



DOI: 10.31636/pmjua.v4i1.5

Гендерные аспекты болевого синдрома

Островская Е. А.

Медицинский центр "Здоровое поколение", Днепр, Украина
Украинское Общество Гендерной и АнтиЭйджинг Медицины

Резюме. В последние годы тема половых различий в переживании боли вызывает повышенный интерес. Данные эпидемиологических и клинических исследований указывают на то, что женщины подвержены повышенному риску хронической боли и, согласно некоторым источникам, даже испытывают более интенсивные болевые ощущения.

Предположительные биологические механизмы, лежащие в основе половых различий в восприятии боли, заключаются в модулирующих эффектах, производимых половыми гормонами по отношению к нервному субстрату. Подтверждением тому служат данные о распределении гонадных гормонов и их рецепторов в отделах периферической и центральной нервной системы, обеспечивающих ноцицептивную передачу.

Сложность действия эстрадиола и прогестерона на болевую чувствительность состоит в том, что, по различным данным, оба оказывают преноцицептивный и антиноцицептивный эффекты; тестостерон, по-видимому, больше характеризуется антиноцицептивными свойствами. Львиная доля исследований демонстрирует взаимосвязь обострения клинической боли в течение менструального цикла.

Имеется неопровержимая информация о гендерных различиях в ответах на медикаментозное и немедикаментозное лечение боли, хотя результаты различаются в зависимости от конкретного лечения и, возможно, зависят от характеристик боли. Поскольку рекомендуемая дозировка лекарств часто основана на "среднем" мужчине весом 70 кг, пациенты женского пола могут подвергаться риску усиления терапевтических или возникновения неблагоприятных действий лекарственного средства. Причиной тому – более высокий средний процент жира в организме, более низкая средняя масса тела, что способствует более высоким средним концентрациям лекарственного средства по сравнению с пациентами мужского пола.

В настоящее время имеющиеся сведения не позволяют адаптировать методы лечения болевого синдрома к конкретному полу; однако подобные новации вполне возможны и желательны в обозримом будущем. Потребуется дополнительное исследование для выяснения механизмов, определяющих половые различия в реакциях на боль, для того чтобы обеспечить адекватное обезболивание согласно потребностям пациента.

Ключевые слова: боль, болевой синдром, гендерные аспекты, половые различия, половые гормоны, эстроген, прогестерон, тестостерон.

Распространенность болевого синдрома

Совместные результаты эпидемиологических и клинических исследований убедительно демонстрируют, что женщины подвержены значительно большему риску развития состояний, сопряженных с болевым синдромом. Распространенность в популяции некоторых заболеваний, характеризующихся хроническим болевым синдромом, а именно: фибромиалгии, мигрени и хронической головной боли напряжения, синдрома раздраженного кишечника, патологии височно-нижнечелюстного сустава и интерстициального цистита – среди женщин выше, чем среди мужчин [9, 49, 50, 51].

Эти различия обычно появляются после полового созревания, часто связаны с менструальным циклом и могут исчезать с менопаузой, что четко указывает на связь между гормональным фоном и болевыми синдромами у женщин.

Изучение большой электронной базы данных медицинских карт на предмет половых особенностей в степени выраженности боли у более чем 11 000 пациентов, показало неизменно высокие оценки боли у женщин по сравнению с мужчинами в подавляющем большинстве диагностических групп [16]. Оценивание боли проводилось как часть стандартной помощи, и не обязательно ее купирование было причиной обращения; в расчет также не принимались пациенты, испытывающие боль, связанную с выполнением каких-либо манипуляций.

Установлено, что относительно боли в каждой из 10 различных анатомических областей, больший процент женщин, в сравнении с мужчинами, сообщал о ее возникновении на протяжении прошлой недели [8]. При этом женский пол значительно чаще указывал на хронический распространенный характер боли.

Анализ отличий в степени выраженности ощущений у представителей обоих полов, обращавшихся с жалобами на хроническую боль, указал на противоречивые данные, которые могут быть объяснены недостаточно представленными случаями пациентов с менее выраженной болью. В то время как в нескольких исследованиях описана большая выраженность боли у женщин, чем у мужчин [10, 11, 12, 13], в других – половые различия в выраженности боли у пациентов, обращающихся за лечением, не были обнаружены [9, 14, 15].

Условия, изменяющие болевое восприятие

Следует признать, что пол представляет собой лишь один из многих индивидуальных факторов несхожести, которые могут существенно влиять на болевые ре-

акции. Таким образом, распределение этих других индивидуальных переменных несоответствий в выборке исследования может сказаться на величине различий по полу.

Социокультурные представления о женственности и мужественности способны исказить объективность сообщений о боли, поскольку болевое выражение, как правило, более социально приемлемо для женщин, но не для мужчин. Подобные ожидания в отношении гендерной роли, предполагающие, что мужчины менее склонны сообщать о боли, чем типичная женщина, нашли подтверждение в исследованиях [1, 2].

Демографические факторы, такие как возраст и раса/этническая принадлежность, тесно связаны с экспериментальными реакциями на боль и потенциально могут на них воздействовать. Например, сравнение болевой чувствительности и гендерных ролей среди жителей Израиля и США, показало, что израильтянам, как женщинам, так и мужчинам, больше присуща мужская роль в аспекте в ноцицептивной чувствительности, чем американцам [3].

