

- Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей / [Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Коновалова В.В., Куприянова Т.А.] // Психиатр. и психофармакотер. - 2004. - № 6(6). - С. 298-301.
- Сухоруков В. С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии / В. С. Сухоруков // Рациональная фармакотерапия. - 2007. - № 2. - С. 40-47.
- Сухоруков В. С. Нарушение клеточного энергообмена у детей / В. С. Сухоруков, Е. А. Николаева // М. - Атес Медика Софт. - 2004. - 79 с.
- Щеплягина Л. А. Новые возможности коррекции дефицитных состояний у детей / Л. А. Щеплягина // Consilium Medicum.-Педиатрия. - 2009. - № 3. - С. 17-19.
- Consensus Group Statement: Role of carnitine in treating renal dialysis patients / [Ahmad S., Brass E., Hoppel C. et al.] // Dial Transpl. - 1994. - Vol. 23. - P. 177-81.
- Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates / [Taylor B.J., Bonner C.M., De Brie K.L. et al.] // J Pediatr. - 1995. - Vol. 126, № 2. - P. 287-292.
- Fernando S. "Carnitine Deficiency" / S. Fernando. - 2006. - 344 p.
- Goral S. Levocarnitine and muscle metabolism in patients with endstage renal disease / S. Goral // J Ren Nutr. - 1998. - Vol. 8. - P. 118-121.
- Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients / Brass E.P., Adler S., Sietsema K.E. [et al.] // Am J Kidney Dis. - 2001. - Vol. 37. - P. 1018-1028.
- Loster H. Carnitin and cardiovascular diseases / H. Loster // Ponte Press Verlags-GmbH. - Bochum. - 2003. - 128 p.
- Peripheric and automatic neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus: the effect of L-carnitine treatment on the peripheral and autonomic nervous system / [Uzun N., Sarikaya S., Uluduz D., Aydin A.] // Electromyogr Clin Neurophysio. - 2005. - Vol. 45, № 6. - P. 343-351.
- Rizzon P. L-carnitine in the treatment of left ventricular dysfunction in post-infarction / P. Rizzon, S. Illiceto // Cardiologia. - 1995. - Vol. 12. - P. 41-43.
- Schreiber B. Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis: challenges and considerations / B. Schreiber, V. Lewis // Dial Transplantat. - 2001. - Vol. 30. - P. 207-212.

Семененко С.І.

L-CARNITINE: ДОСВІД ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ

Резюме. Огляд літератури присвячений застосуванню L-карнітину в педіатрії. Обговорюються механізми та особливості дії L-карнітину. Приведені докази ефективності і безпеки застосування L-карнітину особливо препарату Агвантар у дітей та підлітків з різними захворюваннями

Ключові слова: діти, профілактика, лікування, енергодефіцит, L-карнітин, Агвантар.

Semenenko S.I.

L-CARNITINE: EXPERIENCE AND PROSPECTS OF APPLICATION IN PEDIATRICS

Summary. Review of the literature deals with the use of L-carnitine in pediatrics. The mechanisms and characteristics of the L-carnitine. Are evidence of the efficacy and safety of L-carnitine, in particular drug Agvantar in children and adolescents with various diseases.

Key words: children, prevention, treatment, energy deficiency, L-carnitine, Agvantar.

Стаття надійшла до редакції 05.11.2012р.

© Волощук Н.І.

УДК: 615.015:612.01+612.667

Волощук Н.І.

Кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ВПЛИВ СТАТІ ТА ВІКУ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ВІДПОВІДЬ НА ДІЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Стать та вік разом із генетичним поліморфізмом є ендогенними факторами, які формують різну схильність до захворювань, а також зумовлюють реакцію на лікарські засоби, розвиток небажаних реакцій та токсичності. Жінки є більш чутливими до дії наркотичних анальгетиків, антидепресантів-інгібіторів МАО, нейрореплетиків, антихолінестеразних та антиретровірусних препаратів. Водночас антиангінальна дія метопрололу, імуносупресивна дія кортикостероїдів та циклоспорину, антитромботична дія аспірину і клопідогрелю більш виразно проявляється у чоловіків, ніж у жінок. Неабияк роль статеві чинники відіграють також у проявах небажаної дії лікарських засобів. Серед молекулярних механізмів вікової та статевої детермінації формування відповіді на дію лікарських засобів та ксенобіотиків обговорюються детермінація розподілу рецепторів та ферментів метаболізму ксенобіотиків. Встановлення ролі вікових та статевих факторів у фармакодинаміці лікарських засобів, з'ясування їх сутності на біохімічному і клінічному рівнях сприятиме розробці принципів цілеспрямованої регуляції фармакологічної активності препаратів, а також прогнозуванню ефективності фармакотерапії у пацієнтів різної статі та віку.

Ключові слова: статеві та вікові відмінності, фармакодинаміка, біотрансформація, цитохром P450, рецептори.

Вступ

Одним із пріоритетних напрямків підвищення ефективності та безпечності лікування є персоналізація фар-

макотерапії, оскільки саме такий підхід враховує вплив різних генетичних, метаболічних та середовищних чин-

ників, які в значній мірі визначають реакцію організму на лікарські засоби [Кукес, Сичев, 2010]. В клінічній практиці постійно доводиться зустрічатись з віковими та статевими відмінностями, які поряд з генетичним поліморфізмом є провідними чинниками у формуванні індивідуальної варіабельності виразності терапевтичного ефекту, виникнення небажаних дій і токсичності.

