

ФАРМАЦИЯ PHARMACIA

Том/Volume LV

2008

Книжка/Number 1-4

СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ФАРМАЦИЯ

Главен редактор: Ст. Николов

Секретар: Ал. Златков

Редакционна колегия:

Зл. Димитрова, Св. Богданова, И. Иванов, Г. Китанов, И. Йонкова, Н. Данчев, Г. Петрова,
Д. Обрешкова, Ст. Титева, И. Костадинова, Ф. Клерфьой, Е. Х. Хансен,
М. Шефер, Р. Грьонинг, Л. Пистели, М. Унзета

JOURNAL OF THE BULGARIAN PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC SOCIETY

Editor in Chief: St. Nikolov

Assistant Editor: Al. Zlatkov

Editorial Board:

Zl. Dimitrova, Sv. Bogdanova, I. Ivanov, G. Kitanov, I. Jonkova, N. Danchev, G. Petrova, D. Obreshkova,
St. Titeva, I. Kostadinova, F. Clerfeuille, E. H. Hansen, M. Schaefer,
R. Gröning, L. Pistelli, M. Unzeta

Адрес на редакцията

Фармацевтичен факултет
ул. "Дунав" 2, София 1000
Факс (02) 987 987 4

Гл. редактор: ☎ (02) 987 987 4
E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

Address of Editorial Board

Faculty of Pharmacy
2, Dunav str., Sofia 1000
Fax (02) 987 987 4

Editor in Chief: ☎ (+359 2) 987 987 4
E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

<i>Трайков, А. Бижев и Д. Янева.</i> Понататъшни изпитания на новосинтезирани противовъзпалителни пиролови производни: ROS образуване в липозомна моделна система <i>in vitro</i>	3
<i>Ив. Пенчева, Д. Обрешкова и Д. Цветкова.</i> Аналитично изследване на синтетичния пиретроид флуметрин – УВ спектрофотометрично и ВЕТХ определяне във ветеринарни лекарства.....	7
<i>В. Бърдаров, Т. Зиколова, Н. Радоевска и А. Сахтура.</i> Количествен анализ на Piracetam и Cinnarizine в комбинирана лекарствена форма.....	14
<i>И. Йонкова, И. Антонова и Г. Момеров.</i> Арилтетралинови лигнани от <i>in vitro</i> култури на <i>Linum elegans</i> и тяхната цитотоксична активност.....	18
<i>И. Йонкова, Ст. Нинов, И. Антонова, Д. Моянкова, Т. Георгиев и Д. Джелянов.</i> DPPH радикал-свързваща активност на <i>in vitro</i> регенерирани растения <i>Haberlea rhodopensis friv. Plants</i>	22
<i>К. Йончева и Х. М. Ираче.</i> Колориметрично определяне на муцинови дисперсии и приложение на метода за оценка на биоадхезивните свойства на пегилирани наночастици.....	26
<i>Е. Джамбазова, Х. Ночева и А. Бочева.</i> Аналгетични ефекти на някои новосинтезирани аналози на но-цицептин при плъхове.....	30
<i>М. Кондева-Бурдина, С. Денева и М. Мичева.</i> Промени в активността на някои лекарствометаболизиращи ензимни системи и количеството на цитохром P450 след многократно прилагане на Fluoxetine при плъхове.....	34

Обзори

<i>М. Караиванова, Г. Момеров и А. Костовски.</i> Ангиогенеза и насоки за създаване на антиангиогенни лекарства.....	38
<i>И. Динева и С. Константинов.</i> Новости в лекарственото лечение на карцином на млечната жлеза.....	45
<i>К. Тодорова, Зл. Димитрова, М. Стефанова и С. Захариева.</i> Фармакоикономически анализ на лечението на захарния диабет през бременността.....	56
<i>Д. Димитров, Е. Милев, М. Георгиева и Ст. Георгиев.</i> Българската народна медицина.....	61

Информационен отдел	67
----------------------------------	----

CONTENTS

Original articles

<i>L. Traikov, A. Bijev and D. Yaneva.</i> Further evaluation of newly synthesized anti-inflammatory pyrrole derivatives: ROS formation in liposome model system <i>in vitro</i>	3
<i>Iv. Pencheva, D. Obreshkova and D. Tsvetkova.</i> Analytical study of synthetic pyrethroid flumethrin – UV-spectrophotometric and HPLC determination in veterinary drugs.....	7
<i>V. Bardarov, T. Zikolova, N. Radoevska and A. Sahtura.</i> Quantitation of piracetam and cinnarizine in a combined medicinal product.....	14
<i>I. Ionkova, I. Antonova and G. Momekov.</i> Aryltetralin lignans from <i>in vitro</i> cultures of <i>Linum elegans</i> and their cytotoxic activity.....	18
<i>I. Ionkova, St. Ninov, I. Antonova, D. Moyankova, T. Georgieva and D. Djilianov.</i> DPPH radical scavenging activity of <i>in vitro</i> regenerated haberlea rhodopensis Friv. Plants.....	22
<i>K. Yoncheva and J. M. Irache.</i> Colorimetric determination of mucin dispersions and its application for bioadhesive evaluation of pegylated nanoparticles.....	26
<i>E. Dzhambazova, H. Nocheva and A. Bocheva.</i> Analgesic effects of some newly synthesized nociceptin analogues in rats.....	30
<i>M. Kondeva-Burdina, S. Deneva And M. Mitcheva.</i> Changes in the activity of some drug metabolizing enzyme systems and cytochrome P450 quantity after multiple Fluoxetine administration in rats.....	34

Reviews

<i>M. Karaivanova, G. Momekov and A. Kostovsky.</i> Angiogenesis and trends for discovery of antiangiogenic drugs.....	38
<i>I. Dineva and S. Konstantinov.</i> Advances in the drug therapy of breast cancer.....	45
<i>K. Todorova, Zl. Dimitrova, M. Stefanova and S. Zaharieva.</i> Pharmaco-economical analysis of diabetes treatment during pregnancy.....	56
<i>D. Dimitrov, E. Milev, M. Georgieva and St. Georgiev.</i> Bulgarian traditional medicine.....	61

Informasion section	70
----------------------------------	----

ФАРМАЦИЯ 1-4/2008

ISSN 0428-0296

УДК 615

Организационен секретар и стил редактор *Св. Цветанова*
Корекция *Св. Цветанова*
Терминологичен и семантичен контрол *д-р Б. Станчева*
Форматиране *О. Маркова*

Подписана за печат на 25.03.2009 г.
Печатни коли 9, формат 60 x 90/8

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, тел. 952-16-45, Fax: 851 82 65
e-mail: svetlamu@mail.bg