Алгезия может быть модифицирована под влиянием биопсихосоциальных факторов, которые, будучи измеренными или нет, способны увеличивать либо ослаблять наблюдаемое половое расхождение. Раннее воздействие стресса, такого как предшествующая боль или история жестокого обращения, также может способствовать изменчивости в сообщениях о боли со стороны мужчин и женщин. У взрослых лиц с хронической болью, указывающих на насилие в отношении них, совершавшееся в детском возрасте, болевым синдромом может быть связан с травмирующим событием [4]. Согласно различным исследованиям, были получены противоречивые данные, утверждающие, что среди женщин история жестокого обращения в детстве обуславливает как снижение болевой чувствительности [5], так и ее повышение [7], совместно с усилением болевых симптомов [6, 7].

Интересными представляются сведения, в соответствии с которыми характеристики экспериментатора могут оказывать влияние на экспериментальные болевые реакции, что может приводить к изменчивости величины эффекта в разных исследованиях.

Биологические механизмы, лежащие в основе половых различий в восприятии боли

Секретция половых гормонов начинается у плода примерно на седьмой неделе беременности, и, вместе с надпочечниками, гонады продуцируют их на протяжении всей жизни. Модулирующие эффекты, производимые ими по отношению к нервному субстрату,

определяются как “организующие”, и они связаны как с репродуктивными, так и с прочими функциями. Кроме того, половые гормоны, посредством активизирующих действий, в основном связанных с их локальным синтезом и/или концентрацией в плазме, видоизменяют функции ЦНС в течение всей жизни человека. В действительности мозг взрослого млекопитающего отличается замечательной пластичностью в ответ на колебания половых гормонов.

Гонадные гормоны оказывают значительное, вероятно различное, влияние на изменчивость восприятия боли мужчин и женщин. Это неудивительно, принимая во внимание распределение половых гормонов и их рецепторов в областях периферической и центральной нервной системы, обеспечивающих ноцицептивную передачу [17, 18].

Существует свидетельство присутствия кортикальных различий, связанных с полом, во время обработки болевых раздражителей [36, 37, 38, 39, 40], что может свидетельствовать о причастности половых гормонов, оказывающих трансформирующее действие на дифференциальную активацию мозга.

Наличие клинических состояний, сопровождающихся болью и характеризующихся четкими половыми различиями, а также изменения, которые испытывают женщины при колебании концентрации гормонов в крови, обнаруживают это воздействие [19, 20, 21]. Хотя распространенность мигрени в препубертатном возрасте среди девочек и мальчиков одинакова, но когда после полового созревания соотношение между андрогенами и эстрогенами у обоих полов резко изменяется, она становится в 3 раза выше у женщин, чем у мужчин (18 % против 6 %) [22].

Хотя эффекты эстрадиола и прогестерона на болевую чувствительность относительно сложны (оба оказывают преноцицептивный и антиноцицептивный эффекты на боль) [17, 23], тестостерону, по-видимому, больше свойственны антиноцицептивные и защитные действия [17]. Прослеживается связь между снижением концентрации андрогена и хронической болью [24].

Влияние женских половых гормонов

Эстрогены способствуют расширению кровеносных сосудов путем стимулирования синтеза вазоактивных медиаторов, таких как простациклин и эндотелиальный оксид азота [60]. Также, по всей видимости, посредством его сосудорасширяющего действия он сопряжен с эффектами, связанными с болевым синдромом. Однако в некоторых случаях эстроген, очевидно, принимает участие в механизмах боли через усиление спазма гладкой мускулатуры сосудов. Проявления ряда болевых синдромов с установленным

сосудистым компонентом объясняются описанным эффектом. А именно – мигренозная головная боль, ассоциированная с полом и менструальным статусом, и вазоконстрикция, наблюдаемая при феномене Рейно – заболевании, наиболее распространенном у женщин в пременопаузе [61].

Взаимосвязь менструального цикла и болевого синдрома

Львиная доля исследований, доказывающих влияние половых гормонов на боль, связана со свидетельством ее обострения в течение менструального цикла [25, 26, 27, 28]. Предполагается, что экспериментальная чувствительность к боли изменяется во время менструального цикла, с повышенной чувствительностью к болюшинству ее вариантов во время лютеиновой фазы (за исключением электрокожных раздражителей) [29].

Procacci с соавт. [53] обнаружили, что суточные изменения порогов боли и циклические отклонения, охватывающие более длительные периоды, присутствовали у обоих полов. Гипотеза, объясняющая изменение болевого порога во время менструального цикла, гласит, что изменения внеклеточной жидкости на участке рецептора или повышенный импеданс кожи могут изменить проводимость в более глубокие ткани и, таким образом, модифицировать переносимость электростимуляции [54]. Вероятно, данный эффект может быть объяснен открытием, что эстрогены увеличивают содержание воды и коллагена в коже людей [55]. Как было установлено, среднее увеличение веса у женщин, причиной которому послужила предменструальная задержка жидкости, составило 1,36 кг.

С позиций клинической практики известно, что быстрое снижение уровня эстрогена, происходящее циклически во время менструации, по-видимому, еще больше усиливает продолжающиеся боли в мышцах и суставах при поражении височно-нижнечелюстного сустава, ревматоидном артрите, а также при мигрени [56, 57]. Приблизительно 10 % женщин, страдающих мигренью, отмечают регулярное появление головной боли в начале менструации [58, 59]. Интересно, что использование экзогенных гормонов увеличивает риск некоторых типов клинической боли [30], а также уменьшает влияние менструального цикла на экспериментальную чувствительность к боли [31, 32, 33, 34, 35].

Эффекты тестостерона

Исследование, проведенное среди транссексуалов, проходящих гормональное лечение, показало значительное увеличение хронических болевых состояний у пациентов мужского пола, получающих терапию

эстрадиолом/антиандрогеном, в отличие от пациентов женского пола, у которых наблюдалось улучшение болезненного состояния после лечения тестостероном [52].