Метою роботи було проаналізувати літературні дані щодо впливу вікових і статевих чинників на схильність організму до виникнення певних захворювань, а також на фармакокінетику та біотрансформацію лікарських засобів, їх фармакодинамічні ефекти та токсичність.

Статевий диморфізм функцій - це фундаментальна біологічна детермінанта, яка сформувалась еволюційно і відображає різне біологічне призначення жіночого та чоловічого організмів. Вона забезпечує більш ефективне виживання та пристосування виду, порівняно з одностатевими організмами. Сексуальний диморфізм проявляється практично на всіх рівнях організації організму, тобто на поведінковому, анатомічному, фізіологічному, біохімічному і молекулярному. Ці відмінності можуть бути викликаними як статевою детермінацією експресії генів, яка виникає вже на початкових стадіях розвитку плода, так і внаслідок імпринтингу, чи дії активуючих факторів, але, частіше за все, комбінацією всіх механізмів. Імпринтинг стероїдними та іншими гормонами відбувається в критичний період розвитку організму і носить незворотний характер. На відміну від цього, активуючий диморфізм, не пов'язаний з критичними періодами розвитку організму, носить зворотний характер і може виникати багато разів за життя. Не менш важливою є проблема вікової детермінації функцій, адже закладена в геномі програма визначає перебудову фізіологічних функцій та біохімічних процесів на кожному етапі онтогенезу.

Статеві та вікові чинники відіграють суттєву роль у поширеності та виразності захворювань. Так, рівень гомоцистеїну, холестерину, ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів є вищим у осіб похилого віку, порівняно з молодими особами, причому у чоловіків ці показники є вищими, ніж у жінок [Вікторов, 2007; Dutta et al., 2009], що і обумовлює більшу частоту судинних катастроф у осіб старшого віку та у чоловіків, порівняно з жінками [Schwartz, 2003; Prudova et al., 2007]. Відомо, що на ішемічну хворобу серця частіше хворіють чоловіки, хоча смертність на 1 році після інфаркту у жінок більша [Novack et al., 2008]. Водночас, жінки починають хворіти на ІХС та страждають від її ускладнень (в т.ч. інфаркту міокарда) пізніше, ніж чоловіки [Davis, Pharm, 1998]. Судинні ураження головного мозку (інсульт) у жінок зустрічаються менше, ніж у чоловіків, і в більш старшому віці [Gonzales et al., 2009; Sacco et al., 2009]. Проте жінки після досягнення статевозрілого віку виявляють вдвічі більшу схильність до депресій, і втричі частіше страждають від мігрені, ніж чоловіки [Weller, Weller, 2006]. Захворювання, що супроводжуються втра-

Таблиця 1. Статеві відмінності в активності деяких ферментів цитохрому P450 у щурів.

Ізофермент	Стать	Джерело
2A1	F>M	[Imaoka et al., 1991; Shimada, Yamazaki, 1994]
2C7	F>M	[Bandiera et al., 1996]
2C11	M	[Gen-Fu Chen, 1997; Imaoka et al., 1991]
2C12	F	[Imaoka et al., 1991; Waxman et al., 1989]
2C13	M	[Bandiera et al., 1996]
2E1	F>M	[Waxman et al., 1989]
3A1	M	[Ribeiro, Lechner, 1992]
3A2	У молодих F>M	[Mahnke et al., 1997; Imaoka et al., 1991; Ribeiro, Lechner, 1992]
3A9	F>M	[Mahnke et al., 1997]
3A23	M>F	[Imaoka et al., 1991]
4A2	M	[Imaoka et al., 1991]
2B1	M>F	[Suzuki et al., 2006]

тою слуху, частіше вражають чоловіків, чим осіб протилежної статі, а дегенеративні захворювання м'язової тканини і остеопорозів - жінок, особливо після 60 років. Аутоімунні захворювання сполучної тканини частіше виявляються у жінок [Davis, 1998]. Жінки більш часто, ніж чоловіки звертаються за медичною допомогою, в тому числі і з приводу болів в спині, що супроводжується тимчасовою втратою працездатності [Подчуфарова, 2010; Rubin, 2007]. Хоча розповсюдженість хронічного болю (тривалістю більше 1 року) не має статевих відмінностей [Hill et al., 2004]. Захворювання, пов'язані із порушеннями пуринового обміну (подагра), є в більшій мірі "чоловічим" захворюванням. Рак легень, нирок, сечового міхура і підшлункової залози теж більше вражає чоловічу стать, в той час як рак щитовидної залози - жіночу [Bren, 2005].

