

# Sukupuolen vaikutus lääkkeiden farmakokinetiikkaan ja lääkevasteeseen

Elena Mantila

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

13.5.2024

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

## TIIVISTELMÄ

Kandidatutkielma

**Oppiaine:** Biolääketieteen koulutusohjelma

**Tekijä:** Elena Mantila

**Otsikko:** Sukupuolen vaikutus lääkkeiden farmakokinetiikkaan ja lääkevästeeseen

**Ohjaaja:** Professori Eriika Savontaus

**Sivumäärä:** 22

**Päivämäärä:** 13.5.2024

Naisilla tavataan enemmän lääkkeitä aiheuttavia vakavia haittavaikutuksia kuin miehillä. Tämä ei välttämättä selity vain naisten herkemällä hakeutumisella hoitoon niiden vuoksi, vaan syyt saattavat johtua farmakokineettisistä eroista sukupuolten välillä. Aiemmin tutkimukset on tehty ainoastaan miessukupuolella sekä prekliinisessä että kliinisessä vaiheessa johtuen pääasiassa naisten mahdollisuudesta olla raskaana. Tästä huolimatta naisille määrätään usein sama annos kuin miehille. Vuonna 1993 Yhdysvaltain terveysvirasto (National Institutes of Health, NIH) asetti lain, jonka mukaan kliinisissä tutkimuksissa täytyy olla mukana myös naisia.

Tutkimuksia naisten ja miesten välisistä eroista on tehty kokonaisuudessaan melko vähän yksittäisiin farmakokinetiikan osa-alueisiin liittyen eikä niitä olla toistettu vuosiin tai vuosikymmeneen. Naisilla ja miehillä on huomattu fysiologisia eroja maha-suolikanavan toiminnassa ja sukupuolten välillä on tunnetusti eroja kehon koostumuksessa. Myös lääkkeitä muokkaavien sytokromi P450 (CYP) -entsyymien määrissä ja aktiivisuudessa on havaittu eroja kudoksenäytteitä ja eri lääkeaineiden aineenvaihduntaa tutkivissa kokeissa. Erityksessä puolestaan eroja on tutkittu erittäin niukasti. Nämä farmakokineettiset erot naisilla ja miehillä voivat vaikuttaa merkittävästikin lääkkeiden tehoon ja haittavaikutuksiin.

Lääkeaineiden aineenvaihdunnan kannalta CYP-entsyymeistä tärkein on CYP3A4-entsyymi. Tämän entsyymin osalta eroja on havaittu melko runsaasti ja naisilla on huomattu tämän entsyymin ilmentyvän jopa lähes kaksinkertaisesti miehiin verrattuna. Eroja on havaittu myös CYP1A2- ja CYP2D6-entsyymien osalta, mutta CYP2C19-entsyymin osalta ei niinkään.

Hormonien vaikutusta CYP-entsyymien toimintaan on tutkittu ihmisillä hieman. Etenkin ehkäisy- ja hormonikorvausvalmisteiden on huomattu estävän joidenkin entsyymien toimintaa, mutta eroja entsyymien aktiivisuudessa ja lääkkeiden puhdistumassa on huomattu myös elimistön oman hormonitoiminnan mukaan. Valloillaan olevan sukupuolihormonin (estrogeenit vai androgeenit) sekä kuukautiskierron eri vaiheiden on havaittu vaikuttavan lääkkeiden puhdistumaan.

Eroja sukupuolten välillä on huomattu lukuisten lääkeaineiden osalta, ja erot ovat vaihdelleet pienistä suurempiin. Joidenkin lääkeaineiden osalta keskustelua on syntynyt enemmän kuin toisten. Esimerkiksi unilääke tsolpideemin aiheuttamista eroista miesten ja naisten välillä löytyy paljon artikkeleita ja tutkimustuloksia.

Nykyisten tutkimusten valossa vaikuttaisi siltä, että erot naisten ja miesten lääkevästeissa ja haittavaikutuksissa voisivat selittyä farmakokineettisillä eroilla. Tämän vuoksi lääkkeiden kinetiikan tutkiminen molemmilla sukupuolilla ja hoidon toteuttaminen sen mukaisesti olisi tärkeää.

**Asiasanat:** sukupuoli, farmakokinetiikka, aineenvaihdunta, CYP

## LYHENNELUETTELO

CYP-entsyymi = Sytokromi P450 -entsyymi

NIH = Yhdysvaltain Terveysvirasto (engl. National Institutes of Health)

AAG =  $\alpha$ -happoglykoproteiini tai orosomukoidiproteiini

6- $\beta$ -HK = 6- $\beta$ -hydroksikortisoli

K = kortisoli

AUC = kokonaisaltistus (engl. area under the curve)

GFR = munuaisen suodatusnopeus (engl. glomerular filtration rate)

FDA = Yhdysvaltain Elintarvike- ja Lääkevirasto (engl. Food and Drug Administration)

## SISÄLLYSLUETTELO

<b>1. JOHDANTO</b> .....	6
<b>2. SUKUPUOLEN VAIKUTUS FARMAKOKINETIIKKAAN</b> .....	7
2.1 Imeytyminen.....	7
2.2 Jakautuminen.....	9
2.3 Aineenvaihdunta sytokromi P450 -entsyymien kautta .....	10
<b>2.3.1 CYP3A4</b> .....	10
<b>2.3.2 CYP1A2</b> .....	12
<b>2.3.3 CYP2D6</b> .....	13
<b>2.3.4 CYP2C19</b> .....	14
2.4 Eritys .....	16
<b>3. SUKUPUOLIHORMONIEN VAIKUTUS LÄÄKEAINEENVAIHDUNNAN ENTSYIMEIHIN</b> .....	18
<b>4. SUKUPUOLEN VAIKUTUS LÄÄKKEISIIN</b> .....	19
4.1 Tsoipideemi .....	19
4.2 Masennuslääkkeet .....	21
<b>5. YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET</b> .....	22
<b>LÄHTEET</b> .....	23

# 1. JOHDANTO

Naisilla tavataan enemmän lääkkeitä johtuvia haittavaikutuksia kuin miehillä, mutta syynä ei välttämättä ole naisten herkempi hakeutuminen hoitoon niiden vuoksi (1,2). Erot lääkevasteiden ja haittavaikutusten ilmenemisessä saattavatkin osittain johtua farmakokineettisistä eroista sukupuolten välillä.

Aiemmin lääkekehityksessä naisia ei ole juurikaan ollut mukana, sillä on pelätty lääkeaineiden testauksen mahdollisia haittoja hedelmällisessä iässä oleviin naisiin. Tämän vuoksi monet nykyisinkin käytössä olevista lääkkeitä on testattu vain miessukupuolella. Annostusta harvemmin kuitenkaan muutetaan sukupuolelle sopivaksi, jolloin naiset ja miehet käyttävät samoja annoksia. Naisten ja miesten välillä on kuitenkin tunnetusti fysiologisia eroja, kuten kehon koostumus, jotka voivat vaikuttaa lääkkeiden farmakokinetiikkaan ja sitä kautta lääkevasteeseen. Vuonna 1993 Yhdysvaltain terveysvirasto (National Institutes of Health, NIH) asetti lain, jonka mukaan rahoitus myönnetään vain niille faasin III kokeille, joissa on mukana myös naisia (3).

Lääkkeiden farmakokinetiikkaan kuuluvat lääkeaineiden imeytyminen, jakautuminen elimistöön, aineenvaihdunta sekä erittäminen pois elimistöstä. Erityisesti aineenvaihdunta on monimutkainen tapahtumaketju ja siihen osallistuu monia eri entsyymeitä. Sytokromi P450- eli CYP-entsyymit ovat suuressa roolissa lääkeaineiden aineenvaihdunnassa. Mahdolliset erot näissä vaiheissa voivat vaikuttaa lääkeaineen kokonaisaltistukseen, joka puolestaan voi vaikuttaa haittavaikutusten ilmenemiseen.

Lääkkeiden farmakologiaan kuuluu myös farmakodynaaminen osuus, joka käsittää lääkeaineen ja sen kohdemolekyylin vuorovaikutuksen sekä siitä johtuvat vaikutukset. Lääkeainehaitat voivat liittyä myös sukupuolten välisiin eroihin farmakodynamiikassa, vaikkei farmakokinetiikassa löytyisi eroja. Farmakodynamiikkaa ei kuitenkaan tässä tutkielmassa käsitellä.

Tämän tutkielman tavoitteena on selvittää, onko miesten ja naisten välillä löytynyt farmakokineettisiä eroja ja mikä niiden kliininen merkitys on.

## 2. SUKUPUOLEN VAIKUTUS FARMAKOKINETIIKKAAN

### 2.1 Imeytyminen

Lääkeaineita voidaan annostella mm. suun kautta, ihon lävitse, injektiona suoraan suoneen, injektiona lihakseen, suoraan suusta imeyttämällä ja peräsuolen kautta. Näistä antoreiteistä suun kautta annettujen lääkkeiden farmakokinetiikan eroja naisilla ja miehillä on tutkittu eniten. Suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymiseen vaikuttavat mahan tyhjenemisnopeus ja suolen läpikulku-aika, mahalaukun pH-arvo, ensikierron aineenvaihdunta sekä solukalvon proteiinit, jotka poistavat lääkkeitä solusta (effluksi-proteiinit) tai lisäävät lääkkeiden ottoa soluun (influksi-proteiinit). Lisäksi sappihapot vaikuttavat rasvaliukoisten lääkkeiden imeytymiseen. Imeytymiseen vaikuttavat myös lääkkeiden omat kemialliset ja fysikaaliset ominaisuudet, jotka eivät ole lääkkeelle altistujasta riippuvaisia.

