

Lucyna Konieczna, Henryk Lamparczyk

*Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Akademia Medyczna w Gdańsku*

## 1 WPROWADZENIE

Początkowo kobiety wykluczone były z pierwszej i drugiej fazy badań klinicznych. Ten stan rzeczy wynikał z troski o ich stan zdrowia, a także ewentualny niekorzystny wpływ zażywanych leków na płód. Właśnie w tych fazach badana jest klinicznie tolerancja i skuteczność leku, jego metabolizm, ustalane są podstawowe parametry farmakokinetyczne. Z tego względu uzyskane informacje na temat badanego związku były niepełne.

W literaturze światowej zaczęły pojawiać się jednak kolejne doniesienia o zaobserwowaniu powiązanych z płcią różnic w farmakokinetyce i farmakodynamice leków. Z tego powodu w 1993 r. Food and Drug Administration w Stanach Zjednoczonych Ameryki wskazała na konieczność włączenia kobiet do wczesnych faz badań klinicznych, przy czym zaleciła położenie szczególnego nacisku na trzy główne kwestie:

- badanie wpływu cyklu menstruacyjnego i zjawiska menopauzy na farmakokinetykę leku;
- badanie wpływu estrogenów i doustnych środków antykoncepcyjnych na farmakokinetykę leku;
- badanie wpływu doustnych środków antykoncepcyjnych na skuteczność leku [1, 8].

W 1998 r. Food and Drug Administration wydała rozporządzenie, w którym zawarła klauzulę mówiącą o tym, że odmówi rejestracji leku, jeśli protokoły badań nie będą zawierały załącznika o testach z udziałem zarówno mężczyzn, jak i kobiet [2].

## 2 ETAPY FARMAKOKINETYKI LEKU A PŁEĆ

Lek podaje się pacjentowi w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Wymaga to wywołania, a następnie podtrzymania efektu farmakologicznego, który jest uwarunkowany występowaniem odpowiedniego stężenia leku w miejscu działania. Stężenie to i, potrzebne do jego uzyskania, dawkowanie leku zależą od stanu klinicznego pacjenta, stopnia zaawansowania choroby, stosowania innych leków, obecności współistniejących schorzeń oraz innych czynników, np. płci.

Farmakokinetyka pozwala na poznanie zależności, które określają uwalnianie substancji leczniczej z postaci leku, wchłanianie (absorpcja), rozmieszczenie (dystrybucja), metabolizm (bio-transformacja) i usuwanie danego środka leczniczego z organizmu pacjenta (wydalanie), opisuje więc losy leku w ustroju.

### 2.1 Absorpcja

Po podaniu doustnym, po uwolnieniu substancji czynnej ze stałej postaci leku (tabletki, kapsułki) podlega ona kolejnym procesom farmakokinetycznym. Wpływ płci zauważono już w pierwszym etapie, jakim jest wchłanianie z przewodu pokarmowego. Może ono odbywać się w jamie ustnej, żołądku, jelitach i odbytnicy.

Przeprowadzone badania wykazały, że długość przełyku u mężczyzn jest większa niż u kobiet, co nie ma jednak związku z na ogół wyższym wzrostem mężczyzn [7], co może powodować nieco opóźnione przechodzenie leku do żołądka. Konsekwencją tego jest późniejsze uwalnianie substancji leczniczej. Stwierdzono

ponadto, że wydzielanie soku żołądkowego jest mniejsze u kobiet (szczególnie przed menstruacją), co powoduje, iż środowisko ich żołądka jest bardziej zasadowe. Sprawia to, że leki będące słabymi kwasami (np. barbiturany, fenytolina) są słabiej absorbowane, a leki o charakterze słabych zasad (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny) wchłaniają się lepiej [1, 2, 14]. Wykazano również, że przechodzenie treści pokarmowej z żołądka do kolejnego odcinka przewodu pokarmowego jest wolniejsze u kobiet [1, 5, 13]. W konsekwencji może to powodować opóźnione przechodzenie leku do jelita cienkiego (które ma większą zdolność wchłaniania), a więc prowadzić do wolniejszej absorpcji oraz opóźnienia wystąpienia i zmniejszenia stężenia maksymalnego leku we krwi. Fakt ten może mieć związek z poziomem hormonów płciowych, ponieważ szybkość opróżniania żołądka spada tuż przed menstruacją o 28-36% [14]. Zauważono jednak, że w połowie cyklu zjawisko to przybiera na sile, ale i tak jest niższe niż u mężczyzn [15]. Wykazano ponadto, iż czas przejścia treści pokarmowej przez jelita jest dłuższy u kobiet, co może zwiększyć ilość wchłanianego tam leku; nie ma to jednak związku ze zmianą poziomu hormonów płciowych w czasie cyklu menstruacyjnego [8]. Inne badania sugerują natomiast, że absorpcja w jelicie cienkim u kobiet w fazie lutealnej jest przedłużona, ze względu na rozluźniające działanie progesteronu na mięśnie gładkie [5]. Zjawisko menopauzy wyrównuje jednak te różnice [14].

Wykazana niska aktywność p-glikoproteiny w ścianie jelita u kobiet powoduje skrócenie czasu przejścia przez nią substancji aktywnej. W rezultacie może ulec zmniejszeniu aktywność obecnych tam izoenzymów CYP3A [13], czego wynikiem będzie mniejsze stężenie leku we krwi (metabolizowanego przez ten rodzaj izoenzymów). Stwierdzono również, że kobiety mogą wykazywać zmniejszony efekt pierwszego przejścia (metabolizm leku przez wątrobę po wchłonięciu z przewodu pokarmowego do krążenia wrotnego), co wyjaśnia się tym, że testosteron zwiększa u mężczyzn ekspresję izoenzymu CYP2D6, odpowiedzialnego za nasilenie tego efektu, a także tym, że przepływ krwi przez wątrobę jest u nich mniejszy. Autorzy sugerują ponadto, że u kobiet efekt pierwszego przejścia może ulec wysyceniu po wielokrotnym podaniu leku, co w konsekwencji prowadzi do

zwiększonej ekspozycji na substancję leczniczą [11].

## 2.2 Dystrybucja

Kolejnym procesem farmakokinetycznym, któremu podlega lek wprowadzony do organizmu, jest dystrybucja.

Na rozmieszczenie leku w różnych tkankach i płynach ustrojowych mają wpływ jego właściwości fizykochemiczne, naczyniowa i tkankowa objętość dystrybucji i stosunek tkanki mięśniowej do tłuszczowej. Generalnie kobiety mają mniejszą masę ciała niż mężczyźni, przy czym większy procent tej masy stanowi tkanka tłuszczowa [1, 2, 13, 14, 15]. Większa masa ciała mężczyzn może wpływać na rozmieszczenie wody w organizmie, a także na funkcjonowanie organów i przepływ przez nie krwi. Większy natomiast procent tkanki tłuszczowej u kobiet może zmieniać objętość dystrybucji leków lipofilowych [5]. Tkanka tłuszczowa przyczynia się do zmniejszenia stężenia tych leków we krwi, ale w dłuższej perspektywie, przy długotrwałym stosowaniu, powoduje stopniowe ich uwalnianie, a w konsekwencji prowadzi do wzrostu stężenia [14]. Autorzy sugerują jednak, że oprócz ekstremalnych przypadków otyłości, skład ciała ma zazwyczaj niewielki wpływ na profil farmakokinetyczny leków [5]. Wykazano też, że tuż przed menstruacją dochodzi do zatrzymania wody w organizmie, co może obniżać stężenie leków hydrofilowych w wyniku ich rozcieńczenia. Dowiedziono również, że kobiety mają mniejszą całkowitą objętość krwi, ale szybkość jej przepływu przez mózg może być u nich większa, co najprawdopodobniej ma znaczenie w przypadku przyjmowania leków działających na ośrodkowy układ nerwowy [14].

