

تفاوت‌های وابسته به جنس در پاسخ فارماکولوژیک داروها

دکتر فاطمه محبوبی فرد^۱، دکتر معصومه جرجانی^{۲*}

۱. دانشجوی دکترای تخصصی فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. استاد گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

وجود تفاوت‌های فیزیولوژیک بین زن و مرد، احتمال بروز اختلافات وابسته به جنس را در پاسخ‌دهی به داروها مطرح می‌سازد. این تغییرات هم در آثار فارماکودینامیک و هم در فارماکوکینتیک داروها قابل بررسی است. علیرغم آن که بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی در مردان صورت پذیرفته و به همین دلیل مطالعه فارماکولوژی داروها در زنان مشکل می‌باشد، گزارشات متعددی مبنی بر تأثیر فاکتور جنس بر مراحل مختلف فارماکوکینتیک داروها شامل جذب، فاز یک و دو متابولیسم، توزیع و دفع دارو وجود دارد. در تعدادی از موارد ثبت داروهای جدید، آنالیز تأثیر فاکتور جنسیت، حداقل ۴۰٪ تفاوت فارماکوکینتیک داروها را بین جنس زن و مرد نشان داده است. تفاوت در پاسخ‌های فارماکودینامیک وابسته به جنس نیز در سطح مولکولی در حال شناسایی هستند. به علاوه، اثر جنس روی فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک هم در تحقیقات جدید در دست بررسی است. تفاوت‌های آشکار وابسته به جنس حاصل از نتایج مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، ضرورت در نظر داشتن فاکتور جنس را در طراحی مطالعات در سطح پیش از بالین و بالین نشان داده است، تا بر آن اساس توصیه‌های دارویی متناسب ارایه گردیده و بیماران از درمان مؤثرتر با عارضه دارویی کمتر برخوردار شوند. همچنین لازم است تا پزشکان با توجه کافی به تغییرات فارماکوکینتیک داروها در دوره بارداری و یا در خانم‌های مصرف کننده داروهای ضد بارداری، دوز سایر داروهای مصرفی را به نحو مناسبی تنظیم نموده تا درمان مؤثری برای بیمار فراهم شود.

واژگان کلیدی: اختلاف‌های وابسته به جنس، فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Mahboobifard F, Jorjani J. Gender- related differences in drug response. *Pejouhandeh* 2017;21(6):336-345.

مقدمه

یکی از اهداف اصلی درمان‌های دارویی بیماری‌های مختلف، دستیابی به اثرات درمانی مطلوب با حداقل عارضه جانبی است که برای حصول آن، نیاز به تجویز داروی مناسب با مقدار و شیوه صحیح تجویز می‌باشد. اثرات درمانی داروها کاملاً متأثر از اثرات فارماکولوژیک دارو، میزان و نحوه پاسخ‌دهی فرد به دارو می‌باشد. شناخت اثرات فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک داروها به پزشک کمک می‌کند تا مناسب‌ترین دارو را برای بیمار خود انتخاب و آن را تجویز نماید. عوامل متعددی در بروز اثرات فارماکولوژیک داروها دخالت دارند. این عوامل به دو دسته عوامل بیولوژیک (مانند متابولیسم، ژنتیک، اپی‌ژنتیک، سن و جنس) و عوامل محیطی تقسیم‌بندی می‌شوند. فاکتور جنسیت، همان‌گونه که موجب بروز تفاوت در شیوع بیماری‌ها و نتایج درمانی آنها بین زنان و مردان

می‌گردد، می‌تواند در اثربخشی داروها و پاسخ‌دهی به دارو نیز تفاوت‌هایی در بین دو جنس ایجاد نماید (۱). مطالعات چندی نشان داده‌اند که پاسخ‌دهی به درمان‌های دارویی در زنان با پاسخ‌دهی در مردان تفاوت دارد. این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت‌های فیزیولوژیک بین دو جنس مانند وزن، قد، میزان آب تام بدن، میزان آب داخل سلولی و خارج سلولی، سرعت حرکات دستگاه گوارش، فعالیت آنزیم‌های روده‌ای، سرعت فیلتراسیون گلومرولی و ... باشد که تمامی این عوامل می‌تواند کینتیک دارو را تحت تأثیر قرار دهد (۱). علاوه بر اختلاف فارماکوکینتیک، تفاوت‌های فارماکودینامیکی و نیز تفاوت در فارماکوژنتیک افراد نیز ممکن است در تفاوت پاسخ‌دهی بین زن و مرد نقش داشته باشد. اولین بار در سال ۱۳۹۲ محققین متوجه شدند که اثر خواب‌آوری هگزوباریتال درموش سفید آزمایشگاهی ماده نسبت به حیوان نر طولانی‌تر است (۲). بعدها مشخص شد که دلیل این اختلاف، تفاوت روندهای متابولیک در دو جنس است (۳).

در نهایت، بعضی از موارد تفاوت در پاسخ فارماکولوژیک وابسته به جنس به دلیل فاکتورهای اجتماعی، تحصیلی،

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر معصومه جرجانی؛ گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران؛ تلفن: ۲۲۴۲۹۷۶۸ (۰۲۱)، نمابر: ۲۲۴۳۱۶۲۴ (۰۲۱)؛ پست الکترونیک: msjorjani@sbm.ac.ir

مثال‌هایی از این داروها شامل آمپی‌سیلین، کابتوپریل، لووتیروکسین، لوراتادین، تتراسایکلین‌ها و سیلوستازول می‌باشد. همچنین به دلیل اینکه اسید معده در زنان کمتر ترشح می‌شود، داروهایی مانند کتوکونازول که احتیاج به محیط اسیدی تری برای جذب دارند، ممکن است در زنان دارای فراهم‌زیستی پایین تری باشند. مثال شناخته‌شده‌ی دیگر در این زمینه، فعالیت کمتر الکل دهیدروژناز، آنزیم مسؤؤل اکسیداسیون الکل، در زنان می‌باشد که در نتیجه‌ی آن، پیک غلظت خونی و سرعت جذب الکل در زنان بالاتر بوده و در نتیجه اثرات حاد و مزمن الکل در زنان برجسته‌تر است (۹).

ب) متابولیسم دارو.

