

Wstęp do różnic międzypłciowych w leczeniu neurologicznym

An introduction to gender differences in neurological treatment

Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

Adres do korespondencji: Mgr Anna Pierzchlińska, Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel.: +48 91 466 15 89, faks: +48 91 466 16 00, e-mail: anna.pierzchlińska@pum.edu.pl

Streszczenie

Podobnie jak w innych dziedzinach medycyny, skuteczność farmakoterapii w neurologii zależy zarówno od czynników psychospołecznych, jak i biologicznych osoby leczonej. Jedną z takich zmiennych jest płeć pacjenta. Mimo że z powodu działań niepożądanych częściej cierpią kobiety, nadal stanowią one mniejszość w pierwszych dwóch etapach badań klinicznych. Skutkuje to fragmentaryczną wiedzą na temat ewentualnej modyfikacji dawkowania leku u kobiet. Artykuł przedstawia zarys różnic międzypłciowych, które należy mieć na uwadze, ordynując terapię farmakologiczną w neurologii. Opisywane różnice w farmakokinetyce leków opierają się m.in. na innym stopniu wchłaniania leków, spowodowanym niższymi wartościami pH w żołądku kobiet i dłuższym pasażem żołądkowo-jelitowym, a także niższej ekspresji glikoproteiny P. Wpływ na działanie leków mają również procesy dystrybucji, odmienne u obu płci, co należy łączyć z różnym w stosunku do mężczyzny udziałem procentowym tkanki tłuszczowej. Dodatkowo różna jest aktywność enzymów metabolizujących substancje egzogenne, co może wynikać z wpływu estrogenów. Również zmniejszona szybkość eliminacji może skutkować niedostatecznym usuwaniem leku z organizmu i działaniami niepożądanymi. W artykule zawarto także przykłady odmienności farmakodynamicznych obserwowanych u kobiet i mężczyzn. Pomijanie różnic międzypłciowych w terapii neurologicznej może skutkować możliwymi do uniknięcia działaniami niepożądanymi, jak również zmniejszeniem skuteczności leczenia. Zrozumienie przyczyn stojących za różnicami w farmakoterapii sprzyja indywidualizacji terapii, a więc lepszym efektom leczenia i zmniejszeniu objawów niepożądanych, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn.

Słowa kluczowe: farmakokinetyka, farmakodynamika, różnice międzypłciowe

Abstract

As in other medical fields, the efficacy of neuropharmacotherapy depends on both psychosocial and biological characteristics of the patient. Patient's gender is one of the latter. Although women are more likely to experience adverse drug effects, they still represent the minority in the first two phases of clinical trials. This results in fragmentary knowledge of potential dosage modifications in women. The paper presents an outline of sex differences that need to be considered in neuropharmacotherapy. The reported differences in pharmacokinetics are based on, among other things, different absorption due to lower gastric pH in women, longer gastrointestinal transit and lower P-glycoprotein expression. Drug distribution, which varies between men and women as a result of the different body fat percentage, also has an impact on the pharmacological response. Furthermore, there are also differences in the activity of drug metabolising enzymes, probably due to oestrogens. Additionally, a lower excretion rate may lead to insufficient drug elimination and subsequent side effects. The paper also presents examples of pharmacodynamic disparities. Neglecting gender differences in neurological pharmacotherapy may result in avoidable adverse effects or poor therapeutic outcome. Understanding the source of pharmacotherapeutic differences promotes therapy individualisation, and thus improved treatment outcomes and reduced adverse events, both in women and men.

Keywords: pharmacokinetics, pharmacodynamics, gender differences

WSTĘP

Skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii zależą od wielu czynników, zarówno biologicznych (wiek, rasa, profil genetyczny i epigenetyczny), jak i psychospołecznych. Od niedawna coraz większe znaczenie przypisuje się różnicom w efekcie leczenia będącym skutkiem odmienności kobiet i mężczyzn. Odrębności te pojmowane są nie tylko w kategoriach biologicznych, ale także środowiskowych (*sex-gender difference*, SGD) (Franconi i Campesi, 2014). Mimo że nawet 8 na 10 wycofań leku z rynku spowodowanych jest działaniami niepożądanymi występującymi u kobiet, znaczącą większość w badaniach klinicznych I i II fazy stanowią mężczyźni (Franconi i Campesi, 2014; Soldin i Mattison, 2009). Skutkuje to fragmentaryczną wiedzą na temat ewentualnej modyfikacji dawki leku u kobiet oraz możliwych działań niepożądanych, które mogą być odmienne od występujących u mężczyzn.

