

Кленбутирол: від медицини до допінгу

УДК 615.234 : 796.011.5

О.М. Олещук, М.П. Кланца, А.В. Чорномидз

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України, Тернопіль, Україна

Резюме. Обговорення потенційних анаболічних та жироспалювальних властивостей препарату кленбутирол попри його сувору заборону антидопінговими агентствами продовжується дотепер, підкреслюючи складну дилему між медичним призначенням та допінгом. *Мета.* Провести всебічний, науково обґрунтований огляд сучасних даних щодо застосування кленбутеролу в спортивній фармакології, об'єктивно оцінивши його фармакологію, ефективність, ризики для здоров'я та правовий статус. *Методи.* Проведено аналіз та систематизацію актуальних наукових досліджень, клінічних даних, оглядів та звітів токсикологічних центрів щодо фармакокінетики, фармакодинаміки, ефективності та безпеки кленбутеролу. Особливу увагу приділено порівнянню даних, отриманих у дослідженнях на тваринах та людях, а також аналізу ризиків, пов'язаних із застосуванням препарату в дозах, що перевищують терапевтичні. *Результати.* Кленбутерол, селективний агоніст $\beta 2$ -адренорецепторів, демонструє дозозалежну стимуляцію і $\beta 1$ -рецепторів, що лежить в основі його кардіотоксичності. Його здатність до «репартиціонування» (зменшення жирової та збереження м'язової маси) доведена у тварин, проте докази анаболічного ефекту у здорових людей є слабкими. Незважаючи на це, саме ця властивість є причиною його класифікації WADA як анаболічного агента класу S1.2. Наявні дані свідчать, що кленбутерол не покращує, а може навіть погіршувати аеробну продуктивність у спортсменів. Його використання пов'язане зі значними ризиками: короткостроковими (тахікардія, тремор, гіпокаліємія) та довгостроковими, що включають гіпертрофію міокарда, некроз кардіоміоцитів, фіброз та підвищений ризик аритмій та інфаркту міокарда. *Висновки.* Застосування кленбутеролу у спорті з метою поліпшення результатів є невинуватим та небезпечним. Відсутність переконливих доказів його ергогенної дії у здорових людей у поєднанні з високим ризиком серйозних, зокрема незворотних, уражень серцево-судинної системи робить його використання недоцільним.

Ключові слова: кленбутерол, $\beta 2$ -агоністи, спортивна фармакологія, допінг, побічні ефекти, кардіотоксичність.

Clenbuterol: from medicine to doping

O.M. Oleshchuk, M.P. Klantsa, A.V. Chornomydz

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

Abstract. Despite its strict ban by anti-doping agencies, the debate over the potential anabolic and fat-burning properties of clenbuterol persists, underscoring the complex dilemma between its medical purpose and its use as a performance-enhancing drug. *Aim.* To conduct a comprehensive, evidence-based review of current data on the use of clenbuterol in sports pharmacology, objectively evaluating its pharmacology, efficacy, health risks, and legal status. *Methods.* An analysis and systematization of current scientific studies, clinical data, reviews, and reports from poison control centers on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of clenbuterol were carried out. Particular attention was paid to comparing data obtained from animal and

human studies, as well as analyzing the risks associated with using the drug in doses exceeding therapeutic levels. *Results.* Clenbuterol, a selective β_2 -adrenergic agonist, demonstrates dose-dependent stimulation of β_1 -receptors as well, which underlies its cardiotoxicity. Its «repartitioning» ability (reducing fat while preserving muscle mass) has been proven in animals, but evidence of an anabolic effect in healthy humans is weak. Nevertheless, this property is the reason for its classification by WADA as an S1.2 anabolic agent. Available data suggest that clenbuterol does not improve and may even impair aerobic performance in athletes. Its use is associated with significant risks: short-term (tachycardia, tremor, hypokalemia) and long-term, including myocardial hypertrophy, cardiomyocyte necrosis, fibrosis, and an increased risk of arrhythmias and myocardial infarction. *Conclusion.* The use of clenbuterol in sports to enhance performance is unjustified and dangerous. The lack of convincing evidence of its ergogenic effect in healthy individuals, combined with the high risk of serious, including irreversible, damage to the cardiovascular system, makes its use inappropriate.

Keywords: clenbuterol, β_2 -agonists, sports pharmacology, doping, side effects, cardiotoxicity.

Постановка проблеми. У світі професійного та аматорського спорту, де кожен шукає додаткову перевагу, препарат кленбутерол часто з'являється у тіні допінгових скандалів. Попри сувору заборону антидопінговими агентствами обговорення його потенційних анаболічних та жироспалювальних властивостей продовжує інтригувати, підкреслюючи складну дилему між медичним призначенням та неправомірним застосуванням у прагненні до досконалості.

Кленбутирол (хімічна назва: 4-аміно-альфа-[(трет-бутиламін)метил]-3,5-дихлорбензиловий спирт) є синтетичною сполукою, що належить до класу β_2 -адренергічних агоністів [1; 7]. Спочатку він був розроблений і впроваджений у клінічну практику в деяких країнах Європи та Латинської Америки як бронходилататор для лікування бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [1]. Його терапевтична дія зумовлена здатністю розслабляти гладку мускулатуру бронхів, полегшуючи дихання. У Сполучених Штатах Америки кленбутирол не схвалений для використання у людей, але має обмежене ветеринарне застосування, зокрема для лікування обструкції дихальних шляхів у коней [25].

Однак поза межами медичного застосування кленбутирол набув сумнівної популярності у світі спорту та бодібілдингу. Це пов'язано з його заявленими властивостями впливати на склад тіла — сприяти зменшенню жирової маси (ліполіз) та потенційно збільшувати або зберігати м'язову масу (анаболічний/антикатаболічний ефект) [25]. Ці ефекти, особливо здатність до «репартиціонування» (перерозподілу поживних речовин на користь м'язів за рахунок жиру), зробили його привабливим для спортсменів,

які прагнуть поліпшити свою фізичну форму, досягти «рельєфності» м'язів або відповідати вимогам вагової категорії.

