

Špecifiká percepcie rizika liekov u žien

Monika Laššánová

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Medzi mužským a ženským pohlavím existujú určité rozdiely vo farmakodynamike a farmakokinetike liečiv, ktoré majú potenciál ovplyvniť celkový účinok, ako aj bezpečnosť liekov a môžu prispieť k rôznej percepcii rizika farmakoterapie. Vzhľadom k existujúcim rozdielom vo farmakokinetike je možné povedať, že u žien sa nachádzajú vo všeobecnosti vyššie plazmatické hladiny liekov. Tieto rozdiely vznikajú predovšetkým v dôsledku rozdielného distribučného objemu, rozdielného obsahu celkovej telesnej vody, celkového obsahu tuku v organizme, ako aj v dôsledku rozdielného renálneho krvného prietoku a metabolickej aktivity. Farmakodynamické rozdiely medzi pohlaviami sú menej preskúmané, ale vo všeobecnosti platí, že nežiaduce účinky liekov sa vyskytujú častejšie u žien a bývajú aj závažnejšie ako u mužov, pričom nezanedbateľný je fakt, že dávky liekov používané u žien sú vo všeobecnosti vyššie než u mužov v prepočítaní na telesnú hmotnosť.

Kľúčové slová: percepcia rizika, nežiaduce účinky liekov, bezpečnosť farmakoterapie, rozdiely medzi pohlaviami, žena, farmakokinetika, farmakodynamika.

Abstract

From the perspective of pharmacodynamics and pharmacokinetic actions of drugs, there are clear differences between the genders. These differences have the potential to alter the efficacy, safety and even perception of risk of pharmacotherapy. Past research has shown that women tend to reach a higher plasma concentration of administered drug than males. This can be as a direct result of; distribution difference between genders, total body water capacity, the percentage of adipose tissue, renal blood flow and lastly due to metabolic activity of the individual. The pharmacodynamics differences between the genders need to be more thoroughly studied, however, generally speaking women tend to experience more frequent and more severe adverse drug reactions. In mentioning this we have to clarify that women tend to be prescribed higher doses per body weight of medication than men.

Key words: perception of risks, adverse drug reactions, safety of pharmacotherapy, sex differences, women, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Úvod

Medzi mužským a ženským pohlavím existujú určité variácie medzi farmakodynamikou a farmakokinetikou, ktoré následne môžu ovplyvniť celkový účinok a bezpečnosť farmakoterapie. Okrem toho, fyziologické variácie medzi mužom a ženou hrajú dôležitú úlohu v prevalencii mnohých chorôb. Okrem typicky ženských ochorení (karcinóm prsníka, endometrióza, karcinóm ovárií a krčka maternice a ďalších), je známe, že u žien sa častejšie vyskytujú ochorenia ako napr. katarakta, depresie, hepatitídy, migrény, skleróza multiplex, dysfunkcia štítnej žľazy, reumatoidná

artritída a iné autoimúnne ochorenia. Na druhej strane muži častejšie trpia na infarkt myokardu, aj keď ženy majú vyššiu pravdepodobnosť ako muži, že zomrú do roku po prekonanom infarkte myokardu (1). Napriek vyššej náchylnosti k mnohým chorobám, ženy vo všeobecnosti žijú dlhšie ako muži. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie sa predpokladaná priemerná dĺžka života narodených v roku 2012 pohybuje u žien okolo 73 rokov a u mužov 68 rokov (2). Okrem predispozícií k rôznym ochoreniam, zmeny medzi pohlaviami ovplyvňujú aj aktivitu, účinnosť a bezpečnosť liekov a spôsobujú zmeny

vo farmakokinetike a farmakodynamike medzi mužom a ženou.

