

# УРАХУВАННЯ ГЕНДЕРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗА ПРИЗНАЧЕННЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПІЇ

Підставою для гендерного підходу до вивчення та застосування лікарських засобів є морфологічні і фізіологічні відмінності чоловічого і жіночого організму. До вашої уваги представлено огляд статті I.E. Sommer et al. «Sex differences need to be considered when treating women with psychotropic drugs» видання *World Psychiatry* (2024; 23 (1): 151–152), присвяченій дослідженню питання вибору фармакоterapiї з урахуванням фізіологічних, а відтак — фармакокінетичних і фармакодинамічних — особливостей у представників різних статей.

**Д**овгий час у загальній медичній практиці панувало уявлення про те, що гендерна фізіологія обмежується лише відмінностями, які стосуються саме репродуктивної системи. Проте на тепер чітко доведено, що є значні морфофункціональні особливості, пов'язані зі статтю, зокрема, щодо складу крові, функціонування імунної системи, печінки, нирок, шлунка, кишківника, серця та мозку (Oliva et al., 2020). Своєю чергою, ці відмінності можуть мати суттєвий вплив як на фармакокінетику, так і фармакодинаміку ліків (Zucker et al., 2020).

## Гендерні особливості фармакодинаміки і фармакокінетики ліків

Жінкам притаманний нижчий рівень секреції соляної кислоти, яку продукують шлункові залози (Madla et al., 2021). Це змінює всмоктування ліків із властивостями слабких кислот і слабких основ. Евакуація вмісту шлунка та товстої кишки у жінок відбувається повільніше, що зумовлює триваліший час абсорбції лікарських засобів (ЛЗ). Активність білка — транспортера глікопротеїну-Р (gp-P), що залежить від характеру експресії кодуючого гена, у жінок фертильного віку вдвічі нижча, ніж у чоловіків. Оскільки цей транспортер сприяє виведенню речовин із клітини, його нижча активність зумовлює інтенсивніше всмоктування ЛЗ та інших ксенобіотиків тканинами організму з одночасним зменшенням їх екскреції нирками, створюючи передумови розвитку дозозалежних небажаних явищ (Madla et al., 2021). Об'єм крові та вміст у ній білків у жінок менші, що теж позначається на розподілі ліків в організмі та зменшує зв'язану з білками фракцію ЛЗ у плазмі порівняно із чоловіками. У середньому жінки мають більше жирової тканини, що може призводити до накопичення ліпофільних препаратів. Дослідники наголошують, що в кишківнику та печінці більшість ферментів сімейства P450 (CYP) зазнають різноспрямованого впливу естрогенів. Це може призводити до підвищення (для CYP3A4 і меншою мірою для CYP2D6) або зниження

(для CYP1A2 і CYP2C19) метаболічної активності цих ферментів у жінок репродуктивного віку. Інтенсивність ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації, канальцевої секреції та реабсорбції у жінок нижчі, і це має вплив на показники виведення ЛЗ. Функціональні статеві особливості не тільки численні, але й значущі — різниця для окремих механізмів може сягати 10–50 %, а отже, суттєво впливати на ефективність і переносимість фармакоterapiї.

## Призначення психотропних препаратів

Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA, 1977) рекомендувало виключити жінок дітородного віку з клінічних досліджень 1-ї фази і ранньої 2-ї фази. Втім, ця директива, спрямована на захист жінок, призвела до протилежних наслідків: було призупинено дослідження особливостей фармакоterapiї жіночого організму, що призвело до збільшення прогалини в знаннях щодо здоров'я жінки.

Так, 1993 р. згідно з політикою Національного інституту охорони здоров'я США (NIH) було запроваджено обов'язкове залучення жінок і представників різних меншин до клінічних досліджень, але зареєстровані на той час препарати вже не перевіряли повторно у дослідженнях за участю великих популяцій жінок. Наразі лише для декількох препаратів (як-от алосетрон, десмопресин і золпідем) розроблено рекомендації, які містять інформацію щодо відмінностей дозування для жінок. Сьогодні налічується понад 100 широко застосовуваних у медичній практиці препаратів із відмінностями фармакокінетики в організмі чоловіків і жінок (Zucker et al., 2020).

Отже, жінки, звертаючись по медичну допомогу і приймаючи призначувані препарати, через морфологічні та фізіологічні відмінності (особливості) мають високий ризик розвитку фармакотоксичних ускладнень у разі передозування або, навпаки, можуть не отримати очікуваного ефекту через недостатнє дозування ліків. У разі застосування психотропних препаратів відмінності фармакодинаміки,

що пов'язані зі статтю, можуть зумовлювати різницю щодо ефективності та переносимості ліків. Процеси регуляції вивільнення дофаміну та синаптичної елімінації залежать від характеру секреції статевих гормонів і суттєво відрізняються у чоловіків і жінок (Zachry et al., 2020). Відмінності пов'язані зі статтю, досліджено меншою мірою, зокрема описано особливості щодо обміну нейромедіаторів у серотонінергічній, ГАМК-ергічній (медіатор —  $\gamma$ -аміномасляна кислота) і глутаматергічній мережах (Krolick et al., 2018).

Підвищення або зниження активності ферментів СYP або  $g\text{-P}$ , секреція соляної кислоти, спорожнення шлунка та товстої кишки, а також дофамінергічний і серотонінергічний обмін, є естроген-залежними (Madla et al., 2021; Krolick et al., 2018). Зміни у фармакокінетиці та фармакодинаміці відбуваються протягом фаз менструального циклу, що позначається на ефективності та переносимості застосування психотропних препаратів. Власне, значні зміни щодо ефективності та безпеки приймання ЛЗ пов'язані з різним гормональним фоном жіночого організму, наприклад під час вагітності та менопаузи. Так, за останньої вплив як на фармакокінетичні, так і на фармакодинамічні механізми може обмежувати біодоступність ліків, спричинити різке зниження їхньої дії.

