

Impatto del genere sulla farmacocinetica e sul metabolismo dei farmaci psicotropi

Impact of gender on pharmacokinetics and metabolism of psychotropic drugs

D. MARAZZITI
A. BALDINI
M. CARLINI
L. BEVILACQUA
M. CATENA
F. GOLIA
M. PICCHETTI
L. DELL'OSSO

Dipartimento di Psichiatria,
Neurobiologia, Farmacologia e
Biotecnologie, Università di Pisa

Key words

Psychotropic drugs • Gender • Benzodiazepines • Tricyclics • SSRIs • Estrogens

Correspondence: Dr. Donatella Marazziti, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italy
Tel. + 39 050 835412
Fax +39 050 21581
dmarazzi@psico.med.unipi.it

Summary

Aims

Data on the specific effects of gender on tolerability, safety and efficacy of psychotropic medications are still scanty, mainly because only recently have gender differences become a topic of pharmacological research.

Methods

The most relevant publications on this topic were reviewed and commented on.

Results

The pharmacokinetic profile seems to be influenced by gender at the level of absorption, distribution, metabolism and elimination, factors influencing the bioavailability, the efficacy and the side-effects of psychotropic medications (Tables Ia, Ib, II).

Women, as compared with men, show a reduction in different gastric and intestinal parameters that change even in relation to menstrual cycle, lower body weight and blood volume, as well as greater percentage of body fat: all these factors influence the absorption and distribution of psychotropic medications: e.g., benzodiazepines are weak bases and, for this reason, are absorbed more rapidly in women, are lipophilic and tend to be stored in the adipose tissue, with an extension of half-life, represented more in elderly women. Both liver hydroxylation and glucuronidation, as well as renal excretion, are slower in women. Cytochrome P450 activity is also different in women and men, while contributing to changes in plasma concentrations of some psychotropic medications (Table IV).

Although the clinical response to tricyclic antidepressants (TCAs) and serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) seems to be independent from gender, TCAs are less protein-bound in women, with a higher rate of the free portion and, therefore, of increased plasma levels and of a higher risk of adverse effects. As far as SSRIs are concerned, women show a marked response to these treatments, probably on account of a positive effect of oestrogens; indeed, in the post-menopausal period, characterized by decreased levels of oestrogens, the response to SSRIs becomes the same in the two genders.

Conclusions

In the light of these preliminary observations, it is evident that further studies are necessary to ascertain the impact of gender on psychotropic drugs in order to achieve the most appropriate and tailored prescription for each patient.

Introduzione

Nonostante le evidenze empiriche che i farmaci psicotropi vengono prescritti in misura maggiore nel sesso femminile e sono quindi le donne a risultare più colpite da eventi avversi¹, i dati riguardanti gli effetti specifici che il genere potrebbe avere sulla tollerabilità, sicurezza ed efficacia degli psicofarmaci sono tuttora scarsi. Sembra infatti che il genere svolga un ruolo importante nel determinare il profilo farmacocinetico dei composti psicotropi, anche se non sono state ancora identificate differenze significative tra uomini e donne nell'assorbimento, nella biodisponibilità e nella distribuzione degli psicofarmaci.

A tale proposito assume una certa importanza il cambiamento avvenuto nelle linee guida ad opera della *Food and Drug Administration* (FDA) riguardo alla possibilità di includere nei *trials* clinici donne in età fertile proprio per poter comprendere meglio eventuali diversità genere-specifiche nella risposta al trattamento farmacologico.

Oltre a questa problematica generale, resta tuttora da valutare anche il possibile impatto della somministrazione di terapie ormonali sull'efficacia e sulla tollerabilità degli psicofarmaci.

