

Rozdíly mezi pohlavími – od farmakologie až po metodologii klinického výzkumu

Adriána Papiež^{1,2}, Zora Čechová^{1,2}, Jitka Rychlíčková^{1,3}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Centrum excelence CREATIC, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

Odborná veřejnost, ale i pacienti se stále více zabývají otázkou, zda můžeme výsledky klinických studií aplikovat i na ty podskupiny pacientů, které nebyly do výzkumu zahrnuty. Nejvíce diskutovaná je v tomto směru populace žen. Biologické pohlaví prokazatelně ovlivňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku léčiv, což se projevuje rozdíly v terapeutických i nežádoucích účincích na organismus. Navzdory těmto rozdílům jsou ženy v klinických studiích dlouhodobě neadekvátně zastoupeny, například v oblasti kardiovaskulárních studií. Ačkoli se jejich účast v posledních letech zlepšuje, nerovnosti přetrvávají.

Tento článek mapuje historický vývoj zastoupení žen v klinickém výzkumu a analyzuje současný stav v této oblasti. Zároveň popisuje optimální zastoupení žen ve studiích a navrhuje postupy, jak tohoto cíle dosáhnout a získat tak spolehlivá data pro obě pohlaví. Tyto kroky přispějí k optimalizaci léčebných postupů, které zohledňují rozdíly mezi pohlavími.

Klíčová slova: rozdíly pohlaví, klinický výzkum, metodologie výzkumu, opomíjené populace.

Sex-related differences – from pharmacology to clinical research methodology

Expert community and even patients are increasingly concerned about whether the results of clinical trials can be applied to patient subgroups that were not originally included in the research. Regarding this, female population is the most frequently discussed. Biological sex significantly influences the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, leading to differences in both therapeutic and adverse effects. Despite this, women have been historically under-represented in clinical studies, for example in cardiovascular research. Although female participation has improved in recent years, disparities persist.

This article explores the historical development of female representation in clinical research and analyzes the current state of the field. It also discusses the optimal inclusion of women in studies and proposes strategies to achieve this goal, ensuring the collection of reliable data applicable to both sexes. These steps will contribute to the optimization of treatment protocols that account for sex-based differences.

Key words: sex differences, clinical research, trial methodology, under-served population.

Úvod

Biologické pohlaví je jedním z faktorů, které ovlivňují odpověď organismu na léčivo. Odlišná farmakokinetika a farmakodynamika

u mužů a žen je podmíněna fyziologickými rozdíly – pro ženy je charakteristická obecně nižší tělesná hmotnost, nižší objem celkové tělesné vody a její odlišné rozložení extra-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826 a projektem ERASMUS+ SENSITISE (2023-1-IE02-KA220-HED-000159532).

Poděkování:

Jménem konsorcia partnerů ERASMUS+ projektu SENSITISE: Frances Shiely (koordinátor projektu SENSITISE), University College Cork; Shaun Treweek, University of Aberdeen; Christine Kubiak, ECRIN; Andrew Willis, University College Cork; Sarah Prowse, University of Aberdeen, Martina Esdaile, ECRIN; Vincent Russel, University College Cork; Robert Dudás.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(1):52-56

<https://doi.org/10.36290/far.2025.019>

Článek přijat redakcí: 2. 2. 2025

Článek přijat k tisku: 4. 3. 2025

PharmDr. Adriána Papiež, Ph.D.

papiez@med.muni.cz

a intracelulárně, pomalejší gastrointestinální motilita, nižší aktivita střevních a jaterních enzymů, nižší rychlost glomerulární filtrace (1, 2). Na úrovni farmakodynamiky lze pozorovat vyšší senzitivitu žen k (nežádoucím) účinkům léčiv v důsledku alterace počtu receptorů, vazby léčiva na receptor a transdukce signálu po navázání léčiva (2). K tomu všemu je třeba připočítat v čase proměnné endogenní a exogenní hormonální vlivy vyjádřené především u žen. Rozdíly pak hrají důležitou roli i v odlišné prevalenci a dopadech onemocnění u jednotlivých pohlaví a ve výskytu nežádoucích účinků léčiv (1, 2).

