

4. Peer-to-Peer Indoor Navigation Using Smartphones / Z. Yin, C. Wu, Z. Yang [et al.] // IEEE Journal on Selected Areas in Communications. – 2017. – Vol. 35 (5). – P. 1141–1153.
5. Кучеренко, М. С. Основные аспекты в проектировании плоскостных наглядных пособий (плакатов) // Дизайн и архитектура : синтез теории и практики. – 2018. – С. 184–187.
6. Soares, M., Rebelo, F. Ergonomics in Design. – Boca Raton : CRC Press, 2017. – 532 p.
7. Van Opijnen, M., Santos, C. On the concept of relevance in legal information retrieval // Artificial Intelligence and Law. – 2017. – Vol. 25, N. 1. – P. 65–87.
8. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь : Методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (2-е изд. с доп. и уточ.). – М., 2019.

Сведения об авторах

Курмангулов А. А. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ИИПР, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Жеребцова Т. А. — научный сотрудник ГАУ ДПО «Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина», ассистент кафедры гигиены и экологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес для переписки: 79091810202@yandex.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕТРОЗОЛА В МЕДИЦИНЕ И СПОРТЕ

УДК 796.015.6:615.277.3

Л. П. Ларионов, Е. Ф. Гайсина, К. Р. Сабирова

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

В статье представлен обзор литературы, посвященной нестероидному ингибитору ароматазы – летрозолу. Описано использование данного препарата при лечении злокачественных опухолей, а именно рака молочной железы. Объясняются причины применения летрозолола спортсменами в качестве допинга.

Ключевые слова: летрозол, ингибиторы ароматазы, рак молочной железы, допинг

EFFICACY OF LETROZOLE IN MEDICINE AND SPORTS

L. P. Larionov, E. F. Gaisina, K. R. Sabirova

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

The article presents a review of the literature on the nonsteroidal aromatase inhibitor – letrozole. The use of this drug in the treatment of malignant tumors, namely breast cancer, is described. The reasons for the use of letrozole by athletes as doping are explained.

Keywords: letrozole, aromatase inhibitors, breast cancer, doping

Введение

Ароматаза представляет собой фермент, который трансформирует андрогены в эстрогены. Она содержится во многих тканях организма человека: в гонадах, головном мозге, жировой ткани, кровеносных сосудах, коже, волосяных фолликулах, костях, эндометрии.

Ингибиторы ароматазы (ИА) – класс лекарственных препаратов (ЛП), которые подавляют активность ароматазы и, следовательно, снижают уровень эстрогенов в организме. Летрозол – нестероидный ИА обратимого типа действия III поколения [4].

Данные ЛП занимают значимое место в клинической практике и лечении онкопатологий. Недавно появившиеся на рынке эффективные высокоселективные ИА III поколения смогли составить конкуренцию тамоксифену – «золотому стандарту» в терапии рака молочной железы (РМЖ). Тамоксифен представляет собой противоопухолевое средство, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов. У пациенток с РМЖ в клетках опухоли данный препарат главным образом проявляет антиэстрогенное действие, препятству-

ет связыванию эстрогенов с эстрогеновыми рецепторами.

РМЖ является ведущей онкопатологией женского населения, составляет 21 % среди злокачественных опухолей у женщин и 11,5 % от всех онкологических заболеваний [3].

Некоторые виды РМЖ стимулируются к росту гормоном эстрогеном. Они известны как опухоли, экспрессирующие рецепторы эстрогена или ER+ рак молочной железы. Данный вариант встречается примерно у 65–70 % женщин.

В лечении гормонозависимых опухолей, чаще всего, используется препарат с активным веществом летрозолом («Фемара»). Пятилетняя выживаемость при лечении препаратом «Фемара» женщин, страдающих РМЖ в постменопаузальном периоде составляет 60 %, также происходит снижение риска появления рецидива на 42 %, отдаленного метастазирования – на 40 %.

Среди нестероидных ИА летрозол приобрел широкую популярность в спорте в качестве допинга. Его активно применяют культуристы, спортсмены различных единоборств. Ингибиторы ароматазы используются атлетами, которые проходят курс андрогенных анаболических

стероидов, чтобы избежать побочных эффектов при их приеме. Средство востребовано в 65 странах, частота встречаемости его приема спортсменами равна 0,11 %. Главным образом летрозол способствует профилактике гинекомастии (доброкачественной пролиферации железистой ткани грудной железы) и препятствует снижению работы половых желез у мужчин с повышенным содержанием эстрогенов в организме. Этот эффект достигается путем блокады синтеза эстрадиола и эстрогена из андрогенов (тестостерона и андростендиона) [2, 6].