Статеві та вікові фактори є суттєвими також і в формуванні відповіді на дію лікарських засобів. Зокрема, сила знеболюючої дії наркотичних анальгетиків - агоністів мю-, і особливо, капа-опіоїдних рецепторів (морфін, пентазочин) у жінок є вищою, ніж у чоловіків, проте у жінок їх ефект розвивається більш повільно [Sarton et al., 2000; Holdcroft, 2002; Cepeda et al., 2003]. Modjtahedi et al. [2006] показали більшу чутливість ВІЛ-позитивних жінок до дії антиретровірусного препарату саквінавіру. В роботі Соссо, Чу [2006] показано, що бета-блокатор метопролол проявляв більш виразний антиангінальний ефект у чоловіків, ніж у жінок. Статеві зрілі жінки краще реагують на антидепресанти-інгібітори MAO, ніж на трициклічні препарати. У чоловіків та жінок в постменопаузі - спостерігається протилежна картина. Імуносупресорний ефект кортикостероїдів та циклоспорину, а також антитромботична дія аспірину менш виразні у жінок порівняно з чоловіками [Davis, 1998; Hobson et al., 2009; Meisel et al., 2010; Takakuwa et al., 2010]. Сильніша антипсихотична

Таблиця 2. Статеві відмінності активності ферментів цитохрому P450 у людей.

Ферменти	Стать	Джерело
CYP 1A2, 2A2 CYP 2C11, CYP 3A2, CYP 2C13	M>F	[Davis, 1998; Ohhira et al., 2006; Pampori, Shapiro, 1999; Chen et al., 2006]
CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1	M>F	[Davis, 1998; Tanaka, 1999; Ishizawa et al., 2005]
CYP 2C12, CYP 2C7, CYP 2A1	F>M	[Ohhira et al., 2006; Pampori, Shapiro, 1999]
CYP 3A4	F>M	[Chen et al., 2006; Zhu Zhao-Qian Liu et al., 2003]
Ферменти II фази глюкуронування	M>F	[Розен и др., 1991; Tanaka, 1999]

Таблиця 3. Секс-специфічний розподіл рецепторів.

Рецептори	Стать	Джерело
Дофамінові (D2)	F>M	[Sarton et al., 2000; Kaasinen et al., 2001]
ГАМК	F>M, в фазу еструсу рівень підвищується	[Lynch et al., 2002]
Капа-опіоїдні, Мю-опіоїдні	F>M	[Holdcroft 2003; Lynch et al., 2002; Sarton et al., 2000; Cepeda et al., 2003]
Серотонінові (5HT2)	F>M	[Bies et al., 2003]
γ-рецептор, що активується пролифератором пероксисом (PPAR)	M>F	[Jalouli et al., 2002]

дія та більша кількість побічних ефектів у жінок виявляють нейролептики левомепромазин та флушпірилен [Barbui et al., 2005], а також антихолінестеразні препарати - фізостигмін [Wang et al., 2000]. Водночас, жінки менш чутливі до дії рекомбінантного еритропоетину, ніж чоловіки [Ifudu et al., 2001].

Роль статевих чинників відіграє важливу роль у провахах небажаної дії ліків. Жінки виявляли більшу схильність до небажаних ефектів при прийомі гіпотензивних засобів [Montastruc et al., 2002; Середя et al., 2003], діуретиків, блокувальних кальцієвих каналів, діоксину [Onder et al., 2002; Lee, Chan, 2006]. Вони також частіше потерпають від серйозних порушень серцевого ритму (подовження інтервалу QT) за умов призначення антиаритмічних засобів - хінідину соталолу, антигістамінних засобів терфенадину та астемізолу (гісманалу) та шлунково-кишкового прокінетика цизаприду, стосовно якого були описані навіть випадки смерті, переважно, осіб жіночої статі [Davis, 1998]. У осіб цієї статі швидше формується наркотична залежність до опіоїдів, а її лікування є менш успішним [Громов та ін., 2002]. У осіб старше 60 років зростає ризик пригнічення дихання при застосуванні опіоїдних анальгетиків [Середя et al., 2003]. Статеві та вікові відмінності є притаманними не лише для наркотичних анальгетиків, але і лікарських засобів інших фармаколо-

гічних груп [Franceschi et al., 2008].

Відмінності в фармакодинаміці можуть бути зумовленими статевим та віковим диморфізмом в активності метаболізуючих ферментів печінки (табл. 1 та 2), зокрема, існуванням численних ізоформ CYP450, експресія яких регулюється секс-залежним рівнем секреції соматотропного гормону гіпофізу. У осіб жіночої статі переважають ферменти 2A1; 2C7; 2C12; 2E1; 3A та 3A9, а у осіб чоловічої статі - 2C11; 2C13; 3A1; 3A23; 4A2 [Ohhira et al., 2006; Chen et al., 2006]. В той же час, активність ізоформи цитохрому P450 2C19 змінюється в залежності від віку, що суттєво відображається на фармакологічній активності омепразолу, який є одним із субстратів цього цитохрому [Ishizawa et al., 2005].

Молекулярні механізми вікової та статевої детермінації формування відповіді на дію лікарських засобів та ксенобіотиків. Гендерні відмінності фармакокінетики різних ксенобіотиків, в тому числі і лікарських засобів, описані як для тварин, так і для людей [Morris et al., 2003; Li et al., 2007]. Ці відмінності стосуються фармакокінетики і включають абсорбцію, розподіл, метаболізм і секрецію [Резников, 2009; Вознесенский, 2012; Harris et al., 1995; Gandhi et al., 2004]. Підвищена біодоступність алкоголю у жінок після прийому всередину пов'язана із більш низькою активністю алкогольдегідрогенази шлунку [Fletcher et al., 1994] той же час, абсорбція аспірину в шлунку чоловіків відбувається повільніше, ніж у жінок [Harris et al., 1995].