Mahasuolikanavan läpikulku-aika vaikuttaa lääkkeen imeytymismäärään. Mitä kauemmin lääkeaine viipyy mahalaukussa ja suolistossa, sitä enemmän sitä todennäköisesti yksilöön imeytyy, mikä taas voi johtaa suurempaan pitoisuuteen veressä ja enempiin haittavaikutuksiin. Miesten mahalaukun tyhjenemisen ja suoliston läpikulkuajan on huomattu olevan nopeampi kuin naisten (4–6).

Monissa artikkeleissa on sellainen käsitys, että naisten mahalaukun pH-arvo olisi korkeampi, jolloin emäksiset lääkkeet imeytyisivät naisilla paremmin (7–9). Kuitenkin alkuperäistutkimusten mukaan miesten ja naisten mahalaukun pH-arvojen on tutkittu olevan pääasiassa samansuuruiset, joten tämän vaikutuksen lääkkeiden imeytymiseen voidaan jättää huomioimatta (10–13).

Sappihapot ja niiden suolat vaikuttavat niin rasvaliukoisen ruuan kuin rasvaliukoisten lääkkeidenkin imeytymiseen. Rasvaliukoiset lääkkeet eivät pysty liukenemaan vesipitoiseen suoliston lima-aineeseen, jolloin niiden imeytyminen suolistosta heikkenee. Sappihapot ja -suolat muodostavat vesiliukoisen kompleksin lääkkeiden kanssa, jolloin sen imeytyminen paranee. Sukupuolten välillä on havaittu eroja sappirakon sappihappo- ja -suolakoostumuksessa. Naisilla on sappinesteessään suhteellisesti merkittävästi enemmän kenodeoksikoolihappoa ja miehillä puolestaan koolihappoa. (14,15) Myös sappihappojen kokonaismäärässä on havaittu eroja, joiden mukaan naisilla on happoja vähemmän kuin miehillä (15). Nämä tekijät saattavat vaikuttaa

joidenkin rasvaliukoisten lääkeaineiden imeytymiseen suolistosta, mutta todellinen merkitys on epäselvä.

Hyötyosuuteen eli siihen, kuinka suuri osuus lääkeaineesta päätyy muuttumattomana verenkiertoon, vaikuttaa lääkeaineen imeytymisominaisuuksien lisäksi sen muokkaaminen entsyymien vaikutuksesta suolistossa tai maksassa ennen systeemiseen verenkiertoon pääsyä (nk. ensikierron aineenvaihdunta). Näihin entsyymeihin kuuluu sytokromi P450- eli CYP-entsyymejä, joista CYP3A4 on tärkein lääkkeitä muokkaavista entsyymeistä (16). Erot sukupuolten välillä näiden entsyymien aktiivisuudessa ja määrässä suolistossa ja maksassa voivat vaikuttaa elimistön systeemiseen verenkiertoon päätyvään lääkeainemäärään, joka puolestaan vaikuttaa lääkkeen tehoon ja siitä aiheutuviin haittavaikutuksiin.

Sukupuolten välisiä eroja on löydetty CYP3A4-entsyymien ilmentymisestä ja määrästä maksassa. Tutkimalla miesten ja naisten terveitä maksanäytteitä on huomattu, että CYP3A4-entsyymien pitoisuus naisilla on maksassa suurempi kuin miehillä. Lisäksi lähetti-RNA-tasojen havaittiin olevan naisilla jopa kaksinkertaiset miehiin verrattuna.(17) Tämä ei kuitenkaan suoraan tarkoita sitä, että naisilla hyötyosuus olisi aina kaksinkertaisesti pienempi tai lääkkeiden eliminaatio kaksinkertaisesti suurempi kuin miehillä tämän entsyymien substraateilla. Joillakin lääkeaineilla ei ole havaittu ollenkaan eroja (18,19) ja joillakin lääkeaineilla eroja on havaittu pienistä merkittävämpiin (17,20–22) miesten ja naisten välillä. Lisäksi päinvastoin edellä mainittujen löydösten kanssa joidenkin CYP3A4-entsyymien substraattien hyötyosuuden on havaittu olevan jopa suurempi ja aineenvaihdunnan hitaampi naisilla kuin miehillä (23,24). Suoliston CYP3A4-entsyymien ilmentymisessä ei olla havaittu eroja sukupuolten välillä (25).

P-glykoproteiini on elimistön rajapinnoilla, kuten suolistossa, maksassa ja munuaisissa esiintyvä solukalvon proteiini, joka pumppaa substraattinsa ulos soluista (nk. effluksi proteiini). Monet lääkeaineet ovat kyseisen proteiinin substraatteja, jonka vuoksi niiden ilmentyminen vaikuttaa CYP-entsyymien ohella lääkkeiden imeytymiseen ja hyötyosuuteen. Progestiinien eli keltarauhashormonien on huomattu vaikuttavan P-glykoproteiinin toimintaan.

Keltarauhashormoneja esiintyy naisilla luonnostaankin veressä eri pitoisuuksia eri kuukautiskierron vaiheissa sekä niitä käytetään lääkityksenä muun muassa naisten ehkäisy menetelmissä. Eri keltarauhashormonien on todettu *in vitro* -tutkimuksissa estävän P-glykoproteiinin toimintaa. Tämän proteiinin estäminen saattaa päteä kuitenkin vain ehkäisy- ja hormonikorvaushoitojen keltarauhashormoneihin eikä niinkään luonnollisiin endogeenisiin keltarauhashormoneihin.(26)



Aineita solun sisään ottavien influksiproteiinien määrän tai toiminnan eroja miesten ja naisten välillä ei ole tutkittu.

Suun kautta otettavien lääkkeiden lisäksi lihaksen kautta imeytyvien lääkkeiden eroja sukupuolissa on tutkittu, tosin paljon vähemmän. Tutkimalla lääkeaineen imeytymistä lihaksen kautta annettuna on huomattu, että erityisesti pakaralan alueella pistetty lääkeaine imeytyy merkittävästi hitaammin ja vähäisemmissä määrin naisilla kuin miehillä (27). Ero voi johtua esimerkiksi verenkierron pistokohdan kudoksessa.

Näyttöä on löytynyt sukupuolen vaikutuksesta lääkkeiden farmakokinetiikkaan jo niiden imeytymisvaiheessa. Tämä voi vaikuttaa saman annoksen saaneiden naisten ja miesten lääkevasteisiin ja haittavaikutuksiin.

## 2.2 Jakautuminen

Imeytymisen jälkeen lääkeaine jakautuu verenkierron mukana elimistöön ja siirtyy verenkierron kudoksiin, jossa sen vaikutus tapahtuu. Osa lääkeaineista sitoutuu plasman proteiineihin, jolloin vain veressä vapaana oleva lääkeaine pystyy aikaansaamaan lääkevasteen kudoksissa. Sekä haluttu että haittavaikutukset aiheutuvat vapaasta lääkeaineesta.

Jakautumiseen liittyy myös termi jakautumistilavuus, joka tarkoittaa näennäistä tilavuutta, jonka lääkeaine täyttäisi, jos sen pitoisuus olisi kaikkialla elimistössä sama kuin plasmassa.

Rasvaliukoisilla lääkeaineilla jakautumistilavuus on suurempi kuin vesiliukoisilla, eli rasvaliukoiset lääkeaineet hakeutuvat enemmän kudoksiin kuin vesiliukoiset. Jos samasta annoksesta toisella henkilöllä on esimerkiksi pienempi jakautumistilavuus, johtaa tämä suurempaan plasmapitoisuuteen. Suurempi jakautumistilavuus taas kertoo kertymisestä kudoksiin, mikä voi vaikuttaa lääkeaineen puoliintumisaikaan ja siten viipymiseen elimistössä. Suurempi lääkeaineen plasmapitoisuus tai pidempi altistumisaika voivat lisätä haittavaikutusten ilmenemistä.

Miesten ja naisten kehojen koostumukset ovat tunnetusti keskenään erilaiset: naisilla on suhteellisesti enemmän rasvakudosta kuin miehillä ja naisten paino on keskimääräisesti pienempi. Nämä kehon koostumuksen erot voivat vaikuttaa lääkkeiden jakautumistilavuuksien eroihin naisten ja miesten välillä. (28) Esimerkiksi rasvaliukoisen diatsepaamin kohdalla naisten jakautumistilavuuden on huomattu olevan suurempi kuin miehillä (29). Jokseenkin polaarisen ja

veteen liukenevan ofloksasiinin jakautumistilavuus on puolestaan pienempi naisilla kuin miehillä (30). Nämä havainnot voivat vaikuttaa lääkeaineiden plasmapitoisuuksien ja puoliintumisaikojen eroihin naisten ja miesten välillä, kun käytetään samoja annoksia. On kuitenkin huomioitava se, että jakautumistilavuus ei yksinään vaikuta lääkkeen plasma- ja kudospitoisuuksiin tai puoliintumisaikaan, vaan niihin vaikuttavat vahvasti myös muut tekijät, kuten lääkeaineiden aineenvaihdunta.

