

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В медицинской литературе активно обсуждаются гендерные различия в действии анальгезирующих лекарственных средств (ЛС) различных групп, которые связаны с физиологическими особенностями восприятия боли. Уже доказано, что половые гормоны (тестостерон, прогестерон, эстрогены) способны менять степень проявления болевого синдрома у мужчин и женщин, однако в клинической практике эти данные не применяются. Проблема выбора пациенту средства для ликвидации боли в зависимости от его пола, возраста, физиологических особенностей и образа жизни является актуальной как для врача, так и для провизора. Большинство анальгетиков аптеки продают безрецептов. Представленные авторами показатели определяют частоту эпизодов болевых реакций и выбор ЛС для их купирования у трех групп населения: на фоне низкого гормонального фона (1 и 3 группы) и при значительной выраженности гормонов (2 группа). Данные нашего исследования позволяют более избирательно подходить к выбору ЛС в связи с гендерными особенностями, а в дальнейшем создать алгоритм консультирования пациентов провизором в аптеке.

Ключевые слова: *болевого синдром, анальгезирующий эффект, ноцицептивная и антиноцицептивная системы, хроническая нераковая боль (ХНБ), эстроген, прогестерон, тестостерон, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).*

G. G. Maksimena, V. A. Budko**GENDER FEATURES OF THE USE OF ANALGESIC AGENTS**

In the medical literature, gender differences in the action of analgesic drugs (LS) of various groups that are associated with the physiological features of the perception of pain are actively discussed. It has already been proven that sex hormones (testosterone, progesterone, estrogens) can change the degree of pain in men and women, but in clinical practice this data is not used. The problem of choosing a patient the means to eliminate pain, depending on his sex, age, physiological characteristics and lifestyle is relevant for both the doctor and the pharmacist. Most of the pharmacists' analgesics are sold without prescription. The indicators presented by the authors determine the incidence of episodes of pain reactions and the choice of drugs for their arrest in three groups of the population: against a background of low hormonal background (groups 1 and 3) and with significant hormones (group 2). The data of our research will allow us to select more selectively the choice of drugs in connection with gender characteristics, and in the future create an algorithm for consulting patients with a pharmacist at a pharmacy.

Keywords: *pain syndrome, analgesic effect, nociceptive and antinociceptive systems, chronic non-cancer pain (HNB), estrogen, progesterone, testosterone, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).*

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения (определение ВОЗ). Она является самой распространенной жалобой, с которой пациенты обращаются к врачу за помощью. Болевой синдром снижает качество жизни больных людей при большинстве заболеваний и может доминировать в их клинической картине – быть основным, а иногда и единственным симптомом болезни.

Выбор средств лечения острой и хронической боли врачом осуществляется в соответствии с интенсивностью боли. Последняя устанавливается специалистом по простой шкале:

Баллы	0	1	2	3	4
Боль	Нет	Слабая	Умеренная	Сильная	Очень сильная

Подразделение интенсивности боли на 4 ступени имеет большое значение для практического здравоохранения, так как каждой градации интенсивности боли соответствуют использование врачом определенных медикаментозных и немедикаментозных мероприятий в соответствии с конкретной клинической ситуацией [17]. Анальгетирующий эффект оказывают многие группы лекарственных препаратов: противосудорожные, антидепрессанты, спазмолитики, холиноблокаторы, препараты для наркоза, местные анестетики и др., однако собственными анальгетиками считаются только две группы – центральные (опиоидные и неопиоидные) и периферические (нестероидные) анальгетики. Соответственно этому анальгетики представляют собой одну из наиболее используемых групп лекарственных препаратов (от 8 до 20 % в различных странах мира от всех продаж). Многие препараты, оказывающие анальгетическое действие являются безрецептурными и их выбор часто зависит от информации фармацевта в месте приобретения или субъективных оценок их действия окружающих пациента родственников и друзей.

Обычно боль описывают как острую или хроническую. Эта разница основана на возможности прогнозирования боли, длительности и интенсивности ее проявления. Международная ассоциация по изучению боли определяет хроническую боль, как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». Существуют

различные подходы в оценке длительности хронической боли. По мнению экспертов Международной ассоциации по изучению боли, о хронической боли следует говорить в тех случаях, когда ее длительность составляет не менее 3 мес. В организме параллельно существуют и взаимодействуют две противоположные системы – ноцицептивная (проводящая боль) и антиноцицептивная (подавляющая проведение и восприятие боли). Нарушение баланса между этими двумя системами в сторону активации ноцицептивной системы или подавления активности антиноцицептивной системы и приводит к развитию хронических болевых синдромов. Поэтому главным отличием хронической боли от острой является не временный фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения.

