

Ανασκόπηση Review

Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές δράσεις των ψυχοτρόπων φαρμάκων: Διαφορές μεταξύ των δύο φύλων

Ι.Δ. Μπεργιαννάκη, Π. Κωστάρας

Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Ψυχιατρική 2016, 27:118–126

Η φαρμακολογία που σχετίζεται με διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στη δράση των ψυχοτρόπων ουσιών αποτελεί έναν πρόσφατο τομέα έρευνας. Τα δύο φύλα διαφέρουν σε αρκετές παραμέτρους της φαρμακοκινητικής των ουσιών, γεγονός που υπαινίσσεται και πιθανή διαφοροποίηση της φαρμακοδυναμικής τους. Οι περισσότερες ψυχοτρόπες ουσίες λαμβάνονται από το στόμα και η απορρόφησή τους συντελείται στο λεπτό έντερο. Στις γυναίκες, η αιματική ροή στα σπλαγγικά όργανα καθώς και η έκκριση του γαστρικού οξέος είναι μειωμένες επηρεάζοντας την απορρόφηση. Το σχετικά μικρότερο βάρος, η μικρότερη επιφάνεια σώματος, και το μεγαλύτερο ποσοστό λιπώδους ιστού των γυναικών επηρεάζει πάλι την κατανομή. Η κάθαρση και αποβολή των ουσιών από τους νεφρούς είναι μειωμένες και ο ηπατικός μεταβολισμός διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στις πιθανές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο φύλων που συνδέονται με διακυμάνσεις στη φαρμακοκινητική και στη βιοδιαθεσιμότητα των ψυχοτρόπων ουσιών θα πρέπει να συυπολογισθούν και οι ιδιαίτερες φυσιολογικές παράμετροι του γυναικείου οργανισμού όπως είναι ο καταμήνιος κύκλος, η εγκυμοσύνη, η λοχεία, η λήψη αντισυλληπτικών και συνθετικών ορμονών υποκατάστασης. Σε όλες αυτές τις ιδιαίτερες γυναικείες καταστάσεις παρατηρούνται διακυμάνσεις στη λειτουργία των νεφρών, του καρδιαγγειακού και του ανοσοποιητικού συστήματος που επηρεάζουν ανάλογα τη δράση των ψυχοτρόπων ουσιών στους νευρομεταβιβαστές, στον αριθμό και ευαισθησία των υποδοχέων, αλλά και γενικότερα στον μεταβολισμό. Μέχρι το 2001 η συμμετοχή των γυναικών στις κλινικές φαρμακολογικές μελέτες ήταν μικρή έως ανύπαρκτη, παρά το γεγονός ότι οι γυναίκες είναι καταναλωτές του μεγαλύτερου μέρους της ψυχοτρόπου αγωγής και λαμβάνουν συχνότερα και περισσότερα ψυχοτρόπα, καθώς και περισσότερες πολλαπλές αγωγές απ' ό,τι οι άνδρες. Τα αποτελέσματα από μελέτες που έχουν γίνει μόνο σε άνδρες αποτελούν τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες χωρίς να έχουν ληφθεί υπόψη οι ιδιαιτερότητες του γυναικείου οργανισμού. Πρέπει να τονισθεί ότι οι γυναίκες τείνουν να έχουν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και βραδύτερη κάθαρση φαρμάκων σε σύγκριση με τους άνδρες, έτσι ώστε βέλτιστες δόσεις για τους άνδρες τις περισσότερες φορές να είναι σχετικά υψηλές για τις γυναίκες. Σε γενικές γραμμές,

οι γυναίκες φαίνεται ότι απαντούν ικανοποιητικά σε μικρότερες δόσεις αντικαταθλιπτικών, αντιψυχωσικών και βενζοδιαζεπινούχων, ενώ σε ορισμένες περιόδους του καταμήνιου κύκλου μπορεί να χρειάζονται αλλαγή της αγωγής με λήψη υψηλότερων δόσεων. Από την άλλη πλευρά φαίνεται ότι αναπτύσσουν διπλάσιες ανεπιθύμητες ενέργειες και εντονότερες παρενέργειες από την ψυχοτρόπο αγωγή. Παρόλο, που η έκταση της κλινικής σημαντικότητας των αναφερόμενων διαφορών μεταξύ των δύο φύλων στη λήψη της ψυχοτρόπου αγωγής παραμένει σε αρκετά σημεία ανεξερεύνητη, είναι σημαντικό ο κλινικός ιατρός να γνωρίζει τις μέχρι σήμερα διαπιστούμενες διαφορές προκειμένου να επιτυγχάνεται μεγαλύτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στην προτεινόμενη αγωγή.

Λέξεις ευρετηρίου: Ψυχοτρόπα φάρμακα, φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική, διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.

Εισαγωγή

Από μελέτες σε ζώα,¹ αλλά και σε ανθρώπους² τεκμηριώνονται διαφορές στη φαρμακοκινητική και στη φαρμακοδυναμική πολλών ουσιών ανάμεσα στα δύο φύλα. Μέχρι πρόσφατα στις κλινικές φαρμακολογικές μελέτες περιλαμβάνονταν κυρίως άνδρες³ και τα αποτελέσματά τους εφαρμόζονταν αυτόματα και στις γυναίκες.⁴ Από το 1993 έγινε υποχρεωτική η ανάλυση της δράσης των ουσιών σε σχέση με το φύλο, με τον γυναικείο καταμήνιο κύκλο, και τις αναπαραγωγικές ορμόνες.⁵

Παρόλο που οι γυναίκες είναι καταναλωτές του μεγαλύτερου μέρους των ψυχοτρόπων αγωγών⁶ και λαμβάνουν περισσότερα φάρμακα, και περισσότερες πολλαπλές αγωγές,^{6,7} δεν δόθηκε η ανάλογη προσοχή στις διαφορές των συνταγογραφούμενων ουσιών σε αυτές. Τα στοιχεία που υπάρχουν προέρχονται από παλαιότερες και αναδρομικές μελέτες⁷ όμως, για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ψυχοτρόπων αγωγών είναι σημαντικό να γνωστοποιούνται οι οποιοσδήποτε διαφορές έστω και αν ακόμα αποτελούν αντικείμενο συζητήσεων και έρευνας.