Praktické příklady rozdílů ve farmakokineticke, farmakodynamice či klinické účinnosti léčby u mužů a žen mohou být následující:

- poločas teofylinu je výrazně kratší u žen, a to jak kuřaček, tak nekuřaček, ve srovnání s muži (3);
- nižší clearance u žen byla zaznamenána například u benzodiazepinů (4), paracetamolu (5), kyseliny acetylsalicylové (6) nebo ondansetronu (7);
- retrospektivně byly identifikovány rozdílné benefity spojené s použitím kyseliny acetylsalicylové v sekundární prevenci – u žen je dobře dokumentováno snížení rizika cévní mozkové příhody, ale nikoli infarktu myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin, zatímco u mužů převládal benefit v redukci rizika infarktu myokardu a méně přesvědčivě cévní mozkové příhody (8);
- Torsades de pointes indukované erytromycinem se častěji vyskytují u žen (9), vyšší riziko těchto arytmií bylo prokázáno i u so-talolu, amiodaronu nebo chinidinu (10);
- ženské pohlaví figuruje jako rizikový faktor v řadě skórovacích systémů – např. CHA2DS2-VASc skóre pro riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní nebo Tisdale skóre pro predikci prodloužení QT intervalu (11).

Navzdory výše uvedenému se s rozdílným přístupem k terapii žen a mužů v běžné klinické praxi setkáváme poměrně zřídka. Asi nejvíce skloňovaným léčivem v kontextu úpravy dávky dle pohlaví je zolpidem – americká FDA doporučila pro ženy pouze 5mg dávku, zatímco pro muže zůstává dávka 10 mg (12), Evropská léková agentura (EMA) podobné do-

poručení ale neimplementovala. V kontextu úpravy farmakoterapie dle pohlaví je zajímavá i švédská databáze Janusmed Sex and Gender (<https://janusmed.se/en/sexandgender>) (13) sumarizující důkazy o přítomnosti a klinické relevanci rozdílného efektu jednotlivých léčiv u mužů a žen. Databáze uvádí v kategorii C! (klinicky relevantní rozdíly mezi pohlavími) výše zmíněný amiodaron, levodopu, karbidopu, benserazid a entakapon, sitagliptin a řadu imunosupresiv, cytostatik a cílených léčiv (13). Přesto souhrny údajů o přípravku ani relevantní doporučené postupy odlišné dávkování těchto léčiv u žen nezmiňují (14–17). Specifický léčebný přístup pro ženy a muže se asi nejvíce rýsuje v terapii srdečního selhání. Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) je dnes nejčastější formou srdečního selhání u žen s téměř dvojnásobnou prevalencí oproti mužům (na rozdíl od srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí, kde ženy představují přibližně čtvrtinu celé populace nemocných) (18, 19). I přesto takový specifický přístup k terapii dle pohlaví stále zůstává spíše v rovině teorie a k cestě do praxe je třeba dobře metodologicky designovaný klinický výzkum (18).

Zastoupení žen v klinických studiích, historický vývoj

Zastoupení žen představuje dlouhodobě diskutované téma ve výzkumu léčiv a metodologii klinických studií. Historicky byla do klinických studií zařazována převážně mužská populace. Tento přístup byl odůvodňován tvrzením, že takové studie jsou metodologicky jednodušší a finančně méně náročné (20). Dalším důvodem byla obava z možného rizika pro plod, pokud by se studií účastnily ženy v reprodukčním věku. To bylo umocněno tzv. Conterganovou tragédií v 50. letech 20. století, kdy užívání thalidomidu těhotnými vyústilo v narození tisíců dětí s vrozenými vadami (21). Tato událost přiměla regulační úřady v USA implementovat nové směrnice a předpisy upravující metodologii klinických hodnocení. Jejich cílem bylo podobná rizika minimalizovat. Ve výsledku výrazně omezily účast žen v jakémkoliv výzkumu. Například do *Baltimorské longitudinální studie stárnutí* nebyla od roku 1958 do roku 1978 zařazena

