

Информация компании

«Фармация Корпорейшн»*

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы, гормональная терапия, инактиваторы ароматазы, экземестан.

ЭКЗЕМЕСТАН: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Резюме. В современных схемах гормональной терапии больных раком молочной железы (РМЖ) возрастает роль ингибиторов и инактиваторов ароматазы. Новым препаратом этого класса является экземестан — стероидный инактиватор ароматазы, который обладает высокой специфичностью, тормозит *in vivo* превращение андростендиона в эстрон (ароматизацию) на 97,9%; эффективен при лечении пациенток с распространенным РМЖ (включая больных с метастазами во внутренних органах), с развившейся резистентностью к предшествующему гормональному лечению; хорошо переносится пациентками. Экземестан (25 мг/сут) замедляет прогрессирование заболевания и уменьшает проявления симптомов, обусловленных опухолью. У препарата отсутствует перекрестная устойчивость с нестероидными ингибиторами ароматазы. По критериям эффективности экземестан превосходит мегестрола ацетат. В настоящее время выявлена возможность применения экземестана в качестве препарата 1-й линии химиотерапии метастазов РМЖ и в комбинации с тамоксифеном в качестве адъювантной терапии.

Гормональная терапия (ГТ) играла важную роль при лечении рака молочной железы (РМЖ) задолго до начала применения химиотерапии (ХТ). Овариэктомия с целью лечения больных РМЖ в предменопаузальный период начали использовать более 100 лет назад, через 50 лет дополнительно стали выполнять адrenaлэктомию (Huggins C, 1953) и гипофизэктомию (Luft R и соавт., 1952) у пациенток в период постменопаузы. За периодом использования эстрогенов, андрогенов и глюкокортикоидов последовал период современной ГТ, начавшийся после появления антиэстрогенных препаратов I поколения (тамоксифен) (Cole MP и соавт., 1971) и ингибиторов ароматазы (аминоглутетимид) (Cash R и соавт., 1967). Позднее стали использовать прогестины в высоких дозах (Pannuti F и соавт., 1978), а в 1984 г. появилось первое сообщение о клинической эффективности стероидных ингибиторов ароматазы II поколения (современное название «инактиваторы ароматазы») (Coombes RC и соавт., 1984). Поскольку развитие ГТ вначале происходило медленно, большинство новых эндокринных препаратов появились к концу 80-х годов. Они могут быть разделены на 3 основных класса: селективные модификаторы эстрогенных рецепторов (SERMs), «чистые» или стероидные антиэстрогены (Howell A и соавт., 1995) и ингибиторы/инактиваторы ароматазы (A) (Lshning PE, 1995, 1996; Hamilton A, 1999). В настоящее время получены результаты клинических испытаний (II и III фазы) представителя III поколения инактиваторов ароматазы экземестана (международное название — эксеместан).

* Публикация подготовлена представителем компании «Фармация Корпорейшн» по материалам статьи P.E. Lunning *Exemestane: a review of its clinical efficacy and safety. The Breast 2001; 10 (3): 198–208.*

Ингибция/инактивация ароматазы — терапевтический подход при РМЖ в постменопаузальный период. Несмотря на то, что в период менопаузы в яичниках прекращается синтез эстрогенов (Э), многие ткани (жировая, мышечная, кожа и печень) продолжают синтезировать их. Циркулирующие андрогены, секретируемые преимущественно в надпочечниках, и в меньшей мере — в яичниках, превращаются с помощью ферментативного ароматазного комплекса в Э (рис. 1). Учитывая, что у женщин в период менопаузы более высокий уровень андростендиона по сравнению с тестостероном и более высокое сродство андростендиона к А, установлено, что ароматизация андростендиона с образованием эстрона ответственна за 85–90% общего синтеза Э; остальное количество образуется в результате ароматизации тестостерона с образованием эстрадиола. Вследствие высокого уровня взаимопревращений фракций Э более 50% циркулирующего эстрадиола образуется из эстрона. Следует добавить, что ингибирование синтеза стероидов в коре надпочечников аминоклутетимидом почти полностью компенсируется обратной связью с АКГТ; в то же время блокада периферической А приводит к снижению синтеза эстрона. А экспрессируется при многих формах РМЖ (Shenton KC и соавт., 1998). Известно также, что в опухолевой ткани (как и нормальной МЖ) концентрация Э, особенно эстрадиола, выше, чем в плазме крови женщин в период постменопаузы (Van Landeghem AAJ и соавт., 1985; Geisler J и соавт., 1999). Вопрос в том, является ли высокий уровень Э в ткани опухоли результатом поглощения циркулирующих гормонов или результатом локального синтеза, остается нерешенным.

