

УДК 615.015

ББК 52.81

М 23

Рецензенты:

д-р мед. наук, профессор **Е. В. Щетинин**
(ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный
медицинский университет»),

д-р мед. наук, профессор **Э. В. Бейер**
(ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный
медицинский университет»)

Манвелян Э. А., Батурин В. А., Колодийчук Е. В.
М 23 **Гендерные различия в эффективности психотропных и
кардиотропных лекарственных средств:** монография. –
Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2016. – 134 с.: илл.

ISBN 978-5-9296-0855-1

Монография является итогом 15-летней совместной работы сотрудников кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Северо-Кавказского федерального университета и кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета. Она посвящена решению важной для медицины проблемы – изучению половых различий в действии психотропных и кардиотропных средств. Проведен сравнительный анализ действия антипсихотических, антидепрессивных, транквилизирующих и сердечно-сосудистых средств у лабораторных животных – самцов и самок, а также изложены данные о действии препаратов у овариоэктомированных крыс-самок, в том числе на фоне заместительной гормональной коррекции.

Адресована специалистам в области экспериментальной и клинической фармакологии, физиологии, врачам-психиатрам, кардиологам, акушерам-гинекологам, а также аспирантам, клиническим ординаторам, магистрантам и студентам старших курсов медицинских, фармацевтических и биологических вузов, научным сотрудникам и специалистам в области биоритмологии.

УДК 615.015

ББК 52.81

Авторы:

д-р фарм. наук, профессор **Э. А. Манвелян,**

д-р мед. наук, профессор **В. А. Батурин,**

д-р мед. наук, профессор **Е. В. Колодийчук**

ISBN 978-5-9296-0855-1

© ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский
федеральный университет», 2016

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время число психоневрологических заболеваний продолжает расти. В их происхождении большую роль играют тревожные расстройства, возникающие в ответ на стрессорные воздействия. Нарушения эмоциональной сферы лежат в основе многих психосоматических заболеваний (Александровский Ю. А., 2005, 2011, 2013; Арушанян Э. Б., 2008). Основными средствами фармакотерапии психических заболеваний являются психотропные средства, прежде всего транквилизаторы бензодиазепинового ряда, антидепрессанты, нейролептики (Арушанян Э. Б., 2008; Батуринов В. А. и соавт., 2006, 2008, 2009; Manveljan E. A., Baturin V. A., 2006; Воронина Т. А., 2007, 2015; Van Os J., Kapur S., 2009; Манвелян Э. А., Анисимова Н. А., 2011; Игнатова Ю. А. и соавт., 2015).

Значительное распространение психических заболеваний среди мужского и женского населения, вовлечение в данный процесс лиц разных возрастных групп обуславливает актуальность поиска новых подходов к оптимизации не только диагностики, но и терапии больных с психической и неврологической патологией. Дифференцированный подход к выбору нейролептических, антидепрессивных, транквилизирующих препаратов обычно происходит с учетом клинического состояния больного. Вместе с тем известно влияние возраста, наследственных факторов, сопутствующих заболеваний на чувствительность организма к действию психотропных препаратов (Батуринов В. А., Колодийчук Е. В., 2003; Манвелян Э. А., 2005; Арушанян Э. Б., 2007; Батуринов В. А. и соавт., 2006; 2008; 2009 а, б; Грошев И. В., 2007; Концевой В. А., 2000; Koncevoy V., 2006; Пивень Б. Н., 2007; Шайдукова Л. К., 2007, 2008; Abel K. M. et al., 2010; Горобец Л. Н., 2012; Barrett-Connor E., Laughlin G. A., 2009; Ankita Chamoli et al., 2014; Манвелян Э. А., Степанян С. А., 2015; Степанян С. А. и соавт., 2015).

Особое внимание следует обратить на значение пола для действия названных групп препаратов (Батуринов В. А., Колодийчук Е. В., 2003; Арушанян Э. Б., 2007; Горобец Л. Н., 2008; Манвелян Э. А. и соавт., 2005–2015; Манвелян Э. А., Батуринов В. А., 2011; Haack S. et al., 2009; Cotton S. M. et al., 2009; Бэк Ф. и соавт., 2009; Тюренков И. Н. и соавт., 2010; Beck F. et al., 2010; Groleger U., Novak-Grubic V., 2010; Жданова А. В., 2011; Лужнова С. А. и соавт., 2014).

Ряд заболеваний центральной нервной системы, такие как депрессивные и невротические расстройства, наиболее часто встречаются у женщин, в то время как у мужчин чаще наблюдаются пограничные личностные расстройства. Наряду с этим у женщин, особенно молодых, шизофрения возникает в более позднем возрасте и протекает легче. В свою очередь, мужчинам для получения ощутимых клинических результатов назначаются почти вдвое большие дозы нейролептиков.

