

УДК 615.017: 618.145-007.415-031

А. Л. ЗАГАЙКО, Д. В. ЛИТКІН

Національний фармацевтичний університет

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ

Огляд присвячений характеристиці різних поколінь інгібіторів ароматази, їх місцю в клінічній практиці і в лікуванні онкопатологій. Препарати цієї групи здатні інактивувати ароматазу, що приводить до інгібування синтезу естрогенів з андрогенів. Ефективні високоселективні інгібітори ароматази III покоління, які нещодавно з'явилися на ринку, змогли скласти конкуренцію тамоксифену – «золотому стандарту» в терапії раку молочної залози, а успішне клінічне випробування препаратів летрозол і анастрозол визначило нові підходи до лікування естрогенозалежних форм раку і до розширення області застосування цих препаратів.

Ключові слова: ароматаза; інгібітори; летрозол; анастрозол

ВСТУП

Інгібітори ароматази – це група сполук, різних за хімічним складом, здатних взаємодіяти з відповідним ферментом та необоротно чи тимчасово інактивувати його. До недавнього часу застосування цієї фармакотерапевтичної групи препаратів у клініці було обмежене лише проведенням третьої лінії гормонотерапії естрогенозалежного раку молочної залози (після антиестрогенів і прогестинів), але на теперішній час проводиться багато досліджень щодо їх застосування при лікуванні багатьох інших патологічних станів.

Ароматаза (естроген синтетаза, андроген ароматаза, КФ 1.14.14.1) – ферментний комплекс ендоплазматичного ретикулуму клітин, що відноситься до групи цитохрому P450 (продукт гену CYP 19), який каталізує біосинтез естрогенів як в гонадах, так і екстрогонадно.

У людини ароматаза знайдена в яєчниках, жировій тканині, плаценті, головному мозку, молочних залозах, м'язах, шкірі, кістках, печінці. Ароматазний ферментний комплекс здатен у 3 етапи шляхом гідроксилювання (при участі НАДФ та кисню) конвертувати C19 андрогени тестостерон та андростендіон на C18 естрадіол та естрон відповідно [2, 15].

В умовах патологічного стану ароматаза може почати продукуватися в аномально великій кількості або почати експресуватися в тканинах, де у нормі не зустрічається. Частіше ці процеси є наслідками новоутворень, таких як рак молочної залози, ендометрію, яєчників, наднирників та ін. У свою чергу локальне підвищення вмісту ароматази обумовлює зростання локальної концентрації естрогенів, які чинять безпосередній естрогенний ефект у тканинах та сприяють гіперплазії ракових клітин в уражених органах [2, 21].

Використання інгібіторів ароматази в клінічній практиці почалося з застосування інгібітора цитохрому P450 аміноглютетиміду у пацієнок з раком молочної залози в постменопаузі. Перший інгібітор ароматази не володів достатньою специфічністю та мав низький профіль безпеки, тому сьогодні він майже не використовується. Сучасна класифікація інгібіторів ароматази налічує декілька генерацій препаратів, які відрізняються за структурою та механізмом дії (таблиця) [5, 11, 21].

Інгібітори ароматази тимчасово або необоротно зв'язуються з ферментом і блокують реакцію ароматизації, яка відповідна за перехід андрогенів в естрогени, в результаті чого відповідно відбувається зниження рівня естрогенів у периферичній крові і тканинах. Інгібітори ароматази стероїдної природи виконують роль псевдосубстрату до ферменту з високим рівнем спорідненості, вони необоротно інактивують фермент шляхом зв'язування андрогенприєднуючого сайту ароматази і можуть викликати помірну гіперандрогенемію [5, 6].

Нестероїдні інгібітори ароматази конкурентно зв'язуються з молекулою гему, що входить до складу цитохрому P450, та на деякий час позбавляють фермент здатності утилізувати НАДФН(H⁺), припиняють процес гідроксилювання і як наслідок процес ароматизації андрогенів. Нестероїдні препарати відрізняються за селективністю інгібування ароматази: неселективні можуть пригнічувати синтез інших стероїдних гормонів, зокрема глюко- і мінералокортикоїдів [5, 19].