Основная проблема при проведении сравнительной оценки эффективности различных ингибиторов

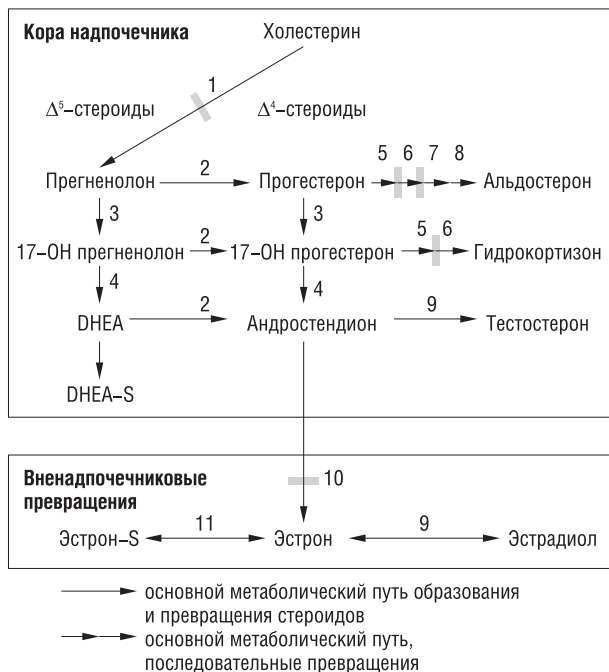


Рис. 1. Основные пути образования эстрогенов в организме женщин в постменопаузальный период (по результатам исследований EA Thompson, PK Siiteri, 1974; D de Valeriola и соавт., 1997; VCO Njar, 1999):

1 — фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина (десмолаза); 2 — 3 β -ол-дегидрогеназа- Δ^5 до Δ^4 -изомеразы; 3 — 17 α гидроксилаза; 4 — C_{17,20}-лиаза; 5 — 21 гидроксилаза; 6 — 11 β -гидроксилаза; 7 — 18-гидроксилаза; 8 — 18 гидроксистероид оксидаза; 9 — 17 β -гидроксистероид дегидрогеназа; 10 — ароматаза (ненадпочечниковая); 11 — эстрон сульфотрансфераза и сульфатаза. Кроме ароматазы аминоклотетимидом также блокируются ферменты 1, 6 и 7 (возможно, также 5)

и инактиваторов А состоит в том, что у многих пациентов достигаемая при лечении концентрация Э (в частности эстрадиола) в плазме крови ниже уровня чувствительности метода определения (Iveson TJ и соавт., 1993). Кроме того, стероидная структура инактиваторов А обуславливает возможность перекрестных реакций между этими веществами и Э (стероидными гормонами) при радиоиммунном анализе (Johannessen DC и соавт., 1997). Поэтому сравнение эффективности различных инактиваторов А лучше проводить на основе прямой оценки *in vivo* уровня блокирования А при инъекции меченых стероидных препаратов (Geisler J и соавт., 1998).

Общая фармакология ингибиторов/инактиваторов А. Существуют два типа ингибиторов А: нестероидные (обратимые) и стероидные (необратимые) соединения (рис. 2). Стероидные ингибиторы были названы инактиваторами А благодаря их способности необратимо повреждать ферментативный комплекс. Нестероидные ингибиторы могут быть разделены на две группы: производные аминоклотетимида (глутетимид, роглетимид) и производные имидазола или триазола (летрозол, анастрозол, фадрозол) (Lshning PE и соавт., 1996). Все нестероидные ингибиторы А связывают цитохром P450, являющийся составной частью фермента, что приво-

