

# Razlike u djelovanju lijekova uvjetovane spolom

---

**Rajić Džolić, Zrinka; Perković, Ivana**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 2017, 73, 85 - 97**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:558534>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Razlike u djelovanju lijekova uvjetovane spolom

ZRINKA RAJIĆ DŽOLIĆ, IVANA PERKOVIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmaceutsku kemiju

## Spol u istraživanju lijekova

Klasičan put razvoja novog lijeka kreće od sinteze potencijalnog lijeka i optimiziranja njegove kemijske strukture, kako bi što bolje i selektivnije djelovala na željenu biološku metu u organizmu. Usporedno s optimiziranjem strukture lijeka izvode se brojni *in vitro* testovi na izoliranim enzimima, stanicama i tkivima. Ukoliko spoj pokaže željeno *in vitro* djelovanje, znanstvenici ga ispituju *in vivo* na laboratorijskim životinjama (1).

*In vivo* istraživanja provode se indukcijom određenih simptoma bolesti kod životinja, nakon čega se primjenjuju potencijalni lijekovi radi utvrđivanja učinkovitosti (1). U prošlosti, pa sve do danas, ispitivanja su se najčešće provodila na mužjacima. Znanstvenici su željeli što jednostavnije i kontroliranije pokuse, radi lakšeg uočavanja promjena uzrokovanih djelovanjem ispitivane supstancije. Ženke su isključivane iz istraživanja zbog bojazni da će estrogen i menstrualni ciklus utjecati na rezultate studija. Čak su se i potencijalni lijekovi za bolesti od kojih boluju većinom žene, kao što su migrena, depresija i multipla skleroza, testirali samo na mužjacima (2, 3).

Ukoliko su *in vivo* ispitivanja na životinjama bila uspješna, ispitivana supstanca postaje klinički kandidat i ulazi u kliničke studije na ljudima. U prvoj fazi prvenstveno se ispituje toksičnost i farmakokinetika lijeka, dok se njegova učinkovitost ispituje u drugoj i trećoj fazi kliničkih studija. U tom trenutku može doći do izražaja manjak ženki u pretkliničkim ispitivanjima. U najgorem slučaju ispitivana supstanca djelovat će samo na muškarce te neće proći kliničke studije i postati registrirani lijek (4, 5).

Kao i u pretkliničkim studijama, subjekti u kliničkim studijama bili su uglavnom muškarci. U zadnjih 10–15 godina slika se promijenila te su žene sve više uključene u kliničke studije. No, u prvoj fazi, u kojoj se promatra farmakokinetika i određuje doza lijeka, subjekti su još uvijek većinom muškarci (6).

## Spol i nuspojave lijekova

Iz navedenog opisa razvojnog puta novog lijeka može se zaključiti da su lijekovi danas prisutni na tržištu uglavnom ispitani na muškarcima, a koriste ih i muškarci i žene. Znanstvenici su ranije smatrali da su muškarci i žene jednaki, uz iznimku reproduktivnih organa. Međutim, danas se sve više prihvaća činjenica da žene nisu »mali« muškarci, te da je fiziologija žene znatno drugačija od fiziologije muškarca.

Iako je uvriježeno mišljenje da žene savjesnije prijavljuju nuspojave, više put nedvosmisleno je pokazano da su žene podložnije nuspojavama lijekova. Žene prijavljuju više nuspojava lijekova, čak do 75 % više (3, 7, 8). Osim toga, nuspojave su ozbiljnije. Izvješće FDA-a iz 2001. govori da je 8 od 10 lijekova povučeno s tržišta SAD-a zbog izraženih nuspojava na ženama (9).

Javljanje nuspojava može biti povezano s tipom lijeka ili nuspojave, dobi i fiziološkim statusom žene. Jedna stvar sigurno igra važnu ulogu: žene uzimaju prevelike doze lijekova (8). Postoje dvije mogućnosti: doze lijeka su određene kao optimalne doze u studijama koje su provedene na muškarcima, ili su (što je još gore) provedene farmakokinetičke studije na ženama i muškarcima, koje su pokazale da postoje razlike u apsorpciji, metabolizmu i izlučivanju lijeka, ali nisu uzete u obzir kod određivanja doze lijeka (4, 8).

