

© А. С. Молотков,
М. И. Ярмолинская

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

УДК: 618.145-007.415-085

■ В литературе в течение последних лет появляются единичные сообщения о применении ингибиторов ароматазы для лечения эндометриоза. Однако не существует единого мнения относительно эффективности и безопасности назначения ингибиторов ароматазы у пациенток репродуктивного возраста, а также пери- и постменопаузальных периодов. В статье описывается роль ингибиторов ароматазы в современной медицине, представлены классификация и механизм действия данной группы препаратов, рассматриваются важнейшие звенья патогенеза генитального эндометриоза, обоснование и опыт применения ингибиторов ароматазы для его лечения.

■ **Ключевые слова:** ароматаза; ингибиторы ароматазы; летрозол; анастрозол; эндометриоз.

История открытия.

Применение в клинической практике

Впервые идея о возможности гормональной терапии опухолей молочной железы была высказана в XIX веке. В 1896 году врач-хирург G. Beatson удалил яичники пациентке, страдающей раком молочной железы, и наблюдал улучшение ее самочувствия в послеоперационном периоде, таким образом показав, что овариэктомия может обладать лечебным эффектом для больных раком молочной железы. Значительно позже была определена патогенетическая роль эстрогенов в возникновении рака молочной железы.

В дальнейшем, стратегия гормональной терапии эстроген-зависимых заболеваний (таких, например, как рак молочной железы) строилась на попытках лишить опухолевые клетки стимулирующего влияния эстрогенов, что могло быть достигнуто или снижением уровня эстрогенов в крови или воздействием на их рецепторы [8, 9].

В лечении рака молочной железы гормонотерапия, как правило, применяется после других методов лечения (хирургического, лучевого, химиотерапии). В целом, преимуществами гормональной терапии опухолей по сравнению, например, с химиотерапией, являются меньшее количество побочных эффектов и, как следствие, лучшая переносимость и возможность длительного непрерывного применения. Так, в среднем, у больных раком молочной железы гормонотерапия назначается непрерывно на 5 лет. Это становится возможным, в первую очередь, благодаря невыраженному кумулятивному эффекту и меньшей токсичности гормональных препаратов [9].

В гормонотерапии рака молочной железы до недавнего времени наиболее широко применялся тамоксифен — селективный блокатор эстрогеновых рецепторов [8, 9].

Со временем концепция гормональной терапии рака молочной железы претерпевала изменения, и препаратами, которые пришли на смену тамоксифену, стали ингибиторы ароматазы. Значимое клиническое исследование, законченное в 2005 году, позволило заявить о большей эффективности ингибиторов ароматазы в лечении рака молочной железы [12, 37, 40]. Другим основанием отмены тамоксифена и назначения пациентками ингибиторов ароматазы стали работы, показавшие более низкую частоту возникновения гиперплазии эндометрия и кровотечений из половых путей у пациенток, получающих анастрозол по сравнению с пациентками, принимающими тамоксифен [12, 28, 35].

В дальнейшем, ингибиторы ароматазы стали находить более широкое применение для создания выраженной и длительной гипозэстрогемии и терапии ряда заболеваний в перименопаузе. Существует опыт применения ингибиторов ароматазы у больных раком эндометрия [2, 15, 38] (в том числе и при сохранении матки [20]), саркомы матки [36], некоторых форм рака яичников [14, 31].

