

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:

- polčas 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 sotololu, 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)tofyziologických 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).