Στην παρούσα ανασκόπηση προσπαθείται μία σύντομη περιγραφή των κυριότερων τεκμηριωμένων ευρημάτων που αφορούν σε ψυχοτρόπες ουσίες που χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική πράξη και που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στις συνταγογραφήσεις, κυρίως σε σχέση με τις ιδιαίτερες βιολογικές περιόδους των γυναικών.

Στοιχεία φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής μεταξύ των φύλων

Σε όλες τις φάσεις της φαρμακοκινητικής μιας ουσίας στις οποίες περιλαμβάνονται οι διαδικασίες απορρόφησης, κατανομής, βιοδιαθεσιμότητας (μεταβολισμός και σύζευξη) και εν τέλει της αποβολής από το σώμα, έχουν βρεθεί διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών.⁸

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η βιοδιαθεσιμότητα μιας ουσίας διέρχεται πολλούς φραγμούς⁹ οι οποίοι σε πολλά σημεία είναι ειδικό για το κάθε φύλο.⁸ Η απορρόφηση των ουσιών που λαμβάνονται από το στόμα αποτελεί ένα παθητικό συμβάν που συμβαίνει κυρίως στο λεπτό έντερο. Η ποσότητα που θα απορροφηθεί εξαρτάται από τη βασική τιμή του γαστρικού οξέος, την ταχύτητα κένωσης του στομάχου, την ταχύτητα διόδου στο λεπτό έντερο,^{10,11} και τις λιπόφιλες ιδιότητες του σκευάσματος.¹² Οι γυναίκες έχουν μειωμένη ροή αίματος στα σπλαγχνικά όργανα,¹³ λιγότερο όξινο γαστρικό υγρό⁸ και χαμηλότερες τιμές έκκρισης γαστρικού οξέος,¹⁴ με συνέπεια τη μειωμένη ενζυματική δράση και την αύξηση της απορρόφησης ασθενών βάσεων (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, βενζοδιαζεπίνες και φαινοθειαζίνες), και τη μείωση της απορρόφησης των οξέων (φαινοτοϊνη και βαρβιτουρικά).¹⁵ Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η γαστρική κένωση και ο χρόνος διέλευσης στο γαστρεντερικό σύστημα είναι σημαντικά παρατεταμένα^{10,11,15} και συμβάλλουν στη βραδύτερη απορρόφηση και στην καθυστερημένη κορύφωση των επιπέδων ενός φαρμάκου,¹⁶ ιδιαίτερα κατά την ωχρινική φάση του κύκλου.^{17,18}

Κατανομή

Η κατανομή του φαρμάκου που εξαρτάται από τη διαπερατότητα των μεμβρανών, την ποσότητα του αίματος, τον όγκο της καρδιακής εξώθησης, το μέγεθος των οργάνων¹⁹ τη βασική τιμή των γαστρικών οξέων, τη διαλυτότητα των υγρών και του λίπους, την πρόσδεση του φαρμάκου στις πρωτεΐνες του πλάσματος και εντέλει τις συνισταμένες των ιστών όπως επιφάνεια, δομή, ποιότητα και ποσότητα, επηρεάζει την έναρξη της δράσης του.²⁰ Οι γυναίκες γενικά έχουν μικρότερο βάρος, μικρότερη επιφάνεια σώματος, περισσότερο λιπώδη ιστό^{21,22} και μικρότερο λόγο μυϊκού προς λιπώδη ιστό²¹ γι' αυτό αρχικά εμφανίζουν μικρό-

τερες συγκεντρώσεις λιπόφιλων ουσιών στον ορό και δευτερογενή αύξηση λόγω σταδιακής απελευθέρωσης.²³ Οι καταμήνιες αυξομειώσεις των ορμονών και οι διακυμάνσεις στην ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών που προκαλούν διαφοροποιήσεις εντός και εκτός των τριχοειδών, όπως και η παρά τον μικρότερο επιφανειακό όγκο²⁴ υψηλότερη αναλογία ροής αίματος στον εγκέφαλο, επηρεάζουν την κατανομή της ουσίας στο ΚΝΣ.²⁵ Επίσης επηρεάζουν την κατανομή των ψυχοτρόπων²⁶ και τα επίπεδα των πρωτεϊνών στο πλάσμα που υπό τη δράση των οιστρογόνων οδηγούν σε μειωμένες συγκεντρώσεις.²⁷

Μεταβολισμός και κάθαρση

Οι περισσότερες ουσίες αποβάλλονται αμετάβλητες μέσω νεφρικής απέκκρισης, στο ήπαρ μέσω βιομετασχηματισμού σε μεταβολίτες, ή και με τα δύο. Στους άνδρες, είναι αυξημένη η νεφρική κάθαρση και η απέκκριση υδροφιλων μεταβολιτών²⁸ ενώ, στα αντίστοιχα φάρμακα και με τις ίδιες δόσεις οι γυναίκες ενδέχεται να έχουν υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα.²⁹

Στο ήπαρ τα δύο φύλα διαφέρουν στη δραστηριότητα των ισοενζύμων βιομετατροπής των ψυχοτρόπων ουσιών.^{24,30} Η πλειονότητα των αντικαταθλιπτικών (ΑΚ) και αντιψυχωσικών (ΑΨ) ή αναστέλλουν ή μεταβολίζονται από ένα ή περισσότερα ισοένζυμα του κυτοχρώματος CYP450. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το CYP3A4 έχει περίπου 1,4 φορές μεγαλύτερη δραστηριότητα στις γυναίκες μεταβολίζοντας 25% γρηγορότερα ορισμένες ουσίες.³¹ Η δραστηριότητα πάλι του ισοενζύμου CYP2D6 επηρεάζεται από το φύλο³² και το 70% του εντερικού κυτοχρώματος CYP 450 προέρχεται από το ισοένζυμο 3A4 (ή CYP3A4) που είναι πιο δραστήριο στις γυναίκες^{33,34} και εμπλέκεται στον μεταβολισμό της αλπραζολάμης, μιδαζολάμης, διαζεπάμης, τερφεναδίνης, αστεμιζόλης, καρβαμαζεπίνης, τετρακυκλικών αντικαταθλιπτικών, νεφαζοδόνης και άλλων ουσιών που εμποδίζουν την εισροή του ασβεστίου στα κύτταρα.³⁵⁻³⁷

