

นิพนธ์ยญัทคณ: ขทบาทของเพศต่อการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัช พลศาสตร์

ศรืสมขัฒ นานพรัตน์สกุล

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>



Part of the [Pharmacology Commons](#)

650071a/พว

2988744

นิพนธ์ปฏิทัศน์ :

บทบาทของเภสัชต่อการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์

ศรีสมบัติ นวนพรัตน์กุล

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ: ปัจจุบันมีผู้สนใจและศึกษาถึงบทบาทของเภสัชต่อการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ โดยพิจารณาเป็นลำดับขั้นตอนตั้งแต่ความแตกต่างของส่วนประกอบของร่างกาย ขนาดของร่างกายที่แตกต่างกัน ตลอดไปจนถึงความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ตั้งแต่ขบวนการดูดซึมยาจนถึงขบวนการขับถ่ายยา และเภสัชพลศาสตร์ มีหลายขบวนการที่มีแนวโน้มของความแตกต่างที่เห็นได้ชัดเจน โดยเฉพาะยาที่ใช้รักษาโรคจิตประสาทและยาที่ใช้รักษาโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ปัจจัยที่คาดว่าจะมีบทบาทสำคัญปัจจัยหนึ่งคือเรื่องของฮอริโมนเพศ ความแตกต่างเหล่านี้จะส่งผลต่อการรักษาหรือไม่นั้นก็จะต้องทำการศึกษาต่อไปเพื่อหาข้อสรุป แต่คาดว่าจะมีความสำคัญในกรณีที่ยานี้มีค่าดัชนีการรักษาแคบ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่มีรายงานจะพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย

กุญแจคำ: เพศ, เภสัชจลนศาสตร์, เภสัชพลศาสตร์, ฮอริโมนเพศ, ไซโตโครม

69051a

!2jph

บทนำ

ในอดีตนั้นการศึกษาเกี่ยวกับการพัฒนายาหรือการทดลองยาต่าง ๆ นั้น นิยมทำในอาสาสมัครหรือผู้ป่วยเพศชาย กลุ่มภาวะเสี่ยงสูงที่พยายามหลีกเลี่ยงคือในเด็ก คนแก่ และผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ เนื่องจากหลีกเลี่ยงความเสี่ยงต่อทารก หรือผู้หญิงในกรณีที่มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น และผู้หญิงจะมีการขึ้นลงของระดับฮอริโมนตลอดระยะเวลาการมีประจำเดือน ทำให้ผลที่ได้มีความแปรปรวนสูง รวมทั้งผลทางเภสัชกรรม และอีกเหตุผลหนึ่งคือมีผู้เสนอว่าเพศหญิงและเพศชายมีการเมตาบอไลซ์และมีการตอบสนองต่อยาไม่แตกต่างกัน ซึ่งปัจจุบันพบว่าข้อสรุปดังกล่าวไม่ถูกต้อง โดยมีรายงานต่าง ๆ สนับสนุนว่ามีความแตกต่างระหว่างเพศในเรื่องของการเมตาบอไลซ์ยา และภาวะต่าง ๆ ในเพศหญิงจะมีผลต่อการเมตาบอไลซ์ยา เช่นภาวะหมดประจำเดือน ภาวะมีประจำเดือน การให้ยาคุมกำเนิด การตั้งครรภ์ (1) นอกจากนี้ยังพบว่ามีการศึกษา ทำการศึกษาในอาสาสมัครทั้งเพศชายและเพศหญิง แต่ในการวิเคราะห์ผลไม่มีการวิเคราะห์ถึงความแตกต่างของ

เพศ ซึ่งถ้ามีการวิเคราะห์แยกกันระหว่างเพศแล้ว อาจจะพบความแตกต่างซึ่งส่งผลต่อการรักษาได้ และมีรายงานการศึกษาติดตามผลของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ของยา พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในเพศหญิงมากกว่าในเพศชาย ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างในเรื่องของเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ฮอริโมนในร่างกาย ชนิดของยาที่ใช้หรือการที่เพศหญิงได้รับยาในปริมาณมากกว่าเพศชายเมื่อคิดเป็นมิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว เนื่องจากเพศหญิงจะมีน้ำหนักตัวโดยรวมน้อยกว่าเพศชาย

1. ความแตกต่างระหว่างเพศ

จากการศึกษามีรายงานพบความแตกต่างของการเมตาบอไลซ์ xenobiotic ระหว่างเพศในสัตว์ทดลอง พบหนูขาวเพศผู้มีความสามารถในการเมตาบอไลซ์สูงกว่าหนูขาวเพศเมีย ทำให้ยามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่นานกว่าในหนูเพศเมีย ตัวอย่างยาที่พบผลดังกล่าวเช่น amobarbital, hexobarbital และ pentobarbital เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่ามีความแตกต่าง

