

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет фармацевтичний**  
**кафедра фармацевтичної хімії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему: **«ОЦІНКА РИЗИКІВ ПОТЕНЦІЙНОЇ ВЗАЄМОДІЇ ПРИ**  
**СУМІСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ ГОРМОНАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ З**  
**ХАРЧОВИМИ ПРОДУКТАМИ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи Фм19(4,10)-04  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Світлана ЛУГАНСЬКА

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти  
кафедри фармацевтичної хімії  
к.фарм.н., доцент Ольга ГОЛОВЧЕНКО

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти  
кафедри фармакогнозії та нутриціології  
к.фарм.н., доцент Олена НОВОСЕЛ

## АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі висвітлено узагальнені результати актуальних наукових даних та сучасних досліджень, що стосуються взаємодії харчових продуктів з препаратами гормональної хіміотерапії, охарактеризовано фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості препаратів, проаналізовано фармацевтичний ринок України на наявність даних препаратів. Розроблено актуальні рекомендації відносно харчування під час терапії гормональними хіміотерапевтичними засобами.

Загальний обсяг роботи 54 сторінки.

Робота містить рисунків – 22, джерел літератури – 57.

*Ключові слова:* гормональна хіміотерапія, взаємодія оральної хіміотерапії з їжею, взаємодія лікарських засобів, лікарсько-харчова несумісність.

## ANNOTATION

The qualification paper summarizes the results of current scientific data and modern researches related to the interaction of food products with hormonal chemotherapy drugs, characterizes the pharmacodynamic and pharmacokinetic features of the drugs, and analyzes the pharmaceutical market of Ukraine for the presence of these drugs. Actual recommendations regarding nutrition during therapy with hormonal chemotherapeutic agents have been developed.

The total volume of work is 54 pages.

The work contains 22 figures, 57 literature sources.

Key words: hormonal chemotherapy, interaction of oral chemotherapy with food, drug interaction, drug-food incompatibility.

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ЗАСОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ (огляд літератури).....	8
1.1. Основні підходи до терапії онкологічних захворювань .....	9
1.2. Гормональна терапія ракових захворювань .....	12
1.2.1. Характеристика гормональних препаратів групи гестагенів.....	13
1.2.2. Характеристика гормональних препаратів групи естрогенів .....	16
1.2.3. Характеристика антигормональних препаратів групи антиестрогенів.....	18
1.2.4. Характеристика антигормональних препаратів групи антиандрогенів .....	24
1.2.5. Характеристика інгібіторів синтезу гормонів надниркових залоз	27
Висновки до розділу 1 .....	29
РОЗДІЛ 2. ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ГОРМОНІВ, ЯКІ ЗАСОСОВУЮТЬ ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ .....	31
Висновки до розділу 2 .....	34
РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ АСПЕКТІВ ВЗАЄМОДІЇ ПЕРОРАЛЬНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ .....	35
3.1. Препарати для яких відбувається зміна біодоступності при взаємодії з їжею .....	38
3.1.1. Мегестрол.....	38
3.1.2. Мітотан .....	38
3.2. Препарати для яких відбувається зміна метаболізму при взаємодії з їжею .....	39

3.3. Вплив компонентів харчових продуктів на протипухлинну активність .....	48
3.4. Рекомендації з харчування для пацієнтів, які приймають пероральні гормональні хіміотерапевтичні препарати .....	50
Висновки до розділу 3 .....	52
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	54
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	55

## ВСТУП

Онкологічні захворювання є одними з основних причин смертності у світі, за частотою поступаються лише захворюванням серцево-судинної системи. Сьогодні медицина розглядає використання пероральними форм хіміотерапевтичних препаратів, як один з найзручніших способів лікування таких захворювань, оскільки на відміну від парентеральні форм вони не вимагають залучення медичного персоналу, є більш зручними у застосуванні, при цьому вони зберігають свою ефективність. Гормональні протипухлинні препарати, або терапія ендокринного раку, є важливою групою препаратів, які використовуються для лікування різних типів раку, включаючи рак молочної залози, простати та матки.

Використання пероральних форм лікарських засобів має свої недоліки, в першу чергу це ризикі виникнення взаємодії між компонентами їжі та лікарським препаратом, зміни в абсорбції та метаболізмі ліків можуть мати серйозні клінічні наслідки. Оскільки більшість протипухлинних засобів є токсичними, мають низький терапевтичний індекс і часто використовуються в комбінації з іншими цитотоксичними засобами протягом тривалого часу [1]. Саме тому вивчення взаємодії пероральних гормональних протипухлинних препаратів з їжею є актуальним питанням сучасної фармації, і може допомогти не лише уникнути небажаних побічних реакцій, а в деяких випадках і покращити стан пацієнта.

*Метою кваліфікаційної роботи* є вивчення та узагальнення новітніх наукових даних та визначення важливих аспектів для оптимального та раціонального поєднання гормональної хіміотерапії, що застосовується перорально, з продуктами харчування та розробка актуальних рекомендації щодо раціонального застосування гормональної хіміотерапії з продуктами харчування. Дослідження має на меті отримання ґрунтовного розуміння механізмів та потенційних ризиків взаємодії гормональних хіміотерапевтичних препаратів з харчовими продуктами.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Здійснити аналіз літературних джерел щодо класифікації, особливостей застосування, функціональних особливостей у метаболізмі препаратів гормональної хіміотерапії;
- Дослідити асортимент засобів гормональної хіміотерапії на фармацевтичному ринку України;
- Систематизувати дані літератури, щодо особливостей харчування при застосуванні оральної хіміотерапії;
- Здійснити пошук та узагальнити дані сучасних наукових досліджень щодо особливостей взаємодії гормональної хіміотерапії з їжею при одночасному застосуванні;
- На підставі одержаних результатів сформулювати рекомендації до поєднання гормональної хіміотерапії пацієнтів із продуктами харчування.

*Об'єкт дослідження* – гормональні протипухлинні препарати для перорального застосування.

*Предмет дослідження* – вплив можливої фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії компонентів харчування на біодоступність, метаболізм та дію гормональної хіміотерапії та розробка рекомендацій щодо їх раціонального застосування.

*Методи дослідження* – аналіз літературних першоджерел у мережі Internet. Здійснено електронний аналіз публікацій основних наукометричних баз: Willey, ScienceDirect, Google Scholar, Research Gate, NCBI, PubMed, Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, EBSCO, Scopus. Пошук проводився з використанням різних комбінацій наступних термінів: «гормональна хіміотерапія», «взаємодія оральної хіміотерапії з їжею», «взаємодія лікарських засобів», «лікарсько-харчова несумісність», тощо. Особлива увага приділялась науковим статтям, опублікованим після 2018 року.

*Практичне значення отриманих результатів* полягає у використанні запропонованих рекомендацій та врахування описаних ризиків, щодо раціонального поєднання гормональної пероральної хіміотерапії з компонентами продуктів харчування, що дає можливість підвищити клінічну ефективність лікування та зменшити ризики розвитку побічних ефектів, які виникають у наслідок взаємодії, для досягнення очікуваних результатів від лікування.

*Наукова новизна* полягає у систематизації актуальних наукових даних щодо можливої взаємодії продуктів харчування з гормональною хіміотерапією та розробки сучасних рекомендацій щодо їх раціонального поєднання.

*Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.* Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури, який містить 57 джерел. Основний текст роботи розміщено на 54 сторінках і містить 22 рисунки.

## РОЗДІЛ 1

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ЗАСОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ (огляд літератури)

Онкологічні захворювання – це група захворювань, які виникають, коли аномальні клітини діляться неконтрольовано. Ці аномальні клітини можуть утворювати пухлину, яка може бути доброякісною або злоякісною [2].

Доброякісні пухлини не є раковими, вони не розростаються в інші частини тіла і зазвичай не є небезпечними для життя [2].

Злоякісні пухлини – це рак, який може розростатися в інші частини тіла (метастазувати) і може бути небезпечним для життя [2].

Основні фактори ризику розвитку онкологічних захворювань:

- спадкова схильність;
- віруси, що провокують зміни в клітинних ДНК – ВПЛ (вірус папіломи людини), герпес, гепатити С та В;
- професійна шкідливість, пов'язана з впливом канцерогенів – важких металів, ароматичних вуглеводнів, альдегідів, радіації тощо;
- несприятлива екологічна ситуація – домішки газів у повітрі, небезпечні домішки у воді тощо;
- тривала дія ультрафіолету – наприклад, коли людина часто засмагає на сонці або в солярії, робить прогрівання УФ-лампю;
- гормональний дисбаланс в організмі;
- неправильне харчування – консервовані та ароматизовані продукти, трансжири та інші шкідливі компоненти у раціоні;
- хронічний стрес;
- куріння та зловживання алкоголем [2].

Рак легенів був найпоширенішим видом у 2022 році в усьому світі з 2,5 млн нових випадків, це 12,4% від загальної кількості нових випадків раку (рисунок 1.1.). На другому місці рак молочних залоз у жінок (2,3 млн випадків,



11,6%), колоректальний (1,9 млн випадків, 9,6%), простати (1,5 млн випадків, 7,3%) і шлунка (970 тис. випадків, 4,9%) [3].

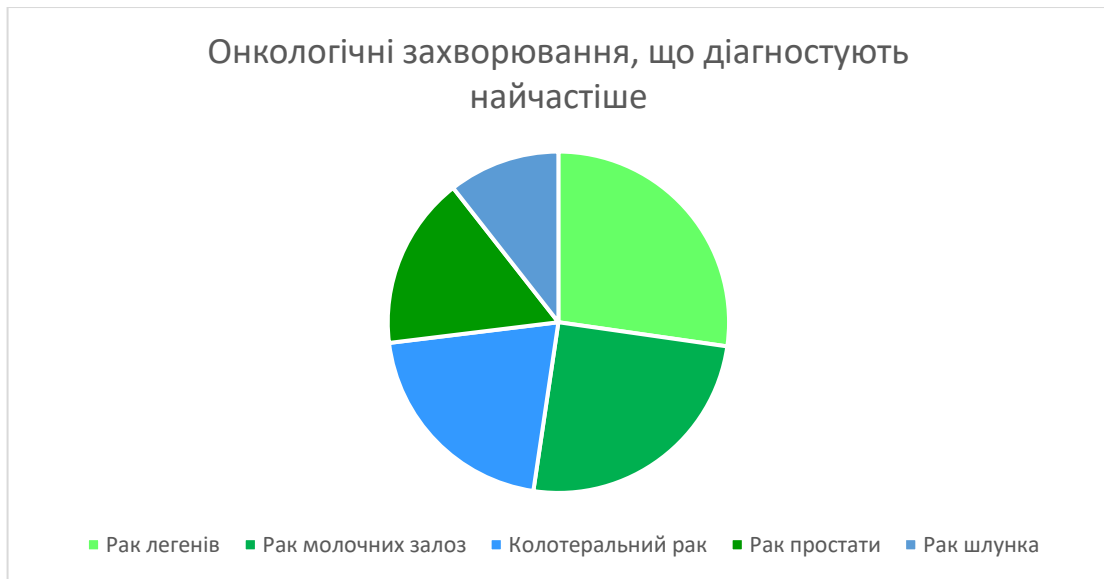


Рис. 1.1. Онкологічні захворювання, що діагностуються найчастіше

### 1.1. Основні підходи до терапії онкологічних захворювань

Існує багато різних підходів до лікування раку, залежно від типу раку, ступеня його розвитку, доступних видів лікування та мети лікування. Для лікування раку доступно багато процедур і ліків, багато інших вивчаються. Деякі з них є «місцевими» методами лікування, як хірургія та променева терапія, які використовуються для лікування конкретної пухлини або ділянки тіла. Медикаментозне лікування (таке як хіміотерапія, імунотерапія або таргетна терапія) часто називають «системним» лікуванням, оскільки воно може впливати на весь організм [4].

Можна виділити наступні загальні принципи терапії онкологічних захворювань:

1. Тестування біомаркерів для лікування раку – це спосіб пошуку генів, білків та інших речовин (які називаються біомаркерами або пухлинними маркерами), які можуть надати інформацію про рак.
2. Хіміотерапія – вид лікування раку, який використовує ліки для знищення ракових клітин.

3. Гормональна терапія – лікування, яке уповільнює або зупиняє ріст раку молочної залози та простати, для росту якого використовуються гормони.
4. Гіпертермія – тип лікування, при якому тканини тіла нагрівають до 113°F (45°C), щоб допомогти пошкодити та вбити ракові клітини з незначною шкодою або без шкоди для нормальної тканини.
5. Імунотерапія – штучна стимуляція імунної системи для лікування раку, що поліпшує природну здатність систем організму боротися з пухлинними клітинами.
6. Фотодинамічна терапія – метод лікування онкологічних, пухлинних захворювань, деяких хвороб шкіри або інфекційних захворювань, який базується на застосуванні світлочутливих речовин — фотосенсибілізаторів, як правило, видимого світла певної довжини хвилі.
7. Променева терапія – тип лікування раку, у якому використовується іонізуюче випромінювання.
8. Трансплантація стовбурових клітин – трансплантація мультипотентних гемопоетичних стовбурових клітин, зазвичай отриманих із кісткового мозку, периферичної крові або пуповинні крові, з метою реплікації всередині пацієнта та отримання додаткових нормальних клітин крові.
9. Хірургічне втручання – процедура, під час якої лікар-хірург видаляє пухлину з організму.
10. Таргетна терапія – це тип лікування раку, спрямований на білки, які контролюють ріст, ділення та поширення ракових клітин [4].

Протипухлинні засоби або протипухлинні препарати являють собою великий і різноманітний клас ліків. Загальна класифікація антибластомних лікарських препаратів [5, 6]:

1. Алкілувальні засоби

- 1.1 Хлоретиламіни: Іфосфамід, Хлоретиламіноурацил, Лофенал, Новембіхін, Мелфалан, Хлорамбуцил, Циклофосфамід;
- 1.2 Етиленіміни: Тіофосфамід, Бензотеф, Іміфос, Фосфамід, Фотретамін;
- 1.3 Ефіри дисульфонових кислот: Мітобронітал, Бусульфан;
- 1.4 Похідні нітрозосечовини: Ломустин, Кармустин, Фотемустин, Нітрозометилсечовина;
- 1.5 Металоорганічні сполуки: Оксаліплатин, Карбоплатин, Цисплатин;
2. Антиметаболіти
  - 2.1 аналоги фолієвої кислоти: Метотрексат, Едатрексат;
  - 2.2 аналоги пуринів: Меркаптопурин, Фопурин, Флударабіну фосфат, Гіогуанін;
  - 2.3 аналоги піримідинів: Цитарабін, Гемцитабін, Тегафур, Фторурацил;
3. Алкалоїди
  - 3.1 Барвінку: Вінбластин, Вінкрістин, Вінорельбін, Віндезин;
  - 3.2 Подофілу щитоподібного: Етопозид, Подофілотоксин;
  - 3.3 Пізньоцвіту чудового: Колхамін;
  - 3.4 Тису: Паклітаксел, Доцетаксел;
4. Гормональні та антигормональні препарати
  - 4.1. Гестагени: Мегестрол (перорально); Медроксипрогестерону ацетат (внутрішньом'язово); Гестонорона капроат (внутрішньом'язово)
  - 4.2. Естрогени: Поліестрадіолу фосфат (внутрішньом'язово); Фосфестрол (перорально, парентерально); Хлортріанізен (перорально); Діетилстильбестрол (внутрішньом'язово); Етинілестрадіол (перорально)
  - 4.3. Антиестрогени: Тамоксифен (перорально); Тореміфен (перорально)
  - 4.4. Андрогени: Тестостерону пропіонат (внутрішньом'язово, підшкірно); Нандролон (внутрішньом'язово)

- 4.5. Антиандрогени: Нілутамід (перорально); Флутамід (перорально); Ципротерону ацетат (перорально, внутрішньом'язово)
- 4.6. Агоністи лютеїнізуючого гормону: Гозерелін (імплантат); Бусерелін (підшкірно, внутрішньом'язово, парентерально, інтраназально); Лейпролід (підшкірно)
- 4.7. Інгібітори синтезу гормонів наднирникових залоз: Аміноглютетимід (перорально); Мітотан (перорально)
- 5. Протипухлинні антибіотики
  - 5.1 Актиноміцини: Дактиноміцин, Мітоміцин, Блеоміцин, Стрептозоцин;
  - 5.2 Антрацикліни: Доксорубіцин, Мітоксантрон, Епірубіцин, Даунорубіцин, Ідарубіцин.
- 6. Інгібітори топоізомерази: Топотекан, Іринотекан.