Σύζευξη

Σε ψυχοτρόπες ουσίες που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μετά από σύζευξη μεθειϊκό άλας ή με γλυκουρονικό οξύ υπάρχουν διαφορές μεταξύ των φύλων.

Φαρμακοδυναμική

Η εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής είναι ιδιαίτερα δύσκολη και τα ευρήματα είναι ακόμα περιορισμένα.³⁸

Ιδιαιτερότητες των γυναικών: Φυσιολογικές αλλαγές και ψυχοτρόπος αγωγή

Οι γυναίκες εκτός από το ότι κυοφορούν, γαλουχούν, έχουν εμμηνόπαυση και παίρνουν αντισυλληπτικά ή ορμονικά υποκατάστατα, υπόκεινται και σε ορμονικές διακυμάνσεις που επηρεάζουν τον μεταβολισμό, την κατανομή και την εξουδετέρωση των ουσιών και εξ αυτού τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική τους.

Καταμήνιος κύκλος

Κατά τη διάρκεια του κύκλου υφίστανται αλλαγές στους νεφρούς, στο καρδιαγγειακό σύστημα, στην αιματική ροή και στο ανοσοποιητικό.³⁹ Πριν από την έμμηνο ρύση ο βαθμός κένωσης του στομάχου^{40,41} μειώνεται κατά 28-36% με συνακόλουθη μείωση των επιπέδων των φαρμάκων στον ορό,⁴² τα γαστρικά οξέα μειώνονται⁴³ και επιβραδύνεται η διέλευση από το λεπτό έντερο⁴² με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων από ουσίες που είναι βάσεις.⁴⁴ Σε περιπτώσεις με σημαντική κατακράτηση υγρών μειώνεται ο μεταβολισμός³⁹ και τα επίπεδα των υδροδιαλυτών φαρμάκων λόγω αραίωσης, καθώς και η διακύμανση της δράσης και του αριθμού των νευρομεταβιβαστικών υποδοχέων του ΚΝΣ.⁴⁴

Εγκυμοσύνη

Κατά την εγκυμοσύνη το ολικό σωματικό ύδωρ αυξάνει οπότε τα επίπεδα των φαρμάκων και το ποσοστό της ολικής πρωτεΐνης πρόσδεσης μειώνονται, αυξάνοντας τα επίπεδα των ελευθέρων φαρμάκων στο αίμα. Λόγω των μειώσεων του βαθμού της κένωσης του στομάχου προς το έντερο και της έκκρισης γαστρικών οξέων, η απορρόφηση φαρμάκων μειώνεται ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η αποβολή τους λόγω της αύξησης της σπειραματικής διήθησης.³⁸

Τοκετός-πλοχεία

Αμέσως μετά τον τοκετό η φαρμακοκινητική διαφοροποιείται λόγω των απότομων αλλαγών των ηλεκτρολυτών, υγρών και ορμονών και της κάθετης αύξησης των επιπέδων τους.⁴⁵

Εμμηνόπαυση και γήρας

Το γήρας συνοδεύεται από αλλαγές όπως μείωση των λευκωμάτων στο πλάσμα (αύξηση μη συνδεδεμένων με πρωτεΐνες ουσιών), μείωση του μυϊκού ιστού (αύξηση υδροδιαλυτών φαρμάκων), μειωμένη ροή αί-

ματος στο ήπαρ (μειωμένη υδροξυλίωση ή σύζευξη) και τέλος, μειωμένη νεφρική απέκκριση και κάθαρση.⁴⁶ Επιπλέον, οι νευρομεταβιβαστές στο ΚΝΣ υποστρέφονται σε διαφορετικό βαθμό και σε διαφορετικούς χρόνους στα δύο φύλα.⁴⁷

Εξωγενείς παράγοντες

Επιπροσθέτως, οι γυναίκες διαφοροποιούνται από τους άνδρες και λόγω της ολοένα αυξανόμενης χρήσης εξωγενών ορμονών, όπως είναι τα αντισυλληπτικά και οι θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης.⁴⁸ Οι συνθετικές ορμόνες (οιστρογόνα και προγεστερόνη) μειώνουν το όξινο γαστρικό υγρό⁴⁶ και την κάθαρση ουσιών που μεταβολίζονται με οξείδωση, ενώ αυξάνουν αυτών που μεταβολίζονται με σύζευξη.^{49,50} Επίσης, διεγείρουν τη σύνθεση πρωτεϊνών που επηρεάζουν την πρόσδεση ουσιών σε πρωτεΐνες και αναστέλλουν διάφορα ισόενζυμα του P450.⁵⁰ Τα αντισυλληπτικά αυξάνουν το επίπεδο των τρικυκλικών στο ορό⁵¹ και πιθανόν αυξάνουν την επίδραση των αντιψυχωσικών στην προλακτίνη.³⁸ Τα οιστρογονικά υποκατάστατα δεν επηρεάζουν στην φαρμακοκινητική στο οξειδωτικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 σε αντίθεση με τα αντισυλληπτικά.³⁸

Ψυχοτρόπα φάρμακα και φύλα

Βενζοδιαζεπίνες (BZ)