дит к обратимой блокаде А (Brodie AM и соавт., 1981). Аминоклотетимид является неспецифическим нестероидным ингибитором цитохрома P450 и блокирует ферменты, участвующие в синтезе стероидов (включая 11, 18-ю, возможно, и 21-ю гидроксолазу надпочечников) (Lshning PE, Kvinnsland S, 1988); стимулирует экспрессию различных оксидаз, в результате чего усиливается клиренс эстрогена сульфата; может также способствовать взаимодействию препаратов путем усиления их метаболизма, включая тамоксифен (Lien EA и соавт., 1990). Ни летрозол, ни анастрозол не влияют на метаболизм тамоксифена, но тамоксифен приводит к незначительному повышению метаболизма летрозола (Dowsett M и соавт., 1999; Ingle JN и соавт., 1999). В отличие от нестероидных соединений, стероидные ингибиторы А ковалентно связываются с некоторыми ферментами (как и эндогенные стероидные гормоны), что приводит к специфическому и необратимому — «суицидальному» — торможению ферментативной активности (di Salle E и соавт., 1990). В этом случае восстановление функции фермента отсрочено, так как необходим синтез фермента *de novo*.

В лаборатории проф. М. Dowsett была оценена способность используемых в настоящее время ингибиторов и инактиваторов блокировать А (табл. 1). Исследованные вещества могут быть разделены на три группы: низкой эффективности (ингибирование 50–80%), ингибирующие активность А примерно на 90%, ингибирующие активность А на 98%. К последней группе относится и экземестан. Способность препарата снижать уровень Э в опухоли может быть важным фактом, но в настоящее время этот вопрос изучен недостаточно (Reed MJ и соавт., 1991; de Jong PC и соавт., 1997; Miller WR и соавт., 1999).

Таблица 1
Ингибирование активности А *in vivo* при применении различных препаратов

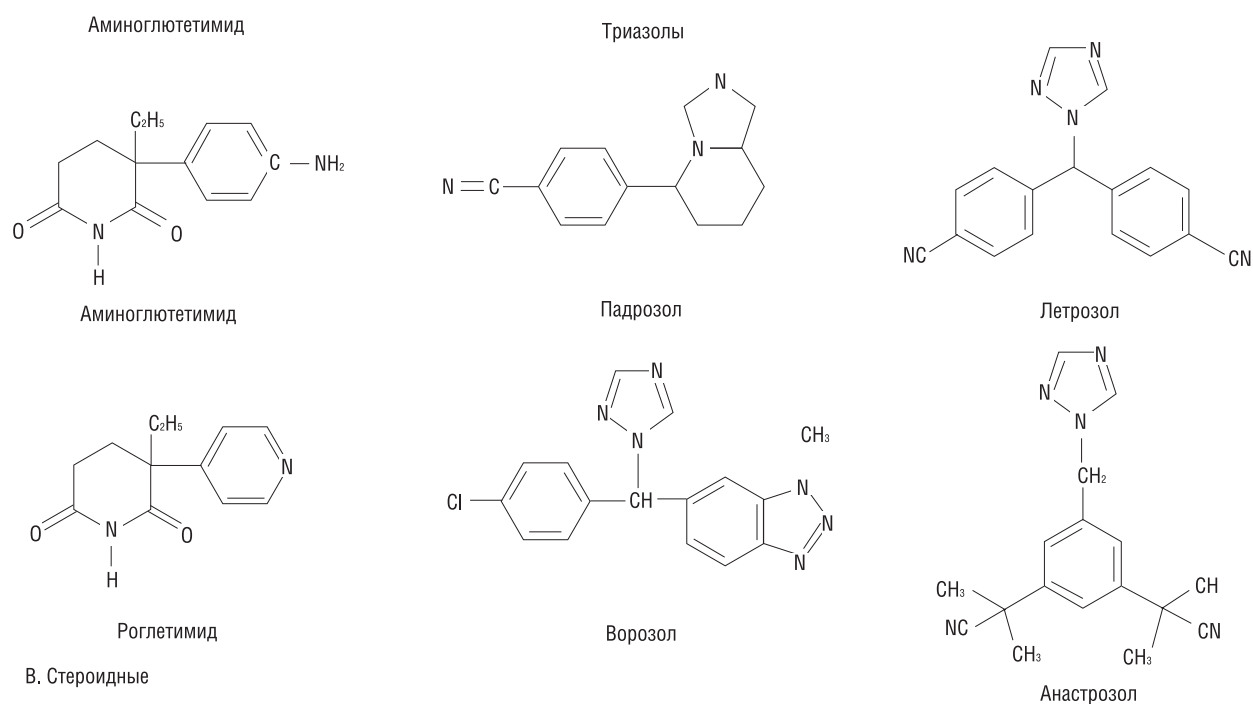
Препарат	Доза	Уровень ингибирования, % ¹
Роглетимид	400/800/1600 мг/сут	50,6/63,5/73,8
Форместан***	125/250*/250** мг/сут	72,3/70,0/57,3
Фадрозол	2 мг/сут	82,4/92,6
Аминоклотетимид (АГ)	1000 мг/сут	90,6
Форместан	250/500 мг/2 нед, 500 мг/нед	84,8/91,9/92,5
АГ+форместан	1000 мг/сут, 500 мг/нед	93,8
Летрозол	0,5/2,5 мг/сут	98,4/98,9
Анастрозол	1/10 мг/сут	96,7/98,1
Экземестан	25 мг/сут	97,9