Незважаючи на поширене нелегальне використання, застосування кленбутиролу у спорті є вкрай суперечливим. З одного боку, існують певні наукові дані (переважно з досліджень на тваринах) та численні неофіційні свідчення про його здатність змінювати композицію тіла. З іншого боку, докази його ефективності для реального підвищення спортивних результатів у людей є слабкими та часто суперечливими [7]. Що більш важливо, застосування кленбутиролу, особливо у високих дозах, характерних для допінгу, пов'язане зі значними ризиками для здоров'я, включаючи серйозні серцево-судинні ускладнення [25]. Через ці ризики та потенціал для нечесного підвищення результатів кленбутирол суворо заборонений Всесвітнім антидопінговим агентством (WADA) та більшістю міжнародних спортивних федерацій [9].

Мета дослідження. Метою статті є надання всебічного, науково обґрунтованого огляду сучасних даних щодо застосування кленбутиролу у спортивній фармакології. Основна увага приділяється аналізу актуальних наукових досліджень, клінічних даних та оглядів (з акцентом на публікації за останні 5–10 років, де це можливо) для об'єктивної оцінки його фармакології, ефективності, ризиків та правового статусу.

Методи дослідження. Проведено аналіз та систематизацію актуальних наукових досліджень, клінічних даних, оглядів та звітів токсикологічних центрів щодо фармакокінетики, фармакодинаміки, ефективності та безпеки кленбутиролу. Особливу увагу приділено порівнянню даних, отриманих у дослідженнях на

тваринах та людях, а також аналізу ризиків, пов'язаних із застосуванням препарату в дозах, що перевищують терапевтичні. Використано наукові публікації з авторитетних джерел (Pubmed), а також Інтернет-джерела, де висвітлено новини та інша інформація, що стосується використання кленбутиролу у спортивній практиці. Для пошуку інформації у мережі використано можливості програм Gemini та Chat GPT.

Результати дослідження та їх обговорення.

Фармакологія та механізм дії кленбутиролу

Кленбутирол є прямим симпатоміметиком, основним механізмом дії якого є стимуляція $\beta 2$ -адренергічних рецепторів ($\beta 2$ -АР) [1]. Це рецептори, спряжені з G-білком (GPCR), що переважно локалізуються на мембранах клітин гладкої мускулатури (особливо бронхів), скелетних м'язів, жирової тканини, печінки та інших тканин [4; 39]. Кленбутирол демонструє відносно високу селективність та спорідненість до $\beta 2$ -АР порівняно з $\beta 1$ -АР, які переважно знаходяться у серці.¹ Однак ця селективність не є абсолютною. Дослідження показують, що кленбутирол має значну спорідненість і до $\beta 1$ -АР [27]. Це означає, що за високих доз, які часто використовуються спортсменами для досягнення бажаних ефектів на склад тіла, препарат може суттєво стимулювати і $\beta 1$ -рецептори серця. Така неповна селективність є ключовим чинником, що пояснює значну частину кардіотоксичних побічних ефектів, таких як тахікардія, серцебиття та потенційно аритмії, що спостерігаються за зловживання кленбутиролом [25]. Стимуляція $\beta 1$ -рецепторів безпосередньо призводить до збільшення частоти та сили серцевих скорочень, що за надмірної стимуляції може бути небезпечним. Таким чином, фармакологічна «селективність» кленбутиролу є відносною і залежить від дози, що має велике клінічне значення під час оцінки співвідношення користі та ризику.

Зв'язування кленбутиролу з $\beta 2$ -АР активує стимулюючий G-білок (Gs), який, своєю чергою, активує фермент аденілатциклазу. Аденілатциклаза каталізує перетворення АТФ на циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), що призводить до підвищення внутрішньоклітинної концентрації цього вторинного месенджера [1]. Підвищений рівень цАМФ активує протеїнкіназу А (ПКА), яка фосфорилує різноманітні цільові білки в клітині, запускаючи каскад специфічних

для даної тканини фізіологічних відповідей [1]. Наприклад, у гладкій мускулатурі бронхів це призводить до фосфорилування кінази легких ланцюгів міозину, її інактивації та, як наслідок, до розслаблення м'язів і розширення дихальних шляхів (бронходилатації) [1]. Цікаво, що деякі дослідження вказують на можливість активації кленбутиролом не лише Gs, а й інгібіторного G-білка (Gi) в кардіоміocyтах, особливо за високих концентрацій препарату [28]. Активація Gi може призводити до зниження активності аденілатциклази та, відповідно, до зменшення скоротливості серцевого м'яза (негативний інотропний ефект). Цей механізм може пояснювати деякі складні та часом парадоксальні ефекти кленбутиролу на серцеву функцію, що спостерігалися в експериментальних умовах, особливо за тривалого застосування або в контексті лікування серцевої недостатності за допомогою допоміжних пристроїв лівого шлуночка (LVAD), де кленбутирол вивчався як потенційний засіб для запобігання атрофії міокарда [28; 29]. Це також може бути однією з причин, чому фармакодинаміка кленбутиролу відрізняється від інших $\beta 2$ -агоністів, таких як фенотерол або салбутамол, які переважно демонструють позитивний інотропний ефект [28–30].

Вплив на метаболізм. Стимуляція β -адренорецепторів кленбутиролом суттєво впливає на енергетичний обмін. Одним із найбільш відомих ефектів є стимуляція ліполізу — розщеплення тригліцеридів у жировій тканині на гліцерин та вільні жирні кислоти (ВЖК) [25]. Цей процес опосередковується через цАМФ-залежну активацію гормон-чутливої ліпази. Вивільнені ВЖК надходять у кров і можуть використовуватися іншими тканинами як джерело енергії. Дослідження на молодих здорових чоловіках показали, що одноразовий прийом 80 мкг кленбутиролу призводить до значного (на 39%) збільшення швидкості окислення жирів у спокої. Рівень ВЖК у крові при цьому зростав на 180% [19].