Tutkimuksissa on havaittu eroja plasmaproteiinien määrässä ja vapaan lääkeaineen pitoisuudessa miesten ja naisten välillä. Esimerkiksi lidokaiini sitoutuu suurimmaksi osaksi  $\alpha$ -happoglykoproteiiniin (AAG). Vapaan lidokaiinin pitoisuuden on havaittu kasvavan merkittävästi estrogeeniä sisältäviä ehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla.(31) AAG-proteiinin plasmapitoisuuden onkin huomattu vähentyneen estrogeeniä sisältävien ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä. Myös kuukautiskierron on havaittu vaikuttavan AAG-proteiinin plasmapitoisuuksiin.(32)

Diatsepaami sitoutuu suurimmaksi osaksi plasman albumiiniproteiiniin. Myös diatsepaamin vapaan pitoisuuden on huomattu kasvavan naisilla, jotka käyttävät suun kautta otettavia, estrogeenejä sisältäviä ehkäisyvalmisteita.(31)

Myös jakautumisessa effluksi- ja influksiproteiineilla on merkitystä, sillä ne säätelevät lääkeaineiden pääsyä kudoksiin. Effluksiproteiineista P-glykoproteiinin on huomattu ilmentyvän kaksinkertaisesti enemmän miesten maksassa kuin naisten (33). Tällöin lääkeainetta päätyisi enemmän naisten maksasolujen sisälle.

## 2.3 Aineenvaihdunta sytokromi P450 -entsyymien kautta

### 2.3.1 CYP3A4

Lääkeaineiden aineenvaihduntaan osallistuu lukuisia eri entsyymeitä, joista sytokromi P450 (CYP) -entsyymeillä on iso merkitys. Niitä esiintyy eri puolilla elimistöä, kuten suolistossa ja keuhkoissa sekä erityisesti maksassa. Joidenkin CYP-entsyymien osalta esiintyy tunnetusti perinnöllistä vaihtelua, mutta tutkimukset antavat viitteitä siitä, että myös sukupuoli vaikuttaisi näiden entsyymien aktiivisuuteen.

CYP3A4 on tärkein lääkeaineiden aineenvaihduntaan liittyvistä entsyymeistä (16). Yksilöiden väliset erot tämän entsyymin toiminnassa voivat siten vaikuttaa lääkkeiden tehoon ja haittavaikutusten ilmenemiseen.

Maksassa esiintyvien lääkkeiden farmakokinetiikkaan vaikuttavien geenien ilmentymistä eri sukupuolilla on tutkittu, ja useamman geenin ilmentymisessä on huomattu eroja. Yksi merkittävistä eroista oli CYP3A4-entsyymin ilmentyminen. Tutkimuksessa havaittiin, että naisilla CYP3A4-proteiinin ilmentyminen olisi 1,7-kertainen miehiin verrattuna.(34) Tätä tulosta tukee myös Wolboldin ym. tutkimus, jossa terveitä maksanäytteitä tutkimalla CYP3A4-proteiinia koodaavan lähetti-RNA-molekyylin määrän havaittiin olevan naisilla lähes kaksinkertainen miehiin verrattuna. Samassa tutkimuksessa huomattiin myös, että naisten CYP3A4-proteiinipitoisuus maksassa oli noin 30 % suurempi kuin miehillä. Lisäksi tutkimuksessa mitattiin CYP3A4-entsyymin kautta muokkautuvan verapamiilin eliminaatiota ja sen havaittiin olevan noin puolet nopeampaa naisissa kuin miehissä.(17) Myös Dadashzadeshin ym. tutkimuksessa oli saatu samankaltaisia tuloksia, joiden mukaan verapamiilin eliminaatio oli naisilla puolet nopeampi ja myös sen kokonaisaltistusta kuvaava AUC (engl. area under the curve) pienempi (20).

CYP3A-perheen – johon CYP3A4 kuuluu – aktiivisuutta on pystytty mittaamaan virtsassa esiintyvien kortisolin (K) ja 6- $\beta$ -hydroksikortisolin (6- $\beta$ -HK) suhteella, sillä CYP3A-entsyymit muokkaavat kortisolista 6- $\beta$ -hydroksikortisolia. Eri tutkimuksissa on havaittu, että naisilla 6- $\beta$ -HK/K-suhde olisi suurempi kuin miehillä.(35,36) Yhdessä edellä mainittujen tutkimusten kanssa nämä tulokset viittaisivat siihen, että naisten CYP3A4-toiminta saattaa olla vilkkaampaa. Toisaalta Inagakin ym. ja Lutzin ym. tutkimuksissa ei ollut tiedossa, että mikä osuus kortisolista muokkautuu CYP3A4-entsyymin ja mikä taas CYP3A5-entsyymin kautta. Tämän vuoksi ei voida suoraan sanoa naisten CYP3A4-aktiivisuuden olevan suurempi näiden tutkimusten perusteella.(35,36)

Jotkin tutkimukset ovat myös haastaneet näkemyksen siitä, että CYP3A4-entsyymin aktiivisuus olisi naisilla suurempi kuin miehillä. Dadashzadesh ym. esitti tutkimuksessaan, että verapamiilin nopeampi eliminaatio naisen elimistössä voisi johtua CYP3A4-entsyymistä tai P-glykoproteiinin toiminnasta (20). Maksan P-glykoproteiinin ilmentymisen on löydetty olevan kaksinkertainen miehillä verrattuna naisiin (33). Koska P-glykoproteiinin tehtävänä on pumpata aineita solusta ulos, niin lääkeainetta voi mahdollisesti päästä naisilla enemmän solujen sisälle. Tällöin enemmän

lääkeainetta altistuisi CYP-entsyymeille ja lääkeaineen eliminaatio olisi naisilla nopeampaa, vaikka entsyymien määrä olisi sama kuin miehillä.(37)

CYP3A4-entsyymillä ja P-glykoproteiinilla on useita substraatteja, ja monet lääkeaineet sitoutuvat molempiin proteiineihin, kuten esimerkiksi verapamiili ja erytromysiini. Verapamiilin ja erytromysiinin eliminaation on huomattu olevan naisilla nopeampaa kuin miehillä.(17,20–22)

Midatsolaami puolestaan sitoutuu CYP3A4-entsyymiin, mutta ei P-glykoproteiiniin (38).

Sukupuolen ei taas olla havaittu vaikuttavan midatsolaamin eliminaatioon (18,19). Nämä tulokset tukevat ajatusta siitä, että naisten ja miesten välisiin eroihin lääkkeiden aineenvaihdunnassa voisi olla syynä ero P-glykoproteiinin ilmentymisessä.

### **2.3.2 CYP1A2**

CYP1A2 on myös yksi tärkeistä lääkkeiden farmakokinetiikkaan osallistuvista entsyymeistä. Yksi CYP1A2-entsyymin substraateista on kofeiini, jota on käytetty kyseisen entsyymin aktiivisuuden määrittämisessä eri tutkimuksissa (39–42). Myös estrogeenien tiedetään ainakin osittain muokkautuvan CYP1A2-entsyymin toimesta ja niiden on huomattu vaikuttavan tämän entsyymin aktiivisuuteen (41,42). Sukupuolihormonien vaikutuksesta CYP1A2-entsyymiin kerrotaan lisää luvussa 3.

Relling ym. havaitsi tutkimuksessaan, että miesten virtsassa oli merkittävästi suurempi pitoisuus kofeiinin aineenvaihduntatuotteita kuin naisten virtsassa (39). Ou-Yangin ym. tutkimuksessa tehtiin samanlaisia havaintoja miesten ja naisten plasmanäytteistä, joissa miehillä kofeiinin yhden aineenvaihduntatuotteen pitoisuus oli suurempi (40).

Olantsapiini on esimerkki lääkkeestä, jonka aineenvaihdunta tapahtuu CYP1A2-entsyymien kautta (43–45). Bigosin ym. tutkimuksessa havaittiin, että olantsapiinin puhdistuma oli huomattavasti nopeampi miehillä kuin naisilla (43). Tätä tukevia tuloksia on saatu myös Dex-Fabryn ym. ja Kellyn ym. tutkimuksissa, joissa huomattiin olantsapiinin plasmapitoisuuden olevan naisilla suurempi kuin miehillä (44,45). Nämä tulokset ovat yhteneväisiä havaittujen kofeiiniaineenvaihdunnan erojen kanssa.

Osa tutkimuksista ei kuitenkaan ole löytänyt eroja sukupuolten välillä. Esimerkiksi Ghotbin ym. tutkimuksessa naisten ja miesten välillä ei löytynyt eroja CYP1A2-aktiivisuudessa. Kuitenkin ehkäisyvalmisteiden käytön huomattiin laskevan entsyymien aktiivisuutta. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin tupakan polton lisäävän CYP1A2-aktiivisuutta.(46) Myös olantsapiinin puhdistuman on huomattu olevan korkeampi tupakoitsijoilla (43,45). Tämän CYP1A2-entsyymiä käsittelevän osion lähes jokaisessa tutkimuksessa oli mukana tupakoivia tutkittavia, mikä saattaa vaikuttaa tehtyihin havaintoihin (39,41–45). Toisaalta Ou-Yangin ym. tutkimuksessa poissuljettiin kaikki tupakoitsijat ja ehkäisyä käyttävät ja tulokset tukivat silti ajatusta siitä, että CYP1A2-aktiivisuus olisi miehillä suurempi (40).

### **2.3.3 CYP2D6**

CYP2D6-entsyymi kuuluu edellisten ohella tärkeisiin lääkeaineita muokkaaviin entsyymeihin. Tässä entsyymissä esiintyy myös paljon ihan sukupuolestakin riippumatonta perinnöllistä vaihtelua (47).