ХНБ (хроническая нераковая боль) – это совокупность клинических состояний, характеризующихся болью, которая сохраняется, несмотря на устранение каких-либо стимулов и видимое заживление тканей, или болью, которая возникает при отсутствии каких-либо обнаруживаемых повреждений и не связана с раком [3, 6, 10–12].

В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что в основе патофизиологических процессов развития хронических болевых синдромов лежит индивидуальная **генетически обусловленная предрасположенность**. Генетической детерминированностью хронизации болевых синдромов, возможно, объясняется тот факт, что одно и то же заболевание у разных людей может протекать по-разному: в одних случаях боль переходит в хроническую форму, в других – нет. Главной особенностью хронических болевых синдромов является их высокая плацебо-зависимость. Это обусловлено высокой степенью субъективизма восприятия болевого ощущения, зависящего от **пола, возраста, культурных национальных традиций, воспитания и, наконец, эмоционального состояния** [14]. Существует множество доказательств, свидетельствующих о влиянии половых гормонов на различия в восприятии боли, однако в клинической практике это не оценивается. Один и тот же раздражитель под воздействием половых гормонов может приводить к разным эффектам в зависимости от уровня этих гормонов. Для полноценного понимания роли половых гормонов в восприятии боли необходима оценка трех важных со-

ставляющих – уровнем тестостерона, прогестерона и эстрогенов. Имеется большой объем доказательств, демонстрирующих различное восприятие боли и ответ на некоторые классы анальгетиков у мужчин и женщин [7]. Так лабораторные и клинические эксперименты показывают, что у женщин более низкий болевой порог, чем у мужчин, в ответ на одинаковые виды раздражителей, таких как тепло, холод, давление и электрическая стимуляция:

- при предъявлении одинаковых по интенсивности болевых раздражителей у женщин объективный показатель боли (расширение зрачка) более выражен (Ellermeyer, Westphal, 1995);

- девочки и женщины в первые дни послеоперационного периода чаще жалуются на боль, чем мальчики и мужчины (Puntillo, Weiss, 1994);

- новорожденные девочки проявляют более выраженную мимическую реакцию в ответ на болевое раздражение, чем мальчики (Guinsburg et al., 2000);

- при проведении стоматологических процедур женщины испытывают более интенсивные болевые ощущения, чем мужчины (Morin et al., 2000);

- показано, что после 16 эпизодов воздействия болевого агента на пальцы рук у 50 добровольцев обоих полов женщины в сравнении с мужчинами отмечали более высокую интенсивность боли как непосредственно в момент воздействия, так и после его окончания (Esseri et al., 2007);

- имеются сообщения о том, что эстрогены могут как увеличивать, так и уменьшать болевую чувствительность из-за активации разных эстрогеновых рецепторов (Coulombe et al., 2011);

- продемонстрировано, что эстроген может усиливать заживление ран, некоторые болевые состояния усиливаются после менопаузы, когда уровень эстрогена снижается (например, суставные и вагинальные боли) (Ashcroft et al., 1997). Однако это связано и с тем, что в постменопаузе происходит снижение уровня тестостерона;

- фибромиалгия у женщин с регулярным менструальным циклом (МЦ) чаще отмечается в предменструальном периоде (снижен уровень прогестерона). Выраженность боли в спине и конечностях у женщин варьирует в течение всего МЦ и усиливается на фоне снижения уровня эстрогена, прогестерона и тестостерона, у мужчин – при снижении синтеза тестостерона;

- у женщин пик заболеваемости ревматоидным артритом (РА) приходится на 4-е десятилетие: снижение количества эстрогенов приводит к уменьшению выработки синовиальной жидкости в суставах. У мужчин РА отмечается чаще на дефиците тестостерона [1];

- умеренная и высокая доза тестостерона может приводить к повышению болевого порога уже через час после его приема [4]. В то же время последние наблюдения показывают, что метаболиты тестостерона (дигидротестостерон и андростендиолглюкуронид) могут стать потенциальными агентами для лечения диабетической нейропатической боли [2];

- одно из исследований [9] обращает особое внимание на болевую форму стенокардии, которая оказалась более выраженной у мужчин среднего и пожилого возраста на фоне снижения уровня тестостерона;

- ученые из Пристонского университета установили, что повышение содержания тестостерона в организме снижает уровень дискомфорта и интенсивности болевых ощущений, испытываемых человеком под действием стандартных стимулов.