ของฤทธิ์ของเอนไซม์หลาย ๆ ตัวที่ใช้ในการเมตาบอลิซึมยาที่ดับในสัตว์ทดลองอื่น เช่น หนูถีบจักร แฮมสเตอร์ รวมถึงมีรายงานความแตกต่างดังกล่าวในคนด้วย ซึ่งมีผู้เสนอว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องปัจจัยแรกที่ต้องพิจารณาคือ ฮอริโมนเพศ (2)

ความแตกต่างทางเพศในเรื่องผลของยา การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอริโมนในเวลาต่าง ๆ ทำให้เกิดความแตกต่างในการตอบสนองต่อยา และทำให้ยากที่จะปรับขนาดยาให้เหมาะสมในเพศหญิง โดยอาศัยผลที่ทำการศึกษาในเพศชายเป็นตัวตัดสิน สิ่งแรกที่ต้องพิจารณาถึงความแตกต่างขั้นพื้นฐานคือ ส่วนประกอบของร่างกาย เช่น เพศชายจะมีน้ำหนักมากกว่าเพศหญิง ซึ่งความแตกต่างของน้ำหนักนี้จะมีผลต่อปริมาณและการกระจายของน้ำในร่างกาย ปริมาณกล้ามเนื้อ ปริมาณไขมันในร่างกาย เลือดที่ไปหล่อเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ขนาดและหน้าที่ของอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งจะส่งผลต่อค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น เพศหญิงจะมีร้อยละของไขมันในร่างกายมากกว่าเพศชาย ทำให้มีผลต่อค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ละลายในไขมัน เช่น trazolone และ sufentanil เป็นต้น แต่พบว่าในยาส่วนใหญ่ความแตกต่างของเพศในการเมตาบอลิซึมยาเนื่องจากความแตกต่างของส่วนประกอบของร่างกายมีเพียงเล็กน้อย และสามารถปรับได้โดยปรับค่าตัวแปรต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ตามน้ำหนักตัว น้ำหนักของร่างกายที่ไม่คิดไขมัน พื้นที่ผิวของร่างกาย หรือน้ำหนักตัวตามอุดมคติ แต่ถ้านำความแตกต่างของน้ำหนักมาคิดแล้ว ยังคงมีความแตกต่างในเรื่องการเมตาบอลิซึมยาแสดงว่าความแตกต่างที่เกิดขึ้นไม่ได้มีสาเหตุมาจากส่วนประกอบของร่างกายเท่านั้น ซึ่งจะได้กล่าวถึงต่อไป

2. เภสัชจลนศาสตร์

ในการศึกษาทางเภสัชวิทยานั้นจะพิจารณาศึกษาตั้งแต่เมื่อให้ยาเข้าสู่ร่างกายผ่านขบวนการต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์จนได้ยาในกระแสโลหิตกระจายไปยังอวัยวะเป้าหมายจับกับตัวรับแล้วให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ในการพิจารณาจึงพิจารณาเป็นลำดับขั้นตอนดังนี้

2.1 การดูดซึม

ปริมาณการดูดซึมของยาจากทางเดินอาหารจะขึ้นกับสภาวะกรด ต่างในทางเดินอาหาร และคุณสมบัติในการชอบ