Muun muassa dekstrometorfaani, mirtatsapiini ja metoprololi ovat CYP2D6-substraatteja, joiden aineenvaihdunnassa on havaittu eroja miesten ja naisten välillä. Useamman tutkimuksen mukaan dekstrometorfaanin aineenvaihdunta olisi nopeampaa naisilla kuin miehillä (48–50). Myös mirtatsapiinin farmakokinetiikkaa tutkivassa tutkimuksessa on saatu yhteneviä tuloksia, joiden mukaan mirtatsapiinin AUC olisi miehillä suurempi kuin naisilla (47).

Osa opioideista, kuten esimerkiksi kodeiini ja tramadoli, muokkautuvat CYP2D6-entsyymien kautta aktiivisiksi lääkeaineiksi. Tutkittaessa näiden lääkkeiden käyttäytymistä miehissä ja naisissa huomattiin, että naisilla esiintyi suhteessa enemmän vakavia lääkeainehaittoja. Tehotonta kivunhoitoa puolestaan esiintyi suhteessa enemmän miehillä. Nämä tulokset voisivat aiemmin mainittujen tutkimusten tulosten ohella viitata siihen, että naisten CYP2D6-entsyymien toiminta olisi aktiivisempaa. Toisaalta tutkimuksen tulokset perustuivat tutkittavien terveystietoihin ja tutkittavat olivat potilaita, joille oli määrätty kodeiinia tai tramadolita. Tällöin jokaisen tutkittavan annos ei välttämättä ole ollut sama. Myöskään kaikki vakavat lääkeainehaitat eivät välttämättä ole tulleet ilmi, sillä esimerkiksi naiset ovat voineet hakeutua hoitoon herkemmin oireiden ilmetessä. Nämä asiat voivat vaikuttaa tutkimuksen tuloksiin.(51)

Edellisten tutkimustulosten vastapainoksi on myös tehty tutkimuksia, jotka viittaavat siihen, että CYP2D6-entsyymi voisi olla miehillä aktiivisempi. Yhdessä tutkimuksessa käytettiin apuna tietokoneohjelmia ja simulaatioita metoprololin farmakokineettiseen mallintamiseen miesten ja naisten elimistössä. Tutkimuksessa huomattiin, että naisten ja miesten saadessa 100 mg annos metoprololia, naisten AUC oli yli kaksinkertainen miehiin verrattuna. Kun naisten annos laskettiin 50 mg:an, niin tästä annoksesta saatu AUC vastasi miesten 100 mg annoksen AUC-arvoa. Tämän tutkimuksen mukaan siis metoprololin annostuksessa naisten tulisi saada puolet pienempi annos kuin miesten samojen farmakokineettisten arvojen saamiseksi. Kyseessä on kuitenkin tietokoneohjelmia hyödyntämällä toteutettu tutkimus, joten ihmiskehossa metoprololin farmakokinetiikka ei välttämättä tapahdu samalla tavalla.(52)

Myös CYP2D6-entsyymien osalta löytyy tutkimuksia, joissa eroja sukupuolten välillä ei olla havaittu. Esimerkiksi debrisiiniin aineenvaihdunnassa ei olla huomattu eroja naisten ja miesten välillä.(53) Myöskään sitalopraamin aineenvaihdunnassa ei olla havaittu eroja. Sitalopraamin aineenvaihdunta tapahtuu kuitenkin CYP2D6-entsyymien lisäksi myös CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien kautta. Tutkimuksessa mitattiin vain sitalopraamin farmakokineettisiä arvoja, jotka riippuvat kaikkien kolmen entsyymien toiminnasta. Entsyymikohtaiset aineenvaihduntatuotteet olisivat kertoneet paremmin yksittäisten entsyymien toiminnasta. Tämän vuoksi tuloksista ei voida tehdä johtopäätöksiä yksittäisen entsyymien aktiivisuudesta.(54) Lisäksi sekä sitalopraami että debrisiini ovat eri lääkeaineita kuin aiemmin mainitut dekstrometorfaani, metoprololi, mirtatsapiini ja opioidit, mikä voi myös vaikuttaa tulosten erilaisuuteen.

#### **2.3.4 CYP2C19**

CYP2C19-entsyymien aktiivisuutta on myös edellisten entsyymien tavoin tutkittu miehillä ja naisilla. Myös tässä entsyymissä esiintyy tunnetusti sukupuolesta riippumatonta perinnöllistä vaihtelua (55).

Mefenytoliini ja omepratsoli ovat lääkkeitä, joita on käytetty useassa CYP2C19-entsyymien toimintaa kuvaavassa tutkimuksessa. Kahdessa tutkimuksessa mefenytoliinin aineenvaihdunnassa ei havaittu eroja naisten ja miesten välillä (50,56). Omepratsolin aineenvaihduntaa tutkittaessa on saatu samankaltaisia tuloksia mitä mefenytoliininkin kohdalla, eli eroja naisten ja miesten välillä ei olla havaittu (56,57).

Eri etnisten ryhmien välillä omepratsolin aineenvaihdunnan on kuitenkin huomattu käyttäytyvän eri tavoin. Kyseisen lääkkeen aineenvaihduntaa tutkittiin korealaisessa ja ruotsalaisessa populaatiossa sekä naisilla että miehillä. Ruotsalaisten osalta tulokset vastasivat edellä mainittujen tutkimusten tuloksia eli omepratsolin aineenvaihdunnassa ei havaittu eroja naisten ja miesten välillä.

Poikkeavana tuloksena aiemmista, korealaisten naisten omepratsolin aineenvaihdunta taas oli nopeampaa kuin korealaisten miesten.(56) Payanin ym. tutkimuksessa ehdotettiin, että etnisten ryhmien välillä esiintyviä eroja CYP2C19-entsyymien aktiivisuuden tutkimuksissa voisi selittää ympäristötekijöillä tai epigeneettisillä muutoksilla. Tällöin eri ryhmillä suoritettut tutkimukset voivat antaa erilaisia tuloksia myös miesten ja naisten välillä.(57)

Ehkäisyvalmisteiden käytön on havaittu vaikuttavan CYP2C19-entsyymien aktiivisuuteen, mistä kerrotaan tarkemmin luvussa 3.

Sitalopraami muokkautuu elimistössä CYP2D6-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien kautta. Fudion ym. tutkimuksessa ei havaittu eroja sitalopraamin aineenvaihdunnassa miesten ja naisten välillä. Tutkimuksen tuloksista ei kuitenkaan pysty päättelemään, kuinka suuri osuus kustakin entsyymistä muokkaa sitalopraamia. Tämän vuoksi tuloksista ei voi suoraan tehdä johtopäätöksiä CYP2C19-entsyymien aktiivisuudesta, vaikka ne puoltavatkin muita kyseisen entsyymien toimintaa tutkivien tutkimuksien tuloksia.(54)

Havaitut erot CYP-entsyymien toiminnassa miesten ja naisten välillä on listattu taulukkoon 1.

**Taulukko 1. CYP-entsyymien toiminnassa havaittuja eroja naisilla ja miehillä.** \* = tutkimus toteutettu oikeiden ihmisten sijaan farmakokinetiikkaa mallintavalla tietokoneohjelmalla.

ENTSYYMI	HAVAITTUJA EROJA	ESIMERKKILÄÄKKEITÄ
CYP3A4	Ilmentyminen naisilla 1,7x <sup>(34)</sup> RNA:n määrä naisilla lähes 2x <sup>(17)</sup> Naisten pitoisuus maksassa 30 % suurempi <sup>(17)</sup> Aineenvaihdunta naisilla nopeampi <sup>(17,20-22)</sup>	Verapamiili <sup>(17,20)</sup> Erytromysiini <sup>(21,22)</sup>
CYP1A2	Estrogeenit estävät <sup>(41,42,58)</sup> Aineenvaihdunta naisilla hitaampi <sup>(39,40,43-45)</sup>	Olantsapiini <sup>(43-45)</sup> (Kofeiini) <sup>(39-42)</sup>
CYP2D6	Aineenvaihdunta naisilla korkeampi <sup>(47-51)</sup> (tai pienempi <sup>(52)</sup> )	Dekstrometorfaani <sup>(48-50)</sup> Mirtatsapiini <sup>(47)</sup> Kodeiini, tramadoli <sup>(51)</sup> (Metoprololi <sup>(52)</sup> )
CYP2C19	Hormonivalmisteet estävät <sup>(50,59)</sup>	Mefenytosiini <sup>(50,59)</sup> Omepratsoli <sup>(59)</sup>

## 2.4 Eritys

Lopulta lääkeaineet ja niiden aineenvaihduntatuotteet eritetään pois elimistöstä. Lääkeaineita eritetään mm. sappeen, hikeen, äidinmaitoon ja uloshengitysilmaan, mutta munuaisten kautta tapahtuva eritys virtsaan on tärkein reitti. Erot erityksessä vaikuttavat lääkeaineiden ja niiden aineenvaihduntatuotteiden viipymiseen elimistössä.

Naisilla munuaisen suodatusnopeus (GFR, engl. glomerular filtration rate) on yleensä hieman miehiä hitaampi, joka voi vaikuttaa lääkeaineiden eliminaation nopeuteen (60,61). Ihmisillä lääkeaineiden erityksen eroja sukupuolten välillä ei ole paljoa tutkittu.