Цель

Проанализировать литературные данные об эффективности применения летрозола в медицине и в спорте.

Материалы и методы

Для проведения обзора были использованы открытые статьи 2018–2021 гг., опубликованные на сайтах elibrary.ru и cyberleninka.ru, зарубежные статьи, опубликованные на PubMed.gov.

Результаты и обсуждения

Летрозол – нестероидный ингибитор ароматазы обратимого типа действия. Ароматаза способствует трансформации тестостерона в эстрадиол. Препарат летрозола оказывает антиэстрогенное действие, селективно ингибирует ароматазу путем высокоспецифичного конкурентного связывания с субъединицей этого фермента – гемом (железом) цитохрома P450 [2].

Летрозол блокирует превращение андрогенов в эстрогены в жировой ткани, печени, скелетных мышцах и снижает концентрацию последних в системном кровотоке на 75–95 % без существенного влияния на синтез кортикостероидов в надпочечниках, а также альдостерона и гормонов щитовидной железы.

Имеет высокую селективность к ароматазе и оказывает незначительное влияние на другие системы организма, не нарушает их функционирование [2].

Летрозол обладает противоопухолевым действием, благодаря чему эффективно используется в лечении злокачественных эстрогензависимых опухолей. Является препаратом первой линии терапии РМЖ в постменопаузальный период [3, 5]. Опухоли с высоким содержанием эстрогеновых рецепторов, как правило, высокодифференцированные, с низкой пролиферативной активностью и минимально агрессивным течением, они хорошо отвечают на гормональную терапию и обычно имеют хороший прогноз.

Основные источники эстрогенов в организме женщин до наступления менопаузы – яичники. После наступления менопаузы выработка эстрогенов в яичниках значительно снижается и их уровень в организме сокращается соответственно. Тем не менее небольшое их количество продолжает непрерывно вырабатываться в дру-

гих органах, большая часть – в жировой ткани. Для стимуляции роста опухолевых клеток достаточно минимального количества эстрогенов. Образование эстрогенов происходит за счет работы особого фермента (белка) – ароматазы. Таким образом, при прекращении образования эстрогенов в яичниках подавление активности ароматазы приводит к прекращению их образования в организме.

Ингибиторы ароматазы не влияют на процессы образования эстрогенов в яичниках. По этой причине их применение как монотерапии у пациенток, не достигших менопаузы не является эффективным [3]. Возможно использование летрозола в комбинации с другими препаратами при лечении пациенток, не достигших менопаузы. После периода наблюдения, составившего в среднем 4 года (51 мес.), у женщин в постменопаузальный период с гормоночувствительным РМЖ, принимавших летрозол, отмечали 18 % снижения риска рецидива опухоли и 19 % образования отдаленных метастазов. Использование ингибиторов ароматазы в лечении злокачественных опухолей позволило снизить частоту тромбоэмболических осложнений и рака эндометрия. При этом увеличилась вероятность развития остеопороза и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [5]. Также летрозол может использоваться при лечении рецидивирующего эстрогенположительного РМЖ.

Среди нестероидных ингибиторов ароматазы летрозол приобрел широкую популярность в спорте. Он активно применяется в качестве допинга. Чаще всего используется спортсменами-бодибилдерами, тяжелоатлетами, единоборцами. Летрозол является допинговым веществом, запрещенным к приему как в соревновательный период, так и во внесоревновательный. В большинстве случаев прием ингибиторов ароматазы в спорте применяется как дополнение во время курса анаболично-андрогенных стероидов, чтобы добиться снижения концентрации эстрогена, для увеличения количества гормона тестостерона в организме. Увеличение количества тестостерона в организме прямо пропорционально росту мышечной массы. Мышцы тела реагируют на количество тестостерона в организме, гормон, в свою очередь, запускает процесс связывания мышечных клеток, он способствует формированию мышечной ткани и регулирует синтез белка. Увеличение синтеза белка приводит к увеличению синтеза мышц [4].

Чаще всего стероиды употребляют спортсмены, нуждающиеся в большой мышечной массе, а также молодые люди, занимающиеся фитнесом и желающие выглядеть эффектно, привлечь внимание противоположного пола.