ani jedna žena (22). Ze studií zkoumajících kardioprotektivitu estrogenů (*The Coronary Drug Project, 1965*) (23), efekt aspirinu a beta-karotenu v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění a rakoviny (*Physicians' Health Study, 1982*) (24), nebo vliv kombinace rizikových faktorů na mortalitu u ischemické choroby srdeční (*MRFIT, 1982*) (25) byly ženy vyloučeny na základě zařazovacích kritérií.

Postupně byl tento přístup přehodnocen. Byla přijata opatření zaměřená na zvýšení zastoupení žen v klinických studiích s cílem zajistit rovnováhu obou pohlaví a podpořit přenositelnost výsledků výzkumu na celou populaci (26, 27).

Na rozdíl od USA se Evropa začala otázkou zastoupení žen v klinických studiích zabývat výrazně později a regulace v této oblasti se liší dodnes. V USA je vyžadováno nejen reportování pohlaví, ale i jeho zohlednění při analýzách; EU tyto analýzy dle pohlaví nenařizuje, ale podporuje výzkum a inovace v tomto směru, např. v rámci Horizon 2020 (28). Podrobnosti o vývoji regulace zastoupení žen v klinickém výzkumu a rozdílných přístupech USA a Evropy shrnuje tabulka 1.

Optimální zapojení žen do klinických studií

Pro zvýšení spolehlivosti výsledků výzkumu a důvěry v něj je důležité orientovat se v tom, co představuje optimální zastoupení žen. Zatímco zapojení žen do klinických studií je v USA v určitých případech legislativně vyžadováno (28), EMA se odvolává na obecný princip popsáný v pokynu Mezinárodní rady pro harmonizaci (ICH) E7 zaměřený na geriatrickou populaci (29, 30). Podle něj by pacienti zařazení do klinické studie měli přiměřeně reprezentovat populaci, která bude daným léčivem následně léčena. Zapojení žen do klinických studií by se tedy nemělo redukovat na prostou snahu dosáhnout rovného zastoupení obou pohlaví. Klíčové je zohlednění širších demografických, epidemiologických a (pa-to)fyzilogických rozdílů mezi muži a ženami. Jako ukazatel adekvátního zastoupení konkrétní populace se využívá poměr účasti k prevalenci participation to prevalence ratio (PPR), přičemž populace se jeví jako nepřiměřeně zastoupená, pokud je odchylka větší než 20 % (31).

Tab. 1. Významné historické události ovlivňující zařazování žen do klinických studií v USA a EU (26, 29)

1977	FDA (U.S. Food and Drug Administration) vydává směrnici „Obecné úvahy pro klinické hodnocení léčiv“, která vylučuje ženy v reprodukčním věku z účasti na klinickém výzkumu v raných fázích, s výjimkou případů ohrožení života.
1986	Poradní výbor NIH (National Institute of Health) doporučuje, aby ženy byly zahrnuty do lékařských výzkumných studií.
1990	NIH zakládá Úřad pro výzkum zdraví žen, který vede řadu programů zaměřených na pokrok ve výzkumu zdraví žen a zvýšení zastoupení žen jako účastnic i výzkumníků v klinických studiích.
1993	FDA ruší své pokyny z roku 1977 a oficiálně nařizuje zahrnutí žen do výzkumu, pokud neexistuje odůvodnění pro jejich vyloučení (např. pokud se onemocnění týká pouze mužů).
1993	Kongres USA schvaluje zákon, který vyžaduje zahrnutí žen do klinických studií financovaných NIH.
1994	FDA zakládá Úřad pro zdraví žen, který má za úkol podporovat zahrnutí žen do klinických studií a rozvoj zdravotní péče zaměřené na ženy.
1998	FDA stanovuje předpisem, že žádosti o registraci nových léčiv musí obsahovat údaje o bezpečnosti a účinnosti rozdělené podle pohlaví. FDA má pravomoc odmítnout žádost o registraci, která tyto údaje řádně neanalyzuje.
2005	Evropská léková agentura (EMA) zveřejnila zprávu s názvem „Genderové aspekty při provádění klinických studií“. Dle zprávy by pacienti zařazení do klinické studie měli přiměřeně reprezentovat populaci, která bude daným lékem následně léčena.
2015	European Gender Medicine Network vydává report podporující genderovou rovnost ve zdravotnictví. Prosazuje lepší zastoupení žen v klinických studiích a integraci aspektů pohlaví a genderu do výzkumu a politiky.