ไขมันของยา ซึ่งจะมีผลพอ ๆ กับสรีรวิทยาของทางเดินอาหาร เพศหญิงจะมีการหลั่งกรดน้อยกว่าเพศชายซึ่งนำไปสู่ความแตกต่างทางเพศในเรื่องการดูดซึม นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงความแตกต่างของเวลาที่อาหารออกจากกระเพาะอาหารซึ่งพบว่าในเพศหญิงจะช้ากว่า กลไกที่ทำให้เกิดความแตกต่างนี้ ยังไม่มีการศึกษาที่แท้จริงว่าเกิดจากสาเหตุอะไร แต่มีผู้เสนอว่าอาจเกิดจากผลของโปรเจสเตอโรนและเอสโตรเจนต่อทางเดินอาหาร และอาจมีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงอัตราการดูดซึมยา ซึ่งจะส่งผลต่อการเอื้อประโยชน์ของยา ถ้าการเอื้อประโยชน์ของยาในเพศหญิงมีการเปลี่ยนแปลง จะต้องมีการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับยาในพลาสมาเพียงพอที่จะให้ผลการรักษา การศึกษาเกี่ยวกับการดูดซึมยานี้ยังมีรายงานที่ขัดแย้งกันอยู่ เช่น แอสไพริน มีผู้ทำการศึกษาและรายงานว่าเมื่อให้โดยการรับประทานในเพศหญิงจะดูดซึมแอสไพรินได้เร็วกว่าในเพศชาย แต่ไม่มีความแตกต่างของปริมาณการเอื้อประโยชน์ของยาในร่างกาย แต่อีกรายงานหนึ่งเสนอว่าปริมาณการเอื้อประโยชน์ของยานี้ในเพศหญิงสูงกว่าเพศชายเนื่องจากความแตกต่างใน first pass metabolism ซึ่งพบว่าในเพศหญิงจะมีฤทธิ์ของเอนไซม์ ASA esterase ลดลง (1) จะเห็นว่าการศึกษาค่อนข้างซับซ้อนและอาจให้ผลขัดแย้งซึ่งกันและกัน ซึ่งในการศึกษาความแตกต่างของเพศในด้านการดูดซึมยา จะต้องทำการศึกษาต่อไป นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดยให้แอสไพรินเข้าทางกล้ามเนื้อพบการดูดซึมในเพศหญิงช้ากว่าในเพศชาย ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างของปริมาณเลือดที่ไปหล่อเลี้ยงบริเวณนั้น หรืออาจมีการฉีดยาเข้าชั้นไขมันแทนชั้นกล้ามเนื้อในเพศหญิง เมื่อมีการศึกษาการดูดซึมที่ปอดพบเพศหญิงมีการดูดซึม ribavirin น้อยกว่าเพศชาย ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างของลักษณะการหายใจ จะเห็นว่าการศึกษาความแตกต่างของเพศเกี่ยวกับการดูดซึมไม่ว่าจะเป็นการบริหารยาในทางใดก็ตาม จะมีปัจจัยต่าง ๆ เข้ามาเกี่ยวข้องมากมาย และยาแต่ละตัวจะมีคุณสมบัติเฉพาะเจาะจงที่แตกต่างกันออกไป ซึ่งจะต้องมีการศึกษาในรายละเอียดต่อไป

2.2 การกระจายตัวของยาในร่างกาย

การกระจายตัวของยาจะขึ้นกับคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของยา คุณสมบัตินี้จะหมายรวมถึงความเป็นกรด ความเป็นกลาง ความสามารถในการละลายในน้ำและไขมัน ความชอบจับกับโปรตีน การเปลี่ยนแปลงปริมาตรในหลอดเลือด และปริมาตร

ของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ซึ่งจะมีผลต่อการกระจายตัวของยาในร่างกาย ถ้าปริมาตรการกระจายตัวของยามีการเปลี่ยนแปลง ขนาดของยาและระยะห่างของการให้ยาตลอดช่วงการรักษาจะต้องมีการปรับให้เหมาะสม อัตราส่วนของน้ำหนักตัวที่ไม่คิดไขมันต่อน้ำหนักไขมัน จะมีผลต่อการกระจายตัวของยาและพบว่าในเพศหญิงจะมีอัตราส่วนนี้ต่ำยาที่ชอบจับกับไขมันเช่น diazepam จะมีปริมาตรการกระจายในเพศหญิงสูงกว่าในเพศชาย เนื่องจากปริมาณไขมันในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อปริมาตรการกระจายตัวจะรวมถึงความแตกต่างของปริมาตรเลือดที่ไปยังอวัยวะนั้น ปริมาตรเลือดที่ออกจากหัวใจ และขนาดของอวัยวะ ยาที่มีค่าปริมาตรการกระจายตัวสูงจะมีระดับยาในเลือดต่ำเมื่อเริ่มให้ หลังจากนั้นจะมีการสะสมของยาในไขมันเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ และค่าครึ่งชีวิตของยาจะนานขึ้น ระดับยาในเลือดจะเพิ่มขึ้นเนื่องจากการกระจายตัวของยากลับออกมา จึงจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา ซึ่งขึ้นกับค่าดัชนีการรักษายา นั้น นอกจากนั้นแล้วอวัยวะเป้าหมายก็มีความสำคัญ ในเพศหญิงจะมีเลือดไปเลี้ยงบริเวณสมองสูงกว่าเพศชาย ทำให้ยากกระจายไปสู่อวัยวะนั้นได้เร็วซึ่งนอกจากจะมีผลถึงประสิทธิภาพของยาแล้ว ยังมีผลต่ออาการไม่พึงประสงค์ด้วย