Унікальний фармакологічний ефект цієї групи препаратів обумовив можливість їх застосування в ад'ювантній терапії багатьох естрогенозалежних пухлин, особливо у випадках, коли антиестрогенові препарати не виявляють ефективності [1, 5]. Крім того,

© Загайко А. Л., Литкін Д. В., 2016

Таблиця

КЛАСИФІКАЦІЯ ІНГІБІТОРІВ АРОМАТАЗИ

Покоління	Хімічна структура	
	стероїдні	нестероїдні
Перше	4-гідроксіандростендіон; Тестостерон	Аміноглютетимід
Друге	Форместан, племестан,	Роглетемід, фадрозол
Третє	Екземестан	Ворозол, летрозол, анастрозол

існують дані, що інгібітори ароматази здатні індукувати апоптоз ракових клітин та сповільнювати метастазоутворення. Інгібітори ароматази застосовуються в терапії естрогенозалежного раку молочної залози у пацієнок у період постменопаузи в комбінації з тамоксифеном або окремо, коли терапія антиестрогеном не виявляє ефективності; для лікування раку ендометрію, у випадках лікування гінекомастії та естрогенопродукуючих форм раку яєчок у чоловіків (лейдігоми, аренобластоми, гранулезоклітинні пухлини і сертоліоми) та ін. [3, 5, 6, 7, 16, 20]. До того ж інгібітори ароматази не здатні чинити непотрібний естрогенний ефект на відміну від тамоксифену, який може виступати агоністом естрогенових рецепторів у деяких органах (матці, печінці, епітелії сечостатевої системи). Оскільки синтез естрогенів без участі ароматази є неможливим, інгібітори ароматази здатні інактивувати як периферичну, так і ендометріальну стромальну ароматизацію, що зумовлює те, що консервативне лікування інгібіторами ароматази є ефективніше за хірургічну гіпофізектомію. Слід зазначити, що зниження концентрації естрогенів під впливом інгібіторів ароматази підвищує синтез фолікулостимулюючого гормону за механізмом негативного зворотного зв'язку, внаслідок чого забезпечує зростання та розвиток фолікулів, а тривала гіперпродукція цього гормону може призводити до формування кіст у яєчниках. З одного боку, це зумовлює додаткове призначення агоністів гонадотропін-рилізінг гормону, прогестогенів або комбінованих оральних контрацептивів сумісно з інгібіторами ароматази у пацієнок репродуктивного віку. З іншого боку, це може бути корисно при лікуванні безпліддя, індукції овуляції при синдромі полікістозних яєчників та стимуляції супероуляції при процедурі екстракорпорального запліднення (особливо у пацієнок з ендометріозом) [1, 4, 7].

Інгібітори ароматази першого покоління були не такими ефективними як сучасні препарати цієї групи та мали велику кількість розповсюджених побічних ефектів, таких як збільшення маси тіла, артралгії та міалгії, нудота, лікарський синдром Іценко-Кушинга (аміноглютетимід), сонливість, загальна слабкість, підвищення потовиділення, відчуття підвищення температури тіла. Окрім цього, представник цього поко-

ління інгібіторів ароматази аміноглютетимід не повністю пригнічував ароматазну активність і впливав на біосинтез інших стероїдних гормонів. Однак застосування цих препаратів вперше продемонструвало об'єктивну відповідь зміни ароматазної активності у хворих на онкопатологію, що зумовило подальші фармакологічні і клінічні дослідження інгібіторів ароматази [11].

Препарати другого покоління характеризуються ще більшою селективністю та меншою кількістю побічних ефектів, але поступаються препаратам третього покоління за біодоступністю та ефективністю, що не перевищувало 65 %. Так, задля підвищення біодоступності деякі стероїдні препарати цього покоління інгібіторів ароматази випускали у формі розчинів для внутрішньом'язових ін'єкцій. Однак ці препарати змогли скласти конкуренцію за антипухлинною активністю при лікуванні естрогенозалежних онкопатологій такому відомому препарату, як тамоксифен, який є «золотим стандартом», та вибором першої лінії терапії раку молочної залози. Найрозповсюдженішими побічними ефектами у препаратів другої генерації інгібіторів ароматази є болі в м'язах і суглобах, припливи, сонливість, висипання, набряклість, нудота [5, 6].