Дослідження Anthony, Berg, [2002] показали відмінності в метаболізмі ліків у жінок в залежності від фази менструального циклу, вагітності або менопаузи. Естрогени та інші сполуки зв'язуються із естрогенними рецепторами і моделюють широкий внутрішньоклітинний діапазон дії ліків. Багато змін, які відбуваються під час вагітності, впливають на фармакокінетику і на фармакодинаміку. Ці зміни під час вагітності пов'язані із збільшенням кількості естрогенів та прогестерону, збільшенням об'єму циркулюючої крові матері, і збільшенням рівня протеїнів у плазмі крові.

Вдослідженні Schwartz, [2003], M.E. Morris et al., [2003], Gandhi, [2004], Резников, [2009] показано, що в середньому маса тіла у чоловіків більша за жінок, і тому об'єму розподілу і загальний кліренс більшості медикаментів у чоловіків вищий в порівнянні з жінками. Більша кількість підшкірного жиру у жінок (особливо літніх) підвищує об'єм розподілу ліпофільних лікарських засобів. В цілому абсорбція ліків не дуже розрізняється у людей різної статі, хоча швидкість всмоктування у жінок дещо нижча, ніж у чоловіків. Біодоступність після перорального прийому лікарських засобів, зокрема субстратів CYP3A, в деякій мірі вища у жінок, ніж у чоловіків. Також існує статева відмінність в активності ксенобіотик-метаболізуючих ферментів як I, так і II фази метаболізму. Препарати, біотрансформація яких відбувається в I фазі за участю цитохромів P450 1A, 2D6, 2E1, а також в II фазі в реакціях глюкуронідації та кон'

югації, метаболізуються швидше у чоловіків, ніж у жінок, оскільки у перших експресія цих ферментів вища. У чоловіків також інтенсивніше проходять процеси ниркової елімінації лікарських препаратів, завдяки більшій інтенсивності клубочкової фільтрації, канальцевої секреції і реабсорбції.

Вікові чинники також можуть впливати на фармакокінетику препаратів. Так [Aichhorn et al., 2006] показали, що старечий вік є значним предиктором підвищеної концентрації в плазмі антипсихотичного засобу кветіапіну. Причому у жінок спостерігався на 34,5% вищий рівень препарату в крові, ніж у чоловіків. J.O. Olubodun et al. [2003] показав, що зниження кліренса золпідема у літніх чоловіків пов'язують зі зниженням рівня в крові тестостерону, який пришивидшував біотрансформацію цього препарату в печінці. Автори вважають, що рівень тестостерону в сироватці крові відіграє модуляторну роль у вік-залежних змінах фармакокінетики золпідему у чоловіків, що зумовлює необхідність зменшення дози цього препарату з віком (або зі зниженням вмісту тестостерону). У дітей та старих людей, порівняно з людьми середнього віку було виявлено зменшення кліренсу протипептичних препаратів, що також потребувало корекції їх дози у відповідності до віку [Perucca, 2005]. В роботі [Müller et al., 2006] показано, що пірітрамід, який часто використовується для післяопераційного знеболення, мав більш високу концентрацію і триваліший час напіввиведення препарату з крові у новонароджених, порівняно з дітьми старшого віку, підлітками та дорослими, що свідчить про потребу зменшувати дозу препарату, необхідну для знеболювання для запобігання розвитку небажаних дій препарату. В той же час M.J. Blake et al., [2006] повідомили, що протитуберкульозний антибіотик рифапентин більш швидко елімінується з організму дітей, і проявляє значно менше побічних реакцій, ніж у дорослих. Автори рекомендують давати більшу (залежну від маси тіла) дозу препарату в педіатричній практиці.

Хоча гендерні відмінності проявляються на всіх етапах взаємодії організму та лікарського засобу, однак повної ясності щодо механізмів, які лежать в основі цих відмінностей, ще немає. В літературі останніх років найчастіше обговорюються такі механізми, як вікова та статевая детермінація розподілу рецепторів.

В сучасній літературі існують дані, які стосуються секс-специфічного розподілу різних рецепторів (табл. 3).

Існують також дані щодо наявності гендерних відмінностей в експресії білків-транспортів. Так, 17β-естрадіол стимулює експресію специфічного білка-транспортера глюкози -1 (GLUT-1) в мозку жінок [Shi, Simpkins, 1997]. У жінок було виявлено значно вищу активність натрій-залежного білка-транспортера дофаміну (DA) та серотоніну (5-гідрокситриптамін, 5-HT) в порівнянні з чоловіками. [Staley et al., 2011] було показано значно менша концентрація білка-транспортера норепінефрину у самців-щурів в порівнянні з самками при відсутності гендерних відмінностей у здатності адренорецепторів зв'язуватися з нейротрансмітером [Vathy, Etgen, 1996].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Підсумовуючи вищезазначене, можна відмітити, що в питаннях впливу вікових та статевих чинників на захворюваність, а також на дію лікарських засобів та прояви їх побічних реакцій залишається чимало нез'ясованих або дискусійних моментів. До теперішнього часу не існує чіткого розуміння молекулярних механізмів виникнення статевих і вікових поліморфізмів дії ліків. Тому встановлення ролі вікових та статевих факторів у фармакодинаміці лікарських засобів, з'ясування їх сутності на біохімічному і клінічному рівнях становить значний науковий інтерес і сприятиме розробці принципів цілеспрямованої регуляції фармакологічної активності препаратів, а також прогнозуванню ефективності фармакотерапії у осіб різної статі та віку.