## **1.2. Гормональна терапія ракових захворювань**

Гормонально-чутливий рак – це тип раку, зростання та/або виживання від якого залежить від гормонів. Приклади включають рак молочних залоз, яєчників, ендометрія, який залежить від естрогенів, таких як естрадіол, і рак простати, який залежить від андрогенів, таких як тестостерон [6].

Гормональна терапія раку – це лікування раку, яке уповільнює або зупиняє ріст раку, для росту якого необхідні гормони. Гормональна терапія також має назви гормональне лікування або ендокринна терапія. Даний метод лікування гормонзалежного раку менш токсичний і має менше побічних ефектів, більшість з яких зникає після закінчення лікування. В даний час його використовують як паліативне або підтримуюче лікування, а також як протипухлинну терапію на ранніх стадіях захворювання [2].

Гормональна терапія раку використовується задля зупинення або сповільнення росту ракової пухлини, продовження ремісії, а також задля зменшення та запобігання симптомів у чоловіків із раком передміхурової

залози, що за певних причин не можуть отримати більш продуктивне лікування [2].

Гормональна терапія використовується разом з іншими видами лікування раку, такими як променева терапія, хіміотерапія або хірургічне втручання. Гормональна терапія також може застосовуватися самостійно [2].

Гормональна терапія може застосовуватися по-різному в різний час. До них належать:

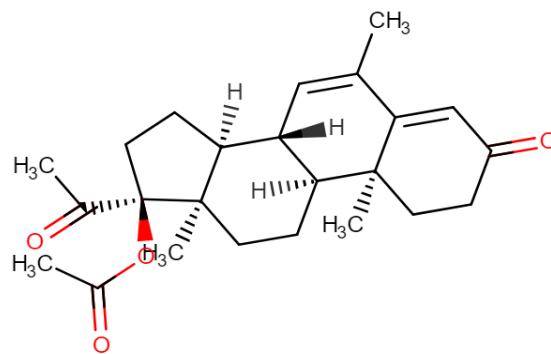
- Застосування операцією та/або променевою терапією, щоб зменшити пухлину. Це називається неoad'ювантною терапією.
- Застосування після лікування раку, щоб зменшити ризик повернення раку. Це називається допоміжною терапією.
- Рак, який повертається після лікування, називається рецидивуючим раком.
- Рак, який поширився інші частини тіла, називається метастатическим раком [7].

Гормональна терапія поділяється на три широкі групи: ті, які блокують здатність організму виробляти гормони, ті, які втручаються в механізм дії гормонів в організмі та ті, які блокують зв'язування гормону з раковою пухлиною [7].

### **1.2.1. Характеристика гормональних препаратів групи гестагенів**

Гестагени – клас природних або синтетичних стероїдних гормонів, які зв'язуються з рецепторами прогестерону та активують їх [8]. Прогестерон і його синтетичні аналоги прогестини беруть участь у регуляції клітинної диференціації, проліферації та розвитку клітинного циклу. Прогестини зазвичай застосовуються для контрацепції, збереження вагітності та замісної гормональної терапії. Нещодавно була виявлена їх ефективність у лікуванні гормоночутливих пухлин. Згідно з сучасними даними, протипухлинна активність прогестинів в основному опосередкована їх цитотоксичним і

хемосенсибілізуючим впливом на різні ракові клітини. У зв'язку з виявленням раніше невідомих мішеней дії прогестину, які включають мембранно-асоційований рецептор прогестерону (PR), неспецифічні транспортери, пов'язані з множинною лікарською резистентністю (MDR) і мітохондріальною проникністю (MPTP), і контрольні точки різні сигнальні шляхи, з'явилися нові аспекти їх застосування. Цілком ймовірно, що сприятливий вплив прогестинів пов'язаний переважно з модуляцією експресії та активності білків, пов'язаних з MDR, інгібуванням сигнальних шляхів виживання, особливо шляхів TGF- $\beta$  і Wnt/ $\beta$ -катеніну, які активують проліферацію та сприяють MDR в ракових клітинах і полегшення мітохондріально-залежного апоптозу. Біологічні ефекти прогестинів опосередковуються інгібуванням цих сигнальних шляхів, а також безпосередньою взаємодією з нуклеотидзв'язуючим доменом ABC-транспортерів і мітохондріальної аденілаттранслокази як компонента MPTP. Таким чином прогестини можуть відновлювати проліферативний баланс, здатність до апоптозу та хіміочутливість до ліків, що особливо важливо для гормонозалежних пухлин, пов'язаних із естрогенним стресом, епітеліально-мезенхімальним переходом та резистентністю до ліків [9, 10, 11].



### Мегестрол (Megestrolum)

Мегестрол застосовують для паліативної терапії рецидивуючого, метастатичного або неоперабельного раку молочної залози на пізній стадії, що прогресує після лікування інгібіторами ароматази; паліативної терапії рецидивуючої, високодиференційованої, рецептор-позитивної злоякісної пухлини ендометрія; лікування значної незрозумілої втрати ваги; лікування кахексії [12, 14].

Механізм дії мегестролу ацетату полягає у зв'язуванні з цитоплазматичними рецепторами прогестерону. Після перенесення прогестеронових рецепторних комплексів із мегестролу ацетатом у ядро клітин, синтез РНК припиняється, що, у свою чергу, спричиняє інгібування синтезу білків. Таким чином знижується кількість цитоплазматичних рецепторів естрогену, тобто естроген не може досягти цільової молекули і викликати пошкодження ДНК у ядрі клітини. Отже, естроген не спроможний за таких умов спричиняти ДНК-залежний вплив на метаболізм і ріст клітин [12, 13, 14].

Мегестрол метаболізується в печінці до ряду метаболітів (рисунок 1.2.), які виводяться з сечею і калом. Мегестрол метаболізується за допомогою ферментів цитохрому Р450 (СYP450), зокрема СYP3А4, СYP3А5 і СYP2С9 [12,14,15], а також за допомогою УДФ-глюкуронілтрансферази [15].

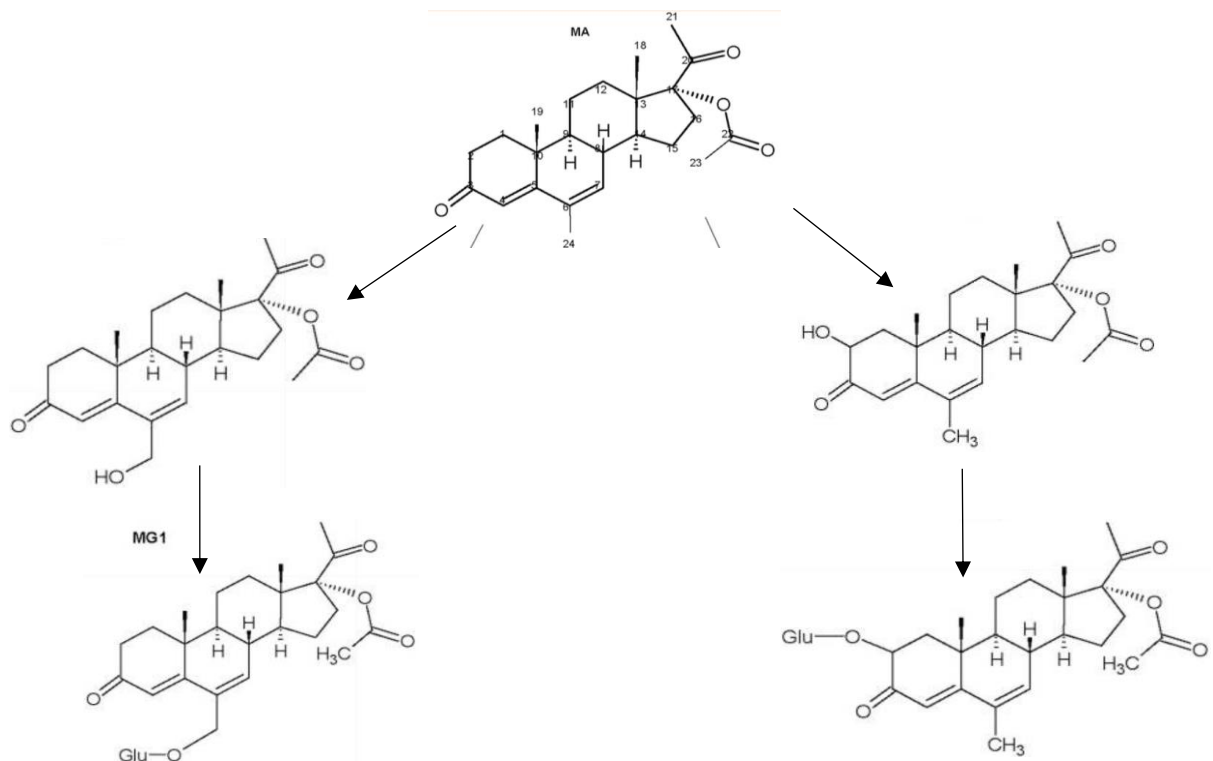
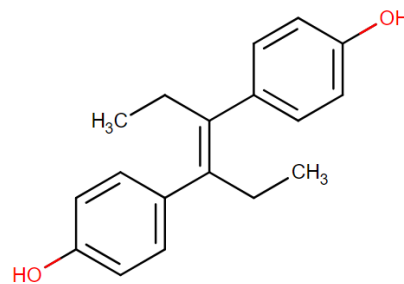


Рис. 1.2. Метаболічні перетворення мегестролу

На фармацевтичному ринку України мегестрол представлений під торговою назвою Мегестрол-Віста в дозуванні 160 мг (Виробник - Європієн Фарма Хаб Лтд, Угорщина)

### 1.2.2. Характеристика гормональних препаратів групи естрогенів

Естрогени – група стероїдних гормонів, що виробляється в основному фолікулярним апаратом яєчників у жінок. У невеликих кількостях естрогени виробляються також яєчками у чоловіків і корою надниркових залоз обох статей. Естрогени регулюють ріст і розвиток за допомогою дії двох різних естрогенових рецепторів (ER), ER $\alpha$  і ER $\beta$ , які опосередковують передачу сигналів естрогену та чітко регулюють транскрипцію, що стимулює ріст, проліферацію та диференціювання багатьох клітинних процесів. ER $\alpha$  добре характеризується як медіатор проліферації клітин, особливо в клітинах раку молочної залози, стимулюючи проліферацію в присутності естрогену. ER $\beta$  протистоїть ER $\alpha$  та інгібує ER $\alpha$ -опосередковану проліферацію в багатьох клітинах. Оскільки ERs можуть регулювати проліферацію клітин, їх можна терапевтично націлити на пригнічення росту раку [16].



#### Фосфестрол (диетилстильбестрол)

Використовується для лікування раку простати у чоловіків. Засіб показано при лікуванні недостатності естрогенної функції та раку передміхурової залози. Препарат має високу ефективність, навіть якщо почався процес метастазування [12, 14].

Естрогени дифундують у клітини-мішені та взаємодіють з білковим рецептором – рецептором естрогену. Клітини-мішені включають жіночі репродуктивні шляхи, молочну залозу, гіпоталамус та гіпофіз. Ефект зв'язування естрогену з їх рецепторами призводить до збільшення в печінці синтезу глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТБГ) та інших сироваткових білків, і пригнічення



фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) з передньої частки Комбінація естрогену з прогестином пригнічує гіпоталамо-гіпофізарну систему, знижуючи секрецію гонадотропін-вивільняючого гормону (ГнРГ) [12, 14].

Метаболізується переважно у печінці (рисунок 1.3). На гідроксилування ароматичних кілець ДЕС і подальше сполучення етильних бічних ланцюгів припадає від 80 до 90% метаболізму ДЕС, тоді як на окислення припадає 10-20%, що залишилися, і в ньому переважають реакції кон'югації. Кон'югація DES складається з глюкуронидації, тоді як окислення включає дегідрування в (Z, Z)-дієнестрол. Також відомо, що препарат виробляє пароксипропіон як метаболіт [8].

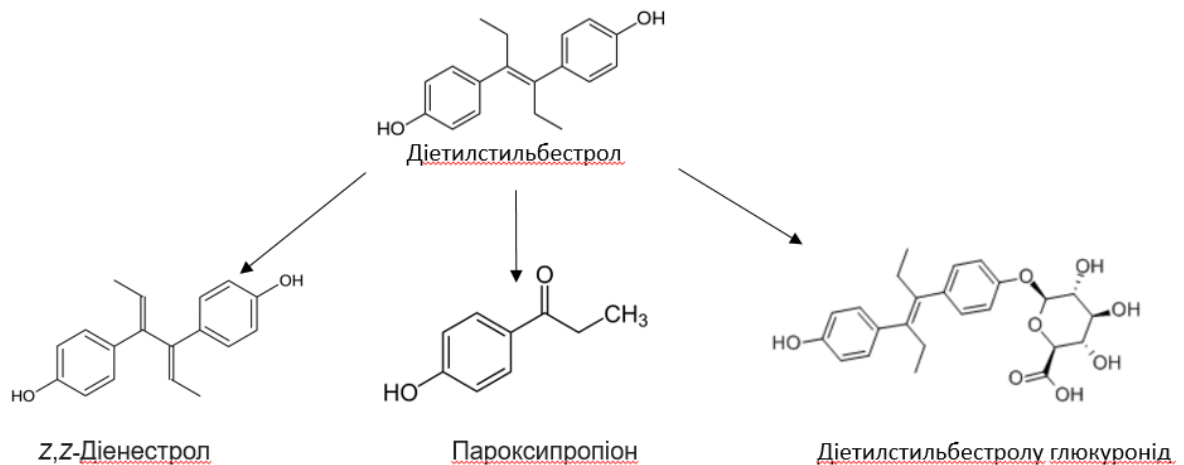
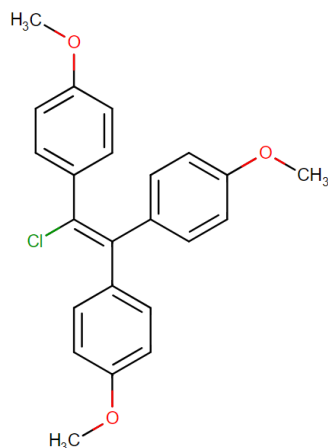


Рис.1.3. Метаболічні перетворення діетилстильбестролу

Препарат відсутній на фармацевтичному ринку України.



## Хлортріанізен (Chlortrianisen)

Застосовують при раку передміхурової залози, раку молочної залози при виникненні ендокринної стійкості до антиестрогенів та інгібіторів ароматази (тільки пацієнтам з видаленою маткою та у пізній менопаузі) [12, 14].

Хлортріанізен зв'язується з рецептором естрогену на різних клітинах, що містять рецептор естрогену. Клітини-мішені включають клітини в жіночій репродуктивній системі, молочної залозі, гіпоталамусі та гіпофізі. Естрогени посилюють синтез у печінці глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), глобуліну, що зв'язує щитовидну залозу (TBG), та інших сироваткових білків і пригнічують фолікулостимулюючий гормон (FSH) у передній долі гіпофіза [12, 14].

Метаболізується головним чином у печінці (рисунок 1.4.), хоча певною мірою можуть бути задіяні нирки, статеві залози та м'язові тканини [12, 14].