Scopo di questo lavoro è di prendere in esame la letteratura sull'argomento allo scopo di offrire una disamina sui dati esistenti sulle differenze di genere

| Tab. Ia. Differenze di genere nell'assorbimento dei farmaci. <i>Gender differences in the absorption of drugs.</i> | | |
|--|------------|--|
| Assorbimento | Donne | Effetti |
| Capacità di svuotamento gastrico | Ridotta | Ridotta concentrazione dei farmaci assunti |
| Tempo di transito intestinale | Più rapida | Ridotta concentrazione dei farmaci assunti |
| Acidità gastrica | Ridotta | Aumentata concentrazione dei farmaci assunti |
| Attività degli enzimi gastrici | Ridotta | Aumentata concentrazione dei farmaci assunti |

| Tab. Ib. | |
|--------------------------------|--|
| Assorbimento | Effetti della ridotta attività |
| Acidità gastrica | Aumentata concentrazione dei farmaci assunti |
| Attività degli enzimi gastrici | (BDZ, TCA) |

nella farmacocinetica e farmacodinamica di composti psicotropi ^{2,3}, e, ancora, sugli effetti emergenti dalla contemporanea assunzione di questi con le associazioni di estro-progestinici.

Assorbimento

Le donne, rispetto agli uomini, sono caratterizzate da una minore capacità di svuotamento gastrico ^{4,5} e da tempi di transito intestinale più rapidi ⁶ che si traducono in una ridotta concentrazione plasmatica dei farmaci (Tab. Ia, b). Presentano, inoltre, livelli di acidità gastrica minori rispetto agli uomini ^{5,7}; pertanto, sostanze a pH tendenzialmente basico, quali possono essere le benzodiazepine o gli antidepressivi triciclici (TCA), vengono assorbite più rapidamente e raggiungono concentrazioni plasmatiche più elevate ^{3,5}. Sempre nelle donne alcuni enzimi gastrici sono meno attivi per cui anche questa caratteristica potrebbe contribuire all'aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci assunti.

Sebbene siano state riscontrate significative differenze di genere anche in altri parametri quali livelli di acidità gastrica e motilità gastrointestinale, il significato clinico di tali caratteristiche rimane tuttora da determinare.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di un farmaco è determinato da vari fattori, tra cui il peso corporeo, la percentuale di massa adiposa, il grado di perfusione

regionale e il legame con le proteine: è importante sottolineare che le donne, rispetto agli uomini, sono caratterizzate da un minor peso corporeo, da un ridotto volume ematico, ma da una maggiore quantità di massa grassa ⁸: questo significa che, in base alle prime due caratteristiche, le donne tendono ad avere una maggiore concentrazione plasmatica dei farmaci, mentre la maggior percentuale di massa grassa tende a determinare l'effetto contrario, associandosi a un più ampio volume di distribuzione delle sostanze e quindi, almeno inizialmente, a una più bassa concentrazione plasmatica delle stesse (Tab. II) ⁵. Molti farmaci psicotropi, come le benzodiazepine, sono caratterizzati da un'alta affinità per il tessuto adiposo nel quale tendono ad accumularsi con facilità il che provoca un aumento significativo della loro emivita ⁹. Dato che la massa grassa aumenta con l'avanzare dell'età, tali farmaci tendono ad accumularsi in misura maggiore negli anziani; in particolare le donne, che presentano più tessuto adiposo degli uomini, costituiscono il sottogruppo maggiormente a rischio per tale effetto ^{10,11}.

Queste differenze di distribuzione nella farmacocinetica degli psicofarmaci dovrebbero essere considerate attentamente perché potrebbero avere importanti implicazioni a livello clinico: invece, nonostante le donne anziane siano tra le maggiori consumatrici di farmaci psicotropi, non sono ancora disponibili i risultati di studi sistematici e affidabili volti a valutare il ruolo potenziale del genere o dell'età o, ancora più importante, l'interazione tra genere ed età, sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze assunte ¹²⁻¹⁶.

| Distribuzione | Donne | Effetti |
|-----------------------------|----------|--|
| Peso corporeo | Minore | Aumento delle concentrazioni plasmatiche |
| Volume di distribuzione | Minore | Aumento delle concentrazioni plasmatiche |
| Percentuale di massa grassa | Maggiore | Diminuzione delle concentrazioni plasmatiche con accumulo e aumento dell'emivita |