Проведенные исследования позволяют утверждать, что половые различия при ХНБ могут быть связаны с колебанием уровня гормонов яичников в течение всего менструального цикла. Многие заболевания, сопровождаемые ХНБ, чаще возникают у женщин [1, 5, 9]: скелетно-мышечная боль (СМБ) (например, при фибромиалгии, ревматоидном артрите), мигренозная головная боль, боль при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) и хроническая тазовая боль (например, при синдроме раздраженного кишечника, эндометриозе и интерстициальном цистите). Полученные данные свидетельствуют о **наличии антиноцицептивных эффектов у тестостерона**, что следует учитывать в клинической практике при лечении боли. Скорее всего, антиноцицептивные эффекты тестостерона влияют на распространенность хронических нераковых болей (ХНБ).

В своей работе мы изучили применение анальгетических лекарственных препаратов в зависимости от фона половых гормонов.

При проведении работы нами использовался метод анонимного анкетирования покупателей в аптеках г. Минска и жителей Беларуси online 3-х групп: 1-я группа – в возрасте до 20 лет (мужчины, женщины 200 человек), 2-я группа – от 20 до 50 лет (мужчины, женщины 200 человек), 3-я группа – старше 50 лет (мужчины, женщины 200 человек).

В результате проведенного исследования выявлены следующие особенности:

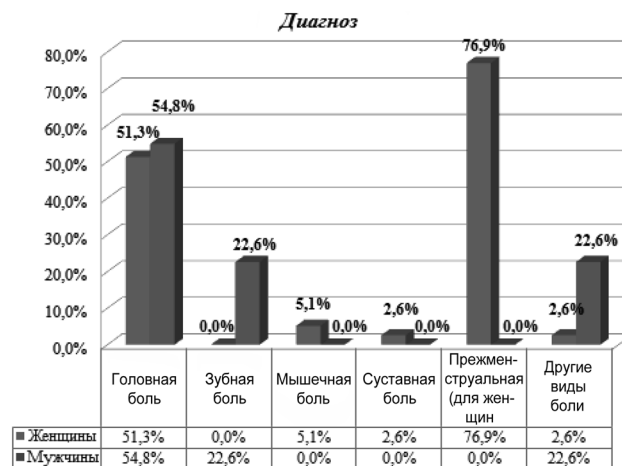
В первой группе:

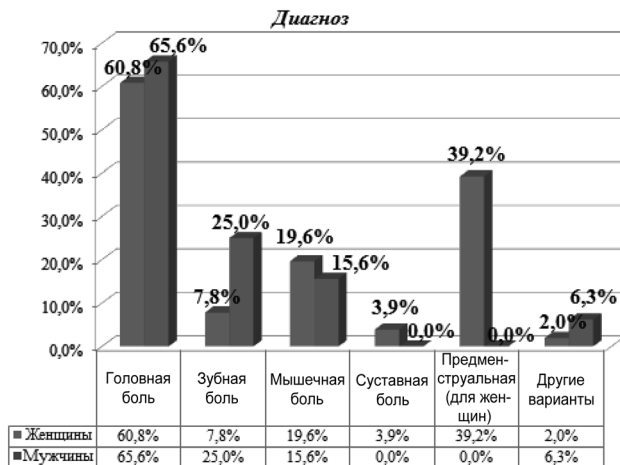
- на головные боли предъявляли жалобы чуть более 50 % мужчин и женщин, однако, также частой у женщин стала боль, обусловленная предменструальным синдромом, а у мужчин зубная боль;

- если молодые мужчины редко пользовались анальгетиками, женщины отмечали их применение 1 раз в месяц, а 10 % из них утверждали о регулярном применении этих препаратов (более 1 раза в месяц);

- опрос показал, что мужчины больше доверяют в выборе препаратов анальгетиков специалистам (врачам и фармацевтам), девушки почти в 70 % случаев советуются с родственниками и подругами;

- женщины до 20 лет предпочитают миотропный спазмолитик дротаверин (38,5 %), мужчины – кеторолак (НПВС). Достаточно часто использовали молодые люди комбинированные препараты анальгетиков в состав которых входили или метамизол (20,5 %) или ацетилсалициловая кислота (20,8 %);





– для молодежи не существовало разницы в выборе для пользования между препаратами отечественных или зарубежных фирм.