اختلاف جنس در متابولیسم داروها یکی از مهم‌ترین علل تفاوت پاسخ‌دهی داروها در دو جنس زن و مرد است. متابولیسم دارو شامل واکنش‌های فاز یک (I) و واکنش‌های فاز دو (II) است. در فاز اول با واسطه‌ی آنزیم‌های میکروزومال کبدی از نوع سیتوکروم‌ها (CYP450)، واکنش‌های هیدرولیز، اکسیداسیون و احیا بر روی داروها صورت می‌پذیرد. در فاز دو با افزوده شدن یک بخش قطبی (مانند اسید گلوکورونیک، بنیان سولفات و ...) به مولکول دارو یا متابولیت دارویی حاصل از فاز یک، دارو به شکل مناسب قابل دفع از طریق کلیه‌ها تبدیل می‌شود. فاکتور جنس می‌تواند بر بیان آنزیم‌ها و حتی ترانسپورتهایی که در متابولیسم داروها شرکت دارند، دخالت داشته باشد.

چنان‌که گفته شد تفاوت جنسی در واکنش‌های فاز ۱ و ۲ متابولیسم بیشترین علت اختلاف فارماکوکینتیک داروها در بین زن و مرد است. نتایج بعضی از مطالعات مربوط به این موضوع در جدول شماره ۱ آورده شده است.

مهمترین ایزوفرم آنزیم سیتوکروم در متابولیسم دارو CYP3A4 می‌باشد. سطح بیان این نوع ایزوفرم در کبد زنان نسبت به مردان بالاتر است (۱۰). وارفارین یک داروی ضد انعقاد شناخته شده است که توسط این نوع ایزوفرم آنزیم متابولیزه می‌گردد. مطالعات نشان داده است که دوز دریافتی این دارو در زنان باید به میزان ۲/۵ تا ۴/۵ برابر در هفته کمتر از مردان باشد (۱۱). در غیراین صورت شخص به صورت ناخواسته دچار واکنش‌های خونریزی‌دهنده می‌شود. از سوی دیگر به صورت کلی روندهای متابولیک مربوط به فاز ۲ (شامل gluconidation, acetylation, methylation, sulfation) در مردان سریع‌تر اتفاق می‌افتد و سبب دفع سریع‌تر بعضی از داروها مثل استامینوفن (۱۲)، کافئین (۱۲)، دیگوکسین (۱۳)، لودوپا و پروپرانولول (۱۴) می‌گردد.

فرهنگی، روش زندگی (مصرف الکل و سیگار)، استرس و دسترسی به پزشک و خدمات پزشکی حاصل می‌شود. بر این اساس، در مطالعات کارآزمایی بالینی بایستی به این مهم توجه نموده و مطالعه به گونه‌ای طراحی شود که تفاوت‌های وابسته به جنس در اثرات فارماکولوژیک دارو را بتوان ارزیابی نمود.

واقعیت این است که در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی انجام شده، زنان کمتر به عنوان نمونه یا جمعیت آزمون انتخاب شده‌اند، چرا که هم فارماکوکینتیک و هم فارماکودینامیک دارو تحت تأثیر شرایط خاص فیزیولوژیک زنان مانند سیکل قاعدگی، مصرف داروهای ضد بارداری و یا حاملگی قرار می‌گیرد (۴). نگاهی به مطالعات بالینی نشان می‌دهد که به استثنای بیماری‌های قلب و عروق و واکنش‌های غیروابسته به جنس، زنان به صورت روتین در فاز ۳ مطالعات بالینی وارد می‌شوند (۵) ولی در فاز ۱ و ۲ هنوز تعداد زنانی که وارد مطالعه می‌شوند، از مردان کمتر است (۶).

امروزه مشخص شده است که در نظر گرفتن فاکتور جنسیت در ارزیابی‌ها و مطالعات عرصه سلامت و حیطة‌های تشخیصی-درمانی بسیار مهم بوده و لذا ضروری است در ارزیابی‌های بالینی هر دو جنس مرد و زن وارد مطالعه شوند. از سوی دیگر، بر اساس گزارش‌های FDA محدودیت به کارگیری حیوانات ماده در مطالعات پیش از بالین و استفاده از مدل‌های حیوانی که در آنها جنس آزمودنی در نظر گرفته نشده است، سبب کاهش آگاهی محققین در زمینه اختلاف پاسخ فارماکولوژیک دارو در دو جنس می‌گردد (۷).

تفاوت در پاسخ فارماکولوژیک دارو به علت تفاوت در فاکتورهای فارماکوکینتیک

به‌طور کلی فارماکوکینتیک، سرعت و میزان حضور دارو را در بخش‌های مختلف بدن و در حقیقت سرنوشت دارو را در بدن تعیین نموده و شامل مراحل مختلف جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو می‌باشد. اختلافات وابسته به جنس در اثر داروها ممکن است در هر کدام از این مراحل مشاهده شود.

الف) جذب داروها.

عوامل متعددی مانند PH معده، حرکات گوارشی و فعالیت آنزیماتیک دستگاه گوارش می‌توانند بر جذب گوارشی یا خوراکی داروها تأثیر بگذارند. در بخش معده- روده‌ای، PH معده در زنان بالاتر است، درحالی‌که زمان عبور مواد از معده و روده، طولانی‌تر است (۸). بنابراین برای داروهایی که جذب آنها نیاز به معده خالی دارد، شاید در زنان، فاصله زمانی خوردن غذا تا مصرف دارو باید بیشتر نظر گرفته شود.

