

Spolne razlike u djelovanju lijekova: jesu li žene doista s Venere, a muškarci s Marsa?

Sex Differences in Drug Effects: are Women Really from Venus and Men from Mars?

VIKTORIJA ERDELJIĆ TURK

Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb; Katedra za temeljnu i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet u Zagrebu

SAŽETAK _____ Spolne razlike značajno utječu na prevalenciju, progresiju i ishode bolesti, kao i na farmakokinetiku (PK) i farmakodinamiku (PD) lijekova. Razlike u fiziološkim procesima utječu na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lijekova, kao i na njihovo djelovanje na organizam. To može utjecati na potrebne doze lijekova, osobito onih s uskim terapijskim indeksom. Razlike u razinama estrogena i progesterona tijekom menstrualnog ciklusa, trudnoće i menopauze kod žena, te testosterona kod muškaraca mogu značajno utjecati na PK lijekova. Žene često pokazuju veću osjetljivost na neke lijekove, što je uvjetovano razlikama u ekspresiji receptora, osjetljivosti na lijekove i hormonalnoj regulaciji. Zbog veće učestalosti politerapije, povećane bioraspoloživosti lijekova, osjetljivosti na njihove učinke i razlika u njihovoj farmakokinetici i farmakodinamici, žene imaju veći rizik za nuspojave općenito, te za razvoj ozbiljnih nuspojava u usporedbi s muškarcima. Uvažavajući ove razlike, regulatorne agencije zahtijevaju ravnopravnu zastupljenost spolova u kliničkim ispitivanjima kako bi poboljšale sigurnost primjene lijekova za oba spola. Uključivanjem spola kao ključne biološke varijable u istraživanja, znanstvenici mogu unaprijediti individualizirane terapije smanjujući rizik za nuspojave i optimizirajući ishode liječenja. Ova je promjena ključna za razvoj precizne medicine koja odražava potrebe pojedinca.

KLJUČNE RIJEČI: spol, lijekovi, farmakokinetika, farmakodinamika, klinička ispitivanja

SUMMARY _____ Sex differences significantly impact the prevalence, progression, and outcomes of diseases, as well as the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of drugs. Physiological differences influence the absorption, distribution, metabolism, and elimination of drugs, as well as their effects on the body. This can affect required drug dosages, especially for medications with a narrow therapeutic index. Differences in estrogen and progesterone levels during the menstrual cycle, pregnancy, and menopause in women, and testosterone in men, can greatly impact drug PK. Women often show increased sensitivity to certain drugs, conditioned by differences in receptor expression, drug sensitivity, and hormonal regulation. Due to higher rates of polytherapy, increased bioavailability of drugs, sensitivity to their effects, and differences in PK and PD, women are generally at a higher risk of side effects, including serious adverse reactions, compared to men. Acknowledging these differences, regulatory agencies now mandate balanced gender representation in clinical trials to improve drug safety for both sexes. By integrating sex as a critical biological variable in research, scientists can enhance individualized therapies, reducing the risk of adverse effects and optimizing treatment outcomes. This shift is essential for the development of precision medicine that reflects individual needs.

KEY WORDS: sex, drugs, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials

→ Uvod

Fiziološke razlike između žena i muškaraca imaju značajnu ulogu u prevalenciji i ishodima bolesti (1). Primjerice, žene češće od muškaraca razvijaju kataraktu, depresiju, sindrom iritabilnog crijeva, migrenu, multiplu sklerozu, reumatoidni artritis i bolesti štitnjače. S druge strane, muškarci imaju veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Unatoč povećanoj prevalenciji mnogih bolesti žene dosljedno imaju dulji životni vijek u usporedbi s muškarcima. Biološki mehanizmi odgovorni za spolne razlike u dugovječnosti su složeni i nedovoljno istraženi. Od temeljnih do kliničkih

znanosti prepoznata je potreba za istraživanjima spolnih razlika u patofiziologiji, kliničkim karakteristikama bolesti i djelovanju lijekova (2). Dokazano je da spolne razlike mogu značajno utjecati na farmakokinetiku (PK) i farmakodinamiku (PD) lijekova, a time i na njihovu učinkovitost i sigurnost. Te su razlike dugo bile zanemarene u medicinskoj znanosti, no sada se sve više prepoznaje njihova važnost te su dio rastućeg trenda razvoja individualiziranog liječenja.