Špecifiká farmakológie u žien

Vývoj a periodické premeny ženského organizmu prinášajú charakteristické problémy, ktoré sa u mužskej populácie pri liečbe ochorení nevyskytujú. Špecifický prístup k farmakoterapii si vyžaduje detský vek, menarché, celé fertílne obdobie ženy, tehotenstvo, šestonedelie, obdobie laktácie, ako aj etapa života po menopauze. V prípade liečby ochorení žien vo fertílnej veku je potrebné myslieť na možnosť tehotenstva

Tab. 1. Fyziologické parametre ovplyvňujúce absorpciu (upravené podľa 5, 9)

| Parameter | Rozdiel | FK dôsledok |
|------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Žalúdočné pH | Ž > M | U žien ↓ absorpcia slabých kyselín warfarín, nesteroidové antiflogistiká, sulfonamidy...) a ↑ absorpcia slabých zásad (tricyklické antidepresíva, chlórpromazín...) |
| Produkcia HCl | Ž < M | |
| GIT motilita | Ž < M | U žien je potreba dlhšieho času po jedle na podanie liekov, ktoré vyžadujú prázdny žalúdok (ampicilín, tetracyklíny, kaptopril, felodipín, levothyroxín, loratadín) |
| Rýchlosť vyprázdňovania žalúdka | Ž < M | |
| Hrúbka kože | Ž < M | U žien ↑ absorpcia liekov po subkutánnom podaní |
| Hrúbka podkožného tuku | Ž > M | |
| Pľúcne funkcie | Ž < M | U žien ↓ pulmonálna depozícia liekov pri inhalačnom podaní |
| Aktivita žalúdočnej alkoholdehydrogenázy | Ž < M | U žien ↑ koncentrácia alkoholu v krvi a ↓ hranica alkoholovej toxicity |

Ž = ženy, M = muži, ↓ – nižšia, ↑ – vyššia

a vyberať liečbu vždy s ohľadom na tento fakt. Pri farmakoterapii viacerých chronických ochorení (ako sú epilepsia, depresia, schizofrénia, hypertenzia a mnohých iných) je diskusia, dôsledná informovanosť a správny výber vhodnej anti-koncepcie vo fertilnom veku zásadná, nakoľko každá neplánovaná gravidita predstavuje veľké riziko pre liečenú ženu aj pre vyvíjajúci sa plod.

Variabilita vo farmakokinetike medzi pohlaviami

Neoddeliteľnou súčasťou farmakológie je farmakokinetika (FK), ktorá sa zaoberá osudom liečiva v organizme, sleduje „čo robí organizmus s liečivom“ (3).

Absorpcia: rýchlosť a rozsah absorpcie (z miesta podania do systémovej cirkulácie, čiže biologická dostupnosť) ovplyvňujú nástup účinku lieku, jeho intenzitu a dĺžku jeho trvania. Predpokladá sa, že vzhľadom k vyššiemu obsahu podkožného tuku u žien, je u nich vyššia absorpcia liekov po subkutánnom podaní. Na druhej strane pri inhalačnom podaní liekov sa predpokladá vyššia pulmonárna expozícia liekov u mužov. Najčastejšou, najpohodlnejšou a najjednoduchšou cestou podania liekov je per orálna cesta, ktorá má aj najviac dokázaných rozdielov medzi pohlaviami. Pri per orálnom podaní sa javia najväčšie rozdiely v žalúdočnej acidite, gastrointestinálnej (GIT) motilite, vo vyprázdňovaní žalúdka, GIT krvnom prietoku a v presystémovom metabolizme. Ženy vylučujú menej žalúdočných kyselín, ich pH v žalúdku je vyššie než u mužov (ženy pH = 2,59 vs. muži pH = 1,92), pričom počas tehotenstva sa žalúdočné pH naďalej zvyšuje, nakoľko klesá kyslá žalúdočná produkcia o 30% a stúpa mukózna sekrécia. Toto môže znižovať absorpciu slabých kyselín a zvyšovať absorpciu slabých zásad. Gastrointestinálna motilita, ako aj rýchlosť vyprázdňovania žalúdka je pomalšia u žien. Ak ženy užívajú lieky, ktoré vyžadujú na dobré vstrebávanie prázdny žalúdok, musia po jedle

počkať dlhšie ako muži. Medzi takéto lieky patrí napr. ampicilín, tetracyklíny, kaptopril, felodipín, levothyroxín, loratadín a iné. Alkohol a železo sú dva typické prípady xenobiotík, u ktorých sa stretávame so signifikantným rozdielom v absorpcii medzi mužom a ženou. Aktivita žalúdočnej alkohol-dehydrogenázy je vyššia u mužov, distribučný objem je menší u žien. Z toho vyplýva, že ženy majú potenciál k vyššej koncentrácii alkoholu v krvi, majú nižšiu hranicu alkoholovej toxicity a rýchlejší vývoj alkoholového poškodenia pečene. Zaujímavosťou je, že pre-adolescentní chlapci a ženy majú vyššiu absorpciu prijatého železa a až 45% z tohto železa je inkorporované do erytrocytov (tabuľka 1) (4, 5, 6, 7).