Список літератури

- Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторовой, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. - К.: МОРИОН, 2007. - 240 с.
- Вознесенский А.Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. 2012. - [Электронный ресурс] / А.Г. Вознесенский // Режим доступа: <http://www.volgadmin.ru/vorma/archiv/4/1.htm>.
- Залежність толерантності до анальгетичної дії морфіну від тестостерону / Громов Л.О., Дичаківська О.В., Мішель В.Я. [та ін.] // "Ліки". - 2002. - № 3-4. - С.75-78.
- Кукес В.Г. Персонализована медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии [Электронный ресурс] / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев // Информационный портал для профессионалов фармацевтической и медицинской отраслей Украины, России и других стран. - 2010. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/section/detail.php?ID=35015>.
- Подчуфарова Е.В. Боль в спине: доказательная медицина и клиническая практика / Е.В. Подчуфарова // Трудный пациент. - 2010. - Т.8, №3. - С. 18-25.
- Половая дифференцировка функций печени / [Розен В.Б., Махарадзе Г.Д., Смирнов О.В., Смирнов А.Н.] // М: "Медицина". - 1991. - 335 с.
- Резников А.Г. Гендерные аспекты фармакологии / А.Г. Резников // Вісник фармакології та фармації. - 2009. - № 2. - С. 2-12.
- Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA) / Onder G., Pedone C., Landi F. [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. - 2002. - Vol. 50, № 12. - P. 1962-1968.
- Age- and sex-related expression of cytochromes P450f and P450g in rat liver / [Bandiera S., Ryan D.E., Levin W., Thomas P.E.] // Arch. Biochem. and Biophys. - 1986. - Vol. 248, № 2. - P. 658-676.
- Anthony M. Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and