จากการศึกษาพบว่าเพศไม่มีผลต่อระดับของอัลบูมิน และไม่พบความแตกต่างของการจับของยากับอัลบูมินระหว่างเพศหญิงและเพศชาย ส่วนไกลโคโปรตีนจะลดลงโดยฮอร์โมนเอสโตรเจน ดังนั้นในเพศหญิงจะมีไกลโคโปรตีนต่ำกว่าในเพศชาย ส่วนระดับของส่วนประกอบอื่น ๆ ในพลาสมา เช่น ไขมันที่จับกับคอรัทีโคสเตียรอยด์ ไขมันที่จับกับฮอร์โมนเพศและไลโปโปรตีนอื่น ๆ พบว่าเพศจะมีบทบาทและมีผลต่อการจับของยาด้อย ยาที่มีรายงานเรื่องความแตกต่างของเพศในการจับกับพลาสมาโปรตีน เช่น diazepam, chlordiazepoxide และ imipramine นอกจากเพศจะมีผลต่อการจับของยากับพลาสมาโปรตีนแล้ว อายุยังมีผลต่อการจับของยากับพลาสมาโปรตีนด้วย แต่เป็นที่ทราบกันว่ายาที่ไม่จับกับพลาสมาโปรตีน (ยาในรูปอิสระ) จะเป็นตัวออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา การให้ยาดูดซับหรือการให้ยาทางหลอดเลือดดำพบว่ายาในผู้ใหญ่จะไม่มีผลกระทบบ่อยต่อยาในรูปอิสระเมื่อมีการจับกับพลาสมาโปรตีนในเพศที่แตกต่างกัน จึงไม่มีผลต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ยกเว้นยาที่จับกับพลาสมาโปรตีนสูง ๆ และมีดัชนีการรักษาที่แคบ เช่น warfarin การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้น

ของยาเพียงเล็กน้อยจะเปลี่ยนแปลงผลของยาด้านการแข็งตัวของเลือดซึ่งอาจทำให้เกิดอันตรายได้

2.3 การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของยา

ขบวนการเมตาบอลิซึมยาที่ตับมีบทบาทสำคัญในการทำให้ยาหมดฤทธิ์และขับออกจากร่างกาย ยาอาจจะผ่านเฟส 1 ประกอบด้วย glucuronidation และ sulfation เป็นต้น หรืออาจจะผ่านทั้ง 2 เฟสก็ได้ (เฟส 2 คือเฟสที่เกิดปฏิกิริยาเคมี) ตัวอย่างที่มีการศึกษากันมากคือยาในกลุ่ม benzodiazepine Greenblatt และคณะ (3) และ Ochs และคณะ (4) ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม benzodiazepine และเสนอว่า เพศหญิงในวัยเจริญพันธุ์จะมีค่าการขจัดยาของ diazepam สูงกว่าเพศชายในวัยเดียวกัน และเพศหญิงจะมีค่าปริมาตรการกระจายตัวสูงกว่า และที่น่าสนใจคือ Greenblatt ได้เสนอว่าอายุที่มากขึ้นทำให้มีการลดลงของการขจัด diazepam ในเพศชายแต่ไม่มีผลในเพศหญิงซึ่งขัดแย้งกับงานของ Macleod (5) ซึ่งเสนอว่า diazepam ถูกกำจัดอย่างรวดเร็วในเพศชายเทียบกับเพศหญิง ความแตกต่างนี้เนื่องจากการศึกษาของ Macleod จะให้ยาในขนาดต่ำและไม่ได้ควบคุมเรื่องการสูบบุหรี่หรือการได้รับยาอื่น รายงานเรื่องความแตกต่างของเพศยังพบใน benzodiazepine ตัวอื่น ๆ เช่น พบการขจัดยาในเพศหญิงสูงกว่าในเพศชายของยา alprazolam และ demethyldiazepam ในทางตรงข้าม การขจัดยาของ oxazepam, temazepam และ chlordiazepoxide จะสูงกว่าในเพศชายเมื่อเทียบกับเพศหญิง และไม่พบความแตกต่างเรื่องเพศในการเมตาบอลิซึมของ nitrazepam, bromazepam, triazolam และ lorazepam ที่น่าสนใจคือการขจัดยาของ midazolam และ chlordiazepoxide จะเหมือนกับ diazepam คือลดลงตามอายุในเพศชายแต่ไม่มีผลในเพศหญิง (1, 5, 13, 16) ผลต่าง ๆ นี้มีสิ่งที่ต้องพิจารณาคือ ข้อแรกมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเมตาบอลิซึมยาทั้งหมดหรือไม่ ข้อที่สอง มีความแตกต่างในเรื่องเพศเกี่ยวกับการดูดซึมยาและ first pass metabolism หรือไม่ เพราะยาส่วนใหญ่จะให้โดยการรับประทานและข้อที่สาม การเปลี่ยนแปลงตามอายุเป็นลักษณะเฉพาะเจาะจงของเพศหรือไม่ และยาซึ่งอยู่ในกลุ่มทางเภสัชวิทยาเดียวกันมีสูตรโครงสร้างคล้าย ๆ กัน อาจมีความแตกต่างเรื่องผลของเพศได้ ความแตกต่างของเพศต่อยาที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย ๆ กันนี้สามารถอธิบายได้ว่าเกิดจากความแตกต่างในวิถีทางการเมตา-

