

POHLAVNÉ ROZDIELY V STRESOVEJ REAKCII A V ÚČINKU ANTIDEPRESÍV

doc. MUDr. Daniela Ježová, DrSc.

Laboratórium farmakologickej neuroendokrinológie, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Výskyt depresívnych porúch je častejší u žien než u mužov, čo môže súvisieť s pohlavnými rozdielmi v odpovedi organizmu na stresové podnety. U zvierat sa pozorovali vyššie hladiny stresových hormónov u samičiek, a to pod vplyvom stresu aj v modeloch experimentálnej depresie. Pohlavné rozdiely v stresovej reakcii sa zistili aj u ľudí, ich charakter však závisí od typu pôsobiaceho stresového podnetu. Prekvapivo, možné pohlavné rozdiely v účinku antidepresív nie sú vyjasnené. Boli popísané viaceré zmeny vo farmakokinetike antidepresív. Sú údaje o tom, že u žien je vyššia pravdepodobnosť priaznivej terapeuticko-odpovede na sertralín a iné SSRI ako na imipramín, kým u mužov tomu môže byť naopak. V niektorých štúdiách sa však odlišnosti v účinkoch antidepresív v závislosti od pohlavia nepodarilo potvrdiť.

Kľúčové slová: antidepresíva, stres, pohlavné rozdiely.

Kľúčové slová MeSH: antidepresíva; stres; faktory sexuálne; porucha depresívna – farmakoterapia.

GENDER DIFFERENCES IN THE STRESS RESPONSE AND IN THE ACTION OF ANTIDEPRESSANT DRUGS

The incidence of depression in women is significantly greater than in man and it may be related, at least partly, to gender differences in neuroendocrine responses during stress. In animals, stress hormone levels were found to be higher in females both under stress and in experimental models of depression. Gender differences have been observed also in humans, but they seem to be dependent on the nature of the stress stimulus. Surprisingly, possible gender differences in the action of antidepressants are not clear. Several differences in the pharmacokinetics have been described. It has been reported that women are more likely to show a favorable response to sertraline and other SSRI than to imipramine. However, gender differences in therapeutic effects of antidepressants have not been confirmed in all recent studies.

Key words: antidepressants, stress, gender differences.

Key words MeSH: antidepressants; stress; sex factors; depressive disorder – drug therapy.

1. Úvod

Je nesporné, že výskyt depresívnych porúch je častejší u žien než u mužov. Prevalencia veľkej depresívnej poruchy je približne dvojnásobná u žien v porovnaní s mužmi, aj keď je pravdepodobné, že depresia u mužov nemusí byť vždy správne diagnostikovaná (23). Etiológia tohto javu je neznáma, predpokladá sa účasť neurobiologických a psychosociálnych faktorov.

Nemožno pochybovať o tom, že v rozvoji depresívnej symptomatológie hrá závažnú úlohu nadmerná záťaž spôsobená opakovanými stresovými situáciami.

Zaujala nás preto myšlienka, že pohlavné rozdiely vo výskyte afektívnych porúch môžu súvisieť s pohlavnými rozdielmi v odpovedi organizmu na stresové podnety. Keďže medzi základné účinky psychofarmák patrí ovplyvnenie neuroendokrinných mechanizmov, natíska sa úvaha o možných pohlavných rozdieloch v účinku antidepresív.

2. Pohlavné rozdiely v stresovej reakcii

Stres je odpoveď organizmu na rôzne endogénne a exogénne podnety nazývané stresory. Jej primárna funkcia je pomáhať organizmu pri prekonávaní záťažových stavov,

teda ide o funkciu pozitívnu. Ďaleko častejšie sa však stres spája s jeho negatívnymi dôsledkami, ktoré vznikajú, keď sú stresové situácie príliš časté, nadmerne intenzívne a nekontrolovateľné. V súčasnosti sa predpokladá, že stres súvisí s rozvojom a nepriaznivým priebehom veľkého počtu tzv. „civilizačných ochorení“. Medzi negatívne dôsledky stresu počítame poruchy v emocionálnej sfére (afektívne a úzkostné poruchy), neadekvátne správanie (drogová závislosť, poruchy príjmu potravy), endokrinné a metabolické zmeny (diabetes mellitus), kardiovaskulárne potiaže (hypertenzia, ateroskleróza), aj poruchy imunitného systému (Tabuľka 1).