Μεταξύ των φύλων αναφέρονται διαφορές στον μεταβολισμό και πιθανόν στις δράσεις των βενζοδιαζεπινών. Η τεμαζεπάμη και η οξαζεπάμη, που απαλείφονται μέσω σύζευξης, καθάρονται γρηγορότερα στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες.^{52,53} Η διαζεπάμη μεταβολίζεται πιο αργά στις γυναίκες οπότε τα επίπεδά της είναι αυξημένα⁵⁴ και λόγω του οξειδωτικού της μεταβολισμού, υφίσταται μεγαλύτερη κάθαρση στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες, φαινόμενο που εξαφανίζεται πάνω από την ηλικία των 62 ετών.⁵⁵ Όλες οι βιολογικές καταστάσεις των γυναικών επηρεάζουν τη δράση των BZ εκτός από την αλπραζολάμη που υπόκειται σε οξείδωση και δεν επηρεάζεται σημαντικά από το φύλο ή τη φάση του καταμήνιου κύκλου.^{56,57} Τα αντισυλληπτικά μειώνουν την κάθαρση της τριαζολάμης, αλπραζολάμης⁵⁸ και της νιτραζεπάμης⁵⁹ και αυξάνουν τα επίπεδά τους, ενώ αντίθετα, η τεμαζεπάμη υφίσταται μεγαλύτερη κάθαρση που μειώνει τα επίπεδά της.⁵⁸

Αντικαταθλιπτικά

Όσον αφορά στα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TKA), οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ιμι-

πραμίνης και αμιτριπτυλίνης στο πλάσμα απ' ό,τι οι άνδρες.^{60,61} Η υδροξυλιακή κάθαρση της κλομιπραμίνης είναι μικρότερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες,⁶² σε αντίθεση με την δεσιμιπραμίνη.⁵¹ Ο όγκος κατανομής της τραζοδόνης είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες, ενώ η κάθαρσή της ήταν σημαντικά μειωμένη στους γηραιούς άνδρες.⁶³

Καταθλιπτικές γυναίκες με κρίσεις πανικού όλως αντίθετα από τους άνδρες έδειξαν καλύτερη απάντηση στα MAOIs απ' ό,τι στα TKA.⁶⁴ Η δραστηριότητα των MAOIs μάλλον διακυμαίνεται μηνιαία επειδή μειώνεται από τα οιστρογόνα και αυξάνει από την προγεστερόνη.⁶⁵

Σε πρόσφατες μελέτες αναφέρεται κάποια διαφορά στην φαρμακοκινητική των SSRIs και άλλων νεότερων αντικαταθλιπτικών. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της σερτραλίνης ήταν περίπου 35–40% χαμηλότερες σε νέους άνδρες απ' ό,τι σε γυναίκες και γηραιούς άνδρες.⁶⁶ Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της φλουβοξαμίνης ήταν 40–50% χαμηλότερες στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες, ιδιαίτερα στις χαμηλότερες δόσεις της ουσίας.⁶⁷ Γυναίκες με περιπεπλεγμένη κατάθλιψη απαντούν καλύτερα στην παροξετίνη απ' ό,τι στην ιμιπραμίνη⁶⁸ ενώ στους άνδρες παρατηρήθηκε το αντίθετο.⁶⁹ Στα SNRI's η έρευνα είναι ακόμα πολύ πενιχρή.⁷⁰

Αντιψυχωσικά (ΑΨ)

Η γενετική, η ηλικία, το βάρος το ύψος, το σωματικό λίπος, η διατροφή, η άσκηση, οι συγχορηγήσεις αγωγών, το κάπνισμα, το αλκοόλ, οι συννοσήσεις παίζουν ρόλο στη φαρμακοκινητική, στη φαρμακοδυναμική, και στην ευαισθησία των οργάνων στόχων των αντιψυχωσικών ανεβάζοντας στο δεκαπλάσιο τις διαφοροποιήσεις της αγωγής.⁷¹ Οι άνδρες διαφέρουν από τις γυναίκες σε όλες αυτές τις παραμέτρους. Γενικά, η αντιψυχωσική αγωγή δεν επηρεάζεται από τον καταμήνιο κύκλο, οι δε νεαρές γυναίκες φαίνεται να απαντούν καλύτερα στα ΑΨ γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην αντινοταμινεργική δράση των οιστρογόνων.³⁹

Οι γυναίκες επιτυγχάνουν υψηλότερα επίπεδα αντιψυχωσικών στο πλάσμα απ' ό,τι οι άνδρες⁴⁴ όπως της κλοζαπίνης και του μεταβολίτη της, νορ-κλοζαπίνης,⁷² της σερτινδόλης⁷³ αλλά και της ολανζαπίνης,⁷⁴ η οποία όμως επηρεάζεται μεταβολικά από το ένζυμο CYP1A2, που αναστέλλεται από το κάπνισμα στο οποίο υπερτερούν οι άνδρες.⁷⁵ Εν κατακλείδι, οι γυναίκες χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις νευροληπτικών.⁴⁴ Κατά την εμμηνόπαυση οι δόσεις των ΑΨ πρέπει να μειώνονται

περαιτέρω λόγω της αντίστοιχης μείωσης των οιστρογόνων, ενώ λόγω του αυξημένου λιπώδους ιστού των γυναικών και της κατανομής σε αυτόν οι λιποφίλες ουσίες όπως τα περισσότερα αντιψυχωσικά εξαναγκάζονται σε αυξημένο χρόνο ημισείας ζωής προκαλώντας συσσώρευση της ουσίας.⁴⁴ Για τον ίδιο λόγο οι γυναίκες απαντούν διαφορετικά σε σκευάσματα μακράς αποδέσμευσης τα οποία ίσως πρέπει να χορηγούνται σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα απ' ό,τι στους άνδρες οι οποίοι γενικά χρειάζονται διπλάσιες δόσεις συντήρησης.⁷⁶