บอไลซ์ระหว่างเพศชายและเพศหญิง ตัวอย่างยาในกลุ่ม benzodiazepine เช่น temazepam และ oxazepam ถูกเมตาบอไลซ์โดยขบวนการ conjugation ซึ่งมีผู้เสนอว่าเกิดในเพศชายมากกว่าเพศหญิง nitrazepam ถูกเมตาบอไลซ์โดย reduction ที่ nitro group ซึ่งมีผู้เสนอว่าไม่มีความแตกต่างเรื่องเพศ ในขบวนการนี้ benzodiazepine ตัวอื่น ๆ ถูกเมตาบอไลซ์ผ่าน oxidative metabolism โดย ไซโตโครม (cytochrome, CYP) ซึ่งมีหลายไอโซไซม์มีความแตกต่างของขบวนการเมตาบอไลซ์ซึ่งอาจเกิดจากความสามารถในการออกฤทธิ์ของไซโตโครมบางตัวในเพศหญิงจะสูงกว่าในเพศชาย (1, 16)

2.3.1 Cytochrome P 450

Nebert และคณะ (6) ได้ทำการศึกษาลักษณะและสามารถแยกไอโซไซม์ ต่อมาได้มีนักวิทยาศาสตร์หลายคน ทำการศึกษาลักษณะของเพศต่อ แต่ละไอโซไซม์ของ cytochrome P 450 จึงสามารถบอกความแตกต่างของเพศในการเมตาบอไลซ์ยา ซึ่งอาจขึ้นกับไอโซไซม์ที่เฉพาะได้

ก. CYP3A4

เป็นเอนไซม์ในตับของคน มีความสามารถในการเมตาบอไลซ์ยามากกว่าร้อยละ 50 ของยาที่ใช้ในการรักษา ตัวอย่างเช่น cyclosporin, quinidine, midazolam, dapsone, erythromycin, lidocaine และ troleandomycin เป็นต้น ในเพศหญิง CYP3A4 จะมีความสามารถในการออกฤทธิ์สูงกว่าเพศชาย พบรายงานว่าความสามารถในการออกฤทธิ์ของ CYP3A4 ในเพศหญิงสูงกว่าเพศชายในการเมตาบอไลซ์ erythromycin (7) และพบว่า CYP3A4 จะช่วยเร่ง hydroxylation ของสเตียรอยด์ฮอร์โมน จากความแตกต่างของเพศซึ่งมีผลต่อความสามารถในการออกฤทธิ์ของ CYP3A4 ทำให้มีการกำจัด prednisolone และ methylprednisolone ในเพศหญิงเร็วกว่าเพศชาย (8) ความแตกต่างนี้เกิดจากความแตกต่างในความสามารถในการขจัดยาภายในร่างกาย (เช่น ระดับของเอนไซม์ในตับ) โดยไม่มีรายงานความแตกต่างของการจับของยากับพลาสมาโปรตีน การแปลผลนี้อาจถูกรบกวนโดยระบบอื่น ๆ เข้ามาร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างทางเพศในการขจัดยาของ tirilazad, verapamil, diazepam และ midazolam (9, 10) ซึ่งอาศัย CYP3A4 ในการเมตาบอไลซ์เช่นกัน ผลที่ได้สอดคล้องกันคือเมตาบอไลซ์ในเพศหญิงเร็วกว่าเพศชาย

ข. CYP2D6

CYP2D6 เป็นไซโตโครมที่มีบทบาทรองจาก CYP3A4 โดยเกี่ยวข้องในการเมตาบอไลซ์ยาหลายตัวเช่น propranolol, timolol, mexiletine, flecainide, debrisoquine, codeine และ dextromethorphan พบว่ามีความแตกต่างทางพันธุกรรม แต่ไม่มีรายงานเกี่ยวกับความแตกต่างของเพศในความสามารถในการออกฤทธิ์ของ CYP2D6 นี้มีผู้ทำการศึกษาลักษณะของ CYP2D6 ต่อการเมตาบอไลซ์ยาเช่น propranolol (11) ปัญหาที่พบคือการเมตาบอไลซ์ propranolol ต้องผ่าน 3 วิธีทาง ดังนั้นการสรุปผลต่าง ๆ จึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน เนื่องจากการขจัดยา propranolol จะถูกกระทบด้วยหลาย ๆ ปัจจัย การแปลผลของความแตกต่างของเพศต่อขบวนการเมตาบอไลซ์จึงทำได้ยากจากการศึกษาต่าง ๆ ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะเสนอได้ว่าเพศมีผลต่อความสามารถในการออกฤทธิ์ของ CYP2D6 และควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปที่ชัดเจนต่อไป