Legame alle proteine plasmatiche

I farmaci, così come molte altre sostanze, si legano alle proteine plasmatiche, soprattutto all'alfa-1-glicoproteina acida e all'albumina; da questa caratteristica consegue che la concentrazione totale dei farmaci dipende sì dalla quantità legata alle proteine e dalla quota libera, ma in genere solo la quota libera è quella attiva e può oltrepassare la barriera emato-encefalica ed essere potenzialmente tossica a livello del sistema nervoso centrale. La somministrazione contemporanea di due farmaci ad elevato legame proteico può far sì che uno dei due venga spiazzato in modo competitivo, andando così ad aumentare la sua quota libera che può diventare tossica e determinare effetti collaterali anche gravi. Questo fenomeno può avere importanti ripercussioni a livello clinico, in particolare quando vengono somministrati farmaci a basso indice terapeutico quali warfarin, teofillina, fenitoina che vengono spiazzati facilmente in modo competitivo da parte di altri composti.

La capacità di legame delle proteine plasmatiche mostra differenze di genere nel senso che le donne sono caratterizzate da una minore concentrazione plasmatica di proteine rispetto agli uomini. Questa differenza riveste una certa importanza per vari composti psicotropi: infatti, sebbene le capacità di legame alle proteine plasmatiche sia molto variabile tra i vari farmaci, la maggior parte degli ansiolitici, ad esempio, ha un'alta capacità di legame proteico; le benzodiazepine circolano per il 99% legate alle proteine plasmatiche e anche alcuni antidepressivi inibitori del *reuptake* della serotonina (SSRI) come la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina e anche il nefazodone (non più in commercio in Italia) sono legati alle proteine in una percentuale che supera il 95%¹⁷. Al contrario i TCA e la fluvoxamina sono legati solo moderatamente (rispettivamente, 75 e 77%)^{18 19} e il citalopram e la venlafaxina sono legati ancora meno (rispettivamente, 50 e 38%)²⁰ (Tab. III). La capacità di legarsi alle proteine plasmatiche assume una notevole importanza in tutte quelle situazioni in cui il farmaco prescritto si lega molto tenacemente, ma soprattutto quando, a causa di terapie concomitanti e di effetti di competizione, il legame può diminuire in modo difficilmente valutabile, determinando oscillazioni nelle concentrazioni delle forme attive delle sostanze. Le benzodiazepine e i TCA, come già detto, sono legati alle proteine plasmatiche in maniera da moderata ad alta^{21 22}, per cui un

Tab. III. Legame alle proteine plasmatiche antidepressivi e BDZ. *Antidepressive plasma proteins and BDZ binding.*

| Legame alle proteine | % |
|---|-------|
| BDZ | 99 |
| SSRI (fluoxetina, sertralina, paroxetina) | > 95 |
| Nefazodone | > 95 |
| TCA | 75-95 |
| Fluvoxamina | 77 |
| Citalopram | 50 |
| Venlafaxina | 38 |

aumento anche relativo delle concentrazioni di TCA può acquisire un significato clinico nel sesso femminile dove questi farmaci hanno un indice terapeutico relativamente basso. Da tutto ciò risulta che le differenze di legame proteico possono contribuire ad aumentare il rischio di effetti collaterali e di tossicità a parità di dose somministrata, in particolare nelle donne rispetto agli uomini.

Per quanto riguarda il legame alle proteine plasmatiche degli antidepressivi SSRI possiamo dire che la situazione è ancora più complessa ed è difficilmente valutabile in termini di conseguenze a livello clinico. La maggior parte degli SSRI infatti, ad eccezione della fluvoxamina e del citalopram, è caratterizzata da un'alta percentuale di legame alle proteine plasmatiche, anche se il tipo di legame è in realtà debole e coinvolge primariamente l'alfa1-glicoproteina acida²³; quindi, la contemporanea somministrazione di farmaci ad alto legame con le proteine plasmatiche, come ad esempio gli antiepilettici o il warfarin, comporta una dissociazione degli SSRI dal legame proteico piuttosto che degli altri farmaci. Comunque gli SSRI hanno un ampio margine di sicurezza e un qualsiasi aumento delle concentrazioni plasmatiche non sembra determinare conseguenze rilevanti a livello clinico in termini di tossicità.