В исследованиях на животных моделях отношений между тестостероном и болевым порогом [42–45] преобладало мнение о том, что половые стероидные гормоны принимают участие на ранних этапах жизни животного с целью организации болевой цепочки, отличающейся в зависимости от пола. В результате этого наблюдается половой диморфизм в переносимости боли взрослыми мужскими и женскими особями [46]. Число работ, в которых рассматривалось модулирующее влияние прогестерона и тестостерона на боль, все еще ограничено, что отражает необходимость в дальнейших изысканиях.

В группе принимающих противозачаточные таблетки со значительно сниженным уровнем сывороточного тестостерона, по данным функциональной МРТ, активность в ростральном вентромедиальном отделе продолговатого мозга была значительно снижена. Также фиксировался общий измененный центральный ответ на болевую стимуляцию с параллельным снижением болевого порога на тепловое воздействие. В то же время корреляция с уменьшением уровня сывороточного эстрогена не прослеживалась [41]. Однако ограниченное число испытаний в этой сфере не позволяет сделать твердые выводы относительно гормонального влияния на мозговые реакции на боль.

Гонадэктомия у самцов и самок крыс приводит к усилению болевых реакций (более низким порогам чувствительности) на формалиновый тест, и сопровождается сниженным уровнем тестостерона в плазме. И наоборот, лечение кастрированных животных тестостероном приводило к снижению реакции на боль, с одновременным повышением уровня тестостерона в плазме [43, 44, 47]. Итак, хотя тестостерон и половые стероиды в целом оказывают организующее влияние на ЦНС в начале жизни [48], существенные доказательства соответствуют концепции, что тестостерон может также модулировать боль у взрослых грызунов, как у самцов, так и у самок.

В настоящее время некоторые клинические данные подтверждают гипотезу о том, что терапия тестостероном способна уменьшить болевые реакции [68]. В сравнении с эстрогеном, тестостерон в виде биоактивной, не связанной с секс-связывающим глобулином, формы лучше проникает через гематоэнцефалический барьер. Предполагается, что он проявит себя как половой стероидный гормон, важный для модулирования болевых ощущений в заднем роге и других ключевых участках ЦНС. Его терапевтическое действие проявится в ноцицептивной среде нейронов. Од-

нако для подтверждения догадок потребуются дальнейшие исследования.

Гендерные аспекты в клинических испытаниях лекарств

Первое описание гендерных различий, обнаруженных в ходе тестирования лекарств, датируется 1932 годом, когда Николас и Барроу [73] установили, что снотворная доза барбитуратов у самок крыс была на 50 % ниже, чем у самцов. Это важное наблюдение не привлекло должного внимания, и в течение многих лет пол и переменные показатели, свойственные ему, в доклинических и клинических исследованиях не учитывались. Сформировавшаяся парадигма, базирующаяся в первую очередь на данных исследований мужского организма, легла в основу многолетней медикаментозной терапии.

Как бы парадоксально ни звучало, в действительности действие медикаментозных средств хуже изучено на женщинах, хотя они являются большими их потребителями. По результатам двухлетнего наблюдения за 11 298 субъектами с верифицированным остеоартритом, было установлено, что женщины чаще получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), чем мужчины (37 % против 30 %). При этом у них было более длительное общее время терапии, и предпочтение отдавалось высокоселективным препаратам [77].

Шведское общенациональное исследование выписки анальгетиков лишь добавило фактажа. Как было установлено, в 9 из 10 подгрупп анальгетиков /нейролептиков /антидепрессантов соотношение между женщинами и мужчинами было > 1 при анализе распространенности в 2015 г. При детальном рассмотрении обезболивающих средств, включая НПВП, выявлен более высокий уровень приема медикаментов среди женщин во всех возрастных группах в 2015 г. и постоянные половые различия в течение времени (2006–2015 гг.) [78].

К тому же, фиксируются большие встречаемость и тяжесть побочных реакций среди женского пола [74]. Женщины в 1,7 раза более склонны к развитию побочных реакций на лекарства, чем мужчины. Данные Национальной сети фармаконадзора Италии показывают большое количество (59 % в 2011 году) спонтанных сообщений о побочных реакциях на лекарства у женщин [75]. Как сообщает FDA, в промежуток с января 1997 до января 2001 года с рынка США было изъято 10 рецептурных препаратов, 8 из которых были более опасными для женщин, нежели для мужчин [76].

Так, по некоторым данным, несмотря на меньшую зависимость от табакокурения и употребления алко-

ля, на фоне приема НПВП женский пол более подвержен возникновению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [79].

Каковы же причины, по которым препараты изучались преимущественно на мужчинах? Вплоть до 1991 года считалось, что женский организм может быть приравнен к мужскому, и это мнение повлияло на большую часть клинических исследований. Страх серьезных побочных эффектов был фактором, который привел к отсутствию знаний о воздействии лекарств на женщин. В свете двух произошедших трагедий, безопаснее было исключить женский пол из участия в клинических испытаниях:

- применение талидомида, которое спровоцировало рождение детей с аномалиями развития конечностей;
- использование во время беременности диэтилстильбестрола, эстрогена, который вызывал у женщин тяжелые осложнения (рак вульвы и т.п.).

Половые стереотипы также влияют на мужчин, и это происходит в рамках выявления у них заболеваний, распространенных в женской популяции, таких как депрессия, мигрень, остеопороз. В результате гендерные предрассудки не позволяют мужчинам и женщинам получать надлежащее лечение.