НОВОСТИ В ЛЕКАРСТВЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

И. Динева и С. Константинов

Катедра “Фармакология, фармакотерапия и токсикология”, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

Резюме. През последните години в борбата за лечение на карцинома на млечната жлеза се разработват и регистрират нови лекарства, чиито мишени са сигналните молекули HER2, EGFR и IGF-1R, предпазващи клетката от клетъчна смърт; VEGF, отговорен за туморната ангиогенеза; HDAC, NF-κB и други. Значителен успех е постигнат с въвеждането в практиката на човешкото моноклонално антитяло срещу HER2 – Trastuzumab (Herceptin[®]) при лечение на началната фаза на метастатичен карцином на млечната жлеза и Lapatinib (Tykerb[®]) – инхибитор на Her-1 и Her-2 тирозинкиназите, както и със селективните EGFR тирозинкиназни инхибитори, Gefitinib (Iressa[®]), Cetuximab (Erbix[®]) и Bevacizumab (Avastin[®]) – човешко моноклонално антитяло, насочено срещу VEGF. Многообещаващи резултати са постигнати и с хистондеацетилазния инхибитор SAHA (Vorinostat, Zolinza[®]) и протеазомния инхибитор Bortezomib (Velcade[®]). Поради хетерогенността на заболяването и вариациите в отговора на конвенционална терапия тези нови терапевтични агенти могат да доведат до съществени ползи за пациентите и да осигурят обещаваща основа за бъдещо клинично приложение.

Ключови думи: карцином на млечната жлеза; тирозинкиназни инхибитори; епигенетични модулатори

ADVANCES IN THE DRUG THERAPY OF BREAST CANCER

I. Dineva and S. Konstantinov

Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

Summary. The fight against breast cancer during the recent years has led to the development and registration of some new therapeutic agents targeting the molecules of signal transduction HER2, EGFR and IGF-1R, protecting the cell from apoptosis, VEGF – responsible for the tumor angiogenesis, HDAC, NF-κB etc. A crucial success has been achieved with bringing into practice the human monoclonal antibody against HER2 (trastuzumab, Herceptin[®]) for the treatment of an early stage metastatic breast cancer, the HER1 and HER2 tyrosine kinase inhibitor lapatinib (Tykerb[®]), as well as the new selective EGFR – TK inhibitors gefitinib (Iressa[®]) and cetuximab (Erbix[®]) and last but not least – the human monoclonal antibody against VEGF – bevacizumab (Avastin[®]). Some very promising results have been achieved with the histone deacetylase inhibitor SAHA (vorinostat, Zolinza[®]) and the proteasome inhibitor bortezomib (Velcade[®]). Because of the heterogeneity of the disease and the variations in answer to conventional therapy, these new therapeutic agents could provide essential benefits for the patients and ensure a promising basis for a new clinical practice.

Key words: breast cancer; tyrosine kinase inhibitors; epigenetic modulators

Въведение

Карциномът на млечната жлеза е едно от най-често срещаните злокачествени заболявания сред жените (около 32% от случаите) и заема второ място сред причините за смъртност при жени с малигнени заболявания. Рискът от развитие на този вид карцином се повишава с възрастта – около 0.8% от регистрираните случаи са

пациентки на възраст под 30 години, около 6.5% са жени на възраст между 30 и 40 години [19]. Всички останали случаи засягат жени около и след менопаузата.

Подходът за терапия, както и оценката за прогноза на вече диагностицирано заболяване се правят въз основа на статуса на пациентките по отношение на естрогеновия рецептор (ER+/ER-),

както и на базата на експресията на HER-2 (human epidermal growth factor receptor – рецептор за човешки епидермален растежен фактор-2). Най-общо се смята, че пациентките с наличен естрогенов рецептор и с отрицателен статус по отношение на HER-2 са с по-добра прогноза [9].

Сигнални пътища при туморните клетки

В малигнените клетки, за разлика от нормалните епителни клетки, се наблюдават промени в експресията на редица сигнални протеини, което от своя страна води до повишаване на растежа, пролиферацията, метастазирането и инвазивността на съответните клетки. Изясняването на интимните механизми на клетъчна регулация и промените в сигналните пътища на злокачествените клетки дават възможност за развитие на нови терапевтични агенти, насочени специфично срещу сигналните молекули, отговорни за прогресията на злокачественото заболяване.

Естрогенът играе ключова роля за нормалното развитие на млечната жлеза, както и за растежа и прогресията при развитието на карцином. Биологичното действие на естрогена се осъществява чрез свързване с ядрените естрогенови рецептори ER α и ER β . Свързването му с тези рецептори води до повишаване на биосинтеза на растежните фактори EGF (епидермален растежен фактор), IGF (инсулиноподобен растежен фактор) и TGF α (трансформиращ фактор α). Тези фактори от своя страна стимулират пролиферацията на малигнените клетки [5, 20]. При злокачествените клетки от карцином на млечната жлеза, които експресират естрогенови рецептори, естрогенът има значителни пролиферативни ефекти и повлиява също така диференциацията и оцеляването на клетките. Множество регулаторни пътища на клетъчния цикъл, включващи повишаване на експресията на циклин D1, преразпределение на p21^{Waf1/Cip1} и промяна в активността на циклин E – циклин-зависима киназа 2 (CDK2), се регулират от естрогена. Тези промени водят до хиперфосфорилиране на протеините от семейството на RB (ретинобластома протеин) и съответно до прогресия на клетъчния цикъл [7]. RB е туморно супресорен протеин, който за разлика от повечето протеини се активира при дефосфорилиране, което от своя страна води до задържане на клетката в G1 фаза на клетъчния цикъл [6].

