

Л. М. Берштейн, М. Л. Гершанович, В. Б. Гамаюнова, Е. В. Цырлина, Г. П. Лоскутова,
Н. Н. Блинов, С. Я. Максимов

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ НА УРОВЕНЬ ЭСТРОГЕНОВ В КРОВИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

НИИ онкологии им. акад. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

Исследовано влияние ингибитора ароматазы имидазольного ряда "Фемара" (по 0,25 мг/день в течение 2 дней внутрь) на содержание эстрадиола в крови у 16 женщин в постменопаузе. Среднее снижение концентрации эстрадиола составило 49,8% и было выражено в большей степени у пробандов с индексом Кетле > 30 или с содержанием жира в теле свыше 40 кг, чем у женщин с меньшей величиной этих параметров. Концентрация гонадотропинов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) в крови при приеме препарата "Фемара" существенно не изменялась. Обсуждаются возможные механизмы эндокринных изменений и факторы, определяющие чувствительность к ингибиторам ароматазы *in vivo* в менопаузе.

*Effect of Femar, an imidasole inhibitor of aromatase, in a daily dose of 0.25 mg orally for 2 days, on blood estradiol is assessed in 16 menopausal women. The mean decrease of estradiol was 49.8%; this decrease was more pronounced in probands with Kettle's index of >30 or more than 40 kg of fat in the body in comparison with women with lower values. Gonadotropin (FSH and LH) concentrations in the blood were not much changed by femar. Possible mechanisms of endocrine changes and factors determining the sensitivity to aromatase inhibitors *in vivo* during the menopause are discussed.*

Как известно, существуют 2 основных источника продукции эстрогенов: гонадный и внегонадный, реализуемых в жировой, мышечной и ряде других тканей [3]. Лекарственная блокада биосинтеза эстрогенов достигается путем использования так называемых ингибиторов ароматазы (эстрогенсинтазы), т. е. фермента, обеспечивающего ключевую реакцию превращения андрогенных предшественников в эстрогены. Считается, что при сохраненном менструальном цикле ароматаза яйчников быстро становится резистентной к влиянию ингибиторов ароматазы, а в постменопаузе их эффект объясняется преимущественной блокадой экстрагонадного образования эстрогенов [6]. В последние годы появились новые и более специфичные ингибиторы ароматазы, не вызывающие каких-либо заметных изменений в состоянии эндокринной системы, за исключением ослабления продукции эстрогенов и соответственно снижения их концентрации в крови [5]. Тем не менее факторы, способные модифицировать чувствительность к ингибиторам ароматазы *in vivo*, изучены недостаточно.

В настоящей работе исследовали краткосрочное влияние ингибитора ароматазы нового поколения "Фемара" (зарегистрированного в России и включенного в Государственный реестр лекарственных средств РФ) на динамику уровня эстрадиола и гонадотропинов в крови у женщин в период менопаузы и постменопаузы, имевших различную массу тела.

Материалы и методы

Всего обследовано 16 женщин в возрасте от 48 до 73 лет, не имевших каких-либо жалоб на состояние здоровья, явного сахарного диабета или болезней печени и не менее, чем за 1 год до обследования, подвергавшихся экстирпации матки с придатками по поводу рака эндометрия. У всех без исключения обследованных менопауза наступила за 1—23 года до оперативного вмешательства. Исследование проводили утром натощак после

10—12 ч ночного голодания. Всем обследуемым выполняли антропометрические измерения, включавшие в себя взвешивание, измерение роста, расчет избытка массы (по Брока или Кетле) и оценку состава тела методом биоэлектрического импеданса [2]. Кровь для исследования гормонов брали из локтевой вены, отстаивали после свертывания в течение 30—40 мин при комнатной температуре, центрифугировали и сыворотку (разлитую по аликвотам) сохраняли до определения при -20°C . Ингибитор ароматазы "Фемара"[®] ("Сибя-Гейги"), относящийся к нестероидным соединениям имидазольного ряда, назначали больным в течение 2 последовательных дней по 0,25 мг 1 раз в день (как правило, перед обедом) внутрь. Повторное взятие крови для исследования осуществляли натощак утром следующего после последнего приема препарата дня. Таким образом, суммарная доза препарата составляла 0,5 мг, а интервал между двумя взятиями крови был равен 48 ч. В полученной вышеописанным образом сыворотке крови радиоиммунологическим методом определяли уровень эстрадиола (наборы фирмы "Белорис", Беларусь), а у 9 из 16 обследованных — также фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов (наборы "Орион-Фармос", Финляндия). Статистическую обработку результатов проводили компьютеризированными методами параметрической статистики с использованием критериев *t* и *p* Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены средние результаты исследования у всей группы в целом и у женщин в возрасте моложе и старше 60 лет. Очевидно, что прием препарата "Фемара" в течение 2 последовательных дней в суммарной дозе 0,5 мг приводит в среднем к 50% подавлению концентрации эстрадиола в крови женщин, в постменопаузальном периоде соответствует данным, имеющимся в литературе [4]. Нам не удалось обнаружить различий в