Нестероїдний препарат другого покоління фадрозол при курсовому лікуванні 1 мг двічі на добу протягом 1 місяця здатен ефективно блокувати ароматазу та практично не впливати на продукцію кортизолу та інших гормонів. Фадрозол довів свою ефективність та сприятливий профіль безпеки в декількох клінічних дослідженнях у порівнянні з мегестролу ацетатом (гестагенний препарат) у пацієнок з прогресуючим раком молочної залози, який не піддавався лікуванню антиестрогенними препаратами [8].

Інший відомий препарат цього покоління інгібіторів ароматази форместан, ефективність та токсикологічний профіль якого у клінічних дослідженнях перевищив ці показники у модулятора естрогенових рецепторів тамоксифену при використанні у пацієнок з раком молочної залози в першій та другій лінії гормонотерапії. Більшість побічних ефектів форместану була викликана через його ін'єкційний шлях введення [23].

Препарати третього покоління є ефективними високоселективними інгібіторами ароматази, які мають ряд значних переваг перед препаратами з попередніх генерацій [14]:

- надзвичайно висока здатність інгібування активності ензиму;
- висока селективність та специфічність до ароматази (без впливу на інші ферменти, які беруть участь у стероїдогенезі);
- парентеральна форма прийому препаратів;
- висока ($\geq 90\%$) біодоступність;
- швидке виведення з організму ($T_{1/2} \leq 45$ год);

- не відзначена кумуляція препаратів та їх метаболітів;
- не відзначене утворення біоактивних метаболітів;
- добре переноситься пацієнтами при тривалому застосуванні;
- незначна частота побічних ефектів.

Серед інгібіторів ароматази третього покоління, зареєстрованих на території України, представлені екземестан (Аромазин ®), летрозол (Фемара ®) та анастрозол (Аримідекс ®).

Механізм дії екземестану базується на здатності препарату утворювати ковалентний зв'язок з ароматазою на момент першого циклу окиснення, що приводить до ефективного селективного необоротного пригнічення ферменту [1].

Клінічні дослідження продемонстрували ефективність та відносно безпечність застосування екземестану у пацієнок з прогресуючим раком молочної залози в дозах 200 та 25 мг на добу. При проведенні гормонотерапії другої лінії (після тамоксифену) частота об'єктивних ефектів склала 22 %, крім того, у 31 % хворих відзначена тривала стабілізація хвороби, а також відсутність зменшення ефекту. Також не було помічено ефекту перехресної резистентності при заміні нестероїдного інгібітора ароматази на стероїдний інгібітор, а у порівнянні з тамоксифеном екземестан проявляв значно більшу ефективність з тривалою стабілізацією та найбільш сприятливий профіль безпеки. Серед побічних ефектів найчастішими були нудота та відчуття припливів [10].

Летрозол – інгібітор ароматази третього покоління нестероїдної природи, який являє собою похідне бензгідрилтриазолу. Препарат оборотно блокує цитохром P450 ароматазного комплексу на 98 %. Препарат проявляє дозозалежний ефект, за даними клінічних випробувань рекомендована доза становить 2,5 мг на добу. Летрозол здатен вірогідно знижувати концентрацію естрадіолу, естрону та естрону сульфату в плазмі вже на 7 день після прийому. На вміст інших стероїдних гормонів у плазмі препарат не впливає. Особливо направлений ефект зниження ароматазної активності летрозол виявляє в пухлинній тканині, викликаючи майже повне пригнічення синтезу естрогенів у ній [12,14].

Летрозол чинив позитивний ефект майже у 29 % хворих з прогресуванням онкопатології після попередньої терапії тамоксифеном та у 16 % хворих з вісцеральними метастазами; крім того, летрозол забезпечує виживання пацієнтів, знижуючи ризик смерті онкохворих на 32 %, що є вірогідно вищим показником, ніж у тамоксифену та інших інгібіторів ароматази [22].

Летрозол у дозі 2,5 мг на добу має досить сприятливий профіль безпеки. З найбільш частих побічних ефектів летрозолу помічають нудоту, сонливість та шкірні висипання [14, 22].

Інший нестероїдний препарат анастрозол також є потужним і високоселективним інгібітором ароматази. За даними клінічних досліджень ефективна до-

бова доза анастрозолу становить 1 мг. Препарат швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Препарат метаболізується дещо повільніше, ніж його аналоги. Максимум концентрації препарату в крові досягається через 2 год після прийому, період напіввиведення становить 40-50 год.