RÓŻNICE W FARMAKOKINETYCE LEKÓW

Absorpcja

Jedną z przyczyn stanowią różnice w farmakokinetyce leków, które obserwowane są już w procesie wchłaniania. U kobiet środowisko pH w żołądku jest mniej kwaśne niż u mężczyzn (pH = 2,59 vs pH = 1,92), co skutkuje zmniejszoną absorpcją leków o właściwościach słabych kwasów (np. barbiturany, karbamazepina) i zwiększonym wchłanianiem słabych zasad (benzodiazepiny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, morfina, kodeina, amfetamina, efedryna) (Soldin i Mattison, 2009). W przypadku leków zażywanych na czczo należy wziąć pod uwagę, że czas przebywania pokarmu w żołądku u kobiet jest dłuższy mimo podobnej częstości skurczów (Freire *et al.*, 2011). Odmienność można zauważyć również w całkowitym czasie pasażu jelitowego, który jest istotnie dłuższy u kobiet niż u mężczyzn (Sadik *et al.*, 2003). Ważną rolę w procesie absorpcji odgrywa jedno z białek transportujących leki, tzn. glikoproteina P (P-gp), nazywana białkiem oporności wielolekowej (Chu, 2014; Sokołowska *et al.*, 2014). Występuje ona w jelitach, wątrobie i nerkach, obniżając wydajność procesu wchłaniania poprzez proces usuwania substancji (zarówno pochodzenia endo-, jak i egzogennej) do przestrzeni pozakomórkowej. Ekspresja wątrobowej P-gp jest wyższa u mężczyzn, co skutkuje szybszą eliminacją leków takich jak digoksyna czy chinidyna z organizmu. Hormonalna terapia zastępcza dodatkowo hamuje działanie P-gp i może zwiększać ryzyko kumulacji leku w organizmie kobiet (Chu, 2014). Glikoproteina P wchodzi w skład bariery krew-mózg i, według badania *in vivo* z wykorzystaniem znakowanego werapamilu, także w tym obszarze jej funkcja jest obniżona u kobiet, co skutkuje wyższym stężeniem leku w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) u kobiet niż u mężczyzn (van Assema *et al.*, 2012). Warto wspomnieć, że w badaniu van Assemy i wsp.

badano także wpływ wieku na ekspresję P-gp w barierze krew-mózg. Wyniki wskazywały na redukcję aktywności P-gp jedynie u mężczyzn, natomiast u kobiet nie podlegała ona zmianom zależnym od wieku. Obniżona aktywność P-gp, dodatkowo hamowana inhibitorami (lansoprazol, omeprazol, simwastatyna, loperamid, cyklosporyna A), może prowadzić do zbyt wysokiego (w stosunku do przewidzianego) stężenia w OUN takich leków, jak amitryptylina, doksepina, felbamat, fenobarbital, fenytoina, gabapentyna, lamotrygina, lewetiracetam, morfina, paroksetyna, topiramata czy wenlafaksyna (Chancellor *et al.*, 2012; Qosa *et al.*, 2016). Przed ich przepisaniem należałoby zatem wziąć pod uwagę zarówno płeć, jak i wiek oraz stosowane inne substancje, jako że poziom ekspresji P-gp ma związek z odpowiedzią na leki będące jej substratami (Wang *et al.*, 2016).

Wpływ płci na dostępność substancji czynnej odnotowuje się również w przypadku przyjmowania leków wziewnie: w badaniach stężenie maksymalne cyklosporyny było niższe u kobiet, najprawdopodobniej wskutek mniejszego w porównaniu z mężczyznami przepływu powietrza w trakcie wdechu, nie miało to jednak znaczenia klinicznego (Rohatagi *et al.*, 2000). Z kolei Kang i wsp. (2018) sprawdzali skuteczność dawek 1,5 mg oraz 5 mg morfiny podawanej domięśniowo w terapii bólu mięśniowo-powięziowego z powodu zaburzeń w obrębie stawu skroniowo-żuchwowego. W przypadku 1,5 mg morfiny efekt w postaci zwiększonego progu bólu oraz tolerancji na ból zanotowano tylko w grupie mężczyzn. Dawka 5 mg morfiny również spowodowała większy wzrost progu i tolerancji na ból u mężczyzn, jednak różnica nie była istotna statystycznie. Z drugiej strony ocena natężenia bólu w skali VAS (Visual Analogue Scale, skala wizualno-analogowa) wskazywała na lepszy efekt przeciwbólowy dawki 5 mg u kobiet niż u mężczyzn, chociaż różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Przypuszcza się, że jedną z przyczyn odmiennej odpowiedzi na działanie przeciwbólowe morfiny może być zależna od testosteronu regulacja receptorów opioidowych (μ -opioid receptors, MOR), będących celem dla morfiny (Kang *et al.*, 2018). Znajduje to potwierdzenie w badaniu przedklinicznym – u szczurów wzrost ilości MOR w zwoju trójdzielnym wywołany stanem zapalnym w mięśniach żwacza nastąpił jedynie u samców (Zhang *et al.*, 2014). Niestety, praca Kang i wsp. jest dotychczas jedynym klinicznym doniesieniem na temat różnic międzypłciowych dotyczących domięśniowego podania morfiny.