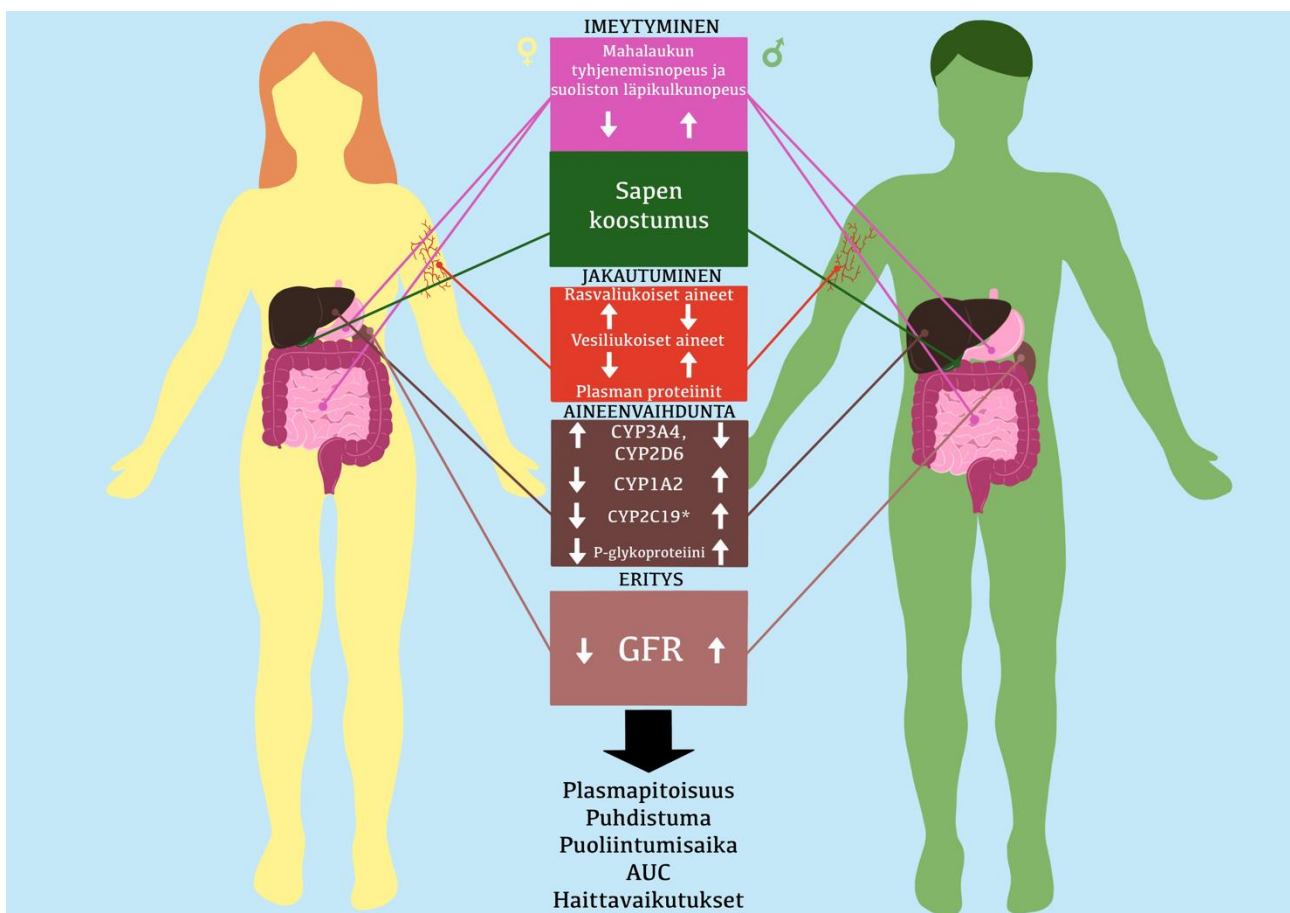
Lääkeaineiden eliminaatiossa on havaittu eroja sukupuolten välillä, mutta tutkimuksissa on harvoin keskitytty juuri erityksessä tapahtuviin eroihin. Esimerkiksi metotreksaatin ja torasemidin kohdalla on keskitytty vain plasmapitoisuuden mittaamiseen (62,63). Plasman puhdistumaan vaikuttaa



erityksen lisäksi aineenvaihdunta, jolloin on mahdotonta tietää pelkän plasmapitoisuuden perusteella, johtuvatko puhdistuman erot entsyymeistä, lääkeaineen itsenäisestä hajoamisesta vai erittävästä elimestä. Yhdessä tutkimuksessa tutkittiin antibiootti kefepiimin puhdistumaa naisilla ja miehillä. Munuaisessa tapahtuvassa puhdistumassa ei havaittu eroja miesten ja naisten välillä.(64)

Lääkeaineiden erityksessä erityisesti munuaisissa perustuu osittain munuaistiehyiden kalvoproteiineihin, jotka siirtävät lääkeaineita pois elimistöstä. Basitin ym. tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu eroja näiden proteiinien ilmentymisessä sukupuolten välillä (65). Lisää tutkimusta ihmisillä tarvittaisiin johtopäätösten tekemiseksi.

Havaitut sukupuolten väliset farmakokineettiset erot imeytymisessä, jakautumisessa, aineenvaihdunnassa ja erityksessä näkyvät kuvassa 1.



**Kuva 1. Miesten ja naisten välillä havaittuja farmakokineettisiä eroja.** CYP2D6-entsyymien osalta on tehty myös yksi tutkimus, jonka mukaan miehillä tämän entsyymien aktiivisuus voisi olla naisia korkeampi.(52) \* = havaittu vain ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä, AUC = kokonaisaltistus, GFR = munuaisen suodattamisnopeus. Kuva tehty ProCreate-ohjelmalla.

### 3. SUKUPUOLIHORMONIEN VAIKUTUS LÄÄKEAINEENVAIHDUNNAN ENTSYIMEIHIN

Miesten ja naisten farmakokinetiikassa havaitut erot voisivat selittyä hormonitoiminnan erilaisuudella. Miehillä ja naisilla vallitsevat tunnetusti eri sukupuolihormonit: naisilla estrogeenit ja progesteronit ja miehillä androgeenit. Nämä voivat sukupuoliominaisuuksien lisäksi vaikuttaa lääkkeitä muokkaavien entsyymien aktiivisuuteen.

Tutkimuksissa on havaittu sukupuolihormonien vaikuttavan erityisesti CYP1A2- ja CYP2C19-entsyymien aktiivisuuteen, mutta myös CYP3A4-entsyymin toimintaan. CYP1A2-entsyymin osalta naishormonien on huomattu hidastavan sen aktiivisuutta. Pollockin ym. tutkimuksessa tutkittiin estrogeenikorvaushoitojen vaikutusta kofeiinin muokkautumiseen vaihdevuodet ohittaneilla naisilla. Tutkimuksessa havaittiin, että kofeiinin aineenvaihduntatuotteiden muodostuminen hidastui noin 30 % estrogeenihoitojen jälkeen.(41) Vahvistavia tuloksia saatiin melko tuoreessa Asprodinin ym. tutkimuksessa, jossa tutkittiin kuukautiskierron vaikutusta kofeiinin aineenvaihduntaan. Tutkimuksessa huomattiin, että kofeiinin aineenvaihdunta hidastui merkittävästi kuukautiskierron vaiheessa, jossa estrogeenien määrä verenkierrossa oli suuri.(42) Myös yhdessä *in vitro* -tutkimuksessa joidenkin ehkäisyvalmisteiden naishormonien huomattiin heikosti estävän CYP1A2-entsyymin toimintaa (58).

CYP2C19-entsyymin osalta eroja naisten ja miesten välillä on havaittu vain silloin, kun naiset ovat käyttäneet ehkäisyvalmisteita. Mefenytioinin ja omepratsolin eliminaatio on yhtä nopeaa naisilla ja miehillä, kun naiset eivät käytä hormonaalista ehkäisyä. Ehkäisyä käyttävien naisten mefenytioinin ja omepratsolin eliminaation on puolestaan useassa tutkimuksessa havaittu olevan miehiä hitaampaa.(50,56,59) Tulokset viittaavat siten vahvasti siihen, että naishormoneilla olisi estävä vaikutus myös CYP2C19-entsyymiin.

Naishormonien lisäksi myös androgeenit voivat vaikuttaa CYP-entsyymien toimintaan. Esimerkiksi CYP1A2- ja CYP2C19-entsyymien kautta muokkautuvan propranololin eliminaationopeuden on havaittu olevan suoraan verrannollinen testosteronipitoisuuden kanssa (66).

Sukupuolihormoneilla on havaittu olevan vaikutusta myös CYP3A4-entsyymin aktiivisuuteen *in vitro*. Hiroyoshin ym. tutkimuksessa huomattiin estrogeenien, progesteronien ja androgeenien vaikuttavan eri voimakkuuksilla CYP3A4-entsyymin aktiivisuuteen maksanäytteissä (67).

Konstitutiivinen androstaanireseptori (CAR) on tumareseptori, joka osallistuu mm. CYP- ja effluksi proteiinien geenien säätelyyn ihmisillä ja jyrsoijöillä (68). Tutkimuksia sukupuolihormonien vaikutuksista CAR:in on tehty pääasiassa vain hiirillä ja rotilla. Niillä estrogeenin on havaittu aktivoivan CAR:a ja progesteronin ja testosteronin puolestaan on huomattu estävän sitä.(69) CAR:n aktivaation on huomattu aiheuttavan naarashiirillä suuremman CYP-entsyymien ilmentymisen ja aktiivisuuden maksassa kuin uroshiirillä (70). Yhdessä tutkimuksessa on tutkittu myös ihmisen maksasoluilla estrogeenin aiheuttamaa CAR:n aktivaatiota, mutta vaikutusta ei ollut (69).