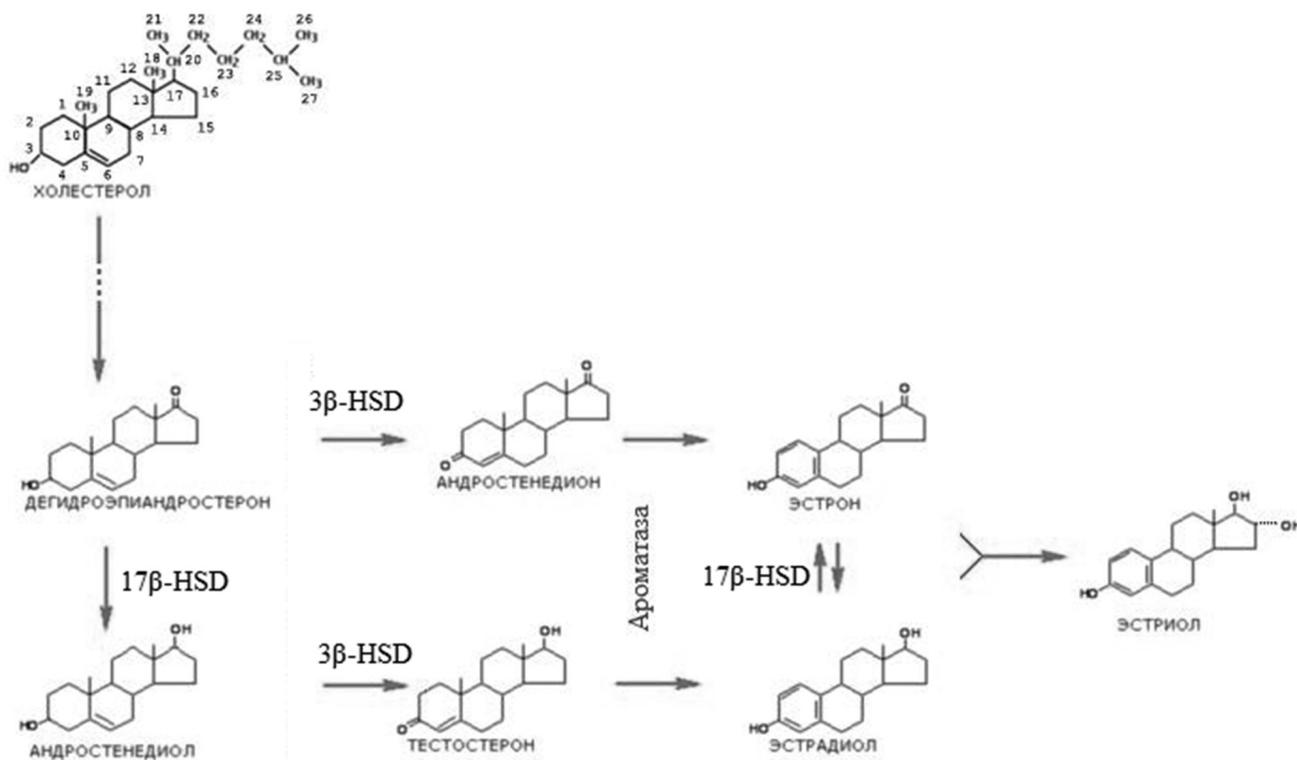


Рис. 1. Синтез стероидных гормонов [11]

Первые сообщения о применении ингибиторов ароматазы в репродуктивном возрасте стали появляться в 2001 году. В декабре 2003 года в журнале "Fertility and Sterility" было опубликовано сразу несколько статей, описывающих назначение ингибиторов ароматазы женщинам репродуктивного возраста. Основной целью применения этих препаратов являлась индукция овуляции у больных с недостаточностью функции яичников. [19, 22, 27] С этого момента статьи о применении ингибиторов ароматазы для индукции овуляции стали регулярно появляться в периодических изданиях.

Механизм действия

Все ингибиторы ароматазы снижают уровень женских половых гормонов в организме, блокируя ключевую фермент синтеза эстрогенов — ароматазу.

Синтез эстрогенов

Как известно, предшественником всех стероидных гормонов является холестерин (холестерин). В клетках стероидогенез происходит в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. Первый шаг синтеза эстрогенов — это проникновение холестерина из цитозоли в митохондрии, которое регулируется специфическим острым стероидогенным регуляторным белком — steroidogenic acute regulatory protein (StAR). Затем посредством нескольких последовательных реакций (изменение боковой цепи молекулы) холестерин преобразуется в дегидроэ-

пиандростерон. Далее дегидроэпиандростерон может катализироваться либо в тестостерон, либо в андростендион с помощью двух ферментов 3-бета-гидроксистероид дегидрогеназы (3β -HSD) и 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (17β -HSD) [18].

Выделяют несколько типов 17β -HSD: тип 1 в большей степени катализирует превращение эстрона в эстрадиол, в то время как тип 2 — обратную реакцию. Именно 17β -HSD регулирует уровень активных эстрогенов в тканях [3].

Эстрон и эстрадиол синтезируются из андростендиона и тестостерона соответственно при помощи реакции ароматизации. Ключевым ферментом этой реакции является ароматаза.

Ароматаза — ферментный комплекс микросом, член цитохрома P450. Все стероиды состоят из 4 связанных циклических соединений. Ароматаза преобразует левое кольцо стероидов путем окисления и последующего удаления метильной группы.

У человека ароматаза обнаруживается в яичниках, жировой ткани, плаценте, головном мозге, молочных железах, мышцах, коже, костях, печени [4, 5].

Эстрон в организме имеет довольно низкую активность, но в дальнейшем может преобразовываться под влиянием 17β -HSD тип 1 в более активный эстрадиол. Как эстрон, так и эстрадиол, в некоторых тканях (печень, плацента) могут превращаться в эстриол.

У женщин репродуктивного возраста наибольшее количество эстрогенов продуцируется в

яичниках. Так как яичники имеют выраженную васкуляризацию, эстрогены достаточно быстро попадают в системный кровоток. Далее, попадая с кровотоком в различные органы и ткани, действуют на клеточном уровне.