Spolne razlike u farmakokinetici lijekova _____ Farmakokinetika lijeka određuje njegovo kretanje kroz tijelo

TABLICA 1. Spolne razlike u farmakokinetici lijekova

| RAZLIKE U FARMAKOKINETICI | ŽENE/MUŠKARCI | PRIMJER LIJEKOVA |
|------------------------------|---------------|---|
| Apsorpcija | | |
| Želučana pH vrijednost | Ž > M | azoli, antidepresivi, preparati željeza, mikofenolat mofetil, dasatinib |
| Crijevni tranzit | Ž < M | loratadin, felodipin, levotiroksin, tetraciklin, kaptopril |
| P-gp | Ž < M | verapamil, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, digoksin, lovastatin, telmisartan |
| Distribucija | | |
| Vd – lipofilni lijekovi | Ž > M | benzodiazepini, mišićni relaksansi |
| Vd – hidrofilni lijekovi | Ž < M | fluorokinoloni |
| Metabolizam | | |
| <i>Faza I</i> | | |
| CYP3A4 | Ž > M | atorvastatin, simvastatin, ciklosporin, diazepam, estradiol, takrolimus, tamoksifen, ciklofosamid, diltiazem, verapamil |
| CYP2D6 | nejasno | kodein, tramadol, fluoksetin, hidrokodon, metoprolol, paroksetin, propranolol, sertralin, haloperidol, imipramin, testosteron, propafenon |
| CYP2C9 | Ž = M | ibuprofen, s-varfarin, fluvastatin, losartan, irbesartan, piroksikam, fenitoin |
| CYP2C19 | Ž = M | lansoprazol, omeprazol, citalopram, celekoksib, irbesartan, imipramin, piroksikam, propranolol |
| CYP1A2 | Ž = M | klozapin, olanzapin, teofilin, paracetamol |
| <i>Faza II</i> | | |
| UDP-glukuronozil-transferaze | Ž < M | ibuprofen, mikofenolat mofetil, paracetamol, kofein, oksazepam |
| Sulfotransferaze | Ž < M | paracetamol |
| N-acetil-transferaze | Ž = M | dapson, kofein, merkaptopurin, izonijazid |
| Metil-transferaze | Ž < M | azatioprin, dopamin, levodopa, 6-merkaptopurin |
| P-gp | Ž < M | verapamil, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, digoksin, lovastatin, telmisartan |
| Izlučivanje lijekova | | |
| Jetreni klirens | Ž < M | propranolol, verapamil |
| Bubrežni klirens | Ž < M | metotreksat, amoksicilin, litij, atenolol, digoksin |

Ž – žene, M – muškarci, P-gp – P-glikoprotein, Vd – volumen distribucije

i obuhvaća četiri ključna procesa: apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje. Svaki od tih koraka može se razlikovati između muškaraca i žena zbog fizioloških razlika koje mogu utjecati na potrebne doze lijekova, osobito onih s uskim terapijskim indeksom (lijekovi kod kojih je mala razlika između terapijske i toksične koncentracije) (3). Razlike u razinama estrogena i progesterona tijekom menstrualnog ciklusa, trudnoće i menopauze kod žena te testosterona kod muškaraca mogu značajno utjecati na PK lijekova (4). U tablici 1. prikazane su spolne razlike u farmakokinetici lijekova.

Apsorpcija

Apsorpcija označava proces kojim lijekovi ulaze iz gastrointestinalnog sustava u sistemsku cirkulaciju nakon oralne primjene. Spolne razlike u apsorpciji lijekova mogu nastati zbog razlika u brzini pražnjenja želuca, crijevnom tranzitu (vrijeme potrebno da hrana ili lijek prođe kroz probavni sustav) i učinka spolnih hormona na gastrointestinalni trakt.

Poznat je primjer brže i veće apsorpcije alkohola kod žena u odnosu na muškarce zbog manje aktivnosti enzima alkoholne dehidrogenaze u želučanoj sluznici odgovornog za oksidaciju alkohola.