Dystrybucja

Proces dystrybucji leków ściśle zależy od ich właściwości fizykochemicznych oraz procentowego udziału poszczególnych tkanek w organizmie. Wyższa zawartość tkanki tłuszczowej u kobiet sprzyja akumulacji leków lipofilnych (takich jak diazepam, nitrazepam, chlorodiazepoksyd) i zmniejszeniu ich stężenia we krwi, ale także wydłużonej eliminacji tej grupy leków (Fadiran i Zhang, 2015).

Uważa się, że różnice w zawartości tkanki tłuszczowej i miejscowym przepływie krwi mają wpływ na szybciej osiągnięty efekt blokady nerwowo-mięśniowej z użyciem hydrofilowego wekuronium lub rokuronium u kobiet, a także jej dłuższe działanie (Soldin i Mattison, 2009).

Głównymi białkami odpowiedzialnymi za transport leków w surowicy krwi są albumina, α -globuliny oraz α_1 -kwaśna glikoproteina (α_1 -acid glycoprotein, AAG), które podlegają różnicom międzypłciowym (w większym stopniu AAG i α -globuliny niż albumina) oraz wpływowi zewnętrznych estrogenów (Kishino *et al.*, 2002; Spoletini *et al.*, 2012; Weaving *et al.*, 2016). Efekt terapeutyczny leku zależy od jego formy niezwiązanej, dlatego efekt farmakologiczny diazepam czy chlorodiazepoksydu jest większy u kobiet z powodu niższej ekspresji wiążącej je AAG (Fadiran i Zhang, 2015). Z kolei w przypadku fenytoiny większe stężenie wolnej formy spowodowane zmniejszeniem stężenia wiążącej jej albuminy (np. podczas ciąży) nie powoduje zmian skuteczności, bowiem analogicznie rośnie klirens fenytoiny (Soldin i Mattison, 2009; Soldin *et al.*, 2011). W badaniu retrospektywnym oceniającym wpływ otyłości i płci na dawkę fenytoiny stwierdzono, że jedynie w grupie osób otyłych kobiety potrzebowały większej dawki leku w przeliczeniu na kilogram masy ciała niż mężczyźni (19,9 mg/kg m.c. vs 15 mg/kg m.c., $p = 0,008$). Nie zauważono istotnych statystycznie różnic w grupie bez otyłości (DasGupta *et al.*, 2018).

Metabolizm

Różnice międzypłciowe w metabolizmie leków są główną przyczyną odmiennej farmakokinetyki (Waxman i Holloway, 2009). Lek może być metabolizowany w dwóch fazach: pierwszej, przy udziale głównie enzymów z grupy CYP450, obejmującej utlenianie, hydrolizę i redukcję, oraz drugiej, w której lek jest sprzęgany z kwasem glukuronowym, siarkowym lub glicyną, acetylowany lub metylowany. Dzięki temu powstaje metabolit łatwo usuwalny z organizmu.

Szacuje się, że zaledwie kilkanaście z 57 enzymów należących do superrodziny CYP450 odpowiada za metabolizm aż 70–80% leków stosowanych w praktyce klinicznej (Zanger i Schwab, 2013). Podlegają one wielu zmiennym, takim jak wiek, polimorfizm genetyczny, rasa, jak również płeć. Analiza GWAS (badanie asocjacyjne w skali genomu, *genome-wide association study*) wykazała różnice międzypłciowe w ekspresji 40 genów związanych z farmakokinetyką leków (Zhang *et al.*, 2011). Znanym inhibitorem CYP1A2 są estrogeny, czego konsekwencją jest wolniejsza eliminacja olanzapiny, klozapiny i tioksantenu u kobiet w porównaniu z mężczyznami (Bigos *et al.*, 2008; Ereshefsky *et al.*, 1991; Lane *et al.*, 1999). Efekt ten może być nasilony przyjmowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny. U pacjentów płci męskiej następuje szybsza eliminacja także diazepam i chlorodiazepoksydu (Waxman i Holloway, 2009). Różnice te powodują skuteczniejsze działanie anksjolityczne tych leków