Erot CYP-entsyymien aktiivisuuksissa sukupuolten välillä voivat niiden ilmentymisen säätelyn lisäksi johtua myös hormonien sitoutumisesta entsyymeihin. Esimerkiksi osa estrogeenin aineenvaihdunnasta tapahtuu CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymien kautta (41). Havaittu estrogeenin CYP1A2-entsyymin aktiivisuutta hidastava vaikutus voisikin johtua estrogeenin sitoutumisesta entsyymiin (41,42,58).

Lamotrigiini on esimerkki lääkeaineesta, jonka aineenvaihdunnan on huomattu häiriintyvän ehkäisyvalmisteiden sisältämän estradiolin vaikutuksesta kliinisellä tasolla (71–73). Lamotrigiini ei muokkautu CYP-entsyymien kautta, vaan sen eliminaatio tapahtuu erään UGT-entsyymin (uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasi) toimesta (71). Myös UGT-entsyymin toiminnan on huomattu olevan yhteydessä CAR:n aktivaatioon jyrsoijöillä (74,75). Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ja ehkäisyrenkaita käyttävillä naisilla on havaittu lamotrigiinin plasmapitoisuuden pienentyvän, mikä on johtanut epilepsian puutteellisesta hoidosta aiheutuviin kohtauksiin (71–73).

## **4. SUKUPUOLEN VAIKUTUS LÄÄKKEISIIN**

### **4.1 Tsolpideemi**

Tsolpideemi on maailmalla laajasti käytetty lääkeaine unettomuuden hoidossa (76). Sen aineenvaihdunta tapahtuu suurimmaksi osaksi CYP3A4-entsyymin kautta, mutta myös CYP1A2-, CYP2D6-, CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymit ovat osallisena aineenvaihdunnassa (77,78).

Tsolpideemin farmakokineettisiä eroja miesten ja naisten välillä on tutkittu paljon, mutta julkaisut eivät ole olleet suuren mittakaavan tutkimuksia. Yksi tutkimus on ollut suurempi ja sen mukaan tsolpideemin eri haittavaikutukset liittyivät aina enemmän jompaankumpaan sukupuoleen. Esimerkiksi naisilla unissakävely ja veritulpat olivat yleisempiä, kun taas miehillä tavattiin enemmän sekavuutta ja unettomuutta lääkkeen käytön jälkeen.(79)

Useat tsolpideemin farmakokinetiikkaa tutkivat tutkimukset ovat saaneet samankaltaisia tuloksia sukupuolieroihin liittyen. Yhteneväisin tulos nähdään tsolpideemin puhdistumassa, jonka on huomattu olevan naisilla pienempi kuin miehillä (80–82). Myös kokonaisaltistuksen (AUC) ja korkeimman plasmapitoisuuden ( $c_{max}$ ) on havaittu olevan suurempia naisilla verrattuna miehiin (80–82). Tsolpideemin puoliintumisajasta on puolestaan saatu ristiriitaisia tuloksia. Jossakin tutkimuksessa puoliintumisajan on huomattu olevan pidempi naisilla (80) ja toisissa tutkimuksissa eroa ei olla havaittu ollenkaan (81,82).

Vuonna 2013 FDA (Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto, engl. Food and Drug Administration) laati ehdotuksen, jossa naisten tsolpideemilääkitys pitäisi aloittaa puolet pienemmällä annoksella miehiin verrattuna. Syynä tähän mainittiin olevan naisten suuremmat plasmapitoisuudet tsolpideemille altistumisen jälkeen (83). Greenblatt ym. on kyseenalaistanut päätöksen, sillä FDA ei ole julkisesti viitannut sellaisiin lähteisiin, jotka osottaisivat lääkeannoksen pienentämisen olevan hyödyllistä (84). Myös Norman ym. sanoi artikkelissaan, ettei FDA ole julkaissut tutkimuksia, joiden perusteella päätös on tehty (83). Vaikka moni tutkimustulos viittaa siihen, että samasta annoksesta naiset altistuvat suuremmalle pitoisuudelle ja pidemmän aikaa kuin miehet, ei tutkimuksia annoksen pienentämisen hyödyllisyydestä olla julkaistu. Yhdessä tutkimuksessa eroja tsolpideemin tehossa tai seuraavan päivän väsymystasossa ei havaittu sukupuolten välillä (85). Lääkeannoksen tarpeeton pienentäminen voi mahdollisesti johtaa myös naisten unettomuuden alilääkitsemiseen, jolla on myös omat haittavaikutuksensa (84).

Monet tutkimukset antavat yhteneväisiä tuloksia siitä, että naisilla tsolpideemin puhdistuma olisi pienempi ja kokonaisaltistus suurempi kuin miehillä, vaikka se pääasiassa poistuu elimistöstä CYP3A4-entsyymien kautta (80–82). CYP3A4-entsyymihän on epäilty olevan naisilla aktiivisempi kuin miehillä, ja monen tämän kautta muokkautuvan lääkeaineen eliminaatio on nopeampaa naisilla kuin miehillä (17,20,34–36). Tsolpideemin aineenvaihdunta kuitenkin tapahtuu myös mm. CYP1A2-entsyymien toimesta, jonka on taas useissa tutkimuksissa havaittu olevan aktiivisempi miehillä kuin naisilla (39,40,43–45). Jos naisten CYP3A4-entsyymien aktiivisuus ei riitä

korvaamaan CYP1A2-entsyymien hitautta, voisi se selittää tämän ristiriitaisen eron tsolpideemin aineenvaihdunnassa.

## 4.2 Masennuslääkkeet

Masennuslääkkeiden farmakokinetiikassa on löydetty jonkin verran eroja miesten ja naisten välillä. Moni masennuslääke muokkautuu sellaisien CYP-entsyymien kautta, joiden toiminnassa on havaittu sukupuolten välisiä eroja. Masennuslääkkeet ovat myös rasvaliukoisia, joka saattaa lisätä niiden jakautumistilavuutta naisilla, joiden keho sisältää luonnostaan enemmän rasvaa kuin miesten (86). Esimerkiksi bupropionin ja tratsodonin jakautumistilavuuden on huomattu olevan merkittävästi korkeampia naisilla verrattuna miehiin (87,88).

Fluvoksamiini on CYP1A2-entsyymien kautta muokkautuva masennuslääke (89). CYP1A2-entsyymien on epäilty olevan aktiivisempi miehillä (39,40,43–45). Yhdessä tutkimuksessa fluvoksamiinin plasmapitoisuuden huomattiin nousevan annosta nostettaessa miehillä moninkertaisesti naisilla verrattuna alkuperäisen annoksen plasmapitoisuuteen. Jos miehillä CYP1A2-entsyymien toiminta on aktiivisempaa, voisi niiden kyllästyminen annosta kasvattaessa näkyä suurempana plasmapitoisuuden kasvuna. Jos taas naisilla CYP1A2-aktiivisuus on jo valmiiksi pienempi, ei entsyymien kyllästyminen annosta nostettaessa välttämättä ilmene niin herkästi, jolloin plasmapitoisuuskään ei nouse niin voimakkaasti.(89)

Mirtatsapiini muokkautuu pääasiassa CYP2D6-entsyymien kautta (47). Tämän entsyymien kautta muokkautuvien lääkeaineiden aineenvaihdunnan on puolestaan huomattu olevan usein nopeampaa naisilla (47–51). Myös mirtatsapiinille altistumisen jälkeen naisilla on huomattu olevan nopeampi aineenvaihdunta ja pienempi kokonaisaltistus, vaikka plasmapitoisuus on suurempi kuin miehillä (47,90).

Joidenkin masennuslääkkeiden osalta eroja ei olla havaittu miesten ja naisten välillä, mutta ehkäisyvalmisteiden käytön on huomattu vaikuttavan puhdistumaan. Esimerkiksi essitalopraamin puhdistuman on havaittu olevan hitaampi ehkäisyvalmisteita käyttävillä kuin niitä käyttämättömillä naisilla (91). Myös imipramiinin ja ehkäisyvalmisteiden yhteiskäytön on huomattu pienentävän imipramiinin puhdistumaa ja kasvattavan puoliintumisaikaa (92). Essitalopraamin aineenvaihdunta tapahtuu CYP3A4-, CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien (91) ja imipramiinin CYP3A4-, CYP1A2-,

CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien (93) kautta. CYP2C19- ja CYP1A2-entsyymien aktiivisuuden on huomattu vähentyvän naishormonien ja ehkäisyvalmisteiden käytön vaikutuksesta, mikä on todennäköisesti syy tuloksiin (41,42,46,50,58,59).

Masennuslääkkeiden sukupuolten välisten farmakokineettisten erojen kliininen merkitys on vielä epäselvä. On myös mahdollista, ettei mainittujen masennuslääkkeiden käytössä ole kliinisiä eroja miesten ja naisten välillä farmakokineettisistä eroista huolimatta.