Профессиональные спортсмены употребляют летрозол, так как ингибиторы ароматазы оказывают влияние на метаболизм эндогенных и экзогенных анаболических стероидных гормонов в ор-

ганизме [1]. Однако при этом они не задумываются о негативных последствиях приема данных лекарственных препаратов на организм и относятся к их приему без необходимой осторожности.

Решение о приеме ингибиторов ароматазы следует принимать после лабораторной проверки уровня половых гормонов. При избыточном накоплении тестостерона в организме происходит процесс ароматизации, в результате которого гормон превращается в эстроген под действием фермента ароматазы. Известно, что повышенное количество эстрогена оказывает отрицательное влияние на сперматогенез, приводит к развитию гинекомастии [1, 2].

Действие ингибиторов ароматазы основано на подавлении действия ароматазы, что препятствует избыточному превращению тестостерона (мужского полового гормона) в эстрадиол (женский половой гормон).

Андрогенные анаболические стероиды являются лекарственными средствами, имитирующими деятельность тестостерона в организме. Они воздействуют на систему гипофиз–гонады, происходит снижение выработки двух гормонов семенных желез (яичек) – фоллитропина и лютеинизирующего гормона, которые наиболее активно участвуют в выработке спермы. Снижается половая активность мужчины, качество спермы. Применяя ингибиторы ароматазы, можно снижать концентрацию эстрогена в организме, улучшая качество спермы, а также в целях профилактики гинекомастии [1, 2].

Спортсменам, страдающим проявлениями побочных эффектов приема анаболических стероидных препаратов, рекомендовано принимать в сутки порядка 1–3 мг летрозолола в лечебных целях. Проводимые исследования доказали высокую эффективность данного пре-

парата. При приеме высоких терапевтических доз концентрация эстрогена понижается до 97 %. Употребление рекомендованной терапевтической дозы позволяет снизить эстроген до 79 %. Ежедневное применение даже минимальной терапевтической дозы (100 мкг) позволяет значительно снизить эффект от воздействия фермента ароматазы [6].

Однако нормальный уровень женских половых гормонов важен для общего здоровья мужчины. Эстрогены регулируют процессы деления клеток и обновления тканей в организме, напрямую влияют на либидо, эректильную функцию и плодовитость [2].

Приемы повышенных доз летрозолола могут привести к тотальному снижению эстрогена и проявлению следующих побочных эффектов: замедление мышечного роста, боли в суставах, снижение прочности костей, повышение уровня холестерина, падение либидо, депрессия, ухудшение общего состояния. Поэтому рекомендуется придерживаться назначенной терапевтической дозы, которая может корректироваться для каждого спортсмена индивидуально.

Выводы

Летрозолол является эффективным средством при борьбе с раком молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде, но при этом неэффективен при лечении пациенток, не достигших менопаузы.

Прием летрозолола позволяет предотвратить прогрессирование негативных симптомов гиперэстрогении – гинекомастии и нарушения сперматогенеза у мужчин, принимающих андрогенные анаболические стероидные препараты в качестве допинга.

Список литературы

1. Лихоносов, Н. П., Бабенко, А. Ю. Распространенность использования андрогенных анаболических стероидов, их влияние на систему гипофиз–гонады у мужчин и возможности репродуктивной реабилитации // Проблемы эндокринологии. – 2019. – № 2. – С. 124–133.
2. Павлова, З. Ш., Камалов, А. А., Голодников, И.И. Гиперэстрогения у мужчин – надуманная проблема или объективная реальность? Эффективны и безопасны ли ингибиторы ароматазы // Эндокринология : новости, мнения, обучение. – 2020. – Т.9, № 4. – С. 47–58.
3. Гормонотерапия в лечении метастатического рака молочной железы (обзор литературы) / М. С. Рамазановна, А. В. Голякова, М. Ю. Попов, С. А. Кисличко // Вятский медицинский вестник. – 2018. – № 4. – С. 54–59.
4. Семиглазов, В. Ф., Аполлонова, В. С. Оправданно ли продление адъювантной гормонотерапии рака молочной железы // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 74–79.
5. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы / С. А. Тюлядин, Л. Г. Жукова, И. А. Королева, А. А. Пароконная, Т. Ю. Семиглазова, М. Б. Стенина [и соавт.] // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #352. – 2021. – Том 11. – С. 119–157.
6. Weber, C., Kamber, M. Seizures of doping substances at the Swiss Border – a descriptive investigation // Forensic Science International. – 2015. – Vol. 257. – P. 359–368.

Сведения об авторах

Ларионов Л. П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
 Гайсина Е. Ф. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
 Сабирова К. Р.