اثر جنس بر فراهم‌زیستی و بیواکی‌والانس داروها

اشکال ژنریک داروها بیشترین شکل تجویز شده داروها هستند و فرمولاسیون‌های ژنریک باید از نظر اثربخشی و سمیت، مورد ارزیابی قرار گیرند. مطالعات بیواکی‌والانس تنها ارزیابی‌های *in vivo* هستند که فرم ژنریک دارو باید برای رسیدن به مرحله‌ی بازاریابی و فروش، از آنها عبور کند. برای این منظور، تولیدکننده باید نشان دهد که فرم ژنریک دارو، فراهم‌زیستی مشابه با داروی تجاری دارد و به این منظور، مطالعات با طراحی کارآزمایی بالینی - متقاطع انجام می‌گیرد. در این نوع مطالعات، افراد سالم، هر دو نوع دارو را دریافت می‌کنند و سطح سیستمیک دارو در دو حالت با هم مقایسه می‌گردد. زمانی داروی مورد آزمایش، بیواکی‌والانت تلقی می‌شود که متوسط هر دو پارامتر فارماکوکینتیک C_{max} و AUC در محدوده‌ی $\pm 20\%$ فرم تجاری دارو با اطمینان 90% قرار بگیرد (۲۰). یک داروی تهیه شده از منابع مختلف که قدرت اثر جزء فعال و ماده‌ی موثره‌ی آن، در دوزاژ و روش تجویز یکسان، مشابه فرم تجاری آن است، به علت اثر اجزای غیرفعال و تکنولوژی ساخت می‌تواند فراهم‌زیستی متفاوتی داشته باشد. مثلاً استفاده از پلی‌اتیلن‌گلیکول در فرمولاسیون دارو، فراهم‌زیستی دارو را تا ۶۳ درصد در مردان بالا می‌برد، در حالی که در زنان تا 24% فراهمی زیستی کاهش می‌یابد (۲۱). بنابراین لازم است در مطالعات بیواکی‌والانس (BE) نسبت مساوی از زن و مرد (۵۰-۵۰) به عنوان نمونه‌ی انسانی آزمون در نظر گرفته شود، مگر اینکه فرآورده‌ی دارویی فقط مورد استفاده در یک جنس باشد (مانند ترکیبات ضد بارداری خوراکی). در نظر گرفتن جنس در مطالعات BE، طراحی دارو و در نتیجه، اثربخشی و ایمنی دارو را بهبود خواهد داد (۲۰).

اختلاف‌های وابسته به جنس در فارماکودینامیک و فارماکونومیک

فارماکودینامیک، مطالعه‌ی مکانیسم دارو شامل اثرات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی آن و ارتباط بین غلظت دارو و میزان پاسخ فارماکولوژیک است. ارزیابی تفاوت در پاسخ فارماکولوژیک وابسته به فارماکودینامیک، بسیار مشکل‌تر می‌باشد زیرا عموماً در مطالعات تجربی، تعداد حیوانات نر بیشتر از حیوانات ماده استفاده شده است (۲۲). اگرچه در سال‌های اخیر تعداد مطالعاتی که تفاوت در پاسخ فارماکولوژیک وابسته به جنس را در سطح مولکولی بررسی می‌کنند افزایش یافته است و اهداف فارماکولوژیکی متعددی شناسایی شده است (۲۳). همچنین اثر فاکتور جنسیت در

در جدول شماره یک بعضی از موارد اختلاف وابسته به جنس در بیان ترانسپورترها آورده شده است. به عنوان مثال، p-glycoprotein که به عنوان multidrug resistant protein هم شناخته می‌شود، یک ترانسپورتر پروتئینی غشایی و وابسته به ATP است که در روده، کبد و کلیه بیان شده و سبب کاهش جذب دارو از دستگاه گوارش می‌گردد. بیان کبدی p-glycoprotein در زنان ۴-۲ برابر کمتر از مردان است (۱۴، ۱۵). در نتیجه، داروهایی مانند کینیدین و دیگوکسین که سوبسترای این آنزیم هستند، غلظت پلاسمایی بالاتر و نیمه عمر حذف بالاتری در زنان خواهند داشت که این می‌تواند یکی از دلایل بالاتر بودن میزان مرگ و میر در زنان تحت درمان با دیگوکسین باشد. به همین دلیل توصیه می‌شود که در بیماران زن، دوز پایین‌تری از دیگوکسین تجویز شود تا غلظت پلاسمایی آن از 0.8 ng/ml بالاتر نرود (۱۶). همچنین نشان داده شده است که با افزایش سن، فعالیت p-glycoprotein در سد خونی- مغزی مردان و نه در زنان، کاهش می‌یابد (۱۷)، که این خود می‌تواند در میزان ورود دارو به مغز بین مردان و زنان تفاوت ایجاد نماید.

ج) دفع دارو.

سه عامل اثرگذار روی کلیرانس کلیوی عبارتند از فیلتراسیون گلومرولی، ترشح توبولی و بازجذب توبولی. فیلتراسیون گلومرولی (GFR) بر اساس فاکتورهایی چون وزن بدن، جنس و سطح سرمی کراتینین محاسبه می‌شود که حتی بعد از تصحیح وزن بدن، GFR در مردان بالاتر است (۱۴). به عبارت دیگر، بعد از تصحیح سایز بدن، GFR بین ۱۰ تا ۲۵ درصد در زنان آهسته‌تر از مردان است. داروهایی که دفع آنها عمدتاً و به صورت فعال از طریق کلیه‌ها صورت می‌پذیرد، مانند دیگوکسین (۱۳) و متوتروکسات (۱۴) به ترتیب ۱۳ تا ۱۷ درصد، کلیرانس پایین‌تری در زنان نسبت به مردان دارند و لذا به طور کلی، بیماران زن باید مقادیر پایین‌تری از این داروها را دریافت کنند.

مثال جالب دیگر، داروی خواب‌آور زولپیدم است که به علت کلیرانس کلیوی آهسته‌تر در زنان، سبب بروز عارضه‌ی خواب‌آلودگی مختل‌کننده‌ی رانندگی در روز پس از مصرف دارو می‌شود. به همین دلیل، FDA توصیه به کاهش دوز ۵۰ درصدی در زنان کرده است (۱۸).

داروهای گاباپنتین و پره‌گابالین (۱۹)، آمینوگلیکوزیدها (۱۴)، سفالوسپورین‌ها (۱۴)، فلوروکینولون‌ها و ونکومایسین (۱۹)، مثالهای دارویی دیگری هستند که به دلیل کلیرانس آهسته‌ی کلیوی در زنان، باید با دوز پایین‌تری مصرف شوند.

P-glycoprotein در زنان، یا هر دو فاکتور نسبت داده شده است (۳۰).

از دیدگاه فارماکودینامیک هم چند تفاوت شناخته شده است. مثلاً زنانی که با وراپامیل درمان می‌شوند، به خصوص زنان مسن‌تر، کاهش فشارخون بیشتری را نسبت به مردان تجربه می‌کنند (۳۱). در مورد آملودیپین هم، بعد از تصحیح دوز از نظر وزن، کاهش فشارخون بالاتری در زنان نسبت به مردان مشاهده می‌شود (۳۲).