Рецепторы к эстрогенам обнаруживаются во всех тканях организма. В клетке эстрогены связываются со специфическими рецепторами в цитоплазме и транспортируются в ядро, где активируются определенные гены. Эта активация приводит к эстроген-зависимому росту клеток. Избыточное количество эстрогенов метаболизируется ферментом 17 β -HSD 2-го типа, который, как уже упоминалось ранее, нейтрализует активные эстрогены путем преобразования в эстрон [3].

В то время как яичники синтезируют эстрогены непосредственно из поступающего холестерина, в жировой ткани синтез эстрогенов происходит из поступающего извне андростендиона. Для этой реакции также используется фермент ароматаза.

Наибольший интерес представляет способность определенных тканей (в том числе и некоторых опухолевых) синтезировать эстрогены *de novo*. Известно, что автономность является одним из ключевых свойств опухолей. Синтез эстрогенов наблюдается в опухолях молочных желез, опухолях эндометрия и в эндометриоидных гетеротопиях на брюшине.

В отличие от нормального эндометрия, очаги эндометриоза обладают всеми необходимыми ферментами для синтеза эстрадиола *de novo* из холестерина. Это обуславливает некоторую автономность эндометриоидной гетеротопии — ткань становится способной продуцировать гормоны, влияющие на ее пролиферацию.

Учитывая, что синтез эстрогенов в организме не может происходить без участия ароматазы, подавление ее активности угнетает как процесс образования эстрогенов в яичниках, так и их внегонадный синтез.

Механизм действия ингибиторов ароматазы

Ингибиторы ароматазы специфически связываются с ферментом и блокируют реакцию ароматизации — переход андрогенов в эстрогены, в результате происходит снижение уровня эстрогенов в периферической крови. При этом может наблюдаться умеренная гиперандрогенемия.

Способность ингибиторов ароматазы снижать уровень эстрогенов сейчас используется в терапии многих эстрогензависимых опухолей. Кроме того *in vitro* было показано, что ингибиторы ароматазы подавляют пролиферацию и усиливают апоптоз в клетках рака эндометрия [26].

Снижение уровня эстрогенов приводит по механизму отрицательной обратной связи к повышению

выработки фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что, в свою очередь, обеспечивает рост и развитие фолликулов. Это позволило использовать ингибиторы ароматазы в индукции овуляции [4, 5, 13, 25].

С другой стороны, длительное применение препарата для терапии эстрогензависимых опухолей у пациенток в репродуктивном возрасте может приводить к стимуляции яичников и формированию кист. Данный эффект определяет невозможность применения ингибиторов ароматазы в качестве монотерапии и диктует необходимость сочетанного применения данного класса препаратов с прогестагенами, агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), комбинированными оральными контрацептивами (КОК) или какими-либо другими классами препаратов.

Побочные эффекты терапии ингибиторами ароматазы

Нежелательные явления, отмеченные в клинических исследованиях при назначении ингибиторов ароматазы, в основном были слабо или умеренно выраженными, и лишь в редких случаях они потребовали прекращения лечения.

Описанные для препаратов побочные эффекты включают в себя: головную боль, тошноту, периферические отеки, общую слабость, приливы, истончение волос, сыпь, рвоту, диспепсию, увеличение массы тела, мышечные и скелетные боли, анорексию, вагинальные кровотечения, бели, запоры, головокружения, повышение аппетита, повышенное потоотделение, редко — одышку, тромбофлебит.

В исследовании «Arimidex or Tamoxifen Alone or in Combination» (АТАС) сравнивались две группы пациенток: одна — получала тамоксифен, другая — анастрозол. В обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая развития остеопороза среди пациенток, у которых на момент начала исследования отсутствовало выраженное снижение минеральной плотности костной ткани. У незначительной части пациенток (4%) на 24-м месяце наблюдения при выполнении остеоденситометрии был выявлен остеопороз, но у всех этих больных наблюдались явления остеопении до начала лечения [39].

Исследование показало, что на фоне применения анастрозола отмечено достоверно больше переломов по сравнению с тамоксифеном (11,0% против 7,7%; $p=0,0001$). Однако частота переломов резко возрастала при применении анастрозола в первые 2 года, а затем относительный риск переломов оставался постоянным на протяжении всего периода лечения.

Другой препарат из группы ингибиторов ароматазы — летрозол, также увеличивает риск возникновения переломов при прямом сравнении с

тамоксифеном в течение 5-летнего наблюдения (9,3 % против 6,5) [16].