Žene su manje od muškaraca pa se kao logičan zaključak nameće činjenica da žene trebaju uzimati manje doze lijekova. Međutim, postoji mnoštvo drugih čimbenika koje treba uzeti u obzir i koje imaju utjecaj na bioraspodivnost i djelovanje lijeka.

### Razlozi drugačijeg djelovanja lijekova na muškarce i žene

Postoje brojne razlike u fiziologiji muškaraca i žena. One utječu na učestalost, patofiziologiju i kliničku sliku nekih bolesti. Primjerice, žene češće obolijevaju od multiple skleroze, Alzheimerove bolesti, osteoporoze (4). Zbog fizioloških razlika, farmakokinetika i farmakodinamika lijekova također se mogu razlikovati. Pojednostavljeno, možemo reći da farmakokinetika govori što tijelo čini lijeku, a farmakodinamika što lijek čini tijelu (7).

### Farmakokinetika

Različiti farmakokinetički parametri kod muškaraca i žena mogu imati značajan utjecaj na lijekove uskog terapijskog indeksa (10). No, većina tih lijekova se individualno dozira, zbog čega se doza lijeka titrira za svakog pacijenta. Na taj način, liječnički spolne razlike nesvjesno uzimaju u obzir.

### Apsorpcija

Lijekovi se mogu apsorbirati na više načina, ovisno o primjeni. Za pacijenta najjednostavniji, ali možda i najkompleksniji je oralni put. Na apsorpciju mogu utjecati pH želučanog soka, vrijeme prolaska kroz GIT te aktivnost brojnih enzima u

GIT-u (10). Bazalni pH želučanog soka niži je kod muškaraca, što znači da će se lijekovi koji su slabe kiseline bolje apsorbirati, dok bi žene te lijekove trebale popiti s kiselim sokom. Nasuprot tome, žene će bolje apsorbirati lijekove koji su slabe baze (primjerice antidepresivi) (7).

Vrijeme prolaska kroz GIT je dulje kod žena. Zbog duljeg prolaska kroz GIT apsorpcija lijekova može biti odgođena, pogotovo kod lijekova koji su formulirani za produljeno otpuštanje. Vrijeme potrebno za pražnjenje želuca je dulje – žene trebaju produljiti period između obroka i lijekova koji se trebaju uzimati na prazan želudac, jer inače njihova apsorpcija zbog hrane može biti smanjena (7,10).

Na apsorpciju lijekova utjecaj ima i aktivnost enzima u GIT-u. Intestinalna alkohol dehidrogenaza manje je aktivna kod žena, pa je količina apsorbiranog etanola veća (8).

Muškarci i žene razlikuju se u količini potkožnog masnog tkiva, što može utjecati na apsorpciju transdermalno primjenjenih lijekova (11). Neki radovi govore o različitoj bioraspoloživosti lijekova koji se primjenjuju kao aerosoli, ali tih podataka nema puno (7).

#### *Distribucija*

Muškarci imaju veći indeks tjelesne mase. Kod lijekova kod kojih je potrebna prilagodba doze, žene bi trebale dobivati niže doze lijekova kako bi se izbjegle potencijalne nuspojave (10). Međutim, indeks tjelesne mase je parametar koji je povezaniji s veličinom organizma, nego sa spolom.

Na distribuciju lijekova utječe i sastav organizma. Žene imaju veći postotak masnog tkiva, zbog čega lipofilni lijekovi imaju povećan  $V_d$ , manji  $C_{max}$  u plazmi te lijekovi imaju produljeno djelovanje (7, 8). Primjeri takvih lijekova su benzodiazepini i neuromuskulatorni miorelaksansi. Žene su 30 % osjetljivije na neuromuskulatorne miorelaksanse, a potrebna doza lijeka je 22 % niža u odnosu na dozu za muškarce (12, 13). Nasuprot tome, hidrofilni lijekovi kod žena imaju manji  $V_d$ , višu  $C_{max}$ . Lijepi primjer za to je etanol, a isto je pokazano za fluorokinolone (7, 8). Veći postotak masnog tkiva kod žena također može smanjiti izlučivanje lipofilnih toksina (7).