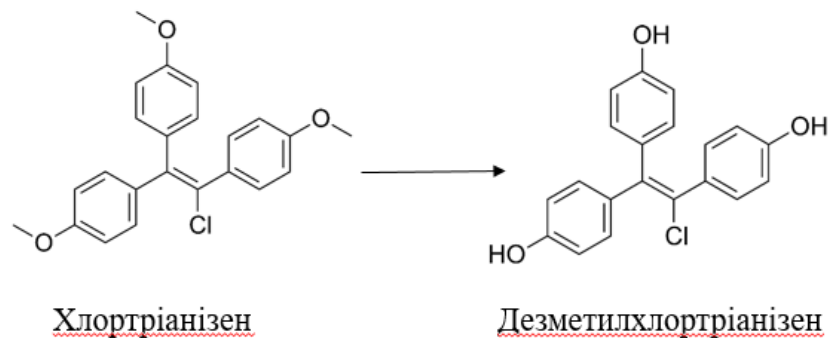


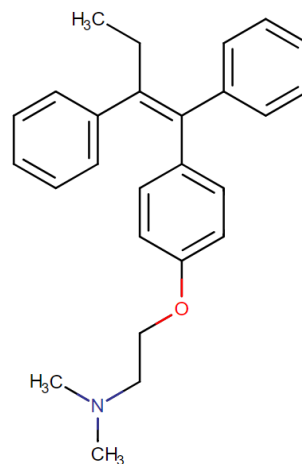
Рис. 1.4. Метаболічні перетворення хлортріанізену

На фармацевтичному ринку України хлортріанізен реалізується під назвою Хлортріанізен в дозуванні 12 мг (Виробник – Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна)

### 1.2.3. Характеристика антигормональних препаратів групи антиестрогенів

Антиестрогени (антагоністи естрогену, блокатори естрогену) – являють собою групу сполук, не обов'язково стероїдних, які здатні зменшувати специфічне поглинання естрогенів *in vitro* та *in vivo* різними тканинами-мішенями. Ця дія пояснюється або конкурентним зв'язуванням з ділянками рецепторів естрогену, або, більш ймовірно, неспроможністю антиестрогенного комплексу, переміщеного в ядро, стимулювати новоутворення рецепторів у цитоплазмі. Цим пояснюється тимчасовий естрогенний ефект антиестрогену. Через відсутність токсичності антиестрогени є, ймовірно, найкращими гормональними препаратами, доступними на даний момент [17].

До даної групи належать такі препарати як тамоксифен та тореміфен. На відміну від тореміфену, тамоксифен має більш широкий спектр показань до застосування, але тореміфен є препаратом першої лінії.



### **Тамоксифен (Tamoxifen)**

Застосовують при раку молочної залози та раку ендометрія у жінок; ад'ювантна хіміотерапія раку молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів у жінок, лікування метастатичного раку молочної залози у жінок і чоловіків. Супутнє застосування: лікування передчасного статевого дозрівання; лікування гінекомастії; лікування раку яєчників; профілактика інвазивного раку молочної залози; додаткова терапія для профілактики контралатерального раку молочної залози; допоміжна терапія при лікуванні ранньої стадії раку з позитивним естрогенним рецептором; лікування

метастатичного раку з позитивним естрогенним рецептором; профілактика раку молочної залози [12, 14].

Препарати конкурентно пригнічують зв'язування естрогену з його рецептором, що є критичним для його активності в клітинах раку молочної залози. Препарати призводять до зниження фактора росту пухлини  $\alpha$  та інсуліноподібного фактора росту 1, а також до збільшення глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Збільшення глобуліну, що зв'язує статеві гормони, обмежує кількість вільнодоступного естрадіолу. Ці зміни знижують рівень факторів, що стимулюють ріст пухлини. Було також показано, що препарати індукують апоптоз у позитивних клітинах рецептора естрогену. Вважається, що ця дія є результатом інгібування протеїнкінази C, яка перешкоджає синтезу ДНК. Альтернативні теорії апоптотичного ефекту препаратів пов'язані з приблизно 3-кратним підвищенням рівня внутрішньоклітинних і мітохондріальних іонів кальцію після введення або індукції фактора росту пухлини  $\beta$  [12, 14, 18].

Метаболізм тамоксифену має складний механізм за декількома хімічними перетвореннями та представлений на рисунку 1.5. Препарат може гідроксилуватися до  $\alpha$ -гідрокситамоксифену, який потім глюкуронідується або піддається сульфатній кон'югації за допомогою сульфотрансферази 2A1. Тамоксифен також може піддаватися N-окисленню флавінмонооксигеназами 1 і 3 до N-оксиду тамоксифену. Тамоксифен N-деалкілується до N-дезметилтамоксифену за допомогою CYP2D6, CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP1B1, CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A5. N-дезметилтамоксифен може бути сульфатно кон'югований з утворенням N-дезметилтамоксифенсульфату, 4-гідроксильований CYP2D6 з утворенням ендоксифену або знову N-деалкільований CYP3A4 і CYP3A5 до N,N-дидезметилтамоксифену. N,N-дидезметилтамоксифен піддається реакції заміщення з утворенням метаболіту Y тамоксифену з подальшим розщепленням ефіру до метаболіту E, який потім може бути сульфатно кон'югований сульфотрансферазою 1A1 і 1E1 або O-глюкуронідований. Тамоксифен також може піддаватися 4-гідроксилуванню

CYP2D6, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9 і CYP2C19 з утворенням 4-гідрокситамоксифену. 4-гідрокситамоксифен може піддаватися глюкуронізації за допомогою UGT1A8, UGT1A10, UGT2B7 та UGT2B17 до глюкуронідів тамоксифену, сульфатної кон'югації за допомогою сульфотрансферази 1A1 та 1E1 до 4-гідрокситамоксифенсульфату або N-деалкілювання за допомогою CYP3A4 та CYP3A5 до ендоксифену. Ендоксифен піддається деметилуванню до норендоксифену, оборотній реакції кон'югації сульфату через сульфотрансферази 1A1 і 1E1 до 4-гідрокситамоксифенсульфату, кон'югації сульфату через сульфотрансферазу 2A1 до 4-ендоксифенсульфату або глюкуронізації через UGT1A8, UGT1A10, UGT2B7 або UGT2B15 до глюкуронідів тамоксифену [12, 14].

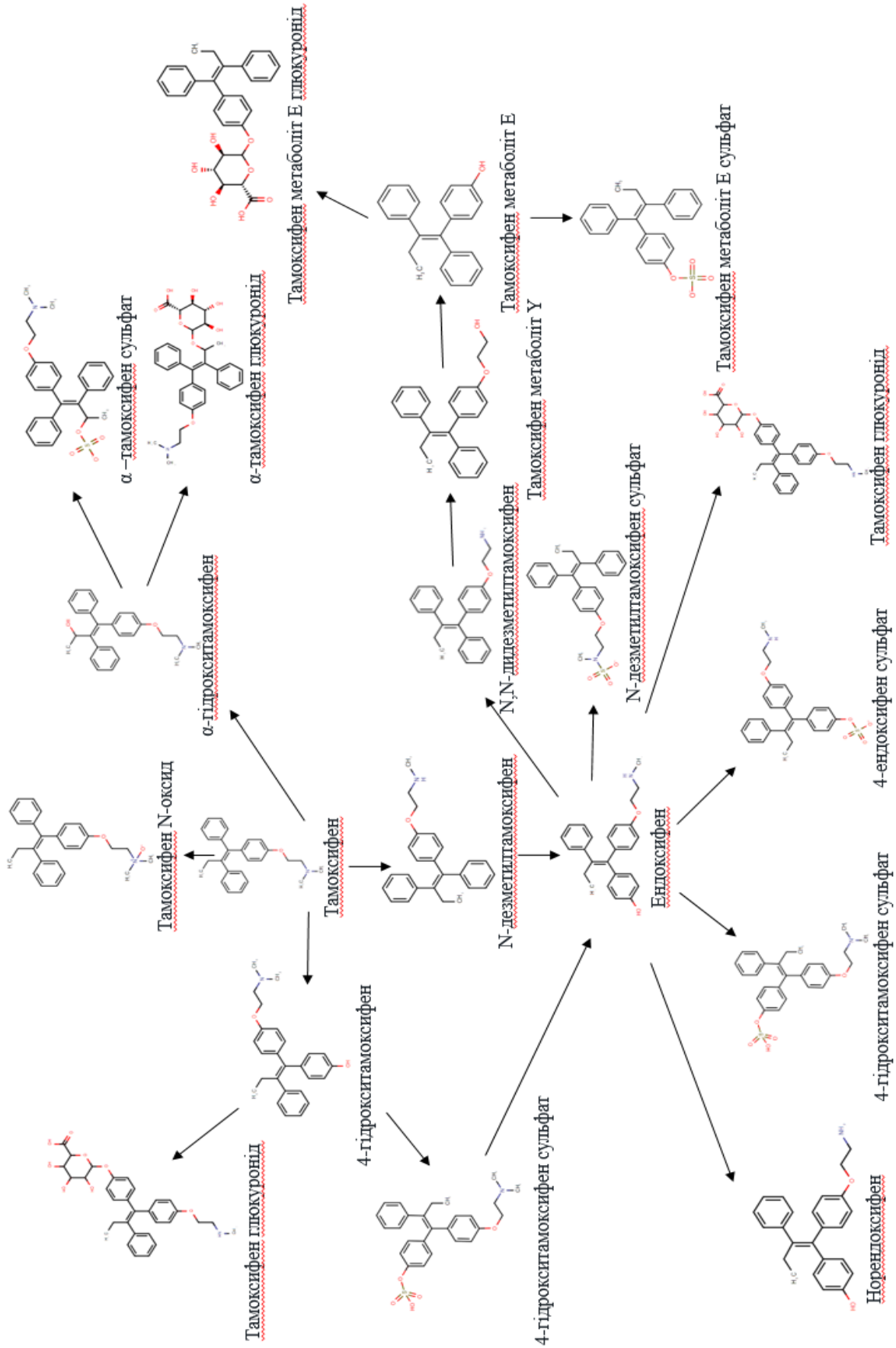
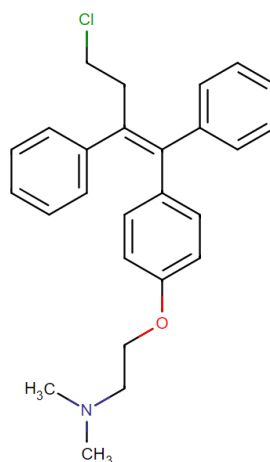


Рис 1.5. Метаболічні перетворення тамоксифену

На фармацевтичному ринку України тамоксифен представлений декількома виробниками під назвами «Тамоксифен-Здоров'я» у дозуваннях 10 мг та 20 мг (Виробник - Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), «Тамоксифен Сандоз» у дозуванні 20 мг (Виробник - Салютас Фарма ГмбХ., Німеччина), «Тамоксифен Ебеве» у дозуванні 20 мг (Виробник - ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ., Австрія).

Ще один препарат групи антигормональних препаратів групи антиестрогенів тореміфен.



**Тореміфен (Toremifen)**

Застосовують для лікування метастатичного раку молочної залози у менопаузі як препарат першої лінії [12].

Тореміфен інтенсивно метаболізується у печінці (рисунок 1.6.), головним чином СYP3A4, до N-деметилтореміфену, який також є антиестрогенним, але має слабку протипухлинну дію in [12, 14].

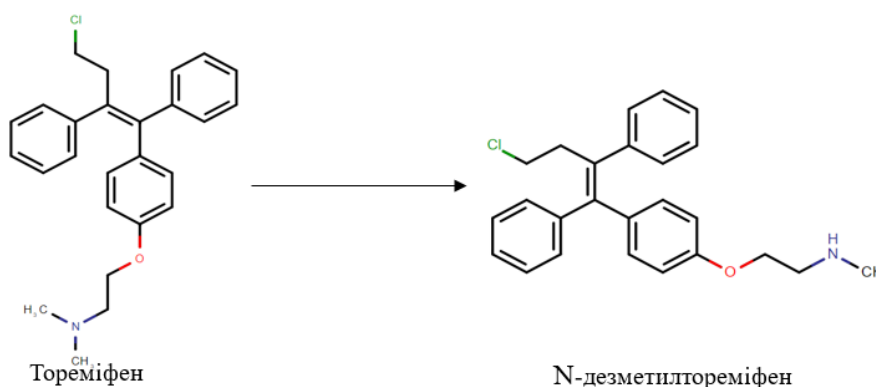


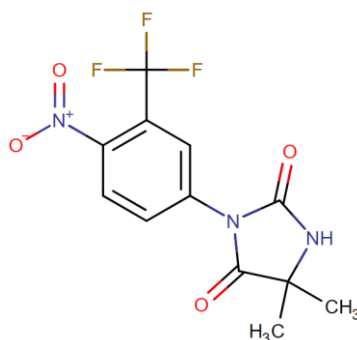
Рис. 1.6. Метаболічні перетворення тореміфену

На фармацевтичному ринку України тореміфен реалізується під назвою «Фарестон» у дозуваннях 20 мг та 60 мг (Виробник – ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна).

#### 1.2.4. Характеристика антигормональних препаратів групи антиандрогенів

Антиандрогени – група лікарських препаратів, здатних пригнічувати утворення чоловічих статевих гормонів. Деякі антиандрогени діють шляхом зниження вироблення організмом андрогенів, тоді як інші блокують андрогенні рецептори, обмежуючи здатність організму використовувати андрогени, що виробляються [19].

Нестероїдні антиандрогени — сполуки, які не мають гормональної і антигормональної активності і проявляють виразну периферичну дію в результаті прямого блокування цитозольних рецепторів андрогенів у передміхуровій залозі, а також блокування переходу гормонорецепторного комплексу з цитоплазми у ядро клітини, наслідком чого є відсутність конформаційних змін ядерних білків та реплікації РНК. Основною метою андрогендеприваційної терапії (ADT) є зниження рівня кровообігу андрогенів і пов'язаних з ними сигнальних механізмів у тканинах, які реагують на андрогени, таких як простата [20].



#### Нилутамід (Nilutamide)

Застосовується при раку передміхурової залози (у складі комплексної терапії); антиандрогенна підготовка до операції зі зміни статі у чоловіків [12, 14].



Нілутамід конкурує з андрогеном за зв'язування рецепторів андрогенів, отже, блокує дію андрогенів надниркових залоз і тестикулярного походження, які стимулюють ріст нормальної та злоякісної тканини простати. Ця блокада андрогенних рецепторів може призвести до зупинки росту або тимчасової регресії пухлини через пригнічення андрогензалежної ДНК і синтезу білка [12, 14].

Нілутамід інтенсивно метаболізується (рисунок 1.7.), і менше 2% препарату виводиться з сечею в незміненому вигляді через 5 днів. З сечі людини виділено п'ять метаболітів. Два метаболіти мають асиметричний центр внаслідок окислення метильної групи, що призводить до утворення D- та L-ізомерів. Було показано *in vitro*, що один із метаболітів має від 25 до 50% фармакологічної активності вихідного препарату, а D-ізомер активного метаболіту показав рівну або більшу ефективність порівняно з L-ізомером. Однак фармакокінетика та фармакодинаміка метаболітів не були повністю вивчені [12, 14, 21].