Z demografického hlediska je podstatné, že ženy žijí déle než muži (28). Tento rozdíl je zvláště relevantní při návrhu studií zaměřených na hodnocení léčiv pro geriatrickou populaci. Z epidemiologického hlediska je nezbytné brát v úvahu odlišnou prevalenci onemocnění: v úvodu zmíněné srdeční selhání, autoimunitní onemocnění (až čtyřikrát vyšší riziko revmatoidní artritidy, roztroušené sklerózy, nebo systémového lupus erythematoses u žen) (32) nebo depresivní poruchy (prevalence u žen je 1,7x vyšší než u mužů) (33). Rozdílná prevalence mezi pohlavími se u některých onemocnění navíc může měnit s věkem (34). Zapojení žen do klinických studií by dále mělo reflektovat rozdíly v klinických projevech onemocnění u mužů a žen a jejich rozdílný dopad na kvalitu života. Například u osteoporózy čelí ženy nejen vyšší prevalenci, ale i větší zátěži v podobě ztracených let života v důsledku nemoci Disability Adjusted Life Years (DALY) (35).

Současný stav zapojení žen do klinických studií

V posledních desetiletích se výrazně zvýšila účast žen v klinických studiích. Regulační autority uvádí, že v recentních klinických hodnoceních je poměr žen a mužů přibližně stejný (29, 36). Přesto však přetrvávají významné rozdíly mezi fázemi klinického výzkumu, typem financování studií a terapeutickými skupinami.

- Obecně je účast žen nižší v raných fázích klinického hodnocení, které jsou nejčastěji prováděny na malé populaci zdravých dobrovolníků. To však nemá zásadní význam, pokud studie pozdějších fází zahrnou adekvátní počet žen pro analýzu rozdílů mezi pohlavími (29, 37).
- Neodpovídající zastoupení žen bylo častěji pozorováno u akademických studií ve srovnání s komerčními (38), což může být mimo jiné ovlivněno snahou průmyslu vyhovět požadavkům regulačních autorit pro registraci léčivých přípravků (29, 39).
- Co se týče terapeutických skupin, bližší představu nám může poskytnout analýza klinických studií, které vedly k registraci léčivých přípravků v EU v letech 2007 až 2019. Použití metriky PPR odhalilo, že v téměř třetině případů byly ženy nedostatečně zastoupeny. Nejproblematictějšími skupinami byla antiinfektiva a psychiatrická léčiva, z dalších můžeme zmínit léčiva kardiovaskulárních a onkologických onemocnění (40). Při podrobnějším pohledu na kardiovaskulární systém se nedostatečné zastoupení žen týká především terapie srdečního selhání, ischemické choroby srdeční, akutního koronárního syndromu a dyslipidemie; naopak vyšší zastoupení žen bylo zaznamenáno ve studiích na léčbu plicní arteriální hypertenze (31, 41, 42). V onkologii byly ženy nedostatečně zastoupeny ve studiích tý-

kajících se karcinomů močového měchýře, hlavy a krku, žaludku a jícnu; adekvátní zastoupení bylo ve studiích zabývajících se nádory slinivky břišní a hematologickými malignitami (38). V kontextu antiinfektiv stojí za zmínku oblast antiretrovirové léčby, profylaktických vakcín a léčebných postupů u HIV (43).