Tabuľka 1. Dôsledky chronického pôsobenia stresových podnetov

EMOCIONÁLNE REAKCIE

úzkosť
depresívne stavy

BEHAVIORÁLNE REAKCIE

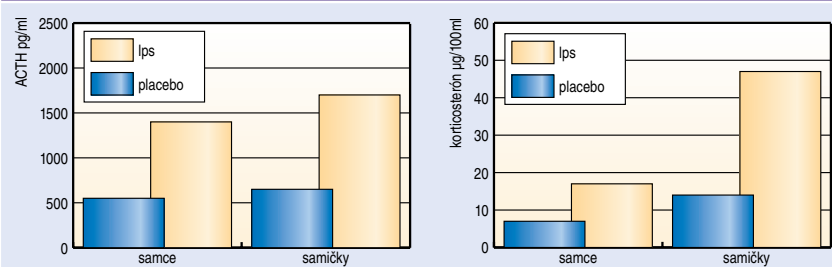
návyk na drogy, lieky, alkohol, nikotín
poruchy príjmu potravy
deštruktívne správanie

FYZIOLOGICKÉ REAKCIE

neuroendokrinné poruchy
kardiovaskulárne a metabolické zmeny
dysfunkcia imunitného systému

Najznámejším ukazovateľom stresu známym v širokej lekárskej verejnosti je zvýšené vylučovanie nadobličkového hormónu kortizolu. Je to veľmi zjednodušená predstava. Počas stresu sa aktivuje množstvo ďalších hormónov, menia sa viaceré fyziologické funkcie a to všetko nie jednotným, uniformným spôsobom, ale veľmi rôznorodo v závislosti od charakteru podnetu, momentálneho stavu organizmu a mnohých ďalších faktorov (11). Rozlišujeme dve základné neuroendokrinné zložky stresovej reakcie, hoci aktivácia oboch z nich nemusí byť prítomná v každej stresovej reakcii. Prvou zložkou je aktivita hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej (HHA) osi. Jej efektorovou časťou je už spomínané vylučovanie nadobličkových glukokortikoidov, u človeka predovšetkým kortizolu. Centrálnou časťou tejto osi je hypotalamický kortikoliberín (CRH), ktorý sa považuje za koordinátora stresovej odpovede, hlavne v jej počiatočnej rýchlej fáze (6). Druhou zložkou je aktivácia sympatiko-adrenomedulárneho systému sprevádzaná zvýšenou sekréciou katecholamínov. Spomedzi ďalších hormónov, ktorých sekrécia sa počas stresu zvyšuje možno spomenúť rastový hormón, prolaktín, vazopresín, oxytocín, beta-endorfín.

Obrázok 1. ACTH a kortikosterón pod vplyvom stresu vyvolaného aktiváciou imunitného systému (podanie lipopolysacharidu 2.5 µg/kg, i.p.)



2.1. Pohlavné rozdiely v stresovej reakcii u zvierat

Pohlavné hormóny ovplyvňujú viaceré zložky stresového systému. Je dostatočne dokázané, že hladiny adrenokortikotropného hormónu (ACTH) a glukokortikoidu kortikosterónu, ako aj funkčná aktivita HHA osi je vyššia u samičiek v porovnaní so samcami (12, 14). Zvýšená odpoveď ACTH a kortikosterónu sa pozorovala po stresových podnetoch rôzneho charakteru. Zaujímavým je naše zistenie zvýšenej aktivácie stresových hormónov po aktivácii imunitného systému podaním bakteriálneho lipopolysacharidu (obrázok 1). Pohlavné rozdiely sa vyskytujú aj v sekrécii iných hormónov počas stresu, bolo napríklad popísané vyššie uvoľňovanie oxytocínu u samíc (26).

Mechanizmy zodpovedné za sexuálny dimorfizmus sa intenzívne skúmajú. Hlavná úloha sa pripisuje pohlavným hormónom, predovšetkým estrogénom. Zdá sa, že podstatný je ich vplyv na centrálné zložky stresového systému, teda ovplyvnenie funkcie hypofýzy, hypotalamu a vyšších mozgových centier. Z tohto pohľadu je dôležité zistenie, že v promótorovej časti génu pre CRH sa nachádza prvok, ktorý je citlivý na estrogény (estrogen responsive element) a že estrogény môžu priamo stimulovať tvorbu tohto neuropeptidu (25).

V našej vlastnej práci sme zistili, že hladiny CRH mRNA v hypotalamickom paraventriculárnom jadre sú vyššie u samičiek než u samcov (7, 12). Z hľadiska existencie pohlavných rozdielov vo výskyte afektívnych porúch však možno považovať za ešte významnejší náš nález vzostupu expície génu pre CRH v hypotalame u samcov, ale nie u samičiek v experimentálnom modeli depresie (7).

