

INHIBÍTORY AROMATÁZY

O AKÉ LÁTKY IDE A NA ČO SA POUŽÍVAJÚ ?

Inhibítory aromatázy sú látky, ktoré inhibujú účinok enzýmu aromatáza. Tá je **zodpovedná za konvertovanie testosterónu a iných androgénov na estrogény**. Aromatázové inhibítory ako napríklad anastrozol alebo letrozol sa používajú pri liečbe niektorých typov rakoviny prsníka. Niektoré druhy rakoviny sa pod vplyvom estrogénov rozvíjajú omnoho rýchlejšie, a preto sa blokovaním syntézy estrogénov zníži ich hladina a nastáva pokles stimulácie rastu karcinómu. Inhibíciou účinku aromatáz teda dochádza k zníženiu konverzie androgénov na estrogény. V terapii karcinómov prsníka sa používajú aj selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERMs) napr. tamoxifén, ktorý v tkanive nádoru pôsobí ako antiestrogén, čím zabraňuje väzbe estrogénov na estrogénny receptor.

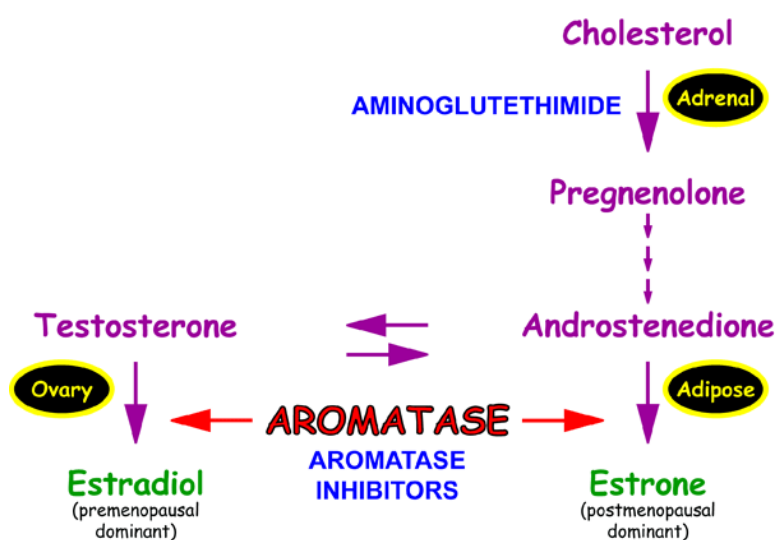


Schéma pôsobenia aromatázy.

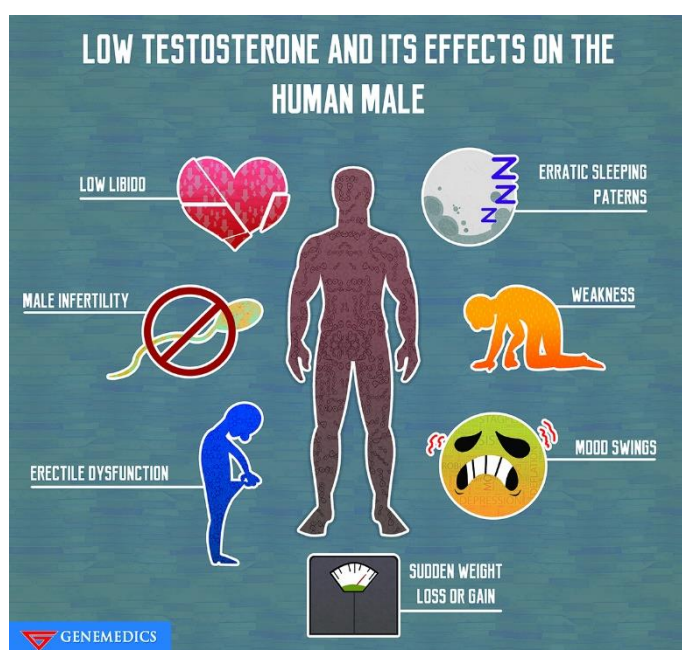
ZNEUŽÍVANIE V ŠPORTE

Športovci predovšetkým v silových športoch, kde je vysoké riziko užívania anabolicko-androgénnych steroidov (AAS) často **využívajú inhibítory aromatázy, ako aj SERMs na maskovanie ich nežiaducich účinkov**. Obe skupiny látok sú na Zozname zakázaných látok zaradené do sekcie S4 Hormonálne a metabolické modulátory - ich užívanie je zakázané počas aj mimo súťaže.

NEŽIADUCE ÚČINKY ANABOLICKO-ANDROGÉNNYCH STEROIDOV (AAS)

Ak dopingový hriešnik zneužíva AAS vo vysokých dávkach alebo dlhodobo, je veľmi pravdepodobné, že počas cyklu zaregistruje **viacero negatívnych účinkov, ktoré priamo súvisia so zvýšenými koncentraciami estrogénov**. Zároveň postupne dochádza k extrémnemu inhibičnému vplyvu na produkciu endogénneho testosterónu a dlhodobý výrazný útlm osi hypothalamus-hypofýza-semenníky.

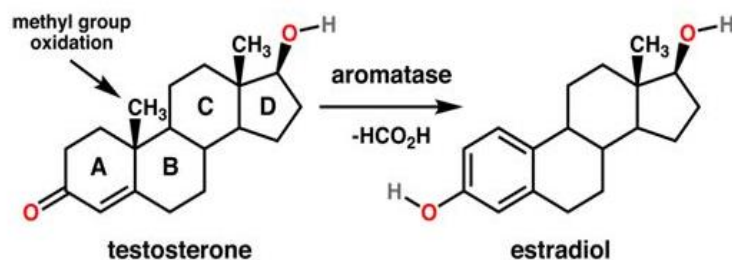
Vzniká tak riziko **rozvoja gynekomastie, zvýšenej retencie vody a s tým spojený nárast krvného tlaku, strata tvrdosti svalov a zvýšenie ukladania tuku v oblastiach typických pre ženy (boky, zadok, stehná)**. V prípade dlhodobého útlmu gonadotropínov nastáva celkový pokles citlivosti Leydigových buniek a atfia semenníkov.