Кленбутирол також виявляє виражений термогенний ефект, тобто збільшує вироблення тепла організмом [7]. Це пов'язано зі стимуляцією метаболічних процесів у різних тканинах, включаючи буру жирову тканину (у тварин) та скелетні м'язи, що призводить до підвищення основного обміну речовин. У згаданому дослідженні на людях спостерігалось збільшення енерговитрат у спокої на 21% після прийому

кленбутиролу [19]. Цей термогенний ефект разом зі стимуляцією ліполізу сприяє зменшенню жирової маси, що є однією з причин його популярності для «сушки» тіла. Однак бажаний ефект «спалювання жиру» має свою метаболічну ціну. Збільшення ліполізу та термогенезу [19] підвищує загальну метаболічну активність організму та потребу тканин у кисні. Це, своєю чергою, збільшує навантаження на серцево-судинну систему. Підвищена потреба міокарда в кисні в умовах одночасної β 1-стимуляції (що збільшує частоту та силу скорочень) та можливих змін судинного тонуусу може створити умови для розвитку ішемії міокарда, особливо у осіб з уже існуючими проблемами або за використання надмірно високих доз кленбутиролу [36].

Вплив кленбутиролу на вуглеводний обмін також є значним. Його прийом призводить до підвищення рівня глюкози в крові (гіперглікемії), що пояснюється стимуляцією глікогенолізу (розщеплення глікогену) в печінці та скелетних м'язах, а також глюконеогенезу (синтезу глюкози з неуглеводних попередників) у печінці [4]. У дослідженні на людях рівень глюкози зріс на 30% [19]. Одночасно спостерігалось значне підвищення рівня лактату (на 90%) та інсуліну (на 130%) в крові [19]. Підвищення лактату може відображати посилення гліколізу в м'язах, тоді як підвищення інсуліну є компенсаторною реакцією на гіперглікемію. Деякі дані свідчать про можливе поліпшення чутливості до інсуліну та захоплення глюкози м'язами під впливом кленбутиролу [25], хоча цей аспект потребує подальшого вивчення.

Цікаві дані отримані в дослідженнях на тваринах щодо впливу кленбутиролу на мітохондріальний метаболізм у скелетних м'язах [17]. Було показано, що кленбутирол може знижувати вміст мітохондрій та активність їхніх ферментів, а також зменшувати окислення жирних кислот та пірувату безпосередньо в мітохондріях. Ці ефекти пов'язували зі змінами в експресії ключових регуляторів мітохондріального біогенезу та метаболізму — коактиватора PGC-1 α (зниження) та корепресора RIP140 (підвищення) [17]. Це створює певний парадокс: препарат, що стимулює загальний ліполіз в організмі [19], може одночасно погіршувати здатність м'язових мітохондрій ефективно використовувати продукти цього ліполізу (жирні кислоти) та основний продукт гліколізу (піруват) для аеробного виробництва енергії. Якщо

такі зміни відбуваються і в людей, це може бути одним із механізмів, що лежать в основі спостережуваного в деяких дослідженнях зниження аеробної продуктивності та витривалості під впливом кленбутиролу [21].

Вплив на скелетні м'язи. Однією з причин використання кленбутиролу у спорті є його репутація як анаболічного агента. Численні дослідження на тваринах (гризуни, сільсько-господарські тварини, коні) дійсно продемонстрували здатність кленбутиролу викликати гіпертрофію скелетних м'язів, збільшувати м'язову масу та запобігати її втраті (атрофії) в різних умовах, таких як денервація, іммобілізація або кахексія [9]. Механізми цього ефекту до кінця не з'ясовані, але вважається, що вони включають стимуляцію синтезу м'язових білків та/або пригнічення їх розпаду (протеолізу) [3]. Активація PKA через β 2-АР може відігравати певну роль. Окрім того, дослідження на людях показали, що кленбутирол може індукувати фосфорилування mTOR (мішень рапаміцину у ссавців) [8], ключового регулятора клітинного росту та синтезу білка.

У тваринних моделях також спостерігався вплив кленбутиролу на склад м'язових волокон: зсув від повільних, окислювальних волокон типу I до швидких, гліколітичних волокон типу II [26]. Це теоретично могло б сприяти покращенню силових та швидкісних показників, але потенційно за рахунок витривалості. Однак коли йдеться про вплив на м'язи здорових людей, докази анаболічного ефекту кленбутиролу стають значно менш переконливими. Огляди та дослідження вказують на те, що кленбутирол не викликає значного збільшення м'язової маси у здорових чоловіків у тих дозах, які зазвичай використовуються (хоча ці дози часто перевищують терапевтичні і є небезпечними) [7]. Позитивні ефекти щодо збільшення м'язової маси та сили у людей спостерігалися переважно у специфічних клінічних ситуаціях, таких як у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [21] або з денерваційною атрофією м'язів після травм [14]. У цих випадках кленбутирол допомагав протидіяти патологічній втраті м'язової тканини, але ці результати не можна прямо екстраполювати на здорових тренуваних спортсменів.

Ця розбіжність між результатами досліджень на тваринах та людях є ключовою. Імовірні причини включають видові відмінності у фізіології

β 2-рецепторів у м'язах, використання значно вищих відносних доз у тварин, можливу швидшу десенситизацію (втрату чутливості) рецепторів у людей, а також те, що ефекти можуть бути більш вираженими за наявності вихідної патології м'язів. Тим не менше саме потенційний анаболічний ефект (доведений у тварин та при патології у людей) та здатність до репартиціонування є основними причинами, чому WADA класифікує кленбутирол як анаболічний агент (клас S1.2), а не просто як β 2-агоніст (клас S3) [7]. Ця класифікація базується на потенціалі зловживання для зміни складу тіла та можливому синергічному ефекті за використання разом з іншими допінговими засобами, такими як анаболічні стероїди [9].