Metabolismo

Il metabolismo della maggior parte dei farmaci psicotropi avviene a livello del parenchima epatico per azione di sistemi enzimatici differenti. Le reazioni os-

sidative, quali la reazione di idrossilazione, sono quelle maggiormente influenzate dalle differenze di genere rispetto alle reazioni di sintesi come la glucuronazione²². Entrambe queste reazioni di idrossilazione e glucuronazione sono più lente nelle donne rispetto agli uomini, il che determina una più alta concentrazione plasmatica delle sostanze metabolizzate da queste due vie^{5,24}. Le donne, inoltre, rispetto agli uomini, hanno tassi di *clearance* renale più bassi probabilmente, legati alla minor capacità di filtrazione glomerulare⁵; dato che molte sostanze psicotrope sono escrete a livello renale, sia i processi metabolici sia la filtrazione degli psicofarmaci risultano più lenti nel genere femminile, determinando quindi un'eliminazione generalmente più rallentata dei vari composti rispetto agli uomini.

Il sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP)

Una quota sostanziale del metabolismo epatico dei farmaci psicotropi è affidata all'azione del sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP), a sua volta composto da oltre 30 tipi di isoenzimi diversi^{17,23}. Gli isoenzimi CYP2D6, CYP3A4, CYP1A1/2 e CYP2C19 sono responsabili dei processi metabolici della maggior parte degli psicofarmaci e di molti altri farmaci usati comunemente, come i beta-bloccanti, gli analgesici oppiacei, gli anticonvulsivanti, gli antistaminici, i cortisonici e gli antibiotici macrolidi. L'isoenzima CYP2D6 in particolare è responsabile del metabolismo di svariati composti; la sua inibizione determina quindi un incremento delle concentrazioni plasmatiche da cui deriva, ad esempio, la possibilità di avere una reazione tossica quando un SSRI viene somministrato contemporaneamente a un TCA o a un antiaritmico¹⁷. Sebbene l'isoenzima CYP2D6 abbia acquisito una considerevole notorietà proprio per il suo ruolo nelle interazioni tra i farmaci, non sono state tuttavia descritte differenze di genere nella sua attività^{2,25}.

Differenze di genere sono invece riportate a carico dell'isoenzima CYP2C19; le donne infatti sembrano presentare una maggiore attività enzimatica rispetto agli uomini^{2,26} e questo è importante in quanto diversi antidepressivi (citalopram, clomipramina, imipramina) e ansiolitici (diazepam) vengono metabolizzati proprio da questo sistema, per cui le donne risultano avere un metabolismo molto più rapido e una concentrazione

plasmatica delle stesse sostanze molto più bassa^{23,27,28}. Esiste evidenza che l'attività del CYP1A2 è più lenta nelle donne rispetto agli uomini^{29,30}. I TCA, la fluvoxamina e la clozapina sono farmaci metabolizzati dal CYP1A2; inoltre l'isoenzima CYP1A2 è importante per il metabolismo di molti altri farmaci, quali propranololo, teofillina e warfarin^{2,27,28}. Proprio in relazione alle alte concentrazioni plasmatiche di questi farmaci nel sesso femminile, la possibilità di eventi avversi a parità di dosaggio durante la loro assunzione è maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

La più importante differenza di genere riguarda però l'isoenzima CYP3A4² che costituisce più del 60% del sistema citocromo P450³¹: questo isoenzima è, infatti responsabile del metabolismo di molti psicofarmaci, degli analgesici, dei bloccanti i canali del calcio, degli steroidi^{2,17,28}. L'attività di tale isoenzima appare influenzata sia dal genere sia dall'età: le giovani donne hanno livelli di attività più elevate rispetto sia agli uomini sia alle donne in età post-menopausale²; quindi ci dobbiamo aspettare che nel genere femminile in età giovanile i livelli plasmatici, ad esempio, delle benzodiazepine siano più bassi rispetto alle donne più anziane o agli uomini a parità di dose somministrata²³. Da questo potrebbe derivare una minor azione terapeutica di tali farmaci nelle giovani; inoltre, l'elevata attività dell'isoenzima CYP3A4 potrebbe determinare un maggior rischio di astinenza alla sospensione delle BDZ e di sviluppo di dipendenza (Tab. IV).