۳- آنتاگونیست‌های گیرنده β آدرنرژیک: به طور کلی فعالیت سیستم سمپاتیک در مردان نسبت به زنان هم‌سن خود بالاتر است (۳۳). زنان پاسخ کمتری به فعالیت تنگ‌کننده‌های عروقی سمپاتیک نشان می‌دهند (۳۴). تفاوت در پاسخ فارماکولوژیک وابسته به جنس برای آنتاگونیست‌های گیرنده بتا آدرنرژیک به خصوص داروهایی که با آنزیم CYP2D6 متابولیزه می‌شوند وجود دارد (۳۵). داروهای ضد بارداری خوراکی غلظت متوپرولول را بالا می‌برند (۳۶). در مجموع باید اذعان داشت در بیشتر مطالعات مربوط به آنتاگونیست‌های رسپتور بتا تعداد زنان برای رسیدن به نتیجه معنی‌دار در حیطة اختلاف جنس کافی نبوده است.

۴- استاتین‌ها: این داروها به صورت گسترده برای پیشگیری اولیه و ثانویه بیماری‌های قلبی-عروقی استفاده می‌شود. استفاده از استاتین‌ها برای پیشگیری اولیه از بیماری قلبی-عروقی در بین زنان هنوز جای بحث دارد (۳۷) زیرا تعداد کمی از زنان در مطالعات کارآزمایی بالینی مربوط به پیشگیری شرکت کرده‌اند. در یک مطالعه متاآنالیز، مصرف درازمدت استاتین‌ها جهت پیشگیری اولیه از بیماری‌های قلبی-عروقی، خطر ابتلا به دیابت ملتیوس به صورت وابسته به دوز مشاهده گشت (۳۸). در حالی که در یک مطالعه دیگر از نوع متاآنالیز که استاتین برای پیشگیری اولیه از بیماری‌های قلبی-عروقی استفاده شده بود، زنان (به خصوص زنان جوان‌تر) کمتر از مردان از استاتین درمانی سود بردند و خطر ایجاد دیابت در زنان کمتر از مردان گزارش شد (۳۹). همچنین درد عضلانی که از عوارض قابل ذکر استاتین‌ها است، در زنان شایع‌تر از مردان گزارش شده است (۴۰).

آسپیرین و درمان ضد پلاکت

مگاکاربوسیت‌ها و پلاکت‌های در گردش خون، گیرنده هورمون‌های استروئیدی جنسی را بیان می‌کنند ولی نقش آنها در بیولوژی پلاکت مشخص نیست. مطالعات تجربی در موش سوری نشان داده است که استروژن‌ها از طریق گیرنده

پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی بسیاری نشان داده شده است (۲۴). واقعیت این است که بررسی تفاوت‌های ژنتیکی وابسته به جنس در مورد تمامی داروها امکان پذیر نیست اما از آنجا که بیماری‌های قلبی-عروقی (CV)، بیشترین علت مرگ و میر را در زنان و مردان شامل می‌شود، لذا تحقیقات چندی در این حوزه صورت گرفته است که در زیر به برخی از این موارد اشاره می‌شود:

۱- مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین: آنتاگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین (Angiotensin Receptor Blockers, ARBs) و ACEIs داروهای مهمی در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی هستند. سیستم رنین آنژیوتانسین دوگانگی (Dimorphism) ژنتیکی نشان می‌دهد. سطح پلاسمایی آنژیوتانسین II تحت تأثیر استروژن افزایش پیدا می‌کند ولی فعالیت رنین و آنزیم مبدل رنین به آنژیوتانسین (ACE) کاهش می‌یابد. پاسخ بالینی ناشی از این تغییرات به دلیل آن که سیستم رنین-آنژیوتانسین تحت تأثیر فاکتورهای متعددی تنظیم می‌شود، هنوز کاملاً مشخص نیست ولی می‌تواند برخی تفاوت‌های سیستم قلبی-عروقی بین زن و مرد را توضیح دهد (۲۵). این تفاوت‌ها نه تنها در اثربخشی دارو که در بروز عوارض جانبی دارو نیز مشاهده می‌شود. در طول درمان با ACEI، دو عارضه‌ی سرفه و آنژیوادم در زنان بسیار شایع‌تر از مردان است (۲۶). به نظر می‌رسد عارضه‌ی سرفه به دنبال مصرف داروهای ACEI به علت پلی‌مورفیسم وابسته به جنس B2 برادی‌کینین بوده و اثر این پلی‌مورفیسم وابسته به جنس است (۲۷). علت قطع داروهای ACEI در زنان بیشتر عارضه سرفه و در مردان افت فشارخون می‌باشد (۲۸). مطالعات بیشتری در خصوص نقش جنسیت در کارایی درمانی این داروها مورد نیاز است؛ چرا که به‌طور کلی درصد زنان شرکت داده شده در کارآزمایی‌های بالینی مربوط به ACEIs و ARBs نسبت به مردان کمتر بوده و در بسیاری از این مطالعات، تفاوت فارماکولوژیک وابسته به جنس بررسی نشده است (۲۳).

۲- مسدودکننده‌های کانال کلسیم (Calcium channel blockers): این داروها عموماً در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی به خصوص پرفشاری خون و پروفیلاکسی برای آنژین استفاده می‌شوند. دوگانگی جنسی در فارماکوکینتیک بعضی از آنها مثل وراپامیل و آملودیپین، گزارش شده است. کلیرانس وراپامیل خوراکی در مردان از زنان سریع‌تر است که این حالت در روش تزریق داخل وریدی دارو وجود ندارد (۲۹) و علت این دوگانگی به فعالیت بالاتر CYP3A4 یا فعالیت پایین‌تر

انتخابی برداشت مجدد سروتونین (SSRI) به خصوص سرتالین (sertraline) در مقایسه با ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای مانند ایمپیرامین از خود نشان می‌دهند (۵۱) که دلیل آن می‌تواند تولید بیشتر تریپتوفان و تولید کمتر کورتیزول در زمان درمان با SSRI باشد. در مقابل، مردان به داروهای ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای نسبت به گروه SSRI پاسخ بهتری می‌دهند (۵۲).

جنس بر روی فارماکودینامیک داروهای آنتی‌سایکوتیک نیز تأثیر می‌گذارد. شروع و شدت علائم سایکوز بین زن و مرد متفاوت است، به طوری که در مردان علائم بیماری حادتر، میزان نیاز به بستری بیشتر و مدت زمان بستری طولانی‌تر است. زنان به داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک مثل هالوپریدول و پرفنازین بهتر پاسخ می‌دهند در حالی که در مردان به طور متوسط دوزی از دارو معادل دو برابر آنچه که برای خانم‌ها تجویز می‌شود، برای کنترل علائم بیماری لازم است. علت این موضوع، تفاوت در متابولیسم و کلیرانس داروها در دو جنس ذکر شده است (۵۳).