Ovisno o menstrualnom ciklusu isti lijek može imati različitu distribuciju kod iste žene upravo zbog estrogena. Volumen vode kod žena ovisi o estrogenu – estrogen potiče zadržavanje vode (6).

#### *Metabolizam*

Lijekovi se mogu iz organizma izlučiti nepromijenjeni, ili mogu biti podložni metaboličkim reakcijama. Jetra je najvažnije mjesto u organizmu gdje dolazi do metaboličkih reakcija. Hepatičke metaboličke reakcije možemo podijeliti u dvije skupine: reakcije I. faze i reakcije II. faze (14). U obje faze uočene su spolno uvjetovane razlike (7).

Reakcije I. faze su reakcije oksidacije, hidroksilacije i redukcije. Nastali metaboliti mogu biti aktivniji ili manje aktivni od samog lijeka, te su često podložniji reakcijama II. faze. Najvažniji metabolički enzimi u tim reakcijama su CYP450 enzimi (14). Studije su pokazale da postoje razlike u ekspresiji niza CYP enzima.

CYP3A4 odgovoran je za metaboličke reakcije trećine svih lijekova. Pokazano je da on ima pojačanu aktivnost kod žena, zbog čega je metabolizam lijekova-supstrata ovog enzima 20–30 % brži. Neki od lijekova koji se metaboliziraju putem CAP3A4 su ciklosporin, eritromicin, verapamil i diazepam (8). Osim toga, neki induktori tog enzima imaju drugačije djelovanje na žene i muškarce (gospina trava 40 % jače inducira CYP3A4 kod žena) (15).

Drugi primjeri su CYP2D6, CYP1A2 i CYP2E1, enzimi koji imaju pojačanu aktivnost kod muškaraca. CYP2D6 je drugi najučestaliji enzim u biotransformaciji lijekova (7, 8). Lijekovi koji se metaboliziraju CYP2D6 su antihistaminici, što može objasniti zašto su žene sklonije tipičnim nuspojavama antihistaminika (sedacija, uspananost). Primjeri drugih lijekova su antiaritmici i  $\beta$ -blokatori, koji također uzrokuju puno više nuspojava kod žena (7).

Reakcije II. faze su reakcije konjugacije lijeka ili produkta metaboličke reakcije I. faze s endogenim molekulama (metilacija, glukuronidacija, sulfatacija, acetilacija), a produkt je polarna molekula koja se lakše izlučuje putem bubrega. Reakcije II. faze općenito su brže kod muškaraca, pa se lijekovi brže izlučuju. Primjeri lijekova kod kojih je to pokazano su paracetamol, 5-fluorouracil i doksorubicin (8).

### Izlučivanje

Iako se lijekovi mogu izlučivati putem bubrega, GIT-a ili pluća, najčešće se izlučuju urinom putem bubrega. Glomerularna filtracija, tubularna sekrecija i tubularna reapsorpcija igraju važnu ulogu u izlučivanju lijekova te je utvrđen utjecaj spola na sva tri čimbenika, posebno na glomerularnu filtraciju (7, 8). Glomerularna filtracija je 10–25 % brža kod muškaraca, što vodi ka bržem i efikasnijem izlučivanju lijekova (10). Primjeri lijekova su metotreksat (razlika 17 %), torasemid (razlika 33 %), digoksin (razlika 13 %), te fentanil (8, 10). Kod lijekova uskog terapijskog indeksa koji se izlučuju putem bubrega uputno je prilagoditi dozu. Zbog smanjenog izlučivanja lijeka, viša je  $C_{max}$ , a lijek može uzrokovati više nuspojava.

### Farmakodinamika

Kao što smo već naveli, postoje brojne fiziološke razlike između muškaraca i žena, koje utječu na djelovanje lijekova. Ovdje ćemo navesti samo neke od njih. Žene imaju produljeni QT interval u EKG-u, češće pate od aritmija i osjetljivije su na lijekove koji ga produljuju (3, 4, 6). Sva tri tipa opioidnih receptora,  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ , pokazuju određene specifičnosti vezane uz spol (7). S tim u vezi, žene su osjetljivije na djelovanje opioidnih analgetika, dok muškarci trebaju 40–60 % više doze lijekova radi postizanja istog učinka (8, 16). Nadalje, imunološki sustav žena je snažniji, žene su bolji

primatelji organa i bolje se bore s infekcijama (8). Moguće je da su zbog toga i podložnije autoimunim bolestima.