Взаємодія із серцево-судинною та дихальною системами. Основний терапевтичний ефект кленбутиролу пов'язаний із його дією на дихальну систему. Стимуляція β 2-АР у гладкій мускулатурі бронхів та бронхіол призводить до їх розслаблення та розширення (бронходилатації), що полегшує проходження повітря та зменшує симптоми бронхоспазму [1].

Вплив на серцево-судинну систему є більш складним і значною мірою відповідальним за побічні ефекти препарату [2]. Стимуляція β 1- та β 2-рецепторів у серці може викликати збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардію) та потенційно сили скорочень міокарда (позитивний інотропний ефект) [38]. Водночас стимуляція β 2-рецепторів у периферичних судинах (особливо в судинах скелетних м'язів) викликає їх розширення (вазодилатацію) [4]. Сумарний ефект на артеріальний тиск може бути варіабельним: можливе як підвищення (через збільшення серцевого викиду), так і зниження (через периферичну вазодилатацію), або ж тиск може залишатися незмінним. Однак у разі зловживання частіше спостерігається підвищення артеріального тиску та тахікардія, що створює додаткове навантаження на серце [25].

Заявлена ефективність у підвищенні спортивних показників

Корекція співвідношення жирової та м'язової маси. Найбільш послідовно документованим ефектом кленбутиролу, особливо в дослідженнях на тваринах, є його здатність змінювати склад тіла шляхом одночасного зменшення жирової маси та збільшення або збереження м'язової маси [6; 15; 18; 23]. Цей процес називають репартиціонуванням [9].

Зменшення жирової маси відбувається завдяки стимуляції ліполізу та термогенезу, як описано вище [19]. Дослідження на конях показали значне зниження відсотка жиру в тілі за тривалого застосування навіть низьких доз кленбутиролу [26]. У людей дослідження також указують на збільшення окислення жирів та енерговитрат [19], а клінічне дослідження на пацієнтах із ХСН показало значне збільшення співвідношення м'язової маси до жирової [21].

Щодо збільшення м'язової маси, як зазначалося, докази у тварин є переконливими [9], тоді як у здорових людей вони слабкі або відсутні [7], або наявні позитивні дані лише для окремих категорій хворих [20]. У пацієнтів із ХСН спостерігалось збільшення м'язової маси [21]. Саме ця здатність до репартиціонування — можливість «підсушитися», утративши жир, і при цьому не втратити (а можливо, навіть трохи наростити) м'язи — є, ймовірно, основною причиною привабливості кленбутиролу для бодібілдерів та деяких спортсменів, які прагнуть покращити зовнішній вигляд мускулатури або вписатися у вагову категорію [25]. Цей ефект більше стосується зміни зовнішнього вигляду та складу тіла, ніж прямого поліпшення функціональних спортивних показників, таких як витривалість чи сила під час змагань.

Вплив на витривалість (аеробна продуктивність). Незважаючи на те що кленбутирол є бронходилататором і теоретично міг би покращувати доставку кисню, наявні дані свідчать про протилежне щодо аеробної продуктивності. Дослідження на конях послідовно демонструють, що застосування кленбутиролу, особливо в поєднанні з тренуваннями, призводить до зниження максимального споживання кисню (VO_{2max}) та скорочення часу бігу до виснаження [23]. Аналогічні результати, що вказують на погіршення витривалості та здатності підтримувати інтенсивність тренувань, були отримані в дослідженнях на щурах, які піддавалися плаванню на витривалість або бігу на тредмілі [13].

Дані щодо людей обмежені, але наявні результати також не підтверджують позитивного впливу на витривалість. У дослідженні на пацієнтах із хронічною серцевою недостатністю хоча кленбутирол і збільшував м'язову масу, він одночасно призводив до зменшення витривалості (оціненої за допомогою тесту на витривалість квадрицепса) та скорочення загальної

тривалості виконання вправи [21]. Оглядіві статті також ставлять під сумнів будь-яку користь кленбутиролу для витривалості спортсменів [31].

Спостережуваний антагонізм між кленбутиролом та аеробними тренуваннями є важливим фактом [12; 13]. Це свідчить про те, що препарат не просто неефективний, а може бути шкідливим для аеробної продуктивності. Можливі механізми цього негативного впливу включають: погіршення функції мітохондрій у скелетних м'язах, зокрема зниження здатності до окислення жирних кислот та пірувату [17]; несприятливий зсув у складі м'язових волокон у бік менш витривалих гліколітичних волокон [26]; негативний вплив на серцево-судинну адаптацію до тренувань, наприклад через зменшення об'єму плазми крові, що спостерігалось у коней [22]; пряма кардіотоксичність, що обмежує здатність серця ефективно працювати під час тривалих навантажень [12; 13]. Ці фактори роблять використання кленбутиролу особливо нелогічним та небезпечним для спортсменів, чия діяльність вимагає високого рівня аеробної витривалості.

Вплив на силу та потужність (анаеробна продуктивність). Дані щодо впливу кленбутиролу на силові показники та анаеробну продуктивність у людей є менш однозначними. Деякі огляди та дослідження на пацієнтах із ХСН указують на потенційне збільшення максимальної м'язової сили [31]. Наприклад, у дослідженні на пацієнтах із ХСН максимальна ізометрична сила квадрицепса зросла на 27% у групі кленбутиролу порівняно з 14% у групі плацебо [21]. Це може бути пов'язано зі збільшенням м'язової маси у цій специфічній популяції. Однак дослідження на молодих здорових чоловіках показало дещо інші результати: після прийому кленбутиролу спостерігалось невелике (на 4%), але статистично значуще зменшення максимального довільного скорочення квадрицепса, хоча час напіврозслаблення м'яза скорочувався на 9% [19]. Скорочення часу розслаблення теоретично могло би бути корисним для видів спорту, що вимагають швидких повторних скорочень, але загальний вплив на пікову силу та потужність залишається неясним. Таким чином, хоча теоретично кленбутирол міг би впливати на силу через зміни м'язової маси (переважно у тварин) або модуляцію процесів скорочення/розслаблення, переконливих доказів значного поліпшення анаеробної продуктивності у здорових тренуваних спортсменів поки що немає.