Влияние ингибитора ароматазы на изучавшиеся параметры

Группа обследованных	Уровень эстрадиола, пМ/л		% изменений	Уровень ЛГ, мМЕ/мл		Уровень ФСГ, мМЕ/мл	
	а	б		а	б	а	б
Все обследованные	189,2 ± 40,7 (16)	76,8 ± 15,9	49,8 ± 7,5	29,6 ± 3,1 (9)	30,0 ± 3,1	76,2 ± 15,9 (9)	78,0 ± 18,7
Лица в возрасте до 60 лет (53,5 ± 2,1 года)	191,1 ± 66,0 (6)	80,8 ± 30,2	57,4 ± 8,6	28,3 ± 4,6 (2)	28,0 ± 2,2	37,7 ± 4,8 (2)	69,5 ± 0,2
Лица в возрасте старше 60 лет (67,2 ± 1,2 года)	187,9 ± 54,4 (10)	74,3 ± 19,3	45,3 ± 10,9	29,9 ± 3,9 (7)	30,6 ± 4,9	87,2 ± 18,5 (7)	80,4 ± 24,4

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках — число наблюдений. а — до приема ингибитора, б — после приема ингибитора.

эстрогенсупрессивном эффекте препарата у пробандов старше и моложе 60 лет. У женщин в возрасте до 60 лет уровень ФСГ в крови был ниже ($p < 0,05$), чем у более пожилых лиц; у первых также отмечался существенный прирост концентрации ФСГ ($p < 0,02$) после кратковременного приема препарата "Фемара", чего не было у старших женщин.

У пациенток, имевших избыточную массу тела, определявшуюся по индексу Кетле и по содержанию жира в теле, исходный (до приема препарата "Фемара") уровень эстрадиола в крови, как и можно было ожидать [6], демонстрировал тенденцию к более высоким значениям. С другой стороны, степень снижения концентрации эстрогенов в крови после приема препарата у женщин с большей массой (и особенно при большем содержании жира в теле) была достоверно более высокой, чем в группе сравнения. Исходный уровень ФСГ был значимо повышен у женщин с индексом Кетле < 30 ($p < 0,02$), но фактически не изменялся на фоне приема ингибитора ароматазы (табл. 2).

Таким образом, в настоящей работе впервые установлено, что чувствительность к ингибитору ароматазы при его кратковременном приеме, оцениваемая по способности снижать концентрацию эстрадиола в крови у женщин постменопаузального возраста, значительно более высока в том случае, если у обследуемых имеется избыточная масса тела или повышено содержание жира в теле. Последнее обстоятельство имеет особое значение в связи с ролью, отводимой жировой ткани в

экстрагонадном образовании эстрогенов и в возрастных изменениях этого процесса [3, 7]. Тот факт, что пробанды ранее были подвергнуты экстирпации матки, необходимо принимать во внимание, имея в виду прежде всего следующее: к моменту операции все женщины уже находились в постменопаузе. С другой стороны, очевидно, что в данной ситуации речь может идти только о внегонадной продукции эстрогенов и соответственно о воздействии только на этот процесс. Доза препарата, как отмечалось, была во всех случаях одинаковой и, следовательно, лица с избытком массы получали (если бы это и играло какую-либо роль) даже меньшую дозу лекарственного средства в пересчете на 1 кг массы.

Заслуживающие упоминания данные были получены в отношении исходного уровня и динамики гонадотропинов в крови. Уже ранее мы, как и некоторые другие исследователи [1], обращали внимание на реципрокные взаимоотношения, существующие между уровнем гонадотропинов (в частности, ФСГ) в менопаузе и массой тела. Подтвердив в настоящей работе эти данные, мы не смогли выявить какой-либо динамики гонадотропинов на фоне приема препарата "Фемара" у всей группы обследованных (см. табл. 1). Лишь у женщин в возрасте до 60 лет с относительно недавно установившейся менопаузой наблюдалось достоверное повышение концентрации ФСГ в крови после кратковременного приема данного ингибитора ароматазы (см. табл. 1), однако эта группа была невелика (2 человека). Более того, даже че-

Таблица 2

Зависимость эффекта ингибитора ароматазы от антропометрических параметров

Параметр	Уровень эстрадиола, пМ/л		% изменений	Уровень ЛГ, мМЕ, мл		Уровень ФСГ, мМЕ/мл	
	а	б		а	б	а	б
Индекс Кетле < 30	130,2 ± 46,9 (6)	80,0 ± 26,9	31,6 ± 14,8	33,6 ± 14,8 (3)	31,1 ± 6,8	131,0 ± 20,6 (3)	121,0 ± 50,0
Индекс Кетле > 30	224,6 ± 57,5 (10)	74,8 ± 20,9	60,8 ± 6,4	27,6 ± 3,5 (6)	29,5 ± 5,0	48,8 ± 8,4 (6)	56,4 ± 7,7
СЖТ < 40 кг	144,6 ± 40,2 (12)	78,4 ± 20,1	41,4 ± 8,6	30,6 ± 3,8 (7)	29,6 ± 4,2	82,4 ± 19,6 (7)	86,2 ± 23,3
СЖТ > 40 кг	323,0 ± 85,6 (4)	71,8 ± 24,8	75,2 ± 5,8	25,9 ± 4,1 (2)	31,5 ± 11,8	54,3 ± 19,7 (2)	49,1 ± 8,1

Примечание. СЖТ — содержание жира в теле. Индекс Кетле = масса (кг)/рост (м)².