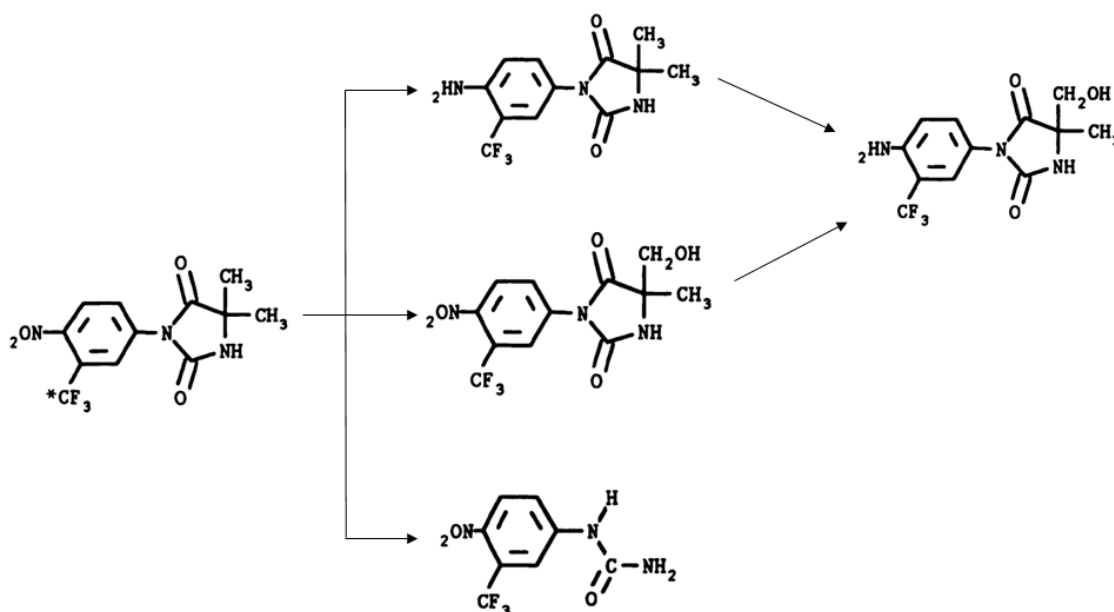
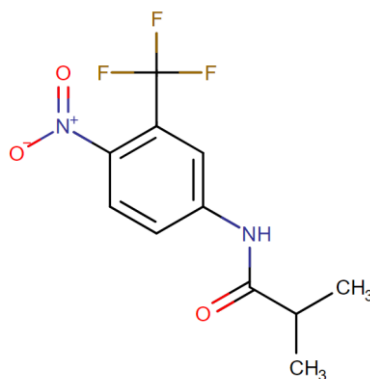


Рис. 1.7. Метаболічні перетворення нілутаміду

Препарат відсутній на фармацевтичному ринку України.



### Флутамід (Flutamid)

Застосовується для лікування місцевопоширеного або метастатуючого раку простати; лікування функціональної гіперандрогенії у жінок, яка супроводжується гірсутизмом, порушенням оваріально-менструального циклу та безпліддям [12, 14].

Флутамід блокує андрогенні рецептори клітин-мішеней у передміхуровій залозі, гіпоталамусі і гіпофізі та інгібує біологічні ефекти ендогенних андрогенів. Проте флутамід не пригнічує дію на андрогенопосередковану секрецію гонадотропін-релізінг гормону (ГТРГ) гіпоталамусом та не впливає на чутливість гіпофіза до ГТРГ. Це призводить до підвищення вмісту гонадотропних гормонів (лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого), унаслідок чого відбувається стимуляція гіперпродукування тестостерону [12, 14].

Флутамід і його метаболіти інгібують взаємодію дигідротестостерону з ядерними рецепторами андрогенів. Блокада рецепторів може також відбуватися на рівні клітинної мембрани і цитоплазми клітини [12, 14].

Флутамід швидко та активно метаболізується (рисунок 1.8.), причому через 1 годину після прийому флутамід становить лише 2,5 % радіоактивності плазми. Основний метаболіт – 2-гідроксифлутамід. Його спорідненість із рецепторами андрогенів у 25 разів вища, ніж у флутаміду, що надає можливість розглядати його як активну форму флутаміду [12, 14].

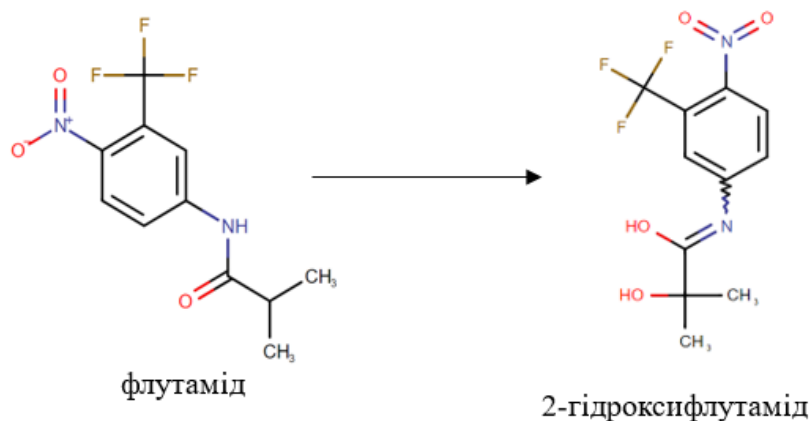
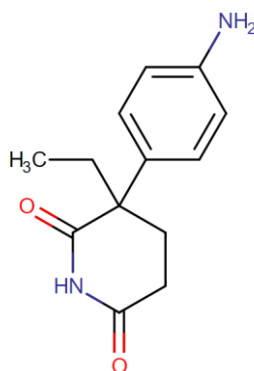


Рис.1.8. Метаболічні перетворення флутаміду

На фармацевтичному ринку України флутамід представлений під назвою «Флутафарм» у дозуванні 250 мг (Виробник - АТ «Фармак», Україна), «Флутафарм-Феміна» у дозуванні 125 мг (Виробник - АТ «Фармак», Україна), «Флутан» у дозуванні 250 мг (Виробник – «Медокемі ЛТД», Кіпр), «Флутамід» у дозуванні 250 мг (Виробник – «Оріон Корпорейшн», Фінляндія).

### 1.2.5. Характеристика інгібіторів синтезу гормонів надниркових залоз

Інгібітори синтезу гормонів надниркових залоз або ANSI є групою ліків, які в основному інгібують синтез гормонів надниркових залоз, зокрема кортизолу, який являє собою глюкокортикоїдний гормон, що виробляється корою надниркових залоз.



#### Аміноглютетимід (Aminoglutethimide)

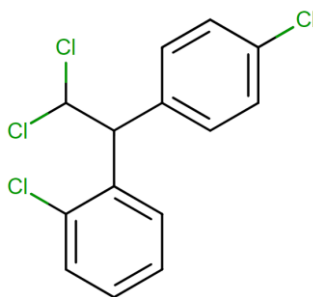
Застосовують для пригнічення функції надниркових залоз у окремих пацієнтів із злякисними новоутвореннями молочної залози у жінок,

синдромом Кушинга, пацієнтів із карциномою молочної залози; лікування карциноми передміхурової залози, яка не відповідає на гормональну або хірургічну терапію; проведення «фармакологічної адреналектомії» при лікуванні постменопаузального метастатичного раку молочної залози, особливо неоперабельного або рецидивуючого раку молочної залози, який є гормонозалежним, але резистентним до терапії тамоксифеном [12, 14].

Аміноглутетимід зменшує вироблення D5-прегненолону та блокує кілька інших етапів синтезу стероїдів, включаючи гідроксилювання C-11, C-18 і C-21, а також гідроксилювання, необхідне для ароматизації андрогенів до естрогенів, опосередковане через зв'язування аміноглутетиміду до комплексів цитохрому P-450. Препарат зв'язується та інгібує ароматазу, необхідну для утворення естрогенів з андростендіолу та тестостерону. Зменшення секреції надниркових залоз кортизолу супроводжується підвищенням секреції гіпофізом адренокортикотропного гормону (АКТГ), який подолає блокаду синтезу кори надниркових стероїдів аміноглутетимідом [12, 14].

Метаболізується у печінці 34-54 % введеної дози виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом перших 48 годин, а додаткова частина – у вигляді N-ацетилпохідного [12, 14].

Препарат відсутній на фармацевтичному ринку України.



**Мітотан (Mitotane)**

Застосовують для лікування поширеної метастатичної неоперабельної карциноми коркового шару надниркових залоз [12, 14].

Механізм дії мітотану точно невідомий, хоча наявні дані свідчать про те, що препарат змінює периферичний метаболізм стероїдів, а також пригнічує безпосередньо корковий шар надниркових залоз. Специфічність мітотану

щодо кори надниркових залоз може походити від метаболічної трансформації в його активну форму за допомогою ферментної системи, унікальної для тканини кори надниркових залоз [12, 14].

Мітотан піддається інтенсивному метаболізму – як печінковому, так і нирковому – і вихідний препарат у незміненому вигляді не виводиться з жовчю чи сечею (рисунок 1.9). Основним циркулюючим метаболітом мітотану є 1,1-(о,р'-дихлордифеніл)оцтова кислота [12, 14].

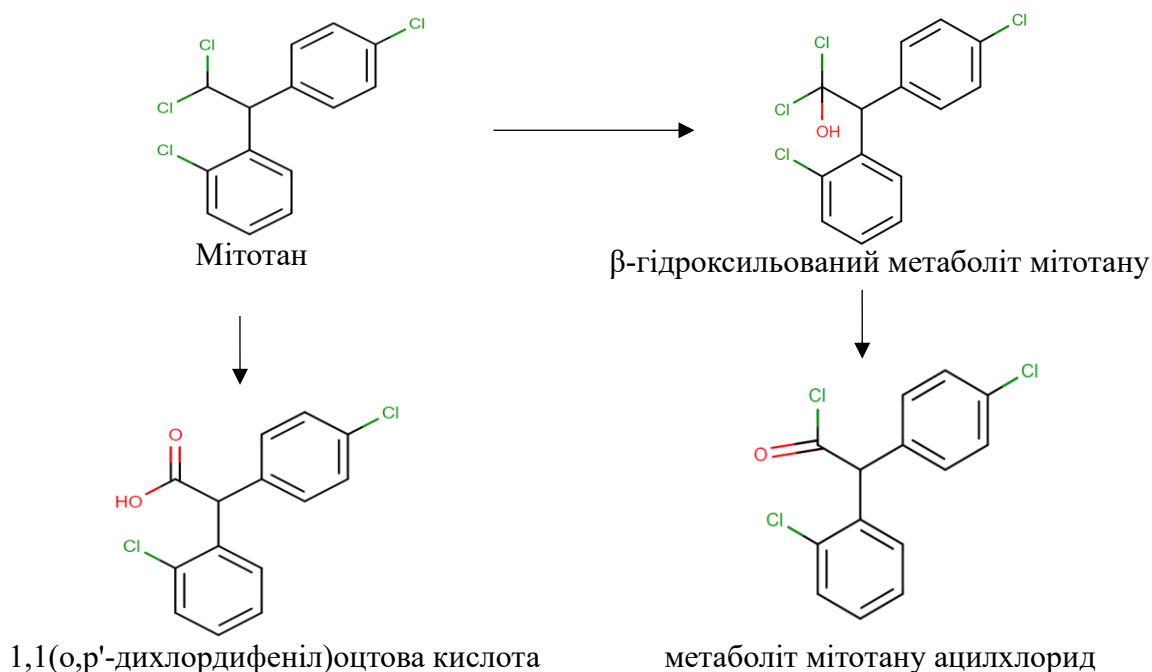


Рис. 1.9. Метаболічні перетворення мітотану

Препарат відсутній на фармацевтичному ринку України.

## Висновки до розділу 1

1. Вивчено препарати гормональної та антигормональної хіміотерапії, що застосовують для лікування гормонально-залежних видів раку, таких як рак молочної залози, рак передміхурової залози та ендометрію. Вони включають використання препаратів різних груп (гестагенів, естрогенів, антиестрогенів, антиандрогенів, інгібіторів синтезу гормонів надниркових залоз) для блокування або пригнічення дії гормонів.
2. Аналізуючи дані літературних джерел, наведена класифікація хіміотерапевтичних препаратів залежно від фармакологічної дії, загальна

характеристика оральних хіміотерапевтичних гормональних препаратів та показання до їх застосування.

3. Механізми дії гормональних препаратів відрізняються залежно від групи і включають зв'язок з відповідними рецепторами, вплив на синтез гормонів, активацію або блокування гормонозалежних сигнальних шляхів тощо. Для багатьох препаратів характерний складний метаболізм з утворенням різноманітних активних і неактивних метаболітів.
4. Вибір конкретного препарату гормональної терапії здійснюється відповідно до типу раку, стану пацієнта, стадії захворювання. Гормональна терапія часто застосовується в комбінації з іншими методами лікування.
5. Проведений аналіз фармацевтичного ринку України щодо наявності пероральної гормональної хіміотерапії.

## РОЗДІЛ 2

### ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ГОРМОНІВ, ЯКІ ЗАСОСОВУЮТЬ ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Для фармацевтичного аналізу лікарських препаратів, які використовують для гормональної та антигормональної терапії онкологічних захворювань згідно літературних даних використовують в основному фізико-хімічні методи, такі як спектрофотометрія в інфрачервоній, ультрафіолетовій ділянці спектру, тонкошарову та рідинну хроматографію.

Згідно вимог Державної фармакопеї України тамоксифен ідентифікують за допомогою абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях, а також абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області (рисунок 2.1.) [23].

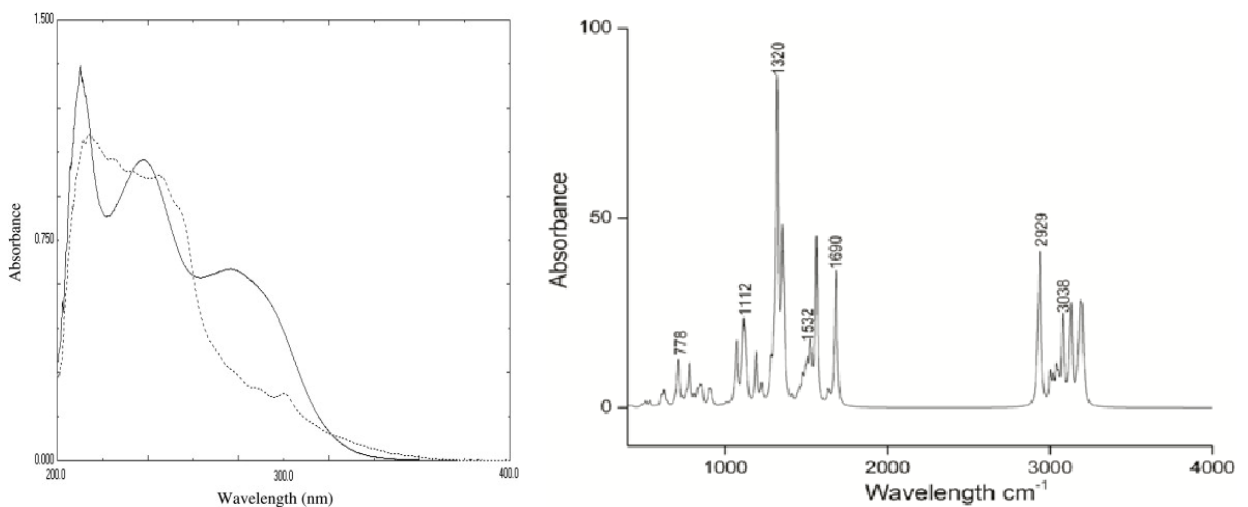


Рис. 2.1. УФ та ІЧ-спектри поглинання тамоксифену

Також метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області використовують для ідентифікації мегестролу, флутаміду, нілутаміду, аміноглютетіміду згідно вимог (рисунок 2.2.) [24].