Σταθεροποιητικά του συναισθήματος

Δεν βρέθηκαν διαφορές στον μεταβολισμό των σταθεροποιητών του συναισθήματος, όμως υπάρχει διαφορετικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών κυρίως στο λίθιο. Οι γυναίκες που λαμβάνουν λίθιο είναι περισσότερο ευάλωτες στην εμφάνιση υποθυρεοειδισμού και θυρεοειδίτιδας.⁷⁷ Οι άνδρες απαντούν καλύτερα στην προφύλαξη κατάθλιψης με βαλπροϊκό⁷⁸ ενώ στις γυναίκες τα περισσότερα σταθεροποιητικά του συναισθήματος εκτός από τερατογόνο δράση αλληλεπιδρούν με τα αντισυλληπτικά.⁷⁷

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε αρκετές ψυχοτρόπες ουσίες οι γυναίκες τείνουν ν' αναπτύξουν περισσότερες και εντονότερες παρενέργειες.⁷⁹ Επιπλέον κάποιες ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες ανησυχούν περισσότερο τις γυναίκες και οδηγούν πολλάκις σε διακοπή της αγωγής, ή σε πλημμελή συνεργασία με τον γιατρό.⁸⁰

Επιπτώσεις που σχετίζονται με την αύξηση βάρους

Το ποσοστό των ατόμων που αυξάνουν βάρος με τη λήψη άτυπων ΑΨ μπορεί να φθάσει και το 80%, και αφορά κυρίως στις γυναίκες⁸⁰ που είναι πιο επιρρεπείς σ' αυτό όπως και στην υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, διαβήτη και καρδιαγγειακές διαταραχές.⁸¹ Τα λιποειδή κύτταρα των σπλαγγχνικών οργάνων διαφέρουν από τα περιφερικά στη λιπολυτική τους δραστηριότητα, στην απάντησή τους στην ινσουλίνη, στην αδρενεργική διέγερση, στη διέγερση από την αγγιοτενσίνη και στην πυκνότητα των υποδοχέων για τις γεννητικές ορμόνες. Λόγω των διαφορών στα γυναικεία λιποειδή κύτταρα, η αποτελεσματικότητα σε δίαιτες απίσχνασης είναι διαφορετική από τους άνδρες. Μια δίαιτα σε άνδρες κινητοποιεί το ενδοκοιλιακό λίπος που βελτιώνει το προφίλ του μεταβολικού κινδύνου, ενώ στις

γυναίκες η αντίστοιχη δίαιτα κινητοποιεί μόνο το επιφανειακό υποδόριο.⁸² Η μεταφορά του λίπους στην κυκλοφορία είναι περίπου διπλάσια στις γυναίκες, εξηγώντας έτσι τον πιθανό λόγο που η παχυσαρκία και ο διαβήτης σχετίζονται με περισσότερες ανωμαλίες των λιποπρωτεϊνών και περισσότερες καρδιαγγειακές διαταραχές σ' αυτές.⁸³ Η αύξηση βάρους από λήψη αντιψυχωσικών, στους μεν άνδρες συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ στις μετακλιμακτηριακές γυναίκες με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ενδομητρίου.⁸⁴

Υπερπρολακτιναιμία

Γυναίκες υπό αντιψυχωσική αγωγή είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη υπερπρολακτιναιμίας η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση από την οποία κινδυνεύουν περισσότερο απ' τους άνδρες.⁸⁵ Επιπλέον, η υψηλή προλακτίνη αναστέλλει την έκκριση οιστρογόνων προκαλώντας ακμή και έντονη τριχοφυΐα.⁸⁶

Φαρμακευτικά προκαλούμενες δυσκινησίες

Αν και όχι σε όλες τις μελέτες⁸⁷ οι γυναίκες φαίνεται να εμφανίζουν περισσότερες εξωπυραμιδικές διαταραχές, περισσότερες δυστονίες,⁸⁸ και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας.³⁰ Οι γηραιές γυναίκες εμφανίζουν σοβαρότερες εικόνες στις περισσότερες φαρμακευτικές δυσκινησίες.^{31,89}

Ακοκκιοκυτταραιμία

Γυναίκες άνω των 50 ετών τείνουν στην ανάπτυξη ακοκκιοκυτταραιμίας περισσότερο από τους άνδρες.⁹⁰

Καρδιαγγειακές επιπτώσεις

Τα κατασταλτικά ΑΨ αυξάνουν τον κίνδυνο εμβολής κυρίως στις γυναίκες.⁹¹ Ο καρδιαγγειακός θάνατος είναι δυσανάλογα μεγάλος στις γυναίκες με αντιψυχωσική αγωγή.⁸³ Επιπλέον, η χρήση ενέσιμης αλοπεριδόλης καθώς και άλλων ουσιών που αυξάνουν το QT είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη για τις γυναίκες.⁹¹⁻⁹³

Μεταβολικές παράμετροι

Ο κίνδυνος για διαβήτη στις γυναίκες είναι μεγαλύτερος με την ολανζαπίνη.⁹⁴ Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL και HDL2), και η απολιποπρωτεΐνη Α-I αλλάζουν περισσότερο σ' αυτές σε σχέση με τους άνδρες, σε αντίθεση με τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL).⁹⁴ Κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ρισπεριδόνης, κουετιαπίνης (ιδιαίτερα με τη συγχορήγηση

βαλπροϊκού), της ολανζαπίνης και της κλοζαπίνης μπορεί να προκαλούνται επειδή τα επίπεδά τους στο αίμα με τις ίδιες δόσεις, είναι υψηλότερα στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες.^{95,96}

Συμπέρασμα

Οι διαφορές της επίδρασης των ψυχοτρόπων ουσιών στα δύο φύλα δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς και ενώ αρκετά είναι γνωστά για τις διαφορές της φαρμακοκινητικής υπάρχουν λίγα στοιχεία για τη φαρμακοδυναμική τους, παρόλο που οι ενδείξεις συνηγορούν όλο και περισσότερο στην ύπαρξη διαφορών μεταξύ των δύο φύλων. Επειδή οι γυναίκες διαφέρουν από τους άνδρες σε φυσιολογικές παραμέτρους και σε εξωγενείς παράγοντες, απαιτούνται διαφοροποιήσεις στις συνταγογραφούμενες αγωγές που αναφέρονται στις γενικές κατευθυντήριες οδηγίες που προήλθαν από μελέτες σε άνδρες και απαιτείται η προσαρμογή τους στις ειδικές βιολογικές καταστάσεις των γυναικών.