Podpora zapojení žen do klinických studií

Jak bylo popsáno výše, otázka pohlaví by v rámci plánování kvalitní klinické studie neměla být opomíjena. Zároveň se ale neomezujeme pouze na úvahu správného nastavení inkluzních a exkluzních kritérií a prevalenci daného onemocnění v populaci. Na paměti musíme mít širší roli žen v rodině a společnosti. Ženy jsou typicky primárním pečujícím subjektem. Požadavky kladené na účastníky klinických studií jsou zároveň dnes ale nejvyšší v historii (44). K obavám z individuální reakce na terapeutickou intervenci se přičítají i praktické překážky, jako je zajištění dopravy, logistiky nebo péče o rodinné příslušníky. Na rozhodnutí zúčastnit se klinické studie má tak mnohdy vliv i rodina a přátelé (45, 46).

Účast žen v klinické studii může být podpořena lépe nastavenou strategií náboru (recruitment) a udržení již zapojených účastníků (retention), a to napříč celou její realizací (tj. od prvotní myšlenky a designu až po její ukončení). Konkrétním příkladem může být možnost asynchronního získání informovaného souhlasu, decentralizace klinických studií, podpora využití digitálních technologií, zajištění dostupnosti péče o děti nebo dopravy do centra klinické studie (45). Více než žádoucí může být spolupráce s patientskými organizacemi, a to nejen z pohledu odhadované zátěže pro jednotlivce a její optimalizace (propisující se do vyšší retence účastníků ve studii), ale i z pohledu pomoci při šíření povědomí o konkrétní studii a podpory náboru. Patientské organizace se mohou stát i užitečným zprostředkovatelem výsledků studie.

Dalším aspektem, vedle strategií náboru a udržení žen v klinických studiích, je i plán analýzy dat umožňující vyhodnocení rozdílů v bezpečnosti či účinnosti intervence u jednotlivých pohlaví. S tím úzce souvisí výpočet veli-

kosti studijní populace tak, aby byly následně dosaženy statisticky průkazné výsledky (47, 48).

Designování klinických studií je náročným a komplexním úkolem, na němž se spolupodílí řada specialistů s větším či menším povědomím o otázkách inkluzivity v klinickém výzkumu. V tomto sdělení se zaměřujeme na ženy jako jeden z příkladů tzv. opomíjené populace. Příkladů opomíjených populací je více – kritériem může být vedle pohlaví i věk, bydliště, sociální status, příslušnost k menšinám, jazyková vybavenost, přítomnost zdravotních postižení, množství komorbidit nebo polyfarmacie. Edukace v oblasti inkluzivity klinického výzkumu je klíčová pro zlepšení kvality samotných studií a potažmo i klinické praxe ve smyslu personalizovaného přístupu a důvěry v léčbu a zdravotní systém obecně. Právě vývoj takového kurikula je předmětem mezinárodního výukového projektu SENSITISE (Inclusive Clinical Trials: Training and Education to Increase Involvement of Under-Served

Groups, 2023-1-IE02-KA220-HED-000159532) spolufinancovaného ERASMUS+ (49). Projekt vzniká ve spolupráci University College Cork, University of Aberdeen, ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) a Masarykovy univerzity. Cílem je vytvořit soubor edukačních materiálů, které mohou sloužit pro samostudium, ale i implementaci do výuky. Materiály budou dokončeny v průběhu roku 2026 a budou dostupné jak v angličtině, tak v češtině. Navíc budou doplněny učitelskými manuály, které implementaci kurikula usnadní.