Результати дослідження I.E. Sommer et al. (2023) продемонстрували збільшення частоти повторної госпіталізації жінок із розладами спектра шизофренії, яким призначали широко використовувані антипсихотики, після настання в них менопаузи. Автори вивчали фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості у жінок широко застосовуваних у психіатричній практиці ЛЗ. Приміром, оланзапін легше всмоктується у шлунково-кишковому тракті, тоді як його нирковий кліренс є нижчим. Оскільки цей атипичний антипсихотик метаболізується переважно СYP1A2, який інгібують естрогени, за приймання однакової дози його рівні в крові можуть бути майже вдвічі вищими у жінок за пременопаузи, ніж у чоловіків (Brand et al., 2021). Структури центральної нервової системи у пацієнток за пременопаузи є чутливішими, тому в них аналогічних показників щодо залученості рецепторів досягають при дозуванні на 50 % меншому, ніж у чоловіків (Madla et al., 2021).

Утім, після настання менопаузи показники кислотності та евакуаторної здатності шлунка у жінок стають подібними до таких у чоловіків, і активність СYP1A2 більше не пригнічується естрогенами, тому рівень ефективної сироваткової концентрації препарату знижується. Водночас зниження рівня естрогенів зумовлює зменшення чутливості структур головного мозку до оланзапіну, внаслідок чого відбувається значно нижча залученість рецепторів і, відповідно, менша ефективність препарату у жінок за постменопаузи (Madla et al., 2021).

Кветіапін переважно метаболізується СYP3A4, активність якого індукується естрогенами, його виведення в жінок є менш інтенсивним, ніж у чоловіків. У жінок за пременопаузи ці механізми діють у протилежних напрямках, зумовлюючи досягнення майже зрівняних рівнів плазмових концентрацій препарату за однакового дозування у чоловіків і жінок (Brand et al., 2021). Після настання менопаузи метаболізм кветіапіну сповільнюється і рівень його у крові підвищується, що може спричинити швидкий розвиток неконтрольованих побічних ефектів (Brand et al., 2021).

Іміпрамін у жінок всмоктується краще, ніж у чоловіків. Його основний метаболізуючий фермент, СYP2C19, інгібуються естрогенами, і за однакового дозування рівні препарату в крові у жінок можуть бути суттєво вищими. Однак, як зазначають I.E. Sommer et al., терапевтичний моніторинг плазмових концентрацій препарату є стандартом практики лікування іміпраміном, що дає змогу коригувати сироваткові рівні препарату та уникати його токсичності. Після настання менопаузи інгібування естрогенами СYP2C19 припиняється, і за незмінної дози біодоступність іміпраміну значно знижується, підвищуючи ризик рецидиву депресії.

Флуоксетин є субстратом транспортера  $pg\text{-P}$  і метаболізується кількома ізоферментами СYP, передусім СYP2C19. У жінок до настання менопаузи через інгібувальний вплив естрогенів сироваткові концентрації згаданого засобу вищі, ніж у чоловіків, які отримують таку саму дозу. Оскільки терапевтичний моніторинг сироваткового рівня препарату не є стандартом медичної практики при застосуванні флуоксетину, ймовірність передозування у молодших пацієнток є доволі високою. За даними S. Yoon et al. (2021), терапевтична ефективність золпідему в жінок, особливо за постменопаузи, майже на 30 % вища.

FDA, зважаючи на ризики ранкової сонливості, висунуло вимогу про надання рекомендацій щодо призначення дозування з урахуванням статі. Виробники препарату рекомендують призначати жінкам (без врахування менопаузального стану) половину дози, вказаної для осіб чоловічої статі. Однак застосування у жінок пів дози золпідему (як рекомендують виробники) є недостатнім, оскільки відмінності, пов'язані зі статтю, можуть бути гормонозалежними і зумовлені специфікою діючої речовини ЛЗ. Підбір дози, що відповідає функціональним особливостям та гормональному статусу жіночого організму, має базуватися на даних досліджень фармакокінетичних і фармакодинамічних механізмів, специфічних для статі та ендокринного фону. Є нагальна потреба в поглибленому вивченні та визначенні дозувань психотропних препаратів, зважаючи на гендерну специфіку. Це допоможе не лише запобігти ризикам надмірного дозування і розвитку токсичних ефектів, а й неефективності призначеної терапії (Zucker et al., 2020).

## Висновки

Жіноча популяція є неоднорідною, особливо під час вагітності та менопаузи, тому за призначення лікування слід враховувати поточний гормональний статус пацієнток, оскільки багато ланцюгів, які зумовлюють терапевтичну відповідь, є естроген-залежними. Контроль гормонозалежних фармакокінетичних і фармакодинамічних механізмів при застосуванні психотропних препаратів досі лишається невирішеним питанням персоналізованої фармакотерапії. Як можливий інструмент автори рекомендують терапевтичний моніторинг призначених препаратів, особливо за вагітності та менопаузи. Для визначення адекватної дози ЛЗ важливими є такі чинники, як вік, індекс маси тіла, відсоток жирової тканини, генетичний поліморфізм ферментів СYP. Однак стать і гормональний статус мають незаперечний вплив на ефективність і безпеку вибору багатьох психотропних засобів, що необхідно також брати до уваги.

Підготувала *Наталія Савельєва-Кулик*