Множеството сигнални пътища при карцином на млечната жлеза, които водят до растеж на злокачествените клетки, до метастазиране и повишават преживяемостта им включват следните фактори (ErbB, ER, IGF-1R, VEGFR – рецептор за съдово-ендотелен растежен фактор), както и пътища с участието на митоген-активираната протеин киназа (MAPK), Ras/Raf/ERK и фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/Akt. Фамилията на ErbB рецепторите, която включва EGFR (рецептор за епидермален растежен фактор), кодиран от EGFR и HER-2, кодиран от ErbB2, се свързват с развитието на карцином на млечната жлеза, както и с развитието на резистентност към терапията. Амплификацията на ErbB2 и последващата свръхекспресия на HER-2 са свързани с по-лоша прогноза за тези пациентки. Взаимодействието и взаиморегулацията между ER, EGFR и HER-2 се свързва с развитието на резистентност към хормонална терапия при ER+ пациентки. **HER-2** е трансмембранен тирозинкиназен рецептор, който нормално регулира клетъчния растеж и оцеляване, както и клетъчната адхезия, миграция и диференциация. Състои се от извънклетъчен свързващ домен, трансмембранен липофилен сегмент и функционален вътреклетъчен тирозинкиназен домен. Последният се активира при хомо- или хетеродимеризация на рецептора, обикновено индуцирана от свързването на лиганд. Свръхекспресия или мутация на рецептора също може да индуцира димеризация. Веднъж активирана, сигналната каскада на този рецептор води до клетъчна пролиферация и предпазва клетките от клетъчна смърт чрез пътищата на RAS-MAPK и PI3K [4]. Свръхекспресията на HER-2 се наблюдава при около 20-30% от пациентките с инвазивен карцином на млечната жлеза и е свързана със злокачествена трансформация [1, 4]. Броят на HER-2 рецепторите в HER-2 + карцином на млечната жлеза е около 2 милиона на клетка (сравнено с 20 000 при нормалните клетки). HER-2 сигналният път повишава и нивото на сурвивина, който е представител на семейство протеини, инхибитори на апоптозата [2].

IGF-1R е тирозинкиназен рецептор, който играе ключова роля както за нормалното развитие на млечната жлеза, така и за развитието и прогресията на карцином. При жени с карцином на млечната жлеза е повишена както експресията на

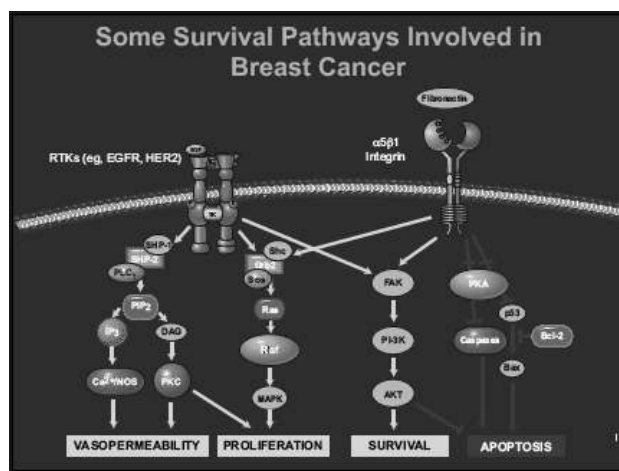
IGF-1R, така и киназната активност на рецептора. Това води до повишен клетъчен растеж, инхибиране на процеса на апоптоза и промяна в регулацията на клетъчната адхезия и подвижност. Взаимодействието и взаиморегулацията между IGF-1R и EGFR водят до развитието на резистентни на тамоксифен (Tamoxifen) малигненни клетки, докато взаимодействието между IGF-1R и HER-2 се свързва с развитието на резистентност на раковите клетки към трастузумаб (Trastuzumab). Ето защо IGF-1R може да се разглежда като потенциална молекулярна мишена за терапия на карцином на млечната жлеза.

Предклинични проучвания с лекарства, насочени срещу HER-2 и IGF-1R, показват значително инхибиране на растежа на малигнените клетки при карцином на млечната жлеза. Стратегиите за инхибиране на IGF-1R включват моноклонални антитела и тирозинкиназни инхибитори. МК0646 е човешко моноклонално антитяло срещу IGF-1R, което е потиснало значително растежа на MCF-7 клетки (клетъчна линия от карцином на млечна жлеза).

Сигналните пътища, предпазващи злокачествените клетки от апоптоза, включващи EGFR, HER-2, IGF-1R, VEGFR и ER, играят ключова роля в развитието и прогресията на карцинома на млечната жлеза. Различни инхибитори на тези сигнални пътища в малигнените клетки са в процес на разработка или вече се прилагат като терапия при този тип злокачествено заболяване. Насърчава се изследването на протеини на сигналните пътища след биопсия на пациенти, за да се установи наличието на промени в активността на тези протеини. Използват се също така и нови генни технологии за установяване на различни субтипове на карцинома на млечната жлеза, с цел той да бъде класифициран не само на базата на морфологията и степента на прогресия, но и генетично. При някои форми на карцином на млечната жлеза липсват обичайните мишени ER и HER-2 и е нужно да бъдат открити нови възможности за терапия при този труден за лечение подтип на карцинома на млечната жлеза. При него една добра възможност за потискане на злокачествения процес е разработването на нови агенти срещу други сигнални молекули, като IGF-1R, VEGFR и EGFR.

Src е тирозинкиназа, която е важен елемент в много сигнални пътища, включително тези на

EGFR, и е доказано, че туморите, които имат повишена експресия на EGFR, показват повишена активност на Src. Src киназата изпълнява важни функции като регулатор на клетъчната пролиферация, миграция и инвазия. Функцията на Src киназата често е повишена при пациенти със злокачествени заболявания и може да бъде показател за степента на заболяването. Src киназата участва в контрола на клетъчната миграция чрез способността си да активира FAK (focal adhesion kinase), която от своя страна регулира клетъчната адхезия и разпространение, и потиска взаимодействието клетка-клетка. Докато в нормалните клетки активността на Src киназата е под строг контрол, то при редица злокачествени заболявания, вкл. карцином на млечната жлеза, се наблюдава повишена активност на този протеин [12].



Фиг. 1. Някои сигнални пътища, предпазващи клетката от апоптоза при карцином на млечната жлеза

Най-нови изследвания в областта на противотуморната терапия показват, че активността на Src киназата е значително повишена при резистентна на тамоксифен клетъчна линия от карцином на млечната жлеза (MCF-7). Повишената активност на Src киназата води до повишаване на клетъчната инвазия и подвижност, т.е. улеснява метастазирането на туморните клетки, при което иначе слабо инвазивните MCF-7 клетки стават значително по-агресивен тип [11].