U nastavku teksta prikazat ćemo dvije važne skupine lijekova, u kojima su uočene značajne razlike uvjetovane spolom. To su lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav i lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav.

### Lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav

#### *Antidepresivi*

Depresija je dvostruko češća kod žena nego kod muškaraca, a najviše obolijevaju žene reproduktivne dobi (17). Češće javljanje depresije kod žena djelomično se može objasniti razlikama u neuroanatomiji i neurofiziologiji mozga. Spolni hormoni, posebice estrogen, utječu na neurotransmitore u mozgu, GABA-u, noradrenalin i serotonin, koji imaju važnu ulogu u nastanku depresije (17, 18). Pokazano je da estrogen utječe na sintezu serotonina, njegove zalihe i aktivnost u mozgu (17, 19), što dovodi do zaključka da bi lijekovi koji djeluju na serotoninški sustav mogli imati bolje djelovanje na žene. Više istraživanja je pokazalo da žene bolje reagiraju na SSRI nego muškarci, dok muškarci bolje reagiraju na tricikličke antidepresive (8, 17). Žene također bolje reagiraju na SNRI, iako u manjoj mjeri nego na SSRI (8). No, također postoje neka istraživanja koja nisu uočila razliku, tako da je spolno uvjetovano djelovanje antidepresiva još uvijek upitno (17).

Osim farmakodinamike, utjecaj na djelovanje ima i farmakokinetika – apsorpcija antidepresiva je bolja kod žena. Kao što smo već spomenuli, pH želuca kod žena je nešto viši, što pogoduje apsorpciji lijekova koji su slabe baze, poput antidepresiva. Učinak je povećan zbog sporijeg pražnjenja želuca i produljenog vremena prolaska kroz GIT (7).

#### *Antipsihotici*

Muškarci obolijevaju od psihoza u ranijoj dobi te je tijekom bolesti teži nego kod žena. Češće se javlja pogoršanje bolesti te su češće i dulje hospitalizirani od žena (10, 20). Žene bolje odgovaraju na antipsihotike, dok muškarci trebaju dvostuko višu dozu lijeka za postizanje istog terapijskog učinka. Točan razlog drugačijeg djelovanja nije poznat, ali smatra se da spolni hormoni imaju značajan utjecaj, kao i različita farmakokinetika lijekova (8, 10).

#### *Hipnotici: primjer zolpidema*

Zolpidem je hipnotik brzog djelovanja, odobren za kratkotrajno liječenje nesanice kod odraslih osoba 1992. godine (21). FDA je 2013. donijela preporuku o smanjivanju početne doze lijeka za žene s 10 mg na 5 mg. U trenutku odobravanja lijeka 1992. bilo je poznato da žene metaboliziraju i izlučuju lijek sporije nego muškarci, međutim nije bilo poznato da ta viša koncentracija lijeka u krvi ima utjecaj dan nakon uzimanja lijeka. Naknadne studije odredile su koncentracije lijeka u krvi koje imaju

utjecaj na sposobnost vožnje automobila te su pokazale mnogo veću vjerojatnost da će u krvi žena biti prisutne te koncentracije (22, 23). U Europi te razlike u preporukama za doziranje zolpidema još uvijek nisu prepoznate. Jedina preporuka je smanjiti dozu lijeka kod starije populacije i pacijenata s oštećenom funkcijom jetre (24).

#### *Opioidni analgetici*

Tri su glavna tipa opioidnih receptora  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  – i kod svih postoje spolne razlike (7). Spolno uvjerovano djelovanje opioidnih analgetika privuklo je dosta pažnje među znanstvenicima, te su studije davale kontradiktorne rezultate. Niesters i suradnici proveli su meta-analizu 50 studija koje su proučavale utjecaj opioidnih analgetika na muškarce i žene, te su pokazali da morfin zaista ima snažnije antinociceptivno djelovanje kod žena (16). Muškarci trebaju 40–60 % višu dozu morfina za postizanje istog terapijskog odgovora (8). Žene su osjetljivije na moguće nuspojave opioidnih analgetika – sedaciju i respiratornu depresiju, što može biti povezano s većom osjetljivošću njihovog opioidnog sustava (10, 16, 25).