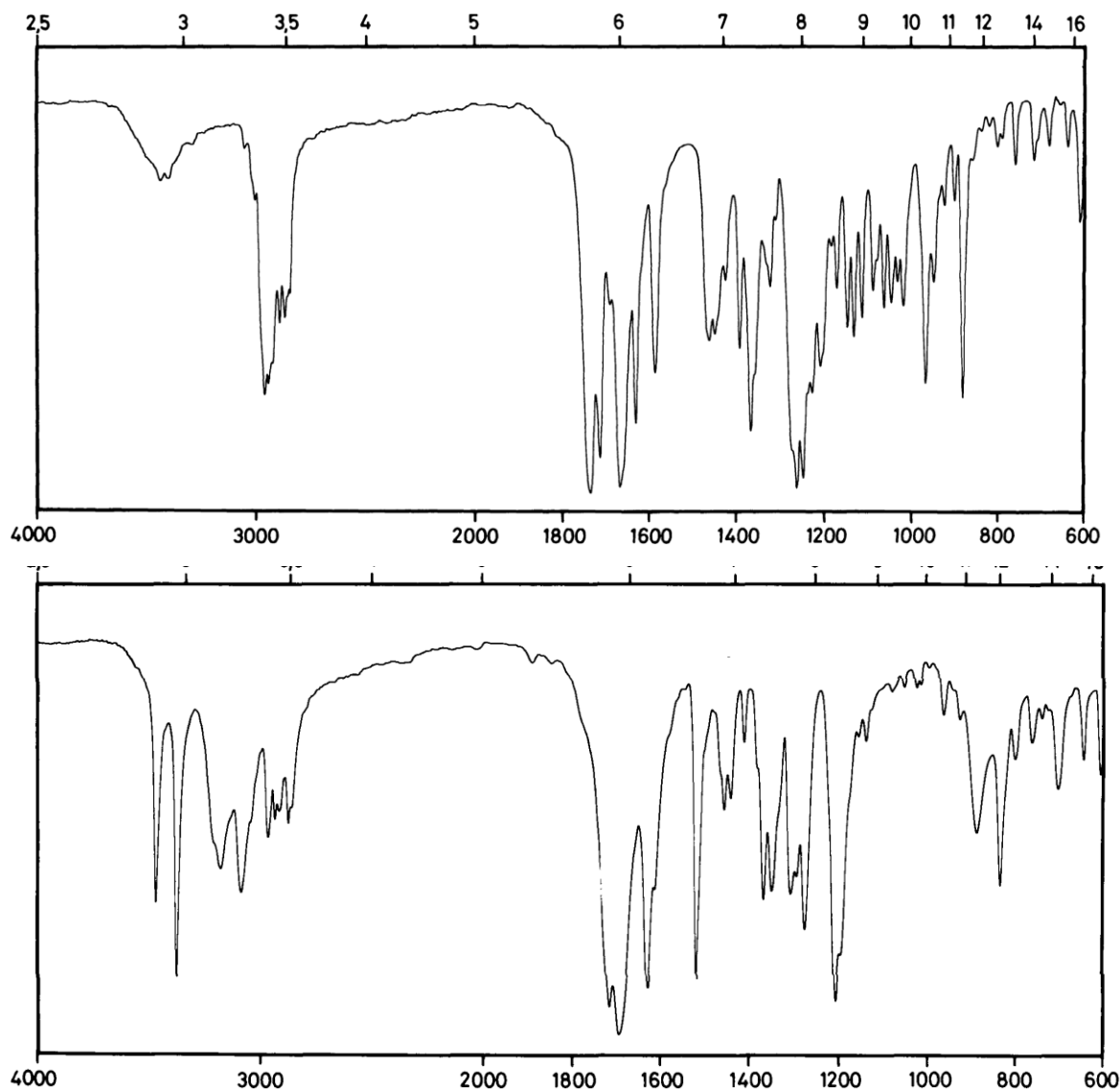


Рис. 2.2. ІЧ-спектр поглинання мегестролу та аміноглютетіміду

Для ідентифікації тамоксифену та аміноглютетіміду використовують тонкошарову хроматографію. Для тамоксифену використовують рухома фазу триетиламін-толуол (10:90). Виявлення: переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм [23]. Для аміноглютетіміду рухома фаза – льодяна оцтова кислота, метанол, етилацетат (0,5:15:85). Виявлення: переглядають в ультрафіолетовому світлі при 254 нм [24].

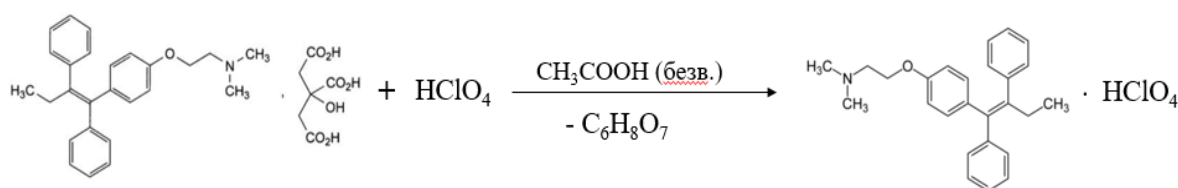
Також для аміноглютетіміду визначають температуру плавлення, згідно вимог Британської фармакопеї вона становить 150 °С – 154 °С [24].

Для кількісного визначення даної групи лікарських препаратів згідно вимог нормативної документації використовують абсорбційну

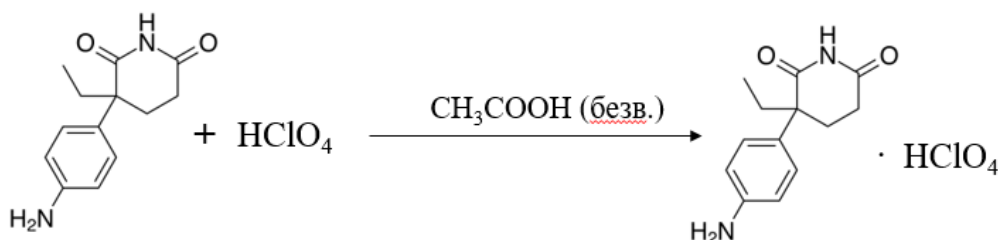


спектрофотометрію в ультрафіолетовій і видимій областях, рідинну хроматографію та титриметричний метод ацидметрії у неводному середовищі.

Тамоксифен та аміноглутетимід визначають методом ацидметрії у неводному середовищі. Наважку субстанції розчиняють у оцтової кислоти безводній, та титрують 0.1 М розчином хлорної кислоти, використовуючи як індикатор розчин нафтолбензеїну для тамоксифену [23] та потенціометрично для аміноглутетиміду [24].



Кількісне визначення тамоксифену



Кількісне визначення аміноглутетиміду

Нілутамід згідно вимог британської фармакопеї кількісно визначають методом рідинної хроматографії [24].

Кількісне визначення мегестролу та флутаміду проводять УФ-спектрофотометрією методом питмого показника поглинання. Для мегестролу вимірюють поглинання в максимумі при 287 нм, при цьому питомий показник поглинання становить 640 (рисунок 2.3). Для флутаміду вимірюють поглинання в максимумі при 295 нм, при цьому питомий показник поглинання становить 295 [24].

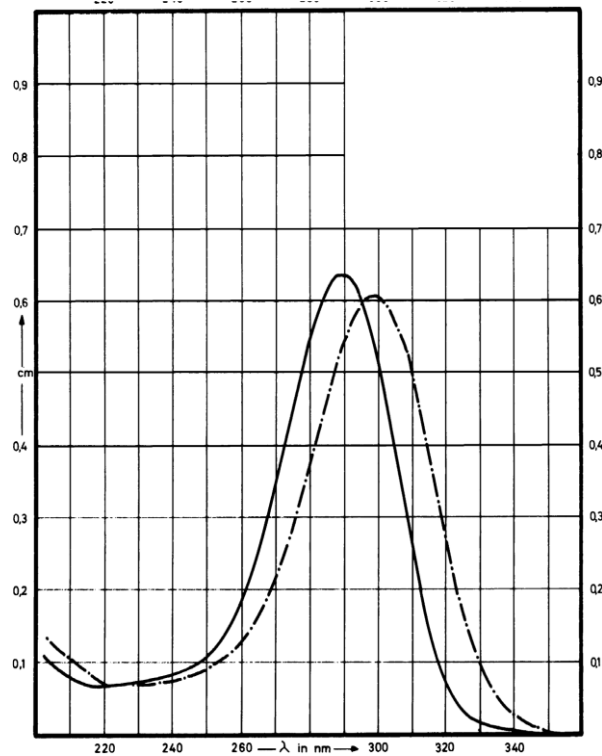


Рис.2.3. УФ-спектр поглинання мегестролу

## Висновки до розділу 2

1. Для фармацевтичного аналізу лікарських препаратів, що застосовуються для гормональної та антигормональної терапії онкологічних захворювань, згідно з літературними даними, в основному застосовують фізико-хімічні методи, такі як спектрофотометрія в інфрачервоних та ультрафіолетових ділянках спектру, тонкошарова та рідинна хроматографія.
2. Відповідно до вимог Державної фармакопеї України, для ідентифікації тамоксифену потрібна абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому, видимому та інфрачервоному спектрі, а також тонкошарова хроматографія. Для ідентифікації мегестролу, флутаміду, нілутаміду та аміноглутетіміду застосовують абсорбційну спектрофотометрію в інфрачервоній області та визначення температури плавлення.

### РОЗДІЛ 3

## ВИВЧЕННЯ АСПЕКТІВ ВЗАЄМОДІЇ ПЕРОРАЛЬНИХ ГОРМОНАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ

Незважаючи на високу ефективність та розповсюдженість використання парентеральних лікарських форм для лікування онкологічних захворювань, сучасний підхід до їх терапії передбачає широке використання і пероральних хіміотерапевтичних лікарських засобів. За можливості використання таких форм препаратів їх можуть обирати, та обирають, через низку переваг. До основних переваг оральної хіміотерапії можна віднести її зручність у порівнянні з парентеральним введенням лікарських засобів – пацієнти можуть приймати ліки вдома, їм не потрібно їздити до лікарні, не потребується залучення спеціального персоналу; збереження соціальної активності – оскільки оральна хіміотерапія не потребує постійного перебування в лікарні, пацієнти можуть мати більше можливостей для участі в соціальних заходах, роботі та інших аспектах життя, які їм важливі; неінвазивність – пероральний прийом ліків є неінвазивним методом, що означає, що він не передбачає проколів голкою або інших інвазивних процедур; зменшення побічних ефектів – оральні препарати всмоктуються в організм повільніше і можуть виводитися з нього швидше, що знижує розвиток виникнення яскраво виражених побічних реакцій; краща якість життя – пацієнти можуть бути більш незалежними і вести нормальне життя; зниження витрат – пероральні ліки, як правило, дешевші, ніж інші форми ліків, такі як ін'єкційні або внутрішньовенні, оскільки їх зазвичай простіше виробляти і розповсюджувати; пероральне застосування лікарських засобів гарантує пацієнту самостійність – вони можуть приймати ліки без допомоги інших, що може підвищити їх почуття контролю над своїм життям [25, 26].

Незважаючи на всі переваги, пероральна хіміотерапія все ж має і ряд недоліків, які є проблемою для медичних працівників та пацієнтів. Наприклад, щоб максимізувати ефективність схем пероральної хіміотерапії,

практикуючим лікарям необхідно контролювати дотримання пацієнтами режиму лікування, аналізувати всі потенційні взаємодії з харчовими продуктами та оцінювати фармакокінетичні особливості цитотоксичних агентів у поєднанні з іншими супутніми препаратами [27, 28].

Загальними ризиками оральної хіміотерапії є:

6. Побічні ефекти – найпоширеніший ризик пероральної хіміотерапії. Побічні ефекти можуть варіюватися залежно від типу ліків, які застосовуються, і індивідуальної реакції на лікування. Деякі поширені побічні ефекти включають нудоту і блювання, діарею, втому, виразки в роті, випадіння волосся, зниження апетиту [29].
7. Взаємодія з іншими ліками – оральні хіміотерапевтичні препарати можуть взаємодіяти з іншими ліками, тому необхідно обговорити з лікарем ліки, що застосовуються одночасно, включаючи рецептурні, безрецептурні та трав'яні добавки. За оцінками деяких дослідників взаємодія з іншими лікарськими засобами спричиняє приблизно 4% смертей серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями [30, 31].
8. Взаємодія з продуктами харчування – взаємодія продуктів харчування з ліками може призвести до ряду проблем, включаючи зниження ефективності ліків – деякі продукти харчування можуть зменшувати всмоктування ліків в організмі, що робить їх менш ефективними; збільшення побічних ефектів – деякі продукти харчування можуть посилювати побічні ефекти ліків [30, 31].
9. Неефективність – не всі люди реагують на пероральну хіміотерапію. У деяких випадках лікування може не бути ефективним у знищенні ракових клітин [30].

Застосування пероральних протипухлинних препаратів одночасно з їжею може спричинити значні коливання у біодоступності препарату. Ці зміни, можуть призвести, до зниження або збільшення терапевтичної активності та/або побічних ефектів, особливий ризик є для препаратів, які мають вузький терапевтичний діапазон. Наслідки такої взаємодії мають переважно

фармакокінетичний характер. Фармакокінетична взаємодія, зумовлена одночасним прийомом їжі та лікарських засобів, призводить до змін в абсорбції, розподілі, метаболізмі та виведенні ліків. Як наслідок, це впливає на біодоступність препарату, і може мати значний вплив і на фармакодинамічні властивості протипухлинних препаратів з точки зору токсичності та/або ефективності [32, 33].

За характером взаємодії пероральних форм гормональних хіміотерапевтичних препаратів з харчовими продуктами, можна поділити на три групи – на метаболізм препаратів їжа не впливає, продукти харчування можуть змінювати метаболізм препаратів, їжа підвищує біодоступність препаратів.

Препарати, для яких немає даних, щодо взаємодії з продуктами харчування, отже можуть застосовуються незалежно від прийому їжі:

1. Диетилстильбестол
2. Аміноглютетимід

Препарати, для яких у літературі описані випадки зміни метаболізму при одночасному прийомі з їжею:

1. Хлортріанізен
2. Тамоксифен
3. Тореміфен
4. Нілутамід
5. Флутамід

Препарати, для яких описано підвищення біодоступність, при сумісному застосування із їжею:

1. Мегестрол
2. Мітотан

### **3.1. Препарати для яких відбувається зміна біодоступності при взаємодії з їжею**

#### ***3.1.1. Мегестрол***

Мегестролу ацетат є синтетичною похідною прогестерону, природного стероїдного гормону, класифікованого як препарат класу II за біофармацевтичною системою класифікації (BCS), який демонструє низьку розчинність і високу проникність. Форма пероральної суспензії була розроблена та схвалена FDA США в 2001 році. Пероральна суспензія – це мікронізована лікарська форма, яка, як повідомляється, є кращою за загальні розчини у випадку препаратів із поганим профілем всмоктування. Однак біодоступність залишалася низькою. Згодом, з розвитком фармацевтичної науки, був розроблений нанокристалізований мегестролу ацетат (NCMA). У ході досліджень на тваринах і людях було виявлено, що нанокристалізація певною мірою підвищує біодоступність при введенні натщесерце, тим самим компенсуючи знижений системний вплив порівняно з загальним розчином при введенні натщесерце. Незважаючи на ці технологічні вдосконалення в системі доставки ліків, біодоступність мегестролу ацетату при пероральному прийомі все ще залежить від багатьох факторів, які можуть зменшити всмоктування препарату. Одним із таких факторів, є їжа, яка, як відомо, різною мірою стимулює всмоктування та розподіл ліків залежно від складу їжі. Їжа з високим вмістом жиру стимулює біодоступність мегестролу ацетату шляхом інгібування ефлюксних транспортерів і утворення міцел у просвіті кишечника. Однак кількісний аналіз впливу їжі на загальні фармакокінетичні характеристики мегестролу ацетату раніше не проводився [34].