Distribúcia: po absorpcii dochádza k distribúcii vstrebaného liečiva z krvi do jednotlivých kompartmentov organizmu. Distribúcia liečiva v organizme je ovplyvnená niekoľkými faktormi, ako je index telesnej hmotnosti (body mass index = BMI), stavba tela, celková telesná voda, ako aj intra- a extra-celulárny objem vody, celkový objem plazmy, plazmatická väzbová kapacita, alebo orgánový krvný prietok. V priemere majú ženy nižšiu telesnú hmotnosť, nižšie BMI, nižší plazmatický objem, ako aj nižší orgánový prietok, pričom súčasne majú vyššie percento telesného tuku. Tieto fakty by sa mali brať do úvahy pri nárazovom alebo bolusovom dávkovaní liekov ako sú napr. aminoglykozidy, chemoterapeutiká, digoxín, heparín, fibrinolytiká a iné. Iný rozdiel medzi pohlaviami v rámci distribúcie sa prejavuje v množstve plazmatických proteínov (ich vyššia hladina je u mužov) a tým vo väčšej väzbovosti liekov na proteíny u mužov. Hladiny bielkovín krvnej plazmy sa líšia aj v závislosti od steroidných pohlavných hormónov (predovšetkým estrogénov), a preto sa vyskytujú rozdiely v rámci pohlaví, ako aj rozdiely u žien v závislosti od menštruačného cyklu, tehotenstva alebo menopauzy. Variácie v hladinách plazmatických väzbových

bielkovín môžu alterovať voľné, a teda aktívne, frakcie liekov. Ženy sú o cca 30% viac senzitivné na neuromuskulárne blokátory (napr. vekurónium, rokurónium – periférne pôsobiace myorelaxanciá), preto vyžadujú nižšiu dávku o 22% než muži (8). Telesný tuk, ako percento celkovej telesnej hmotnosti, je vyšší u žien, a stúpa s vekom u oboch pohlaví, ako aj počas gravidity. Vyššie percento telesného tuku u žien spôsobuje väčší distribučný objem a predĺžený účinok lipofilných liekov, ako sú napríklad opioidy alebo benzodiazepíny. Taktiež iniciálna liečba benzodiazepínami má byť nižšími dávkami u žien. Na druhej strane vo vode rozpustné, hydrofilné lieky, ako sú napr. levofloxacin, ofloxacin, flukonazol alebo metronidazol, majú distribúciu väčšiu u mužov, a u žien sa preto vyskytujú ich vyššie plazmatické koncentrácie. Hydrofilný alkohol alebo fluorochinolónové antibiotiká sa u žien distribuujú do menšieho objemu, preto sa pri nich stretávame s vyššou iniciálnou plazmatickou koncentráciou a väčším účinkom (tabuľka 2) (1, 5, 7).

Metabolizmus = biotransformácia: predstavuje procesy metabolickej, chemickej premeny, ktorými sa liečivo stáva polárnejšie a hydrofilnejšie, a tým ľahšie eliminovateľné z organizmu. Parameter definujúci metabolizmus je plazmatický polčas. Je to doba, za ktorú poklesne koncentrácia liečiv v plazme na polovicu. Veľkosť plazmatického polčasu ($T_{1/2}$) je závislá na rýchlosti eliminácie a na schopnosti látky distribuovať sa v tele. Hlavným orgánom metabolizmu je pečeň. V malej miere prebieha metabolizmus aj v pľúcach, obličkách, čreve, placenty a pod. Prvá fáza biotransformácie v pečeni zahŕňa oxidačno-redukčné a hydrolytické reakcie, ktoré zabezpečuje najmä enzýmový systém cytochrómu P-450 (CYP450). Reakcie druhej fázy sú konjugáčn (napr. acetylácia, glukuronizácia, metylácia, konjugácia so sulfátom, glutatiónom a pod.). Obe fázy biotransformá-