داروهای ضد صرع. گزارش‌های متعددی از مطالعات انسانی و حیوانی در خصوص تأثیر هورمون‌های جنسی زنانه شامل استرادیول و پروژسترون بر آستانه تشنج وجود دارد. بر این اساس، نسبت استروژن به پروژسترون در فازهای مختلف سیکل قاعدگی موجب تغییر شدت و فرکانس حملات صرعی گردیده به نحوی که این حملات در فاز فولیکولر افزایش یافته و در فاز لوتال کاهش نشان می‌دهد. این اثرات استرادیول وابسته به جنس نبوده و تجویز استرادیول حتی به موش‌های جنس نر توانسته است موجب تغییر تعداد و آستانه حرکات تشنجی در حیوان گردد (۵۴).

تفاوت جنسی در بروز عوارض جانبی داروها

به طور کلی عوارض جانبی داروها در زنان به میزان بالاتر و شدت بیشتری بروز می‌کند (۵۵). Torsade de pointes یک عارضه قلبی جدی و همراه با اختلال ریتم قلب است که پس از مصرف برخی داروها ایجاد می‌شود و بروز آن در زنان بیشتر از مردان است (۵۶). برخی از داروها از قبیل داروهای ضد آریتمی (مانند آمیودارون)، آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند اریترومايسين و موکسی‌فلوکساسین)، ضد افسردگی‌ها (مانند ایمپیرامین، آمی‌تریپتالین) آنتی‌سایکوتیک‌ها (مانند کلرپرومازین)، آنتی‌هیستامین‌ها و ضد دردهای اپیوئیدی، فاصله QT را افزایش می‌دهند و زمینه را برای بروز سندرم torsade de pointes فراهم می‌کنند (۵۷). همچنین،

استروژنی ER- α ، تجمع پلاکتی را در *ex vivo* و *in vivo* کاهش می‌دهند. همچنین استروژن‌ها بیان پروتئین‌های پلاکتی شامل B1 توبولین را که در تولید و فعال شدن پلاکت نقش دارد، واسطه‌گری می‌کنند (۴۱). در یک مطالعه‌ی متا-آنالیز، نتیجه‌گیری شده است که آسپیرین اثر مهار پلاکتی و پیشگیری از حمله‌ی قلبی را در زنان کمتر از مردان و اثر پیشگیری از بروز استروک را در مردان کمتر از زنان اعمال می‌کند و لذا برای پیشگیری ثانویه از حوادث قلبی-عروقی در زنان، به استفاده از دوزهای بالاتر آسپیرین، توصیه شده است (۴۲). پلی‌مورفیسم ژنتیکی برای گلیکوپروتئین‌های پلاکتی همراه با خطر وقایع آتروترومبوتیک نیز گزارش شده است (۴۳)، ولی اثر فاکتور جنس بر آن مشخص نیست.

تأثیر فاکتور جنس بر اثر فارماکولوژیک سایر گروه‌های دارویی

اپیوئیدها. هورمون استروژن بر مسیر پردازش پیام درد و درک درد مؤثر است و از آنجا که استروژن در زنان در سطح بالاتری از مردان قرار دارد، در زنان آستانه‌ی درد و میزان تحمل به درد پایین‌تر از مردان گزارش شده است (۴۴). مطالعات حیوانی حاکی از نقش واسطه‌ای گلوکوکورتیکوئیدها در بروز این تفاوت جنسی است که در نواحی مرتبط با پردازش و درک درد در مغز بررسی شده است (۴۵). ارزیابی اثر ۱۷-بتا استرادیول به عنوان یک ترکیب دارای خاصیت استروژنیک بالا، در مدل‌های مختلف درد اعم از حرارتی و نوروپاتیک نشان داده است که این هورمون با داشتن اثرات ژنومیک مستقیم با واسطه گیرنده‌های استروژن و یا آثار غیر ژنومیک می‌تواند مسیرهای سیگنالینگ انتقال پیام درد را در نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی تحت تأثیر قرار دهد (۴۸-۴۶). تفاوت جنسی در تنظیم هورمونی بر بیان ژن فاکتورهای مؤثر در سیگنالینگ داروهای اپیوئیدی مانند مرفین، از دیگر علل بروز این نوع تفاوت‌ها است (۴۹). همچنین اثر ضد دردی اپیوئیدها در زنان بیشتر از مردان است و برای رسیدن به یک میزان تسکین درد، مردان ۳۰ تا ۴۰ درصد به مقادیر بالاتری از مورفین احتیاج دارند (۵۰). همچنین اثرات سداتیو و عارضه دپرسیون تنفسی ناشی از مصرف اپیوئیدها در زنان بیشتر از مردان است.

داروهای ضد افسردگی و ضد جنون. پاسخ زنان و مردان به داروهای ضد افسردگی و ضد جنون متفاوت است. با این‌که به نظر می‌رسد تفاوتی بین شدت علائم افسردگی در زن و مرد نباشد، به صورت کلی زنان پاسخ بهتری به مهارکننده‌های

به علاوه، هایپوکالمی و هایپوناترمی ناشی از مصرف داروهای ضد فشارخون، خونریزی ناشی از داروهای ضد انعقاد و سالیسیلات‌ها، افزایش وزن و سندرم متابولیک ناشی از

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، ریسک مورتالیتی در زنان با مصرف دیگوکسین بالاتر از مردان بوده و لذا توصیه می‌شود که در زنان دوز پایین‌تری از دیگوکسین مصرف شود و غلظت پلاسمایی آن از 0.8 ng/ml بالاتر نرود.

جدول ۱. بعضی تفاوت‌های وابسته به جنس در بیان و یا فعالیت آنزیم‌ها یا ترانسپورترهای دخیل در متابولیسم یا فعالیت دارو (۶۹-۵۹).