При проведенні III фази клінічних досліджень було встановлено, що при проведенні гормонотерапії другої лінії (на фоні неефективності тамоксифену) анастрозол у дозі 1 мг на добу забезпечував вірогідно більшу тривалість життя, ніж мегестролу ацетат, а виживання впродовж двох років становило 56,1 % проти 46,3 %. У хворих з регресією, які застосовували анастрозол, виживання впродовж двох років досягло 85 % [9, 13].

За даними клінічного рандомізованого дослідження при порівнянні анастрозолу та тамоксифену інгібітор ароматази проявляв більшу ефективність при лікуванні дисемінованого раку молочної залози за показником частоти об'єктивних ефектів на 13 %, а побічні ефекти в групі анастрозолу зустрічалися рідше. Ці дані дають підставу розглядати анастрозол не тільки як ефективний препарат другої лінії терапії, а й як потенціальну заміну тамоксифену при проведенні терапії першої лінії [9, 13].

В останні роки стала розглядатися проблема зниження мінеральної щільності кісткової тканини та зміни показників фосфорно-кальцієвого обміну на тлі прийому нестероїдних інгібіторів ароматази третього покоління. При проведенні клінічного дослідження порівняння ефективності анастрозолу і тамоксифену після курсу терапії в жодної пацієнтки з обох груп (за умови нормальної мінеральної щільності кісткової тканини на момент початку дослідження) не було виявлено остеопорозу.

Також було виявлено, що на тлі застосування анастрозолу відзначається достовірно більше переломів у порівнянні з тамоксифеном (11,0 % та 7,7 %). Однак зростання частоти переломів зустрічалася лише впродовж 2-ох років, після чого ризик переломів зменшувався. Летрозол також збільшував ризик переломів у порівнянні з тамоксифеном (9,3 % проти 6,5 %) протягом 5-річного спостереження [18].

Враховуючи механізм дії інгібіторів ароматази, а також отримані в клінічних дослідженнях дані, пацієнтам з остеопенією рекомендовано проводити остеоденситометрію в динаміці впродовж курсу лікування.