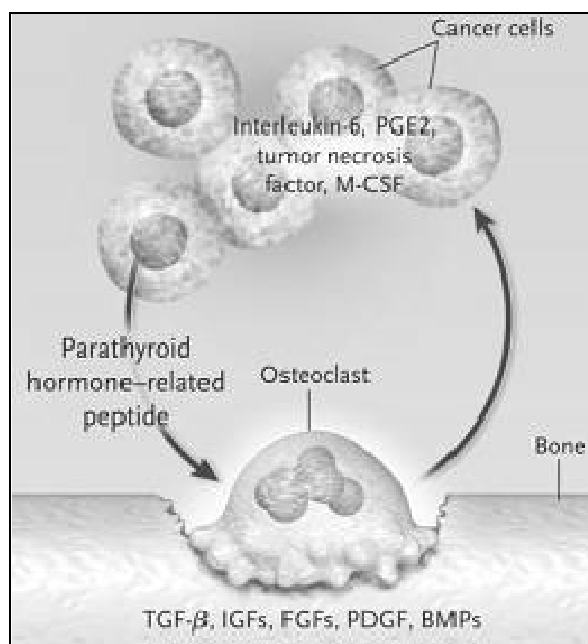
NF-κB е транскрипционен фактор, който при бозайниците включва пет протеина p65 (RelA), RelB, c-Rel, p50 и p52. Те от своя страна могат да формират хомо- или хетеродимери, като в най-голямо количество в клетката се среща хетеро-

димер, съставен от p65 и p50. Всички NF- κ B протеини съдържат един висококонсервативен домен (REL хомоложен домен), отговорен за свързването с ДНК, за димеризацията, за ядрената транслокация и свързването с инхибиторите на NF- κ B (I κ B). В нестимулирани клетки комплексите на NF- κ B са свързани с инхибиторите (I κ B) и се намират в неактивна форма в цитоплазмата. Различни извънклетъчни стимули водят до фосфорилиране на I κ B от I κ B кинази (IKK), което води до убиквитинизиране на I κ B и последващото им разграждане в протеазомата. Като следствие хетеродимерът на NF- κ B се освобождава, преминава в ядрото и активира генната експресия чрез свързване със специфични последователности на ДНК.

NF- κ B е антиапоптозен фактор и е повишен при много солидни тумори и хематологични злокачествени заболявания, както и при различни малигнени клетъчни линии. Той има важна роля за експресията на гени, участващи в туморната прогресия, ангиогенезата, метастазирането и развитието на резистентност към различни химиотерапевтични агенти. Това го прави една алтернативна терапевтична мишена при злокачествените заболявания, при които има повишена активност на NF- κ B [8].

Костните метастази са често усложнение при различни злокачествени заболявания и се наблюдават при около 70% от пациентките с карцином на млечната жлеза в напреднал стадий (повечето болни имат преобладаващо остеолитични метастази, а около 15-20% имат преобладаващо остеобластни метастази). Веднъж метастазирал в костите, туморът обикновено е нелечим – само около 20% от пациентките преживяват повече от 5 години след диагностициране на костните метастази. Последниците от това усложнение често са много тежки – остеолитичните метастази могат да причинят силна болка, патологични фрактури, животозастрашаваща хиперкалциемия, притискане на нерви на гръбначния стълб. Пациентите с остеобластни метастази имат болки в костите и чести фрактури, заради малкото количество костно вещество, което се произвежда от остеобластите. Поради всички тези причини костните метастази се възприемат като сериозно и скъпо струващо усложнение при злокачествените заболявания [16].

Туморните клетки, и в частност тези от карцином на млечната жлеза, секретират пептид, подобен на паратхормона, който изпълнява ролята на първичен стимулатор на остеокластогенезата. В допълнение туморните клетки произвеждат и други фактори, които повишават образуването на остеокласти като интерлевкин-6 (IL-6), простагландин E2 (PGE2), туморнекротизиращ фактор (TNF) и макрофагеален колониостимулиращ фактор (M-CSF). Тези фактори повишават експресията на RANKL (receptor activator of nuclear κ B ligand), който директно активира прекурсорите на остеокластите и индуцира образуването на остеокласти и костната резорбция. Костната резорбция води до освобождаването на фактори, като трансформиращ растежен фактор β (TGF β), инсулиноподобен растежен фактор (IGF), фибробластен растежен фактор (FGF), произхождащ от тромбоцитите растежен фактор (PDGF) и костни морфогенетични протеини (BMP), които повишават производството на подобния на околцитовидния хормон пептид от туморните клетки. Освен това като растежни фактори те стимулират и растежа на самите злокачествени клетки и това води до формирането на един порочен кръг, в който туморните клетки стимулират костната резорбция, а тя от своя страна стимулира туморния растеж [9].



Фиг. 2. Порочният кръг на остеолитичните метастази

Разгледаните сигнални молекули – ER, HER-2, EGF, VEGF, Src и NF-κB, представляват много съществени елементи от каскадата за регулация на клетъчния цикъл при карцином на млечната жлеза и са важни мишени при борбата с това заболяване.

Сигналните молекули като мишени за терапия

Антиестрогени – антагонисти на естрогеновите рецептори. Наличието на естрогенов рецептор на туморните клетки позволява използването на антиестрогени в терапевтичната схема за лечение на този тип карцином. Тамоксифенът е класическият противотуморен агент, използван като адювантна терапия на хормонозависим рак на млечната жлеза. Той се свързва с естрогеновите рецептори, блокирайки по този начин периферните ефекти на естрогена в клетките, но има и частичен агонистичен ефект. Чрез премахването на естрогеновата стимулация се понижава продукцията на растежните фактори TGFα, TGFβ, EFG и IGF-1, отговорни за стимулираната клетъчна пролиферация. В резултат на това туморните клетки спират развитието си в G1 фаза на клетъчния цикъл [1].

Нежелани лекарствени реакции (НЛР): Тамоксифенът (Nolvadex[®], Astra Zeneca) проявява нежелани ефекти, свързани с неговото антиестрогенно действие – индуцира аменорея и промени в ендометриума на матката, клинично проявени като вагинални течения и кръвотечения, сърбеж и други. От важно теоретично значение са ефектите му върху костите – променя минералната им плътност, може да се наблюдава хиперкалциемия или намаляване на костната плътност. Епидемиологичните данни сочат обаче, че не се наблюдава повишена честота на случаите с остеопороза при продължителна тамоксифенова терапия.

Установени са още гастроинтестинални оплаквания, главоболие, алергични реакции, понякога задръжка на течности в организма, хипертриглицеридемия и промени в активността на чернодробните ензими (стеатоза, холестаза и хепатит), тромбоцитопения. Описаните нежелани ефекти се срещат рядко. Поради засиленото освобождаване на гонадотропини при жените в постменопауза може да се стигне до образуване на кисти в яйчниците. Образуването на активни

метаболити повишава риска от туморна индукция (в частност ендометриален карцином). В някои случаи се развива ретинопатия.

Антиестрогени – ароматазни инхибитори. Ароматазните инхибитори потискат плазмените нива на естрогена при жени в постменопауза чрез инхибиране или инактивиране на *ароматаза* – ензим, отговорен за синтеза на естрогени от андрогенови субстрати (в частност синтеза на естрон от андростендион и на естрадиол от тестостерон). За разлика от тамоксифена, ароматазните инхибитори нямат частичен агонистичен ефект.