Снижение минеральной плотности костной ткани позвоночника не является абсолютным противопоказанием к использованию ингибиторов ароматазы в адьювантном лечении рака молочной железы. Однако является необходимым (особенно у больных с наличием факторов риска остеопороза) определение минеральной плотности костной ткани и показателей фосфорно-кальциевого обмена до начала лечения. Если до начала лечения у больной диагностируется остеопения, определение минеральной плотности костной ткани целесообразно выполнять в динамике на фоне терапии. При отсутствии изменений минеральной плотности костной ткани до начала применения ингибиторов ароматазы, рекомендуется проводить повторную денситометрию при завершении лечения.

Классификация препаратов

С развитием фармацевтической индустрии появлялось все больше препаратов из группы ингибиторов ароматазы. Несмотря на то, что принцип их действия оставался прежним (блокада фермента ароматазы), изменялась химическая формула, специфичность, фармакодинамика и фармакокинетика препаратов.

Можно выделить несколько подходов к классификации ингибиторов ароматазы.

1. Хронология появления

Первое поколение — неспецифические стероидные ингибиторы — аминоклоротетимиды. Первым препаратом, созданным в 1973 г., был нестероидный ингибитор ароматазы аминоклоротетимид, который и дал название группе. Первоначально аминоклоротетимид использовался как противовоспалительное средство. Применение препаратов этой группы в клинической медицине сопровождалось большим количеством побочных эффектов (увеличение массы тела, развитие лекарственного синдрома Иценко–Кушинга, тошнота и рвота, сонливость, головокружения, кожная сыпь, общая слабость, судороги в мышцах, потливость, ощущение приливов, отеки) [10].

Второе поколение — ингибиторы более селективного действия. Их применение сопровождалось меньшим числом осложнений, но и снижение уровня эстрадиола при применении этих препаратов было недостаточным (до 65 %). Из-за низкой биодоступности препараты в основном выпускались в виде растворов для внутримышечных инъекций, что создавало определенные неудобства для пациенток. Из побочных эффектов наиболее часто наблюдались приливы, сонливость, сыпь, транзиторная лейкопения, отечность

лица, в месте введения препарата могли образовываться очаги асептического воспаления [10].

Третье поколение — высокоселективные ингибиторы ароматазы, включающие широко распространенные сегодня препараты анастрозол и летрозол. Эти препараты имеют более узкий спектр действия и ингибируют только ароматазу. Важным свойством этой группы является обратимость действия препаратов.

К третьему поколению также относится препарат ворозол, показавший более низкую эффективность и специфичность в подавлении активности ароматазы [21]. Однако в настоящее время его клинические исследования продолжаются.

2. Фармакологическая классификация

A. Broudie [17]

Тип I — ингибиторы-«самоубийцы». Необратимо связываются с ферментом и при этом сами инактивируются.

Тип II — конкурентные ингибиторы, связь с ферментом обратима, ингибируют фермент только тогда, когда занимают его активный центр. К этому типу ингибиторов относятся как стероидные (экземестан), так и нестероидные (анастрозол, летрозол) препараты.

Наиболее широко в настоящее время используются нестероидные ингибиторы. В России зарегистрированы как оригинальные препараты, так и некоторые дженерики (табл. 1).

Сравнение анастрозола и летрозола

В силу высокой эффективности и небольшого количества побочных эффектов два препарата из группы ингибиторов ароматазы получили наиболее широкое распространение — это анастрозол и летрозол.

В работе «Новая эра в индукции овуляции» была показана большая эффективность летрозола по сравнению с анастрозолом [30].

Летрозол является нестероидным конкурентным ингибитором ароматазы, который подавляет на 85 % уровень циркулирующих эстрогенов и более 98 % ароматизации андрогенов в эстрогены у пациентов с раком молочной железы в постменопаузе. По сравнению с другими нестероидными ингибиторами ароматазы (анастрозолом), летрозол в дозе 2,5 мг в день был более активным в подавлении ароматазной активности у пациенток с метастатическим раком молочной железы [32].

Т. А. Назаренко и Д. В. Дмитриев в своем обзоре литературы «Ингибиторы ароматазы в репродуктивной медицине» приводят сравнительную таблицу, основанную на информации, сопровождающей анастрозол и летрозол. Так период полувыведения препаратов существенно

Таблица 1

Ингибиторы ароматазы

Летрозол	Фемара	Novartis Pharma, AG (Швейцария)
	Экстраза	Верофарм, ОАО (Россия)
	Летрозол-Тева	Intas Pharmaceuticals, Ltd. (Индия)
	Летрозол-Тева	Teva Pharmaceuticals Europe, B. V. (Нидерланды)
	Летроза	Khandelwal Laboratories, Pvt. Ltd. (Индия)
	Летротера	Laboratorio Craveri, S.A.I.C. (Аргентина)
Анастрозол	Аримидекс	Astrazeneca UK, Ltd. (Великобритания)
	Веро-Анастрозол	Верофарм, ОАО (Россия)
	Анастера	Blipack, S. A. (Аргентина)
	Маммозол	Gedeon Richter, Ltd. (Венгрия)