К сожалению, исследование половых различий лишь недавно стало приоритетным, по случаю чего в 1993 году FDA выпустило первое руководство для оценки гендерных особенностей в испытаниях лекарств, что позволило большему количеству женщин быть включенными в клинические испытания. Вслед за этим, в 1998 году были предприняты дальнейшие меры по обеспечению равного участия обоих полов. Уже в 2004 году FDA подготовило проект руководства по фармакокинетике при беременности. Несмотря на поступившие после внедрения указанных принципов отзывы о растущем числе женщин, сохраняется тенденция недостаточной их представленности на ранних этапах клинических исследований.

Гендерные различия в фармакологии

Пол влияет на воздействие лекарств на человека, модифицируя:

- дозирование лекарств;
- уровни межлекарственного взаимодействия;
- способность организма всасывать, распределять, метаболизировать и выделять медикаменты;
- различия во времени и интенсивности побочных эффектов.

Половые гормоны и фармакология лекарственных средств

1. Половые гормоны могут привести к прямому и косвенному воздействию на фармакологию лекарств.
2. Половые стероиды могут оказывать прямое влияние на лекарственную реакцию.
3. Они также могут способствовать изменениям во взаимодействии с другими собственными гормонами.

Изменяемая дозировка лекарств

Несмотря на индивидуальные особенности каждой личности, мужчины и женщины значительно различаются по размеру тела и составу. В целом женщины имеют более высокий процент жира в организме, в противовес меньшей общей массе тела.

При расчете рекомендуемой дозировки лекарств зачастую опираются на модель “среднего” мужчины весом 70 кг. Учитывая дозу, эквивалентную для пациентов мужского пола, женщины могут подвергаться риску усиления терапевтических либо возникновения неблагоприятных действий лекарственного средства из-за:

- более высокого среднего процента жира в организме (для жирорастворимых лекарств);
- более низкой средней массы тела;
- более высоких средних концентраций лекарственного средства, сравнительно с пациентами мужского пола.

В январе 2013 года FDA уведомило общественность о возможном расстройстве здоровья на следующее утро после применения снотворного средства золпидем. Агентство выразило обеспокоенность более медленной элиминацией препарата у женщин по сравнению с мужчинами. В мае 2013 года за этим уведомлением последовали изменения в дозировании лекарственного средства. Согласно новой инструкции, начальную дозу препарата снизили с 10 до 5 мг. Таким образом, возник прецедент, позволивший поднять вопрос о необходимости пересмотра инструкций препаратов с целью изменения доз для представителей разного пола, учитывая их физиологические особенности.

Межлекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия причисляют к одной из основных причин заболеваемости. Возможно, наиболее распространенное взаимодействие, для которого пол пациента является фактором, – это прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК)

в качестве наиболее часто назначаемых лекарств для женщин репродуктивного возраста. Исследования, посвященные изучению метаболизма КОК, дали неоднозначные результаты: метаболизм некоторых лекарств был подавлен, не изменен или даже усилен.

Например, совместное применение противосудорожных средств (в частности, карбамазепина) с КОК повышает клиренс лекарственного средства и приводит к снижению концентрации КОК в сыворотке, вызывая снижение их эффективности. КОК сами могут послужить фактором, изменяющим концентрации совместно вводимых лекарств. А именно, в присутствии КОК бензодиазепины демонстрируют повышенный клиренс, более низкие концентрации в сыворотке и сниженную эффективность. И наоборот, КОК приводят к снижению клиренса некоторых лекарств: имипрамина и amitриптилина.

Эффект плацебо

Эффект плацебо может играть важную роль в терапевтическом ведении, и его выраженность может изменяться в зависимости от пола. Исследования эффективности плацебо показали, что женщины либо менее, либо более отзывчивы, чем мужчины. Женщины сообщают о большем количестве побочных эффектов лекарств, чем мужчины, вне зависимости от того, принимают они активные или неактивные препараты. В то же время мужчины сообщают о побочных эффектах лишь в кейсах с активным лекарственным средством.

Всасывание лекарственных средств

Абсорбция зависит от:

- разницы рН между просветом слизистой оболочки;
- площади поверхности лекарственного средства;
- перфузии в абсорбционные ворсинки;
- доступных пищеварительных ферментов желчи;
- целостности эпителия желудочно-кишечного тракта.

У женщин, как правило, более высокий уровень рН в желудке, что приводит к быстрому всасыванию основных лекарств (например, бензодиазепинов). Им свойственно меньшее количество активных желудочных ферментов, что может повлечь за собой повышение концентрации препарата. Например, более низкие концентрации алкогольдегидрогеназы в желудке женщины определяют более высокие концентрации алкоголя, даже после эквивалентного дозирования на основании веса.

Существуют различия в составе желчных кислот у мужчин и женщин, что может объяснить отличитель-

ные особенности во всасываемости. Хенодезоксихолевая кислота, обнаруженная в более высоких концентрациях у женщин, чем у мужчин, ингибирует ферменты СYP450, участвующие в метаболизме ряда веществ, в том числе и тестостерона.

В обзоре исследований биоэквивалентности, представленном FDA за 1977–1995 гг., максимальная концентрация лекарств у женщин была выше, чем у мужчин, в 87% случаев. Представляет интерес тот факт, что на доставку лекарств в дыхательные пути половые различия также оказывают влияние.

Распределение лекарственных средств

Распределение лекарства после всасывания лучше всего описывается объемом распределения. Его значения зависят от многих факторов, варьирующих у мужчин и женщин: масса тела, жировой состав, местная перфузия и связывание белков.

Женщины, как правило, имеют меньшую массу тела и объем крови по сравнению с мужчинами. Учитывая, что дозировка лекарств для взрослых обычно не основана на весе, средние женщины будут иметь более высокие концентрации лекарств по сравнению со средним мужчиной.

Более высокий процент жира в организме у женщин может обуславливать изначально более низкие концентрации лекарств в жирорастворимых соединениях. Это свойство подвергает женщин риску биоаккумуляции в жировой ткани, что приводит к увеличению периода полувыведения из организма.