Описани са три поколения ароматазни инхибитори според хронологията на тяхното клинично развитие, а впоследствие са разделени на тип 1 и тип 2 на базата на механизма им на действие. Тип 1 инхибиторите са стероидни аналози на андростендиона и се свързват на същото място в молекулата на ароматазата като него. За разлика от андростендиона обаче те се свързват необратимо с ароматазата и са известни като ензимни инактиватори. Тип 2 инхибиторите са с нестероидна структура и се свързват обратимо с ензима чрез базичен азотен атом.

Представител на първата генерация ароматазни инхибитори е аминоклутетимидът, първоначално използван като антиконвулсант, но днес няма приложение в практиката. Второто поколение инхибитори на ароматазата включва Formestane и Fadrozole, които също рядко се прилагат в клиничната практика. С най-важно клинично приложение са представителите на третата генерация ароматазни инхибитори. Това са Anastrozole (Arimidex[®], Astra Zeneca) и Letrozole (Femara[®], Novartis) – тип 2 инхибитори с нестероидна структура, и стероидният представител Exemestane (Aromasin[®], Pfizer) [18].

Нежелани лекарствени реакции. Представителите на третата генерация ароматазни инхибитори са с много добра поносимост и сравнително малко на брой сериозни нежелани лекарствени реакции.

♦ **Aromasin.** НРЛ – горещи вълни; обриви; гадене, повръщане, загуба на апетит, нарушения в храносмилането, болка (вкл. стомашна); запек; лесна уморяемост; отоци на долните крайници; нарушения на съня; обилно изпотяване; замаяване и главоболие; депресия; нарушения на зрението; болки в мускулите; повишение на телото; косопад; кожни обриви; по-силни кръвотече-

ния и по-лесно нараняване от обичайното; болка и/или изтръпване на ръцете, загуба на чувствителност на пръстите/палеца; чести инфекции като грип, тежки трески, възпалено гърло или улцерации в устната кухина. Посочените НЛР се срещат сравнително рядко.

♦ **Arimidex.** Тежки НЛР – внезапни симптоми на алергия като затруднения в дишането и задух; подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото; обрив и сърбежи по кожата; изключително тежки кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън) с лезии или язви; болка или подуване на черния дроб и/или общо неразположение със или без пожълтяване на кожата и склерите. Тежките нежелани лекарствени реакции се проявяват рядко.

– Леки до средно тежки НЛР – горещи вълни; липса на енергия; болки в ставите и скованост; вагинална сухота; изтъняване на косата; леки кожни обриви; гадене; диария; главоболие.

– Много редки НЛР – вагинално кървене; загуба на апетит; повръщане; сънливост; повишено ниво на холестерола.

♦ **Femara**

– Тежки НЛР – сигнали за образуване на кръвни съсиреци, като внезапно тежко главоболие, замълено зрение или внезапа загуба на зрението, нечленоразделна реч, схващане или изтръпване на ръцете или краката; болезнено подуване на прасците и бедрата; болки в гръдния кош; затруднено дишане; кървави храчки; постоянни грипоподобни симптоми (тръпки, треска, възпалено гърло, възпаления в устната кухина, подути жлези, лесна уморяемост или липса на енергия).

– Леки до средно тежки НЛР – подуване на краката, глезените и други части на тялото поради задържане на течности; кожен обрив, сърбеж или сухота на кожата; вагинални кръвотечения; вагинална сухота; уморяемост, сънливост, слабост или замаяност; нарушения на съня; изтръпване на крайниците; промяна в настроението, раздразнителност, нервност, напрежение и депресия; нарушения на паметта; промяна в усещанията за вкус; замълено зрение; гадене, повръщане, болка в стомаха; запек, диария; сухота в устата, възпаления и язви в устната кухина; повишена жажда; болки в гърдите; горещи вълни; повишено изпотяване; промяна в апетита и в теглото; изтъняване на косата; спешна нужда за уриниране; болка и парене при уриниране, което

може да е сигнал за инфекция; тахикардия или аритмия; остеопороза, фрактури.

Третата генерация ароматазни инхибитори са сравнително ново постижение в ендокринната терапия на естроген-рецептор-позитивния рак на гърдата при жени в периода след менопауза. При лечението на напреднало заболяване е установено, че *Letrozole* дава значително по-добри резултати от *Tamoxifen*, а *Anastrozole* е също толкова активен, колкото и *Tamoxifen*. При лечение на карцином на млечната жлеза в по-ранен стадий е установено, че адювантната терапия с *Anastrozole* превъзхожда тази с *Tamoxifen* по отношение на риска от влошаване на състоянието, а от друга страна, е установено, че при неoadювантна (преоперативна) терапия *Letrozole* е по-ефективен от *Tamoxifen*. Възможно е в бъдеще представителите на третата генерация ароматазни инхибитори да бъдат използвани като химиопревенция, но дългосрочните ефекти на потискане на естрогеновия рецептор при жени след менопаузата не са известни. Необходими са внимателно мониториране на костната деминерализация и още допълнителни проучвания, за да се разгърне изцяло ролята на тази група лекарствени средства [18].

Тирозинкиназни инхибитори и моноклонални антитела. Тирозинкиназите (ТК) са ензими, които катализират прехвърлянето на фосфатен остатък от АТФ към тирозинови остатъци във веригата на полипептидите. Човешкият геном включва около 90 тирозинкинази и 43 гена за тирозинкинази, чиито продукти регулират клетъчната пролиферация, оцеляване, диференциация, функция и подвижност. Рецепторните тирозинкинази са трансмембранни протеини с лиганд-свързващ извънклетъчен домен и каталитичен вътреклетъчен киназен домен. Ензимната активност на тирозинкиназите е под строг контрол и в неделящи се клетки има малки количества тирозин-фосфорилирани протеини. При злокачествените заболявания се наблюдава нарушение в регулацията на тирозинкиназите, което се осъществява по различни механизми. При някои пациентки с карцином на млечната жлеза се наблюдава повишена експресия на рецепторната тирозинкиназа ERBB2 (HER-2, neu), дължаща се на гена амплификация [13].

