летняя адьювантная терапия экземестаном по сравнению с плацебо, выраженные метаболические эффекты также отсутствовали.

Относительно сердечно-сосудистых событий, в исследовании IES группы экземестана и тамоксифена не отличались по частоте инфаркта миокарда (p=0,06) и ишемической болезни сердца (p=0,17). В то же время в группе тамоксифена наблюдалось статистически значимое повышение частоты тромбоэмболических событий (p=0,004).

**Гинекологические и менопаузальные симптомы.** В исследовании TEAM последовательная терапия (тамоксифен 2-3 года, затем экземестан) ассоциировалась с более высокой частотой гинекологических симптомов (20 vs 11%), венозной тромбоэмболии (2 vs 1%) и нарушений со стороны эндометрия (4 vs <1%) по сравнению с 5-летней терапией экземестаном. Приливы наблюдались у 33% больных группы тамоксифена и у 7% пациенток группы экземестана.

## Заключение

Экземестан – необратимый стероидный инактиватор ароматазы третьего поколения, демонстрирующий эффективность во всех клинических ситуациях при лечении РГЖ. У пациенток с метастазами экземестан эффективен в первой, второй и последующих линиях терапии. На сегодня препарат зарегистрирован для лечения постменопаузальных пациенток с положительным по гормональным рецепторам РГЖ, заболевание которых прогрессировало после антиэстрогенной терапии. Отсутствие значимой перекрестной резистентности экземестана с нестероидными ИА предоставляет дополнительные возможности в выборе последовательности назначения гормональной терапии. Стратегии адьювантной терапии экземестаном включают первичную монотерапию длительностью 5 лет, перевод на экземестан после 2-3 лет приема тамоксифена и продленное лечение экземестаном после завершения 5-летней адьювантной терапии. Экземестан, как правило, хорошо переносится, профиль побочных эффектов не отличается от такового других современных ИА. По сравнению с тамоксифеном экземестан реже вызывает тромбоэмболические и гинекологические неблагоприятные события. Таким образом, экземестан является эффективной и безопасной опцией гормональной терапии РГЖ ранних и поздних стадий.

Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции.

Zucchini G., Geuna E., Milani A. et al. Clinical utility of exemestane in the treatment of breast cancer. Int J Womens Health. 2015 May 27;7:551-63.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

# АРОМАЗИН

25 мг екземестан

## TIME 2 SWITCH

### ЧАС ДЛЯ ПЕРЕХОДУ\*

- Статистично значуще покращення виживаності без ознак захворювання у порівнянні з тамоксифеном (P<.001)<sup>1</sup>
- Статистично значуще покращення загальної виживаності у порівнянні з тамоксифеном (P<.04)<sup>1</sup>
- Добре вивчений профіль безпеки при тривалому застосуванні<sup>1</sup>



\* Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози ранніх стадій з позитивною пробою на естрогенові рецептори у період постменопаузи після 2-3 років початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном.

ЛІТЕРАТУРА: 1. Bliss J.M., Kilburn S.L., Coleman R.E. et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the Intergroup Exemestane Study. J Clin Oncol. 2012;30(7):709-717.

АРОМАЗИН (екземестан) таблетки, вкриті оболонкою, по 25 мг; 30 або 100 таблеток у упаковці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання до застосування: Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози ранніх стадій з позитивною пробою на естрогенові рецептори у період постменопаузи після 2-3 років початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном. Лікування поширеного раку молочної залози у жінок з природним чи індукованим постменопаузним статусом, у яких виявлено прогресування хвороби після терапії антиестрогенами. Не була продемонстрована ефективність у пацієнок з негативною пробою на естрогенові рецептори. Протипоказання: Аромазин протипоказаний пацієнткам з гіперчутливістю до активного інгредієнта препарату або до будь-якого іншого компонента препарату. Препарат також протипоказаний жінкам у передменопаузальному періоді, жінкам у період вагітності або годування груддю. Спосіб застосування та дози: Аромазин рекомендується приймати по 25 мг щоденно, один раз на добу, бажано після їжі. У пацієнок, із раком молочної залози на ранніх стадіях, лікування за допомогою Аромазину необхідно продовжувати до завершення п'ятирічної послідовної ад'ювантної гормональної терапії (продовження терапії Аромaziном після застосування тамоксифену) або до виникнення рецидиву пухлини. У пацієнок з поширеним раком молочної залози лікування Аромaziном слід продовжувати, поки прогресія пухлини очевидна. Пацієнткам із недостатністю функції печінки або нирок корекція дози не потрібна. Не рекомендується застосовувати у дітей. Побічні реакції: Найчастішими небажаними явищами були: припливи, артралгія, стомлюваність, анорексія, безсоння, депресія, запаморочення, головний біль, збільшення потовиділення, зап'ястий тунельний синдром, нудота, біль у животі, блювання, закреп, диспепсія, діарея, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубину в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, висипання, алопеція, біль у суглобах і м'язах, остеопороз, переломи, периферичні набряки, набряки ніг, парестезія, кропив'янка, свербіж. Особливості застосування: До початку лікування інгібіторами ароматази потрібно проводити оцінку рівнів 25-гідрокси вітаміну D в організмі. У період ад'ювантної терапії препаратом жінкам, які страждають на остеопороз, або є ризик його виникнення, слід оцінити параметри мінеральної щільності кісток за допомогою денситометрії на початку лікування, за ними потрібно спостерігати, а при необхідності – розпочати терапію остеопорозу. Під час застосування препарату пацієнткам слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. У пацієнтів з ураженням нирок тяжкого ступеня та у пацієнтів з ураженням печінки середнього або тяжкого ступеня коригування дози не потрібне (більш детально-див. інструкцію). Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Аромазин не повинен застосовуватися з лікарськими засобами, що містять естроген, оскільки при одночасному застосуванні вони мають негативну фармакологічну дію (більш детально-див. інструкцію). Фармакологічні властивості: Аромазин є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібний за своєю структурою до природної речовини андростендіон. Категорія відпуску: За рецептом. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C в недоступному для дітей місці. Реєстраційне посвідчення: №UA/4769/01/01 від 21.05.2015

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво  
"Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 291-60-50.  
WUKAR00215019