Связывание с белками плазмы важно при определении эффектов лекарственного средства. Не связанные с белками (“свободные”) лекарства несут ответственность за клинические эффекты. Медикаменты, связанные с белком, не могут проникать в ткани или вступать во взаимодействие с рецепторными участками. Женщины имеют более низкую связывающую способность белка и, следовательно, более высокие концентрации свободных лекарств, которые могут способствовать неблагоприятным последствиям.

Метаболизм лекарственных средств

Медикаментозный метаболизм включает в себя множество ферментативных процессов. Половые различия обуславливают более низкие показатели глюкуронизации и гидролиза у женщин по сравнению с мужчинами. Эти более низкие индикаторы влекут за собой более высокие концентрации активных веществ у женщин. Таким образом, создается потенциал для большего клинического эффекта, а также более неблагоприятных эффектов.

Половые особенности системы CYP

Большая часть метаболизма в печени происходит через систему CYP450, состоящую из более чем 30 изоферментов. Было высказано предположение, что связанные с полом фармакокинетические различия могут координироваться гормональными воздействиями, провоцирующими различную проявленность и измененную активность множества изоформ.

Касаемо большинства из этих веществ, существуют противоречивые доказательства их активности. CYP3A4 отвечает примерно за 60 % всех метаболических процессов, в которых задействована система CYP450. Он также соотносится с наиболее важными половыми различиями, отмеченными в метаболизме лекарств. Конкретно этот изофермент зависит от пола и возраста, причем активность CYP3A4 у молодых женщин на 20–40 % выше, по сравнению с мужчинами и пожилыми женщинами. Таким образом, молодые женщины быстрее усваивают определенные лекарства, что приводит к снижению их концентрации, а значит, и эффективности.

У женщин активность CYP2C19 выше, чем у мужчин, что влечет за собой более быстрый обмен и спад кривой концентрации медикаментов, хотя активность этого фермента может колебаться в присутствии других лекарственных средств. Исследования, проведенные в Швеции и Нидерландах, показали, что активность CYP2C19 на 40 % выше у мужчин и на 61 % ниже у женщин, принимающих КОК.

Изоформа CYP2D6 метаболизирует многие лекарства. Как правило, она вовлечена в межлекарственные взаимодействия. Обычно мужчины имеют более высокую экспрессию ферментов. Беременность повышает активность CYP2D6. Таким образом, хотя пока не поступало никаких подтверждающих сведений о роли половых стероидов в изменении концентрации лекарств, указанные данные могут свидетельствовать в пользу их вовлеченности.

Выведение лекарственных средств

Выведение лекарств осуществляется по большей части через печень, почки и дыхательные пути. Печеночный клиренс лекарственных средств зависит как от активности печеночных ферментов, так и от кровотока. Для женщин характерен сниженный печеночный кровоток; таким образом, в их организме будет меньший перечень лекарств, экскретируемых печенью. Особый интерес представляет роль гормонов в экспрессии Р-гликопротеинов, которые регулируют выделение лекарств с желчью. Установлено, что уровень Р-гликопротеинов у женщин в 2,4 раза ниже, чем у мужчин.

Женщины также имеют более низкие показатели клубочковой фильтрации. Корректировки почечного

клиренса могут уменьшить неблагоприятные эффекты препаратов, элиминирующихся в почках.

Транспортеры лекарственных средств

Было обнаружено, что молекулярные транспортеры лекарств имеют свойство изменять фармакокинетику, влияя на всасывание, распределение и выведение. Наиболее распространенным переносчиком является Р-гликопротеин. Исследования по изучению половых различий показали, что у женщин проявляется от 1/3 до 1/2 от концентрации указанного белка в печени, относительно той, которая присутствует у мужчин.

Фармакодинамика

Фармакодинамика относится к эффектам, которые лекарство оказывает на человека, включая как клинические, так и побочные эффекты. К сожалению, информация о влиянии пола на фармакодинамику ограничена. Женщины более склонны принимать лекарства по сравнению с мужчинами, и имеющиеся данные указывают на то, что это может быть связано с гендерными различиями в реакциях на лекарства. Женщины чаще отвечают на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), в то время как мужчины чаще реагируют на трициклические антидепрессанты. Являются ли они в первую очередь фармакокинетическими или фармакодинамическими эффектами или их сочетанием, пока неясно.

Побочные эффекты

Все вышеописанные фармакодинамические изменения помогают объяснить более высокий риск (50–70 %) побочных эффектов у женщин. Неблагоприятные реакции, которые обычно испытывают женщины, включают сыпь, иммунные реакции и лекарственно-индуцированное поражение печени.

Различия в тактике купирования боли

Исследование гендерных предрассудков в лечении боли способно пролить свет на ряд интересных фактов. Так, в одной из работ приводится, что женщины в послеоперационном периоде чаще получали седативные препараты, в то время как мужчинам прописывали анальгетики [62]. Это открытие навело на мысли о том, что женский пол подвержен риску недостаточного обезболивания.

Тем не менее, существующий обзор литературы показал, что, несмотря на частые различия в тактике по отношению к женщинам и мужчинам, подобное неравенство иногда идет на пользу представителям каж-

дого пола [63]. Гендерные предубеждения подвержены влиянию как особенностей пациента, так и медицинского работника, а также их взаимодействия.

Например, во время изучения клинических задач врачи охотнее назначали опиоидные анальгетики пациентам своего пола [64]. Более поздние исследования с использованием виртуальных технологий продемонстрировали, что, по оценке медицинских работников и студентов, женщины страдали от более сильной и нестерпимой боли, нежели мужчины. Соответственно, им чаще рекомендовали терапию опиоидами [65, 66, 67]. Подобные данные говорят о существовании предвзятого отношения в здравоохранении, которое способно приводить к неравноправию в менеджменте боли.