През последните години е постигнат значителен напредък по отношение на задълбоченото разбиране на молекулярните механизми, които

стоят в основата на канцерогенезата и прогресията на тумора. Тези подобрения доведоха до идентифициране на нови и обещаващи мишени в терапията на злокачествените заболявания. Постигнат е значителен успех с антитяло, насочено срещу HER-2 – Trastuzumab (Herceptin[®], Roche) при лечението на ранен стадий на метастатичен карцином на млечната жлеза. Свърхекспресията на HER-2 е отличен пример за развитието на таргетната терапия [20]. Механизмът на действие на Trastuzumab се осъществява чрез свързване на две антиген-специфични места с извънклетъчния домен на HER-2 рецептора. При това свързване се предотвратява активирането на вътреклетъчната тирозинкиназа и съответно последващите процеси на клетъчна пролиферация, оцеляване и инвазия [3, 4]. Ефективността на Trastuzumab силно зависи от статуса на пациентките по отношение на HER-2. Той се определя чрез имунохистохимични изследвания или флуоресцентна *in situ* хибридизация. В действителност значителни резултати по отношение на ефективността се постигат, когато експресията на HER-2, определена чрез имунохистохимия, е оценена на 3+ [4, 5]. Установено е, че в около 50% от случаите при свърхекспресия на HER-2/*neu* гена се наблюдава и коамплификация на топоизомеразата $\text{II}\alpha$ (ТОРПА) гена. Тъй като е известно, че топоизомеразата е прицелна молекула за антрациклиновите антибиотици, се допуска, че те биха били особено подходящи при пациенти с HER-2 (+) карцином [9].

Нежелани лекарствени реакции. Trastuzumab се понася сравнително добре, като се изключат реакциите на свърхчувствителност при първото вливане, при което е възможно да се появят и треска, обриви, главоболие, усещане за слабост, кашлица [5]. Когато се използва самостоятелно, рядко се наблюдават миелосупресия, гадене и повръщане. Реакция на свърхчувствителност се наблюдава при по-малко от 10% от пациентките и е предотвратима чрез прием на антихистамини, противовъзпалителни лекарства и/или кортикостероиди [4]. След вливането е възможно да се наблюдават всички НЛР, появили се по време на вливането, както и течащ или запушен нос, кашлица, диария, инсомния, затруднения в дишането. Единствената сериозна нежелана реакция на Trastuzumab е индуцираната от него конгестивна сърдечна недостатъчност, която може да доведе до сериозни затруднения при дишане, силна болка в

областта на гърдите, която се разпространява към ръцете, врата, раменете и/или гърба [3, 4, 5].

Lapatinib (Tykerb[®]), регистриран в САЩ през 2007 г. е инхибитор на Her-1 и Her-2 тирозинкиназите, директно инхибиращ киназната активност на двата рецептора. Въпреки че блокира в еднаква степен HER-1 и HER-2 тирозинкиназите, неговата терапевтична ефективност е много по-ясно изразена при клетки, свърхекспресиращи HER-2, отколкото HER-1. За разлика от Trastuzumab, Lapatinib е малка молекула, която преминава през кръвно-мозъчната бариера и това го прави подходящ и при карцином на млечната жлеза с мозъчни метастази.

Нежелани лекарствени реакции. Най-често срещаните НЛР при приложението на Lapatinib (в над 20% от случаите) са гастроинтестинални – диария, гадене, повръщане, дерматологични – обриви, и изтощение.

В последните години се провеждат изследвания за активност и при карцином на млечната жлеза на вече регистрирани лекарствени продукти от този клас, използвани при друг вид карциноми.

Bevacizumab (Avastin[®] – La Roche) е човешко моноклонално антитяло, насочено срещу VEGF. Той е регистриран за лечение на колоректален карцином. В момента с него се провеждат и фаза II и III клинични проучвания при метастатичен карцином на млечната жлеза. Съществуват хипотези за синергизъм между Bevacizumab и класическите химиотерапевтици. Според една от хипотезите (хипотеза за „нормализация” на туморната васкуларизация) анти-VEGF веществата предизвикват временна вазоконстрикция на големите съдове на тумора, подобряване на кръвотока и по този начин улесняват достигането на химиотерапевтика до самия тумор. Провеждат се редица изпитвания за сравнение на Bevacizumab самостоятелно и в комбинация с Capecitabine, Trastuzumab, Paclitaxel с цел да се докаже приложимостта на този продукт и при терапия на карцином на млечната жлеза [14].

Нежелани лекарствени реакции – диария, запек, гадене, лесна уморяемост, болки, загуба на апетит, кръвене (от носа, ректума), възпаления в устната кухина, задух, течащ нос, суха кожа, промяна на вкусовите възприятия, проблеми с очите.

Gefitinib (Iressa[®] – Astra Zeneca) е селективен EGFR тирозинкиназен инхибитор и е регистриран като лекарство продукт за лечение на

недребноклетъчен карцином на белите дробове. В последните години се правят проучвания върху активността му и при карцином на млечната жлеза, които засега не показват предимства за самостоятелната му употреба. В комбинация с таксани Gefitinib дава добри резултати, но все още не е изяснен неговият принос за това [14].

Нежелани лекарствени реакции – хепатотоксичност, задух, кашлица, тежка диария, гадене, повръщане, загуба на апетит, проблеми с очите като болка, зачервяване, промяна в зрението, рядко и тежки кожни реакции.

Cetuximab (Erbix[®], Merck) и Panitumumab са най-новите представители на групата анти-EGFR моноклонални антитела, които са минали само предклинични изпитвания за активност при карцином на млечната жлеза, но са показали много добри резултати [14].

Епигенетични модулатори. *Хистон-деацетилазните инхибитори* (HDACi) са нов клас противотуморни средства, които стопират клетъчния растеж, водят до диференциация и/или апоптоза в много туморни клетки. Техен представител от второ поколение е SAHA (Vorinostat, Zolinza[®], Merck), който е и първият хистон-деацетилазен инхибитор, одобрен от FDA за лечение на Т-клетъчен лимфом. Проведени изследвания с ER+ клетъчна линия от карцином на млечна жлеза показват значителни преимущества на Vorinostat пред стероидния антиестроген по отношение повлияването на експресията на протеини от клетъчния цикъл, регулация на нивата на ER и транскрипцията на гени-мишени на ER.

Хистон-деацетилазните инхибитори спират клетъчния растеж и активират апоптозата, но водят и до активиране на NF-κB, който е антиапоптозен фактор. Това предполага потенцирането на ефекта на Vorinostat при съвместното му използване с протеазомни инхибитори, които да потискат функцията на NF-κB [7, 8].