#### *Etanol*

Nakon uzimanja jednake količine etanola, koncentracija etanola u krvi žena je viša nego kod muškaraca. Jedan razlog je alkohol dehidrogenaza, intestinalni enzim čija je zadaća oksidacija etanola u acetaldehid. Taj enzim ima povećanu aktivnost kod muškaraca, pa zbog toga žene apsorbiraju veću količinu etanola iz GIT-a. Drugi razlog je hidrofilnost etanola – hidrofilne supstancije kod muškaraca imaju veći  $V_d$ , pa je zbog toga razina u krvi niža. Žene imaju više masnog tkiva, pa je zbog toga  $V_d$  etanola kod žena niži, a  $C_{max}$  i AUC viši (8, 10).

#### *Zloupotreba lijekova i droge*

Muškarci su češće ovisnici o drogama, ali broj žena ovisnica je u stalnom porastu (26). Uz to, žene brže prelaze s rekreativnog uzimanja droge do ovisnosti te je sindrom ovisnosti kod njih jače izražen. Tijekom apstinencije želja za drogom je snažnija, žene rjeđe odlaze na rehabilitaciju, a češće se vraćaju uzimanju droge nakon odvikavanja (27). Spolno uvjetovane razlike kod ovisnosti o lijekovima i drogama posljedica su fizioloških razlika u središnjem živčanom sustavu te na njih utječu ženski spolni hormoni, prvenstveno estrogen (27). Primjerice, djelovanje kokaina najjače je u folikularnoj fazi ciklusa, kada razina estrogena raste, a razina progesterona je minimalna (28). Žene su također osjetljivije na djelovanje kanabinoida, etanola, opioida i MDMA (7, 8). Saznanja o drugačijem djelovanju droga na žene i muškarce mogla bi uvesti drugačije terapije za liječenje ovisnosti za oba spola.

#### *Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav*

U području kardiovaskularnih bolesti spolno uvjetovane razlike su posebno dobro istražene (4). Između ostalog, povezane su s dobi u kojoj osobe obolijevaju i s čimbenicima rizika. Žene obolijevaju 10–20 godina kasnije nego muškarci, ali ako

žene obole mlade, bolest je teža nego kod muškaraca. Žene koje boluju od dijabetesa i imaju visoki krvni tlak vjerojatnije će razviti neku kardiovaskularnu bolest prije nego muškarci (3). Zbog razlika u fiziologiji, postoje razlike i u patofiziologiji bolesti kod žena i muškaraca, te se neke kliničke manifestacije bolesti razlikuju (3). U ovom radu opisat ćemo spolno uvjetovane razlike u djelovanju nekih od najvažnijih lijekova za bolesti kardiovaskularnog sustava: digoksin,  $\beta$ -blokatore, ACE-inhibitore, antiaritmike, diuretike i acetilsalicilatnu kiselinu.

### *Digoksin*

Digoksin je kardiotonični glikozid, koji se koristi kod akutnog i kroničnog zatajivanja srca te nekih tipova aritmija (29). Nakon početnih kliničkih studija koje su pokazale korist od primjene digoksina kod pacijenata sa zatajenjem srca, naknadnom analizom došlo se do spoznaja da žene koje uzimaju digoksin imaju veću smrtnost u usporedbi sa ženama koje su uzimale placebo, dok isto nije pokazano za muškarce (30). Moguće je da su razlike u farmakokinetici lijeka odgovorne za te razlike u smrtnosti između muškaraca i žena (žene imaju niži  $V_d$ , sporiju glomerularnu filtraciju i sporije izlučivanje, što vodi do prosječno viših koncentracija lijeka) (6).