¹По результатам исследований PE Lshning и соавт., 1991; AL Jones и соавт., 1992; M Dowsett и соавт., 1995; J Geisler и соавт., 1996)

* — 125 мг 2 раза в день, ** — 250 мг 1 раз в день, *** — все дозы препарата принимали перорально.

Результаты клинического применения современных препаратов — ингибиторов А (III фаза испытаний). Оценили действие анастрозола по сравнению с мегестрола ацетатом (Buzdar A и соавт., 1998), а также летрозола по сравнению с мегестрола ацетатом (Dombernowsky P и соавт., 1998) и аминоклотетимидом (Gershanovich M и соавт., 1998) у пациентов, у которых развилась резистентность (Р) к предшествующему лечению тамоксифеном. Прием летро-

А. Нестероидные



В. Стероидные

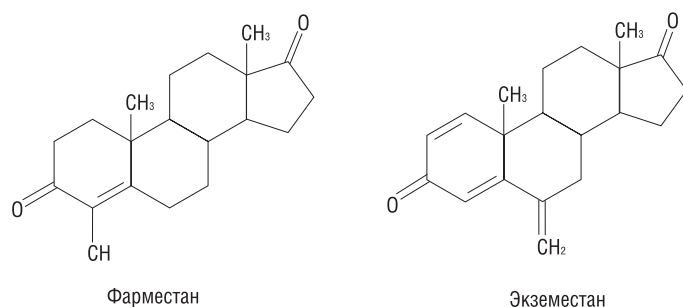


Рис. 2. Структура нестероидных (А) и стероидных (В) ингибиторов ароматазы

зола (2,5 мг 1 раз в день) по сравнению с мегестрола ацетатом (40 мг 4 раза в день) сопровождался более высоким уровнем объективного ответа (24 и 16% соответственно, $p = 0,04$) и удлинением медианы времени до начала развития Р к терапии (5,1 и 3,9 мес соответственно, $p = 0,04$). Тем не менее, не было достоверной разницы между показателями выживаемости. При сравнении летрозолом выявлено, что лечение летрозолом приводило к увеличению времени до начала прогрессирования заболевания (ПЗ) и медианы выживаемости (МВ), хотя не была обнаружена достоверная разница в уровне ответа на лечение. Анастрозол характеризовался сходным с мегестрола ацетатом (40 мг 4 раза в день) уровнем ответа и временем до начала ПЗ, тем не менее, при приеме анастрозола в дозе 1 мг/сут (но не 10 мг/сут) наблюдали достоверное увеличение МВ (26,7 и 22,5 мес соответственно, $p < 0,025$).

ЭКЗЕМЕСТАН

Доклиническая фармакология. Экземестан — пероральный стероидный необратимый («суицидальный») инактиватор А с химической структурой, близкой к естественному андростендиону (di Salle E

и соавт., 1992). Препарат является мощным ингибитором периферической активности А, приводит к зависимой от времени инактивации этого фермента, сходен по действию с форместаном, обладает в 40–156 раз более высокой активностью по сравнению с аминоглутетимидом (Giudici D и соавт., 1988; di Salle E и соавт., 1990, 1992, 1994). Экземестан — высокоселективный ингибитор А: в незначительной мере взаимодействует с 5- α -редуктазой и десмолазой и не связывается с рецепторами эстрогенов, прогестеронов, глюкокортикоидных и минералокортикоидных гормонов (Anon: Exemestane, 1992). 17-гидрометаболит экземестана незначительно связывается с рецепторами андрогенов, однако это вряд ли имеет клиническое значение при приеме препарата в дозе 25 мг/сут.