Нежелани лекарствени реакции. Най-сериозните нежелани лекарствени реакции на Vorinostat са дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм, дехидратация, понижение в броя на ери-

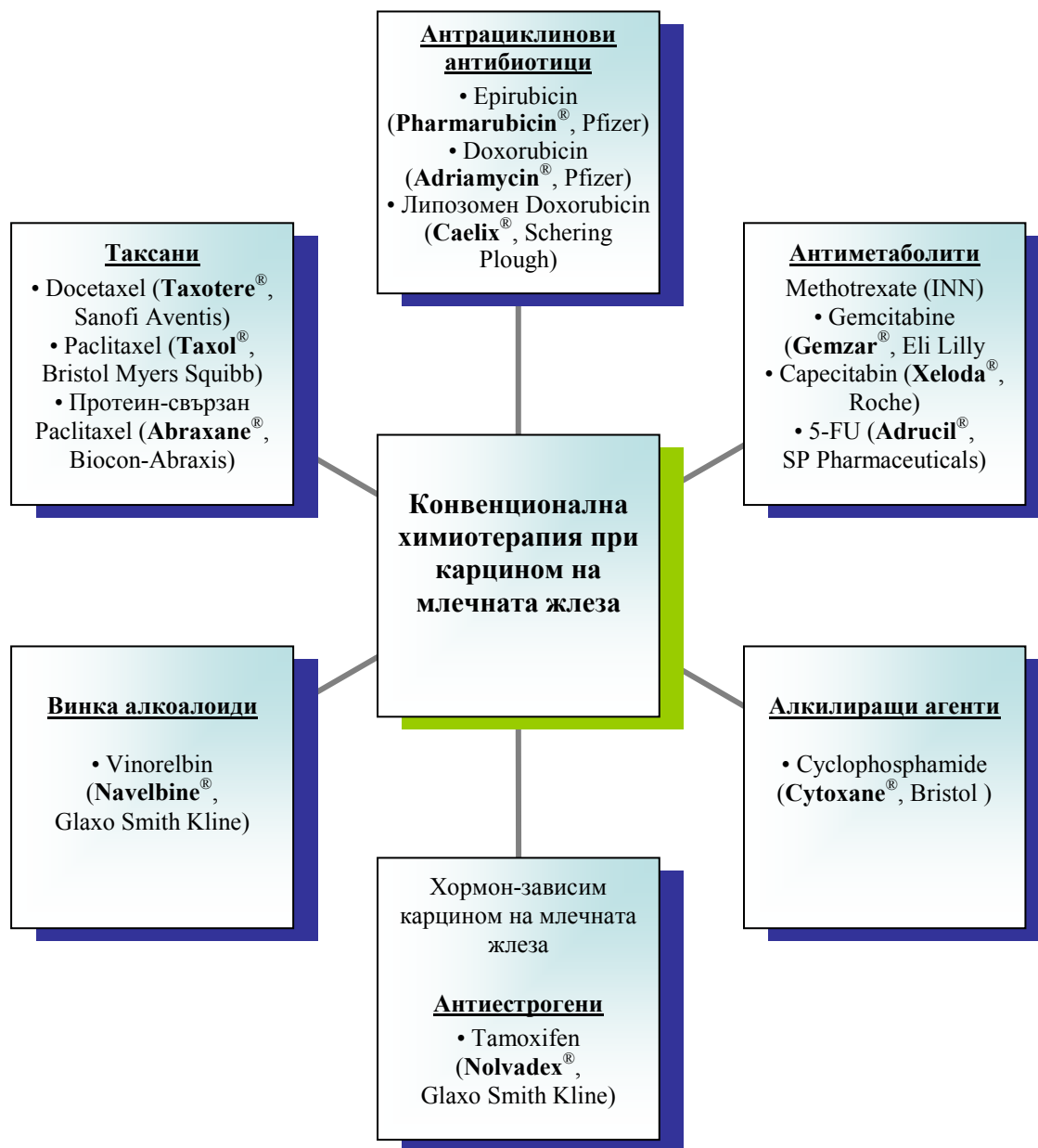
троцитите и тромбоцитите, висока кръвна захар. По-леки НЛР са гастроинтестинални нарушения, като диария, гадене, повръщане, загуба на апетит; сърбежи; треска; главоболие; лесна уморяемост [17]. Vortezomib (Velcade[®]) е първият по рода си, високоселективен инхибитор на 26S протеазома, който блокира иницирането от химиотерапията активиране на антиапоптозния фактор NF-κB и позволява на клетките да навлязат в апоптоза. Регистриран е през юни 2008 г. за лечение на мултиплен миелом. Vortezomib е вещество, което се изпитва в комбинация с класически химиотерапевтици, с цел доказване на синергистичен/адитивен ефект при преодоляване на резистентност към конвенционалната химиотерапия. Показал е най-добър ефект при комбинация с Irinotecan, Docetaxel и 5-FU.

Нежелани лекарствени реакции. Лесна уморяемост, гадене, диария, влошаване на апетита, запек, понижение броя на кръвните клетки, треска, анемия са някои от по-често срещаните описани НЛР на Vortezomib.

Заклучение

Резултатите, получени при изследване на различни терапевтични схеми за лечение на карцином на млечната жлеза през последните години, със сигурност ще бъдат подобрявани с развитието на т.нар. молекулярна терапия, пример за която са всички атнтитела, специфични инхибитори на сигнални молекули и ензими, участващи в регулирането на клетъчния цикъл.