Lek wchłonięty do krwioobiegu, w mniejszym bądź większym stopniu, wiąże się z białkami krwi. Ludzkie osocze zawiera trzy istotne rodzaje białek, które mają zdolność wiązania leków: albuminy,  $\alpha_1$ -kwaśną glikoproteinę (AAG) i lipoproteiny. Albuminy są głównym składnikiem protein osoczowych i odpowiedzialne są za odwracalne wiązanie wielu leków. W badaniach naukowych nie stwierdzono jednak żadnych różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami w ich stężeniu we krwi. Z tego względu dla leków wiążących się głównie z albuminami brak jest znaczących różnic w dystrybucji [1, 5, 13]. Wykazano jednak, że doustne środki

antykonceptyjne powodują spadek stężenia albumin o 3-12% [15]. Poziom AAG jest natomiast obniżany przez endogenne estrogeny. Konsekwencją działania tego hormonu płciowego jest więc zmniejszenie poziomu  $\alpha_1$ -kwasnej glikoproteiny u kobiet w porównaniu z mężczyznami [1, 13]. Z tego względu wiązanie z AAG wielu leków o właściwościach zasadowych [15] może zależeć od płci. Poziom tego białka może również wahać się w zależności od stanu organizmu (istnienia przewlekłego stanu zapalnego, otyłości, poziomu wolnych kwasów tłuszczowych) [4]. Osoczowe stężenie lipoprotein i kilku specyficznych białek transportujących (np. globuliny wiążącej kortykosterydy lub globuliny wiążącej hormony płciowe) wydaje się być zależne od płci i może wpływać na wiązanie określonych leków. Za wystąpienie efektu terapeutycznego odpowiedzialna jednak jest niezwiązana frakcja leku, a stopień wiązania z białkami ma znaczenie jedynie dla środków o niskim indeksie terapeutycznym. Dlatego też według wielu naukowców różnice w dystrybucji odnoszą się głównie do różnic w masie ciała i związanych z tym różnych proporcji w tkance tłuszczowej u kobiet i mężczyzn [1, 2, 13, 14], chociaż i w tym przypadku nie są oni zgodni [5].

### 2.3 Metabolizm

Podstawowym celem metabolizmu leków w ciele człowieka jest sprawienie, by były one bardziej rozpuszczalne w wodzie, a w związku z tym, by możliwe było ich wydalanie z moczem lub żółcią.

Procesy biotransformacji leków podzielone są na dwie główne grupy: reakcje fazy pierwszej (oksydacja, redukcja i hydroliza), przeprowadzane głównie przez wątrobowe enzymy cytochromu P450, i ograniczone szybkościowo przez przemianę fazy pierwszej, reakcje fazy drugiej (sprzęganie macierzystej cząsteczki leku lub produktu reakcji fazy pierwszej z endogennymi polarnymi substancjami, tj. kwasem glukuronowym, kwasem siarkowym, glicyną lub kwasem octowym) [1].

Głównym systemem enzymów zaangażowanym w metabolizm leków są izoenzymy cytochromu P450. Progesteron, w przeciwieństwie do estrogenów, zwiększa ich aktywność w badaniach *in vitro*, przy czym efekt ten nie zawsze ujawnia się *in vivo* [1, 2, 5].

Nadrodzina P450 (CYP) składa się z ponad 50 zawierających hem białek, które katalizują oksydacyjny metabolizm wielu strukturalnie odmiennych leków i środków chemicznych. Rodzina CYP3A, a szczególnie podrodzina CYP3A4, odpowiedzialna jest za metabolizm ponad 50% leków i stanowi ok. 60% enzymów wątrobowych oraz 70% enzymów jelitowych. Sugeruje się, że u kobiet jej aktywność jest około 1,4 razy większa niż u mężczyzn, co może mieć związek z poziomem hormonów płciowych. Estrogeny i progesteron są kompetycyjnymi inhibitorami CYP3A4, chociaż, jak już wspomniano, w badaniach *in vitro* wykazano, że progesteron zwiększa także jego aktywność. Co więcej, hormony płciowe mogą wpływać na ekspresję genów, a przez to regulować aktywność enzymatyczną *in vivo* [1, 2, 5]. Hormony obecne natomiast w doustnych środkach antykoncepcyjnych mogą inaktywować ten izoenzym [5]. Dane dotyczące CYP3A są jednak sprzeczne, ponieważ nowsze publikacje donoszą o braku różnic płci w jego aktywności [13], a także o braku jakiegokolwiek wpływu hormonów płciowych [8]. Badania genetyczne dowiodły, że aktywność CYP3A jest sumą aktywności przynajmniej czterech izoenzymów: w/w CYP3A4, CYP3A7, CYP3A3 i CYP3A5 [12]. Dane dotyczące tego ostatniego mówią o tym, że istnieje grupa osób, u których jest on nieaktywny. W przypadku jednak połączenia zdolności metabolizującej CYP3A4 i CYP3A5 może dojść do zmniejszenia lub niewystąpienia efektu terapeutycznego (np. benzodiazepiny) [12].

W stosunku do innych izoenzymów cytochromu P450 brak jest przekonujących dowodów sugerujących wpływ płci (hormonów płciowych) na ich aktywność (np. CYP2C9). W przypadku CYP2D6, który metabolizuje 25-30% wszystkich stosowanych w praktyce klinicznej leków [12], istniejące dane są sprzeczne i dowodzą o braku wpływu płci na jego aktywność [1, 8], nieznacznie wyższej aktywności u kobiet [2, 13] lub u mężczyzn [11]. Określenie dokładnego genotypu tego izoenzymu pozwoliło jednak na zidentyfikowanie osób o „małym” lub „dużym” potencjale metabolizującym. Oznacza to, że osoby należące do grupy o „małym” potencjale metabolizującym (7-10% mieszkańców rasy kaukaskiej białej [3]) mogą doświadczać silniejszych efektów ubocznych i wynikającej stąd obniżonej skuteczności leku. U pacjentów należących do drugiej grupy

podane w normalnych dawkach środki lecznicze (np. leki przeciwdepresyjne) mogą nie wykazywać efektu terapeutycznego [12].

Istnieją też dane, które opisują ewentualny wpływ płci na aktywność innych izoenzymów. Naukowcy postulują, że zdolność metabolizująca CYP2C19 może być większa u mężczyzn [1], chociaż inne wyniki badań wskazują na brak wpływu płci na jego aktywność [8, 13]. Sugeruje się również, że, podobnie jak w przypadku CYP2D6, istnieją dwie grupy osób o różnej zdolności do metabolizowania leków [12]. Inne dane, dotyczące kolejnych izoenzymów, sugerują, że kobiety mogą wykazywać niższą aktywność CYP2E1 [13] oraz CYP1A2 [1, 5, 13], co w przypadku tego ostatniego nie ma jednak związku z wahaniami poziomu hormonów płciowych [8].

Reakcje fazy drugiej polegają na sprzęganiu macierzystej cząsteczki leku lub produktu reakcji pierwszej fazy biotransformacji ze związkami endogennymi. Łączenie z kwasem glukuronowym należy do najczęstszych reakcji zachodzących w tej fazie, a poprzedza ją utworzenie związku aktywnego (kwasu UDP-glukuronowego). Sugeruje się, że aktywność transferazy UDP-glukuronianowej jest wyższa u mężczyzn, co może powodować, że proces glukuronizacji jest u nich szybszy, chociaż dane na ten temat są sprzeczne [1, 5, 8]. Zwiększona aktywność tego enzymu może wynikać jednak z istnienia jego różnych izoenzymów, których do tej pory odkryto 10 [13]. Udowodniono również, że doustne środki antykoncepcyjne zwiększają jego poziom [5].