Однако с наступлением менопаузы половая разница в лекарственной чувствительности сглаживается (Salokangas R. K., 2004; Грошев, И. В., 2007; Пивень, Б. Н., 2007; Kelly D. L., 2006; Riecher-Rossler A., Kulkarni J., 2011; Залуцкая Н.М., 2012). Существует неопределенность при оценке различий в чувствительности к психотропным лекарственным средствам между мужским и женским организмами. Поэтому практически отсутствует индивидуальный подход к фармакотерапии у женщин при психоневрологических заболеваниях, в том числе с учетом течения овариально-менструального цикла (ОМЦ), возрастных изменений функции яичников, либо проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Известно, что флуктуации уровня половых гормонов, происходящие в женском организме на протяжении всей жизни, влияют на активность нейроэндокринной системы, изменяют функцию вегетативной нервной системы, оказывают влияние на психоэмоциональное состояние, воздействуют на секрецию стресс-гормонов (Бабичев В. Н., 2005, 2006; Ахмадеев А. В., 2008; Манвелян Э. А., Анисимова Н. А., 2011; Э. А. Манвелян и соавт., 2005–2015; Teply D. L., Kozak M. V., 2011; Сапронов Н. С., Федотова Ю. О., 2009; Casadesus G., 2011; Edler C. E., 2011; Foy M.R., 2011; Sockol L. E. et al., 2011; Hayes E., 2012; Gogos A. et al., 2012; Fuente-Martin E. et al., 2013). Естественно, это не может не отразиться на эффективности психотропных препаратов.

Диссимиляция фармакологического эффекта предопределена различиями в реактивности организма, обусловленными видом, полом, возрастом, текущими изменениями в функциональном состоянии организма, развивающимися патологическими процессами (Петков В., 1974). Предвидение и регуляция конкретной фармакологической реакции возможна при определении причины, детерминирующей сдвиги от типичного эффекта изучаемого фар-

макологического вещества. Возможность различий в чувствительности к лекарственным средствам у особой разного пола и возраста предполагается многими исследователями (Васильева Е. Д. и соавт., 2005; Калинина Т. С. и соавт., 2006; Волошук Н. И., Пентюк А. А., 2007; Шекунова Е. В., Беспалов А. Ю., 2007; Rider F. K. et al., 2006; Sergeev P.V. et al., 2006; Березанцев А. Ю., Митрофанова О. И., 2009; Сапронов Н. С., Федотова Ю. О., 2009).

Однако этот феномен слабо изучен как в клинических условиях, так и в экспериментах на лабораторных животных. Это в полной мере относится и к психотропным препаратам. Практически не изучены хронофармакологические эффекты нейролептических, антидепрессивных, транквилизирующих средств в мужском и женском организме.

Еще одна глобальная проблема современной медицины – это заболевания сердечно-сосудистой системы, выступающие основной причиной смерти в мире как у мужчин, так и у женщин. Россия относится к числу стран с высокой распространенностью заболеваний сердца и сосудов (Ringleb P. A. et al, 2008; Гороховская Г. Н. и соавт., 2011; Терентьева И. В., 2015). Вне зависимости от пола пациенты потребляют огромное количество кардиотропных препаратов для лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС). По масштабам потребления сердечно-сосудистые средства занимают ведущее место. При этом обычно при назначении кардиотропных препаратов не делается никаких различий между мужчинами и женщинами. Все сердечно-сосудистые средства назначаются в одинаковых дозах, используются сходные комбинации препаратов и режимы их введения.

Вместе с тем в последние годы стало очевидно, что развитие заболеваний сердца и сосудов у женщин, в отличие от мужчин, имеет свои особенности, которые обусловлены в значительной мере динамикой угасания репродуктивной функции (Anderson G. D., 2005; Лебедь Е. И., 2009; Майчук Е. Ю. и соавт., 2011; Blasberg J. D., 2011; Матвиенко Е. Е. и соавт., 2012; Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я., 2012; Canto J. G. et al., 2012; Мкртчян В. Р. и соавт., 2014). Естественно, что возрастные изменения нейроэндокринных механизмов у женщины, четко проявляющиеся с наступлением менопаузы, закономерно коррелируют с развитием гипертонической болезни и ИБС. В свою очередь изменение функции яичников, сдвиги в про-

дукции половых гормонов и сопряженные с ними изменения вегетативной регуляции органов и систем не могут не сказаться на характере реализации фармакологических эффектов сердечнососудистых средств. При этом следует предполагать, что у женщин может отличаться от мужчин не только выраженность и стабильность действия лекарственных препаратов, но и в определенных ситуациях направленность влияний (Петков В., 1974).

Необходимо также учитывать возможную вариативность эффектов лекарственных препаратов и в связи с присущими для женщины репродуктивного возраста циклическими изменениями (Кудряшова О. Ю. и соавт., 2002; Clanachan A. S., Fraser H., 2002; Negishi E. et al., 2005; Melloni C. et al., 2010; Сметник В. П., Ильина Э. М., 2011; Nilsson S., Gustafsson J.-A., 2011). ОМЦ и происходящие изменения продукции половых гормонов, другие периодические изменения, в том числе и со стороны ССС, несомненно, изменяют чувствительность женщины к кардиотропным препаратам. Например, известны колебания выраженности реакции плечевой артерии на введение нитроглицерина на протяжении ОМЦ.