La situazione di iperattività dell'isoenzima CYP3A4 nelle donne in età fertile determina più basse concentrazioni, e quindi minor efficacia, di vari altri farmaci quali antiepilettici (carbamazepina), antiallergici (loratadina), antiipertensivi (verapamil, nifedipina), antidolorifici (codeina), chemioterapici (tamoxifene), immunosoppressori (ciclosporina, cortisone)²³.

Tali dati, anche se scarsi e preliminari, sembrerebbero dunque indicare la necessità di tenere sempre in considerazione la necessità di valutare il sesso e l'età ogniqualvolta venga somministrato un farmaco psicotropo e soprattutto un antidepressivo.

Estro-progestinici e psicofarmaci

Si stima che approssimativamente una donna su quattro negli Stati Uniti e una su cinque in Italia in un'età compre-

Tab. IV. Differenze di genere nell'attività degli isoenzimi dei Citocromi P450. *Gender differences in Cytochrome P450 isoenzyme activity.*

| Isoenzima P450 | Genere femminile | Età senile | Farmaco |
|----------------|------------------|------------|--------------------------|
| CYP3A4 | ↑ Attività | ↓ Attività | BDZ, nefazodone |
| CYP1A2 | ↓ Attività | No effetto | Fluvoxamina |
| CYP2C19 | ↑ Attività | No effetto | Citalopram, clomipramina |

Tab. V. Effetti dei contraccettivi orali. *Effects of oral contraceptives.*

| |
|---|
| ↑ Legame alle proteine plasmatiche |
| ↓ Attività metaboliche di tipo ossidativo |
| ↑ Attività metaboliche di coniugazione |
| ↓ Attività isoenzima CYP1A2 |

sa tra 15 e 44 anni assuma una terapia contraccettiva orale a base di estrogeni e progestinici^{32,33}, composti caratterizzati da un alto legame con le proteine plasmatiche, dalla capacità di inibire le attività metaboliche di tipo ossidativo e di aumentare quelle di coniugazione²²; da ciò deriva che le benzodiazepine prevalentemente metabolizzate attraverso la via di coniugazione (lorazepam, oxazepam, temazepam) siano metabolizzate più rapidamente nelle donne in terapia con estrogeni^{34,35}, mentre quelle metabolizzate attraverso l'ossidazione (alprazolam, triazolam, diazepam) raggiungono concentrazioni plasmatiche più elevate.

I contraccettivi orali, inoltre, riducono a livello epatico l'attività dell'isoenzima CYP1A1/2³⁶; da ciò può derivare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di TCA, clozapina o propanololo somministrati contemporaneamente (Tab. V)^{1,30,35}.

Ugualmente scarsi i dati relativi alla terapia sostitutiva con estrogeni seguita in Italia da non più dell'8% delle donne di età compresa tra 50 e 70 anni³⁷, nonostante l'evidenza che anche gli estrogeni vengano metabolizzati dall'isoenzima CYP3A4^{23,28}. Dal momento che sia la fluvoxamina sia la fluoxetina sono in grado di inibire l'attività dell'isoenzima CYP3A4, potrebbe essere necessario ridurre i dosaggi della terapia sostitutiva quando venga somministrata contemporaneamente a uno di questi due antidepressivi, in modo da diminuire eventuali effetti avversi che potrebbero determinarsi in seguito a concentrazioni troppo elevate di estrogeni.

Ciclo mestruale e metabolismo dei farmaci

Le concentrazioni plasmatiche di alcuni farmaci possono variare durante le diverse fasi del ciclo

mestruale. Il metabolismo ossidativo raggiunge il livello massimo durante la fase ovulatoria perché è in tale momento che viene raggiunto il picco della biotrasformazione dei farmaci che usano questa via metabolica^{38,39}.