По мнению некоторых авторов, для купирования болевого синдрома у женщин должна быть назначена минимальная доза на минимально возможное число дней. Ввиду риска побочных эффектов у них, подобная тактика рассматривается как жизненно важный инструмент для обеспечения баланса между эффективностью и безопасностью используемого препарата [79], хотя пока четкие протокольные рекомендации не разработаны.

Выводы

В последние годы тема половых различий в переживании боли вызывает повышенный интерес. Эпидемиологические и клинические данные указывают на то, что женщины подвержены повышенному риску хронической боли и, согласно некоторым источникам, даже испытывают более интенсивные болевые ощущения. Кроме того, имеется информация о гендерных различиях в ответах на медикаментозное и немедикаментозное лечение боли, хотя результаты различаются в зависимости от конкретного лечения и, возможно, зависят от характеристик боли.

По всей видимости, свой отпечаток накладывают гендерные предрассудки в терапии боли, в основе которых лежат как характеристики личности пациента, так и медицинского работника. Гендерным различиям болевого синдрома также способствуют множественные биопсихосоциальные механизмы, включая половые гормоны, эндогенную опиоидную функцию, генетические факторы, сценарии преодоления и катастрофизации боли, а также гендерные роли.

Поскольку рекомендуемая дозировка лекарств часто основана на “среднем” мужчине весом 70 кг, пациенты женского пола могут подвергаться риску усиления терапевтических или возникновения неблагоприятных действий лекарственного средства. Причиной тому – более высокий средний процент жира в организме, более низкая средняя масса тела, что способствует более высоким средним концентрациям

лекарственного средства, по сравнению с пациентами мужского пола.

В настоящее время имеющиеся сведения не позволяют адаптировать методы лечения болевого синдрома к конкретному полу; однако подобные новации вполне возможны и желательны в обозримом будущем. Потребуется дополнительные исследования для выяснения механизмов, определяющих половые различия в реакциях на боль, для того чтобы обеспечить адекватное обезболивание, согласно потребностям пациента.

Список литературы

1. Robinson ME, Riley JL III, Myers CD, et al. Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. *J Pain* 2001; 2: 251–7.
2. Wise EA, Price DD, Myers CD, Heft MW, Robinson ME. Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain* 2002; 96: 335.
3. Defrin R, Shramm L, Eli I. Gender role expectations of pain is associated with pain tolerance limit but not with pain threshold. *Pain* 2009; 145: 230–6.
4. Walsh CA, Jamieson E, MacMillan H, Boyle M. Child abuse and chronic pain in a community survey of women. *J Interpers Violence* 2007; 22: 1 536–54.
5. Fillingim RB, Edwards RR. Is self-reported childhood abuse history associated with pain perception among healthy young women and men? *Clin J Pain* 2005; 21: 387–97.
6. Edwards PW, Zeichner A, Kuczmierczyk AR, Boczkowski J. Familial pain models: the relationship between family history of pain and current pain experience. *Pain* 1985; 21: 379.
7. Fillingim RB, Edwards RR, Powell T. Sex-dependent effects of reported familial pain history on recent pain complaints and experimental pain responses. *Pain* 2000; 86: 87–94
8. Gerdle B, Bjork J, Coster L, Henriksson K, Henriksson C, Bengtsson A. Prevalence of widespread pain and associations with work status: a population study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008; 9: 102.
9. Edwards RR, Augustson E, Fillingim RB. Differential relationships between anxiety and treatment-associated pain reduction among male and female chronic pain patients. *Clin J Pain* 2003; 19: 208–16.
10. Fillingim RB, Doleys DM, Edwards RR, Lowery D. Clinical characteristics of chronic back pain as a function of gender and oral opioid use. *Spine* 2003; 28: 143–50.
11. Keefe FJ, Lefebvre JC, Egert JR, Affleck G, Sullivan MJ, Caldwell DS. The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. *Pain* 2000; 87: 325–34.
12. Barnabe C, Bessette L, Flanagan C, et al. Sex differences in pain scores and localization in inflammatory arthritis: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2012; 39: 1 221–30.
13. Tang YR, Yang WW, Wang YL, Lin L. Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 702–7.
14. Robinson ME, Wise EA, Riley JLI. Sex differences in clinical pain: a multi-sample study. *J Clin Psychol Med Settings* 1998; 5: 413–23.