Οι γυναίκες απαντούν ικανοποιητικά σε μικρότερες δόσεις ψυχοτρόπων ουσιών παρόλο που σε ορισμένες περιόδους του καταμήνιου κύκλου, όπως π.χ. προεμμηνορρυσιακά ή κατά την εγκυμοσύνη, ενδέχεται να χρειάζονται μεγαλύτερες. Γενικά οι γυναίκες απαντούν καλύτερα στα SSRIs, MAOIs και σε μικρότερες δόσεις αντιψυχωσικών απ' ό,τι οι άνδρες και λιγότερο καλά στα TCAs.

Οι γυναίκες τείνουν να έχουν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και βραδύτερη κάθαρση φαρμάκων οπότε οι βέλτιστες δόσεις για έναν άνδρα να είναι σχετικά υψηλές για τις γυναίκες. Επιπλέον, λόγω ανάπτυξης υψηλότερων συγκεντρώσεων των φαρμάκων στον ορό, οι γυναίκες αναπτύσσουν διπλάσιες ανεπιθύμητες ενέργειες και εντονότερες παρενέργειες από την αντικαταθλιπτική, αντιψυχωσική και αγχολυτική αγωγή. Ο μεγαλύτερος αυτός κίνδυνος συναθροίζεται με την οφειλόμενη στο γυναικείο γένος διαφορά στην έκθεση φαρμακευτικών σκευασμάτων (φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική), καθώς και τον αριθμό των ουσιών που συνταγογραφούνται και λαμβάνονται (πολυφαρμακία). Σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης οι γενετικές ευαισθησίες, η δράση των ορμονών και η ευαλωτότητα που σχετίζεται με τις διακυμάνσεις της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Στη συνταγογραφούμενη ψυχοτρόπο αγωγή ο κλινικός πρέπει να είναι ενήμερος για τις πιθανές επιπτώσεις των ορμονικών διαφοροποιήσεων στα επίπεδα των φαρμάκων, στον μεταβολισμό, την κατανομή, την εξουδετέρωση και εξ αυτών την απαντητικότητα στην αγωγή μεταξύ των δύο φύλων. Στη σύγχρονη ψυχοφαρμακολογία είναι απαραίτητες πλέον καλά δομημένες μελέτες για τις πιθανές διαφορές της φαρμακοδυναμικής των ψυχοτρόπων μεταξύ των δύο φύλων.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of psychotropic medications: Differences between sexes

J.D. Bergiannaki, P. Kostaras

1st Psychiatric Clinic, Department of Psychiatry, University of Athens, Medical School, Eginition Hospital, Athens, Greece

The gender based or gender sensitive pharmacology is a new research area. Differences among sexes are observed in several parameters of their pharmacokinetic which may relate to alteration of their pharmacodynamic as well. Most psychotropics are given per os, and the greater part of their absorption takes place in the small intestine. Premenopausal women have slower gastric emptying times and lower gastrointestinal blood flow which probably reduces the extent of drug absorption.

The distribution of drugs is influenced by the relative lower body mass index, the lower blood volume and flow and the greater percentage of body fat of women. Further, the elimination and renal clearance is reduced in women and the hepatic metabolism differ between sexes. Besides, women differ from men in physiological conditions which may have an impact on the psychotropic medication and dosage required for efficacy and response. Women are exposed to monthly hormonal fluctuations (menstruation), pregnancy, puerperium, menopause and use of contraceptives or synthetic hormonal replacement therapies. Throughout of these conditions changes may occur in total body water, in renal clearance, cardiovascular and autoimmune system, which may cause fluctuations in the activity of the psychotropics, changes in the central neurotransmitters, in the number and sensitivity of the receptors, and the general metabolism as well. Despite the fact that women are the primer consumers of psychotropic medication, taking more psychotropics as well as more multiple medications than men, little attention has been paid to sex differences in psychopharmacology. Till recently women were under-represented or excluded from most of the pharmacological clinical trials. The treatment guidelines for psychotropic medication are based on studies verified and investigated almost exclusively in men. Results from such studies were generalized and recommended for use in the clinical practice without any critique and justification between the sexes. In conclusion, women compared to men, tend to have a greater bioavailability and slower elimination of drugs leading to higher concentrations of free circulating drugs in serum and causing more side effects and adverse reactions to the psychotropic medication than men do. In general, women require lower doses of antidepressants, antipsychotics and benzodiazepines than men. For safety and efficacy reasons and despite the fact that research is still being carried out to determine the exact differences in pharmacodynamic of several psychotropics between genders, the clinician must be aware of the reported effect of the recommended medications on serum levels and organ tissues both for men and women.

Key words: Psychotropic medication, pharmacokinetic, pharmacodynamic, sex differences.