ค. CYP2C19

เกี่ยวข้องในเมตาบอไลซ์ของ S-mephenytoin, methylphenobarbital, omeprazole และ propranolol จากการศึกษาพบว่ามีความแตกต่างทางพันธุกรรม เช่นเดียวกับ CYP2D6 แต่ยังไม่มีความชัดเจนเพียงพอที่จะสรุปได้ว่าเพศมีอิทธิพลเข้ามาเกี่ยวข้องหรือไม่ (12)

ง. CYP1A2

เกี่ยวข้องในเมตาบอไลซ์ของ theophylline และ caffeine ซึ่งมีผู้เสนอว่าเพศอาจจะมีบทบาทเข้ามาเกี่ยวข้องต่อการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ แต่ข้อมูลที่ได้ยังไม่เพียงพอที่จะแน่นอนว่าเพศมีบทบาทต่อการออกฤทธิ์ของเอนไซม์นี้อย่างไร (8)

2.3.2 Conjugation

ยาหลายตัวที่ต้องเมตาบอไลซ์โดยขบวนการ conjugation ผ่าน slow CYP-mediated hydroxylation step ซึ่งเป็น elimination rate limiting step เพศอาจมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ ตัวอย่างเช่น benzodiazepine, temazepam และ oxazepam พบการกำจัดโดย conjugation ในเพศชายเร็วกว่าเพศหญิง 1.5 เท่า (13) และการขจัด paracetamol ในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงร้อยละ 22 (14) มีการศึกษาลักษณะการศึกษาลักษณะว่า ความสามารถในการออกฤทธิ์ของ glucuronosyl transferase ในเพศชายสูงกว่าในเพศหญิง โดยผู้ทำการ

ทดลองเสนอว่าเกิดจากความแตกต่างของ glucuronidation โดยไม่มีความแตกต่างของ sulphation และได้ผลเช่นเดียวกัน ใน diflunisal ในทางตรงข้ามเพศไม่มีผลต่อขบวนการ conjugation โดยใช้ glucuronidation ใน clofibric acid และ ibuprofen ส่วน salicylic acid ซึ่งผ่าน glycine conjugation พบว่าขบวนการนี้เกิดในเพศหญิงเร็วกว่าในเพศชาย จะเห็นว่า เพศจะมีผลต่อ conjugation ของยาบางตัว เนื่องจากความแตกต่างของไอโซไซม์ของ UDP glucosyltransferase ซึ่งเพศจะมีผลต่อไอโซไซม์บางตัว จากการศึกษาต่าง ๆ จะใช้กลุ่มตัวอย่างที่เล็ก มีสภาวะการทดลองที่แตกต่างกันทำให้ได้ผลการทดลองที่ขัดแย้งกัน ซึ่งคงต้องทำการศึกษาต่อไปเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน

2.4 การขจัดยา

ขบวนการขจัดยาออกจากร่างกายของยาส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นที่ไต ซึ่งประกอบด้วยขบวนการกรอง การหลั่ง และการดูด

ซึมกลับ การขจัดยาทางไตซึ่งยานั้นไม่มีขบวนการหลั่ง และขบวนการดูดซึมกลับ จะขึ้นกับการกรองที่ไต ซึ่งพบว่าสูงในเพศชายแต่ไม่น่าจะเกิดจากผลทางเพศเนื่องจากค่า Glomerular filtration rate (GFR) จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับน้ำหนัก ซึ่งในเพศชายจะมีน้ำหนักสูงกว่าเพศหญิง เช่น cefotaxime (15) มีรายงานพบความแตกต่างของการขจัดยาทางไต คาดว่าเกิดจากความแตกต่างของน้ำหนัก แต่อาจจะมีความแตกต่างทางเพศซึ่งไม่ขึ้นกับน้ำหนักใน GFR เกิดขึ้นได้ แต่ยังไม่มีการศึกษา เป็นที่ยอมรับกันว่าเพศชายสร้าง Creatinine มากกว่าเพศหญิง ดังนั้นการคำนวณขนาดยาที่ใช้ค่า Creatinine ในเลือดมาคำนวณเช่น digoxin จะต้องนำเรื่องเพศมาคิดในการคำนวณขนาดยาด้วย ส่วนผลของเพศต่อขบวนการหลั่งและดูดซึมกลับของยานั้น ความสัมพันธ์ยังซับซ้อน ไม่สามารถสรุปลักษณะได้อย่างชัดเจน

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างเพศและความสามารถในการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในการเมตาบอไลซ์ยา (1)

ระบบ	ความสามารถในการออกฤทธิ์		
	หญิง > ชาย	หญิง < ชาย	ยังสรุปไม่ได้
CYP3A4	/		
CYP2D6			?
CYP2C19			?
CYP1A2			?
Fluorouracil dehydrogenase		/	
Conjugation		/	
Renal filtration			?
Renal secretion			?