Il metabolismo degli antidepressivi diminuisce durante la fase follicolare, raggiunge il picco durante l'ovulazione e rimane alto durante tutta la fase terminale luteale², quindi, durante la fase follicolare, insieme all'aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci, saranno più probabili anche gli effetti avversi, mentre la diminuzione delle concentrazioni dei farmaci antidepressivi nella fase luteale si potrà tradurre in una diminuzione dell'efficacia terapeutica e in una riacutizzazione dei sintomi (Tab. VI).

Discussione e conclusioni

In questo lavoro di *review*, abbiamo preso in esame i dati della letteratura riguardanti le eventuali differenze di genere nella farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci psicotropi. Sebbene l'argomento sia di grande attualità, anche alla luce delle recenti raccomandazioni della FDA americana che sta promuovendo ricerche in questo settore, le informazioni disponibili sono davvero scarse, sebbene suggestive. Per quanto riguarda i parametri farmacocinetici, le donne in generale sono caratterizzate da minori livelli di acidità gastrica e da una minor attività di alcuni enzimi gastrici che possono contribuire all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di certi psicofarmaci; presentano inoltre una minor capacità di svuotamento gastrico, un più basso peso corporeo, un minor volume ematico e una maggior percentuale di massa grassa rispetto agli uomini. Tutte queste caratteristiche risultano importanti nel determinare l'assorbimento e la distribuzione dei farmaci assunti e di conseguenza la loro efficacia e tollerabilità; in particolare, farmaci psicotropi, come le benzodiazepine, sono caratterizzati da una spiccata lipofilicità che ne favorisce l'accumulo nel tessuto adiposo con un significativo aumento dell'emivita nel sesso femminile. Anche la capacità di legame alle proteine plasmatiche mostra importanti differenze di genere, nel senso che le donne presentano una minor concentrazione di proteine rispetto agli uomini che si traduce, soprattutto nel ca-

Tab. VI. Effetti del ciclo mestruale sul metabolismo dei farmaci. *Effects of menstrual cycle on drug metabolism.*

| Fase follicolare | Ovulazione | Fase luteinica |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| ↓ Metabolismo | ↑ Meccanismi ossidativi | ↑ Metabolismo |
| ↑ Concentrazioni dei farmaci | ↑ Clearance del farmaco | ↓ Concentrazioni dei farmaci |
| ↑ Rischio effetti collaterali | | Rischio di ricaduta |
| ↑ Rischio di tossicità | | |

so di assunzione di farmaci che si legano tenacemente alle proteine stesse come i TCA o le benzodiazepine, in un maggior rischio di effetti collaterali e di tossicità a parità di dose somministrata.

Nel metabolismo dei farmaci psicotropi vengono segnalate alcune specificità di genere: le donne, infatti, sembrano possedere processi metabolici a livello epatico più lenti rispetto agli uomini, e una minore capacità di filtrazione glomerulare che si traducono in una ridotta capacità di eliminazione dei vari composti rispetto agli uomini e, quindi, in un' aumentata probabilità di effetti tossici.

Per ciò che riguarda il sistema enzimatico del citocromo P450, la più importante differenza di genere riguarda l'isoenzima CYP3A4 responsabile del metabolismo di molti psicofarmaci; tale isoenzima mostra i maggiori livelli di attività nelle giovani donne che potrebbero quindi andare incontro a una minor azione terapeutica rispetto agli uomini e alle donne in età post-menopausale.

Dobbiamo inoltre considerare la possibilità di una concomitante terapia estro-progestinica (sia a scopo anticoncezionale che come terapia sostitutiva durante la menopausa) che può determinare una inibizione delle attività metaboliche di tipo ossidativo, una ri-

duzione a livello epatico dell'attività dell'isoenzima CYP1A1/2 e un aumento delle attività di coniugazione, da cui può risultare una alterazione del metabolismo e delle concentrazioni plasmatiche di molti farmaci psicotropi.