#### ***3.1.2. Мітотан***

Їжа, яка багата на жири, покращує всмоктування мітотану. В одному дослідженні оцінювали рівні мітотану у крові після того, як суб'єкти приймали одноразову дозу 2 г, введену за допомогою різних засобів доставки (таблеток, гранул, без вживання харчових продуктів, та разом із молоком, шоколадом або

у вигляді масляної емульсії). Рівні мітотану в плазмі були значно вищими у випадку сумісного прийому разом із молоком, шоколадом та у вигляді масляної емульсії, порівняно з тими, хто отримував лише таблетки або гранули, натщерце. У цьому ж дослідженні оцінювали рівні мітотану у пацієнтів після тривалого лікування (загальна доза 200 г протягом 30-60 днів) у вигляді таблеток, масляної емульсії або разом з молоком. Значно вищі середні рівні плазми були зареєстровані у суб'єктів, які отримували мітотан у вигляді масляної емульсії або у суміші з молоком, порівняно з таблетками. Крім того, виділення мітотану з калу було приблизно в 5 разів вищим у суб'єктів, які отримували лише таблетки, що свідчить про зниження абсорбції порівняно з суб'єктами, які отримували мітотан, змішаний із багатим жиром транспортним засобом (наприклад, масляною емульсією або молоком) [35].

### **3.2. Препарати для яких відбувається зміна метаболізму при взаємодії з їжею**

Метаболізм ліків відбувається у багатьох місцях організму, включаючи печінку, стінку кишечника, легені, нирки та плазму. Як основне місце метаболізму ліків печінка виконує функцію детоксикації та полегшення виведення ксенобіотиків (чужорідних ліків або хімічних речовин) шляхом ферментативного перетворення жиророзчинних сполук у водорозчинніші сполуки. Метаболізм лікарського засобу досягається за допомогою реакцій фази I, реакцій фази II або того й іншого. Найбільш поширеною реакцією фази I є окислення, що каталізується системою CYP (рисунок 3.1) [35]. Група гормональних хіміотерапевтичних препаратів метаболізуються за допомогою системи ізоферментів CYP450. Ферменти цитохрому P450 (CYP) є мембранозв'язаними гемопротейнами, які відіграють ключову роль у детоксикації ксенобіотиків, клітинному метаболізмі та гомеостазі. Індукція або інгібування ферментів CYP є основним механізмом, що лежить в основі лікарської взаємодії. Ферменти CYP можуть транскрипційно активуватися різними ксенобіотиками та ендогенними субстратами за допомогою рецептор-

залежних механізмів. Інгібування ферменту СYP є основним механізмом метаболізму лікарських взаємодій. Багато хімотерапевтичних препаратів можуть викликати лікарську взаємодію через їхню здатність інгібувати або індукувати ферментну систему СYP [37].

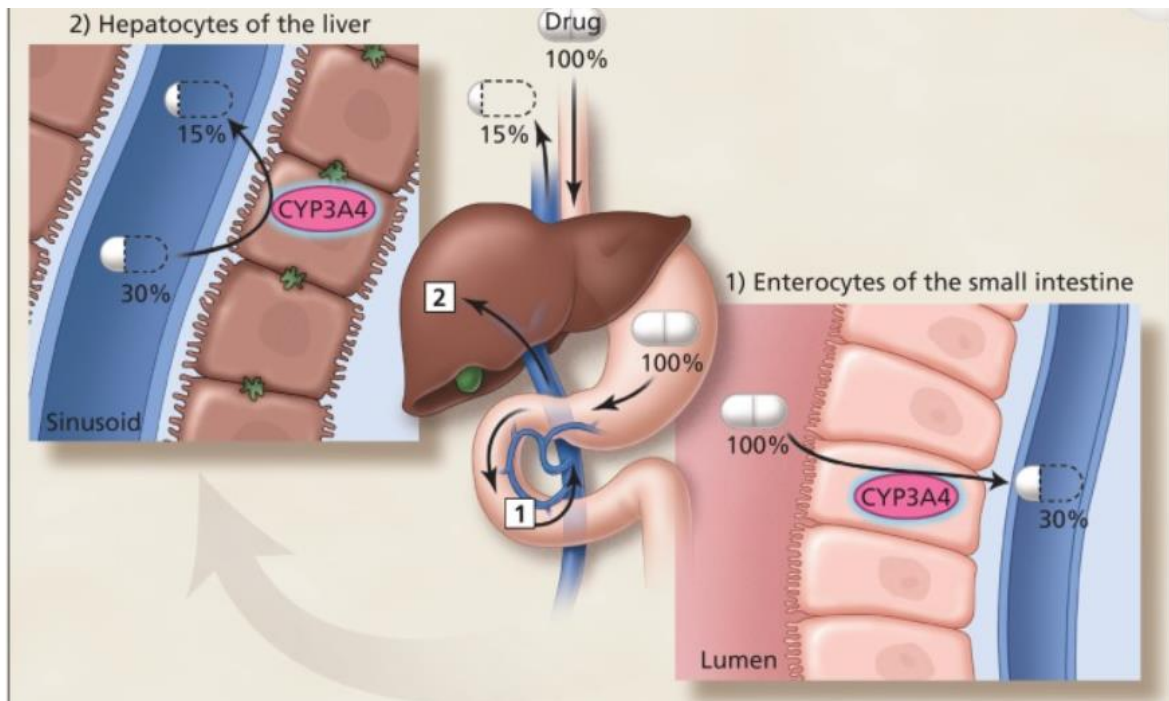


Рис. 3.1 Локалізація ферментів цитохрому Р450 в організмі людини

Загальновідомим є вплив на біодоступність лікарських засобів одночасного їх застосування з грейпфрутовим соком та соком помело. У літературі описані випадки такої взаємодії і пероральних естрогенів. Запропонований механізм взаємодії полягає в інгібуванні СYP450 3A4-опосередкованого метаболізму першого проходження в стінці кишечника, індукованого флавоноїдами та/або іншими хімічними речовинами, які містяться в грейпфрутовому соку, хоча механізм цього пригнічення повністю не вивчений. Грейпфрутовий сік містить велику кількість флавоноїдів та інших ксенобіотиків, які також можуть сприяти пригніченню СYP3A4. Грейпфрутовий сік потужно пригнічував активність СYP3A4 залежно від концентрації. Грейпфрутовий сік незворотно інактивував СYP3A4 залежно від часу та нікотинамідаденідинуклеотидфосфату відновленого (НАДФН). Швидкість інактивації, опосередкована грейпфрутовим соком, була аналогічна



швидкості інактивації, опосередкованої тролеандоміцином, потужним інгібітором CYP3A4 [2, 38].

Було виявлено, що соки грейпфрута та помело також є потужними інгібіторами ізоферментів цитохрому CYP2C9 при 25% концентрації, тоді як CYP2D6 інгібується значно слабше при всіх протестованих концентраціях соків. Серед 5 протестованих фурукумаринів грейпфруту (рис. 3.2.) інгібуюча активність знаходилася в наступному порядку: парадизин А > дигідроксибергамоттин > бергамоттин > бергаптол > геранілкумарин у концентраціях від 0,1 мкМ до 0,1 мМ [2, 38, 39, 40].

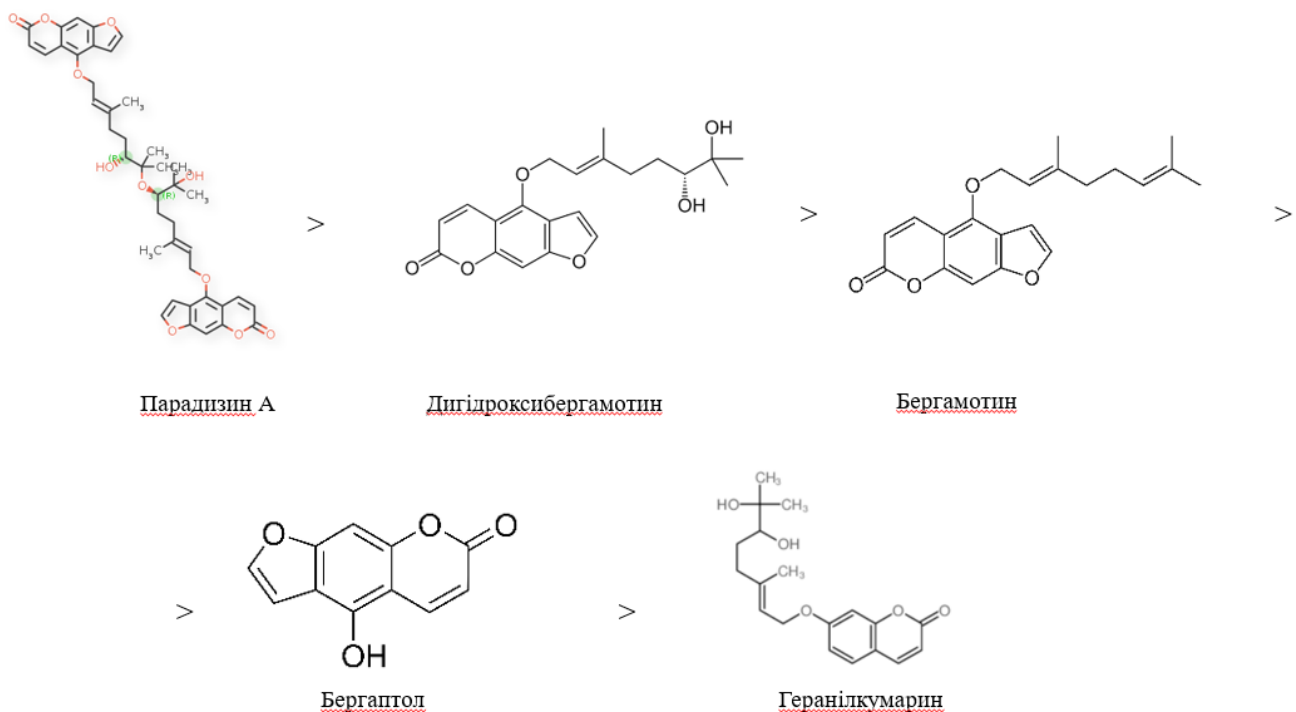


Рис.3.2. Компоненти грейпфруту, що інгібують цитохром P450

Окрім соку грейпфруту подібну пригнічуючу дію також мають деякі інші рослинні продукти. Наприклад, часникова олія і окремі алкілсульфіди (аліцин, диалілсульфід) гальмують CYP2E1 фази I (рис. 3.3). Здатність часнику пригнічувати людські CYP-ізоформи залежить від типу продукту і його складу. Ліофілізована часникова добавка значно пригнічувала CYP3A4 *in vitro* (> 95%).

Деякі дослідження припускають, що добавки з часником можуть інгібувати метаболізм субстратів цитохрому P450 (CYP) 2C9 та CYP3A4 [41, 43].

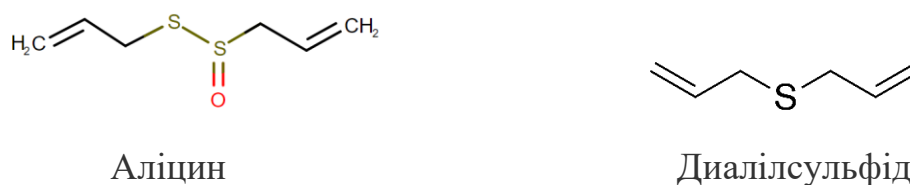
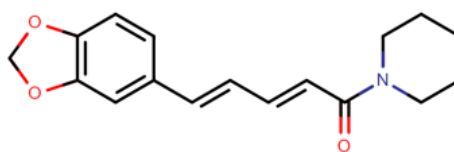


Рис.3.3. Компоненти часнику, що інгібують цитохром P450

Біологічно активними речовинами перцю чорного є піпераміди (рис. 3.4.), які є селективними інгібіторами людських CYP2D6, CYP3A4 або ABCB1 *in vitro*. Гальмівна дія піперину більш виражена в епітеліальних клітинах кишечника, ніж у гепатоцитах. Крім гальмівної дії піперину на ферменти, він сприяє всмоктуванню лікарських засобів шляхом збільшення проникності кишкових мембран, а також стимулювання збільшення довжини мікрроворсинок. Одним із найбільш привабливих ефектів піперину є його здатність різко підвищувати пероральну абсорбцію ліків, які приймаються одночасно з ним. На сьогодні кожне проспективне дослідження ефектів перцю або піперину на фармакокінетику медикаментів продемонструвало значне поліпшення біодоступності при їх пероральному введенні [41].

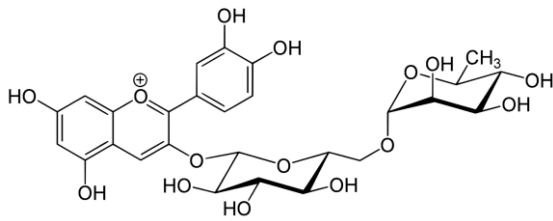


Піперин

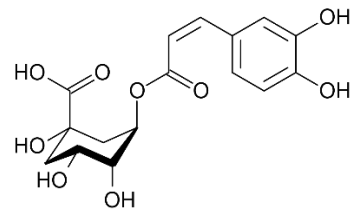
Рис.3.4. Компоненти перцю чорного, що інгібують цитохром P450

Антоціани, їх аглікони, проантоціанідини та фенольні метаболіти (рис. 3.5.), ягід, таких як (ожина куциста (*Rubus fruticosus*), чорниця звичайна (*Vaccinium myrtillus*), Вишня звичайна (*Prunus cerasus*), журавлина болотяна

(*Oxycoccus quadripetalus*)) що є біологічно активними метаболітами пригнічують активність СYP3A4 залежно від концентрації, демонструючи значення IC50 від 12,2 до 7842 мкМ. У порядку зменшення величини ефекту за антоціанідинами йшли антоціаніни, проантоціанідини та фенольні кислоти. У порівнянні з екстрактом грейпфрута, інгібіторна активність досліджених антоціанів і антоціанідинів була приблизно в 10 000 разів слабшою, і була незначною для фенольних кислот (> 100 000 разів слабше) [44].



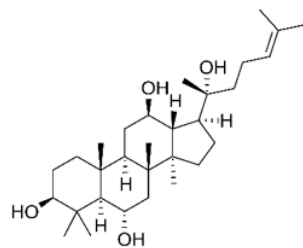
Антоціани



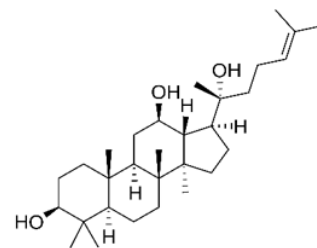
Хлорогенова кислота

Рис.3.5. Компоненти ягід, що інгібують цитохром P450

Було показано, що продукти гідролізу женьшеньозидів (рис. 3.6.) конкурентно гальмують різні СYP і транспортери, часто в концентраціях значно нижчих, ніж 20 мкМ. Таким чином, слід брати до уваги, що екстракти женьшеню можуть дещо знижувати активність СYP2C9 людини, але без досягнення суттєвого клінічного значення. Отже, ризик взаємодії низький [41, 42].



Протопанаксатриол



Протопанаксادیол

Рис.3.6. Женьшеньозиди, що інгібують цитохром P450

Компоненти препаратів із розторопші плямистої в природних умовах генерують такі концентрації флаванолігнанів, основний компонент яких

силібінін (рис.3.7.), які не здатні вплинути на більшість ферментів і транспортерів людини. Однак кілька клінічних досліджень заперечили це припущення. Вживання 140 мг силімарину впродовж 9 днів викликало інгібування CYP3A4 в середньому на 29%, що мало клінічне значення.

Ряд досліджень *in vitro* показав, що силімарин, а особливо його компонент силібінін, можуть інгібувати різні ферменти CYP, такі як CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP2E1 [41].