не различается и составляет около 2 суток, препараты выводятся в основном с мочой. Острая токсичность анастрозола и летрозолола, оцененная на модели крыс, превышает 100 мг/кг и 2000 мг/кг соответственно, что в сотни и тысячи раз выше дозы, рекомендованной для человека. Мутагенной активности у обоих препаратов не выявлено, для высоких доз препаратов отмечен канцерогенный эффект. Кроме того авторы отмечают, что оба препарата обладают эмбриотоксическим и фетотоксическим эффектами. Это проявляется в виде повышения частоты выкидышей, уменьшения числа живых плодов, формирования у плодов аномалий развития. Исследования эмбрио- и фетотоксичности препарата проводилось на моделях крыс. Токсичность препарата для беременных женщин не изучалась [5].

Применение ингибиторов ароматазы для лечения генитального эндометриоза

Среди многообразия факторов, вовлеченных в патогенез эндометриоза, не вызывает сомнения роль эстрогенов и состояние воспринимающего их рецепторного аппарата. Об этом говорят и редкие рецидивы эндометриоза в постменопаузе и положительный эффект терапии препаратами, снижающими содержание эстрогенов крови [6]. Под влиянием эстрогенов происходит рост эндометрия в фолликулярную фазу цикла. Аналогичные изменения под действием эстрогенов происходят и в эндометриодных гетеротопиях. Эстрогены и рецепторы к ним в настоящее время являются основной терапевтической мишенью. В патогенезе заболевания схематично можно выделить три источника эстрогенов, оказывающих непосредственное влияние на эндометриодные гетеротопии. Первый источник — это яичниковый стероидогенез. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) увеличивают экспрессию генов овариального стероидогенеза. Далее эстрогены, синтезированные в яичниках, попадают к эндометриодным гетеротопиям

брюшины через системный кровоток. Кроме того, во время каждой овуляции при разрыве фолликула довольно большое количество эстрогенов попадает непосредственно на гетеротопии брюшины малого таза [18].

Овариальная продукция эстрадиола может быть уменьшена путем супрессии выработки ФСГ и ЛГ агонистами или антагонистами ГнРГ. Второй источник эстрогенов — эстрадиол, который является результатом ароматизации андрогенов в периферических тканях (жировой ткани, коже и др.). Третий источник эстрадиола — местный синтез в эктопической ткани (эндометриодные гетеротопии).

Логично предположить, что в терапии эндометриоза могут быть перспективными препараты, снижающие уровень ФСГ и ЛГ, а также уменьшающие образование эстрогенов посредством инактивации ароматазы.

Важное звено патогенеза НГЭ — нарушения в иммунной системе, характеризующиеся изменением продукции цитокинов, а также повышением уровня простагландина E_2 (PGE_2). Известно, что PGE_2 участвует как в распространении и инвазии эндометриодных гетеротопий, так и в появлении клинических признаков заболевания (боли, бесплодие).

В ткани эндометрия здоровых женщин (рис. 2), активность фермента циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) низкая, и, как следствие, уровень синтезируемого PGE_2 тоже невысок. Вследствие отсутствия фермента ароматазы, эстрогены в аутопичном эндометрии локально не синтезируются [7]. Во время лютеиновой фазы под действием прогестерона фермент 17β -HSD тип 2 катализируют преобразование эстрадиола в эстрон, который биологически менее активен [3, 18].

В эндометрии женщин, страдающих эндометриозом (рис. 3), отмечается незначительное увеличение активности ЦОГ-2 и появляется ароматазная активность, поддающаяся определению.



Рис. 2. Синтез эстрогенов и PGE₂ в здоровом эндометрии (Адаптировано из [18])



Рис. 3. Синтез эстрогенов и PGE₂ в эндометрии больных эндометриозом (Адаптировано из [18])

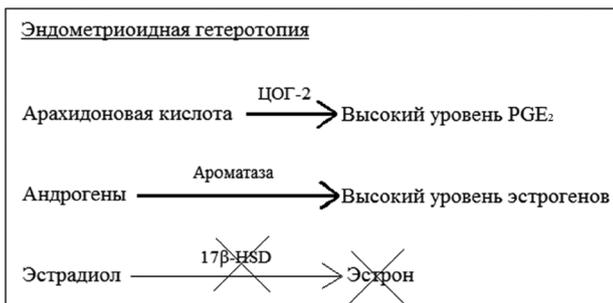


Рис. 4. Синтез эстрогенов и PGE₂ в эндометриоидных гетеротопиях (Адаптировано из [18])

В ткани эндометриоидной гетеротопии (рис. 4) развиваются многочисленные молекулярные нарушения, включающие в себя повышение активности ЦОГ-2, увеличение активности ароматазы, снижение экспрессии 17β-HSD, увеличение синтеза PGE₂, которое может быть причиной альгоменореи и появления хронических тазовых болей. Активность ароматазы зависит от степени распространенности эндометриоза и максимальна при глубоком инфильтративном эндометриозе и при формировании эндометриоидных кист яичников. Отмечено, что активность ароматазы в очагах эндометриоза всегда выше, чем в эутопическом эндометрии больных НГЭ [7].