Závěr

Ženy jsou jednou ze skupin, jejichž zdravotní potřeby nebyly v klinickém výzkumu dlouhodobě dostatečně zohledněny, přičemž další opomíjené skupiny může určovat jejich demografický, socioekonomický status nebo zdravotní stav. Zda je ale určitá populace ve výzkumu opomíjena, je třeba vždy posuzovat

v kontextu konkrétní klinické studie a reálné klinické praxe. Kvalitní klinický výzkum by měl vycházet z klinických potřeb a usilovat o adekvátní zastoupení všech relevantních skupin, aby přinesl spolehlivé a přenositelné výsledky. Dosažení tohoto cíle vyžaduje systematickou edukaci odborné veřejnosti o významu inkluzivity a diversity v klinických studiích a o způsobech, jak tyto principy integrovat do metodologie studií a celého výzkumného procesu.

Neméně důležité je zvyšování povědomí laické veřejnosti a pacientů o jejich roli ve výzkumu a jeho přínosu pro zlepšení zdravotní péče. Aktivní spolupráce s patientskými organizacemi může pomoci odstranit překážky, které brání účasti některých pacientů v klinických studiích, a zároveň zvýšit důvěru ve výzkum. Dobře informovaná společnost a odpovědně navržené studie mohou zajistit, že výsledky klinických hodnocení budou skutečně přínosné pro všechny pacienty.

LITERATURA

- Whitley H, Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician*. 80(11):1254-1258.
- Soldin O, Mattison D. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 48(3):143-157.
- Nafziger AN, Bertino JS. Sex-related differences in theophylline pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 37(1):97-100.
- Greenblatt DJ, Divoll M, Hartzel JS, et al. Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther*. 215(1):86-91.
- Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, et al. Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 31(6):783-790.
- Miners JO, Grgurinovich N, Whitehead AG, et al. Influence of gender and oral contraceptive steroids on the metabolism of salicylic acid and acetylsalicylic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 22(2):135-142.
- Pritchard JF, Bryson JC, Kernodle AE, et al. Age and gender effects on ondansetron pharmacokinetics: evaluation of healthy aged volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 51(1):51-55.
- Baigent C, Collins R, Emberson J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 373(9678):1849-1860.
- Drici MD, Knollmann BC, Wang WX, et al. Cardiac Actions of Erythromycin Influence of Female Sex. *JAMA*. 280(20):1774-1776.
- Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*. 270(21):2590-2597.
- MDCalc [Internet]. [citován 23. leden 2025]. MDCalc – Medical calculators, equations, scores, and guidelines. Dostupné z: <https://www.mdcalc.com/>.
- FDA [Internet]. FDA Drug Safety Communication: FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR. [citován 23. leden 2025]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-new-label-changes-and-dosing-zolpidem-products-and>.
- Sex and gender | Janusmed [Internet]. [citován 23. leden 2025]. Dostupné z: <https://janusmed.se/en/sexandgender>.
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 45(36):3314-414.
- SÚKL – Přehled léčiv [Internet]. [citován 23. leden 2025]. SÚKL – Přehled léčiv. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society – European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 13(11):1170-1185.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 45(11):2753-2786.
- Tadic M, Cuspidi C, Plein S, et al. Sex and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Clinical Studies. *J Clin Med*. 8(6):792.
- McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 141(5):338-351.
- Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? [Internet]. Wizemann TM, Pardue ML, editoři. Washington (DC): National Academies Press (US); [citován 28. listopad 2024]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222288/>.
- Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicol Sci*. 122(1):1-6.
- Simonsick EM, Simonsick E, Moore AZ, et al. The Baltimore Longitudinal Study Of Aging: Opportunities For Research On Women's Aging And Health. *Innov Aging*. 3(Suppl 1):S355-356.
- The Coronary Drug Project: Initial Findings Leading to Modifications of Its Research Protocol. *JAMA*. 214(7):1303.
- Gaziano JM, Hennekens CH. Physicians' Health Study (PHS). In: Wiley StatsRef: Statistics Reference Online [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citován 28. listopad 2024]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118445112.stat06831>.
- Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA*. 248(12):1465-1477.
- Liu KA, Mager NAD. Women's involvement in clinical trials: historical perspective and future implications. *Pharm Pract*. 14(1):708.
- Schiebinger L. Women's health and clinical trials. *J Clin Invest*. 112(7):973-977.
- Wested J. Lex Sex – Regulatory Perspectives on the Inclusion of Males and Females in Clinical Trials. *Eur Health Pharm Law Rev*. 7(4):158-172.
- ASSET [Internet]. ASSET. [citován 24. leden 2025]. ICH – Gender Consideration In The Conduct Of Clinical Trials. Dostupné z: <https://www.asset-scienceinsociety.eu/pages/ich-gender-consideration-conduct-clinical-trials>.
- GOV.UK [Internet]. [citován 23. leden 2025]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Guidelines. Dostupné z: <https://www.gov.uk/guidance/international-council-for-harmonisation-of-technical-requirements-for-pharmaceuticals-for-human-use-guidelines>.
- Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol*. 71(18):1960-1969.
- Paoli MD, Gardner HR, Treweek S. Another Brick in the Wall ... no More! Breaking the Sex Bias. *Clin Oncol*. 34(12):796-798.