Во второй группе:

– на головные боли предъявляли жалобы уже более 60 % женщин и 65,6 % мужчин, остается наиболее частой у женщин боль, обусловленная предменструальным синдромом (39,2 %), у мужчин частота зубной боли увеличивается до 25 %, более частой становится мышечная боль;

– мужчины в этой возрастной группе редко пользовались анальгетиками (59,4 %), женщины отмечали их применение 1 раз в месяц (45 %);

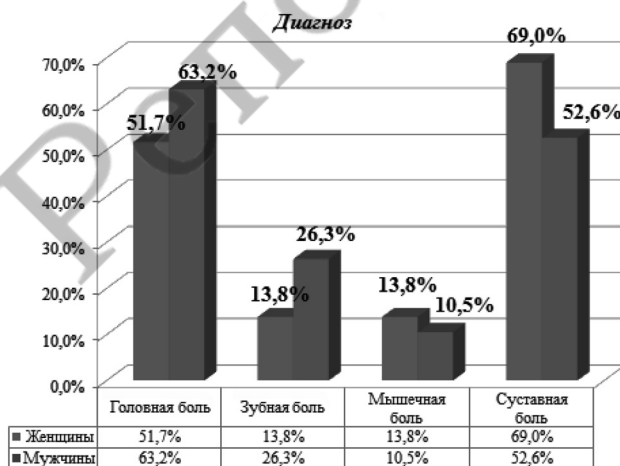
– ответы мужчин свидетельствовали, что, как и в первой группе, выбор препаратов анальгетиков они доверяют специалистам (врачам и фармацевтам), женщины пользуются методом «проб и ошибок» учитывая стоимость препаратов;

– основной группой анальгезирующего действия, как у женщин, так и у мужчин становятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), особенностью является то, что если мужчины выбирают ибупрофен (28 %), женщины пользуются кеторолаком (26 %);

– для пользователей препаратами в данной возрастной группе появляется значительная разница предпочтения у мужчин к анальгетикам зарубежных фирм (69 %), у женщин к отечественным производителям (51 %).

В третьей группе:

– среди мужчин и женщин доминирующими становятся головная (51,7 % у женщин и 63,2 % у мужчин) и суставная (69 % у женщин и 52,6 % у мужчин) боли;



– мужчины (53 %) и женщины (43 %) пользовались анальгетиками регулярно;

– более 50 % и мужчин и женщин обращались для выбора препаратов к врачам, однако более 21 % мужчин используя интернет, выбирали препараты, ориентируясь на их стоимость;

– основной группой анальгезирующего действия, как у женщин, так и у мужчин остаются НПВС, особенностью является то, что если мужчины выбирают диклофенак (26,3 %), женщины продолжают пользоваться кеторолаком и его доля увеличивается с 26 % (во второй группе) до 27,6 %;

– для пользователей препаратами в данной возрастной группе появляется изменение предпочтения у мужчин к анальгетикам отечественных производителей (53 %), у женщин к препаратам зарубежных фирм (65,5 %);

– курение у женщин и мужчин было выявлено в 1 группе в 2,6 % и 97 % случаев, во 2 группе в 7,8 % и 28,1 % случаев, и в 3 группе в 6,9 % и 21 % случаев соответственно. Никотин, являясь стимулятором Цитохрома Р 450 снижает анальгезирующий эффект многих препаратов.

Выводы

1. Во 2-группе (при значительном гормональном фоне) чаще, как у мужчин, так и у женщин были головные боли.

2. Женщины гораздо чаще мужчин принимают обезболивающие средства.

3. К специалистам за консультацией о выборе анальгетиков значительно чаще обращались мужчины.

4. Наиболее популярной группой ЛС среди всех возрастов являются НПВС.

5. Выявлено частое использование в различных возрастных группах, как мужчинами, так и женщинами кеторолака. ХНБ (хроническая нераковая боль) не является показанием для применения данного препарата [13, 18].