Innym związkiem endogennym, który łączy się z kwasami aromatycznymi, jest glicyna. Wykazano, że jej aktywność może być niższa u kobiet, a więc wydalanie łączących się z nią leków może być u nich mniejsze [1]. Reakcje sprzęgania mogą polegać również na łączeniu z kwasem siarkowym, przy czym stwierdzono relatywnie większą aktywność niektórych izoenzymów sulfotransferazy u mężczyzn [13], enzymu, który katalizuje tworzenie aktywnej formy tego kwasu.

Niektórzy badacze uważają, że za istniejące różnice płci w metabolizmie leków odpowiada białko transportujące p-glikoproteina. Kontroluje ono dostęp do enzymów wątrobowych i jelitowych. Wątrobową ekspresja tego białka wydaje się być funkcjonalnie powiązana z CYP3A i jest wyższa u mężczyzn w porównaniu z kobietami

[1, 13]. Co więcej, jego działanie powiązane jest z wahaniami progesteronu i estrogenów w czasie cyklu menstruacyjnego. Stwierdzono wysokie stężenie tego białka w połowie fazy lutealnej, a niskie w czasie fazy folikularnej [9].

## 2.4 Wydalanie

Wydalanie nerkowe jest główną drogą usuwania leków z organizmu, głównie ich hydrofilowych metabolitów. Proces ten może być kombinacją filtracji kłębuszkowej, wydzielania kanalikowego i reabsorpcji. Może też podlegać zmianom wynikającym z szybkości przepływu krwi przez nerki, pH moczu i jego objętości, a także stopnia związania leku z białkami. Wykazano, że szybkość filtracji kłębuszkowej u kobiet jest nieco niższa niż u mężczyzn (o ok. 10%), co jednak nie ma związku z poziomem hormonów płciowych [8], lecz z masą ciała [1, 2, 13]. Może to powodować, że leki eliminowane przez nerki będą wykazywały u kobiet wyższe stężenie we krwi [14]. Brak jest natomiast danych dotyczących wpływu płci na sekrecję lub reabsorpcję [5]. Uczeni zajmujący się wpływem cyklu menstruacyjnego na zmiany w funkcji nerek wykazali znacząco wyższe osoczowe stężenia wazopresyny i aldosteronu oraz wyższą aktywność reniny w fazie lutealnej w stosunku do fazy folikularnej. Udowodnili ponadto, że wydalanie sodu z moczem w czasie owulacji ulega obniżeniu. Nieznany jest jeszcze ewentualny wpływ tych odkryć na farmakokinetykę leków [8].

## 3 ZASTOSOWANE METODY STATYSTYCZNE

Przeprowadzenie badań biodostępności prowadzi do uzyskania dużej liczby wyników analitycznych, które są zwykle trudne do zinterpretowania. Konieczne jest więc zastosowanie właściwych metod statystycznych, które pozwoliłyby na lepszą ich ocenę.

Do statystycznej oceny uzyskanych wyników badań przeprowadzonych w różnych ośrodkach naukowych na świecie najczęściej stosuje się parametryczne lub nieparametryczne metody weryfikacji przyjętych hipotez. Podstawą oceny parametrycznej uzyskanych wyników jest test t-Studenta. Podstawowymi kryteriami wyboru testu t-Studenta są:

- 1 przestrzeganie zasad randomizacji (losowego doboru próby),
- 2 zastosowanie odpowiedniego typu testu (dla zmiennych zależnych lub niezależnych),
- 3 założenie, że rozkład zmiennej jest normalny (normalność danego rozkładu bada się testem W Shapiro-Wilka i testem Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lilieforsa),
- 4 założenie, że wariancje w badanych grupach są jednorodne (do sprawdzenia jednorodności wariancji służy test F, test Levene'a i Browna-Forsythe'a).

Procedura statystyczna umożliwiająca zastosowanie testu t-Studenta opiera się w pierwszej kolejności na zbadaniu normalności rozkładu zmiennej przy pomocy testów wymienionych w punkcie 3 (powyżej). Przyjmuje się, że rozkład zmiennej jest normalny, gdy na przyjętym poziomie istotności ( $p=0,05$ ) nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej o normalności rozkładu (uzyskana wartość statystyki W lub D jest nieistotna, czyli  $p$  wynosi powyżej  $0,05$ ). W przypadku niestwierdzenia normalności rozkładu badanej zmiennej do dalszej analizy należy zastosować metody nieparametryczne.

Kolejnym etapem analizy parametrycznej jest natomiast stwierdzenie jednorodności wariancji w obu badanych grupach przy pomocy testów: F, Levene'a i Browna-Forsythe'a. Podobnie jak w przypadku badania rozkładu zmiennej, brak istotności uzyskanej wartości statystyki F świadczy o jednorodności wariancji. Jeśli stwierdzona zostanie normalność rozkładu zmiennej i jednorodność wariancji, bez przeszkód można zastosować test t-Studenta. W przypadku jednak, gdy wartości statystyki F nie wykażą jednorodności wariancji, to należy zastosować test t-Studenta z oddzielną oceną wariancji (test Cochran-Coxa).

Inną, poza testem t-Studenta, często stosowaną parametryczną metodą oceny uzyskanych wyników jest jednoczynnikowa analiza wariancji (ANOVA). Jej podstawowymi założeniami są, podobnie jak w przypadku testu t-Studenta, normalność rozkładu badanej zmiennej, jednorodność wariancji oraz mierzalność badanej zmiennej. W przypadku wykazania braku istotności statystyk przyjmuje się hipotezę zerową, czyli brak różnic płci. Jeśli natomiast  $p$  przyjmuje wartość poniżej przyjętego poziomu istotności (czyli poniżej  $0,05$ ), sytuacja taka wymaga dalszej analizy. Konieczne jest wtedy

dokładniejsze przebadanie różnic między średnimi z poszczególnych grup, którego dokonuje się najczęściej w oparciu o test Newmana-Keulsa lub test Tukeya.

W przypadku niestwierdzenia normalności rozkładu zmiennej stosuje się testy nieparametryczne (Kołmogorowa-Smirnowa, U-Manna-Whitneya, Walda-Wolfowitza oraz test Kruskala-Wallis i mediana).

Nowatorskim podejściem do badania zależności płci-farmakokinetyka jest zastosowanie wielowymiarowych narzędzi statystycznych, takich jak analiza skupień i analiza składowych głównych. Metody te służą do oceny dużej liczby danych, pomiędzy którymi istniejące zależności nie są znane.

Analiza skupień wykorzystywana jest do podziału zbioru określonych elementów na podzbiory, których elementy składowe charakteryzują się zbliżonymi cechami.

Analiza głównych składowych pozwala na redukcję zmiennych oraz wykrycie struktury zmiennych i obiektów badań. W ten sposób tabela uzyskanych wyników doświadczalnych (stężenia leku w czasie) traktowana jest jako macierz, która następnie ulega przekształceniu w tzw. macierz korelacji, na podstawie której można zmniejszyć liczbę zmiennych, wyznaczając składowe główne wygodniejsze do dalszej interpretacji. Każda składowa główna wyjaśnia pewną liczbę zmienności zmiennych pierwotnych (z tabeli wyników) i reprezentowana jest przez wartość własną. Na wykresie liniowym przedstawiane są wartości własne w funkcji kolejnego numeru czynnika. Poszukiwane jest wtedy miejsce załamania krzywej, od którego na prawo występuje łagodny spadek wartości własnych (osypisko).