При определении уровня эстрадиола в периферической крови у больных эндометриозом может не выявляться абсолютной гиперэстрогемии, но уровень эстрадиола в очагах эндометриоза всегда будет повышен, так как он в больших количествах синтезируется ароматазой, но не метаболизируется вследствие недостаточной активности 17β-HSD тип 2 [18].

В свою очередь эстрадиол через эстрогеновые рецепторы β (ERβ) может увеличивать активность ЦОГ-2 в клетках, приводя к повышенному образованию PGE₂, который в свою очередь через белок SF1 (steroidogenic factor 1) увеличивает активность ароматазы. Таким образом, в эндометриоидных гетеротопиях формируется «порочный круг»: большое количество эстроге-

нов увеличивает синтез PGE₂, который в свою очередь усиливает реакцию ароматизации. Это патогенетически обосновывает применение нестероидных противовоспалительных препаратов, блокирующих ЦОГ, и ингибиторов ароматазы при эндометриозе [18].

Хороший эффект в терапии эстрогензависимых опухолей, сравнительно небольшая частота побочных эффектов и безопасность ингибиторов ароматазы делают их привлекательными для терапии генитального эндометриоза.

Первые сообщения о применении ингибиторов ароматазы для лечения эндометриоза появляются в 1999 году [29]. В этих работах Sedar Bulun описал и патогенетически обосновал их применение для лечения эндометриоза у женщин в перименопаузальном периоде.

В 2001 году журнал «Проблемы репродукции» публикует статью, описывающую применение ингибиторов ароматазы для преодоления бесплодия у женщин в репродуктивном периоде, страдающих НГЭ [1]. Авторы показали целесообразность включения ингибиторов ароматазы в стандартный длинный протокол стимуляции суперовуляции при использовании ЭКО у пациенток с перитонеальным эндометриозом III–IV степени на этапе применения а-ГнРГ.

Следует отметить, что в 2005 г. компания Novartis распространила заявление об опасности назначения препарата Фемара (действующее вещество — летрозол) для индукции овуляции. В письме сообщалось о наблюдении за 13 женщинами, которым летрозол был назначен с целью индукции овуляции, в результате чего родились двое детей с пороками развития, у двух пациенток произошел самопроизвольный выкидыш, четверо детей родились здоровыми, по остальным 5 случаям не имелось достоверной информации.

В ответ на это группа авторов выпустила статью, в которой описывались исходы беременности 911 женщин, получавших с целью стимуляции овуляции кломифена цитрат или летрозол. Не отмечено статистических различий в показателях

врожденных пороков развития среди новорожденных от матерей, получавших летрозол и кломифена цитрат [23].

Сообщения о терапии эндометриоза у женщин в репродуктивном периоде с использованием ингибиторов ароматаз до сих пор немногочисленны. В литературе можно встретить как описание отдельных клинических случаев, так и небольших групп пациенток (от 10 до 97 человек), получавших ингибиторы ароматазы. Длительность терапии в указанных группах составляла от 3 до 18 месяцев, были описаны и монотерапия ингибиторами, и применение их в комбинации с другими лекарственными препаратами. В комбинированной терапии чаще всего использовались аГнРГ, прогестагены, эстрогены или их комбинация. Из негормональных препаратов чаще всего терапия дополнялась противовоспалительными средствами, витамином D, препаратами кальция, бисфосфонатами. Авторы, как правило, положительно оценивали эффект терапии: отмечено стойкое исчезновение тазовых болей и диспареунии на фоне лечения, возможность последующей реализации репродуктивных планов. Из побочных эффектов чаще всего наблюдалось образование функциональных кист яичников, кровянистые выделения из половых путей, появление угревой сыпи, увеличение массы тела [33, 34, 40].

Эффективность ингибиторов ароматазы в терапии эндометриоза была доказана на экспериментальных моделях. На фоне применения ингибиторов ароматазы у мышей с индуцированным эндометриозом было отмечено макроскопически достоверное уменьшение размеров эндометриодных имплантов, а также уменьшение пролиферации и увеличение апоптоза в гетеротопиях, снижение уровня ростовых факторов [24].