Загальне підвищення продуктивності: критична оцінка. Підсумовуючи наявні наукові дані, можна зробити висновок, що, незважаючи на поширене використання кленбутиролу в певних спортивних колах та його доведені ефекти на склад тіла у тварин, немає переконливих доказів того, що він суттєво поліпшує загальну спортивну продуктивність (чи то аеробну, чи анаеробну) у здорових людей [7]. Деякі дослідження навіть указують на погіршення показників витривалості [21]. Ефекти щодо зменшення жирової маси та потенційного збереження м'язової маси є більш послідовними, але їхній прямий зв'язок із поліпшенням функціональних результатів на змаганнях залишається сумнівним і не виправдовує значних ризиків для здоров'я.

Побічні ефекти та ризики для здоров'я

Використання кленбутиролу, особливо поза медичними показаннями та у високих дозах, пов'язане з широким спектром побічних ефектів та серйозними ризиками для здоров'я [16].

Короткострокові побічні ефекти. Найбільш поширені короткострокові побічні ефекти є наслідком надмірної β -адренергічної стимуляції і часто нагадують симптоми передозування іншими стимуляторами, такими як амфетаміни [25]. До них належать:

Серцево-судинні: прискорене серцебиття (тахікардія, часто >100 уд./хв), відчуття сильного або нерегулярного серцебиття (пальпітації), підвищення артеріального тиску, іноді біль у грудях [25]. Можливий розвиток аритмій, таких як фібриляція передсердь або суправентрикулярна тахікардія [25].

Неврологічні: м'язовий тремор (особливо рук), відчуття нервозності, тривоги, збудження, головний біль, запаморочення, порушення сну (безсоння) [25].

Метаболічні: зниження рівня калію в крові (гіпокаліємія), підвищення рівня глюкози в крові (гіперглікемія), підвищення рівня лактату [32]. Також може спостерігатися підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), що може свідчити про пошкодження м'язів [32].

Інші: підвищена пітливість, нудота, блювання, м'язові спазми та судоми [16; 25].

Довгострокові ризики та кардіотоксичність. Найбільш серйозну загрозу за тривалого або надмірного вживання кленбутиролу становить його кардіотоксичність [11; 29]. Накопичені дані з досліджень на тваринах та клінічних звітів

про випадки отруєння у людей указують на потенціал розвитку незворотних ушкоджень серця.

Гіпертрофія серця. Хронічна β -адренергічна стимуляція може призводити до збільшення маси та розмірів серцевого м'яза (гіпертрофії міокарда) [25]. Дослідження на щурах показали, що кленбутирол-індукована гіпертрофія може мати «фізіологічні» риси на ранніх стадіях (нормальна функція, відсутність фіброзу) [40], однак інші дослідження на тваринах (коні, щури) за тривалого введення виявили патологічні зміни, включаючи збільшення розмірів камер серця (дилатацію), потовщення стінок та потенційне погіршення функції [30]. У людей довгострокові ефекти на структуру серця за зловживання кленбутиролом вивчені недостатньо, але ризик розвитку патологічної гіпертрофії, яка може призвести до серцевої недостатності, вважається високим [25].

Пошкодження міокарда. Є свідчення про пряму токсичну дію кленбутиролу на клітини серцевого м'яза (кардіоміоцити). У тваринних моделях спостерігалися некроз (загибель клітин) та апоптоз (запрограмована загибель клітин) кардіоміоцитів [33]. Також описується розвиток фіброзу — заміщення м'язової тканини сполучною (колагеном), що погіршує скоротливу та електричну функції серця [13]. У людей описано випадки міокардиту (запалення серцевого м'яза) та міокардіального ушкодження (підвищення рівня тропоніну) після вживання кленбутиролу [32].

Ішемія та інфаркт міокарда. Надмірна стимуляція серця, підвищення його потреби в кисні на тлі можливих спазмів коронарних артерій або існуючого атеросклерозу можуть призвести до недостатнього кровопостачання серцевого м'яза (ішемії) та навіть до розвитку інфаркту міокарда [7]. Такі випадки описано у молодих спортсменів та бодібілдерів без традиційних чинників ризику серцево-судинних захворювань.

Аритмії. Кленбутирол може провокувати різноманітні порушення серцевого ритму — від відносно безпечних (синусова тахікардія, екстрасистолія) до потенційно летальних (фібриляція передсердь, шлуночкова тахікардія) [25]. Ризик аритмій посилюється на тлі гіпокаліємії, яка часто супроводжує прийом кленбутиролу.

Інші ризики. Дослідження на конях виявили значне розширення кореня аорти за хронічного введення кленбутиролу, що теоретично підвищує ризик її розриву [30]. Хоча даних про

такий ефект у людей немає, це викликає занепокоєння. Також повідомлялося про можливий негативний вплив на печінку (гепатомегалія, підвищення ферментів) [9] та кісткову тканину [17].

Важливо підкреслити, що ризик розвитку як короткострокових, так і довгострокових побічних ефектів є дозозалежним та залежить від тривалості застосування [25]. Однак випадки серйозної токсичності, включаючи ураження серця, описано навіть за вживання відносно низьких доз (наприклад, 20 мкг) [36]. Дози, що використовуються спортсменами для «реpartiціонування» (часто 60–120 мкг на день або більше [9]), значно перевищують терапевтичні (20–40 мкг на день [25]) і несуть суттєво вищі ризики.