6. Препараты ибупрофена и диклофенака во всем мире и сегодня являются «золотым стандартом» терапии головной и зубной боли, а также препаратами выбора при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

7. Можно предположить, что антиноцицептивные эффекты тестостерона влияют на распространенность хронических нераковых болей (ХНБ), в перспективе возможно создание обезболивающих ЛС, в состав которых будут входить гормоны.

8. Данные нашего исследования позволят более избирательно подходить к выбору ЛС в связи с гендерными особенностями, а в дальнейшем создать алгоритм консультирования пациентов провизором в аптеке.

Литература

1. Anderson, J. K., Tuetken R., Hoffman V. A potential relationship between diffuse musculoskeletal pain and hypogonadism // BMJ Case Rep. – 2010.

2. Fillingim, R. B., Ness T. J. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses // NeurosciBiobehav Rev. – 2000. – Vol. 24. – P. 485–501.

3. Isselee, H., De Laat A., de Mot B., Lysens R. Pressure-pain threshold variation in temporomandibular disorder myalgia over the course of the menstrual cycle // J. Orofac. Pain. – 2002. – Vol. 16. – P. 105–117.

4. LeResche, L., Mancl L., Sherman J. J., Gandara B., Dworkin S. F. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle // PAIN. – 2003. – Vol. 106. – P. 253–261.

5. *Martin, V. T., Wernke S., Mandell K., Ramadan N., Kao L., Bean J., Liu J., Zoma W., Rebar R.* Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache // *Headache*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1190–1201.

6. *Matheis, A., Martens U., Kruse J., Enck P.* Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain: a singular or two different clinical syndrome? // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 3446–3455.

7. *Palmeira, C. C., Ashmawi H. A., Posso Ide P.* Sex and pain perception and analgesia // *Rev. Bras. Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 61, № 6. – P. 814–828.

8. *Pamuk, O. N., Cakir N.* The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 778–782.

9. *Pikwer, M., Giwercman A., Bergström U., Nilsson J., Jacobsson L. T., Turesson C.* Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73 (3). – P. 573–579.

10. *Vodo, S., Bechi N., Petroni A., Muscoli C., Aloisi A.-M.* Testosterone-Induced Effects on Lipids and Inflammation // Hindawi Publishing Corporation. *Mediators of Inflammation*. – 2013.

11. *Баринов, А. Н.* Комплексное лечение боли // *Русск. Мед. журн.: Человек и лекарство*. – 2007. – Т. 15, № 4.

12. *Горобец, Е. С.* Подходы к современному послеоперационному обезболиванию // *Consilium medicum. Хирургия*. – 2007. – Т. 9, № 1.

13. *Государственный реестр лекарственных средств. Т. 1, 2* (официальное издание по состоянию на 1 января 2006 г.) / Науч-

ный центр экспертизы средств медицинского применения. Минздравсоцразвития, Россия. – М., 2006.

14. *Ильясов, Р. Р., Калинин С. Ю., Данилов А. Б.* Влияние половых гормонов на различия в восприятии боли // *РМЖ*. – 2015. – № 29. – С. 3–6.

15. *Кевра, М. К., Гавриленко Л. Н., Королевич М. П., Максимиеня Г. Г., Таганович Н. Д.* Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств. – БГМУ, 2003.

16. *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману*; под общ. ред. А. Г. Гильмана, ред. Дж. Хардман и Л. Лимберт; пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – С. 1342–1344;

17. *Кузьмин, Ю. В., Максимиеня Г. Г.* Клинико-фармакологическая характеристика и принципы использования анальгетиков в хирургической практике // *Журн. Военная медицина*. – 2009. – № 3. – С. 91–103.

18. *Лекарственные средства, справочник-путеводитель практикующего врача*. – М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 794 с.

19. *Максимиеня, Г. Г.* Анальгезирующая терапия в педиатрии // *Белорусский медицинский журнал*. – Минск: БГМУ, 2004. – № 1. – С. 119–121.

20. *Осипова, Н. А.* Общие принципы медикаментозного лечения острого болевого синдрома // *Consilium medicum, Хирургия*. – 2005. – Т. 7, № 1.

21. *Шухов, В. С.* Практические рекомендации по рациональной фармакотерапии распространенных болевых синдромов в амбулаторной практике // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2001. – № 10(5). – С. 67–73.