Доклиническое изучение эффективности экземестана показало, что при подкожном введении или пероральном приеме препарат эффективно тормозит опухолевый рост на модели РМЖ в постменопаузальный период (опухоли, индуцированные 7,12-диметилбензантраценом (ДМБА) у кастрированных крыс, которым вводили тестостерон). На модели РМЖ, развивающегося до менопаузы

(опухоли, индуцированные ДМБА, у интактных крыс с сохраненным циклом), экземестан был эффективен при подкожном введении, но не пероральном приеме (Zaccheo T и соавт., 1989, 1991).

Клиническая фармакология и фармакокинетика.

Экземестан быстро абсорбируется, его предельный период полураспада — около 24 ч (Poggesi I и соавт., 1999; Spinelli R и соавт., 1999). Длительность действия зависит от времени полураспада и от скорости синтеза фермента *de novo* (Evans TRJ, 1992; Lemmens J, 1994). Уровень общего ингибирования ароматизации в организме при назначении 25 мг экземестана ежедневно составляет в среднем 97,9% (Geisler J и соавт., 1998).

У больных РМЖ экземестан вызывает дозозависимое снижение уровня эстрогена, эстрадиола и эстрогена сульфата (Johannessen DC и соавт., 1997). Максимальная супрессия наблюдается на протяжении 3 дней; эффект сохраняется в течение не менее 5 дней после введения единственной дозы препарата. После многократного введения максимальное подавление уровня Э длится в среднем 7 дней (Zilembo N и соавт., 1995). Применение у больных РМЖ экземестана (25 мг на протяжении 6–8 нед) приводит к снижению уровня эстрадиола, эстрогена и эстрогена сульфата приблизительно на 85–95% (Johannessen DC и соавт., 1997; Geisler J и соавт., 1998). Известно, что мегестрола ацетат подавляет синтез андрогенов как в надпочечниках, так и в яичниках, приводя к снижению уровня Э на 70–80% в плазме крови пациенток в постменопаузальный период (Lundgren S и соавт., 1996). Таким образом, снижение уровня Э в плазме крови при введении экземестана выше, что может быть причиной более высокой эффективности последнего (Kaufmann M и соавт., 2000). Экземестан, даже при использовании его в высоких дозах (100–200 мг/сут), слабо или совсем не влияет на уровень фолликулстимулирующего, лютеинизирующего гормонов, кортизона или альдостерона (Evans TRJ и соавт., 1992; Bajetta E и соавт., 1997). Его 17-гидрометаболит выявляет умеренную андрогенную активность *in vitro*. У пациенток, получающих экземестан в дозах свыше 50 мг/сут, наблюдается снижение в плазме крови уровня половых гормонов, связывающихся с глобулинами (чувствительный индикатор влияния андрогенов на печень), тогда как при терапевтической

дозе 25 мг/сут подобный эффект незначителен. Клинические признаки побочного андрогенного действия наблюдались только у нескольких пациенток при длительном назначении препарата в дозах в пределах 200 мг/сут (Johannessen DC и соавт., 1997; Kaufmann M и соавт., 2000).

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗЕМЕСТАНА

Применение у пациенток с рефрактерностью к нескольким схемам ГТ (в качестве препарата 3-й линии, II фаза испытаний). Преимущества применения стероидных ингибиторов А у пациенток с Рк ГТ, включая нестероидные ингибиторы А, освещены Murray и Pitt (1995). Авторы обнаружили, что при применении форместрана уровень ответа у пациенток, заболевание которых прогрессировало при приеме аминоклотетимида, составил 21%. Этот результат позже был подтвержден небольшим исследованием Geisler и соавторов (1996), в котором было установлено, что уровень ответа составил 10%. Эффективность экземестана (200 мг ежедневно) в качестве 3-й (в некоторых случаях 4-й) линии терапии при прогрессирующем РМЖ была оценена в исследовании Thurlimann и соавторов (1997), включающем 80 пациенток, получавших ранее аминоклотетимид, тамоксифен, другие гормональные препараты и/или ХТ. У 43% пациенток выявлены метастазы во внутренних органах. У этих пациенток частота объективного ответа на лечение составила 26%, а общий «уровень успешного лечения» (определенный как сумма показателей частоты объективного ответа и стабилизации заболевания на протяжении ≥ 24 нед) — 39%, с медианой сохранения объективного ответа 59 нед. Только 3% пациенток прервали лечение вследствие возникновения побочных эффектов при приеме экземестана.