Хоча існує багато клінічних звітів про гостру токсичність [32] та дослідження на тваринах, що демонструють довгострокові негативні наслідки для серця [13], систематичних довгострокових досліджень впливу хронічного зловживання кленбутиролом на серцево-судинну систему людини бракує. Це пов'язано з етичними проблемами та нелегальним статусом препарату для таких цілей. Тому повний спектр довгострокових ризиків, таких як розвиток стійкої кардіоміопатії або хронічних аритмій у людей, які зловживають кленбутиролом, залишається недостатньо вивченим. Проте наявні дані та результати тваринних моделей однозначно вказують на серйозну потенційну загрозу для серцево-судинного здоров'я.

Клінічні випадки та дані токсикологічних центрів. Аналіз даних токсикологічних центрів та опублікованих клінічних випадків підтверджує серйозність ризиків, пов'язаних зі зловживанням кленбутиролом, особливо серед спортсменів та бодібілдерів, які використовують його для схуднення або нарощування м'язів [25]. Систематичний огляд випадків серед атлетів виявив 24 випадки серйозних побічних реакцій, включаючи суправентрикулярну тахікардію, фібриляцію передсердь, гіпотензію, біль у грудях, ушкодження міокарда (міокардит, ішемію, інфаркт), кардіоміопатію, гепатомегалію, гіперглікемію та навіть летальні випадки [24]. Кардіологічні ускладнення були найпоширенішими.

Типова клінічна картина у разі передозування або токсичної реакції включає виражену тахікардію, тремор, тривожність, серцебиття, біль у грудях, нудоту, блювання, метаболічні порушення (гіпокаліємія, гіперглікемія) та зміни на ЕКГ (депресія ST, подовження QT, аритмії) [32].

Важливо відзначити, що через тривалий період напіввиведення кленбутиролу (25–39 годин [10]) клінічні ефекти можуть зберігатися понад 24 години, а іноді й кілька днів, що потребує тривалого моніторингу та підтримуючої терапії [32].

Гіпокаліємія, що часто розвивається при токсичності кленбутиролу [32], є особливо небезпечною. Низький рівень калію порушує електричну стабільність кардіоміоцитів, зокрема процеси реполяризації, що саме по собі є проаритмогенним фактором. У поєднанні з прямою β -адренергічною стимуляцією серця кленбутиролом гіпокаліємія значно підвищує ризик виникнення життєво небезпечних аритмій [25]. Це підкреслює критичну важливість моніторингу та своєчасної корекції рівня калію під час лікування отруєнь кленбутиролом [36].

Правовий статус та антидопінгові регламенти

Заборона WADA та іншими спортивними організаціями. Кленбутирол має суворий правовий статус у світі спорту. Всесвітнє антидопінгове агентство (WADA) класифікує кленбутирол у розділі S1 «Анаболічні агенти» свого Списку заборонених речовин та методів, підкатегорія S1.2 «Інші анаболічні агенти» [9]. Це означає, що кленбутирол заборонений для використання спортсменами завжди — як під час змагань, так і в позазмагальний період.

Класифікація кленбутиролу саме як анаболічного агента, а не просто як β 2-агоніста (які знаходяться в категорії S3), є важливою. Вона відображає основну стурбованість антидопінгових органів щодо його потенціалу для зловживання з метою зміни складу тіла (збільшення м'язової маси, зменшення жиру) та отримання нечесної переваги, а не лише через його бронходилататорні властивості [7]. Речовини з категорії S1 часто вважаються серйозними допінговими порушеннями, що може впливати на тривалість санкцій. Це підкреслює, що, незважаючи на неоднозначні дані про реальне поліпшення спортивних результатів у людей, антидопінгові організації розглядають кленбутирол як значну загрозу принципам чесної гри.

Обґрунтування заборони кленбутиролу базується на трьох критеріях WADA [38]:

Потенціал для покращення спортивних результатів. Хоча прямі докази у здорових людей слабкі, його здатність змінювати співвідношення жирової та м'язової тканини тіла та теоретичні ефекти розглядаються як такі, що можуть надавати перевагу [8].

Ризик для здоров'я спортсмена. Численні та серйозні побічні ефекти, особливо кардіотоксичність, становлять реальну загрозу [25].

Порушення етики спорту. Використання речовини з метою штучного поліпшення результатів або зміни фізичних характеристик суперечить етичним принципам спорту.

Заборона кленбутиролу підтримується не лише WADA, а й усіма основними міжнародними спортивними організаціями, включаючи Міжнародний олімпійський комітет (МОК) [7; 16; 37], World Athletics (раніше — IAAF) [5] та організації, що регулюють професійні види спорту, наприклад Абсолютний бійцівський чемпіонат (UFC), через співпрацю з Антидопінговим агентством США (USADA) [35].

Санкції та наслідки

Виявлення кленбутиролу в допінг-пробі спортсмена (за винятком доведених випадків контамінації за низьких концентрацій) розглядається як порушення антидопінгових правил (ADRV) відповідно до ст. 2.1 Кодексу WADA (наявність забороненої речовини) [37; 41]. Оскільки кленбутирол є неспецифічною речовиною в категорії S1 (Анаболічні агенти), стандартний період дискваліфікації за перше порушення становить чотири роки [34]. Цей період може бути зменшений лише в тому разі, якщо спортсмен зможе довести, що порушення було ненавмисним або що він не мав суттєвої вини чи недбалості. Навпаки, період дискваліфікації може бути збільшений за наявності обтяжуючих обставин, таких як обман або спроби перешкодити розслідуванню [34].