15. Turk DC, Okifuji A. Does sex make a difference in the prescription of treatments and the adaptation to chronic pain by cancer and non-cancer patients? *Pain* 1999; 82: 139–48.
16. Ruau D, Liu LY, Clark JD, Angst MS, Butte AJ. Sex differences in reported pain across 11 000 patients captured in electronic medical records. *J Pain* 2012; 13: 228–34.
17. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 2007; 132: S3–S12.
18. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain* 2004; 8: 397
19. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007;132:S26–S45.
20. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009;10:447–85.
21. Aloisi AM, Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain. *Horm Behav* 2006;50:1–7.
22. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American migraine study II. *Headache* 2001;41:646–57.
23. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppel RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 2006; 26: 5777–85.
24. Cairns BE, Gazerani P. Sex-related differences in pain. *Maturitas* 2009; 63: 292–6.
25. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 2003; 106: 253.
26. Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22: 71–6.
27. Silberstein SD, Merriam GR. Sex hormones and headache. *J Pain Symptom Manag* 1993; 8:98.
28. Huerta-Franco MR, Malacara JM. Association of physical and emotional symptoms with the menstrual cycle and life-style. *J Reprod Med* 1993; 38: 448–54.
29. Riley JL III, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 1999; 81: 225.
30. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 1997; 69: 153.
31. Tedford WH, Warren DE, Flynn WE. Alteration of shock aversion thresholds during the menstrual cycle. *Percept Psychophys* 1977; 21: 193–6.
32. Goolkasian P. Cyclic changes in pain perception: an ROC analysis. *Percept Psychophys* 1980; 27: 499.
33. Dao TT, Knight K, Ton-That V. Modulation of myofascial pain by the reproductive hormones: a preliminary report. *The J Prosthet Dent* 1998; 79: 663–70.
34. Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain* 1998; 77: 151.
35. Sherman JJ, LeResche L, Mancl LA, Huggins K, Sage JC, Dworkin SF. Cyclic effects on experimental pain response in women with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2005; 19: 133–43.
36. Berman SM, Naliboff BD, Suyenobu B, et al. Sex differences in regional brain response to aversive pelvic visceral stimuli. *Am J Physiol* 2006; 60: R268–R76.
37. Berman S, Munakata J, Naliboff BD, Chang L, Mandelkern M, Silverman D. Gender differences in regional brain response to visceral pressure in IBS patients. *Eur J Pain* 2000; 4: 157.
38. Moulton EA, Keaser ML, Guliapalli RP, Maitra R, Greenspan JD. Sex differences in the cerebral BOLD signal response to painful heat stimuli. *Am J Physiol* 2006; 60: R257–R67.
39. Kern MK, Jaradeh S, Arndorfer RC, Jesmanowicz A, Hyde J, Shaker R. Gender differences in cortical representation of rectal distension in healthy humans. *Am J Physiol* 2001; 281: G1512–G23.
40. Derbyshire SWG, Nichols TE, Firestone L, Townsend DW, Jones AKP. Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation. *J Pain* 2002; 3: 401.
41. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I. Brain imaging reveals that engagement of descending inhibitory pain pathways in healthy women in a low endogenous estradiol state varies with testosterone. *Pain* 2013; 154: 515–24.
42. Blomqvist A. Sex hormones and pain: a new role for brain aromatase? *J. Comp. Neurol.* 423 (2000) 549–51.
43. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P, De Padova AM, Massafra C. Testosterone affects formalin-induced responses differently in male and female rats, *Neurosci. Lett.* 361 (2004) 262–64.
44. Gaumont I, Arsenault P, Marchand S. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses, *Brain Res.* 1052 (2005) 105–11.
45. Stoffel EC, Ulibarri CM, Folk JE, Rice KC, Craft RM. Gonadal hormone modulation of mu, kappa, and delta opioid antinociception in male and female rats, *J. Pain* 6 (2005) 261–74.
46. Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 24 (2000) 485–501.
47. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1007 (2003) 232–7.
48. Sternberg WF, Mogil JS, Kest B, Page GG, Leong Y, Yam V, et al. Neonatal testosterone exposure influences neurochemistry of non-opioid swim stress-induced analgesia in adult mice, *Pain* 63 (1995) 321–6.
49. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997;20:371–80.
50. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 1996;65:123–67.
51. Hargreaves R. New migraine and pain research. *Headache* 2007; 47:S26–43.
52. Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, et al. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain* 2007;132:S60–7.
53. Procacci P, Buzzelli G, Passeri I, et al. Studies on the cutaneous pricking pain threshold in man. Circadian and circatrigintan changes. *Res Clin Stud Headache* 1970;3:260–76.
54. Tedford WHJ, Warren DE, Flynn WE. Alteration of shock aversion threshold during the menstrual cycle. *Percept Psychophys* 1977; 21:193–6.
55. Brincat M, Moniz CF, Kaban S, et al. In skin collagen content and metacarpal index after the menopause and its prevention with sex hormone replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:126–9.
56. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, et al. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 1997;69:153–60.
57. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1824–30.
58. Martin VT, Lipton RB. Epidemiology and biology of menstrual migraine. *Headache* 2008;48:S124–30.
59. Cassidy EM, Tomkins E, Sharifi N, et al. Differing central amine receptor sensitivity in different migraine subtypes? A neuroendocrine study using buspirone. *Pain* 2003;101:283–90.
60. Hayashi T, Yamada K, Esaki T, et al. Effect of estrogen on isoforms of nitric oxide synthase: possible mechanism of anti-atheroscle-