u kobiet, jednocześnie jednak rośnie ryzyko objawów niepożądanych (Chu, 2014). Wpływ płci badany był również w odniesieniu do farmakokinetyki riluzolu (lek będący substratem CYP1A2) w III fazie badań klinicznych wśród 100 pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym. Klirens leku u mężczyzn wynosił 51,4 l/h, podczas gdy u kobiet był on niższy o 32%, co mogło wskazywać na większą aktywność enzymu CYP1A2 u mężczyzn. Według twórców badania nie ma jednak konieczności zmiany sugerowanej dawki (50 mg dwa razy dziennie) w zależności od płci (Bruno *et al.*, 1997). W przypadku tizanidyny stężenie maksymalne i pole powierzchni pod krzywą (*area under the curve*, AUC) były większe u niepalących kobiet niż u niepalących mężczyzn, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Natomiast spadek ciśnienia skurczowego i subiektywnie oceniana senność notowane były istotnie częściej w grupie kobiet. Autorzy sugerują rozważenie wyższych dawek u palących mężczyzn (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne są induktorem CYP1A2) i niższych u niepalących kobiet o niskiej masie ciała (Backman *et al.*, 2008). Podobnie jest w przypadku innego substratu CYP1A2 – klozapiny. Tang i wsp. (2007) stwierdzili istotnie wyższe stężenie klozapiny w surowicy kobiet niż mężczyzn, co znalazło potwierdzenie także w innych analizach (Mayerova *et al.*, 2018; Tang *et al.*, 2007). Co istotne, według Mayerovej i wsp. (2018) nawet u 67% pacjentów stężenie klozapiny w surowicy nie znajduje się w zalecanym zakresie terapeutycznym, co może skutkować brakiem skuteczności lub też działaniami niepożądanymi, na które kobiety z racji wyższego stężenia mogą być bardziej narażone.

Podrodzina CYP3A stanowi 30% wątrobowej i aż 70% jelitowej grupy enzymów cytochromu P450, a izoforma CYP3A4 metabolizuje połowę dostępnych w praktyce klinicznej leków, m.in. cyklosporyny czy diazepam (Scandlyn *et al.*, 2008; Wolbold *et al.*, 2003). U kobiet poziom białka CYP3A4 w próbkach pooperacyjnych wątrób oceniono jako dwukrotnie wyższy niż u mężczyzn, a dysproporcje na poziomie mRNA to potwierdzają (Wolbold *et al.*, 2003; Zanger i Schwab, 2013). Skutkuje to wyższą aktywnością tego enzymu u kobiet niż u mężczyzn (Yang *et al.*, 2010) i wyższym klirensiem cyklosporyny czy diazepam, co zostało zaobserwowane jeszcze przed badaniami CYP3A4 (Greenblatt *et al.*, 1980; Kahan *et al.*, 1986). W metaanalizie Hu i Zhao (2010) potwierdzono wyższą aktywność CYP3A4 u kobiet na przykładzie stosowania midazolamu. Klirens leku był wyższy zarówno przy podaniu doustnym (16% w porównaniu z klirensiem u mężczyzn), jak i po podaniu dożylnym (20%). Niemniej jednak istotne różnice międzypłciowe w AUC midazolamu odnotowano tylko po podaniu dożylnym, co może wskazywać na odmienną aktywność enzymu tylko dla frakcji wątrobowej i brak różnic w jelitowym CYP3A4 (Hu i Zhao, 2010). W innym badaniu sprawdzano zależność aktywności CYP3A4 od hormonów płciowych, jednak nie wykazano wahań w ciągu cyklu menstruacyjnego (Nicolas *et al.*, 2009). Zaobserwowano natomiast wpływ charakteru uwalniania hormonu

wzrostu, który u kobiet uwalniany jest w sposób ciągły, działając przez to indukując na ekspresję mRNA i produkcję białka CYP3A4, w przeciwieństwie do pulsacyjnego u mężczyzn, który działał hamująco w hodowli *in vitro* (Soldin *et al.*, 2011; Waxman i Holloway, 2009). Prawdopodobnie różnice w farmakokinetyce leków metabolizowanych przez CYP3A4 pogłębiane są dodatkowo odmiennym poziomem ekspresji P-gp, jako że niektóre substancje są jednocześnie substratem dla CYP3A4 i dla P-gp, czego przykładem jest werapamil, w przeciwieństwie do midazolamu, który nie jest transportowany przez P-gp (Cummins *et al.*, 2002; Gandhi *et al.*, 2004; Scandlyn *et al.*, 2008). Stąd też mogą wynikać trudności w interpretacji wyników i rozbieżności w badaniach *in vivo* i *in vitro*. Poziom wątrobowej P-gp może być nawet 2,4 razy wyższy u mężczyzn niż u kobiet. Jednak jako że midazolam nie jest substratem dla P-gp, nie powinno to mieć znaczenia dla klirensu wątrobowego tego leku (Cummins *et al.*, 2002).