33. Zhao L, Han G, Zhao Y, et al. Gender Differences in Depression: Evidence From Genetics. *Front Genet* [Internet]. [citován 23. leden 2025];11. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2020.562316/full>.
34. Pucci G, Alcidi R, Tap L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 120:34–42.
35. Zhu Z, Yu P, Wu Y, et al. Sex Specific Global Burden of Osteoporosis in 204 Countries and Territories, from 1990 to 2030: An Age-Period-Cohort Modeling Study. *J Nutr Health Aging.* 27(9):767–774.
36. FDA [Internet]. Drug Trials Snapshots. [citován 5. prosinec 2024]; Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots>.
37. Labots G, Jones A, de Visser SJ, et al. Gender differences in clinical registration trials: is there a real problem? *Br J Clin Pharmacol.* 84(4):700–707.
38. Perera ND, Bellomo TR, Schmidt WM, et al. Analysis of Female Participant Representation in Registered Oncology Clinical Trials in the United States from 2008 to 2020. *The Oncologist.* 28(6):510–519.
39. FDA [Internet]. Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs; [citován 28. leden 2025]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/study-and-evaluation-gender-differences-clinical-evaluation-drugs>.
40. Smith Z, Botto E, Getz K. Quantifying Diversity and Representation in Pivotal Trials Leading to Marketing Authorization in Europe. *Ther Innov Regul Sci.* 56(5):795–804.
41. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, et al. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation.* 141(7):540–548.
42. Khan SU, Khan MZ, Raghu Subramanian C, et al. Participation of Women and Older Participants in Randomized Clinical Trials of Lipid-Lowering Therapies: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 3(5):e205202.
43. Curno MJ, Rossi S, Hodges-Mameletzis I, et al. A Systematic Review of the Inclusion (or Exclusion) of Women in HIV Research: From Clinical Studies of Antiretrovirals and Vaccines to Cure Strategies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 71(2):181–188.
44. Rodríguez-Torres E, González-Pérez MM, Díaz-Pérez C. Barriers and facilitators to the participation of subjects in clinical trials: An overview of reviews. *Contemp Clin Trials Commun.* 23:100829.
45. Goldstein KM, Kung LCY, Dailey SA, et al. Strategies for enhancing the representation of women in clinical trials: an evidence map. *Syst Rev.* 13(1):2.
46. Berlin JA, Ellenberg SS. Inclusion of women in clinical trials. *BMC Med.* 7:56.
47. Huang GD, Bull J, Johnston McKee K, et al. Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials.* 66:74–79.
48. Bierer BE, Meloney LG, Ahmed HR, et al. Advancing the inclusion of underrepresented women in clinical research. *Cell Rep Med.* 3(4):100553.
49. Shiely F, Rychlíčková J, Kubiak C, et al. Training and education on inclusivity in clinical trials – the SENSITISE project. *Trials.* 25(1):318.