рез 28 дней от начала приема ингибитор ароматазы того же типа, вызывая 70—90% подавление исходного уровня эстрогемии, не влиял каким-либо образом на концентрации гонадотропинов в крови [4]. В совокупности с полученными данными может быть дано 2 объяснения: 1) изменение продукции гонадотропинов при приеме ингибитора ароматазы запаздывает по времени по отношению к снижению содержания эстрогенов в крови (хотя срок в 28 дней представляется вполне достаточным для подобного изменения); 2) экстрагонадная продукция эстрогенов в менопаузе и чувствительность этого процесса к краткосрочному эффекту ингибитора ароматазы зависят от массы тела (содержания жира в теле), но в отличие от эстрогенов, продуцируемых интрагонадно, не оказывают регуляторного влияния на секрецию гонадотропинов. При продолжении исследований представляет интерес оценить зависимость чувствительности к ингибиторам ароматазы *in vivo* от массы тела пробандов при более длительном приеме препаратов данной группы.

Выводы

1. Прием ингибитора ароматазы имидазольного ряда "Фемара" (по 0,25 мг в день в течение 2 дней)

вызывает у женщин в постменопаузе в среднем 50% снижение уровня эстрогенов в крови.

2. Эстрогенсупрессивный эффект двухдневного приема данного ингибитора ароматазы тем выше, чем выше масса тела (содержание жира в теле) обследованных женщин.

3. Концентрация гонадотропинов в крови при приеме ингибитора ароматазы существенно не изменяется, что может быть связано с различиями в темпе изменения секреции эстрогенов и продукции гонадотропинов или с разным влиянием гонадных и экстрагонадных эстрогенов на последний процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. М. Онкоэндокринология курения. — СПб., 1995.
2. Берштейн Л. М. // Вестн. Рос. АМН. — 1997. — № 8.
3. Берштейн Л. М., Цылина Е. В., Самойлова Е. Б., Коваленко И. Г. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 4. — С. 19—21.
4. Iveson T. J., Smith I. E., Ahern J. et al. // Cancer Res. — 1993. — Vol. 53. — P. 266—270.
5. Miller W. R. // Endocr. Relat. Cancer. — 1996. — Vol. 3. — P. 65—79.
6. Santen R. J., Demers L. M., Adlercreutz H. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 99—106.
7. Simpson E. R., Bulun S. E., Nichols J. E., Zhao Y. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 150, Suppl. — P. S51—S58.
8. Vermeulen A., Verdonck L. // J. Steroid. Biochem. — 1979. — Vol. 11. — P. 899—907.

Поступила 26.06.97

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© А. БАЛЕН, 1998

УДК 618.177-08

А. Бален

НОВЫЕ КОНЦЕПЦИИ В ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ¹

Отделение акушерства и гинекологии Главной клиники Лидса (Великобритания)

При бесплодии, вызванном ановуляцией, основными принципами лечения являются либо устранение, либо преодоление причины отсутствия овуляции. Например, при гипогонадотропном гипогонадизме применяют повторяющиеся инъекции экзогенного ГнРГ, а при поликистозе яичников (ПКЯ) вводят экзогенные гонадотропины. Цель этих воздействий — вызвать овуляцию одного фолликула и таким образом восстановить нормальную вероятность достижения беременности одним плодом.

При контролируемой гиперстимуляции яичников (КГЯ), иначе называемой индукцией супер-овуляции, ставится задача не просто восстановить естественную овуляцию, а вызвать развитие нескольких фолликулов с целью повышения вероятности зачатия. В результате КГЯ повышается риск развития множественной беременности и синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ).

Основной целью любой программы лечения бесплодия является по возможности быстрое достижение нормальной беременности с помощью эффективных и безопасных методов. Применяемые в настоящее время схемы индукции овуляции и суперовуляции весьма длительны и вызывают у пациентов стресс, поэтому, чтобы упростить лечение, предпринимается попытки оптимизации этих схем.

Принципы лечения ановуляторного бесплодия заключаются в следующем: 1) необходимо устранить любые факторы, способные вызвать ановуляцию (например, недостаток массы у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом); 2) перед началом лечения необходимо улучшить общее состояние здоровья пациентки (например, при ожирении женщин с ПКЯ); 3) необходимо индуцировать регулярную овуляцию одного фолликула.

Основная группа больных — это женщины с ПКЯ, не чувствительные к лечению кломифенцитратом, которым необходима стимуляция яичников гонадотропинами. Мы провели лечение гонадотропинами 103 женщин с ПКЯ, нечувствительных к лечению кломифенцитратом [2]. Через

¹ Перепечатано с разрешения фирмы "Organon" из журнала "Orgyn". — 1997. — № 1. — С. 46—49.