Wyniki badań porównawczych dotyczących aktywności innych cytochromów P450 mających znaczenie w praktyce klinicznej, takich jak CYP2D6, CYP2C9 czy CYP2C19, nie wskazują jednoznacznie na różnice międzypłciowe (Scandlyn *et al.*, 2008; Zanger i Schwab, 2013). Należy nadmienić, że enzymy CYP450 są wysoce polimorficzne, co może utrudniać analizę wyników badań porównawczych.

Chociaż enzymy II fazy metabolizmu nie są tak dokładnie przebadane jak rodzina CYP450, to również wśród nich obserwuje się zmienną ekspresję w zależności od płci. Proces glukuronidacji określanej przy pomocy oksazepamu jako substratu dla UGT2B15 przebiega wolniej u kobiet niż u mężczyzn, co prowadzi do wydłużonego czasu półtrwania tego leku u kobiet (Court *et al.*, 2004). Sprzyja to większej częstości działań niepożądanych, analogicznie do metabolizowanych w procesie glukuronidacji leków antywirusowych (Ofotokun, 2005). Jednakże różnice w glukuronidacji występowały tylko dla części związków (takich jak diflunizal i paracetamol, w przeciwieństwie do azydetymidyny) (Franconi *et al.*, 2007). Niższą aktywność u kobiet wykazują sulfotransferazy, jak również metylotransferazy, do których należą katecholo-*O*-metylotransferaza (*catechol-O-methyltransferase*, COMT), odpowiadająca za metabolizm lewodopy (Chen *et al.*, 2004; Chu, 2014), oraz metylotransferaza tiopurynowa (*thiopurine S-methyltransferase*, TPMT) (Franconi *et al.*, 2007). Według danych klinicznych w leczeniu białaczki 6-merkaptopuryną, będącą substratem dla TPMT, dawka u chłopców musiała być wyższa niż u dziewczynek, aby osiągnąć podobny efekt terapeutyczny (Schwartz, 2003). Katecholo-*O*-metylotransferaza wykazuje około 30% mniejszą aktywność u kobiet niż u mężczyzn, co może być spowodowane m.in. hamującymi transkrypcją COMT estrogenami (Boudíková *et al.*, 1990; Xie *et al.*, 1999). Analogicznie obserwowane są różnice międzypłciowe w leczeniu lewodopą pacjentów z chorobą Parkinsona, m.in. większe ryzyko rozwinięcia dyskinezy jako powikłania leczenia u kobiet, co może mieć związek z wyższym AUC (Shulman, 2007). Niestety, dyskinezy występują

częściej u kobiet nawet mimo statystycznie mniejszej dawki lewodopy (Lyons *et al.*, 1998).

Eliminacja

Leki mogą być eliminowane z potem, łzami, mlekiem, kałem, wydychanym powietrzem, lecz najważniejszą drogą jest wydalanie nerkowe. W procesie tym obserwuje się szereg różnic międzypłciowych. Zarówno przepływ krwi przez nerki, sekrecja i reabsorpcja kanalikowa, jak i współczynnik filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate*, GFR) są większe u mężczyzn niż u kobiet, niezależnie od różnic w masie i powierzchni ciała (Chu, 2014; Soldin i Mattison, 2009). W konsekwencji kobiety wykazują niższy klirens leków aktywnie usuwanych przez nerki, do których należą m.in. gabapentyna i pregabalina, co skutkuje ich wyższym stężeniem w surowicy i większym ryzykiem rozwinięcia działań niepożądanych (Chu, 2014). Wolniejszą eliminację u kobiet wykazano też w przypadku fentanylu stosowanego transdermalnie, zwłaszcza w dużych dawkach, oraz w przypadku amantadyny (Franconi *et al.*, 2007; Soldin *et al.*, 2011). Stwierdzony niższy klirens lewodopy u kobiet zwiększał ryzyko rozwinięcia dyskinezy (Picillo *et al.*, 2017).

Mimo że część obserwowanych różnic w farmakokinetyce leków zanika po uwzględnieniu wpływu masy ciała, przyjmowane dawki zazwyczaj nie są wyrażane w mg/kg, czego skutkiem może być nadmierna ekspozycja kobiet na substancje czynne (Fadiran i Zhang, 2015).