Da sottolineare che le concentrazioni plasmatiche di alcuni psicofarmaci possono subire delle variazioni in relazione alle diverse fasi del ciclo mestruale, vale a dire concentrazioni maggiori in fase follicolare con rischio più elevato di effetti collaterali, e minori concentrazioni nella fase luteale, con conseguente minore efficacia terapeutica e maggior rischio di riacutizzazione sintomatologica.

Sebbene preliminari, esistono dunque indicazioni che la farmacocinetica e la farmacodinamica dei composti psicotropi mostrano delle caratteristiche peculiari nei due sessi e, nelle donne, sono influenzate dalle diverse fasi del ciclo riproduttivo. In ogni caso, è quasi sorprendente che la maggior parte dei *trials* clinici effettuati fino ad oggi, e non solo in psichiatria, non abbia mai preso in seria considerazione il parametro genere. Gli studi futuri, pertanto, dovranno essere sempre più mirati alla valutazione delle differenze legate al sesso allo scopo della messa a punto di strategie terapeutiche sempre più personalizzate.

Bibliografia

- Fankhauser MP. *Psychiatric disorders in women: psychopharmacologic treatments*. J Am Pharm Assoc (Wash) 1997;6:667-78.
- Jensvold M, Halbreich U, Hamilton J. *Psychopharmacology and women: Sex, gender, and hormones*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1996.
- Pollock BG. *Gender differences in psychotropic drug metabolism*. Psychopharmacol Bull 1997;33:235-41.
- Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. *High blood alcohol levels in women: the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism*. N Engl J Med 1990;322:95-9.
- Hamilton J, Yonkers K. *Sex differences in pharmacokinetics of psychotropic medication. Part I: Physiological basis for effects*. In: Jensvold M, Halbreich U, Hamilton J, editors. *Psychopharmacology and women: Sex, gender, and hormones*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1996, p. 11-42.
- Rao S, Read N, Brown C, Bruce C, Holdsworth CD. *Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis*. Gastroenterology 1987;93:934-40.
- Grossman M, Kirsner J, Gillespie I. *Basal and histalog-stimulated gastric secretion in control subjects and in patients with peptic ulcer or gastric cancer*. Gastroenterology 1963;45:14-26.
- Mayersohn M. *Drug disposition*. In: Conrad K, Bressler R, editors. *Drug therapy for the elderly*. St. Louis, Mo: CV Mosby 1982, p. 31-63.
- Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. *Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication*. Am J Psychiatry 1992;149:587-95.
- Greenblatt D, Sellers E, Shader R. *Drug disposition in old age*. N Engl J Med 1982;306:1081-8.
- Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, Wright B, Altieri LP, DeVane CL. *Single and multiple dose bupropion pharmacokinetics in elderly patients with depression*. J Clin Pharmacol 1995;35:876-84.
- Brown SL, Salive ME, Guralnik JM, Pahor M, Chapman DP, Blazer D. *Antidepressant use in the elderly: association with demographic characteristics, health-related factors, and health care utilization*. J Clin Epidemiol 1995;48:445-53.
- Dealberto MJ, Seeman T, McAvay GJ, Berkman L. *Factors related to current and subsequent psychotropic drug use in an elderly cohort*. J Clin Epidemiol 1997;50:357-64.
- Finlayson RE, Davis LJ Jr. *Prescription drug dependence in the elderly population: demographic and clinical features in 100 inpatients*. Mayo Clin Proc 1994;69:1137-45.
- Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, Guilleminault C. *Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population*. J Clin Epidemiol 1998;51:273-83.
- Simoni Wastila L. *Gender and psychotropic drug use*. Med Care 1998;36:88-94.
- Preskorn SH. *Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors: an overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism*. Clin Pharmacokinet 1997;1:1-21.
- Palmer K, Benfield P. *Fluvoxamine: an overview of its pharmacological properties and review of its therapeutic potential in nondepressive disorders*. CNS Drugs 1994;1:57-87.