สัญลักษณ์ : ? = ข้อมูลยังไม่สามารถสรุปได้

3. เภสัชพลศาสตร์

การศึกษามลของเพศต่อขบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ จะทำให้การศึกษาได้ง่ายกว่าการศึกษาผลของเพศต่อขบวนการทางเภสัชพลศาสตร์ เพราะการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์จะติดตามผลง่ายกว่า เช่นสามารถวัดระดับของยาในพลาสมา หรือในปัสสาวะได้ สำหรับผลทางเภสัชพลศาสตร์ยากที่จะวัดได้อย่างแม่นยำ เช่นความรู้สึกปวด ยากที่จะวัดเป็นปริมาณได้ หรือผลของความดันโลหิตจะมีตัวแปรหลาย ๆ ตัวมาเกี่ยวข้อง มีการศึกษามลของเพศต่อเภสัชพลศาสตร์ของยาที่มีผลต่อจิตประสาท พบว่าเพศหญิงจะมีผลของยาและเกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ในการตอบสนองต่อยารักษาโรคจิตประสาทมากกว่าเพศชาย ตัวอย่างยาเช่น chlorpromazine หรือเพศหญิงต้องการยา fluspirifene ในการรักษา schizophrenia โดยใช้ขนาดต่ำกว่าเพศชาย (15) ซึ่งอาจจะเกิดจากความแตกต่างของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน เอสโตรเจนจะออกฤทธิ์ต้านโดปามีน และทำให้ฤทธิ์ยารักษาโรคจิตประสาทเพิ่มขึ้น มีรายงานว่าในเพศชายจะตอบสนองต่อการให้ imipramine ในการรักษาอาการซึมเศร้าได้ดีกว่าในเพศหญิง และได้ผลเช่นเดียวกันในการใช้ tricyclic antidepressant รักษา panic attack (1) แต่เมื่อใช้ monoamine oxidase inhibitor ในการรักษาพบว่าเพศหญิงจะตอบสนองต่อ serotonin agonist หรือ serotonin reuptake inhibitors ได้ดีกว่าเพศชาย ความแตกต่างนี้สัมพันธ์กับความแตกต่างของ serotonin binding กับ serotonin uptake transporters ที่ว่าเพศชายมีบริเวณที่จับและความชอบจับต่ำกว่าเพศหญิงเช่นเดียวกับการหลังฮอร์โมนโปรแลคติน ซึ่งตอบสนองต่อ serotonin agonist จะพบการหลังในเพศหญิงมากกว่าในเพศชาย สำหรับการตอบสนองต่อยาในระบบหัวใจและหลอดเลือดนั้นทั้งสองเพศจะมีการตอบสนองที่แตกต่างกัน มีรายงานว่าเพศหญิงจะเกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์มากกว่าเพศชาย แต่ข้อสรุปที่แน่นอนยังไม่มีเนื่องจากการศึกษายังมีน้อยและมีจำนวนผู้ป่วยเพศหญิงที่ทำการศึกษาน้อยกว่าด้วย

4. บทสรุป

เมื่อพิจารณาความแตกต่างทางเพศจะต้องพิจารณาดังแต่ความแตกต่างของส่วนประกอบของร่างกาย ขนาดของร่างกายที่แตกต่างกันตลอดไปจนถึงความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งมีการศึกษาค้นคว้าวิจัยกันอย่างต่อ

เนื่องตลอดเวลา และมีแนวโน้มของความแตกต่างที่เห็นได้ เช่นยาที่ผ่านขบวนการเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 จะถูกกำจัดในเพศหญิงได้เร็วกว่าเพศชาย ยาที่ถูกขจัดออกจากร่างกายโดยขบวนการ conjugation จะมีการขจัดในเพศชายมากกว่าเพศหญิง นอกจากนี้เพศหญิงและเพศชายจะมีความแตกต่างของการตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์แตกต่างกัน เช่นยารักษาโรคจิตประสาทและยาที่ใช้ในการรักษาโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น

ความแตกต่างทางเพศของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์จะส่งผลต่อการรักษาทางคลินิกหรือไม่นั้น ยังไม่มีการศึกษาที่สามารถสรุปได้อย่างแน่นอน แต่คาดว่าความแตกต่างทางเพศในการเมตาบอลิซึมยาจะเป็นปัจจัยที่สำคัญในการพิจารณาว่าที่มีดัชนีการรักษาแคบ และความแตกต่างทางเพศนี้จะเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในเพศหญิงมากกว่าในเพศชาย