نکات بالینی	القا کننده/ مهار کننده فعالیت	مثال دارویی	جنس غالب	آنزیم/ ترانسپورتر
به دلیل متابولیسم آهسته‌تر داروهای آنتی‌سایکوتیک در زنان، بهبودی علائم در زنان بیشتر است البته عوارض جانبی مانند افزایش وزن و سندرم متابولیک هم در زنان بیشتر است.	القا کننده: کافئین، سیگار، امپرازول، کاربامازپین، ریفامپین مهار کننده: فلوواکسامین، سایتمیدین، سیپروفلوکساسین، دی سولفیرام، داروهای ضد بارداری خوراکی حاملگی	کلوزاپین، الانزاپین، استروئیدها، فلوتاماید، لیدوکائین، مگزپلتین	+M	CYP1A2
بیان و فعالیت آنزیم در بین گروه‌های نژادی مختلف فرق می‌کند.	داروهای ضد بارداری خوراکی سبب افزایش فعالیت آن می‌شوند. القا کننده: St. John's Wort ریفامپیسین، فتی‌توئین، فتوباربیتال	نیکوتین، کومارین بوپروپیون، تاموکسیفن، سیکلوفسفاماید، تیوتیا، پروکاربازین	+F +M	CYP2A6 CYP 2B6
متابولیزه کردن بیشتر از ۲۰ درصد داروهای تجویزی، پلی‌مورفیسم ژنتیکی شدید	کاهش فعالیت در حاملگی داروهای ضد بارداری خوراکی یا وجود حاملگی سبب کاهش فعالیت آن می‌شوند.	ایمپیراسین، فنی‌توئین، لوزارتان، کاندزارتان، والزارتان	M=F	CYP2C9
مهار کننده: کتوکونازول اتینیل استرادیول، اریترومایسین القا کننده: ریفامپیسین، جینکوبیلوبا، استاتین‌ها، باربیتورات‌ها، سندرم St. John's Wort، فعالیت در طول حاملگی افزایش می‌یابد.	داروهای ضد بارداری خوراکی یا وجود حاملگی سبب کاهش فعالیت آن می‌شوند.	ایمپیرامین، توپیرامات کدئین، فلوکستین، هالوپریدول، داکاربازین، سیس‌پلتین، پروپرانولول، متوپرولول، تاموکسیفن، اندانسترون، نورتریپتیلین	M=F +M	CYP2C19 CYP2D6
فراوان‌ترین CYP در کبد و آنزیم غالب در فاز یک متابولیسم	مهار کننده: کتوکونازول اتینیل استرادیول، اریترومایسین القا کننده: ریفامپیسین، جینکوبیلوبا، استاتین‌ها، باربیتورات‌ها، سندرم St. John's Wort، فعالیت در طول حاملگی افزایش می‌یابد.	سیکلوسپورین، اریترومایسین، نیمودپین، وراپامیل، میدازولام، تریازولام، آلپرازولام، زولپیدم، ایماتینیب، بودسوناید، کورتیزول	+F	CYP3A4
تحت تأثیر رژیم غذایی قرار می‌گیرد.	القا کننده: الکل و سیگار	هورمون‌های استروئیدی، استامینوفن، آگزازپام	+M	UDP-glucur onosyl transferases (UGTS)
	القا کننده: تاموکسیفن	استروژن، هورمون‌های تیروئید، استامینوفن	+M	Aryl sulfotrans ferase
		دوپامین، نورآدرنالین، آدرنالین، لوودوپا، آزاتیوپورین	+M	Catechol-O-methyl transferase
		ایزونیازید، هیدرالازین	+M	N-acetyltransferases
	رژیم پرچربی بیان Mrp2 کبدی را فقط در زنان کاهش می‌دهد.			Multi-drug resistance Protein
			+F	Mrp2
			+F	Mrp3
ترانسپورترهای کبدی و روده‌ای			=rat	Oatp1
			=rat	Oatp2
			+F	Oatp4
ترانسپورترهای کلیدی		مطالعات حیوانی و		
Organic Anion شامل		انسانی در حال		
Transporter 1, 2,3,5		انجام است.		
		گروه‌های مختلف دارویی		

کلیه‌ها دفع می‌شوند، تأثیر می‌گذارد. به عنوان مثال خانم بارداری که برای درمان صرع خود از لاموتریژین استفاده می‌کرده است، افزایش تشنج مشاهده شده است که دلیل آن افزایش متابولیسم دارو توسط UGT و کلیرانس بالاتر دارو در حاملگی می‌باشد که سبب می‌شود غلظت دارو حد پایین‌تر از غلظت درمانی برسد. همچنین کاهش غلظت سرمی آلبومین همراه با بالا رفتن چشمگیر سطوح هورمون‌های استروژن و پروژسترون، به دلیل رقابت در اتصال به آلبومین موجب کاهش آلبومین پلاسما برای اتصال سایر داروها، افزایش یا مهار فعالیت آنزیم‌های CYP و افزایش فعالیت UGTs می‌شوند (۷۰، ۷۱).

نتیجه‌گیری

با توجه به اثرات قابل توجه و انکارناپذیر فاکتور جنسیت بر نقش پروفیل‌اکتیک و درمانی داروها ضروری است در انجام مطالعات و مراحل مختلف ارزیابی دارو موضوع جنسیت نمونه آزمودنی را در نظر گرفت. نوسانات غلظت هورمون‌های جنسی در مراحل مختلف زندگی و شرایط خاص فیزیولوژیک زنان مانند فازهای مختلف سیکل جنسی، بارداری و ... باید در طراحی مطالعات دارویی و بالینی مد نظر قرار گیرد. ارایه آموزش‌های مستمر و افزایش آگاهی و دانش پزشکان و داروسازان در زمینه تأثیر معنی‌دار حاملگی، داروهای ضدبارداری خوراکی و هورمون درمانی بر روی مراحل مختلف کینتیک داروها شامل جذب، توزیع، متابولیسم و کلیرانس دارو بسیار اهمیت دارد.

با توجه به تغییرات وابسته به جنس در فارماکودینامی داروها، چنانچه یک خانم در یک پروسه درمانی به طور مداوم، عوارض جانبی بالاتر یا نتیجه درمان ضعیف‌تری را تجربه می‌کند، لازم است که پزشک، دوز دارو را تغییر دهد یا دارو را عوض کند.

بنابراین، ضروری است پزشکان محترم و کادر درمانی، دانش و شناخت کافی نسبت به تفاوت‌های وابسته به جنس در آثار فارماکولوژیک داروها داشته تا بتوانند با تجویز داروی مناسب و تنظیم و تصحیح مناسب دوز تجویزی، شانس موفقیت در درمان را بالا برده و از بروز عوارض ناخواسته دارویی بکاهند. بدیهی است رعایت این موارد می‌تواند در کاهش هزینه‌های درمانی و ارتقای وضعیت سلامت جامعه بسیار تأثیرگذار باشد.

داروهای آنتی‌سایکوتیک در زنان شایع‌تر بوده و با شدت بیشتری ظاهر می‌شود (۲۳). همچنین عارضه‌ی شکستگی استخوان و لوپوس اریتماتوس ناشی از مصرف گروه دارویی ضد دیابت به نام تیزاولیدون‌دی‌اوان‌ها هم وابسته به جنس مطرح شده است (۵۸).