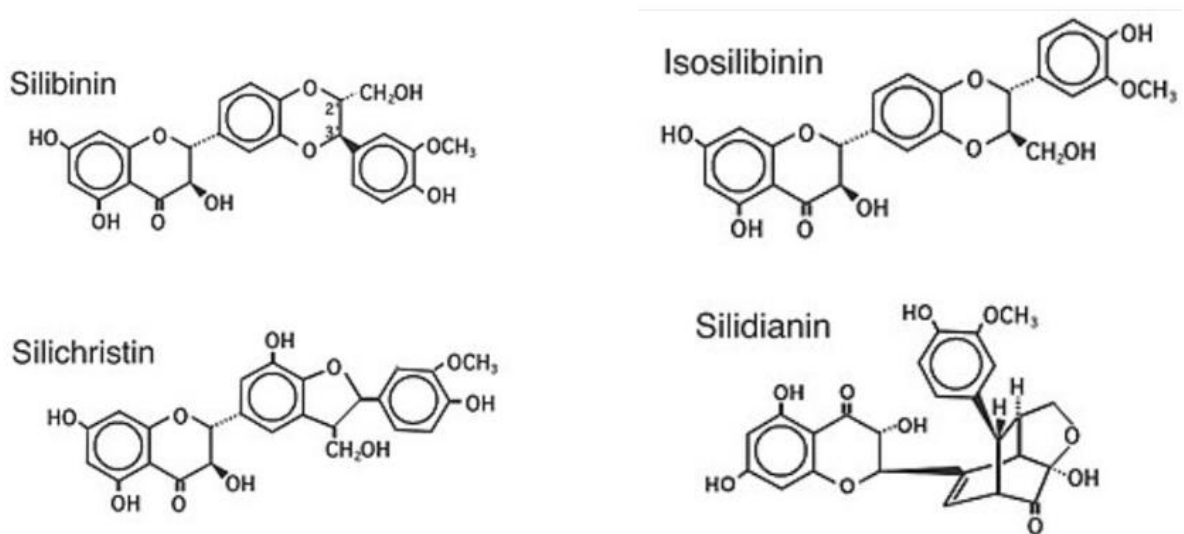
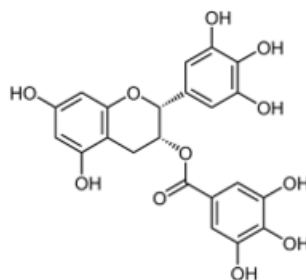


Рис.3.7. Компоненти розторопші плямистої, що інгібують цитохром P450

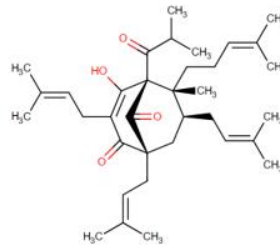
Сучасні дослідження показують, що зелений чай і поліфенол епігалокатехінгалат (рис.3.8.), антиоксидантний компонент зеленого чаю, можуть впливають на фармакокінетику або фармакодинаміку певних препаратів, таким чином впливаючи на метаболізм і ефективність цих препаратів. Одночасне застосування епігалокатехінгалату у дозах 3 мг/кг і 10 мг/кг спричинило підвищення біодоступності тамоксифену на 49-78%. Крім того, епігалокатехінгалат значно вплинув на утворення 4-гідрокситамоксифену. Вважається, що ця реакція була спричинена його інгібіторною дією на P-глікопротеїн і CYP3A. Однак впливу екстракту зеленого чаю (1 г двічі на день, 300 мг епігалокатехінгалату) на ендоксифен (активний метаболіт) не було виявлено [2, 42].



Епігалокатехінгалат

Рис.3.8. Компоненти зеленого чаю, що інгібують цитохром Р450

Звіробій звичайний містить численні фармакологічно активні сполуки, у тому числі гіперфорин, гіперіцин, псевдогіперіцин та флавоноїди (наприклад, кверцетин, кверцитрин та І3,І8-біапигенін). Гіперфорин – основний медіатор антидепресивної дії звіробою (рис. 3.9.), є основною причиною потенційної взаємодії звіробою з лікарськими засобами. Гіперфорин є високоспорідненим лігандом для прегнанового ксенобіотичного рецептора (PXR) людини і який вибірково експресується в печінці і кишечнику, опосередковує індукцію фермента СYP3A4 та P-gp, генного продукту MDR1. Вважається, що гіперфорин – найпотужніший PXR-активатор із відомих на сьогодні. Тамоксифен теоретично здатний до взаємодії зі звіробоєм, внаслідок чого знижується його біодоступність при пероральному прийомі, підвищується системний кліренс, що призводить до зниження ефективності препарату. Більшість екстрактів звіробою на сьогодні стандартизовані і містять 3% гіперфорину, хоча багато брендів можуть мати меншу концентрацію цього алкалоїду. Більше того, короткочасне (1-3 дні) введення звіробою не індукувало СYP3A4 або P-gp, а для прояву індуктивного ефекту зазвичай потрібне тривале (14 днів) лікування. Таким чином, велика кількість досліджень показали, що звіробій може надавати як фармакокінетичну, так і фармакодинамічну взаємодію [45].



Гіперфорин

Рис.3.9. Компоненти звіробію звичайного, що індуюють цитохром Р450

Вживання в їжу овочів сімейства хрестоцвітих може запобігти хімічно індукваному канцерогенезу за рахунок їх впливу на специфічні ферменти цитохрому Р450 (СYP) та ферменти фази II, що беруть участь у метаболізмі ліків [46, 47].

Подібну інгібуючу дію на ферменти цитохрому Р450 та/або на білки-переносники Р-глікопротеїни чинять компоненти імбиру лікарського (гінгерол), кориці, мускатного горіху, вина (ресвератрол), солодки (ізоліквіритигенін, лікорицидин, лікохалкон А, 18-β-гліциретинова кислота та гліцикумарин), гранату, винограду (рис. 3.9.) [42, 48, 49, 50].

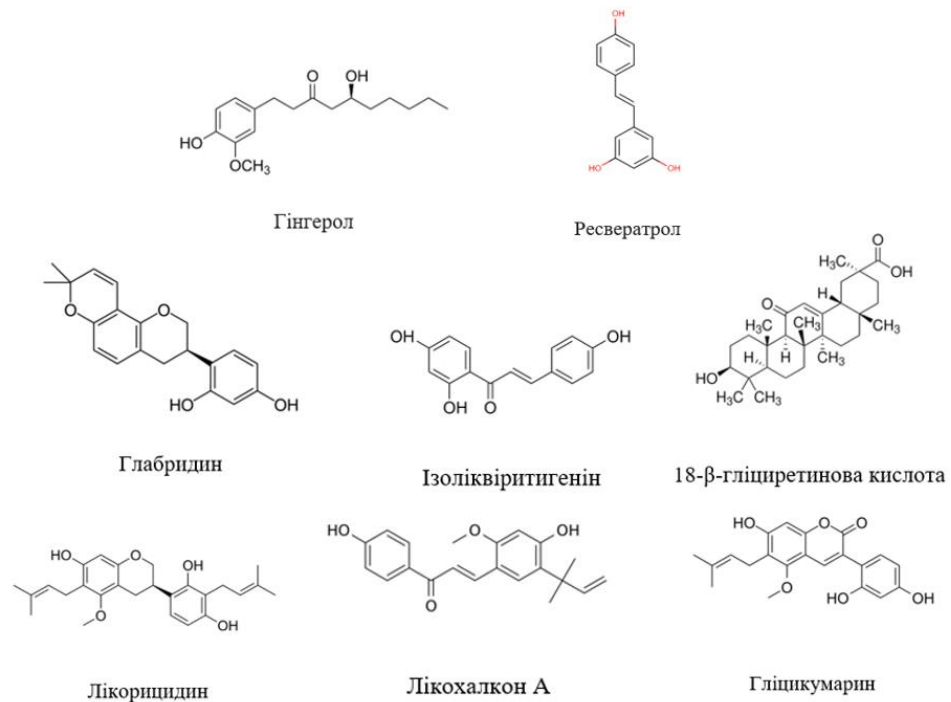


Рис.3.9. Інші компоненти харчових продуктів, що інгібують цитохром Р450

Порівняння фенотипічних співвідношень до та після прийому добавок показало, що кава знижує показник каталітичної активності CYP2E1 на 40%. Це вказує на те, що вживання кави викликало значне пригнічення активності ферменту CYP2E1 людини. Це може свідчити про те, що прийом кави одночасно з препаратами, які метаболізуються CYP2E1, може спричинити їх взаємодію. З іншого боку, додавання кави не мало істотного впливу на активність інших вивчених CYP, а саме CYP1A2, CYP2D6 і CYP3A4. З досліджених кава-лактонів метистин, дигідрометистин і дезметоксіянгонін (рис.3.10.) виявилися найбільш потужними інгібіторами CYP, причому всі три впливають на CYP3A4. З іншого боку, CYP1A2 відповідає за метаболічну активацію потужних канцерогенних токсинів навколишнього середовища, таких як афлатоксини. Таким чином, пригнічення CYP1A2 споживанням кави може бути корисним для здоров'я, оскільки споживання кави-кави може таким чином забезпечувати захисний ефект від канцерогенів навколишнього середовища [51].

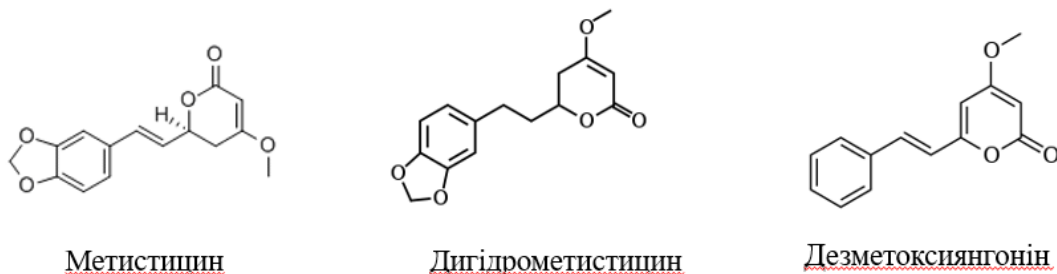
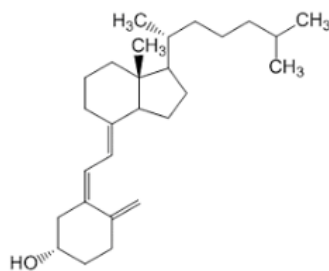


Рис. 3.10. Компоненти кави-кави, що інгібують цитохром P450

У базі даних натуральних лікарських засобів вітамін D зазначений як такий, що потенційно помірно вступає у взаємодію з доказовим рівнем. Вітамін D індукує фермент CYP3A4 і збільшує кліренс препаратів, що метаболізуються цим шляхом. Продукти, що містять вітамін D – печінка тріски, скумбрія, риба, жир, жирний оселедець, червона риба, червона ікра, курячий жовток [52].



Холекальциферол

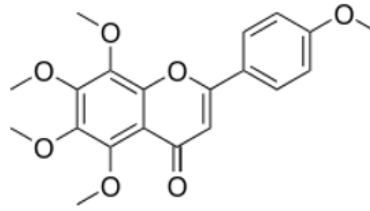
Нілутамід можна приймати з їжею або молоком або без них. Алкоголь може спричинити почервоніння обличчя, запаморочення та гіпотензію приблизно у 5% пацієнтів при вживанні під час лікування нілутамамідом [22].

### **3.3. Вплив компонентів харчових продуктів на протипухлинну активність**

Мандарини та шкірка інших цитрусових містять хімічну речовину під назвою танжеретин, яка, як було показано, знижує ефективність тамоксифену. Однак у м'якоті фрукта міститься набагато менше танжеретину, ніж у шкірці, тому вживання мандаринів та інших подібних цитрусових в помірній кількості цілком допустиме. Однак варто бути обережнішими з кількістю споживаного мармеладу, оскільки він, як правило, містить шкірку [53].

Танжеретин – це поліметоксильований флавоон, який широко міститься в цитрусових і продемонстрував потужну протиракову активність у різних типах ракових клітин. Танжеретин виявляє цитотоксичність щодо різних ракових клітин, зупиняє клітинний цикл, індукує апоптоз, інгібує ангиогенез та метастазування. Він також видаляє радикал дифенілпікрингідрозил (ДФПГ), гідроксильні радикали, перекису водню, супероксидні аніонні радикали шляхом модуляції різних антиоксидантних ферментів. Крім того, одночасне лікування танжеретином підвищувало чутливість препаратів у яєчниках [54].

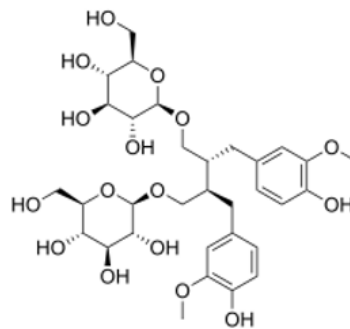




Танжеретин

Рис.3.11.Компоненти мандарину, що мають протипухлинну активність

Льон має протипухлинну активність. Дослідження показують, що льон збільшує індекс апоптозу пухлини, знижує експресію рецептора 2 епідермального фактору росту (HER2) і зменшує проліферацію пухлинних клітин у пацієнтів з раком молочної залози, в той час як дослідження біомаркерів передбачає, що льон має антиангіогенну активність у тканині молочної залози. Ці дослідження біомаркерів показують, що споживання лляного насіння в дозі 25 г на день, що містить 50 мг секоізоларицирезінолу диглікозид, може сприяти загальному протипухлинному ефекту [55].



Секоізоларицирезінолу диглікозид

Рис.3.12.Компоненти льону, що мають протипухлинну активність

Геністеїн (4'5,7-тригідроксіізофлавоон) зустрічається як глікозид (геністин) у рослинах сімейства Leguminosae, до якого входить соя (рис. 3.10.). Суттєва кореляція між рівнем геністеїну в сироватці/плазмі крові та частотою виникнення раку в азіатській, європейській та американській популяціях

свідчить про те, що геністеїн може зменшити ризик утворення пухлин. Геністеїн інгібує протеїн-тирозинкіназу, яка бере участь у фосфорилуванні залишків тирозилу мембранно-зв'язаних рецепторів, що призводить до передачі сигналу, а також інгібує топоізомеразу II, яка бере участь у реплікації, транскрипції та відновленні ДНК. Геністеїн може призупинити ріст і проліферацію клітин, клітинний цикл на G2/M, інвазія та ангиогенез. Крім того, геністеїн може змінювати експресію гангліозидів та інших вуглеводних антигенів, щоб полегшити їх імунне розпізнавання. Геністеїн посилює дію такого препарату, як тамоксифен, також він може збільшити ефективність опромінення при раку грудей і передміхурової залози [56].

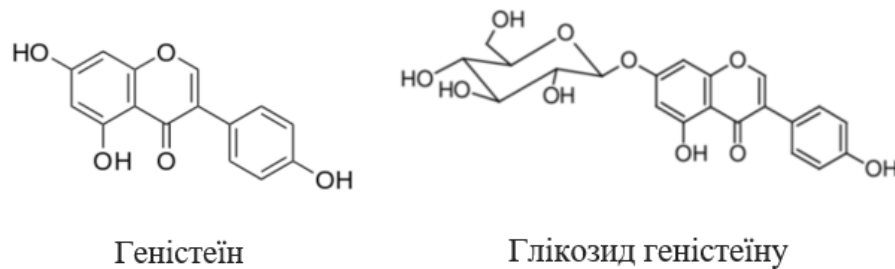


Рис.3.10. Компоненти сої, що мають протипухлинну активність

### 3.4. Рекомендації з харчування для пацієнтів, які приймають пероральні гормональні хіміотерапевтичні препарати.

Загальні рекомендації щодо харчування:

1. Споживати збалансовану їжу, яка включає багато фруктів, овочів і цільнозернових продуктів. Ці продукти багаті поживними речовинами, які можуть підтримувати організм під час лікування.
2. Підтримувати водний баланс, вживаючи багато рідини. Це допоможе запобігти зневодненню, яке може бути поширеним побічним ефектом хіміотерапії.
3. Їсти невеликими порціями протягом дня. Даний прийом їжі допоможе зменшити нудоту та блювоту.

4. Необхідно обирати легкозасвоювані продукти, що є особливо важливим, якщо яскраво виражені такі побічні ефекти як діарея або виразки в роті.

Продукти, які можуть бути корисними: фрукти (яблучне пюре, банани, дині, персики, груші), овочі (варені морква, зелена квасоля, горох, картопля, солодка картопля), цільнозернові продукти (бурий рис, вівсянка, цільнозерновий хліб), джерела білка (печена курка або риба, яйця, тофу), молочні продукти (йогурт, сир) [26].