#### 4 CELE PRACY:

- 1 Wykazanie za pomocą różnych narzędzi statystycznych, które z badanych substancji leczniczych wykazują interakcje płci – farmakokinetyka.
- 2 Uzasadnienie wyboru danych wyjściowych do przeprowadzenia analizy statystycznej zależności płci – farmakokinetyka.
- 3 Zaproponowanie doboru testu istotności różnic do badania interakcji płci – farmakokinetyka.

- 4 Wskazanie, na którym etapie farmakokinetyki (absorpcja, dystrybucja, metabolizm, eliminacja) istnieją ewentualne różnice płci z zastosowaniem analizy parametrycznej i nieparametrycznej.
- 5 Pokazanie struktury przypadków i zmiennych z zastosowaniem technik wielowymiarowych: analizy skupień CA i analizy głównych składowych (PCA).
- 6 Sprawdzenie, czy wiek i indeks masy ciała BMI mają wpływ na przestrzenne rozmieszczenie wartości czynnikowych uzyskanych metodą głównych składowych dla wszystkich podmiotów badania.
- 7 Poszukiwanie ewentualnej zależności pomiędzy przestrzennym rozmieszczeniem wartości czynnikowych przypisanych kobietom a fazą cyklu menstruacyjnego z zastosowaniem metody głównych składowych.
- 8 Próba wyjaśnienia zaobserwowanych różnic we wpływie płci na farmakokinetykę badanych leków.

## 5 ANALIZA STATYSTYCZNA

W pracy zastosowano dane doświadczalne uzyskane w wyniku badań biodostępności wybranych leków, przeprowadzonych w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku. Wstępna analiza powyższych danych zwróciła uwagę na znaczne różnice pomiędzy poszczególnymi ochotnikami biorącymi udział w badaniach po podaniu pojedynczej dawki leku.

Do obliczeń statystycznych jako dane wyjściowe posłużyły wartości stężeń substancji leczniczej w surowicy bądź osoczu krwi u zdrowych ochotników po podaniu doustnym jednorazowej dawki leku. Działanie to było zamierzone i celowe. Zastosowano wyniki otrzymane w badaniach biodostępności (stężenia leku w osoczu bądź surowicy krwi po jednorazowym podaniu dawki) jako oryginalne i surowe dane, bez ich przetwarzania. Parametry farmakokinetyczne są tylko pochodną całego profilu stężeń substancji leczniczej we krwi, zostały wyliczone, a tym samym część pierwotnej informacji zawarta w danych surowych mogłaby być bezpowrotnie utracona. Stąd też subtelne różnice pomiędzy podmiotami badań mogą zostać niezauważone. Jedynie wzięcie pod uwagę całego

profilu stężeń umożliwi wykazanie ewentualnych różnic płci w konkretnych godzinach od momentu podania leku i ustalenia, na jaki etap farmakokinetyki (absorpcja, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) ta różnica ma wpływ.

Obliczeń dokonano przy użyciu programu komputerowego *STATISTICA* na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ .

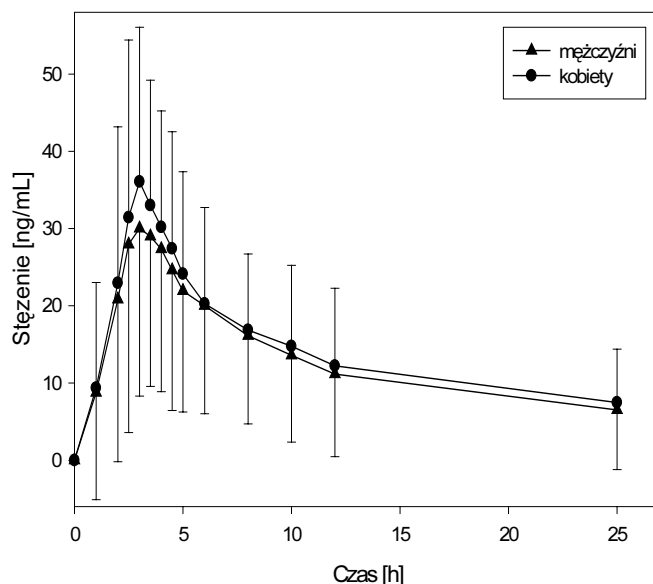
## 6 PRZEBIEG ANALIZY STATYSTYCZNEJ NA PRZYKŁADZIE IMIPRAMINY

Badaniu poddano 20 zdrowych ochotników (10 kobiet i 10 mężczyzn), którym podano doustnie po 25 mg imipraminy w postaci preparatu TOFRANIL – drażetki. Dane o dniu i długości cyklu menstruacyjnego zebrano na podstawie wywiadu od kobiet uczestniczących w eksperymencie. Na podstawie tych danych ustalono fazę cyklu.

Dla 28-dniowego cyklu:

- faza I: 1-5 dnia cyklu łącznie,
- faza II: 6-14 dnia cyklu łącznie,
- faza III: 15-28 dnia cyklu łącznie.

W przypadku cyklu krótszego bądź dłuższego niż 28 dni zmianie ulega tylko faza II (odpowiednio skróceniu lub wydłużeniu).



Rys. 1. Uśredniony wykres zależności stężenia imipraminy w osoczu od czasu dla kobiet i mężczyzn po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25 mg.

### 6.1 Metody parametryczne

Tabela 1. Badanie normalności rozkładu zmiennej przy pomocy testu W Shapiro-Wilka na podstawie wyników badań uzyskanych po podaniu preparatu TOFRANIL 25 mg.

	KOBIEТЫ		MEŹCZYŹNI	
	W	p	W	p
C <sub>1.0</sub>	0.652255	0.000234	0.758429	0.004520
C <sub>2.0</sub>	0.752809	0.003861	0.897447	<b>0.205355</b>
C <sub>2.5</sub>	0.816260	0.022834	0.792303	0.011688
C <sub>3.0</sub>	0.889597	<b>0.167814</b>	0.917259	<b>0.334660</b>
C <sub>3.5</sub>	0.856134	<b>0.068691</b>	0.867854	<b>0.094362</b>
C <sub>4.0</sub>	0.848349	<b>0.055518</b>	0.901900	<b>0.229849</b>
C <sub>4.5</sub>	0.797595	0.013555	0.706283	0.001050
C <sub>5.0</sub>	0.762057	0.005005	0.755962	0.004218
C <sub>6.0</sub>	0.776073	0.007415	0.768171	0.005941
C <sub>8.0</sub>	0.839196	0.043157	0.770807	0.006397
C <sub>10</sub>	0.801610	0.015167	0.845329	<b>0.051099</b>
C <sub>12</sub>	0.713928	0.001300	0.908551	<b>0.271183</b>
C <sub>25</sub>	0.701871	0.000928	0.854567	<b>0.065816</b>

Tabela 2. Badanie normalności rozkładu zmiennej przy pomocy testu D Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa na podstawie wyników badań uzyskanych po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25 mg.

	KOBIEТЫ		MEŹCZYŹNI	
	MAKS D	p	MAKS D	p
C <sub>1.0</sub>	0.311879	p < 0.01	0.270066	p < 0.05
C <sub>2.0</sub>	0.302761	p < 0.01	0.187365	p > 0.20
C <sub>2.5</sub>	0.221304	p < 0.20	0.296265	p < 0.01
C <sub>3.0</sub>	0.256496	p < 0.10	0.162469	p > 0.20
C <sub>3.5</sub>	0.211804	p > 0.20	0.255437	p < 0.10
C <sub>4.0</sub>	0.283675	p < 0.05	0.202736	p > 0.20
C <sub>4.5</sub>	0.288912	p < 0.05	0.362501	p < 0.01
C <sub>5.0</sub>	0.279505	p < 0.05	0.331422	p < 0.01
C <sub>6.0</sub>	0.295519	p < 0.01	0.273104	p < 0.05
C <sub>8.0</sub>	0.258000	p < 0.05	0.277789	p < 0.05
C <sub>10.0</sub>	0.281656	p < 0.05	0.233981	p < 0.15
C <sub>12.0</sub>	0.370095	p < 0.01	0.186591	p > 0.20
C <sub>25.0</sub>	0.395461	p < 0.01	0.210744	p > 0.20

Tabela 3. Badanie jednorodności wariancji przy pomocy testów: F, Levene'a i Browna-Forsythe'a na podstawie wyników badań uzyskanych po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25mg.