RÓŻNICE W FARMAKODYNAMICE LEKÓW

Nie bez znaczenia są różnice farmakodynamiczne, w tym dotyczące leków działających w zakresie OUN. U kobiet zanotowano istotnie wyższą ekspresję receptorów dopaminowych D₂ w korze czołowej, a użycie rezonansu magnetycznego wykluczyło wpływ neurodegeneracji na obserwowaną dysproporcję (Kaasinen *et al.*, 2001). Przypuszcza się, że może to mieć związek z różnicami w zapadalności na choroby takie jak depresja czy schizofrenia, jak również z większą wrażliwością kobiet na leki antypsychotyczne i częściej obserwowane działania niepożądane w trakcie ich stosowania (Franconi *et al.*, 2007; Kaasinen *et al.*, 2001). Analogicznie u kobiet występują niższe ekspresja i aktywność receptorów serotoninowych, najprawdopodobniej wskutek działania hormonów: estrogenów i progesteronu (Franconi *et al.*, 2007). Niedobór tryptofanu skorelowany jest z cięższymi objawami depresji u kobiet niż u mężczyzn, natomiast stosowanie fluoksetyny podnosi stężenie tego aminokwasu o 83% u kobiet i 32% u mężczyzn, co może tłumaczyć lepsze efekty terapii selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) u kobiet (Bano *et al.*, 2004). W badaniu Jovanovic i wsp. (2008) sprawdzano, przy pomocy pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography*, PET), różnice międzypłciowe dotyczące zarówno zdolności wiązania podtypu receptora serotoninowego (5-HT_{1A}), jak

i transportera wiążącego leki z grupy SSRI (5-HTT). Wyniki wykazały o 39% wyższą zdolność wiązania przez receptor 5-HT_{1A} u kobiet niż u mężczyzn oraz o 55% wyższą zdolność wiązania przez transporter 5-HTT u mężczyzn niż u kobiet. Jednak istotną zależność między zdolnościami wiązania obu sprawdzanych cząsteczek zauważono tylko w hipokampie u kobiet, nie udało się znaleźć zależności w innych obszarach mózgu (Jovanovic *et al.*, 2008). Obniżone stężenie 5-HTT korelowało w innym badaniu z zaburzeniami depresyjnymi (Parsey *et al.*, 2006), zatem niższa zdolność wiązania 5-HTT wykazana w pracy Jovanovic i wsp. może tłumaczyć częstsze objawy depresji u kobiet niż u mężczyzn (Jovanovic *et al.*, 2008). Hipotezę tę potwierdza wynik metaanalizy Gryglewskiego i wsp. (2014), świadczący o wprost proporcjonalnej korelacji niższej ekspresji 5-HTT w ciele migdałowatym i cięższych objawów depresji. Również wykazany związek wyższej zdolności wiązania 5-HT_{1A} u osób z depresją niż u kontroli może wskazywać na większą podatność kobiet na zaburzenia depresyjne (Kaufman *et al.*, 2016). Nie bez znaczenia jest wpływ hormonów płciowych na układ serotonergiczny, który można wykorzystać w farmakoterapii zaburzeń depresyjnych. Notuje się bowiem korzystny efekt łączenia estrogenów i SSRI w terapii depresji pomonopauzalnej (Jovanovic *et al.*, 2015). Analogicznie stosowanie wenlafaksyny przynosiło lepsze efekty wśród młodych kobiet niż wśród starszych (36% w porównaniu z 28%), lecz różnice te zanikały w przypadku stosowania hormonalnej terapii zastępczej w drugiej grupie. Nie obserwowano natomiast różnic wiekowych wśród mężczyzn (Thase *et al.*, 2005). Badanie porównawcze skuteczności SSRI (sertraliny) i trójcyklicznych leków antydepresyjnych (*tricyclic antidepressants*, TCA; imipraminy) wskazuje na lepszy efekt stosowania TCA niż SSRI u mężczyzn i większą skuteczność sertraliny niż imipraminy u kobiet. Należy jednak zwrócić uwagę, że w grupie kobiet po menopauzie różnica ta zanikała (Kornstein *et al.*, 2000). Przypuszcza się, że źródłem rozbieżności są żeńskie hormony płciowe działające hamująco na skuteczność TCA, jednocześnie wzmacniające efekt leczenia SSRI. Różnica może także wynikać z odmiennych rodzajów depresji u kobiet niż u mężczyzn.

Odmienną farmakodynamikę zaobserwowano także w analgezji i anestezji. Kobiety wykazują mniejszą wrażliwość na działanie propofolu, natomiast większą na działanie morfiny, której dawki u mężczyzn muszą być nawet o 60% wyższe, aby osiągnąć taki sam efekt przeciwbólowy jak u kobiet (Pleyman *et al.*, 2003). Z drugiej strony kobiety doświadczają częstszych działań niepożądanych, w tym depresji oddechowej. Większa wrażliwość kobiet i mniejsza mężczyzn na leki będące agonistami receptora opioidowego μ może być przyczyną konieczności stosowania wyższych dawek u mężczyzn także w przypadku fentanylu. Analogicznie terapia przeciwbólowa agonistami receptora opioidowego κ , takimi jak pentazocyna, nalbufina czy butorfanol, również wymagała wyższych dawek u mężczyzn (Pleyman *et al.*, 2003).