2.2. Pohlavné rozdiely v stresovej reakcii u človeka

Pohlavné rozdiely v sekrécii hormónov počas stresu u človeka sú oveľa menej preskúmané. Navyše, pomerne malý počet publikovaných údajov nedovoľuje vytvoriť jednoznačné závery.

V našom sledovaní sme porovnali neuroendokrinnú a kardiovaskulárnu odpoveď mužov a žien na tepelný stres (10). Napriek

mnohým blahodárnym účinkom saunovania, hypertermia v saune vyvoláva aktiváciu viacerých stresových hormónov. Pri sledovaní sme podrobili dobrovoľníkov pobytu v saune podobne, ako býva zvykom pri jej použití na rekreačné účely, vrátane záverečného ponorenia do bazéna so studenou vodou. Vzostup telesnej teploty bol u oboch pohlaví rovnaký, čo dokazuje rovnakú intenzitu podnetu. Vzostup hladiny prolaktínu a ACTH bol oveľa výraznejší u žien, než u mužov. Nepozorovali sme rozdiely v koncentráciách katecholamínov, avšak vzostup srdcovej frekvencie bol opäť vyšší u žien, než u mužov. Zdá sa teda, že neuroendokrinná odpoveď na hypertermiu je výraznejšia u žien (10).

Podobne, v štúdií vykonanej na veľkom počte študentov medicíny sme pozorovali väčší vzostup srdcovej frekvencie, ale nie krvného tlaku počas krátkodobého chladového testu u žien (11). Je to v súlade s údajmi iných autorov, ktorí zistili, že pod vplyvom psychických stresových podnetov ženy reagujú väčším vzostupom pulzu, kým muži väčším vzostupom krvného tlaku (1).

Naproti tomu kombinovaný stresový podnet zložený z izometrického cvičenia rukami a krátko pamätového testu sa ukázal byť viac stresogénny u mužov, než u žien (13). V uvádzanej štúdií sa však sledoval len salivárny kortizol a zmeny ostatných stresových hormónov nepoznáme. Po miernej hypoglykémii sme však u mužov pozorovali vyššie zvýšenie hladiny ACTH, adrenalínu aj rastového hormónu (19). Je to v súlade s výsledkami iných štúdií, ktoré popisujú nižšiu odpoveď kontraregulačných hormónov počas hypoglykémie u žien. Je teda zrejme, že pohlavné rozdiely v stresovej reakcii u človeka existujú, ich charakter však závisí od pôsobiaceho stresového podnetu. Vzhľadom na možné klinické aplikácie vo vzťahu k rozvoju psychiatrických aj kardiovaskulárnych ochorení si táto oblasť zasluhuje ďalší intenzívny výskum.

3. Pohlavné rozdiely v účinku antidepressív

Je prekvapivé, ako málo pozornosti sa dosiaľ venovalo pohlavným rozdielom

v účinkoch antidepressív, a to napriek dobre známym rozdielom vo výskyte depresívnych porúch. Nedostatok informácií o pohlavných rozdieloch nie je špecifický pre antidepressíva, ale týka sa aj ostatných skupín. Čiastočne je to dôsledkom toho, že sa do klinického hodnotenia liečiv v minulosti takmer nezaraďovali ženy v reprodukčnom veku. V súčasnosti sa však možným rozdielom v účinku liečiv u mužov a žien venuje zvýšená pozornosť.

3.1. Údaje o existencii pohlavných rozdielov v účinku antidepressív

Viaceré preklinické štúdie poukázali na odlišnosti v účinku antidepressív v závislosti od pohlavia. Dokázali sa napríklad odlišnosti v pôsobení imipramínu, desipramínu a lítia na úrovni ovplyvnenia expície génov pre glukokortikoidné receptory v mozgu (18).

V klinických štúdiách sa prvé zmeny o pohlavných rozdieloch uvádzajú v súvislosti s účinkami imipramínu (20). Staršie štúdie poukázali na lepšie výsledky liečby imipramínom u mužov, než u žien. Vyskytli sa tiež údaje o tom, že u pacientov s atypickou depresiou ženy odpovedali lepšie na liečbu inhibítormi monoaminoxidázy, kým u mužov sa pozoroval lepší terapeutický účinok tricyklických antidepressív (5).