Окрім дискваліфікації, до спортсмена застосовуються інші наслідки, такі як анулювання результатів, досягнутих після відбору проби, та можливі фінансові санкції. Існують численні приклади застосування санкцій до спортсменів із різних видів спорту за використання кленбутиролу [5]. Наприклад, болівійський легкоатлет отримав чотири роки дискваліфікації після того, як не зміг довести ненавмисність уживання ліків, що містили кленбутирол [41]. Британський тріатлет отримав трирічну дискваліфікацію (зменшену на рік за швидке визнання вини) за використання та зберігання кленбутиролу [5]. Боець UFC отримав чотирирічну дискваліфікацію, оскільки його пояснення щодо контамінації м'яса були визнані непереконливими, а поведінка — обтяжуючою обставиною [34]. Водночас інші бійці UFC, у пробах яких було виявлено низькі концентрації

кленбутиролу і які змогли надати докази ймовірного споживання контамінованого м'яса в Китаї, не отримали санкцій [35].

Висновки. Аналіз сучасної наукової літератури свідчить про те, що кленбутирол є фармакологічно активною сполукою з вираженим впливом на $\beta 2$ -адренергічну систему, що призводить до значних метаболічних змін, зокрема стимуляції ліполізу та термогенезу. Його здатність до репартиціонування (зменшення жирової маси за збереження або збільшення м'язової) добре задокументована в дослідженнях на тваринах та в деяких клінічних ситуаціях у людей (наприклад, при м'язовій атрофії). Однак переконливих доказів того, що кленбутирол суттєво поліпшує спортивні результати (витривалість, силу, потужність) у здорових тренуваних спортсменів, немає. Навпаки, деякі дані вказують на можливе погіршення аеробної продуктивності.

Водночас використання кленбутиролу, особливо в дозах, що застосовуються для допінгу, нерозривно пов'язане із серйозними та потенційно небезпечними для життя побічними ефектами. Найбільше занепокоєння викликає його кардіотоксичність, що може проявлятися

у вигляді гострих аритмій, ішемії, інфаркту міокарда, а за тривалого застосування у вигляді патологічної гіпертрофії, фіброзу та можливого розвитку серцевої недостатності. Інші поширені побічні ефекти включають тремор, тривожність, метаболічні порушення (зокрема, небезпечну гіпокаліємію).

Таким чином, співвідношення потенційної користі та ризиків за використання кленбутиролу у спорті є вкрай несприятливим. Недоведені або сумнівні переваги для спортивних результатів значно переважаються високим ризиком серйозних ускладнень для здоров'я.

Доцільність використання у спорті. З огляду на несприятливе співвідношення користі та ризику, відсутність схвалення для використання у людей у багатьох країнах та сувору заборону провідними антидопінговими організаціями, використання кленбутиролу спортсменами є абсолютно недоцільним та небезпечним. Воно не лише ставить під загрозу здоров'я та життя атлета, а й є прямим порушенням антидопінгових правил та етичних принципів спорту, що тягне за собою тривалу дискваліфікацію та шкодить репутації.

Література

1. Al-Majed AA, Khalil NY, Khbrani I, Abdel-Aziz HA. Clenbuterol Hydrochloride. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2017;42:91–123.
2. Barry AR, Graham MM. Case report and review of clenbuterol cardiac toxicity. J Cardiol Cases. 2013 Aug;8(4):131–3.
3. Bates PC, Pell JM. Action and interaction of growth hormone and the beta-agonist, clenbuterol, on growth, body composition and protein turnover in dwarf mice. Br J Nutr. 1991 Mar;65(2):115–29.
4. Beta-2 adrenergic receptor – Wikipedia, [Internet] [cited 2025 Apr 23]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Beta-2_adrenergic_receptor
5. British Triathlete Louis Walker receives three-year ban for possession and use of clenbuterol – UK Anti-Doping [Internet] [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.ukad.org.uk/news/british-triathlete-louis-walker-receives-three-year-ban-for-possession-and-use-of-clenbuterol>
6. Chen WY, Lin FH. Oxidized Hyaluronic Acid Hydrogels as a Carrier for Constant-Release Clenbuterol Against High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:572690.
7. Clenbuterol – Wikipedia [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Clenbuterol>
8. Clenbuterol and Muscle Growth – Mixlab [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://mixlab.com/blog/clenbuterol-and-muscle-growth>
9. Clenbuterol: Side Effects, Uses, for Weight Loss, and More – Healthline [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.healthline.com/health/clenbuterol>
10. Clenbuterol (Street Names: Clen) – DEA Diversion, [cited 2025 Apr 23]. Available from: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/clenbuterol.pdf
11. Di Gioacchino M, Mezzetti A, Mancini M, Guglielmi MD, Lo Medico E, Proietti Franceschilli G, et al. Study of the cardiovascular effects of clenbuterol in exercise-induced asthma. Respiration. 1987;51(3):205–13.
12. Duncan ND, Lynch GS, Jones DL, Williams DA. The Effects of Clenbuterol on Skeletal and Cardiac Muscle of Rats when Combined with Aerobic and Anaerobic Exercise. Clin Sci (Lond). 1994 Jan;87(Suppl 1):75.
13. Duncan ND, Williams DA, Lynch GS. Deleterious effects of chronic clenbuterol treatment on endurance and sprint exercise performance in rats. Clin Sci (Lond). 2000 Mar;98(3):339–47.
14. George I, Xydias S, Mancini DM, Lamanca J, DiTullio M, Marboe CC, et al. Effect of clenbuterol on cardiac and skeletal muscle function during left ventricular assist device support. J Heart Lung Transplant. 2006 Sep;25(9):1084–90.
15. Gibbs RL, Swanson RM, Beard JK, Hicks ZM, Most MS, Beer HN, et al. Daily injection of the $\beta 2$ adrenergic agonist clenbuterol improved poor muscle growth and body composition in lambs following heat stress-induced intrauterine growth restriction. Front Physiol. 2023 Sep;14:1252508.
16. Hayes K, Khan F. Risks and Safety of Clenbuterol for Bodybuilding – Verywell Health [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.verywellhealth.com/clenbuterol-5077548>
17. Hoshino D, Yoshida Y, Holloway GP, Lally J, Hatta H, Bonen A. Clenbuterol, a $\beta 2$ -adrenergic agonist, reciprocally alters PGC-1 alpha and RIP140 and reduces fatty acid and pyruvate oxidation in rat skeletal muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012 Feb;302(3):R373–84.
18. How to Lose Fat and Gain Muscle for Body Recomposition – Healthline, [Internet]. [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/body-recomposition>
19. Jessen S, Solheim SA, Jacobson GA, Eibye K, Bangsbo J, Nordsborg NB, Hostrup M. Beta2-adrenergic agonist clenbuterol increases energy expenditure and fat oxidation, and induces mTOR phosphorylation in skeletal muscle of young healthy men. Drug Test Anal. 2020 May;12(5):610–8.
20. Jiang GL, Gu YD, Zhang LY, Shen LY, Yu C, Xu JG. Randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of clenbuterol in denervated muscle atrophy. ISRN Pharm. 2011;2011:981254.
21. Kamalakkannan G, Petrilli CM, George I, LaManca J, McLaughlin BT, Shane E, Mancini DM, Maybaum S. Clenbuterol increases lean muscle mass but not endurance in patients with chronic heart failure. J Heart Lung Transplant. 2008 Apr;27(4):457–61.