Дальнейшие исследования (Johannessen DC и соавт., 1997) показали, что максимальная супрессия Э наблюдалась при приеме экземестана в дозе 25 мг/сут, поэтому впоследствии применяли именно эту дозу. В крупном международном исследовании оценили эффективность экземестана (25 мг/сут) у пациенток, рефрактерных к лечению аминоклотетимидом или другими современными нестероидными ингибиторами А (летрозол, ворозол, анастрозол)

Таблица 2

Эффективность разных доз экземестана

Показатели эффективности	Экземестан 25 мг/сут (n = 241)			Экземестан 100 мг/сут (n = 58)
	всего по группе	в т.ч. рефрактерных к лечению		
		аминоклотетимидом	другим ингибитором А	
Полный ответ ¹	3(1,2)	2(1,5)	1(1,0)	0(0)
Частичный ответ ¹	13(5,4)	9(6,6)	4(3,8)	1(1,7)
Прогрессирование заболевания ¹	99(41,1)	53(39,0)	46(43,8)	32(55,2)
Общий «уровень успешного лечения» ^{2*}	24,3 (19,0–30,2)	27,2(19,9–35,3)	20,4(13,1–29,5)	12,1(5,0–23,3)
Уровень объективного ответа ²	6,6 (3,8–10,6)	8,1(4,1–14,0)	4,8(1,6–10,8)	1,7(0,0–9,2)
Медиана уменьшения объема опухоли	14,9(8,1–16,1)	15,6(8,1–25,4)	8,4(7,6–17,9)	6,0(НЗ)
Медиана периода до начала прогрессирования заболевания ³	14,7(11,3–16,1)	14,9(11,6–16,7)	12,9(8,6–16,6)	8,7(8,1–12,9)
Медиана периода развития рефрактерности	13,0(10,9–15,7)	14,1(11,1–16,4)	12,7(8,4–16,3)	8,5(8,0–12,9)

¹ Абсолютное число пациенток, в скобках — %; ² %, в скобках 95% доверительный интервал; ³ недели, в скобках 95% доверительный интервал; НЗ — незначимо; общий «уровень успешного лечения» — полный ответ (ПО) + частичный ответ (ЧО) + стабилизация заболевания (СЗ) ≥ 24 нед.

(Lshning PE и соавт., 2000). Более 90% этих пациентов ранее получали лечение не менее чем по двум разным схемам ГТ. Это открытое многоцентровое исследование включало 241 пациентку (136 из них назначали ранее аминоклотетимид, 105 — другой современный нестероидный ингибитор А), принимавших экземестан перорально. Для того чтобы оценить возможность дозозависимого эффекта экземестана в пределах от 25 до 100 мг/сут, в протоколе была предусмотрена возможность повышения дозы до 100 мг для тех больных, у которых отсутствовал ответ на прием препарата в дозе 25 мг. Результаты исследования представлены в табл. 2. Общий «уровень успешного лечения» составил 24,3%. Объективный эффект наблюдался у 6,6% пациенток, резистентных ранее к лечению нестероидными ингибиторами А. Следует отметить, что эффективность экземестана практически не зависела от того, какой ингибитор А получали пациентки ранее.

В двух исследованиях была оценена эффективность экземестана в дозе 25 мг/сут в качестве препарата 3-й линии у пациенток, резистентных к тамоксифену и мегестрола ацетату. В одном из исследований Jones и соавторы (1998) вводили экземестан 87 женщинам в период постменопаузы с метастазами (в костях и внутренних органах) РМЖ. Объективный ответ и «уровень успешного лечения» составили 11 и 29% соответственно. Случаев прерывания терапии из-за непереносимости препарата не отмечено. В другом исследовании с участием 91 пациентки (с метастазами РМЖ — 51) уровень объективного ответа составил 16%, общий «уровень успешного лечения» — 30% (Jones S и соавт., 1999).

Полученные результаты свидетельствуют, что экземестан эффективен у пациенток с распространенным РМЖ, у которых заболевание прогрессировало ранее, несмотря на предшествующее лечение.