Tab. 2. Fyziologické parametre ovplyvňujúce distribúciu (upravené podľa 1, 5, 7)

| Parameter | Rozdiel | FK dôsledok |
|----------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Telesná hmotnosť, BMI | Ž < M | U žien sú vo všeobecnosti ↑ dávky liekov než u mužov, v prepočítaní na telesnú hmotnosť |
| Plazmatický objem, celkový objem telesných tekutín | Ž < M | U žien je ↑ plazmatická koncentrácia pri hydrofilných liekoch (levofloxacin, ofloxacin, flukonazol, metronidazol, alkohol...) |
| % telesného tuku | Ž > M | U žien je ↓ koncentrácia a predĺžený účinok lipofilných liekov (opioidy, benzodiazepíny...) |
| Distribučný objem pre alkohol | Ž < M | U žien je ↑ plazmatická koncentrácia a ↑ účinok |
| Plazmatické proteíny | Ž < M | U žien je ↓ väzbovosť liekov na proteíny ⇒ vyššia frakcia voľnej, aktívnej formy lieku a tým ↑ účinok |

Ž = ženy, M = muži, ↓ – nižšia, ↑ – vyššia

cie môžu vykazovať určité rozdiely medzi pohlaviami, národnosťami, rasami, ako aj rozdiely v závislosti od veku, genetického polymorfizmu metabolizujúcich enzýmov a samozrejme zdravotného stavu. Výsledky hodnotenia rozdielov biotransformácie u oboch pohlaví však v mnohých recentných štúdiách vyšli nejednotne. Je to spôsobené tým, že výskum vplyvu pohlavia na zmeny biotransformácie liečiv sa vykonáva u zdravých dobrovoľníkov, za prísne kontrolovaných podmienok. V reálnej klinickej praxi sa však lieky predpisujú chorým pacientom, u ktorých choroba nezriedka ovplyvňuje práve hepatálne enzymatické systémy. Okrem toho sa v klinickej praxi užívajú často naraz viaceré lieky (polyfarmácia až polypragmázia), u pacientov sú rôzne diéty, ako aj sociálne zvyky. Napriek týmto variabilným faktorom prevláda názor, že aktivita CYP3A4, hlavného izoenzýmu cytochrómového systému, ktorý je zodpovedný za metabolizmus viac ako 50 % všetkých užívaných liekov, je vyššia u žien, než u mužov. Vyššia aktivita CYP2B6 bola preukázaná u žien hispánskeho pôvodu. U žien je dokumentovaná aj vyššia aktivita izoenzýmov CYP2A6 a CYP2B6. Aktivita izoenzýmu CYP2D6 je diskutabilná, viaceré práce dokumentujú vyššiu, prípadne rovnakú aktivitu u žien, ako u mužov. Rovnaká aktivita izoenzýmov CYP2C9, CYP2C19 je popísaná vo viacerých vedeckých prácach. Aktivita izoenzýmu CYP1A2, ktorý je najviac inducibilným izoenzýmom vplyvom fajčenia, sa javí vyššia u mužov, ako aj aktivita CYP2E1. Z enzýmov II. fázy sa predpokladá u mužov vyššia aktivita UDP-glucuronosyl-transferázy, sulfo-transferázy aj methyl-transferázy. Aktivita enzýmu N-acetyl-transferázy je podľa viacerých zdrojov rovnaká, prípadne o niečo vyššia u mužov (tabuľka 3) (5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Exkrécia: predstavuje poslednú fázu osudu liečiva v organizme, ktorou sa odstraňuje liečivo a jeho metabolity z organizmu. Exkrécia prebieha v obličkách, ale tiež v menšej miere v gastrointestinálnom trakte, pľúcach, prípadne niektoré