Prejavy zníženej hladiny testosterónu u mužov.

PREČO SPÔSOBUJE UŽÍVANIE AAS ZVÝŠENÉ HLADINY ESTROGÉNOV ?

Estrogény v organizme vznikajú pôsobením aromatázy na steroidné androgénne látky, ktoré sú schopné aromatizácie. Enzymový aromatázový komplex (aromatáza) je enzymom skupiny cytochromu P450, ktorý katalyzuje aromatizáciu A kruhu u niektorých androgénov a spôsobuje ich premenu na estrogény – napr. endogénneho testosterónu na 17 β -estradiol a androstendiónu na estrón. **Pri nadbytku steroidných androgénov schopných aromatizácie v organizme dochádza k ich metabolizácii na ženské pohlavné hormóny**, čo vedie k vyššie spomenutým nežiaducim účinkom.



Pôsobenie aromatázy pri konverzii testosterónu na estradiol.

U mužov vylučujú malé množstvá estrogénov aj semenníky a kôra nadobličiek (denne približne okolo 10 µg), no rozhodujúce množstvo (denne 50-60 µg) vzniká práve metabolickou aromatizáciou androgénov v pečeni a periférnych tkanivách. Pečeň je hlavným miestom aromatizácie, ale prítomnosť aromatázy bola preukázaná aj v tkanivách mliečnej žľazy, v tukovom tkanive, mozgu a svaloch.

V dopingovej praxi sa na zníženie hladín estrogénov využívajú dve možnosti:

- aplikácia látok, ktoré inhibujú vznik estrogénov – **inhibítory aromatázy**
- aplikácia látok s antiestrogénnou aktivitou – **selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERMs)**

NEŽIADUCE ÚČINKY INHIBÍTOROV AROMATÁZY

Tak ako mnoho iných farmaceutík, aj inhibítory aromatázy brániace konverzii androgénov na estrogény si postupne našli svoju cestu k dopingovým hriešnikom. Ich aplikácia za účelom maskovania vedľajších účinkov AAS či zvýšenia výkonnosti, ale nie je bez rizika. Vedľajšie účinky užívania inhibítorov aromatázy u žien zahŕňajú zvýšené riziko rozvoja osteoporózy a tiež artritídu, artrózu a bolesť kĺbov. Zdá sa, že muži nevykazujú rovnaké vedľajšie účinky na kostné tkanivo. K ďalším vedľajším účinkom, ktoré sa môžu prejaviť u mužov i žien patrí **neplodnosť, agresívne správanie, adrenálna insuficiencia, zlyhanie obličiek, vypadávanie vlasov a dysfunkcia pečene.**

ROZDELENIE

Farmaceutický priemysel za posledných 15-20 rokov úspešne zrealizoval výrobu viacerých nových inhibítorov aromatázy, ktoré sa využívajú v medicíne prakticky na celom svete. Odlišujú sa od seba zložením, spôsobom aplikácie a ako ukazujú viaceré štúdie, aj účinnosťou. Na základe selektivity účinku a chemickej štruktúry inhibítorov aromatázy ich môžeme rozdeliť do dvoch základných skupín.

Podľa selektivity účinku ich rozdeľujeme na:

- inhibítory aromatázy s neselektívnym účinkom – neovplyvňujú iba aromatázu, ale zasahujú aj do funkcie ďalších enzýmov cytochrómu P-450 tzn., že často znižujú okrem produkcie estrogénov aj produkciu nadobličkových glukokortikoidov, mineralokortikoidov a androgénov (aminoglutetimid).
- inhibítory aromatázy so selektívnym účinkom – ovplyvňujú už pri nízkom dávkovaní výhradne aromatázu, čo znamená, že selektívne dokážu ovplyvniť iba produkciu estrogénov, bez výrazného negatívneho pôsobenia na produkciu ostatných steroidných hormónov (anastrozol, letrozol, formestán)

Podľa chemického zloženia ich rozdeľujeme na:

- nesteroidné inhibítory aromatázy – majú nesteroidnú štruktúru, aplikujú sa vo forme orálne podávaných tabliet (aminoglutetimid, anastrozol, letrozol)
- steroidné inhibítory aromatázy – v štruktúre majú tzv. steroidné jadro a aby boli účinné, vyžadujú si v porovnaní s novými generáciami nesteroidných inhibítorov aromatáz vyššie dávkovanie alebo injekčnú intramuskulárnu aplikáciu (exemestán, formestán)

Rozdiel medzi nesteroidnými a steroidnými inhibítory aromatázy je aj v mechanizme účinku, akým dosahujú zníženie aktivity aromatázy. Najviac zneužívanými inhibítormi aromatázy sú nesteroidné selektívne inhibítory anastrozol a letrozol.

PRÍPAD DOPINGU

Pozitívnu vzorku na letrozol mala aj talianska tenistka Sara Errani z mimosúťažného odberu vo februári 2017. Po zvážení dôkazov, že zakázanú látku obsiahnutú v lieku Femara užívala jej mama na terapeutické účely po operácii rakoviny prsníka, na základe čoho mohlo dôjsť k náhodnej kontaminácii potravín. Nakoľko s mamou žila v spoločnej domácnosti a tabletu vraj sama vedome neužila, dostala len dvojmesačné pozastavenie činnosti.