از دیگر موارد، بروز عارضه‌ی راش پوستی متعاقب مصرف داروهای Nevirapine و Efavirenz است که میزان بروز آن در زنان ۶-۸ برابر مردان است. اختلال کبدی ناشی از مصرف داروهای ضد صرع نیز در زنان بیشتر از مردان حادث می‌شود (۱۹).

در مجموع با توجه به این‌که به نظر می‌رسد عوارض داروها حداقل در مورد داروهای فوق‌الذکر و سایر داروهایی که گزارش‌های آن وجود دارد، در زنان بیش از مردان است، لذا پیگیری نتایج مصرف داروها در این گروه از اهمیت بیشتری برخوردار بوده و تأکید می‌شود پزشکان، داروسازان و سایر حرف مرتبط، از یک‌طرف با انتخاب داروی جایگزین مناسب و یا تنظیم مقدار تجویز دارو به میزان مناسب در این گروه از بیماران و از سوی دیگر با ارایه هشدارها و توصیه‌های لازم به بیماران و آگاه ساختن آنها از بروز احتمالی این عوارض، زمینه‌ی مراجعه بیمار و در نتیجه مقابله‌ی درمانی مناسب با این اثرات ناخواسته را فراهم آورند.

بارداری و تغییر در فارماکوکینتیک داروها

دوران بارداری یکی از شرایط فیزیولوژیک خاص در زنان است که همراه با تغییرات هورمونی قابل توجه و سایر پارامترهای فیزیولوژیک بوده و می‌تواند تغییرات معنی‌داری در مراحل مختلف کینتیک داروها ایجاد نماید. کاهش سرعت تخلیه معده، افزایش pH معده و وجود تهوع در دوران بارداری موجب تغییر سرعت و میزان جذب داروهایی می‌شود که در بخشهای مختلف لوله گوارش جذب می‌شوند. افزایش حجم پلاسما و آب بدن موجب تغییر در توزیع داروها به ویژه داروهای محلول در آب و افزایش چربی موجب تغییر حجم توزیع و یا تجمع بافتی داروهای لیپوفیل گردیده و تغییر در فعالیت آنزیم‌ها و ترانسپورتهایی مانند UGT و CYP متابولیسم داروها را تغییر می‌دهد. غلظت‌های بالای استروژن و پروژسترون نیز با تغییر فعالیت آنزیم‌های کبدی موجب تسریع متابولیسم برخی داروها می‌شوند. افزایش سرعت فیلتراسیون گلومرولی بر دفع داروها به‌خصوص آنهایی که عمدتاً از طریق

REFERENCES

1. Whitley H, Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician* 2009; 80(11): 1254-8.
2. Nicholas J, Barron D. The use of sodium amytal in the production of anesthesia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1932; 46(1): 125-9.
3. Quinn GP, Axelrod J, Brodie BB. Species, strain and sex differences in metabolism of hexobarbitone, amidopyrine, antipyrine and aniline. *Biochem Pharmacol* 1958; 1(2): 152-9.
4. Anderson GD. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal–infant transfer of drugs during lactation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006; 2(6): 947-60.
5. Raz L, Miller VM. Considerations of sex and gender differences in preclinical and clinical trials. *Sex and Gender Differences in Pharmacology*. Springer; 2013. p. 127-47.
6. Pinnow E, Sharma P, Parekh A, Gevorkian N, Uhl K. Increasing participation of women in early phase clinical trials approved by the FDA. *Womens Health Issues* 2009; 19(2): 89-93.
7. Johnell K, Weitoft GR, Fastbom J. Sex differences in inappropriate drug use: a register-based study of over 600,000 older people. *Ann Pharmacother* 2009; 43(7-8): 1233-8.
8. Freire AC, Basit AW, Choudhary R, Piong CW, Merchant HA. Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm* 2011; 415(1): 15-28.
9. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, *et al.* Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcoholism: Clin Exp Res* 2001; 25(4): 502-7.
10. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol* 2009; 76(2): 215-28.
11. Whitley HP, Fermo JD, Chumney EC, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Ther Clin Risk Manage* 2007; 3(3): 499.
12. Bock KW, Schrenk D, Forster A, Griese E-U, Mörike K, Brockmeier D, *et al.* The influence of environmental and genetic factors on CYP2D6, CYP1A2 and UDP-glucuronosyltransferases in man using sparteine, caffeine, and paracetamol as probes. *Pharmacogenet Genomics* 1994; 4(4): 209-18.
13. Yukawa E, Honda T, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-Based Investigation of Relative Clearance of Digoxin in Japanese Patients by Multiple Trough Screen Analysis: An Update. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(2): 92-100.
14. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(2): 107-21.
15. 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.
16. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discovery* 2006; 5(5): 425-239.
17. van Assema DM, Lubberink M, Rizzu P, van Swieten JC, Schuit RC, Eriksson J, *et al.* Blood–brain barrier P-glycoprotein function in healthy subjects and Alzheimer's disease patients: effect of polymorphisms in the ABCB1 gene. *EJNMMI Res* 2012; 2(1): 57.
18. Pergolizzi JV, Taylor R, Raffa RB, Nalamachu S, Chopra M. Fast-acting sublingual zolpidem for middle-of-the-night wakefulness. *Sleep disord* 2014; 2014.
19. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 1-10.
20. Ibarra M, Vázquez M, Fagiolino P. Sex effect on average bioequivalence. *Clin Ther* 2017; 39(1): 23-33.
21. Ashiru DA, Patel R, Basit AW. Polyethylene glycol 400 enhances the bioavailability of a BCS class III drug (ranitidine) in male subjects but not females. *Pharm Res* 2008; 25(10): 2327.
22. Miller VM, Kaplan JR, Schork NJ, Ouyang P, Berga SL, Wenger NK, *et al.* Strategies and methods to study sex differences in cardiovascular structure and function: a guide for basic scientists. *Biol Sex Differ* 2011; 2(1): 14.
23. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. *Sex and Gender Differences in Pharmacology*: Springer; 2013. p. 3-22.
24. Myburgh R, Hochfeld WE, Dodgen TM, Ker J, Pepper MS. Cardiovascular pharmacogenetics. *Pharmacol Ther* 2012; 133(3): 280-90.
25. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002; 53(3): 672-7.
26. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 111-4.