liečivá sa vylučujú žľazou, slinami, potom, slzami alebo materským mliekom. Najdôležitejším orgánom exkrécie sú obličky, pričom medzi procesy podieľajúce sa na renálnej exkrícii patria: glomerulárna filtrácia, tubulárna sekrécia a tubulárna resorpcia. Okrem interferencie týchto faktorov je vo všeobecnosti renálna exkrécia ovplyvnená aj veľkosťou povrchu tela, srdcovým výdajom a renálnym krvným prietokom, ktoré sú závislé aj od pohlavia. Rýchlosť glomerulárnej filtrácie je závislá na pohlaví, hmotnosti a sérovom kreatiníne. Aj pri prepočítaní glomerulárnej filtrácie vzhľadom k týmto parametrom je glomerulárna filtrácia vyššia u mužov, obdobne ako aj tubulárna sekrécia a tubulárna resorpcia. Po prepočítaní na veľkosť tela, je u žien glomerulárna filtrácia (o 10 až 25 % v závislosti od štúdie) pomalšia, než u mužov. Liečivá, ktoré sa nezmenené vylučujú do moču, sú teda u žien odstraňované pomalšie. Aminoglykozidy, cefalosporíny, fluorochinolóny, vankomicín, ale aj gabapentín a pregabalín majú u žien znížený renálny klírens. Vzhľadom k tomu by ženy mali dostávať nižšie dávky týchto liekov na základe ich glomerulárnej filtrácie. Vo všeobecnosti je renálny klírens u žien nižší, najpravdepodobnejšie vplyvom zvýšenej glomerulárnej filtrácie u mužov, ktorá má hlavný vplyv na renálny klírens liekov (1, 5, 9, 12, 15).

Vzhľadom k existujúcim rozdielom vo FK medzi mužom a ženou, ktoré však v mnohých recentných štúdiách vychádzajú viac menej nejednotne, je možné povedať, že u žien sa nachádzajú vo všeobecnosti vyššie plazmatické hladiny liekov než u mužov. Tieto rozdiely vznikajú predovšetkým v dôsledku odlišných anatomických a fyziologických charakteristík, ako je rozdielny distribučný objem, rozdielny obsah celkovej telesnej vody, celkového obsahu tuku v organizme, ako aj v dôsledku renálneho krvného prietoku a metabolickej aktivity, pričom nezanedbateľný je aj fakt, že dávky liekov používané u žien sú vo všeobecnosti vyššie než u mužov v prepočítaní na telesnú hmotnosť.

Variabilita vo farmakodynamike medzi pohlaviami

Farmakodynamika (FD) študuje účinky liečiv a ich mechanizmy pôsobenia v závislosti na dávke a ceste vstupu do organizmu, sleduje „čo robí liečivo s organizmom“, študuje miesto a spôsob účinku liečiva (3). Mechanizmy pôsobenia liečiv môžu byť minoritne nešpecifické (fyzikálno-chemické pôsobenie liečiv) a dominantne špecifické, kedy účinok liečiva je výsledkom jeho väzby na špecifické cieľové proteíny (receptory, iónové kanály, enzýmy, bielkovinové prenášače). Nasleduje zmena funkcie (odpoveď) na tkanivovej a systémovej úrovni, čiže účinok liečiva.

Rozdiely vo FD medzi mužom a ženou sú menej preskúmané a ťažšie identifikovateľné než rozdiely vo FK. Napriek tomu je známe, že nežiaduce účinky liekov sa vyskytujú častejšie u žien a bývajú aj závažnejšie ako u mužov. Pacientky majú 1,5 až 2-násobne vyššie riziko vývoja nežiaduceho účinku (NÚ), vrátane nežiaducich kožných reakcií, než mužskí pacienti (7, 16, 17). Príčina tohto faktu je multifaktoriálna. Prispieva k tomu fakt, že normalizovaná dávka, ktorá sa štandardne používa na liečbu ochorenia, je vo všeobecnosti vyššia pre ženu ako pre muža (mg/kg hmotnosti) vzhľadom k určitým anatomickým a fyziologickým rozdielom (rozdiely v hmotnosti, výške, povrchu tela, obsahu tukového tkaniva, obsahu celkovej telesnej vody...), čo spôsobuje rozdiely vo farmakokinetike medzi pohlaviami. Ženy sú taktiež vo všeobecnosti citlivejšie/vnímavejšie na pôsobenie liekov vplyvom množstva a väzbovosti receptorov, čo taktiež ovplyvňuje farmakodynamické rozdiely. Ženy zvyčajne užívajú viac liekov ako muži (polyfarmácia až polypragmázia), preto je u nich vyššia pravdepodobnosť vzniku liekových interakcií. Nemenej podstatný je aj fakt, že ženy vo všeobecnosti častejšie zaznamenávajú nežiaduci účinok a častejšie ho aj hlásia. Nezanedbateľný vplyv majú aj imunologické a hormonálne faktory typické pre ženské pohlavie. Zvýšený výskyt NÚ