- 19 Yonkers K, Hamilton J. *Sex differences in pharmacokinetics of psychotropic medication, Part II: Effects on selected psychotropics*. In: Jensvold M, Halbreich U, Hamilton J, editors. *Psychopharmacology and women: Sex, gender, and hormones*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1996, p. 43-72.
- 20 Fredericson O. *Preliminary studies of the kinetics of citalopram in man*. Eur J Clin Pharmacol 1978;14:69-73.
- 21 Kristensen C. *Imipramine serum protein binding in healthy subjects*. Clin Pharmacol Ther 1983;34:689-94.
- 22 Wilson K. *Sex-related differences in drug disposition in man*. Clin Pharmacokinetic 1984;9:189-202.
- 23 Preskorn S. *Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors*. Caddo, Okla: Professional Communications 1996.
- 24 Walle T, Walle U, Conrquadi E. *Pathway-selective sex differences in the metabolic clearance of propranolol in human subjects*. Clin Pharmacol Ther 1989;46:257-63.
- 25 Pollock BG, Perel JM, Altieri LP, Kirshner M, Fasiczka AL, Houck PR, et al. *Debrisoquine hydroxylation phenotyping in geriatric psychopharmacology*. Psychopharmacol Bull 1992; 28:163-8.
- 26 May DG, Porter J, Wilkinson GR, Branch RA. *Frequency distribution of dapsone N-hydroxylase, a putative probe for P4503A4 activity, in a white population*. Clin Pharmacol Ther 1994;55:492-500.
- 27 Brosen K. *Isoenzyme specific drug oxidation: genetic polymorphism and drug-drug interactions*. Nord J Psychiatry 1993;47(Suppl.30):21-6.
- 28 Ketter TA, Flockhart DA, Post RM, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Marangell LB, et al. *The emerging role of cytochrome P4503A in psychopharmacology*. J Clin Psychopharmacol 1995;15:387-95.
- 29 Ford JM, Truman CA, Wilcock GK, Roberts CJ. *Serum concentrations of tacrine hydrochloride predict its adverse affects in Alzheimer's disease*. Clin Pharmacol Ther 1993;53:691-5.
- 30 Hartter S, Wetzel H, Hammes E, Hiemke C. *Inhibition of antidepressant demethylation and hydroxylation by fluvoxamine in depressed patients*. Psychopharmacology (Berl) 1993;110:302-8.
- 31 Nemeroff C, De Vane C, Pollock B. *Newer antidepressants and the cytochrome P450 system*. Am J Psychiatry 1996;153:311-20.
- 32 Manzoli L, Di Giovanni P, Del Duca L, De Aloysio D, Festi D, Capodicasa S, et al. *Use of hormone replacement therapy in Italian women aged 50-70 years*. Maturitas 2004;49:241-51.
- 33 Mosher W. *Contraceptive practice in the United States, 1982-1988*. Fam Plann Perspect 1990;22:198-205.
- 34 Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Arendt R, Ochs HR, Shader RI. *Impairment of diazepam metabolism by low dose estrogen-containing oral contraceptive steroids*. N Engl J Med 1982;306:791-2.
- 35 Abernethy D, Greenblatt D, Shader R. *Imipramine disposition in users of oral contraceptive steroids*. Clin Pharmacol Ther 1984;35:792-7.
- 36 Lambert G, Kotake A, Scholler D. *The CO₂ breath tests as monitors of the cytochrome P450 dependent mixed function oxygenase system*. In: McLeod S, Okey A, Spielberg S, editors. *Developmental pharmacology*. New York, NY: Alan R. Liss 1983, p. 119-45.
- 37 Bastianelli C, Farris M, Benagiano G. *Reasons for requesting emergency contraception: a survey of 506 Italian women*. Eur J Contracept Reprod Health Care 2005;10:157-63.
- 38 Kellermann GH, Luyten-Kellermann M. *Antipyrine metabolism in man*. Life Sci 1978;23:2485-90.
- 39 Wilson K, Oram M, Horth CE, Burnett D. *The influence of the menstrual cycle on the metabolism and clearance of metaqualone*. Br J Clin Pharmacol 1982;14:333-9.