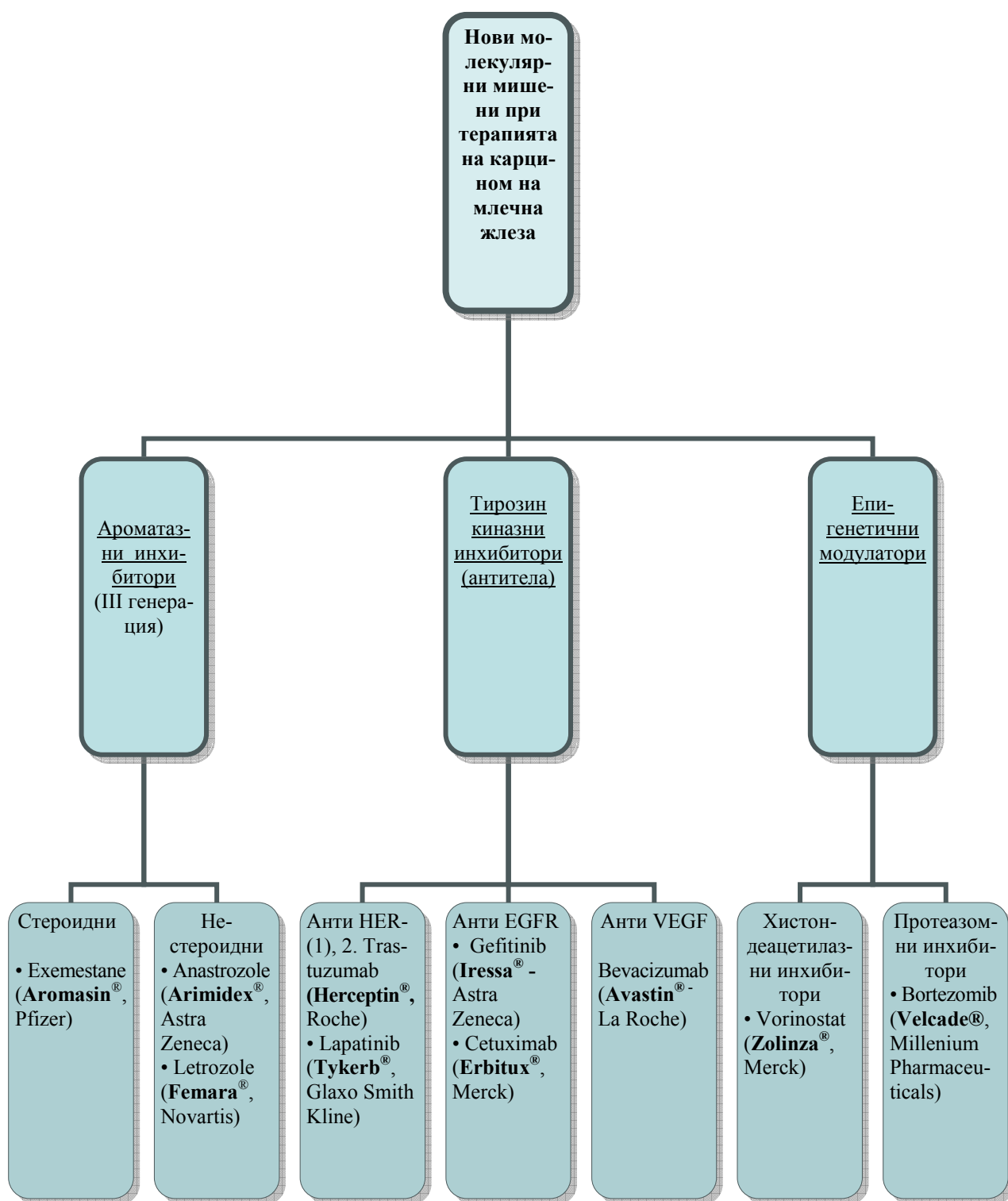
Въпреки множеството предимства на тези нови молекули, както и комбинираното им приложение с класически антинеопластични агенти, остават неизяснени много въпроси като: *каква комбинация от лекарства да се използва и в каква последователност; какви са възможните терапевтични мишени и как да бъде оценяван терапевтичният отговор* – обща преживяемост, качество на живот, туморен обем, поява на рецидив.



Фиг. 3. Схема на конвенционална химиотерапия при карцином на млечната жлеза

Стандартните схеми за лечение:

- **MCF** – Methotrexate + Cyclophosphamide + 5-Fluorouracil
- **FAC** – 5-Fluorouracil + Doxorubicin (Adriamycin) + Cyclophosphamide
- **FEC** – 5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamide



Фиг. 4. Нови молекулярни мишени при терапия на карцином на млечната жлеза

Библиография

1. Караиванова, М., Н. Данчев, С. Константинов, И. Николова, Д. Иванов, Г. Момеков и И. Танев. Фармакология, С., АСИ, 2003.
2. Azim, H. et H. A. Jr. Azim. Targeting Her-2/neu in Breast Cancer: As Easy as this! – *Oncology*, **74**, 2008, 150-157.
3. Verstaam Funda Meric et Hung Mien-Chie. Advances in targeting human epidermal growth factor receptor – 2 signaling for cancer therapy. – *Clin. Cancer Res.*, **12**, 2006, 21.
4. Clifford, A. et M. D. Hudis. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. – *N. Engl. J. Med.*, **357**, 2007, 39-51.
5. Colozza, M. et al. Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic breast cancer. – *Oncologist*, **12**, 2007, 253-270.
6. De Gregori, J. The RB network. – *Cell Sci.*, **117**, 2004, 3411-3413.
7. De los Santos, M., O. Martinez-Iglesias et A. Aranda Anti – estrogenic actions of histone deacetylase inhibitors in MCF-7 breast cancer cells. – *Endocrine-Related Cancer*, **14**, 2007, 1021-1028.
8. Domingo-Domenech, J. et al. Inactivation of NF- κ B by proteasome inhibition contributes to increased apoptosis induced by histone deacetylase inhibitors in human breast cancer. – *Breast. Cancer Res. Treat.*, **112**, 2008, 53-62
9. Farquahr, C. M. et al. High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: Systematic review and meta-analysis. Elsevier, 2007, doi 10.1016.
10. Fischgrabe J. et P. Wulfinig. Targeted therapies in breast cancer: established drugs and recent developments. – *Curr. Clin. Pharmacology*, **3**, 2008, № 2, 85-98.
11. Hiscox, S. et al. Elevated Src activity promotes cellular invasion and motility in tamoxifen resistant breast cancer cells. – *Breast Cancer Res. Treatment*, **97**, 2006, 263-274.
12. Hiscox, S. et al. Src kinase promotes adhesion-independent activation of FAK and enhances cellular migration in tamoxifen-resistant breast cancer cells. – *Clin. Exp. Metastasis*, **24**, 2007, 157-167.
13. Krause, D. S. et al. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. – *N. Engl. J. Med.*, **353**, 2005, № 2, 172-187.
14. Petrelli, F. et al. Targeted therapies for the treatment of breast cancer in the post-trastuzumab era. – *Oncologist*, **13**, 2008, 373-381.
15. Romond, E. H. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. – *N. Engl. J. Med.*, **353**, 2005, № 16, 1673-1684
16. Rodman, G., D. Mechanisms of bone metastasis. – *N. Engl. J. Med.*, **350**, 2004, 1655-1664.
17. Schmid, P. et al. A phase I/II study of bortezomib and capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with taxanes and/or anthracyclines. – *Ann. Oncol.*, **19**, 2008, 871-876.
18. Smith, I. E. et M. Dowsett. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. – *N. Engl. J. Med.*, **348**, 2003, 2431-2442.
19. Fauci, A. S. Kasper, D. L., Longo, D. L. Braunwald, E., Hauser, S. L. Jameson, J. L. (Eds.) Loscalzo, J. (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed., N. Y., The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008.
20. Walker, R. et C. Edwards. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 3rd Eds., Edinburgh Churchill Livingstone, 2003.

Постъпила – 28.10.2008 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

И. Динева
Катедра "Фармакология, фармакотерапия и токсикология"
Фармацевтичен факултет
Медицински университет – София
1000 София
ул. „Дунав“ № 2
e-mail: konstantinov.spiromihaylov@gmail.com

✉ Address for correspondence:

I. Dineva
Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology
Faculty of Pharmacy
Medical University – Sofia
1000 Sofia
2 Dunav Str.
e-mail: konstantinov.spiromihaylov@gmail.com