Заключение

Ингибиторы ароматазы — сравнительно новая группа лекарственных препаратов, которые уже нашли довольно широкое применение в лечении эстрогензависимых заболеваний (рак молочной железы и эндометрия), а также используются в протоколах индукции овуляции. Назначение ингибиторов ароматазы в терапии эндометриоза представляется патогенетически обоснованным и эффективным. Однако учитывая небольшой опыт в применении данной группы препаратов (малые размеры групп и сроки наблюдения), отсутствие стандартных схем терапии, применение ингибиторов ароматазы в лечении эндометриоза требует дальнейшего углубленного изучения. Представляется важной разработка схем терапии, определение четких показаний к применению, выраженности побочных эффектов и возможно-

сти их минимизации. Необходимо провести оценку безопасности и эффективности ингибиторов ароматазы у больных эндометриозом, определить частоту наступления беременности, ее течение и исходы.

Литература

1. Краснопольская К. В., Калугина А. С. Первый опыт использования ингибитора ароматазы анастрозола в программе ЭКО при лечении бесплодия // Проблемы репродукции. — 2001. — Т. 7, № 6. — С. 42–46.
2. Лисянская А. С., Тапильская Н. И., Манихас Г. М. Применение ингибиторов ароматазы третьего поколения в лечении рака эндометрия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 34–42.
3. Ляшенко А. А., Алексеева О. Ю., Захаров А. А. Интракринолгия: о роли локальной ферментативной биотрансформации эстрогенов в норме и при патологии // Проблемы репродукции. — 2009. — № 6. — С. 33–36.
4. Морчиладзе А. З., Потин В. В., Тарасова М. А. Применение не прямых индукторов овуляции при нормогонадотропной ановуляции // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, № 3. — С. 22–32.
5. Назаренко Т. А., Дмитриев Д. В. Ингибиторы ароматазы в репродуктивной медицине // Проблемы репродукции. — 2007. — Т. 1. — С. 14–20.
6. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей / М. И. Ярмолинская [и др.]; ред. Э. К. Айламазян. — СПб.: Изд-во Н-Л., 2010. — 84 с.
7. Новые патогенетические аспекты распространенного инфильтративного эндометриоза: теории и практика / Адамян Л. В. [и др.] // Проблемы репродукции. — 2010. — № 4. — С. 31–36.
8. Семиглазов В. Ф. Послеоперационная (адьювантная) эндокринотерапия постменопаузальных больных раком молочной железы // Медицинский вестник. — 2009. — № 23 (492). — С. 16–17.
9. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Дамян Г. А. Ингибиторы ароматазы в лечении рака молочной железы // Медицинский вестник. — 2009. — № 8 (477). — С. 9–10.
10. Стенина М. Б. Ингибиторы ароматазы в лечении диссеминированного рака молочной железы у больных в менопаузе // IV ежегодная российская онкологическая конференция: материалы конференции. — М., 2000. URL <http://www.rosoncweb.ru/> (дата обращения 30.06.2011)
11. Стероидные гормоны, их производные и эфиры. URL: <http://nksf.narod.ru/steroids.html>. (дата обращения: 15.06.2011г.).
12. Anastrozole versus Tamoxifen Treatment in Postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Breast Cancer and Tamoxifen-Induced Endometrial Pathology / Gerber B. [et al.] // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. — 2006. — Vol. 12, N4. — P. 1245–1250.