	Śr. K	Śr. M	Odch. stand. K	Odch. stand. M	Prop.F warianc.	P warianc.
C <sub>3.0</sub>	36.06	17.68	20.00401	10.57216	3.580192	0.071135
C <sub>3.5</sub>	33.00	18.70	16.19575	11.61388	1.944676	0.336103

Tabela 3. cd.

	Levene F(1,df)	p Levene	Brn-Fors F(1,df)	p Brn-Fors
C <sub>3.0</sub>	4.635433	<b>0.045128</b>	1.585591	0.224042
C <sub>3.5</sub>	1.124908	0.302889	0.572852	0.458921

Tabela 4. Zastosowanie testu t-Studenta dla zmiennej c<sub>3.5</sub>.

	Śr. K	Śr. M	t	p
C <sub>3.5</sub>	33.00	18.70	2.269028	<b>0.035798</b>

Tabela 5. Zastosowanie testu t-Studenta z oddzielną oceną wariancji dla zmiennej c<sub>3.0</sub>.

	Śr. K	Śr. M	t oddz est.war.	p 2-stronn
C <sub>3.0</sub>	36.06	17.68	2.568856	<b>0.022623</b>

Tabela 6. Zastosowanie jednoczynnikowej analizy wariancji dla zmiennej c<sub>3.5</sub>.

	S. kw. pom. grup.	S. kw. reszt.	Ś. kw. reszt.	F	p
C <sub>3.5</sub>	1022.45	357.66	198.59	5.14849	<b>0.035798</b>

Tabela 6. cd. jednoczynnikowej analizy wariancji dla zmiennej c<sub>3.5</sub> (testy Newmana-Keulsa i Tukeya).

	Test Newmana-Keulsa		Test Tukeya	
	{1}M=33.00	{2}M=18.70	{1}M=33,00	{2}M=18,70
K{1}		<b>0.035929</b>		<b>0.035929</b>
M{2}	<b>0.035929</b>		<b>0.035929</b>	

### 6.2 Metody nieparametryczne

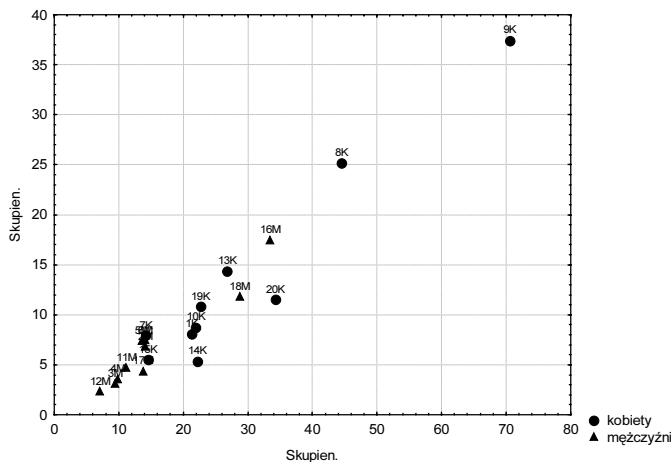
Tabela 7. Zastosowanie testu Kołmogorowa-Smirnowa dla zmiennych, u których nie stwierdzono normalności rozkładu zmiennej po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25 mg.

	Maks. uj. różnica	Maks. dod. różnica	Poziom p	Śr. K	Śr. M
C <sub>1.0</sub>	0.00	0.40	p > 0.10	9.36	3.12
C <sub>2.0</sub>	0.00	0.60	p < 0.10	22.94	8.62
C <sub>2.5</sub>	0.00	0.60	p < 0.10	31.44	14.30
C <sub>4.0</sub>	0.00	0.50	p > 0.10	30.18	20.42
C <sub>4.5</sub>	0.00	0.80	<b>p&lt;0.005</b>	27.40	15.10
C <sub>5.0</sub>	0.00	0.70	<b>p&lt;0.025</b>	24.12	13.82
C <sub>6.0</sub>	0.00	0.50	p > 0.10	20.26	12.16
C <sub>8.0</sub>	0.00	0.50	p > 0.10	16.84	10.00
C <sub>10.0</sub>	0.00	0.50	p > 0.10	14.76	8.00
C <sub>12.0</sub>	0.00	0.50	p > 0.10	12.22	5.94
C <sub>25.0</sub>	0.00	0.60	p < 0.10	7.47	2.36

Tabela 8. Zastosowanie testu U Manna-Whitneya dla zmiennych, u których nie stwierdzono normalności rozkładu zmiennej po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25 mg.

	Suma rang K	Suma rang M	U	Poziom p
C <sub>1.0</sub>	124.00	86.00	31.00	0.150937
C <sub>2.0</sub>	136.50	73.50	18.50	<b>0.017263</b>
C <sub>2.5</sub>	138.50	71.50	16.50	<b>0.011334</b>
C <sub>4.0</sub>	129.00	81.00	26.00	0.069652
C <sub>4.5</sub>	140.00	70.00	15.00	<b>0.008155</b>
C <sub>5.0</sub>	139.00	71.00	16.00	<b>0.010170</b>
C <sub>6.0</sub>	132.50	77.50	22.50	<b>0.037643</b>
C <sub>8.0</sub>	132.50	77.50	22.50	<b>0.037643</b>
C <sub>10.0</sub>	131.50	78.50	23.50	<b>0.045163</b>
C <sub>12.0</sub>	129.50	80.50	25.50	0.064031
C <sub>25.0</sub>	138.00	72.00	17.00	<b>0.012616</b>

### 6.3 Analiza skupień



Rys. 2. Dwuwymiarowy wykres skupień przypadków (ochotników) uzyskany metodą k średnich na podstawie danych surowych tabeli zależności stężenia imipraminy w osoczu od czasu po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25 mg.

Tabela 9. Zastosowanie testu serii Walda-Wolfowitza dla zmiennych, u których nie stwierdzono normalności rozkładu zmiennej po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25 mg.

	Śr. K	Śr. M	Z popraw	Poziom p
C <sub>1.0</sub>	9.36	3.12	0.229734	0.818300
C <sub>2.0</sub>	22.94	8.62	1.148671	0.250700
C <sub>2.5</sub>	31.44	14.30	1.148671	0.250700
C <sub>4.0</sub>	30.18	20.42	0.229734	0.818300
C <sub>4.5</sub>	27.40	15.10	2.067607	<b>0.038685</b>
C <sub>5.0</sub>	24.12	13.82	1.148671	0.250700
C <sub>6.0</sub>	20.26	12.16	0.229734	0.818300
C <sub>8.0</sub>	16.84	10.00	0.229734	0.818300
C <sub>10</sub>	14.76	8.00	1.148671	0.250700
C <sub>12</sub>	12.22	5.94	0.229734	0.818300
C <sub>25</sub>	7.47	2.36	1.148671	0.250700

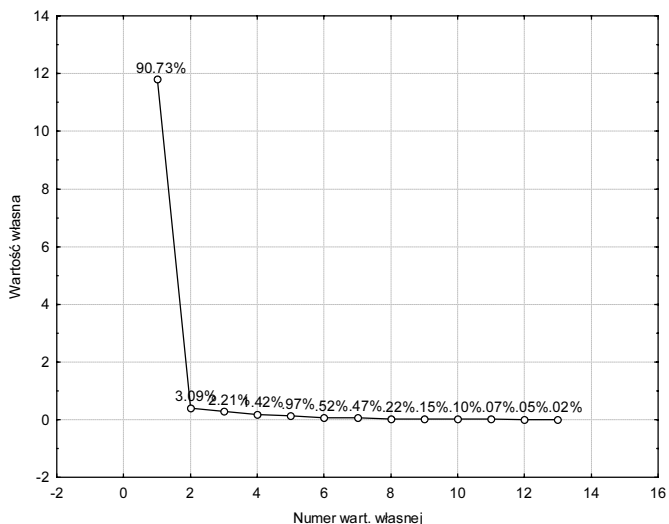
### 6.4 Analiza składowych głównych

Tabela 11. Wartości własne składowych głównych i procent opisywanej przez nie rzeczywistości uzyskane na podstawie danych surowych tabeli zależności stężenia imipraminy w osoczu od czasu po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25 mg.