Čo sa týka antidepressív zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI), prvá rozsiahla štúdia zaoberajúca sa možnými rozdielmi v závislosti od pohlavia bola vypracovaná na amerických pracoviskách a publikovaná len nedávno (15). Autori vyhodnotili výsledky liečby sertralínom alebo imipramínom počas 12 týždňov v dvojito slepom usporiadaní. Výsledky ukázali, že u žien je signifikantne vyššia pravdepodobnosť priaznivej terapeutickojej odpovede na sertralín ako na imipramín, kým u mužov je tomu presne naopak. Pri zhodnotení úspešnosti liečby vo vzťahu k menopauze sa ukázalo, že lepšia terapeutická odpoveď na sertralín je výrazná u premenopauzálnych žien. U žien po menopauze bola účinnosť oboch sledovaných antidepressív približne rovnaká, čo poukazuje na význam pohlavných hormónov. Autori predpokladajú, že ženské gonadálne hormóny, hlavne estrogény, môžu mať permissívnu alebo inhibičnú úlohu v antidepressívnej aktivite, teda môžu buď zvyšovať účinnosť látok zo skupiny SSRI alebo inhibovať odpoveď na tricyklické antidepressíva (15). V súlade s týmito nálezmi pozorovali Martényi a spol. (16), že ženy v reprodukčnom veku odpovedali lepšie na liečbu fluoxetínom než maprotíliom. Nedávna štúdia vykonaná v Španielsku (2) potvrdila, že sertralín je účinnejší a lepšie tolerovaný než imipramín v liečbe depresie u žien, zatiaľ čo muži odpovedali na obidva antidepressíva podobne.

Boli popísané viaceré zmeny vo farmakokinetike antidepresív. Zdôrazňujú sa najmä rozdiely v metabolizujúcich enzýmoch a v expresii P-glykoproteínu (3). P-glykoproteín sa podieľa na regulácii prechodu viacerých látok do mozgu cez hematoencefalickú bariéru a medzi jeho substráty patria viaceré antidepresíva (21). Harter a spol. (8) popísali nelineárnu farmakokinetiku fluvoxamínu s oveľa vyššími koncentraciami u mužov, než u žien. Plazmatické koncentrácie klomipramínu boli naopak vyššie u žien ako u mužov (9). Zvýšené plazmatické koncentrácie u žien boli pozorované aj u ďalších liečiv zo skupiny tricyklických antidepresív (4) a u sertralínu (22). Publikovali sa tiež pohlavné rozdiely v aktivite viacerých enzýmov, ktoré metabolizujú antidepresíva (27). Väčšinou však nie sú dostupné údaje o tom, nakoľko sa pozorované rozdiely vo farmakokinetike prejavili v účinnosti terapie.

3.2. Údaje podporujúce rovnakú účinnosť antidepresív u mužov a žien

Dôkazy o existencii pohlavných rozdielov nie sú zatiaľ dostatočné, pretože boli publikované aj práce, v ktorých sa odlišnosti v účinkoch antidepresív v závislosti od pohlavia nepodarilo dokázať. Parker a spol. (17) z Austrálie nenašli preferenčnú účinnosť SSRI u žien, ani zvýšenú odpoveď na tricyklické antidepresíva u mužov. Skupina autorov z Holandska (9) nezistila medzi pacientami mužského a ženského pohlavia rozdiely v terapeutickú odpoveď na liečbu klomipramínom ani ďalšími antidepresívami. Neboli rozdiely ani vo výskyte predčasného ukončenia liečby, ani v nežiaducich účinkoch. Na väčšej skupine pacientov s veľkou depresívnou poruchou z oblasti Toronta sa hodnotili výsledky liečby viacerými antidepresívami z rôznych skupín (24). Nenašiel sa žiaden vzťah medzi odpoveďou na liečbu a pohlavím pacientov. Hoci pacienti boli vo veku 18–64 rokov, autori pravdepodobne nehodnotili vplyv menopauzy.

4. Záver

Doterajšie poznatky o pohlavných rozdieloch v účinnosti liečby antidepresívami nie sú jednoznačné a neumožňujú vysloviť odporúčania, ktoré by sa mohli priamo zohľadniť pri výbere konkrétneho farmaka pre daného pacienta. Málo preskúmané je

aj možné ovplyvnenie antidepresívnej liečby stresovými faktormi, či endokrinnými zmenami vo všeobecnosti. V sekrécii stresových hormónov, ako aj v ďalších endokrinných funkciách sú však pohlavné rozdiely nesporné prítomné, čo sa môže prejavovať aj pri liečbe depresie. Len ďalší výskum môže odkryť nové fakty, ktoré umožnia optimalizáciu

liečby depresívnych porúch aj vzhľadom na pohlavie pacienta.