Несмотря на реальную возможность отличий в реакции на применение кардиотропных средств между женщинами и мужчинами, основные исследования терапевтической активности сердечнососудистых препаратов выполнены с привлечением мужчин. Более того, можно уверенно говорить о том, что женская фармакология кардиотропных препаратов практически не изучена.

Впрочем, в последние годы интенсивное развитие получило направление заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузальный период с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Интерес к применению средств гормональной заместительной терапии был усилен в связи с проблемой остеопороза у пожилых женщин. Отсюда естественен интерес к возможности изменения активности кардиотропных препаратов в связи с их взаимодействием с гормональными средствами (Wu Q. et al., 2008; Батулин, Колодийчук, 2003).

Настоящая монография призвана ознакомить читателей с результатами многолетних исследований вариативности фармакологических эффектов психотропных и кардиотропных препаратов в мужском и женском организме, проводимых на кафедре анатомии, физиологии и гигиены человека и кафедре фармакологии и фарма-

ции Ставропольского государственного университета (ныне Северо-Кавказский федеральный университет), кафедре клинической фармакологии и кафедре фармакологии Ставропольского государственного медицинского университета. В книге представлены данные о половой диссимилиации эффектов психотропных и сердечно-сосудистых средств у экспериментальных животных (самок лабораторных крыс, интактных и подвергнутых овариоэктомии).

Для фармакологического исследования как в эксперименте, так и в клинике всегда остро стоит вопрос о выборе методов, позволяющих адекватно и разносторонне оценить действие лекарственных препаратов. При определении эффективности кардиотропных средств ситуация существенно усложняется, поскольку индивидуальная вариабельность реакции на фармакологическое воздействие велика. Кроме того, в клинических условиях особенности течения болезни могут играть определяющую роль, и оценка действия препарата может еще больше затрудниться.

В связи с этим для решения поставленной проблемы выбор пал в первую очередь на вариационную ритмопульсометрию (ВРПМ) – метод, позволяющий совокупно оценить адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы, а также выявить особенности вегетативной регуляции сердечного ритма (Баевский Р. М., 1979, 1984; Миронова Т. Ф., 1998; Рябыкина Г. В., 1998). ВРПМ в течение ряда лет успешно применяется в кардиологии для определения степени тяжести состояния больных с целью прогноза исходов при инфаркте миокарда, а также для определения антиишемической активности кардиотропных препаратов (Колодийчук Е. В., 2004). Поэтому с помощью метода ВРПМ в эксперименте и в условиях кардиологической клиники определены эффекты основных лекарственных средств, применяемых для лечения ИБС. Изучено взаимодействие сердечно-сосудистых средств с эстрогенсодержащими гормональными препаратами.

Также представлялось целесообразным оценить вариативность фармакологического действия наиболее распространенных психотропных средств на мужской и женский организмы (у самцов и самок крыс), в том числе при сохранности и отсутствии функции яичников у самок крыс в течение эстрального цикла (ЭЦ) и после овариоэктомии с использованием комплексного интегрального подхода, сочетающего статистические методы.

В настоящей монографии, являющейся итогом 15-летней работы, представлены результаты собственных исследований по изучению вариативности специфических свойств у психотропных и кардиотропных препаратов разных фармакологических и химических групп у животных разного пола, исследование с помощью хронобиологического подхода вклада половых гормонов в реализацию специфической активности данных лекарственных средств.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
I. Половая вариативность эффектов психотропных средств	9
1.1. Основные экспериментальные методики, использованные в работе.....	9
1.2. Половые особенности эффективности антипсихотических средств у крыс.....	13
1.3. Различия в действии антидепрессивных средств у самок и самцов крыс	27
1.4. Половые различия в эффективности транквилизирующих средств у крыс	36
II. Половая вариативность эффектов кардиотропных средств	51
2.1. Вариационная ритмопульсометрия – метод оценки эффективности кардиотропных лекарственных средств.....	51
2.2. Эффективность кардиотропных средств у самок крыс.....	55
2.2.1. Изменение показателей ВРПМ на протяжении эстрального цикла у крыс.....	55
2.2.2. Сравнительная оценка регуляции сердечного ритма у самцов и самок белых крыс	58
2.2.3. Влияние овариоэктомии на вариативность сердечного ритма у самок крыс.....	59
2.2.4. Особенности действия кардиотропных средств на вариабельность сердечного ритма у интактных животных и у овариоэктомированных самок	60
2.2.5. Влияние эстрадиола в сочетании с кардиотропными средствами на показатели ВРПМ у овариоэктомированных крыс.....	76
2.3. Морфологическая характеристика влияния кардиотропных средств на миокард овариоэктомированных крыс.....	79
III. Возможные причины половой диссимилиации эффектов психотропных и кардиотропных средств	86
3.1. Причины гендерной вариативности эффектов психотропных препаратов	86
3.2. Причины гендерной вариативности эффектов кардиотропных препаратов	106
Заключение	111
Литература	118
Список сокращений	132