Окремі рекомендації щодо споживання певних продуктів харчування:

1. Необхідно проконсультуватися з лікарем щодо можливої взаємодії між їжею та призначеними препаратами та дотримуватися рекомендацій виробника щодо прийому ліків. Особливо важливо, врахувати прийом інших лікарських засобів, наявність хронічних захворювань або є намір суттєво змінити свій раціон харчування [26, 27].
2. Доцільним є обмеження або уникнення споживання грейпфрутів та помело, оскільки вони можуть інгібувати метаболізм певних препаратів, таких як тамоксифен, через пригнічення CYP3A4.
3. Обмежити вживання деяких прянощів та харчових добавок, таких як часник, перець чорний, імбір, кориця, мускатний горіх, оскільки вони можуть інгібувати ферменти цитохрому і впливати на метаболізм хіміотерапевтичних препаратів.
4. Уникати вживання мандаринів та інших цитрусових з високим вмістом танжеретину, після цього він може знизити ефективність тамоксифену.
5. Можна вживати окремі препарати (мітотан, мегестрол) разом з продуктами з високим вмістом жирів (молоко, жирне м'ясо, риба, олія) під час прийому, що призведе до підвищення їх біодоступності, але лише після консультації з лікарем.
6. Можливе збагачення раціону продуктів з протипухлинною активністю, такими як соя (містить геністеїн), льон (секоізолярицірезінол диглікозид) за рекомендаціями лікаря.

7. Не рекомендовано вживати алкоголь під час проведення гормональної хіміотерапії через можливе посилення побічних реакцій.

### Висновки до розділу 3

1. Пероральні форми хіміотерапевтичних препаратів широко застосовуються для лікування онкологічних захворювань внаслідок зручності у використанні, неінвазивності при проведенні, можливості проводити самостійний прийом. Недоліки, пов'язані з взаємодією з іншими препаратами та харчовими продуктами, можуть призводити до зниження ефективності лікування та посилення побічних реакцій.
2. Взаємодія з їжею може суттєво впливати на фармакокінетику пероральних протипухлинних препаратів, змінюючи їх всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення, що призводить до зміни біодоступності та, відповідно, до ефективності та/або токсичності лікування.
3. За характером взаємодії з харчовими продуктами пероральні гормональні хіміотерапевтичні препарати можна поділити на три групи: препарати, для яких не описано вплив їжі на метаболізм (діетилстильбестрол, аміноглютетимід); препарати, метаболізм, яких змінюється під впливом їжі (хлортріанізен, тамоксифен, тореміфен, нілутамід, флутамід); препарати, для яких їжа підвищує рівень біодоступності (мегестрол, мітотан).
4. Для мітотану та мегестролу підвищення рівня препаратів в плазмі крові при одночасному прийомі із жирними продуктами (молоко, шоколад) або у вигляді масляної емульсії, пояснюється підвищенням абсорбції.
5. Сік грейпфрута є потужним інгібітором CYP3A4, CYP2C9 і в меншій мірі CYP2D6, що може збільшити біодоступність деяких препаратів і підвищити ризик їх токсичності. Компоненти часнику, чорного перцю, ягід, женьшеню, розторопші плямистої, зеленого чаю, звіробою, овочів

хрестоцвітих, імбіру, кориці, винограду також можуть інгібувати різні ізоферменти цитохрому P450.

6. Мандарини та інші цитрусові, насіння льону, продукти сої містять речовини, що виявляють протипухлинну активність в тій чи іншій мірі.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та систематизовано інформацію описану у наукових літературних джерелах, що описує класифікацію оральних гормональних хіміотерапевтичних засобів, їх механізми дії та особливості їх метаболізму з утворенням активних/неактивних метаболітів.
2. Вивчено фармацевтичний ринок лікарських засобів України, що містять препарати групи гормональної та антигормональної хіміотерапії.
3. У роботі описано сучасні підходи до фармацевтичного аналізу лікарських препаратів даної групи.
4. Досліджено сучасні літературні джерела, щодо ризиків можливої взаємодії препаратів гормональної хіміотерапії з компонентами продуктів харчування.
5. Сформульовано сучасні рекомендації, що стосуються раціонального вживання продуктів харчування одночасно з оральними хіміотерапевтичними гормональними препаратами.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Singh B. N., Malhotra B. K. Effects of Food on the Clinical Pharmacokinetics of Anticancer Agents. *Clin Pharmacokinet.* 2004. Vol. 43, P. 1127–1156.
2. National cancer institute : official site. URL: <https://www.cancer.gov/> (Date of access: 30.04.2024).
3. Центр громадського здоров'я МОЗ України : офіційний сайт. URL: <https://phc.org.ua/> (дата звернення: 30.04.2024).
4. American Cancer Society : official site. URL: <https://www.cancer.org/> (Date of access: 30.04.2024).
5. Столетов Ю. В., Гейдеріх О. Г. Хіміотерапевтичні препарати. *Фармацевтична енциклопедія.* URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/188/ximioterapevtichni-preparati> (Date of access: 30.04.2024).
6. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548022/> (Date of access: 30.04.2024).
7. ASCO. Knowledge conquers cancer. URL: <https://www.cancer.net/> (Date of access: 30.04.2024).
8. Wikipedia. The Free Encyclopedia. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Progestogen/> (Date of access: 30.04.2024).
9. Conservative treatment in early stage endometrial cancer / G. Trojano et al. *Acta Biomed.* 2019. Vol. 90, Iss. 4. P. 405-410.
10. Kim J. J., Kurita T., Bulun S. E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev.* 2013. Vol. 34, №1. P. 130-162.
11. Fedotcheva T. A., Fedotcheva N. I., Shimanovsky N. L. Progestins as Anticancer Drugs and Chemosensitizers, New Targets and Applications. *Pharmaceutics.* 2021. Vol. 13, Iss. 10. P. 1616.

12. The pharmaceutical data you've been looking for. URL: <https://go.drugbank.com/> (Date of access: 30.04.2024).
13. Cancer research UK. URL: <https://www.cancerresearchuk.org/> (Date of access: 30.04.2024).
14. Explore Chemistry. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Date of access: 30.04.2024).
15. House L., Seminerio M. J., Mirkov S. Metabolism of megestrol acetate in vitro and the role of oxidative metabolites. *Xenobiotica*. 2018. Vol. 48, Iss. 10. P. 973-983.
16. Erin K. Shanle, Wei Xu. Selectively targeting estrogen receptors for cancer treatment. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010. Vol. 62, Iss. 13. P. 1265-1276.
17. Tagnon H. J. Antiestrogens in treatment of breast cancer. *Cancer*. 1977. Vol. 39, Suppl. 6. P. 2959-2964.
18. Hanker A. B. , Sudhan D. R. , Arteaga C. L. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell*. 2020. Vol. 37, Iss. 4. P. 496-513.
19. Wikipedia. The Free Encyclopedia. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Antiandrogen/> (Date of access: 30.04.2024).
20. Antiandrogens. URL: <https://www.drugs.com/drug-class/antiandrogens.html> (Date of access: 30.04.2024).
21. Антиандрогени в гормонотерапії хворих на рак передміхурової залози. *Онкологія*. 2008. Т. 10, № 2. С. 257-263. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/2342/774.pdf> (дата звернення: 30.04.2024).
22. Pharmacokinetics and Metabolism of Nilutamide in the Isolated Rat Lung / P. Camus et al. *The Journal Of Pharmacology and experimental therapeutics*. 1991. Vol. 259, Iss. 3. URL: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=c750098f562704960820fe9b1cf8a3313061240c> (Date of access: 30.04.2024).



23. Find Drugs Conditions. URL: <https://www.drugs.com> (Date of access: 30.04.2024).
24. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
25. British Pharmacopoeia. London, 2004. URL: <https://search.worldcat.org/title/british-pharmacopoeia-2004/oclc/64081984> (Date of access: 30.04.2024).
26. Singh B. N., Malhotra B. K. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents: underlying mechanisms and implications for oral chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2004. Vol. 43, Iss. 15. P. 1127-1156.
27. Oral chemotherapy in advanced breast cancer: expert perspectives on its role in clinical practice / F. Cardoso et al. *Cancer Treatment Communications.* 2016 Vol. 6. P. 1-10. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213089616060011> (Date of access: 30.04.2024).
28. Oral Chemotherapy Food and Drug Interactions: A Comprehensive Review of the Literature / E. M. Segal et al. *Journal of Oncology Practice.* 2014. Vol. 10. P. 255-268. URL: [https://www.researchgate.net/publication/261801600\\_Oral\\_Chemotherapy\\_Food\\_and\\_Drug\\_Interactions\\_A\\_Comprehensive\\_Review\\_of\\_the\\_Literature](https://www.researchgate.net/publication/261801600_Oral_Chemotherapy_Food_and_Drug_Interactions_A_Comprehensive_Review_of_the_Literature) (Date of access: 30.04.2024).
29. Patient perspectives on the barriers associated with medication adherence to oral chemotherapy / B. Muluneh et al. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2018. № 24(2). P. 98-109. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155216679026> (Date of access: 30.04.2024).

30. Altun İ., Sonkaya A. The Most Common Side Effects Experienced by Patients Were Receiving First Cycle of Chemotherapy. *Iran J Public Health*. 2018. №47(8). P. 1218-1219.
31. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents: underlying mechanisms and implications for oral chemotherapy. URL: [https://www.researchgate.net/publication/8158458\\_Effects\\_of\\_food\\_on\\_the\\_clinical\\_pharmacokinetics\\_of\\_antitumor\\_agents\\_underlying\\_mechanisms\\_and\\_implications\\_for\\_oral\\_chemotherapy](https://www.researchgate.net/publication/8158458_Effects_of_food_on_the_clinical_pharmacokinetics_of_antitumor_agents_underlying_mechanisms_and_implications_for_oral_chemotherapy) (Date of access: 30.04.2024).
32. Oral Chemotherapy Food and Drug Interactions: A Comprehensive Review of the Literature / Eve M. Segal et al. *JOP*. 2014. Vol. 10. P. 255-268. URL: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2013.001183?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2013.001183?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) (Date of access: 30.04.2024).
33. Oral chemotherapy: food-drug interactions / S. S. Martinez et al. *Farmacia Hospitalaria*. 2015. №39(4). P. 203-209. URL: [https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v39n4/03original02.pdf\\_\\_](https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v39n4/03original02.pdf__) (Date of access: 30.04.2024).
34. Astier A. Food interactions and oral anticancer therapy. *European Journal of Oncology Pharmacy*. 2012. Vol. 6, Iss. 3-4. P. 19-27. URL: [https://ppme.i2ct.eu/ejop\\_article/food-interactions-and-oral-anticancer-therapy](https://ppme.i2ct.eu/ejop_article/food-interactions-and-oral-anticancer-therapy) (Date of access: 23.04.2024).
35. Novel nanocrystal formulation of megestrol acetate has improved bioavailability compared with the conventional micronized formulation in the fasting state / K. Jang et al. *Drug Des Devel Ther*. 2014. №8 P. 851-858.
36. The Challenging Pharmacokinetics of Mitotane: An Old Drug in Need of New Packaging / M.S. Haider et al. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2021. Vol. 46, Iss. 5. P. 575-593.

37. McDonnell A.M., Dang C. H. Basic review of the cytochrome p450 system. *J Adv Pract Oncol*. 2013. Vol. 4, Iss. 4. P. 263-268.
38. Manikandan P., Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets*. 2018. № 19(1). P. 38-54.
39. Bailey D. G., Dresser G., Arnold J. M. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*. 2013. № 185(4). P. 309-316.
40. Girenavar G. K., Jayaprakasha B. S., Patil A. Potent Inhibition of Human Cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9 Isoenzymes by Grapefruit Juice and Its Furocoumarins. *Journal of Food Science*. 2007. Vol. 72, Iss. 8. P. 417-421. URL: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-3841.2007.00483.x> (Date of access: 23.04.2024).
41. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine / K. William et al. *Life Sciences*. 1998. Vol. 62, Iss. 10. P.135-142. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320598000137?via%3Dihub> (Date of access: 23.04.2024).
42. Рослинно-медикаментозні взаємодії в клінічній практиці / Б. Б. Бодревич та ін. *Раціональна фармакотерапія*. 2017. №1(42). С. 5-12. URL: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2017/1%2842%29/pages-5-12/roslinno-medikamentozni-vzaiemodiyi-v-klinichniy-praktici> (дата звернення: 23.03.2024).
43. Wanwimolruk S., Phopin K., Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions. *EXCLI Journal*. 2014. Vol. 13. P. 869-896.
44. Effects of Garlic on Cytochromes P450 2C9- and 3A4-Mediated Drug Metabolism in Human Hepatocytes / B. E. Ho et al. *Sci Pharm*. 2010. Vol. 78, Iss. 3. P. 473-481.

45. Dreiseitel A., Schreier P., Oehme A. Anthocyanins and their metabolites are weak inhibitors of cytochrome P450 3A4. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.200800043> (Date of access: 23.04.2024).
46. Wanwimolruk S., Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *EXCLI J.* 2014. Vol. 13. P. 347-391.
47. Morten A. Kall, Ole Vang, Jorgen Clausen. Effects of dietary broccoli on human *in vivo* drug metabolizing enzymes: evaluation of caffeine, oestrone and chlorzoxazone metabolism. *Carcinogenesis.* 1996. Vol. 17, Iss. 4. P. 793–799. URL: <https://academic.oup.com/carcin/article/17/4/793/393642?login=false> (Date of access: 23.04.2024).
48. Hakooz N., Hamdan I. Effects of Dietary Broccoli on Human in Vivo Caffeine Metabolism: A Pilot Study on a Grope of Jordanian Volunteers. URL: [https://www.eurekaselect.com/article/3450\\_\\_](https://www.eurekaselect.com/article/3450__) (Date of access: 23.04.2024).
49. The Licorice Root Derived Isoflavan Glabridin Inhibits the Activities of Human Cytochrome P450S 3A4, 2B6, and 2C9 / U. M. Kent et al. *Drug Metabolism and Disposition.* 2002. Vol. 30(6). P. 709-715. URL: [https://dmd.aspetjournals.org/content/30/6/709.short\\_\\_](https://dmd.aspetjournals.org/content/30/6/709.short__) (Date of access: 23.04.2024).
50. Cytochrome P450 inhibition by three licorice species and fourteen licorice constituents / G. Li et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2017. Vol. 109, P. 182-190. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098717304335> (Date of access: 23.04.2024).
51. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine / W. K. Chan et al. *Life Sci.* 1998. Vol. 62, Iss. 10. P. 135-142.

52. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes / B. J. Gurley et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2005. Vol. 77, Iss.5. P. 415-426.
53. Schwartz J.B. Effects of Vitamin D Supplementation in Atorvastatin-Treated Patients: A New Drug Interaction With an Unexpected Consequence. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2009. Vol. 85, Iss. 2. P. 198–203. DOI: 10.1038/clpt.2008.165\_(Date of access: 23.04.2024).
54. Therapeutic Implications of a Polymethoxylated Flavone, Tangeretin, in the Management of Cancer via Modulation of Different Molecular Pathways / Arafa EA et al. *Pharmacol Pharm Sci.* 2021.
55. Raza W., Luqman S., Meena A., Prospects of tangeretin as a modulator of cancer targets/pathways. *Pharmacological Research.* 2020. Vol. 161. P. 1043-6618. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820315103?via%3Dihub>\_(Date of access: 23.04.2024).
56. Flax and Breast Cancer: A Systematic Review / G. Flower et al. *Integrative Cancer Therapies.* 2014. Vol. 13, Iss. 3. P. 181-192. DOI: 10.1177/1534735413502076 (Date of access: 23.04.2024).
57. Anticancer Therapeutic Potential of Soy Isoflavone, Genistein / M. H. Ravindranath et al. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2004. Vol. 546. P. 121-165.