Применение у пациенток с развившейся устойчивостью к антиэстрогенной терапии (в качестве препарата 2-й линии, II—III фаза испытаний). В двух исследованиях (II фазы) продемонстрирована эффективность экземестана у больных РМЖ, у которых заболевание

прогрессировало на фоне лечения тамоксифеном (Jones S и соавт., 1998; Kvinnsland S и соавт., 2000). Прием экземестана (25 мг/сут) в 23 и 28% случаях соответственно сопровождался объективным ответом на лечение; «уровень успешного лечения» — 47% (в обоих исследованиях) (табл. 3), средняя длительность ответа на лечение — 14–17 мес. В одном из исследований было установлено, что определяющими факторами повышения эффективности лечения были положительный рецепторный статус и ответ на предшествующую ГТ (Kvinnsland S и соавт., 2000).

Kaufmann и соавторы (2000) сообщили о рандомизированном двойном слепом исследовании (III фаза), включающем 769 женщин в постменопаузальный период с прогрессирующим РМЖ, рефрактерных к предыдущему лечению тамоксифеном. Сравнивали эффективность экземестана (25 мг/сут перорально, n = 366) и мегестрола ацетата (40 мг перорально, n = 403). При приеме экземестана наблюдался более высокий объективный ответ, чем при приеме мегестрола ацетата, но эта разница не была статистически достоверной (15,0 и 12,4% соответственно). Тем не менее, прием экземестана сопровождался более длительной медианой «периода успешного лечения» (60,1 и 49,1 нед соответственно, p = 0,025), увеличением времени до начала прогрессирования опухоли (20,3 и 16,6 нед соответственно, p = 0,037) и времени до начала развития Р (16,3 и 15,7 нед соответственно, p = 0,042). Важен факт, что при приеме экземестана достоверно улучшался показатель выживаемости: МВ при применении мегестрола ацетата составила 123,4 нед, тогда как в группе пациенток, получавших экземестан, МВ не была достигнута (p = 0,039).

Согласование терапевтических эффектов относительно различных переменных стратификаций показало, что у пациенток, получавших экземестан в качестве препарата 2-й линии, примерно на 20% уменьшено отношение показателей прогрессирования болезни и смерти по сравнению с пациентками, получавшими в качестве препарата 2-й линии мегестрола ацетат. Показатели качества жизни также лучше в группе больных, получавших экземестан (Kaufmann M и соавт., 2000). Таким образом, у пациенток в период постменопаузы с тамоксифенустойчивым прогрессирующим РМЖ экземестан проявляет более высокую эффективность по сравнению с мегестрола ацетатом по критериям противоопухолевого эффекта и переносимости.

Эффективность при лечении метастазов во внутренних органах. Экземестан эффективен у пациенток с метастазами различной локализации, включая метастазы во внутренних органах: объединенный анализ 5 клинических исследований показал, что при приеме препарата объективный ответ составил 14–29% (Tedeschi M и соавт., цит. по Lshning PE, 2001). Согласно данным еще одного исследования (III фаза) общий «уровень успешного лечения» пациенток с висцеральными метастазами составил 36,3% при ис-

Таблица 3
Уровень объективного ответа на введение экземестана

Показатель ¹	Пациентки, включенные в исследование	
	n = 137	N = 128
Высшая степень ответа (ПО+ЧО), в т.ч.	32 (23,4)	36 (28)
ПО*	4 (2,9)	1 (1)
ЧО*	28 (20,4)	35 (27)
«Уровень успешного лечения» (ПО+ЧО+СЗ ≥ 24 нед)	65 (47,4)	60 (47)
СЗ*, в т.ч.	52 (38,0)	—
≥ 24 нед	33 (24,1)	24 (19)
< 24 нед и прекращение лечения	19 (13,9)	НП
< 24 нед и продолжение лечения	0 (0,0)	НП
Прогрессирование заболевания	34 (24,8)	НП
Эффект не известен	19 (13,9)	НП

¹ Абсолютное число пациенток, в скобках — %; * ПО — полная регрессия опухоли; ЧО — частичная регрессия опухоли; СЗ — стабилизация заболевания; НП — данные не представлены.