Βιβλιογραφία

- Skett P. Biochemical basis of sex differences in drug metabolism. *Pharmacology and Therapeutics* 1988, 38:269–304
- Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995, 50:222–239
- Usall JI Rodic J. Gender based psychopharmacology: gender influence in the pharmacological treatment of mental disorders. *Actas Esp Psiquiatr* 2004, 32:307–313
- Ayanian JZ, Epstein A. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991, 325:221–225
- Merkatz RB, Temple R, Subel S, Feiden K, Kessler DA. Women in clinical trials of new drugs. A change in Food and Drug Administration policy. The Working Group on Women in Clinical Trials. *N Engl J Med* 1993, 329:292–296
- Baum C, Kennedy DL, Knapp DE, Juergens JP, Faich GA. Prescription drug use in 1984 and changes over time. *Med Care* 1988, 26:105–114
- Brawman-Mintzer O. Sex differences in psychopharmacology. In: Susan G, Kornstein AHC (eds) *Woman's Mental Health*. A comprehensive textbook. The Guilford Press NY, 2002:31–47
- Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in Pharmacokinetics and Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinetic* 2009, 48:143–157
- Carrasco MC, Flores FJ. Gender Differences in the Pharmacokinetics of Oral Drugs. *Pharmacology & Pharmacy* 2011, 2:31–41
- Datz FL, Christian PE, Moore J. Gender-related differences in gastric emptying. *Gastroenterology* 1989, 96:11–17
- Sweeting J. Does the time of the month affect the function of the gut? *Gastroenterology* 1992, 102:1084–1085
- Martinez MN, Amidon GL. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J Clin Pharmacol* 2002, 42:620–643
- Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinetic* 2003, 42:107–121
- Yamagata S, Ishimori A, Sato H, Ishihara K, Masuda M. Secretory function of the stomach of Japanese with endoscopically normal gastric mucosa. *Gastroenterol Jpn* 1975, 10:162–167
- Grossman MI. The digestive system. *Annu Rev Physiol* 1963, 25:165–194
- Donovan MD. Sex and racial differences in pharmacological response: effect of route of administration and drug delivery system on pharmacokinetics. *J Womens Health (Larchmt)* 2005, 14:30
- Wald A, Van Thiel DH, Hoehstetter L, Gavaler JS, Egler KM, Verm R et al. Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology* 1981, 80:1497–1500
- Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004, 44:499–523
- Buxton IO, Benet LG. Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination.

- In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Twelfth Edition, New York, Pergamon Press, 2010
20. Riester EF, Pantuck EJ, Pantuck CB, Passananti GT, Vesell ES, Conney AH. Antipyrine metabolism during the menstrual cycle. *Clin Pharmacol Ther* 1980, 28:384–391
 21. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999, 37:529–647
 22. Mayersohn M. Drug disposition. In: Conrad KA, Bressler R (eds) *Drug Therapy for the Elderly*. St. Louis, Mo, CV Mosby 1982:31–63
 23. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics in psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992, 149:587–595
 24. Lusseveld EM, Peters ET, Deurenberg P. Multifrequency bioelectrical impedance as a measure of differences in body water distribution. *Ann Nutr Metab* 1993, 37:44–45
 25. Gur RC, Gur RE, Obrist WD, Hungerbuhler JP, Younkin D, Rosen AD et al. Sex and handedness differences in cerebral blood flow during rest and cognitive activity. *Science* 1982, 217:659–661
 26. Pollan A, Olan P. Changes in transcapillary fluid dynamics—a possible explanation of the fluid retention in the premenstrual phase. In: Dennerstein L, Fraser I (eds) *Hormones and Behavior*, Elsevier, New York, 1986
 27. Tuck CH, Holleran S, Berglund L. Hormonal regulation of lipoprotein(a) levels: effects of estrogen replacement therapy on lipoprotein(a) and acute phase reactants in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:1822–1890
 28. Gaudry SE, Sitar DS, Smyth DD, McKenzie JK, Aoki FY. Gender and age as factors in the inhibition of renal clearance of amantadine by quinine and quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1993, 54:23–27
 29. Ouslander JG. Drug therapy in the elderly. *Ann Intern Med* 1981, 95:711–722
 30. Hamilton JA. An overview of the clinical rationale for advancing gender-related psychopharmacology and drug abuse research. In: Ray BA, Baude MC (eds) *Women and Drugs: A New Era for Research (NIDA monograph 65)*. US Government Printing Office, Washington, DC, 1986:14–20
 31. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992, 44:275–283
 32. Labbé L, Sirois C, Pilote S, Arseneault M, Robitaille NM, Turgeon J et al. 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, 10:425–438
 33. Kolars JC, Awni WM, Merion RM, Watkins PB. First-pass metabolism of cyclosporin by the gut. *Lancet* 1991, 338:1488–1490
 34. Strobel HW, Hammond DK, White TB, White JW. Identification and localization of cytochromes P450 in gut. *Methods Enzymol* 1991, 206:648–655
 35. Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, Klein SM, Kroetz DL, Gonzalez FJ et al. Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 1994, 47:1969–1979
 36. Pollock BG. Recent developments in drug metabolism of relevance to psychiatrists. *Harv Rev Psychiatry* 1994, 2:204–213
 37. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, Grassi JM, Schmitter J, Harmatz JS et al. Nefazodone, meta-chlorophenylpiperazine, and their metabolites *in vitro*: cytochromes mediating transformation, and P450-3A4 inhibitory actions. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, 145:113–122
 38. Robinson GE. Women and Psychopharmacology Review Medscape. *Women's Health Journal* 2002, 7:72–78
 39. Kashuba AD, Nafziger AN. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1998, 34:203–218
 40. Gill RC, Murphy PD, Hooper HR, Bowes KL, Kingma YJ. Effect of the menstrual cycle on gastric emptying. *Digestion* 1987, 36:168–174
 41. Petring OU, Flachs H. Inter- and intrasubject variability of gastric emptying in healthy volunteers measured by scintigraphy and paracetamol absorption. *Br J Clin Pharmacol* 1990, 29:703–708
 42. Wald A, Van Thiel DH, Hoehstetter L, Gavaler JS, Egler KM, Verm R, Scott L et al. Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology* 1981, 80:1497–1500
 43. Sakaguchi T, Yamazaki M, Itoh S, Okamura N, Bando T. Gastric acid secretion controlled by oestrogen in women. *J Int Med Res* 1991, 19:384–388
 44. Pollock BG. Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacol Bull* 1997, 33:235–241
 45. Robinson GE, Stewart DE. Postpartum disorders. In: Stotland NL, Stewart DE (eds) *Psychological Aspects of Women's Health Care*. Second edition. American Psychiatric Press Inc, Washington DC, 2001:117–139
 46. Hamilton JA, Yonkers KA. Sex differences in pharmacokinetics of psychotropic medications. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA (eds) *Psychopharmacology and Women*. American Psychiatric Press Inc, Washington DC, 1996:11–41
 47. Kaasinen V, Kempainen N, Nagren K, Helenius H, Kurki T, Rinne JO. Age-related loss of extrastriatal dopamine D(2)-like receptors in women. *J Neurochem* 2002, 81:1005–1010
 48. Hatcher R, Trussel J, Stewart F. In: *Contraceptive Technology*, Irvington Publisher, New York NY, 1994:1990–1992
 49. Wilson K. Sex-related differences in drug disposition in man. *Clin Pharmacokinet* 1984, 9:189–202
 50. Brawman-Mintzer O, Yonkers KA. Psychopharmacology in women. In: Stotland NL, Stewart DE (eds) *Psychological Aspects of Women's Health care*. Second Edition. American Psychiatric Press Inc, Washington DC, 2001:401–420
 51. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine disposition in users of oral contraceptive steroids. *Clin Pharmacol Ther* 1984, 35:792–797
 52. Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI. Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther* 1980, 215:86–91
 53. Divoll M, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Effect of age and gender on disposition of temazepam. *J Pharm Sci* 1981, 70:1104–1107
 54. MacLeod SM, Giles HG, Bengert B, Liu FF, Sellers EM. Age- and gender-related differences in diazepam pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1979, 19:15–19
 55. Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980, 27:301–312
 56. Greenblatt DJ, Wright CE. Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1993, 24:453–471
 57. Kirkwood C, Moore A, Hayes P, DeVane CL, Pelonero A. Influence of menstrual cycle and gender on alprazolam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1991, 50:404–409
 58. Stoehr GP, Kroboth PD, Juhl RP, Wender DB, Phillips JP, Smith RB. Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam, and lorazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984, 36:683–690