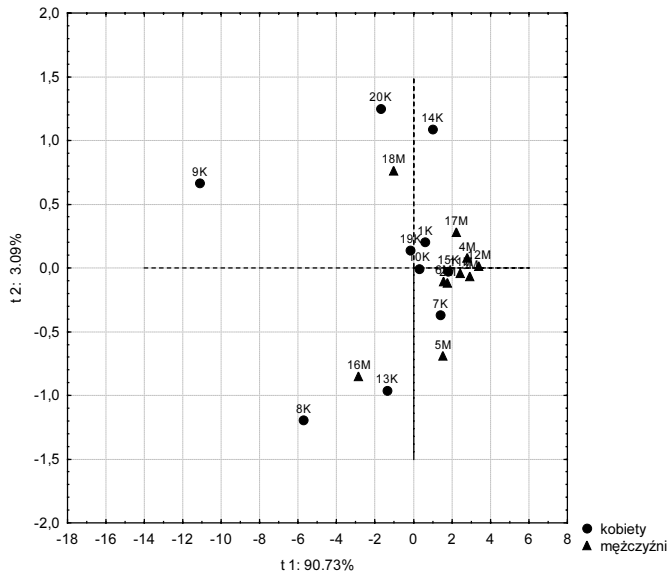
	Wartość własna	% ogółu warian.	Skumul. w. własna	Skumul. procent
1	11.79434	90.72571	11.79434	90.72571
2	0.40155	3.08883	12.19589	93.81455
3	0.28770	2.21307	12.48359	96.02762

Tabela 10. Zastosowanie testów Kruskala-Wallisa i mediany dla zmiennych, u których nie stwierdzono normalności rozkładu zmiennej po podaniu preparatu TOFRANIL 25 mg.

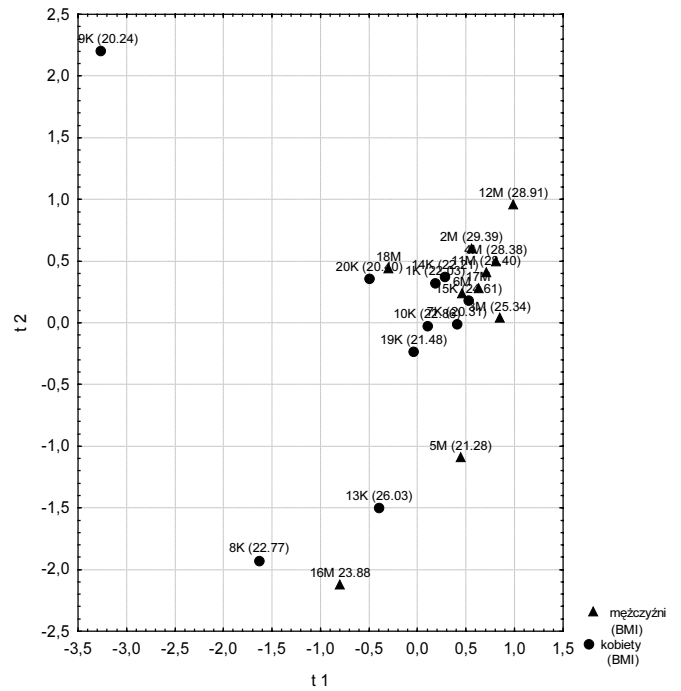
	Test Kruskala-Wallisa		Test mediany		
	H	p	Chi-kwadr.	df	p
C <sub>1.0</sub>	2.099	0.1474	3.20	1	0.0736
C <sub>2.0</sub>	5.678	<b>0.0172</b>	7.20	1	<b>0.0073</b>
C <sub>2.5</sub>	6.422	<b>0.0113</b>	3.20	1	0.0736
C <sub>4.0</sub>	3.291	0.0697	3.20	1	0.0736
C <sub>4.5</sub>	7.000	<b>0.0082</b>	7.20	1	<b>0.0073</b>
C <sub>5.0</sub>	6.610	<b>0.0101</b>	7.20	1	<b>0.0073</b>
C <sub>6.0</sub>	4.327	<b>0.0375</b>	3.20	1	0.0736
C <sub>8.0</sub>	4.327	<b>0.0375</b>	5.05	1	<b>0.0246</b>
C <sub>10.0</sub>	4.021	<b>0.0449</b>	3.20	1	0.0736
C <sub>12.0</sub>	3.442	0.0635	0.80	1	0.3711
C <sub>25.0</sub>	6.298	<b>0.0121</b>	3.20	1	0.0736



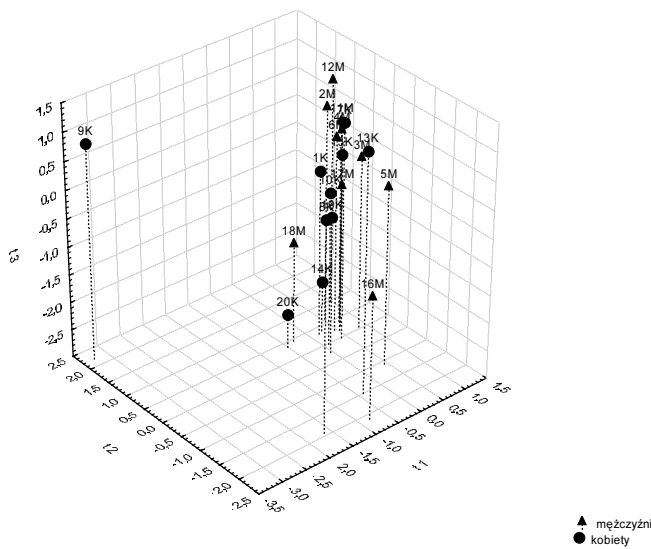
Rys. 3. Wartości własne składowych głównych uzyskane na podstawie danych surowych tabeli zależności stężenia imipraminy w osoczu od czasu po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25 mg; kryterium ospiska.



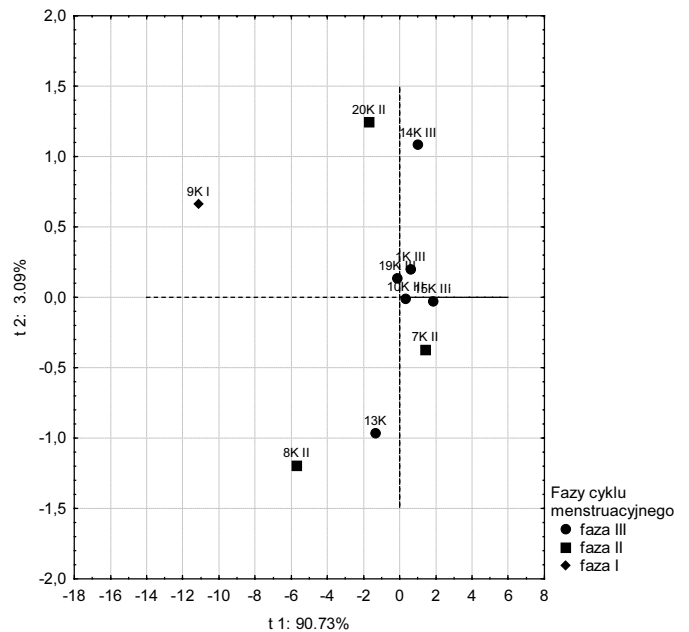
Rys. 4. Dwuwymiarowy wykres rozrzutu przypadków (ochotników) uzyskany na podstawie danych surowych tabeli zależności stężenia imipraminy w osoczu od czasu po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25 mg.