เพื่อให้การให้ยารักษาโรคมีประสิทธิภาพสูงสุด จึงควรจะมีการศึกษาวิจัยหาข้อมูลของความแตกต่างทางเพศและภาวะต่าง ๆ ในเพศหญิงเช่น การตั้งครรภ์ การหมดประจำเดือน ช่วงการมีประจำเดือน การใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน เพื่อจะได้ข้อมูลและนำไปปรับใช้ในการรักษาต่อไปให้ได้ผลการรักษาที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. R.Z. Harris, L.Z. Benet and J.B. Schwartz. Gender effects in pharmacokinetic and pharmacodynamics. *Drugs*. 50(2): 222-239 (1995).
2. P.L. Bonate Gender-related difference in xenobiotic metabolism. *J. Clin. Pharmacol.* 31 684-690 (1991).
3. D.J. Greenblatt, M.D. Allen, J.S. Harmatz et al. Diazepam disposition determinants. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27: 301-312 (1980).
4. H.R. Ochs, D.J. Greenblatt, H. Friedman, et al. Bromazepam pharmacokinetics: Influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol *Clin. Pharmacol. Ther.* 41:562-570 (1987).

5. S.M. Maclead, H.G. Giles, B. Bengert, et al. Age-and gender-related differences in diazepam pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.* 19: 15-19 (1979).
6. D.W. Nebert et al. The P 450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature, DNA *Cell Biol.* 10: 1 (1991).
7. K.L. Austin, L.E. Mathwe, C.R. Philpot, et al. Intersubject and dose related variability after intravenous administration of erythromycin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10:273-279 (1980).
8. S.A. Wrighton, J.C. Steves The human hepatic cytochromes P 450 involved in drug metabolism. *Crit Rev. Toxicol.* 22: 1-21 (1992).
9. L.K. Hykstm J.C. Fleishaker, G.R. peters, et al. Effect of age and gender of tirilazad pharmacokinetics in human. *Clin. Pharmacol. Ther.* 55: 378-384 (1994).
10. J. Schwartz, H. Capili and J. Daugherty. Aging of woman alters S-verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. ther.* 55: 509-517 (1994).
1. T. Walle, U.K. Walle. T.D. Cowart, et al. Pathway-selective sex differences in the metabolic clearance of propranolol in human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 46: 257-263 (1989).
2. G.R. Wilkinson, F.P. Guengerich and R.A. Branch. Genetic polymorphism of S-mephenytoin hydroxylation. *Pharmacol. Ther.* 43: 53-76 (1989).
3. M. Divell, D.J. Greenblatt. J.S. Harnatz, et al Effect of age and gender on disposition of temazepam. *J. Pharm. Sci.* 10: 1114-1117 (1981).
4. J.O. Miners, J. Attwod, D.J. Birkett. Influence of sex and oral contraceptive steroids in paracetamol metabolism, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 16: 503-509 (1983).
5. R.L. Yost, H. Darendorf. Disposition of cefotaxime and its desacetyl metabolite in morbidly obese male female subjects. *Ther. Drug. Monit.* 8: 189-194 (1986).
6. K.A. Yonkers, J.C. Kando, J.O. Cole and S. Blumenthal. Gender Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychotropic Medication. *Am. J. Psychiatry.* 149(5): 587-595 (1992).
17. D.L. Schmucker and E.S. Vesell. Underrepresentation of women in clinical drug trials. *Clin. Pharmacol. Ther.* 54: 11-15 (1993).
18. J.C. Kando, K.A. Yonkers and J.O. Cole. Gender as a Risk Factor for Adverse Events to Medications. *Drugs.* 50(1) 1-6 (1995).
19. D.L. Schmucker, M.S. O'Mahony and and E.S. Vesell. Women in Clinical Drug Trials. *Clin. Pharmacokin.* 27(6): 411-417 (1994).
20. K. Wilson. Sex-Related Differences in Drug Disposition in Man. *Clin. Pharmacokin.* 9: 189-202 (1984).
21. R.K. Yamazoe. Sex-specific cytochrome P450 as a cause of sex-and species-related differences in drug toxicity. *Toxicol. Lett.* 65:661-7 (1992).
22. D.R. Abernethy, M. Divoll and D.J. Greenblatt et al. Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.* 31: 788-90 (1982).
23. K.C. Anastos, R.A. Charon et al. Hypertension in women-what is really known? *Ann. Intern. Med.* 115-287-93 (1991).
24. C.M. Durnas C.Loi, B.J. Cusack. Hepatic drug metabolism and aging. *Clin. Pharmacokin.* 19: 359-89 (1990).
25. D.P. Wermeling, A.S. Selwitz Current issues surrounding women and minorities in drug trials. *Ann. Pharmacother.* 27: 904-11 (1993).
26. J.C. Bennett. Inclusion of women in clinical trials policies for population subgroups. *N. Engl. J. Med.* 329:288-92 (1993).
27. R.B. Merkatz, R. Temple et al. Women in clinical trials of new drugs. *N. Engl. J. Med.* 329: 292-6 (1993).
28. R.A. Levey. Bridging the gender gap in research. *Clin. Pharmacol. Ther.* 50:641-6 (1991).