- pharmacogenetics: Part I / M. Anthony, M.J. Berg // *J. Womens Health Gen Based Med.* - 2002. - Vol. 11, № 7. - P. 601-615.
- Bies R.R. Gender differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants / R.R. Bies, K.E. Bigos, B.G. Pollock // *J. Gen. Specif. Med.* - 2003. - Vol. 6, № 3. - P. 12-20.
- Bren L. Does sex make a difference? / L. Bren // *FDA Consum.* - 2005. - Vol.39, № 4. - P. 10-15.
- Cocco G. The anti-ischemic effect of metoprolol in patients with chronic angina pectoris is gender-specific / G.Cocco, D.Chu // *Cardiology.* - 2006. - Vol.106, № 3. - P. 147-153.
- Correlation between cystathionine beta synthase gene polymorphisms, plasma homocysteine and idiopathic mental retardation in Indian individuals from Kolkata / S. Dutta, A. Chatterjee, S. Sinha, [et al.] // *Neurosci Lett.* - 2009. - Vol. 453, № 3. - P. 214-218.
- Davis W.M. Impact of gender on drug responses / W.M. Davis, B.S. Pharm // *Drug topics.* - 1998. - P. 91-101.
- Epression and inducibility of cytochrome P450 3A9 (CYP3A9) and other members of the CYP3A subfamily in rat liver / A. Mahnke, D. Strotkamp, P.H. Roos [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* - 1997 - Vol. 337, № 1 - P. 62-68.
- Fletcher C.V. Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics (Review) / C.V. Fletcher, E.P. Acosta, J.M. Strykowski // *J. Adolesc. Health.* - 1994. - Vol.15, № 8. - P. 619-629.
- Gender and responses to aspirin and clopidogrel: insights using short thrombelastography / [Hobson A.R., Qureshi Z., Banks P., Curzen N.] // *Cardiovasc. Ther.* - 2009. - Vol.27. - № 4. - P. 246-252.
- Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France / J.L. Montastruc, M. Lapeyre-Mestre, H. Bagheri [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol.* - 2002. - Vol. 16, № 5. - P. 343-346.
- Gender modulates responsiveness to recombinant erythropoietin / O.Ifudu, J.Uribarri, I.Rajwani [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2001. - Vol.38, №3. - P. 518-522.
- Gender-related differences in expression and function of hepatic P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein (Mrp2) in rats / T. Suzuki, Y.L. Zhao, M. Nadai, [et al.] // *Life Sci.* - 2006. - Vol. 79, № 5. - P. 455-461.
- Gonzales R.J. Dihydrotestosterone stimulates cerebrovascular inflammation through NFkappaB, modulating contractile function / R.J. Gonzales, S.P. Duckles, D.N. Krause // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 2009. - Vol. 29, № 2. - P. 244-253.
- Harris R.Z. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics / R.Z. Harris, L.Z. Benet, J.B. Schwartz // *Drugs.* - 1995. - Vol. 50, № 2. - P. 222-239.
- Holdcroft A. Pharmacological differences between men and women / A.Holdcroft // *Acta Anaesthesiol Belg.* - 2002. - Vol. 53, № 4. - P. 299-303.
- Hormonal regulation of microsomal cytochrome P4502C11 in rat liver and kidney // Gen-Fu Chen, M.J.J. Romis, P.E. Nomas [et al.] // *DMD.* - 1997. - Vol.283, № 3. - P.1486-1497.
- Imaoka S. Age-dependent expression of cytochrome P450s in rat liver / S. Imaoka, S. Fujita, Y. Funae // *Biochim. Biophys. Acta* - 1991 - Vol. 1097, № 3. - P. 187-192.
- Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations / W. Aichhorn, J. Marksteiner, T. Walch [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* - 2006. - Vol. 21, № 2. - P. 81-85.
- Influence of sex on the out-of-hospital management of chest pain / Z.F. Meisel, K. Armstrong, C.C. Mechem [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* - 2010. - Vol. 17. - № 1. - P. 80-87.
- Lee L.S. Evaluation of a sex-based difference in the pharmacokinetics of digoxin / L.S. Lee, L.N. Chan // *Pharmacotherapy.* - 2006. - Vol. 26, № 1. - P. 44-50.
- Lynch W.J. Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies (Review) / W.J. Lynch, M.T. Roth, M.E. Carrol // *Psychopharmacology*, 2002. - Vol. 164. - P. 121-137.
- Modjtahedi B.S. Gender: a possible determinant in dosing of dermatologic drugs--an overview / B.S. Modjtahedi, S.P. Modjtahedi, H.I. Maibach // *Cutan. Ocul. Toxicol.* - 2006. - Vol. 25. - № 3. - P. 195-210.
- Morris M.E. Gender Differences in the Membrane Transport of endogenous and Exogenous Compounds / M.E. Morris, H.J. Lee, L.M. Predko // *Pharmacol. Rev.* - 2003. - Vol. 55. - P. 229-240.
- Ohhira S. Sex difference in the principal cytochrome P-450 for tributyltin metabolism in rats / S. Ohhira, M. Enomoto, H. Matsui // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 2006. - Vol.210, №1-2. - P. 32-38.
- Pampori N.A. Gender differences in the responsiveness of the sex-dependent isoforms of hepatic P450 to the feminine plasma growth hormone profile / N.A. Pampori, B.H. Shapiro // *Endocrinology*, 1999. - Vol. 140. - № 3. - P. 1245-1254.
- Perucca E. Pharmacokinetic variability of new antiepileptic drugs at different ages / E. Perucca // *Ther. Drug Monit.* - 2005. - Vol. 27, № 6. - P. 714-717.
- Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men / J.O. Olubodun, H.R. Ochs, L.L. von Moltke [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2003. - Vol. 56, № 3. - P. 297-304.
- Pharmacokinetics of piritramide in newborns, infants and young children in intensive care units / C. M?ller, W. Kremer, S. Harlfinger [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* - 2006. - Vol. 165, № 4. - P. 229-239.
- Pharmacokinetics of rifampine in children / M.J. Blake, S.M. Abdel-Rahman, R.F. Jacobs [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2006. - Vol. 25, № 5. - P. 405-409.
- PK Calpha regulates phosphorylation and enzymatic activity of cPLA2 in vitro and in activated human monocytes / Q. Li, V. Subbulakshmi, C.M. Oldfield [et al.] // *Cell Signal.* - 2007. - Vol. 19. - P. 359-366.
- Predicting persistent neck pain: a 1-year follow-up of a population cohort / J. Hill, M. Lewis, A.C. Papageorgiou [et al.] // *Spine.* - 2004. - Vol. 29. - P. 1648-1654.
- Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients / M. Franceschi, C. Scarcelli [et al.] // *Drug Saf.* - 2008. - Vol. 31, № 6. - P. 545-556.
- Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines / V. Novack, D.E. Cutlip, A. Jotkowitz [et al.] // *Am. J. Med.* - 2008. - Vol. 121, № 7. - P. 597-603.
- Ribeiro V. Cloning and characterization of a novel CYP3A1 allelic variant: analysis of CYP3A1 and CYP3A2 sex-hormone-dependent expression reveals that the CYP3A2 gene is regulated by