## **5. YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET**

Tutkielman tavoitteena oli selvittää, löytyykö naisten ja miesten välillä farmakokineettisiä eroja ja ovatko erot kliinisesti merkittäviä. Sukupuolten välisiä eroja löytyi lääkeaineiden imeytymisessä, jakautumisessa ja erityisesti CYP-entsyymivälitteisessä aineenvaihdunnassa. CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien kautta muokkautuvien lääkkeiden aineenvaihdunnan huomattiin usein olevan naisilla miehiä nopeampi. Päinvastoin CYP1A2-entsyymien osalta lääkkeiden aineenvaihdunta oli usein miehillä nopeampaa. CYP2C19-entsyymien osalta eroja huomattiin vain silloin, kun naiset käyttivät hormonaalista ehkäisyä. Näiden entsyymien kautta muokkautuvien masennuslääkkeiden sekä tsolpideemin osalta on myös havaittu useasti eroja miesten ja naisten välillä, mutta tulosten kliinistä merkitystä ei ole tiedossa.

Tutkimusten heikkoutena oli se, että ne olivat usein jopa vuosikymmeniä vanhoja eikä niitä välttämättä ollut toistettu montaa kertaa. Tutkimuksissa oli myös usein pieni otos tutkittavia ja sukupuolijakauma ei aina ollut tasapainossa, jolloin toista sukupuolta oli merkittävästi enemmän. Tämän vuoksi asiaa pitäisi tutkia suuremmassa mittakaavassa eri farmakokinetiikan osa-alueilla.

Tutkielman tuloksena on se, että naisten ja miesten farmakokinetiikka eroaa toisistaan, mutta erojen kliininen merkitys on vielä monen lääkeaineen osalta epäselvä. Nykyisten tutkimustulosten valossa on kuitenkin tärkeää, että lääkeaineet tutkitaan myös naissukupuolella.

## LÄHTEET

1. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician*. 2003;68(9):1781–90.
2. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1363–9.
3. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):32.
4. Stephen AM, Wiggins HS, Englyst HN, Cole TJ, Wayman BJ, Cummings JH. The effect of age, sex and level of intake of dietary fibre from wheat on large-bowel function in thirty healthy subjects. *Br J Nutr*. 1986;56(2):349–61.
5. Lampe JW, Fredstrom SB, Slavin JL, Potter JD. Sex differences in colonic function: a randomised trial. *Gut*. 1993;34(4):531–6.
6. Hutson WR, Roehrkasse RL, Wald A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. *Gastroenterology*. 1989;96(1):11–7.
7. Anthony M, Berg MJ. Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part II. *J Womens Health Gen Based Med*. 2002;11(7):617–29.
8. Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA, Bies RR. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: An updated review. *Gend Med*. 2009;6(4):522–43.
9. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(3):143–57.
10. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, ym. Upper Gastrointestinal (GI) pH in Young, Healthy Men and Women. *Pharm Res*. 1990;07(7):756–61.
11. Feldman M, Richardson CT, Walsh JH. Sex-related Differences in Gastrin Release and Parietal Cell Sensitivity to Gastrin in Healthy Human Beings. *J Clin Invest*. 1983;71(3):715–20.
12. Shih GL, Brensinger C, Katzka DA, Metz DC. Influence of age and gender on gastric acid secretion as estimated by integrated acidity in patients referred for 24-hour ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1713–8.
13. Lindahl A, Ungell A, Knutson L, Lennernäs H. Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women. *Pharm Res*. 1997;14(4):497–502.
14. Fisher MM, Yousef IM. Sex differences in the bile acid composition of human bile: Studies in patients with and without gallstones. *Can Med Assoc J*. 1973;109(3):190–3.
15. Bennion LJ, Drobny E, Knowler WC, Ginsberg RL, Garnick MB, Adler RD, ym. Sex differences in the size of bile acid pools. *Metabolism*. 1978;27(8):961–9.
16. Werk AN, Cascorbi I. Functional Gene Variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(3):340–8.

17. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, ym. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology*. 2003;38(4):978–88.
18. Thummel KE, O’Shea D, Paine MF, Shen DD, Kunze KL, Perkins JD, ym. Oral first-pass elimination of midazolam involves both gastrointestinal and hepatic CYP3A-mediated metabolism\*. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;59(5):491–502.
19. Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, Hamman MA, O’Mara EM, Hall SD. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin\*. *Clin Pharmacol Ther*. elokuuta 1998;64(2):133–43.
20. Dadashzadeh S, Javadian B, Sadeghian S. The effect of gender on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil in human. *Biopharm Drug Dispos*. 2006;27(7):329–34.
21. Kinirons MT, O’Shea D, Kim RB, Groopman JD, Thummel KE, Wood AJJ, ym. Failure of erythromycin breath test to correlate with midazolam clearance as a probe of cytochrome P4503A\*. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(3):224–31.
22. Watkins PB, Murray SA, Winkelman LG, Heuman DM, Wrighton SA, Guzelian PS. Erythromycin breath test as an assay of glucocorticoid-inducible liver cytochromes P-450. *Studies in rats and patients. J Clin Invest*. 1989;83(2):688–97.
23. Krecic-Shepard M, Barnas CR, Slimko J, Schwartz JB. Faster clearance of sustained release verapamil in men versus women: Continuing observations on sex-specific differences after oral administration of verapamil. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(3):286–92.
24. Krecic-Shepard ME, Barnas CR, Slimko J, Jones MP, Schwartz JB. Gender-Specific Effects on Verapamil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Humans. *J Clin Pharmacol*. maaliskuuta 2000;40(3):219–30.
25. Paine MF, Ludington SS, Chen ML, Stewart PW, Huang SM, Watkins PB. DO MEN AND WOMEN DIFFER IN PROXIMAL SMALL INTESTINAL CYP3A OR P-GLYCOPROTEIN EXPRESSION? *Drug Metab Dispos*. 2005;33(3):426–33.
26. Fröhlich M, Albermann N, Sauer A, Walter-Sack I, Haefeli WE, Weiss J. In vitro and ex vivo evidence for modulation of P-glycoprotein activity by progestins. *Biochem Pharmacol*. 2004;68(12):2409–16.
27. Vukovich RA, Brannick LJ, Sugerman AA, Neiss ES. Sex differences in the intramuscular absorption and bioavailability of cephadrine. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;18(2):215–20.
28. Ernstgård L, Sjögren B, Warholm M, Johanson G. Sex differences in the toxicokinetics of inhaled solvent vapors in humans 2. 2-propanol. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;193(2):158–67.
29. Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27(3):301–12.
30. Sowinski KM, Abel SR, Clark WR, Mueller BA. Effect of Gender on the Pharmacokinetics of Ofloxacin. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 1999;19(4):442–6.
31. Routledge P, Stargel W, Kitchell B, Barchowsky A, Shand D. Sex-related differences in the plasma protein binding of lignocaine and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11(3):245–50.



32. Succari M, Foglietti MJ, Percheron F. Microheterogeneity of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein: variation during the menstrual cycle in healthy women, and profile in women receiving estrogen-progestogen treatment. *Clin Chim Acta*. 1990;187(3):235–41.
33. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;275(2):1011–8.
34. Yang L, Li Y, Hong H, Chang CW, Guo LW, Lyn-Cook B, ym. Sex Differences in the Expression of Drug-Metabolizing and Transporter Genes in Human Liver. *J Drug Metab Toxicol*. 2012;3(3):1000119.
35. Inagaki K, Inagaki M, Kataoka T, Sekido I, Gill MA, Nishida M. A wide interindividual variability of urinary 6beta-hydroxycortisol to free cortisol in 487 healthy Japanese subjects in near basal condition. *Ther Drug Monit*. 2002;24(6):722–7.
36. Lutz U, Bittner N, Ufer M, Lutz WK. Quantification of cortisol and 6 beta-hydroxycortisol in human urine by LC-MS/MS, and gender-specific evaluation of the metabolic ratio as biomarker of CYP3A activity. *J Chromatogr B*. 2010;878(1):97–101.
37. Schuetz EG, Yasuda K, Arimori K, Schuetz JD. HumanMDR1and Mousemdr1aP-Glycoprotein Alter the Cellular Retention and Disposition of Erythromycin, but Not of Retinoic Acid or Benzo(a)pyrene. *Arch Biochem Biophys*. 1998;350(2):340–7.
38. Kirn RB, Wandel C, Leake B, Cvetkovic M, Fromm MF, Dempsey PJ, ym. Interrelationship Between Substrates and Inhibitors of Human CYP3A and P-Glycoprotein. *Pharm Res*. 1999;16(3):408–14.
39. Relling MV, Lin J sying, Ayers GD, Evans WE. Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2\* activities. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(6):643–58.
40. Ou-Yang D, Huang S, Wang W, Xie H, Xu Z, Shu Y, ym. Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(2):145–51.
41. Pollock BG, Wylie M, Stack JA, Sorisio DA, Thompson DS, Kirshner MA, ym. Inhibition of Caffeine Metabolism by Estrogen Replacement Therapy in Postmenopausal Women. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(9):936–40.
42. Asproдини E, Tsiokou V, Begas E, Kilindris T, Kouvaras E, Samara M, ym. Alterations in Xenobiotic-Metabolizing Enzyme Activities across Menstrual Cycle in Healthy Volunteers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;368(2):262–71.
43. Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, Miller DD, Marder SR, Aravagiri M, ym. Sex, Race, and Smoking Impact Olanzapine Exposure. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(2):157–65.
44. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit*. 2003;25(1):46–53.
45. Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, Conley RR. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2006;21(6):393–8.
46. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, Ingelman-Sundberg M, Aklillu E, Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(6):537–46.