Podakovanie

Experimentálna práca pracovného kolektívu autorky zahrnutá v prehľade bola podporovaná projektom Európskej komisie „Centre of Excellence“, ICA1-CT-2000-70008.

Literatúra

- Allen NT, Stoney CM, Owens JF, Matthews KA. Hemodynamic adjustments to laboratory stress: the influence of gender and personality. *Psychosom. Med.* 1993; 55: 505–517.
- Baca E, Garcia-Garcia M, Porras-Chavarino A. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28: 57–65.
- Bies RR, Bigos KL, Pollock BG. Gender differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants. *Genet Specif Med.* 2003; 6: 12–20.
- Dahl ML, Bertilsson L, Nordin C. Steady-state plasma levels of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite: relationship to the CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology.* 1996; 123: 15–19.
- Davidson J, Pelton S. Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res.* 1986; 17: 87–95.
- De Kloet RE. Hormones, brain and stress. *Endocrin. Regul.* 2003; 37: 51–68.
- Duncko R, Kiss A, Škultétyová I, Rusnák M, Ježová D. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in response to chronic mild stress rise in male but not in female rats while tyrosine hydroxylase mRNA levels decrease in both sexes. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 77–89.
- Hartter S, Wetzel H, Hammes E, Torzkadeh M, Hiemke C. Nonlinear pharmacokinetics of fluvoxamine and gender differences. *Ther Drug Monit.* 1998; 20: 446–449.
- Hildebrandt MG, Steyerberg EW, Stage KB, Passchier J, Kragh-Soerensen P. Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 1643–1650.
- Ježová D, Kvetňanský R, Vigaš M. Sex differences in endocrine response to hyperthermia in sauna. *Acta Physiol. Scand.* 1994; 150: 293–298.
- Ježová D, Juránková E, Mosnářová A, Kriška M, Škultétyová I. Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences. *Acta Neurobiol. Exp.* 1996; 56: 779–785.
- Ježová D, Škultétyová I, Makatsori A, Moncek F, Duncko R. Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis function and hedonic behavior in adult male and female rats prenatally stressed by maternal food restriction. *Stress* 2002a; 5: 177–183.
- Jezova D, Duncko R, Lassanova M, Kriska M, Moncek F. Reduction of rise in blood pressure and cortisol release during stress by ginkgo biloba extract (EGB 761) in healthy volunteers. *J. Physiol. Pharmacol.* 2002b; 53: 337–348.
- Kitay JI. Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinology* 1961; 68: 818–824.
- Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, Gelenberg AJ, Davis SM, Harrison WM, Keller MB. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry.* 2000; 157:1445–1452.
- Martényi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrine reuptake inhibition profile. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001; 11: 227–232.
- Parker G, Parker K, Austin MP, Mitchell P, Brotchie H. Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: two negative studies. *Psychol Med.* 2003; 33: 1473–1477.
- Peiffer A, Veilleux S, Barden N. Antidepressant and other centrally acting drugs regulate glucocorticoid receptor messenger RNA levels in rat brain. *Psychoneuroendocrinology.* 1991; 16: 505–515.
- Radikova-Cervenakova Z, Penesova A, Koska J, Kvetnansky R, Jezova D, Huckova M, Vigas M, Macho L. Does orthostatic stress influence neuroendocrine response to subsequent hypoglycemia in humans? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1018.
- Raskin A. Age-sex differences in response to antidepressant drugs. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1974; 159: 120–130.
- Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J.* 2002; 2: 191–196.
- Ronfeld RA, Tremaine LM, Wilner KD. Pharmacokinetics of sertraline and its N-demethyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 32 (Suppl 1): 22–30.
- Sagud M, Hotujac Lj, Mihaljevic-Peles A, Jakovijevic M. Gender differences in depression. *Coll. Antropol.* 2002; 26: 149–157.
- Scheibe S, Preuschhof C, Cristi C, Bagby RM. Are there gender differences in major depression and its response to antidepressants? *J Affect Disord.* 2003; 75: 223–235.
- Vamvakopoulos NC, Chrousos GP. Hormonal regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression: Implications for the stress response and immune/inflammatory reaction. *Endocrinol. Rev.* 1994; 15: 409–420.
- Williams TDM, Carter DA, Lightman SL. Sexual dimorphism in the posterior pituitary response to stress in the rat. *Endocrinology* 1985; 116: 738–740.
- Yonkers KA, Brawman-Mintzer O. The pharmacologic treatment of depression: is gender a critical factor? *J Clin Psychiatry.* 2002; 63: 610–615.