Rys. 6. Dwuwymiarowy wykres rozrzutu przypadków (ochotników – kobiet) uzyskany na podstawie danych surowych tabeli zależności stężenia imipraminy w osoczu od czasu po podaniu preparatu TOFRANIL 25 mg poszerzony o informacje indeksu masy ciała.



Rys. 5. Trójwymiarowy wykres rozrzutu przypadków (ochotników) uzyskany na podstawie danych surowych tabeli zależności stężenia imipraminy w osoczu od czasu po podaniu preparatu TOFRANIL – drażetki 25 mg.



Rys. 7. Dwuwymiarowy wykres rozrzutu przypadków (ochotników – kobiet) uzyskany na podstawie danych surowych tabeli zależności stężenia imipraminy w osoczu od czasu po podaniu preparatu TOFRANIL 25 mg poszerzony o fazę cyklu menstruacyjnego.

## 7 OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Zastosowanie parametrycznych i nieparametrycznych metod statystycznych oraz analizy skupień i składowych głównych do oceny wyników

uzyskanych w badaniu po jednorazowym podaniu 25 mg imipraminy (preparat Tofranil – drażetki) pozwoliło na stwierdzenie istnienia silnych zależności między stężeniem substancji leczniczej w osoczu a płcią ochotników biorących udział w badaniu.

W toku analizy parametrycznej zbadano normalność rozkładu zmiennych, co w przypadku preparatu Tofranil stwierdzono dla stężeń  $c_{3,0}$  i  $c_{3,5}$  (tabele 1 i 2). Kolejnym etapem analizy było sprawdzenie jednorodności wariancji u obu badanych grup (kobiety i mężczyźni). Jednorodność taką wykazano tylko dla zmiennej  $c_{3,5}$  (tabela 3). Spełnienie powyższych warunków pozwoliło na zastosowanie dla w/w parametrów testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych i jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA). W przypadku preparatu Tofranil wartość p testu t-Studenta (tabela 4) okazała się istotna ( $p < 0.05$ ). Pozwoliło to na stwierdzenie istnienia różnic pomiędzy płciami w wartości zmiennej  $c_{3,5}$  z wyższą wartością średnią u kobiet. Wynik ten został potwierdzony również wartościami uzyskanymi przy pomocy jednoczynnikowej analizy wariancji (tabela 6). W przypadku zmiennej  $c_{3,0}$ , gdzie nie stwierdzono jednorodności wariancji (tabela 3), należało zastosować test t-Studenta dla zmiennych niezależnych z oddzielną oceną wariancji. Wartość tego testu również okazała się istotna (tabela 5), co pozwoliło na stwierdzenie istnienia różnic pomiędzy płciami w wartości tej zmiennej, z wyższą wartością średnią u kobiet.

Analiza nieparametryczna przeprowadzona została dla zmiennych, u których nie zaobserwowano normalności rozkładu. W przypadku preparatu Tofranil ta metoda statystycznej oceny uzyskanych wyników została zastosowana dla zmiennych  $c_{1,0}$ ,  $c_{2,0}$ ,  $c_{2,5}$ ,  $c_{4,0}$ ,  $c_{4,5}$ ,  $c_{5,0}$ ,  $c_{6,0}$ ,  $c_{8,0}$ ,  $c_{10,0}$ ,  $c_{12,0}$ ,  $c_{25,0}$ . Istotność (wartość  $p < 0.05$ ) potwierdzającą istnienie różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami uzyskano dla następujących zmiennych:  $c_{2,0}$ ,  $c_{2,5}$ ,  $c_{4,5}$ ,  $c_{5,0}$ ,  $c_{6,0}$ ,  $c_{8,0}$ ,  $c_{10,0}$ ,  $c_{25,0}$ , z wyższymi wartościami średnimi i wyższymi sumami rang dla kobiet (tabele 7-10).

Zastosowanie analizy skupień (CA) metodą k-średnich (rys. 2) pozwoliło na wyodrębnienie trzech skupisk:

- 1 kobiety: 9K, 8K,
- 2 13K, 20K, 19K, 10K, 1K, 14K i mężczyźni 16M, 18M,
- 3 pozostali mężczyźni oraz kobiety: 15K i 7K.

Należy zaznaczyć, że na rys. 2 punkty symbolizujące kobiety (9K i 8K - prawy górny róg wykresu) wyraźnie odbiegają od pozostałych punktów na wykresie.

Zastosowanie analizy składowych głównych (PCA) pozwoliło na wyodrębnienie czynników, które opisywałyby jak największy procent zmienności (badanych wyników), a także na zidentyfikowanie osób, u których stężenie imipraminy w osoczu w zależności od czasu najbardziej odbiegało od wartości uzyskanych u innych osób biorących udział w badaniu. W przypadku preparatu Tofranil stwierdzono, że już dwie pierwsze wyodrębnione składowe główne opisują 93,81% zmienności układu (tabela 11 i rys. 3). Na tej podstawie sporządzono dwuwymiarowy wykres rozmieszczenia wartości czynnikowych (rys. 4). Stwierdzono, że wartości przypisane mężczyznom znajdują się w silnym skupieniu, przy czym możliwe jest wyodrębnienie trzech punktów, które odbiegają od pozostałych, tj. 5M, 16M i 18M. Fakt ten ujawnia się również na wykresie trójwymiarowym (rys. 5). Większy rozrzut wartości czynnikowych dla ww. ochotników nie wydaje się jednak mieć związku z ich wiekiem, wagą ciała ani z wielkością indeksu masy ciała (rys. 6). Stwierdzono również, iż wartości przypisane kobietom znajdują się w nieco większym rozproszeniu, ze szczególnie wyraźnym oddaleniem punktów 8K, 9K, 13K, 14K i 20K na wykresach dwuwymiarowych (rys. 4, 6, 7) i trójwymiarowym (rys. 5). Podobnie, jak w przypadku mężczyzn, fakt ten nie wydaje się mieć związku z wiekiem kobiet biorących udział w badaniu ani z wielkością indeksu masy ciała (rys. 6). Wątpliwy jest również wpływ fazy cyklu menstruacyjnego, a w związku z tym poziomu hormonów płciowych, na rozkład wartości czynnikowych dla kobiet, ponieważ nie istnieje wyraźny związek pomiędzy fazą cyklu menstruacyjnego a położeniem punktów na wykresie (rys. 7).

W przypadku preparatu Tofranil zastosowanie różnych metod statystycznej oceny uzyskanych wyników (tradycyjna: parametryczna i nieparametryczna; analizy skupień i analizy składowych głównych) umożliwiło zaobserwowanie zróżnicowania osobniczego. Wykazano istotność, a więc istnienie różnic płci dla wszystkich branych pod uwagę danych, z wyjątkiem:  $c_{1,0}$ ,  $c_{4,0}$  i  $c_{12,0}$  (śr.  $t_{\max} = 3,08$ ).