Dokazano je da više koncentracije digoksina u krvi povećavaju smrtnost kod muškaraca, a sličan trend postoji i kod žena. Zaključeno je da doze lijeka moraju biti takve da koncentracija digoksina u krvi bude niža od 0,8 ng/mL (30, 31). No, liječnicima je poznato da se doze ovog lijeka moraju individualno određivati za svakog bolesnika, tako da oni uzimaju i ove razlike u obzir.

### *ACE-inhibitori i $\beta$ -blokatori*

Jednaka doza  $\beta$ -blokatora više snižava krvni tlak kod žena nego kod muškaraca (8), zbog različitih farmakokinetičkih parametara. Propranolol i metoprolol metaboliziraju se preko CYP2D6 enzima, koji ima manju aktivnost kod žena. Osim toga,  $V_d$  kod žena je manji, što također vodi do više koncentracije lijeka u krvi (6).

Kod pacijenata sa zatajenjem srca ove dvije skupine lijekova pokazale su oprečne rezultate. Kod muškaraca je pokazano smanjivanje smrtnosti, dok su se rezultati za žene razlikovali među pojedinim studijama (32–35). Naknadne analize utvrdile su relativno malu zastupljenost žena (20–30 %), što može dovesti do manjka dokaza o dobiti lijekova (3).

Što se tiče nuspojava, žene češće prijavljuju kašalj kao nuspojavu uzimanja ACE-inhibitora (3, 36).

### *Aritmije i antiaritmici*

Kliničke i eksperimentalne studije pokazale su da žene imaju dulji osnovni QT-interval i jači odgovor na lijekove koji blokiraju  $K^+$ -ionske kanale u srcu, zbog čega su prirodno podložnije aritmijama (QT interval je vrijeme potrebno za električnu aktivaciju i inaktivaciju ventrikula) (3). Treba napomenuti da su pacijenti relativno



često blokiraju  $K^+$ -ionske kanale, što je razlog napuštanja razvoja lijeka u pretkliničkim ili kliničkim studijama (1).

Žene više prijavljuju aritmije kao nuspojave lijekova koje produljuju QT-interval. *Torsades de pointes* je rijetka, po život opasna nuspojava lijekova koja je češća kod žena (3, 7). To je polimorfna ventrikulska tahikardija koja može prijeći u fibrilaciju ventrikula i često uzrokuje smrt (37).

Poznati lijekovi koji produljuju QT interval su antiaritmici (sotalol,  $\beta$ -blokator i antiaritmik; amiodaron, dizopiramid, kinidin), antibiotici (eritromicin, moksifloksacin), antidepresivi (imipramin, amitriptilin), antipsihotici (klorpromazin) i antimalarici (halofantrin) (3, 7, 10).

#### *Acetilsalicilatna kiselina*

Acetilsalicilatna kiselina jedan je od najpoznatijih lijekova u svijetu. U višim dozama (>325 mg) djeluje kao analgetik i antiinflamatorik, a u nižima (100 mg) kao inhibitor agregacije trombocita. Bioraspoloživost acetilsalicilatne kiseline je veća kod žena. Žene brže apsorbiraju acetilsalicilatnu kiselinu, koja brže prelazi u salicilatnu kiselinu, poluvrijeme života je dulje, a izlučivanje sporije. Metaboličke reakcije su drugačije kod muškaraca i žena – muškarci izlučuju više salicilurne kiseline (konjugat salicilatne kiseline i glicina), a žene nepromijenjene acetilsalicilatne kiseline i salicilatne kiseline (6).

Kliničke studije su pokazale da niske doze acetilsalicilatne kiseline kod muškaraca smanjuju rizik od infarkta miokarda, a kod žena od moždanog udara (3, 8, 38). Obrnuto nije pokazano, a točan razlog za ovakvo drugačije djelovanje nije poznat (3).

#### *Diuretici*

Nuspojave diuretika (primjerice hiponatrijemija i hipokalijemija) su češće kod žena, te su hospitalizacije zbog korištenja diuretika češće kod žena (7, 8). Pokazano je da se diuretici sporije izlučuju kod žena, te da je  $C_{max}$  i AUC kod žena 30–40 % viša nego kod muškaraca (39).

#### *Lijekovi samo za osobe istog spola*

Na kraju ćemo navesti lijekove koji se koriste samo kod osoba istog spola. Očiti primjer su spolni hormoni i lijekovi za terapiju karcinoma čiji rast ovisi o spolnim hormonima. No, navest ćemo još nekoliko primjera.