- rotic effect of estrogen. *Gerontology* 1997;43:24–34.
61. Levine JD, Taiwo YO. Beta-estradiol induced catecholamine-sensitive hyperalgesia: a contribution to pain in Raynaud's phenomenon. *Brain Res* 1989;487:143–7.
 62. Calderone KL. The influence of gender on the frequency of pain and sedative medication administered to postoperative patients. *Sex Roles* 1990; 23: 713–25.
 63. Leresche L. Defining gender disparities in pain management. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 1871–7.
 64. Weisse CS, Sorum PC, Sanders KN, Syat BL. Do gender and race affect decisions about pain management? *J General Inter Med* 2001; 16: 211.
 65. Alqudah AF, Hirsh AT, Stutts LA, Scipio CD, Robinson ME. Sex and race differences in rating others' pain, pain-related negative mood, pain coping, and recommending medical help. *J Cyber Ther Rehabil* 2010; 3: 63–70.
 66. Wandner LD, Stutts LA, Alqudah AF, et al. Virtual human technology: patient demographics and healthcare training factors in pain observation and treatment recommendations. *J Pain Res* 2010; 3: 241–7.
 67. Hirsh AT, George SZ, Robinson ME. Pain assessment and treatment disparities: a virtual human technology investigation. *Pain* 2009; 143: 106–13.
 68. Hillary D. White, Thomas D. Robinson A novel use for testosterone to treat central sensitization of chronic pain in fibromyalgia patients. *Int Immunopharm* 2015; 27: 244–8.
 69. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:499–523.
 70. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol* 2011; doi: 10.1155/2011/187103. Epub 2011 Feb 23.
 71. Nicolson TJ, Mellor HR, Roberts RR. Gender differences in drug toxicity. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31(3):108–14.
 72. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:1–10.
 73. http://www.simg.it/Documenti/Rivista/2008/03_2008/10.pdf.
 74. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007; 55: 81–95.
 75. Chen, M. L. 2000. Gender-related differences in drug pharmacokinetics: Do they translate into clinical outcome? Report to the FDA Office of Women's Health. <https://www.gao.gov/new.items/d01286r.pdf>.
 76. <https://www.gao.gov/new.items/d01286r.pdf>.
 77. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Gender differences in NSAID use among older adults with osteoarthritis. *Ann Pharmacother*. 2003 Nov;37(11):1566–71.
 78. Bäckryd E. Gender differences in dispensed analgesics in Sweden during 2006–2015 – an observational, nationwide, whole-population study. *Int J Womens Health*. 2018 Jan 18;10:55–64.
 79. Sunil Nikose, Mridul Arora, Pradeep Singh, Devashree Nikose, Swapnil V Gadge and Sohael Khan Gastrointestinal Adverse Effects due to Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Non-Traumatic Painful Musculoskeletal Disorders *J Gastrointest Dig Syst* 2015, 5:6.

Gender aspects of the pain syndrome

Ostrowska K. O.

Zdorovoe pokolenie, Private Clinic, Dnipro, Ukraine

The Ukrainian Society for Gender and Anti-Aging Medicine

Abstract. *In recent years, the subject of sex differences in the pain experience attracts a growing interest. The epidemiological and clinical data indicate that women have increased risk of chronic pain, and according to some sources, even experience more intense pain.*

The hypothetical biological mechanisms underlying sex differences in pain perception consist in the modulating effects produced by sex hormones in relation to the neural substrate. This is confirmed by data on the distribution of gonadal hormones and their receptors in the areas of the peripheral and central nervous system that provide nociceptive transmission.

The complexity of the estradiol and progesterone effects on pain sensitivity lies in the fact that, according to various data, both of them have pre-nociceptive and antinociceptive effects, and testosterone appears to be more characterized by antinociceptive properties. The lion's share of researches demonstrates the effect of a clinical pain exacerbation during the menstrual cycle.

There is irrefutable information about gender differences in responses to drug and non-drug pain treatment, although the results vary depending on a specific therapy and may depend on pain characteristics. Since the recommended dosage of a medication is often based on an "average" male weigh 70 kg, female patients may be facing the risk of increased therapeutic or adverse effects of a drug. The cause is in a higher average percentage of body fat, a lower mean body weight, which contributes to higher median drug concentrations compared with male patients.

At present, the available evidence does not allow adapting the methods of pain syndrome treatment to a particular gender. However, such innovations are quite possible and desirable in the foreseeable future. Additional studies will be required to clarify the mechanisms that determine sex differences in pain responses in order to provide adequate pain relief, according to the patient's needs.

Keywords: *pain, pain syndrome, gender aspects, sex differences, sex hormones, estrogen, progesterone, testosterone.*

Гендерні аспекти больового синдрому

Островська К. О.

Медичний центр "Здорове покоління", Дніпро, Україна

Українське товариство Гендерної та АнтиЕйджинг Медицини

Резюме. *В останні роки тема статевих відмінностей в переживанні болю викликають підвищений інтерес. Дані епідеміологічних та клінічних досліджень вказують на те, що жінки підлягають підвищеному ризику хронічного болю і, згідно з деякими джерелами, навіть відчують інтенсивніші болі.*

Ймовірні біологічні механізми, що лежать в основі статевих відмінностей у сприйнятті болю, полягають у модулюючих ефектах, які виявляють статеві гормони по відношенню до нервового субстрату. Підтвердженням тому слугують дані про розподіл гонадних гормонів і їх рецепторів у відділах периферичної та центральної нервової системи, які забезпечують ноцицептивну передачу.

Складність впливу естрадіолу і прогестерону на больову чутливість полягає в тому, що, за різними даними, обидва виявляють преноцицептивний і антиноцицептивний ефекти, тестостерон, мабуть, більше характеризується антиноцицептивними властивостями. Переважна частина досліджень демонструє взаємозв'язок загострення клінічного болю в процесі менструального циклу.

Є неспростовна інформація про гендерні відмінності у "відповідях" на медикаментозне й немедикаментозне лікування болю, хоча результати відрізняються залежно від конкретного лікування і, можливо, залежать від характеристик болю. Оскільки рекомендоване дозування ліків часто базується на "середньому" чоловікові вагою 70 кг, пацієнти жіночої статі можуть підлягати ризику посилення терапевтичних або виникнення несприятливих дій лікарського засобу. Причиною цього є вищий середній відсоток жиру в організмі, нижча середня маса тіла, що спричиняє вищі середні концентрації лікарського засобу, порівняно з пацієнтом чоловічої статі.

У поточний час наявні дані не дають змоги адаптувати методи лікування больового синдрому до конкретної статі; однак подібні новації цілком можливі і бажані у близькому майбутньому. Необхідні додаткові дослідження для виявлення механізмів, що визначають статеві відмінності в реакціях на біль, для того, щоб адекватно забезпечити, відповідно до пореб пацієнта.

Ключові слова: *біль, больовий синдром, гендерні аспекти, статеві відмінності, статеві гормони.*