Dla preparatu Tofranil zaobserwowane wyższe wartości stężenia imipraminy w osoczu u kobiet mogą wynikać ze zróżnicowania pomiędzy płciami:

- 1 szybkości procesu absorpcji imipraminy, która może być zwiększona i przedłużona u kobiet, ze względu na większą zasadowość soku żołądkowego [1, 2, 13, 14, 15] i wolniejszy pasaż żołądkowo-jelitowy [14],
- 2 szybkości metabolizmu pierwszego przejścia, która może być zmniejszona u kobiet oraz może ulec wysyceniu [6, 11],
- 3 wiązania imipraminy z białkami osocza, a szczególnie z  $\alpha_1$ -kwaśną glikoproteina, której poziom może być zmniejszony u kobiet [1, 5, 10, 13],
- 4 aktywności białka transportującego p-glikoproteiny, która jest zwiększona u mężczyzn [1, 13], i jego stężenia, powiązanego z poziomem hormonów płciowych [9],
- 5 szybkości przemian imipraminy w wątrobie:
  - CYP1A2 – niższa aktywność u kobiet, co nie jest związane z poziomem hormonów płciowych [1, 5, 8, 13],
  - CYP3A4 – brak różnic płci w szybkości przemian przeprowadzanych przez ten izoenzym [8, 13], chociaż istnieją dane o wyższej aktywności u kobiet [1, 2, 5],
  - CYP2D6 – aktywność wyższa u mężczyzn [11] albo brak różnic płci w szybkości przemian przeprowadzanych przez ten izoenzym [1, 8], chociaż istnieją doniesienia o wyższej aktywności u kobiet [2, 13],
  - CYP2C19 – aktywność wyższa u mężczyzn [1] lub brak różnic płci w szybkości przemian przeprowadzanych przez ten izoenzym [8, 13],
  - sprzężanie z kwasem glukuronowym – szybsze u mężczyzn, chociaż dane na ten temat są sprzeczne [1, 5, 8],
  - sprzężanie z kwasem siarkowym – zwiększone u mężczyzn [13].
- 6 szybkości filtracji kłębuszkowej w nerkach, która jest nieco niższa u kobiet [1, 2, 13].

Informacje uzyskane na temat imipraminy przy pomocy tradycyjnych metod statystycznych zostały potwierdzone wynikami analizy skupień i analizy składowych głównych. Punktami najbardziej odbiegającymi są te, przypisane kobietom, a w szczególności 8K, 13K, 9K, 14K i 20K (rys. 2 i 5). Nie wydaje się jednak, by wiek lub wielkość indeksu masy ciała

ochotników biorących udział w badaniu, zarówno kobiet, jak i mężczyzn, miały wpływ na rozmieszczenie na wykresach wartości czynnikowych (rys. 6-7). Nic nie wskazuje na możliwość wpływu fazy cyklu hormonalnego na położenie i wysokość punktów przypisanych kobietom (rys. 9). Faza cyklu menstruacyjnego została ustalona na podstawie wywiadu od kobiet podczas badania fizykalnego, wobec czego wpływ poziomu endogennych lub egzogennych hormonów płciowych na farmakokinetykę imipraminy nie może być wykluczony.

Podobny tok postępowania zastosowano do analizy pozostałych substancji leczniczych (karbamazepina, diklofenak potasu, hydrochlorotiazyd, piracetam, gemfibrozyl, baklofen, metoklopramid, 5-monoazotan izosorbidu, glibenklamid, ofloksacyna, cyprofloksacyna), co pozwoliło na wyciągnięcie kilku istotnych wniosków.

## 8 WNIOSKI

- ◆ Płeć jest jednym z istotnych czynników wpływających na farmakokinetykę leków, która może być odpowiedzialna za występowanie różnic w:
  - szybkości absorpcji substancji leczniczej,
  - dystrybucji zaabsorbowanego związku do miejsca, w którym dochodzi do wywołania efektu farmakologicznego,
  - aktywności i zdolności izoenzymów wątrobowych oraz jelitowych do metabolizowania substancji leczniczej,
  - szybkości wydalania związku wprowadzonego do organizmu.
- ◆ Zastosowanie danych charakteryzujących pełen profil farmakokinetyczny (stężenia substancji czynnej w czasie) umożliwia wykrycie subtelnych różnic w badaniu zależności płęć – farmakokinetyka.
- ◆ Właściwy dobór testów istotności różnic ze sprawdzeniem ich założeń pozwolił na uniknięcie błędów pierwszego i drugiego rodzaju i przyjęcie bądź odrzucenie hipotezy o istnieniu lub braku interakcji płęć – farmakokinetyka
- ◆ W wyniku zastosowania analizy parametrycznej i nieparametrycznej oraz technik wielowymiarowych (analizy skupień i analizy składowych głównych) wytypowano substancje lecznicze, które wykazują:

- 1 Silną zależność płęć – farmakokinetyka:
    - ofloksacyna,
    - cyprofloksacyna,
    - imipramina.
  - 2 Słabą zależność płęć – farmakokinetyka:
    - metoklopramid,
    - gemfibrozyl,
    - piracetam,
    - karbamazepina,
    - glibenklamid.
  - 3 Brak ww. zależności:
    - mononitrat izosorbitolu,
    - diklofenak potasu,
    - hydrochlorotiazyd,
    - baklofen.
- ◆ Zastosowanie technik wielowymiarowych: CA i PCA pozwoliło na zidentyfikowanie osób, które w największym stopniu przyczyniły się do wystąpienia różnic pomiędzy płciami w farmakokinetyce wybranych leków.
  - ◆ Stwierdzono brak wpływu indeksu masy ciała oraz wieku na rozmieszczenie wartości czynnikowych przypisanych obiektom badań i uzyskanych metodą PCA.
  - ◆ Nie stwierdzono jednoznacznej zależności pomiędzy przestrzennym rozmieszczeniem wartości czynnikowych kobiet a fazą cyklu menstruacyjnego. Ta kwestia wymaga dalszych badań.

- 8) Kashuba A.D.M., Nafziger A.N. (1998). Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 34, 203-218.
- 9) Kreeger K.Y. (2002). The inequality of drug metabolism. *The Scientist*, 16, 29.
- 10) Krinstensen Ch.B. (1983). Imipramine serum protein binding in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 34, 689-694.
- 11) Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H., Wilson M.F., Forrest A., Kazierad D. (1999). Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 66, 594-601.
- 12) Ma M.K., Woo M.H., Mcleod H.L. (2002). Genetic basis of drug metabolism. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 59, 2061-2069.
- 13) Meibohm B., Beierle I., Derendorf H. (2002). How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clinical Pharmacokinetics*, 41, 329-342.
- 14) Robinson G.E. (2002). Women and psychopharmacology. *Medscape Women's Health Journal*, 7, 264-266.
- 15) Wilson K. (1984). Sex-related differences in drug disposition in man. *Clinical Pharmacokinetics*, 34, 189-202.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Beirle I., Meibohm B., Derendorf H. (1999). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 37, 529-547.
- 2) Berg M.J.; Does sex matter? 62nd International Pharmaceutical Federation Congress; August 31 – September 5, 2002; Nice, France.
- 3) Cupp M.J. (1998). Cytochrome P450: New nomenclature and clinical implications. *American Family Physician*, 57, 107-118.
- 4) Gilmore D.A., Gal J., Gerber J.G., Nies A.S. (1992). Age and gender influence the stereoselective pharmacokinetics of propranolol. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 261, 1181-1186.
- 5) Harris R.Z., Benet L.Z., Schwartz J.B. (1995). Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*, 50, 222-239.
- 6) Johnson J.A., Akers W.S., Herring V.L., Wolfe M.S., Sullivan J.M. (2000). Gender differences in labetalol kinetics for racemic drugs. *Pharmacotherapy*, 20, 622-628.
- 7) Karlstadt R.G. (1998). Gender differences – Do they really count? *American Journal of Gastroenterology*, 93, 671-673.