Kalcitonin je hormon štitnjače koji smanjuje aktivnost osteoklasta zbog čega prevladava aktivnost osteoblasta i izgradnja kosti. Kalcitonin lososa ima jednak mehanizam djelovanja kao i humani enzim, ali njegovo djelovanje je 30 puta snažnije. Odobren je za upotrebu samo kod žena u postmenopauzi koje ne mogu tolerirati estrogen (40). Alosetron je antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptora. Odobren je za liječenje sindroma iritabilnog kolona, samo kod žena mlađih od 55 godina. U kliničkim studijama nije

pokazao učinkovitost kod muškaraca (6). Konačno, flibanserin, »ženska Viagra«, lijek je odobren za upotrebu kod žena prije menopauze za liječenje nedostatka seksualne želje (41).

### Novosti u istraživanjima lijekova

Nagomilani dokazi o važnosti spola na djelovanje lijekova rezultirali su 2014. preporukom američkog NIH (*National Institutes of Health*), koja govori o fundamentalnim promjenama u pretkliničkim istraživanjima. Sva ispitivanja trebala bi se obavljati na životinjama oba spola i na stanicama oba spola. Ženske i muške stanice potječu iz ženskog, odnosno muškog organizma te se razlikuju u brojnim metaboličkim putevima i u odgovoru na stresne podražaje (5, 42). Pretklinička istraživanja koja se provode na takav način mogla bi dati korisne informacije o tome da li spol utječe na djelovanje novog lijeka (3). Konačni cilj je podići svijest o utjecaju spola na djelovanje lijekova te promijeniti način na koji se provode pretklinička istraživanja.

### Zaključak

Iako se misli da bi muškarci i žene trebali biti jednaki, oni to nisu prema svojim biološkim i fiziološkim obilježjima. Znanstveni dokazi govore o značajnom utjecaju spola na razvoj bolesti i djelovanje lijekova. Raniji lijekovi testirani su uglavnom na muškarcima, zbog čega su žene u podređenom položaju. Potrebno je senzibilizirati medicinsku javnost o nužnosti uključivanja spola u smjernice za liječenje pojedinih bolesti i korištenje lijekova. Neprimjerena terapija ponekad može donijeti više štete nego koristi.

Još uvijek se u potpunosti ne razumiju osnovni mehanizmi kojima spol osobe utječe na djelovanje lijeka te bi se trebale provesti studije koje će biti dizajnirane upravo s ciljem utvrđivanja tih mehanicističkih načela. U području istraživanja lijekova pretklinička i klinička istraživanja morala bi uključivati jednak broj mužjaka i ženki, muškaraca i žena, kako bi novi lijekovi razvijeni temeljem tih spoznaja uzimali u obzir moguće razlike u djelovanju. Budući da razvoj novog lijeka traje 10–15 godina, dug je put do potpuno transparentnog djelovanja i racionalnog korištenja lijekova za oba spola.

## Sex-based differences in drug activity

Z. Rajić Džolić, I. Perković

### Abstract

For decades, scientists have followed the well-known path of new drug discovery and development. After initial synthesis and *in vitro* testing, they performed *in vivo* experiments on animals. Animals were usually male, since researchers avoided females

fearing that their reproductive cycle and hormones would interfere with the experiments. Similarly, most of the subjects in clinical trials were men, women often being inadequately represented. One of the consequences of this practice is the fact that women more often report adverse drug reactions.

Scientists have slowly begun to realize that physiologic differences between men and women affect drug activity, namely pharmacokinetics and pharmacodynamics. Absorption, distribution, metabolism and elimination are influenced by factors such as body weight, gastrointestinal motility, intestinal enzyme activity, CYP450 enzymes in the liver and glomerular filtration. Pharmacodynamic differences include higher sensitivity of some biological drug targets. Some of the drugs with significantly different activity in men *vs* women are CNS agents (antipsychotics, anxiolytics, hypnotics, antidepressants, opioid analgesics, drugs of abuse) and cardiovascular agents ( $\beta$ -blockers, ACE-inhibitors, digoxin, acetylsalicylic acid, diuretics).