59. Jochemsen R, van der Graaff M, Boeijinga JK, Breimer DD. Influence of sex, menstrual cycle and oral contraception on the disposition of nitrazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1982, 13:319-324
60. Moody JP, Tait AC, Todrick A. Plasma levels of imipramine and desmethylimipramine during therapy. *Br J Psychiatry* 1967, 113:183-193
61. Preskorn SH, Mac DS. Plasma levels of amitriptyline: effect of age and sex. *J Clin Psychiatry* 1985, 46:276-277
62. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP, Garrone G. Clomipramine metabolism. Model-based analysis of variability factors from drug monitoring data. *Clin Pharmacokinet* 1990, 19:241-255
63. Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES, Scavone JM, Blyden GT, Ochs HR et al. Trazodone kinetics: effect of age, gender, and obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1987, 42:193-200
64. Davidson J, Pelton S. Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res* 1986, 17:87-95
65. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi Y. Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry* 1979, 36:550-554
66. Ronfeld RA, Tremaine LM, Wilner KD. Pharmacokinetics of sertraline and its N-demethyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1997, 32(Suppl 1):S22-S30
67. Härtter S, Wetzel H, Hammes E, Hiemke C. Inhibition of antidepressant demethylation and hydroxylation by fluvoxamine in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1993, 110:302-308
68. Steiner M, Wheadon DE, Kreider M. Antidepressant response to paroxetine by gender Paper presented at the 146th Annual Convention of the American psychiatric Association, San Francisco, 1993
69. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1445-1452
70. Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL, Derivan AT, Chiang ST. Effects of age and gender on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine pharmacokinetics. *Pharmacotherapy* 1996, 16:915-923
71. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1324-1333
72. Lane HY, Chang YC, Chang WH, Lin SK, Tseng YT, Jann MW. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:36-40
73. Wong SL, Cao G, Mack RJ, Granneman GR. The effect of erythromycin on the CYP3A component of sertindole clearance in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997, 37:1056-1061
74. Kelly DL, Conley RR, Tamminga CA. Differential olanzapine plasma concentrations by sex in a fixed-dose study. *Schizophr Res* 1999, 40:101-104
75. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 1999, 37:177-193
76. Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol* 2001, 51:317-324
77. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disorders* 2004, 6:2-13
78. Calabrese J, Markovitz P, Wagner S. Predictors of valproate response in rapid-cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1991, 29:166-167
79. Miller MA. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals-the Food and Drug Administration's perspective. *Int J Toxicol* 2001, 20:149-152
80. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology* 2003, 28(Suppl 1):S83-S96
81. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002, 14:59-64
82. Wirth A, Steinmetz B. Gender differences in changes in subcutaneous and intra-abdominal fat during weight reduction: an ultrasound study. *Obes Res* 1998, 6:393-399
83. Regitz-Zagrosek V, Lehmkühl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006, 95:136-147
84. Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64:1368-1376
85. Seeman MV. Schizophrenia: women bear a disproportionate toll of antipsychotic side effects. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2010, 16:21-29
86. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003, 28(Suppl 2):S55-S68
87. Van Os J, Walsh E, van Horn E, Tattan T, Bale R, Thompson SG. Tardive dyskinesia in psychosis: are women really more at risk? UK700 Group. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 99:288-293
88. Chakos MH, Mayeroff DI, Loebel AD, Alvir JM, Lieberman JA. Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992, 28:81-86
89. Yassa R, Jeste D. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992, 18:701-715
90. Piscotta V. Drug-induced agranulocytosis. *Drugs* 1978, 15:132-143
91. Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ J* 2003, 67:46-48
92. Regitz-Zagrosek V, Lehmkühl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006, 95:136-147
93. Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, Yamashiro H, Asukai N, Matsuzaki I et al. The association between intravenous haloperidol and prolonged QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 2001, 21:257-261
94. Knopp RH, Paramsothy P, Retzlaff BM, Fish B, Walden C, Dowdy A et al. Sex differences in lipoprotein metabolism and dietary response: basis in hormonal differences and implications for cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2006, 8:452-459
95. Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:504-514
96. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 2006, 21:81-85