- **Gastrointestinalni motilitet:** Žene općenito imaju sporije pražnjenje želuca i dulje vrijeme crijevnog tranzita u usporedbi s muškarcima (91,7 sati nasuprot 44,8 sati) (5). To kašnjenje može utjecati na vrijeme potrebno da lijek postigne vršnu koncentraciju u plazmi. Posljedično, žene bi trebale čekati dulje nakon obroka prije uzimanja lijekova koje treba uzeti natašte (primjerice, loratadin, felodipin, levotiroksin, tetraciklin, kaptopril). Istraživanja općenito pokazuju veću vršnu koncentraciju lijekova (C_{max}) i veću ukupnu izloženost lijekovima (površina ispod krivulje, engl. *Area Under the Curve*, AUC) kod žena (6).
- **Želučana pH vrijednost:** Kod žena je lučenje želučane kiseline niže te imaju višu želučanu pH vrijednost u odnosu na muškarce (pH 2,59 nasuprot pH 1,92). To može utjecati

na apsorpciju i bioraspodjeljivost lijekova kojima je potrebno kiselo okruženje za apsorpciju, poput azola, preparata željeza, djelomično levotiroksina, mikofenolat mofetila i dasatiniba (7).

- **Utjecaj hormona:** Fluktuacije razine estrogena i progesterona tijekom menstrualnog ciklusa ili trudnoće mogu utjecati na paracelularnu gastrointestinalnu permeabilnost te modulirati ekspresiju transportnih proteina, što utječe na apsorpciju lijekova (8). Novija istraživanja sugeriraju značajan utjecaj spolnih hormona na mikrobiom crijeva (9). Istraživanja pokazuju da estrogen i testosteron izravno utječu na mikrobiom crijeva i imunološke stanice, pri čemu estrogen potiče, a testosteron inhibira upalne procese. Budući da je mikrobiom crijeva uključen u procese izlučivanja i cirkulacije lijekova, utjecaj spolnih hormona i na taj način značajno utječe na PK lijekova.

Distribucija

Distribucija lijekova ovisi o čimbenicima kao što su tjelesna kompozicija (udio masti, mišićne i koštane mase te vode), vezanje lijeka za proteine plazme te prokrvljenost tkiva koji se mogu značajno razlikovati između muškaraca i žena.

- **Tjelesna kompozicija:** Žene obično imaju veći postotak tjelesne masti i niži ukupni udio tjelesne vode u usporedbi s muškarcima. Lipofilni lijekovi (primjerice, benzodiazepini, mišićni relaksansi) imaju tendenciju nakupljanja u masnom tkivu, što može produžiti djelovanje lijeka kod žena (10). S druge strane, hidrofilni lijekovi mogu imati manji volumen distribucije kod žena zbog manjeg udjela tjelesne vode te mogu postići veće plazmatske koncentracije (primjerice, fluorokinoloni) (11).
- **Vezanje za proteine plazme:** Neka istraživanja sugeriraju da žene mogu imati niže razine albumina i alfa-1-kiselog glikoproteina, što može utjecati na koncentracije lijekova koji se u velikoj mjeri vežu za proteine plazme. Manje vezivanje za proteine plazme može rezultirati višim koncentracijama slobodnog (aktivnog) lijeka (12).

Metabolizam

Lijekovi u tijelu mogu ostati nepromijenjeni ili se metaboliziraju. Metabolizam lijekova primarno se odvija u jetri i podijeljen je u dvije obično sekvencijalne enzimatske reakcije: reakcije faze I i faze II. Spolne razlike u aktivnosti jetrenih enzima mogu značajno utjecati na klirens lijekova (brzina kojom se lijek uklanja iz organizma). Spolne razlike u metabolizmu lijekova prvenstveno su određene razinama spolnih hormona: estrogena, progesterona i testosterona. Ulogu također igraju i genetičke te fiziološke razlike.

Metabolizam faze I

Najvažniji enzimski sustav za metabolizam faze I je citokrom P-450 (CYP). Razlike u aktivnosti CYP enzima između muš-

karaca i žena mogu značajno utjecati na PK i PD lijekova.