Today, equal participation of men and women in clinical trials is a standard. The next step is equal inclusion of male and female laboratory animals in the experiments, as well as male and female cells. Eventually, these fundamental changes in the research should bring more accurate therapeutic strategies for both sexes.

## Literatura – References

1. Patrick GL. Introduction to Medicinal Chemistry. 5. izdanje. Oxford: Oxford University Press, 2013.
2. Hayden EC. Sex bias blights drug studies. *Nature* 2010; 464:332–333.
3. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5:425–439.
4. Regitz-Zagrosek V. Seks and gender differences in health. *EMBO reports* 2012; 13: 596–603.
5. Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature* 2014; 509:282–283.
6. Regitz-Zagrosek V, editor. Sex and gender differences in pharmacology. 1. izdanje. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2012.
7. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotech.* 2011; 2011:1–14.
8. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res.* 2007; 55:81–95.
9. Women's Health. GAO report to Congressional Requesters 01–754; July 2001.
10. Whitley HP. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Phys.* 2009; 80:1254–1258.
11. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Rev Pharmacol. Tox.* 2004; 44:499–523.
12. Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesth Analg* 1997; 85:667–671.
13. Xue FS, An G, Liao X, Zou Q, Luo LK. The pharmacokinetics of vecuronium in male and female patients. *Anesth Analg* 1998; 86:1322–1327.

14. Medić-Šarić M, Rendić S. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2013.
15. Wenk M, Todesco L, Krahenbuhl S. Effect of St. John's worth on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, *N*-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:495–9.
16. Niesters M, Dahan A, Kest B, Zacny J, Stijnen T, Aarts L, Sarton E. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain* 2010; 151:61–68.
17. Keers R, Aitchison KJ. Gender differences in antidepressant drug response, *Int Rev Psych*. 2010; 22:485–500.
18. Sassarini DJ. Depression in midlife women. *Maturitas* 2016; 94:149–154.
19. Neumeister A. Tryptophan depletion, serotonin, and depression: where do we stand? *Psychopharmacol Bull* 2003; 37:99–115.
20. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schiz Res Treat*. 2012; 2012:1–10.
21. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-19.pdf>, datum pristupa: 20.3.2017.
22. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm352085.htm>, datum pristupa 17.3.2017.
23. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm334033.htm>, datum pristupa 17.3.2017.
24. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:241–259
25. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zolpidem-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000030.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f&source=homeMedSearch&category=human](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zolpidem-containing_medicines/human_referral_prac_000030.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f&source=homeMedSearch&category=human), datum pristupa 20.3.2017.
26. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/Revised2k11NSDUHSummNatFindings/Revised2k11NSDUHSummNatFindings/NSDUHresults2011.htm>, datum pristupa: 17.3.2017.
27. Bobzean SAM, DeNobrega AK, Perrotti LI. Sex differences in the neurobiology of drug addiction. *Exp Neur*. 2014; 259:64–74.
28. Evans SM, Foltin RW. Exogenous progesterone attenuates the subjective effects of smoked cocaine in women, but not in men. *Neuropsychopharmacol*. 2006; 31:659–674.
29. <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-328.pdf>, datum pristupa 15.3.2017.
30. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347:1403–1411.
31. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289:871–878.
32. TheMERIT-HFStudyGroup. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007.
33. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103:375–380.
34. CIBIS1999. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9–13.

35. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105:1585–1591.
36. Os I, Bratland B, Dahlof B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Female sex as an important determinant of lisinopril induced-cough. *Lancet* 1992; 339:372.
37. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/aritmije-i-poremecaji-provodjenja/torsades-de-pointes>, datum pristupa 17.3.2017.
38. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293–304.
39. Werner U, Werner D, Heinbüchner S, Graf B, Ince H, Kische S, Thürmann P, König J, Fromm MF, Zolk O. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide. *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 50:160–168.
40. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/>, datum pristupa 18.3.2017.
41. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm458734.htm>, datum pristupa 18.3.2017.
42. Pollitzer E. Cell sex matters. *Nature* 2013; 500:23–24.

*Primljeno 27. ožujka 2017.*