Wpływ na działanie receptorów może mieć także zmienność genetyczna. Przykładowo polimorfizm krótkich powtórzeń

tandemowych (*short tandem repeats*, STR) w obrębie genu receptora dopaminowego D₂ ma związek ze zmniejszonym ryzykiem dyskinez w leczeniu choroby Parkinsona lewodopą wyłącznie u mężczyzn (Zappia *et al.*, 2005).

Należy jednak pamiętać, że w wielu przypadkach trudne jest oddzielenie różnic farmakodynamicznych i farmakokinetycznych bez szczegółowych badań klinicznych.

PODSUMOWANIE

Mimo że kobiety coraz częściej włączane są do badań klinicznych, liczba działań niepożądanych w tej grupie nadal jest znacząco wyższa niż u mężczyzn (Franconi *et al.*, 2007). Dawkowanie wielu leków określane jest tak samo dla obu płci, jednak w ostatnich latach zaczęto dostrzegać dymorfizm płciowy zarówno w farmakokinetyce (wskutek różnic takich jak niższa masa ciała u kobiet, wyższy procent tkanki tłuszczowej, odmienny metabolizm czy niższy GFR), jak i farmakodynamice (dysproporcje w zdolności wiązania lub ekspresji receptorów). Zrozumienie przyczyn stojących za różnicami w farmakoterapii sprzyja indywidualizacji terapii, a więc lepszym efektom leczenia i zmniejszeniu objawów niepożądanych, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- van Assema DME, Lubberink M, Boellaard R *et al.*: P-glycoprotein function at the blood-brain barrier: effects of age and gender. *Mol Imaging Biol* 2012; 14: 771–776.
- Backman JT, Schröder MT, Neuvonen PJ: Effects of gender and moderate smoking on the pharmacokinetics and effects of the CYP1A2 substrate tizanidine. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 17–24.
- Bano S, Akhter S, Afridi MI: Gender based response to fluoxetine hydrochloride medication in endogenous depression. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14: 161–165.
- Bigos KL, Pollock BG, Coley KC *et al.*: Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 157–165.
- Boudíková B, Szumlanski C, Maidak B *et al.*: Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 381–389.
- Bruno R, Vivier N, Montay G *et al.*: Population pharmacokinetics of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 518–526.
- Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG *et al.*: Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2012; 29: 259–273.
- Chen J, Lipska BK, Halim N *et al.*: Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (*COMT*): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 807–821.
- Chu T: Gender differences in pharmacokinetics. *US Pharm* 2014; 39: 40–43.
- Court MH, Hao Q, Krishnaswamy S *et al.*: UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 pharmacogenetics: UGT2B15 D85Y genotype and gender are major determinants of oxazepam glucuronidation by human liver. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 656–665.