- testosterone / V. Ribeiro, M.C. Lechner // Arch. Biochem. Biophys. - 1992 - Vol. 293, № 1. - P. 147-152.
- Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain / D. I. Rubin // Neurol Clin. - 2007. - Vol. 25, № 2. - P. 353-371.
- Sacco S. Gender and stroke: acute phase treatment and prevention / S. Sacco, D. Cerone, A. Carolei // Funct. Neurol. - 2009. - Vol. 24, № 1. - P. 45-52.
- Schwartz J. B. Gender-specific implications for cardiovascular medication use in the elderly optimizing the therapy for older women / J.B. Schwartz // Cardiol Rev. - 2003. - Vol. 11, № 5. - P. 275-298.
- Sex Difference in Hepatic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Expression: Influence of Pituitary and Gonadal Hormones / M. Jalouli, L. Carlsson, C. Am?en [et al.] // Endocrinology. - 2002. - Vol. 144, № 1. - P. 101-109.
- Sex differences in [123I]beta-CIT SPECT measures of dopamine and serotonin transporter availability in healthy smokers and nonsmokers / J.K. Staley, S. Krishnan-Sarin, S. Zoghbi [et al.] // Synapse. - 2011. - Vol. 41. - P. 275-284.
- Sex differences in CYP3A activity using intravenous and oral midazolam / M. Chen, L. Ma, G.L. Drusano [et al.] // Clin Pharmacol Ther. - 2006. - Vol. 80, № 5. - P. 531-538.
- Sex differences in extrastriatal dopamine d(2)-like receptors in the human brain / V. Kaasinen, K. N?gren, J. Hietala [et al.] // Am. J. Psychiatry. - 2001. - Vol. 158, № 2. - P. 308-311.
- Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers / E. Sarton, E. Olofsen, R. Romberg [et al.] // Anesthesiology. - 2000. - Vol. 93, № 5. - P. 1245-1254.
- Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics / [Gandhi M., Aweeka F., Greenblatt R.M., Biaschke T.F.] // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 2004. - Vol. 44. - P. 499-523.
- Sex differences in the subjective tolerability of antipsychotic drugs / Barbuti C., Nos? M., Bindman J. [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. - 2005. - Vol. 25, № 6. - P. 521-526.
- Shi J. 17 β -Estradiol modulation of glucose transporter 1 expression in blood-brain barrier / J. Shi, J.W. Simpkins // Am. J. Physiol. - 1997. - Vol. 272. - P. E1016-E1022.
- Shimada T. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians / T. Shimada, H. Yamazaki // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1994. - Vol. 270, № 1. - P. 414-423.
- Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race / Cepeda M.S., Farrar J.T., Baumgarten M. [et al.] // Clin Pharmacol Ther. - 2003. - Vol. 74, № 2. - P. 102-112.
- Takakuwa K.M. Aspirin administration in ED patients who presented with undifferentiated chest pain: age, race, and sex effects / K.M. Takakuwa, F.S. Shofer, J.E. Hollander // Am. J. Emerg. Med. - 2010. - Vol. 28, № 3. - P. 318-324.
- Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance / E. Tanaka // J. Clin. Pharm. Ther. - 1999. - Vol. 24, № 5. - P. 339-346.
- Testosterone regulation of homocysteine metabolism modulates redox status in human prostate cancer cells / Prudova A., Albin M., Bauman Z. [et al.] // Antioxid Redox Signal. - 2007. - Vol. 9, № 11. - P. 1875-1881.
- The distribution and gender differences of CYP3A activity in Chinese subjects / B. Zhu Zhao-Qian Liu, Gio-Lin Chen, Xiao-Ping Chen [at al.] // Br. J. Clin. Pharm. - 2003. - Vol. 55. - P. 264-269.
- The effect of aging on the relationship between the cytochrome P450 2C19 genotype and omeprazole pharmacokinetics / Y. Ishizawa, N. Yasui-Furukori, T. Takahata [et al.] // Clin Pharmacokinet. - 2005. - Vol. 44, № 11. - P. 1179-1189.
- Vathy I. Effects of prenatal morphine and adult estrogen administration on mu-opioid inhibition of norepinephrine release from hypothalamic slices / I. Vathy, A.M. Etgen // Neuroendocrinology. - 1996. - Vol. 63, № 1. - P. 61-68.
- Wang R.H. Gender differences in the effect of rivastigmine on brain cholinesterase activity and cognitive function in rats / R.H. Wang, C. Bejar, M. Weinstock // Neuropharmacology. - 2000. - Vol. 39, № 3. - P. 497-506.
- Waxman D.J. Female-predominant rat hepatic P450 forms j (IIE1) and 3 (IIA1) are under hormonal regulatory controls distinct from those of the sex-specific P450 forms / D.J. Waxman, J.J. Morrissey, G. A. Le Blanc // Endocrinology - 1989. - Vol. 124, № 6. - P. 2954-2966.
- Weller E.B. Fluoxetine to prevent relapse of depression in children and adolescents / E.B. Weller, R.A. Weller // Curr. Psychiatry Rep. - 2006. - Vol. 8, № 2. - P. 88-89.

Волощук Н.И.

ВЛИЯНИЕ ПОЛА И ВОЗРАСТА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ОТВЕТ НА ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме. Пол и возраст, вместе с генетическим полиморфизмом являются эндогенными факторами, формирующими различную склонность к заболеваниям, а также обуславливают реакцию на лекарственные препараты, развитие нежелательных реакций и токсичности. Женщины более чувствительны к действию наркотических анальгетиков, антидепрессантов-ингибиторов MAO, нейрорептиков, антихолинэстеразных и антиретровирусных препаратов. В то же время, антиангинальное действие метопролола, иммуносупрессивный эффект кортикостероидов и циклоспорина, антитромботическое действие аспирина и клопидогреля в большей мере выражены у мужчин, чем у женщин. Важную роль половые факторы играют и проявление нежелательных эффектов лекарственных препаратов. Среди молекулярных механизмов возрастной и половой вариабельности в ответе на лекарственные вещества обсуждаются детерминация распределения рецепторов и ферментов метаболизма ксенобиотиков. Установление роли возрастных и половых факторов в фармакодинамике лекарственных средств, выяснение их сущности на биохимическом и клиническом уровнях будет способствовать разработке принципов целенаправленной регуляции фармакологической активности препаратов, а также прогнозированию эффективности фармакотерапии у пациентов различного пола и возраста.

Ключевые слова: половые и возрастные различия, фармакодинамика, биотрансформация, цитохром P450, рецепторы.

Voloshchuk N.I.