22. Kearns CF, McKeever KH. Clenbuterol diminishes aerobic performance in horses. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 Dec;34(12):1976–85.
23. Kearns CF, McKeever KH, Malinowski K, Struck MB, Abe T. Chronic administration of therapeutic levels of clenbuterol acts as a repartitioning agent. *J Appl Physiol* (1985). 2001 Nov;91(5):2064–70.
24. Kumari S, Pal B, Sahu SK, Prabhakar PK, Tewari D. Adverse events of clenbuterol among athletes: a systematic review of case reports and case series. *Int J Legal Med.* 2023 Jul;137(4):1023–37.
25. Nguyen A. Clenbuterol: Uses, side effects, and risks –Medical News Today [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319927>
26. Nolen-Walston RD, Moore CM, Barr CA, Tomlinson JE, Boston RC, Soma LR. Effect of long-term oral administration of a low dosage of clenbuterol on body fat percentage in working and nonworking adult horses. *Am J Vet Res.* 2015 May;76(5):460–6.
27. Sato S, Nomura S, Kawano F, Tanihata J, Tachiyashiki K, Imaizumi K. Effects of the beta2-agonist clenbuterol on beta1- and beta2-adrenoceptor mRNA expressions of rat skeletal and left ventricle muscles. *J Pharmacol Sci.* 2008 Aug;107(4):393–400.
28. Siedlecka U, Arora M, Kolettis T, Soppa GK, Lee J, Stagg MA, et al. Effects of clenbuterol on contractility and Ca²⁺ homeostasis of isolated rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008 Nov;295(5):H1917–26.
29. Shafir A, Leibowitz DW, Alcalai R, Elitzur Y, Muszkat M. Myocardial Injury Induced by the Long Acting Beta2 Adrenergic Agonist Clenbuterol. *Cardiol Cardiovasc Med.* 2019;3:186–92.
30. Sleeper MM, Kearns CF, McKeever KH. Chronic clenbuterol administration negatively alters cardiac function. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 Apr;34(4):643–50.
31. Spann C, Winter ME. Effect of clenbuterol on athletic performance. *Ann Pharmacother.* 1995 Jan;29(1):75–7.
32. Spiller HA, James KJ, Scholzen S, Borys DJ. A descriptive study of adverse events from clenbuterol misuse and abuse for weight loss and bodybuilding. *Subst Abus.* 2013;34(3):306–12.
33. Thompson JA, Eades SC, Chapman AM, Paulsen DB, Barker SA, McConico RS. Effects of clenbuterol administration on serum biochemical, histologic, and echocardiographic measurements of muscle injury in exercising horses. *Am J Vet Res.* 2012 Jun;73(6):875–83.
34. UFC Athlete Francisco Rivera Receives Doping Sanction – USADA [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.usada.org/sanction/francisco-rivera-receives-doping-sanction/>
35. UFC Athlete, Jingliang, Receives Finding of No Fault for Anti-Doping Policy Violation [Internet]. 2018 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.usada.org/sanction/li-jingliang-receives-no-fault-2/>
36. Waight M, McGuinness W. Case of low dose clenbuterol toxicity. *BMJ Case Rep.* 2016 Apr;2016:bcr-2016-215157.
37. WADA statement on clenbuterol | World Anti Doping Agency [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.wada-ama.org/en/news/wada-statement-clenbuterol>
38. WADA's 2025 Prohibited List now in force | World Anti Doping Agency [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.wada-ama.org/en/news/wadas-2025-prohibited-list-now-force>
39. Witkowska-Piłaszewicz O, Pingwara R, Szczepaniak J, Winnicka A. The Effect of the Clenbuterol-β2-Adrenergic Receptor Agonist on the Peripheral Blood Mononuclear Cells Proliferation, Phenotype, Functions, and Reactive Oxygen Species Production in Race Horses In Vitro. *Cells.* 2021 Apr;10(4):936.
40. Wong K, Boheler KR, Bishop J, Petrou M, Yacoub MH. Clenbuterol induces cardiac hypertrophy with normal functional, morphological and molecular features. *Cardiovasc Res.* 1998 Jan;37(1):115–22.
41. World Athletics v Vidal Basco Maman – Sport Resolutions [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 23]. Available from: <https://www.sportresolutions.com/decisions/world-athletics-v-vidal-basco-mamani>

ORCID 0000-0002-1491-1935, oleshchuk@tdmu.edu.ua
 ORCID 0000-0003-4633-0681, klantsa@tdmu.edu.ua
 ORCID 0000-0001-5479-8298, chornomydz@tdmu.edu.ua

Надійшла 06.06.2025
 Прийнята 18.06.2025
 Опублікована 10.09.2025