13. Aromatase inhibitors for infertility in polycystic ovary syndrome. The beginning or the end of a new era? / Polyzos N. P. [et al.] // *Fertility and Sterility*. — 2008. — Vol. 89, N2. — P. 278–280.
14. Aromatase inhibitors in ovarian cancer: is there a role? / Li Y. F. [et al.] // *International journal of gynecological cancer*. — 2008. — Vol. 18, N4. — P. 600–614.
15. *Barker L. C., Brand I. R., Crawford S. M.* Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma // *Current medical research and opinion*. — 2009. — Vol. 25, N5. — P. 1105–1109.
16. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial / Rabaglio M. [et al.] // *Annals of oncology*. — 2009. — Vol. 20, N9. — P. 1489–1498.
17. *Brodie A. M.* Aromatase, its inhibitors and their use in breast cancer treatment // *Pharmacology & Therapeutics*. — 1993. — Vol. 60, N3. — P. 501–515.
18. *Bulun S. E.* Endometriosis: Mechanisms of Disease // *The New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360, N3. — P. 268–279.
19. *Bulun S. E.* Ovulation induction in women with infertility: a new indication for aromatase inhibitors // *Fertility and sterility*. — 2003. — Vol. 80, N6. — P. 1338–1339.
20. *Burnett A. F., Bahador A., Amezcuca C.* Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy // *Gynecologic Oncology*. — 2004. — Vol. 94, N3. — P. 832–834.
21. *Buzdar A., Howell A.* Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer // *Clinical cancer research*. — 2001. — Vol. 7, N9. — P. 2620–2635.
22. *Casper R. F.* Letrozole: ovulation or superovulation? // *Fertility and sterility*. — 2003. — Vol. 80, N6. — P. 1335–1337.
23. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate / Tulandi T. [et al.] // *Fertility and sterility*. — 2006. — Vol. 85, N6. — P. 1761–1765.
24. Effect of aromatase inhibitors on ectopic endometrial growth and peritoneal environment in a mouse model of endometriosis / Bilotas M. [et al.] // *Fertility and Sterility*. — 2010. — Vol. 93, N8. — P. 2513–2518.
25. Effect of letrozole at 2.5 mg or 5.0 mg/day on ovarian stimulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination / Noriega-Portella L. [et al.] // *Fertility and Sterility*. — 2008. — Vol. 90, N5. — P. 1818–1825.
26. Effects of aromatase inhibitors on the pathobiology of the human breast, endometrial and ovarian carcinoma / Sasano H. [et al.] // *Endocrine-related cancer*. — 1999. — Vol. 6, N2. — P. 197–204.
27. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination / Healey S. [et al.] // *Fertility and sterility*. — 2003. — Vol. 80, N6. — P. 1325–1329.
28. Endometrial safety of third generation aromatase inhibitors versus tamoxifen in breast cancer patients / Morales L. [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. — 2006. — Vol. 16, suppl.2. — P. 515–517.
29. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis / Bulun S. E. [et al.] // *Endocrine-Related Cancer*. — 1999. — Vol. 6, N2. — P. 293–301.
30. *Holzer H., Casper R., Tulandi T.* A new era in ovulation induction // *Fertility and sterility*. — 2006. — Vol. 85, N2. — P. 277–284.
31. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study / Papadimitriou C. A. [et al.] // *Oncology*. — 2004. — Vol. 66, N2. — P. 112–117.
32. Importance of local aromatase activity in hormone-dependent breast cancer: a review / De Jong P. C. [et al.] // *Breast*. — 2001. — Vol. 10, N2. — P. 91–99.
33. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis / Ferrero S. [et al.] // *Human reproduction*. — 2009. — Vol. 24, N12. — P. 3033–3041.
34. Letrozole in endometriosis: efficacy and side effects / Abbamonte L. H. [et al.] // *Abstract of the 21st Annual Meeting of the European Society for Human Reproduction and Embryology*. — Copenhagen, 2005.
35. Long-term "protective" effect of aromatase inhibitors on the endometrium of postmenopausal breast cancer patients / Markovitch O. [et al.] // *Breast cancer research and treatment*. — 2009. — Vol. 113, N2. — P. 321–326.
36. Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole: case report / Leunen M. [et al.] // *Gynecologic oncology*. — 2004. — Vol. 95, N3. — P. 769–771.
37. *Miller W. R., Anderson T. J., Dixon J. M.* Anti-tumor effects of letrozole // *Cancer investigation*. — 2002. — Vol. 20, suppl.2. — P. 15–21.
38. *Pectasides D., Pectasides E., Economopoulos T.* Systemic therapy in metastatic or recurrent endometrial cancer // *Cancer treatment reviews*. — 2007. — Vol. 33, N2. — P. 177–190.
39. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer / Howell A. [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365, N9453. — P. 60–62.
40. *Verma A., Konje J. C.* Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. — 2009. — Vol. 143, N2. — P. 112–115.

Статья представлена Э. К. Айламазяном
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

APPLICATION POSSIBILITIES OF AROMATASE INHIBITORS
IN GENITAL ENDOMETRIOSIS THERAPY

A. S. Molotkov, M. I. Yarmolinskaya

■ **Summary:** In the literature for the last few years there are individual reports on application of aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. However, there is no common opinion concerning efficiency and safety of appointment of inhibitors of an aromatase at patients of reproductive age, and peri — and the postmenopausal periods. In the article it's described the role of aromatase inhibitors in modern medicine, it is presented the classification and the mechanism of action of the given group of medicines, it's surveyed the major links of a pathogenesis of a genital endometriosis, a substantiation and experience application of aromatase inhibitors for its treatment.

■ **Key words:** aromatase; aromatase inhibitors; letrozole; anastrozole; endometriosis.

■ Адреса авторов для переписки

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., в. н. с. отдела эндокринологии репродукции.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН РАМН, II акушерское отд. патологии беременности.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.

Молотков Арсений Сергеевич — аспирант, отделение оперативной гинекологии.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: arseny.molotkov@gmail.com.

Yarmolinskaya Maria Igorevna — MD, PhD. Leading Scientific Researcher of the department of reproductive endocrinology.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.

Molotkov Arseny Sergeevich — PhD student, Department of Operative Gynecology.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: arseny.molotkov@gmail.com.