- Cummins CL, Wu CY, Benet LZ: Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 474–489.
- DasGupta R, Alaniz C, Burghardt D: Evaluation of intravenous phenytoin and fosphenytoin loading doses: influence of obesity and sex. *Ann Pharmacother* 2018; 1060028018818785. DOI: 10.1177/1060028018818785.
- Ereshshefsky L, Saklad SR, Watanabe MD et al.: Thiothixene pharmacokinetic interactions: a study of hepatic enzyme inducers, clearance inhibitors, and demographic variables. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 296–301.
- Fadiran EO, Zhang L: Effects of sex differences in the pharmacokinetics of drugs and their impact on the safety of medicines in women. In: Harrison-Woolrych M (ed.): *Medicines for Women*. Adis, Cham 2015: 41–68.
- Franconi F, Campesi I: Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 580–594.
- Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L et al.: Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007; 55: 81–95.
- Freire AC, Basit AW, Choudhary R et al.: Does sex matter? the influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm* 2011; 415: 15–28.
- Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM et al.: Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 499–523.
- Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS et al.: Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 301–312.
- Grylewski G, Lanzenberger R, Kranz GS et al.: Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 1096–1103.
- Hu ZY, Zhao YS: Sex-dependent differences in cytochrome P450 3A activity as assessed by midazolam disposition in humans: a meta-analysis. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 817–823.
- Jovanovic H, Kocoska-Maras L, Rådestad AF et al.: Effects of estrogen and testosterone treatment on serotonin transporter binding in the brain of surgically postmenopausal women – a PET study. *Neuroimage* 2015; 106: 47–54.
- Jovanovic H, Lundberg J, Karlsson P et al.: Sex differences in the serotonin 1A receptor and serotonin transporter binding in the human brain measured by PET. *Neuroimage* 2008; 39: 1408–1419.
- Kaasinen V, Nägren K, Hietala J et al.: Sex differences in extrastriatal dopamine D₂-like receptors in the human brain. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 308–311.
- Kahan BD, Kramer WG, Wideman C et al.: Demographic factors affecting the pharmacokinetics of cyclosporine estimated by radioimmunoassay. *Transplantation* 1986; 41: 459–464.
- Kang SK, Lee YH, Park H et al.: Effects of intramuscular morphine in men and women with temporomandibular disorder with myofascial pain. *Oral Dis* 2018; 24: 1591–1598.
- Kaufman J, DeLorenzo C, Choudhury S et al.: The 5-HT_{1A} receptor in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 397–410.
- Kishino S, Nomura A, Itoh S et al.: Age- and gender-related differences in carbohydrate concentrations of α_1 -acid glycoprotein variants and the effects of glycoforms on their drug-binding capacities. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 621–628.
- Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME et al.: Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1445–1452.
- Lane HY, Chang YC, Chang WH et al.: Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 36–40.
- Lyons KE, Hubble JP, Tröster AI et al.: Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 118–121.
- Mayerova M, Ustohal L, Jarkovsky J et al.: Influence of dose, gender, and cigarette smoking on clozapine plasma concentrations. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 1535–1543.
- Nicolas JM, Espie P, Molimard M: Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 408–421.
- Ototokun I: Sex differences in the pharmacologic effects of antiretroviral drugs: potential roles of drug transporters and phase 1 and 2 metabolizing enzymes. *Top HIV Med* 2005; 13: 79–83.
- Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA et al.: Lower serotonin transporter binding potential in the human brain during major depressive episodes. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 52–58.
- Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V et al.: The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *J Neurol* 2017; 264: 1583–1607.
- Pleym H, Spigset O, Kharasch ED et al.: Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 241–259.
- Qosa H, Mohamed LA, Alqahtani S et al.: Transporters as drug targets in neurological diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 100: 441–453.
- Rohatagi S, Calic F, Harding N et al.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of inhaled cyclosporin A (ADI628) after single and repeated administration in healthy male and female subjects and asthmatic patients. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1211–1226.
- Sadik R, Abrahamsson H, Stotzer PO: Gender differences in gut transit shown with a newly developed radiological procedure. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 36–42.
- Scandlyn MJ, Stuart EC, Rosengren RJ: Sex-specific differences in CYP450 isoforms in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 413–424.
- Schwartz JB: The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 107–121.
- Shulman LM: Gender differences in Parkinson's disease. *Gen Med* 2007; 4: 8–18.
- Sokołowska J, Urbańska K, Kłosińska D: Rola glikoproteiny P w warunkach fizjologicznych i w stanach patologicznych. Część I. Budowa chemiczna i biologiczna rola glikoproteiny P. *Życie Weterynaryjne* 2014; 89: 939–942.
- Soldin OP, Mattison DR: Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 143–157.
- Soldin OP, Chung SH, Mattison DR: Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 187103.
- Spoletini I, Vitale C, Malorni W et al.: Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life. *Handb Exp Pharmacol* 2012; (214): 91–105.
- Tang YL, Mao P, Li FM et al.: Gender, age, smoking behaviour and plasma clozapine concentrations in 193 Chinese inpatients with schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 49–56.
- Thase ME, Entsuah R, Cantillon M et al.: Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 609–616.
- Wang GX, Wang DW, Liu Y et al.: Intractable epilepsy and the P-glycoprotein hypothesis. *Int J Neurol* 2016; 126: 385–392.
- Waxman DJ, Holloway MG: Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol* 2009; 76: 215–228.
- Weaving G, Batstone GF, Jones RG: Age and sex variation in serum albumin concentration: an observational study. *Ann Clin Biochem* 2016; 53: 106–111.
- Wolbold R, Klein K, Burk O et al.: Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 2003; 38: 978–988.
- Xie T, Ho SL, Ramsden D: Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 31–38.
- Yang X, Zhang B, Molony C et al.: Systematic genetic and genomic analysis of cytochrome P450 enzyme activities in human liver. *Genome Res* 2010; 20: 1020–1036.
- Zanger UM, Schwab M: Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 103–141.
- Zappia M, Annesi G, Nicoletti G et al.: Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Arch Neurol* 2005; 62: 601–605.
- Zhang X, Zhang Y, Asgar J et al.: Sex differences in μ -opioid receptor expression in trigeminal ganglia under a myositis condition in rats. *Eur J Pain* 2014; 18: 151–161.
- Zhang Y, Klein K, Sugathan A et al.: Transcriptional profiling of human liver identifies sex-biased genes associated with polygenic dyslipidemia and coronary artery disease. *PLoS One* 2011; 6: e23506.