(napr. tromboembolické príhody, embólia do pľúc a pod.) u žien je podmienený aj niektorými liekmi, ktoré užívajú výlučne ženy, ako je hormonálna antikoncepcia a hormonálna substitučná terapia (1, 7, 9, 18).

Z nežiaducich účinkov liekov sa mnohé vyskytujú častejšie u žien. *Arytmia Torsades de points* je najdramatickejším príkladom variability FD medzi pohlaviami. *Torsades de points* je potenciálne fatálna, liekmi indukovaná, závažná arytmia, ktorá sa častejšie vyskytuje u žien. Predpokladanou príčinou je súhra dvoch faktorov. Jednak ženy majú prirodzene predĺžený QT interval, a preto vrodenú predispozíciu na vznik tejto závažnej arytmie. A súčasne štúdie na izolovaných králičích modeloch ukázali, že androgény skracujú QT interval, a preto majú u mužov protektívny efekt v zmysle vyvolania tejto arytmie (19). Liečivá, o ktorých je známe, že vyvolávajú predĺženie QT intervalu a majú potenciál na vyvolanie tejto dysrytmie, sa musia u žien indikovať opatrne. K liečivám potenciálne vyvolávajúcim *Torsades de points* patria antidysrhythmiká (chinidín, prokaínamid, disopyramid, amiodarón, sotalol), antidepresíva (najmä tricyklické), antipsychotiká (haloperidol, thioridazín, chlórpromazín), niektoré antibiotiká (makrolidy, chinolóny), ako aj prokinetiká (domperidón, metoklopramid, itoprid), tamoxifén a iné (1, 18, 20, 21). *Akútne zlyhanie pečene* je ďalšia vzácne sa vyskytujúca nežiaduca udalosť, ktorá sa častejšie vyskytuje u žien. Práve tento závažný, až život ohrozujúci nežiaduci účinok, býva nezriedka dôvodom na stiahnutie z klinickej

Tab. 3. Porovnanie aktivity enzýmov metabolizmu medzi pohlaviami (upravené podľa 7, 9, 10, 12)

| Enzým | Aktivita |
|------------------------------------|---------------------|
| CYP1A2 | Ž < M |
| CYP2A6 | Ž > M |
| CYP2B6 | Ž > M |
| CYP2C9 | Ž = M |
| CYP2C19 | Ž = M |
| CYP2D6 | Ž > M; Ž = M; Ž < M |
| CYP2E1 | Ž < M |
| CYP3A4 | Ž > M |
| UDP-glucuronosyl-transferáza (UGT) | Ž < M |
| sulfo-transferáza | Ž < M |
| methyl-transferázy | Ž < M |
| N-acetyl-transferáza | Ž < M; Ž = M; Ž > M |

Ž = ženy, M = muži

praxe ináč perspektívneho lieku (troglitazón, trovafloxacin, lumirakoxib a iné). Žiadny štandardný diagnostický hepatálny test nie je totiž schopný vopred identifikovať ženy, ktoré majú zvýšené riziko vzniku hepatálnej toxicity vyvolanej liekmi, pričom toto poškodenie môže vzniknúť aj po antiepileptikách a iných liekoch. Vo väčšine prípadov je hepatálna toxicita spôsobená idiosynkratickou reakciou, alebo ako súčasť hypersenzitívnej reakcie. Dávkovo závislá toxicita je vzácna a zvyčajne reverzibilná v prípade rýchleho vysadenie vyvolávajúceho lieku (22, 23, 24).