47. Borobia AM, Novalbos J, Guerra-López P, López-Rodríguez R, Tabares B, Rodríguez V, ym. Influence of sex and CYP2D6 genotype on mirtazapine disposition, evaluated in Spanish healthy volunteers. *Pharmacol Res.* 2009;59(6):393–8.
48. Labbé L, Sirois C, Pilote S, Arseneault M, Robitaille NM, Turgeon J, ym. Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics.* 2000;10(5):425–38.
49. Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, Weiling J, Wilffert B, de Leij LF, ym. CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55(3):177–84.
50. Hägg S, Spigset O, Dahlqvist R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(2):169–73.
51. Lopes GS, Bielinski SJ, Moyer AM, Black Iii JL, Jacobson DJ, Jiang R, ym. Sex Differences in Associations Between CYP2D6 Phenotypes and Response to Opioid Analgesics. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2020;13:71–9.
52. Eugene AR. Metoprolol Dose Equivalence in Adult Men and Women Based on Gender Differences: Pharmacokinetic Modeling and Simulations. *Med Sci Basel Switz.* 2016;4(4):18.
53. May DG, Porter J, Wilkinson GR, Branch RA. Frequency distribution of dapsone N-hydroxylase, a putative probe for P4503A4 activity, in a white population. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55(5):492–500.
54. Fudio S, Borobia AM, Piñana E, Ramírez E, Tabarés B, Guerra P, ym. Evaluation of the influence of sex and CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms in the disposition of citalopram. *Eur J Pharmacol.* 2010;626(2–3):200–4.
55. Sienkiewicz-Oleszkiewicz B, Wiela-Hojeńska A. CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs. *Pharm.* 2018;73(11):619–24.
56. Ramsjö M, Aklillu E, Bohman L, Ingelman-Sundberg M, Roh HK, Bertilsson L. CYP2C19 activity comparison between Swedes and Koreans: effect of genotype, sex, oral contraceptive use, and smoking. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(9):871–7.
57. Payan M, Rouini MR, Tajik N, Ghahremani MH, Tahvilian R. Hydroxylation index of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphism and sex in a healthy Iranian population. *Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci.* 2014;22(1):81.
58. Karjalainen MJ, Neuvonen PJ, Backman JT. *In vitro* Inhibition of CYP1A2 by Model Inhibitors, Anti-Inflammatory Analgesics and Female Sex Steroids: Predictability of *in vivo* Interactions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;103(2):157–65.
59. Laine K, Tybring G, Bertilsson L. No sex-related differences but significant inhibition by oral contraceptives of CYP2C19 activity as measured by the probe drugs mephenytoin and omeprazole in healthy Swedish white subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(2):151–9.
60. Melsom T, Norvik JV, Enoksen IT, Stefansson V, Mathisen UD, Fuskevåg OM, ym. Sex Differences in Age-Related Loss of Kidney Function. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2022;33(10):1891–902.

61. Fenton A, Montgomery E, Nightingale P, Peters AM, Sheerin N, Wroe AC, ym. Glomerular filtration rate: new age- and gender- specific reference ranges and thresholds for living kidney donation. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):336.
62. Zhang W, Zhang Q, Zheng TT, Zhen JC, Niu XH. Delayed High-dose Methotrexate Excretion and Influencing Factors in Osteosarcoma Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(21):2530–4.
63. Werner U, Werner D, Heinbüchner S, Graf B, Ince H, Kische S, ym. Gender Is an Important Determinant of the Disposition of the Loop Diuretic Torasemide. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(2):160–8.
64. Barbhaiya RH, Knupp CA, Pittman KA. Effects of age and gender on pharmacokinetics of cefepime. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(6):1181–5.
65. Basit A, Radi Z, Vaidya VS, Karasu M, Prasad B. Kidney Cortical Transporter Expression across Species Using Quantitative Proteomics. *Drug Metab Dispos*. 2019;47(8):802–8.
66. Walle T, Walle K, Mathur RS, Palesch YY, Conradi EC. Propranolol metabolism in normal subjects: association with sex steroid hormones. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;56(2):127–32.
67. Nakamura H, Nakasa H, Ishii I, Ariyoshi N, Igarashi T, Ohmori S, ym. Effects of endogenous steroids on CYP3A4-mediated drug metabolism by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2002;30(5):534–40.
68. Maglich JM, Stoltz CM, Goodwin B, Hawkins-Brown D, Moore JT, Kliewer SA. Nuclear pregnane x receptor and constitutive androstane receptor regulate overlapping but distinct sets of genes involved in xenobiotic detoxification. *Mol Pharmacol*. 2002;62(3):638–46.
69. Kawamoto T, Kakizaki S, Yoshinari K, Negishi M. Estrogen activation of the nuclear orphan receptor CAR (constitutive active receptor) in induction of the mouse Cyp2b10 gene. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2000;14(11):1897–905.
70. Huillet M, Lasserre F, Gratacap MP, Engelmann B, Bruse J, Polizzi A, ym. Pharmacological activation of constitutive androstane receptor induces female-specific modulation of hepatic metabolism. *JHEP Rep Innov Hepatol*. 2024;6(1):100930.
71. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res*. 2001;47(1–2):151–4.
72. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia*. 2005;46(9):1414–7.
73. King A, Bachman E, Macken MP, Lee J, Gerard EE. Contraceptive vaginal ring reduces lamotrigine levels. *Epilepsy Behav EB*. 2020;111:107162.
74. Osabe M, Sugatani J, Fukuyama T, Ikushiro S ichi, Ikari A, Miwa M. Expression of hepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1 and 1A6 correlated with increased expression of the nuclear constitutive androstane receptor and peroxisome proliferator-activated receptor alpha in male rats fed a high-fat and high-sucrose diet. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2008;36(2):294–302.
75. Buckley DB, Klaassen CD. Induction of mouse UDP-glucuronosyltransferase mRNA expression in liver and intestine by activators of aryl-hydrocarbon receptor, constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, peroxisome proliferator-activated receptor alpha, and nuclear factor erythroid 2-related factor 2. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2009;37(4):847–56.

76. Khan H, Garg A, Yasmeen, Agarwal NB, Yadav DK, Ashif Khan Mohd, ym. Zolpidem use and risk of suicide: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2022;316:114777.
77. Pichard L, Gillet G, Bonfils C, Domergue J, Thénot JP, Maurel P. Oxidative metabolism of zolpidem by human liver cytochrome P450S. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 1995;23(11):1253–62.
78. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, Duan SX, Grassi JM, Venkatakrishnan K, ym. Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and in vivo correlations. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(1):89–97.
79. Joung KI. Gender differences in spontaneous adverse event reports associated with zolpidem in South Korea, 2015-2019. *Front Pharmacol.* 2023;14:1256245.
80. Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, Wright CE, Durol AL, Harrel-Joseph LM, ym. Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences. *J Pharmacol Exp Ther.* toukokuuta 2000;293(2):435–43.
81. Yoon S, Jeong S, Jung E, Kim KS, Jeon I, Lee Y, ym. Effect of CYP3A4 metabolism on sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. *Sci Rep.* 2021;11(1):19150.
82. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Singh NN, Steinberg F, Roth T, Moline ML, ym. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem following sublingual administration. *J Clin Pharmacol.* maaliskuuta 2014;54(3):282–90.
83. Norman JL, Fixen DR, Saseen JJ, Saba LM, Linnebur SA. Zolpidem prescribing practices before and after Food and Drug Administration required product labeling changes. *SAGE Open Med.* 2017;5:2050312117707687.
84. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T. Zolpidem and Gender: Are Women Really At Risk? *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(3):189–99.
85. Roehrs TA, Roth T. Gender Differences in the Efficacy and Safety of Chronic Nightly Zolpidem. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2016;12(3):319–25.
86. Damoiseaux VA, Proost JH, Jiawan VCR, Melgert BN. Sex differences in the pharmacokinetics of antidepressants: influence of female sex hormones and oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(6):509–19.
87. Stewart JJ, Berkel HJ, Parish RC, Simar MR, Syed A, Bocchini JA, ym. Single-Dose Pharmacokinetics of Bupropion in Adolescents: Effects of Smoking Status and Gender. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(7):770–8.
88. Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Scavone JM, Blyden GT, Ochs HR, ym. Trazodone kinetics: Effect of age, gender, and obesity. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;42(2):193–200.
89. Härtter S, Wetzell H, Hammes E, Torkzadeh M, Hiemke C. Nonlinear pharmacokinetics of fluvoxamine and gender differences. *Ther Drug Monit.* 1998;20(4):446–9.
90. Reis M, Prochazka J, Sitsen A, Ahlner J, Bengtsson F. Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations of mirtazapine and its N-demethyl metabolite in patients treated for major depressive disorder: a 6-month therapeutic drug monitoring study. *Ther Drug Monit.* 2005;27(4):469–77.

91. Reis M, Chermá MD, Carlsson B, Bengtsson F, Task Force for TDM of Escitalopram in Sweden. Therapeutic drug monitoring of escitalopram in an outpatient setting. *Ther Drug Monit.* 2007;29(6):758–66.
92. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine disposition in users of oral contraceptive steroids. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35(6):792–7.
93. Haduch A, Bromek E, Rysz M, Pukło R, Papp M, Gruca P, ym. The effects of agomelatine and imipramine on liver cytochrome P450 during chronic mild stress (CMS) in the rat. *Pharmacol Rep PR.* 2020;72(5):1271–87.