IMPACT OF SEX AND AGE ON MORBIDITY AND DRUG RESPONSE (REVIEW)

Summary. Gender and age together with genetic polymorphism are the main endogenic factors form a different susceptibility to diseases and specify individual reaction on the medicines, development of their adverse reactions and toxicity. Women are more

susceptible to action of narcotic analgesics, some antiseptics, neuroleptics, anticholinesterases and anti-retrovirus drugs. At the same time, antianginal effect of metoprolol, immunosuppressive action of corticosteroids and cyclosporine, antithrombotic effect of aspirin and clopidogrel are significant in male than in woman. Sex and age play an important role in the manifestation of adverse effects of medicines. Among molecular mechanisms of age and sex dependence on drug response the gender distribution of receptors and xenobiotic-metabolising enzymes are discussed. Identification of the role of age and sex factors on pharmacodynamic of medicines and their biochemical and clinical essences will stimulate the development of principles of task-specific regulation of pharmacological activity of drugs, and form the basis for prediction of pharmacotherapeutic efficacy in patients of different sex and age.

Key words: sex and age differences, pharmacodynamic, biotransformation, cytochrome P450, receptors.

Стаття надійшла до редакції 25.10.2012 р.

© Старжинська О.Л.

УДК: 575.191:616.12-008.331.1

Старжинська О.Л.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018)

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ В КАРДІОЛОГІЇ

Резюме. *Огляд літератури присвячений питанням генетики ключових компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Наведені дані щодо результатів сучасних експериментальних та клінічних досліджень діагностичної та прогностичної цінності визначення структури генів РААС у діагностиці низки захворювань.*

Ключові слова: поліморфізм генів, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Вступ

В останні роки значна кількість досліджень присвячена вивченню ролі спадкових факторів, що обумовлюють схильність до несприятливого розвитку серцево-судинних захворювань. Одним з основних напрямків цих досліджень є вивчення так званих генів-кандидатів [Мишулкина та ін., 2009]. Якщо продукт експресії гена (фермент, гормон, рецептор та ін.) здатний прямо або опосередковано брати участь у розвитку хвороби, що вивчається, то цей ген може вважатися геном-кандидатом. На сучасному етапі використання певних поліморфних маркерів є основним підходом у вивченні генетичної схильності до несприятливого перебігу серцево-судинних захворювань.

Результати багатьох експериментальних та клінічних досліджень дозволяють стверджувати, що у патогенезі ГХ одна з основних ланок - активація компонентів РААС та її ефекторного гормону ангіотензину II (АII). Він є одним з найсильніших вазоконстрикторів, визначає процеси ремоделювання серця і судин та ймовірність розвитку ускладнень ГХ з фатальними наслідками [Бойцов та ін., 2003]. Відомо, що у пацієнтів з СН активація РААС спостерігається майже стовідсотково. На сучасному етапі розвитку медичної науки активно досліджується структура генів РААС та пов'язані з цим особливості функції системи як у фізіологічних умовах, так і при патології.

У низці досліджень було переконливо доведено, що поліморфізм гена реніну (ген картується у 1-й хромосомі (1q32-1q42) і альдостерону (поліморфізм гена полягає у заміні цитозина на тимін у положенні 344 -344С/Т) є функціонально незначимими, не знайдений зв'язок вказаних поліморфізмів ні з розвитком ГХ або ГЛШ, ні з ураженням органів-мішеней [Соболева та ін., 2002, Дорофеева и др., 2005; Тихонова, 2008].

Широко вивчався поліморфізм гена ангіотензиногена (АТГ) як попередника діючих речовин РААС. Відомо про декілька значимих поліморфізмів гена АТГ: заміна метіоніну на треонін у положенні 235 (M235T), 31 та 174 (T174M) і аденіну на гуанін у 6 положенні [Su tet al., 2007]. При наявності поліморфізму гена суттєво збільшується рівень АТГ у плазмі крові [Шляхто та ін., 2004], частіше розвивається гіпертрофія ЛШ як у хворих [Сидорчук, 2008; Pfab та ін., 2007], так і у практично здорових людей [Соболева та ін., 2002], реєструється достовірно вищий АТ; згаданий поліморфізм асоціюється за літературними даними і з розвитком ІХС, зокрема ІМ [Целуйко та ін., 2008]. Відомості про зв'язок поліморфізму гена АТГ з розвитком ГХ мало чисельні, відсутні обґрунтовані підстави відносити його до когорти генів-кандидатів у маркери підвищеного ризику розвитку ГХ або її ускладнень.

Функціональна значимість ефектів РААС визначається також рівнем продукції ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). У результаті його роботи синтезується ангіотензин та катаболізується брадикінін - пептиди, які регулюють судинний тонус, водно-мінеральний обмін, отже регулюють артеріальний тиск. Відомо, що рівень АПФ в організмі приблизно на 50% знаходиться під генетичним контролем. Ген АПФ розташований у 17q23 хромосомі. Відомо про значимість інерційно-делеційного поліморфізму (I/D) у 16 положенні гена АПФ. У експериментальному дослідженні встановлено, що при наявності D/D-генотипу визначається достовірно вища плазмова концентрація АПФ [Бойцов та ін., 2003]. На сьогодні відомо про те, що поліморфізм гена АПФ пов'язаний з розвитком АГ та ГЛШ [Бойцов та ін., 2003], ІМ [Воевода и др., 2009], ГКМП [Смирнова та ін., 2009]