Завдяки тому, що в останні роки інгібітори ароматази привернули увагу медиків, на сьогоднішній час у світі проводяться нові токсикологічні, доклінічні та клінічні дослідження препаратів цієї фармакотерапевтичної групи. Нестероїдні інгібітори ароматази летрозол та анастрозол завдяки своїй високій ефективності та селективності, сприятливому профілю безпеки та можливості досить тривалого прийому є перспективними кандидатами на розширення області застосування при інших патологічних станах, де має місце порушення обміну статевих гормонів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Краснопольская К. В. Первый опыт использования ингибитора ароматазы анастрозола в программе ЭКО при лечении бесплодия / К. В. Краснопольская, А. С. Калугина // Проблемы репродукции. – 2001. – Т. 7, № 6. – С. 42-46.
2. Ляшенко А. А. Интракринология: о роли локальной ферментативной биотрансформации эстрогенов в норме и при патологии / А. А. Ляшенко, О. Ю. Алексеева, А. А. Захаров // Проблемы репродукции. – 2009. – № 6. – С. 33-36.
3. Молотков А. С. Возможности применения ингибиторов ароматазы в терапии генитального эндометриоза / А. С. Молотков, М. И. Ярмолинская // Журн. акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, № 4. – С. 117-125.
4. Морчиладзе А. З. Применение непрямых индукторов овуляции при нормогонадотропной ановуляции / А. З. Морчиладзе, В. В. Потин, М. А. Тарасова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 3. – С. 22-32.
5. Назаренко Т. А. Ингибиторы ароматазы в репродуктивной медицине / Т. А. Назаренко, Д. В. Дмитриев // Проблемы репродукции. – 2007. – Т. 1. – С. 14-20.
6. Brueggemeier R. W. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer / R. W. Brueggemeier, J. C. Hackett, E. S. Diaz-Cruz // Endocr. Rev. – 2005. – Vol. 26. – P. 331-45.
7. Bulun S. E. Ovulation induction in women with infertility: a new indication for aromatase inhibitors / S. E. Bulun // Fertility and Sterility. – 2003. – Vol. 80, № 6. – P. 1338-1339.
8. Buzdar A. U. Fadrozole HCL (CGS-16949A) versus megestrol acetate treatment of postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma / [A. U. Buzdar, R. Smith, C. Vogel et al.] // Cancer. – 1996. – Vol. 77. – P. 2503-2513.
9. Buzdar A. U. Significant improved survival with Arimidex (anastrozole) versus megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer: updated results of two randomized trial / [A. U. Buzdar, W. Jonat, A. Howell et al.] // Proc. ASCO. – 1997. – Vol. 16. – P. 156, abstr. 545.
10. Clemett D. Exemestane a review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer / D. Clemett, H. M. Lamb // Drugs. – 2000. – Vol. 59. – P. 1279-1296.
11. Cocconi G. First generation aromatase inhibitors – aminoglutethimide and testolactone / G. Cocconi // Breast Cancer Res. Treat. – 1994. – Vol. 30. – P. 57-80.
12. Dixon J. M. Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer / [J. M. Dixon, L. Renshaw, O. Young et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 1671-1676.
13. Eastell R. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230) / [R. Eastell, R. A. Hannon, J. Cuzick et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2006. – Vol. 21. – P. 1215-1223.
14. Ellis M. J. Randomized Phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype ACOSOG Z1031 / M. J. Ellis // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 2342-2349.
15. Jiang W. Motion and flexibility in human cytochrome P450 aromatase / W. Jiang, D. Ghosh // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (2). – P. e32565.
16. Morales L. Endometrial safety of third generation aromatase inhibitors versus tamoxifen in breast cancer patients / L. Morales // Intern. J. of Gynecol. Cancer. – 2006. – Vol. 16, suppl. 2. – P. 515-517.
17. Pagani O. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer / O. Pagani // New Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 107-118.
18. Rabaglio M. Bone fractures among postmenopausal patients with endo-crine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial / M. Rabaglio // Annals of Oncol. – 2009. – Vol. 20, № 9. – P. 1489-1498.
19. Recanatini M. Recanatini M. Nonsteroidal aromatase inhibitors: recent advances / M. Recanatini, A. Cavalli, P. Valenti // Med. Res. Rev. – 2002. – Vol. 22. – P. 282-304.
20. Ronde W. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options / W. Ronde, F.H. Jong // Repro. Biol. Endocrinol. – 2011. – Vol. 9. – P. 93.
21. Santen R. J. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target / [R. J. Santen, H. Brodie, E. R. Simpson et al.] // Endocr. Rev. – 2009. – Vol. 30. – P. 343-375.
22. Simpson D. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with breast cancer / D. Simpson, M. P. Curran, C. M. Perry // Drugs. – 2004. – Vol. 64 (11). – P. 1213-30.
23. Stein R. The basis of hormonal therapy of cancer. In: Oxford Textbook of Oncology / [R. Stein, C. Coombes, A. Howell; Ed. M. Peckham et al.] // Oxford Medical Publication. – 1995. – P. 629-648.

УДК 615.017: 618.145-007.415-031**А. Л. Загайко, Д. В. Лыткин****ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ**

Обзор посвящен характеристике ингибиторов ароматазы разных поколений, их месту в клинической практике и в лечении онкопатологий. Препараты данной группы способны инактивировать ароматазу, что приводит к ингибированию синтеза эстрогенов из андрогенов. Недавно появившиеся на рынке эффективные высокоселективные ингибиторы ароматазы III поколения смогли составить конкуренцию тамоксифену – «золотому стандарту» в терапии рака молочной железы. Успешные клинические испытания препаратов летрозол и анастрозол определили новые подходы к лечению эстрогензависимых форм рака и к расширению области применения этих препаратов.

Ключевые слова: ароматаза; ингибиторы; летрозол; анастрозол

UDC 615.017: 618.145-007.415-031**A. L. Zagayko, D. V. Lytkin****AROMATASE INHIBITORS PHARMACOLOGICAL IMPORTANCE**

This review is devoted to the different generations aromatase inhibitors characteristics, their place in clinical practice and in the cancer treatment. Drugs from this group are able to inactivate aromatase enzyme, and causes estrogen synthesis inhibition. High effective and selective aromatase inhibitors of 3-rd generation, have recently entered the market, could compete with tamoxifen – “gold standard” of the breast cancer management. A successful clinical trials of letrozole and anastrozole have identified new approaches to the treatment of estrogen-dependent cancers and to the enlargement of the scope of these drugs using.

Key words: aromatase inhibitors; letrozole; anastrozole

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 13.09.2016 р.