27. Mas S, Gassò P, Álvarez S, Ortiz J, Sotoca JM, Francino A, et al. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BKRB2 genes. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21(9): 531-8.
28. Shah MR, Granger CB, Bart BA, McMurray JJ, Petrie MC, Michelson EL, et al. Sex-related differences in the use and adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: the study of patients intolerant of converting enzyme inhibitors registry. *Am J Med* 2000; 109(6): 489-92.
29. Krecic-Shepard ME, 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.
30. 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.
31. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26(16): 1585-95.
32. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Marilee W, for list of Members SA, et al. Sex-and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol* 1996; 77(9): 713-22.
33. Hart EC, Joyner MJ. The curse of the sympathetic nervous system: are men or women more unfortunate? *J Physiol* 2010; 588(22): 4345-6.
34. Momen A, Gao Z, Cohen A, Khan T, Leuenberger UA, Sinoway LI. Coronary vasoconstrictor responses are attenuated in young women as compared with age-matched men. *J Physiol* 2010; 588(20): 4007-16.
35. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(6): 594-601.
36. Franconi F, Carru C, Malorni W, Vella S, Mercurio G. The effect of sex/gender on cardiovascular pharmacology. *Curr Pharm Design* 2011; 17(11): 1095-107.
37. Mosca L. Controversy and Consensus About Statin Use. *J Am Coll Cardiol* 2012; 583-584
38. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013; 111(8): 1123-30.
39. Ma Y, Culver A, Rossouw J, Olendzki B, Merriam P, Lian B, et al. Statin therapy and the risk for diabetes among adult women: do the benefits outweigh the risk? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7(1): 41-4.
40. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins. *Circulation* 2004; 109 (23 suppl 1): III-50-III-7.
41. Valéra M-C, Gratacap M-P, Gourdy P, Lenfant F, Cabou C, Toutain CE, et al. Chronic estradiol treatment reduces platelet responses and protects mice from thromboembolism through the hematopoietic estrogen receptor α . *Blood* 2012; 120(8): 1703-12.
42. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(3): 306-13.
43. Zotz RB, Klein M, Dauben HP, Moser C, Gams E, Scharf RE. Prospective analysis after coronary-artery bypass grafting: platelet GP IIIa polymorphism (HPA-1b/PI A2) is a risk factor for bypass occlusion, myocardial infarction, and death. *Thromb Haemostasis* 2000; 83(3): 404-7.
44. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20(03): 371-80.
45. Mousavi Z, Shafaghi B, Kobarfard F, Jorjani M. Sex differences and role of gonadal hormones on glutamate level in the nucleus accumbens in morphine tolerant rats: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 2007; 554(2): 145-9.
46. Ghorbanpoor S, Garcia-Segura LM, Haeri-Rohani A, Khodaghali F, Jorjani M. Aromatase inhibition exacerbates pain and reactive gliosis in the dorsal horn of the spinal cord of female rats caused by spinothalamic tract injury. *Endocrinology* 2014; 155(11): 4341-55.
47. Saghaei E, Abbaszadeh F, Naseri K, Ghorbanpoor S, Afhami M, Haeri A, et al. Estradiol attenuates spinal cord injury-induced pain by suppressing microglial activation in thalamic VPL nuclei of rats. *Neurosci Res* 2013; 75(4): 316-23.
48. Naderi A, Asgari AR, Zahed R, Ghanbari A, Samandari R, Jorjani M. Estradiol attenuates spinal cord injury-related central pain by decreasing glutamate levels in thalamic VPL nucleus in male rats. *Metab Brain Dis* 2014; 29(3): 763-70.
49. Ahangar N, Kazemi B, Jorjani M. Effects of gonadal steroid hormones on GIRK 2 gene transcription in the rat central nervous system. *Neurosci Lett* 2008; 431(3): 201-5.
50. Pleym H, Spigset O, Kharasch E, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(3): 241-59.
51. 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(9): 1445-52.

52. Bano S, Akhter S, Afridi MI. Gender based response to fluoxetine hydrochloride medication in endogenous depression. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14(3): 161-5.
53. 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(4): 317-24.
54. Saberi M, Pourgholami MH, Jorjani M. The acute effects of estradiol benzoate on amygdala-kindled seizures in male rats. *Brain Res* 2001; 891(1): 1-6.
55. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, *et al.* Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007; 7(1): 9.
56. Drici M-D, Clément N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? *Drug Saf* 2001; 24(8): 575-85.
57. Kurokawa J, Furukawa T. Non-genomic action of sex steroid hormones and cardiac repolarization. *Biol Pharm Bull* 2013; 36(1): 8-12.
58. Jones SG, Momin SR, Good MW, Shea TK, Patric K. Distal upper and lower limb fractures associated with thiazolidinedione use. *Am J Manage Care* 2009; 15(8): 491-6.
59. Anderson R, Walton M. Contraceptive choices: is the future with men? *Womens Health* 2005; 1(2): 183-9.
60. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138(1): 103-41.
61. Schwartz J. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82(1): 87-96.
62. Huang H-J, Tsai M-L, Chen Y-W, Chen S-H. Quantitative shot-gun proteomics and MS-based activity assay for revealing gender differences in enzyme contents for rat liver microsomes. *J Proteomics* 2011; 74(12): 2734-44.
63. Buckley DB, Klaassen CD. Tissue- and gender-specific mRNA expression of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) in mice. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(1): 121-7.
64. Gallagher CJ, Balliet RM, Sun D, Chen G, Lazarus P. Sex differences in UGT2B17 expression and activity. *Drug Metabolism and Dispos* 2010; dmd-110. DOI: 10.1124/dmd.110.035345
65. Hao Q, Krishnaswamy S, Bekaii-Saab T, Al-Rohaimi A, von Moltke LL, Greenblatt DJ. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 pharmacogenetics: UGT2B15 D85Y genotype and gender are major determinants of oxazepam glucuronidation by human liver. *J Pharm Exp Ther* 2004; 310(2): 656-65.
66. Maiti S, Chen G. Tamoxifen induction of aryl sulfotransferase and hydroxysteroid sulfotransferase in male and female rat liver and intestine. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(5): 637-44.
67. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(3): 143-57.
68. Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, Ameer B. Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31(6): 783-90.
69. Rost D, Kopplow K, Gehrke S, Mueller S, Friess H, Ittrich C, *et al.* Gender-specific expression of liver organic anion transporters in rat. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(10): 635-43.
70. Costantine M. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014; 5: 65.
71. Mattison D. *Clinical pharmacology during pregnancy*: Academic Press; 2013.