Таблица 4
Побочные эффекты при применении экземестана (Экз)
и мегестрола ацетата (МА)

Побочные эффекты	Частота, (%)		Экз/ МА	95% доверитель- ный интервал
	Экз (n = 358)	МА (n = 400)		
Отсутствие побочных эффектов	140 (39,1)	183 (45,8)	0,76	(0,57–1,2)
Приливы	45 (12,6)	20 (5,0)	2,73	(1,58–4,72)*
Тошнота	33 (9,2)	20 (5,0)	1,93	(1,09–3,43)*
Утомляемость	27 (7,5)	41 (10,3)	0,71	(0,43–1,19)
Повышенное потоотделение	16 (4,5)	30 (7,5)	0,58	(0,31–1,08)
Бессонница	13 (3,6)	13 (3,3)	1,12	(0,51–2,45)
Головокружение	12 (3,4)	12 (3,0)	1,12	(0,50–2,53)
Повышенный аппетит	10 (2,8)	23 (5,8)	0,47	(0,22–1,00)
Боль в животе	10 (2,8)	17 (4,3)	0,65	(0,29–1,43)
Рвота	10 (2,8)	3 (0,8)	3,80	(1,04–13,93)*
Сыпь	7 (2,0)	0	–	–
Запор	3 (0,8)	10 (2,5)	0,33	(0,09–1,21)
Одышка	1 (0,3)	12 (3,0)	0,09	(0,01–0,70) *

* Интервал не включает 1.

пользовании экземестана и 30% — мегестрола ацетата (Kaufmann M и соавт., 2000). Тем не менее, остается до конца невыясненным, имеет ли экземестан специфические преимущества при лечении больных с метастазами РМЖ во внутренних органах.

Возможности дальнейшего применения. Обнаделяющие результаты получены в исследовании (II фаза), в котором сравнивали эффективность экземестана и тамоксифена в качестве препаратов 1-й линии (Paridaens R и соавт., 2000); это исследование в настоящее время в соответствии с протоколом перешло в III фазу. Кроме того, было исследовано действие тамоксифена с последующим применением экземестана на протяжении 5 лет (по сравнению с действием только тамоксифена) в качестве адъювантной терапии, а также начаты исследования возможности применения экземестана для профилактики РМЖ.

Побочные эффекты и переносимость экземестана. Первичные побочные эффекты типичны для всех ингибиторов А и включают приливы, тошноту и утомляемость. Большинство побочных явлений выражены слабо или умеренно; случаи прерывания лечения, обусловленные его непереносимостью, отмечены крайне редко и даже препарат в дозе 600 мг/сут больные хорошо переносили. Безопасность и хорошая переносимость экземестана больных в период

постменопаузы определена во многих клинических исследованиях (Kaufmann M и соавт., 2000). В табл. 4 представлены данные о частоте побочных явлений, установленных в исследовании (III фаза) при приеме экземестана и мегестрола ацетата. Увеличение массы тела $\geq 10\%$ отмечено у 21% пациенток, получавших мегестрола ацетат, по сравнению с 4% пациенток, получавших экземестан. Также у пациенток первой из упомянутых групп чаще наблюдалась одышка (3 и 0,3% соответственно). Прервали лечение в связи с возникновением побочных эффектов в группе больных, получавших мегестрола ацетат, 5% больных, получавших экземестан — 1,7%. Однако приливы, тошнота и рвота чаще возникали у пациенток, получавших экземестан.

Заключение. Экземестан — препарат стероидной природы, необратимо инактивирующий ароматазу, фермент, ответственный за превращение стероидных гормонов. Препарат эффективен и безопасен при лечении больных РМЖ в период постменопаузы с развившейся Р к предыдущей ГТ. Доказано наличие терапевтического эффекта при приеме экземестана у пациенток, у которых развилась Р к нескольким схемам ГТ, включая прием других ингибиторов А. Очевидное отсутствие перекрестной устойчивости у экземестана и других ингибиторов А является значительным преимуществом препарата. Низкая токсичность экземестана (по сравнению со стандартными препаратами 2-й линии при распространенном РМЖ) может способствовать улучшению качества жизни пациенток. Это очень важный результат, поскольку РМЖ в далеко зашедших стадиях в настоящее время является неоперабельным заболеванием и основное внимание при лечении должно быть направлено на ослабление симптомов, обусловленных опухолью, и уменьшение выраженности побочных эффектов противоопухолевой терапии.

Список литературы можно получить в представительстве компании «Фармация Корпорейшн» в Украине

Адрес представительства:

01011, Киев, ул. Лескова, 9, 9-й этаж

Тел.: (044) 295-30-05, факс: 295-07-18