Záver

Špecifický prístup k farmakoterapii chronických ochorení u žien je daný neustále sa meniacimi hormonálnymi zmenami v priebehu života ženy. Inú farmakoterapiu vyžaduje detský vek, menarché, vysoko senzitivne fertillné obdobie

ženy, tehotenstvo, šestonedelie a obdobie laktácie, pričom požiadavky sa opäť menia v období po menopauze. Práve fertillné obdobie ženy si vyžaduje zvýšenú pozornosť, dôslednú informovanosť a v prípade indikácie potenciálne rizikového liečiva, je potrebná dôsledná edukácia pacientky, ako aj správny výber vhodnej antikoncepcie. Každá neplánovaná gravidita totiž predstavuje veľké riziko exacerbácie ochorenia chronicky liečenej pacientky, pričom daná medikácia môže znamenať riziko aj pre vyvíjajúci sa plod. Vzhľadom k spomínaným skutočnostiam na zníženie rizika farmakoterapie, ako aj pre stanovenie racionálneho dávkovacieho režimu a účinnej liečby, sú potrebné vedomosti ohľadne farmakokinetiky a farmakodynamiky jednotlivých liekov, ako aj znalosti ich rozdielov medzi pohlaviami, ktoré však v súčasnosti v mnohých prípadoch nie sú jednoznačné.

LITERATÚRA

- Heather PW, Wesley L. Sex-Based Differences in Drug Activity. *Am Fam Physician* 2009; 80(11): 1254–1258.
- World Health Statistics 2014. Large gains in life expectancy. Dostupné na internete: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/en/>, [cit. 26.5.2017].
- Wawruch M, Laššánová M, Tisoňová J. Kapitoly z klinickej farmakológie. 2. vydanie. Bratislava: Univerzita Komenského, 2014. 176s.
- Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Frontiers in Pharmacology | Obstetric and Pediatric Pharmacology* 2014; 5(65): 1–5.
- Mattison DR. Pharmacokinetics in Real Life: Sex and Gender Differences. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013; 20(3): e340–e349.
- Mattison DR. *Clinical Pharmacology During Pregnancy*. 1. vydanie. London: Academic Press, 2013. 488s.
- Carrasco-Portugal MC, Flores-Murrieta FJ. Gender Differences in the Pharmacokinetics of Oral Drugs. *Pharmacology and Pharmacy* 2011; 2: 31–41.
- Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesth Analg* 1997; 85(3): 667–671.

- Soldin OP, Mattison MD. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(3): 143–157.
- Waxman DJ, Holloway MG. Sex Differences in the Expression of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes. *Molecular Pharmacology* 2009; 76(2): 215–228.
- Lamba V, Lamba J, Yasuda K, Strom S, Davila J, Hancock ML, Fackenthal JD, Rogan PK, Ring B, Wrighton SA, et al.: Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 906–922.
- Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(2): 107–121.
- Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(5): 329–342.
- Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995; 50(2): 222–239.
- Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21(9): 2577–2582.

- Tharpe N. Adverse drug reactions in women's health care. *J Midwifery Womens Health*. 2011; 56(3): 205–213.
- Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(6): 349–351.
- Drici MD, Clément N. Is Gender a Risk Factor for Adverse Drug Reactions? *Drug Safety* 2001; 24(8): 575–585.
- Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: Evaluation of clinical and experimental evidence. *J. Women's Health* 1998; 7: 547–557.
- Hreiche R, Morissette P, Turgeon J. Drug-induced long QT syndrome in women: review of current evidence and remaining gaps. *Gend Med* 2008; 5(2): 124–135.
- Jayasinghe R. Drugs and the QTc interval. *Aust Prescr* 2002; 25: 63–65.
- Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 1–10.
- Maddrey WC. Drug-Induced Hepatotoxicity 2005. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S83–S89.
- Miller MA. Gender-Based Differences in the Toxicity of Pharmaceuticals – The Food and Drug Administration's Perspective. *Internat J of Toxicology* 2001; 20: 149–152.