- **CYP3A4:** Žene imaju veću aktivnost enzima CYP3A4 u jetri i crijevima u usporedbi s muškarcima (do 60 %) (13). Veća aktivnost CYP3A4 dovodi do bržeg metabolizma lijekova koji su supstrati ovog enzima, poput midazolama, takrolimusa te određenih statina (atorvastatin, simvastatin). To može ponekad zbog smanjenih koncentracija lijeka u plazmi zahtijevati prilagodbu doze. Budući da se enzimom CYP3A4 metabolizira više od 50 % svih lijekova, te razlike mogu značajno utjecati na učinkovitost i sigurnost lijekova supstrata, posebno onih s uskim terapijskim rasponom.
- **CYP2D6:** Zapaženo je da aktivnost enzima CYP2D6 može biti pod utjecajem hormonskih fluktuacija, osobito estrogena, te aktivnost enzima može biti veća u žena tijekom određenih faza menstrualnog ciklusa ili kod onih koje uzimaju oralne kontraceptive (14). Enzim CYP2D6 sudjeluje u metabolizmu mnogih antidepresiva i antipsihotika, opioida te beta-blokatora. Nasuprot tome, druge studije sugeriraju veću aktivnost ovog enzima kod muškaraca (15).
- **CYP1A2:** Muškarci obično imaju veću aktivnost CYP1A2 u odnosu na žene, što može dovesti do manjih koncentracija lijekova koji su supstrati ovog enzima, poput kofeina, teofilina i nekih antipsihotika (klozapin, olanzapin), te smanjiti njihovu učinkovitost (14).
- Istraživanja razlika u aktivnosti drugih CYP enzima nisu dala jasne zaključke o kliničkoj značajnosti spolnih razlika u njihovoj aktivnosti (14).

Metabolizam faze II

Razlike u fazi II metabolizma (reakcije konjugacije) manje su izražene, no ipak prisutne, i mogu utjecati na učinkovitost i sigurnost primjene lijekova supstrata. Faza II metabolizma uključuje reakcije glukuronidacije, sulfatacije, acetilacije i konjugacije s glutationom, s ciljem povećanja topljivosti lijekova u vodi, čime se olakšava njihovo izlučivanje. Kod muškaraca je općenito viša stopa glukuronidacije određenih lijekova što može zahtijevati veće doze (primjerice, lamotrigin) (16). Kod žena su reakcije konjugacije često ovisne o hormonskim fluktuacijama, što je posebno izraženo tijekom trudnoće, menopauze ili uz hormonsku terapiju. Primjerice, zbog povećanih razina estrogena žene tijekom trudnoće uobičajeno zahtijevaju povećanje doze lamotrigina uz potrebu pažljivog praćenja koncentracije lijeka u plazmi (17).

Izlučivanje

Bubrezi su glavni put izlučivanja većine lijekova, što uključuje njihovu glomerularnu filtraciju, tubularnu sekreciju i tubularnu reapsorpciju. Neki lijekovi imaju značajniji jetreni klirens.

- **Bubrežni klirens:** Muškarci obično imaju veću glomerularnu filtraciju u usporedbi sa ženama, što dovodi do bržeg

klirensa lijekova koji se izlučuju putem bubrega, prvenstveno onih koji se izlučuju nepromijenjeni (primjerice, atenolol, digoksin, metotreksat, litij, amoksicilin) (18). Spolni hormoni mogu utjecati na tubularnu sekreciju i reapsorpciju lijekova, pri čemu ih testosteron povećava, a estrogen smanjuje.

- **Jetreni klirens:** Veća prokrvljenost jetre kod muškaraca može utjecati na klirens lijekova koji se u većoj mjeri eliminiraju jetrom, poput propranolola i verapamila (19). Dodatno, estrogen može smanjiti izlučivanje lijekova putem žuči, što može povećati akumulaciju lijekova koji ovise o bilijarnom klirensu, poput eritromicina i nekih statina.

Spolne razlike u farmakodinamici lijekova

Farmakodinamika se odnosi na učinke koje lijek ima na tijelo, uključujući njegove mehanizme djelovanja i odnos između koncentracije lijeka i učinka. Spolne razlike u farmakodinamici uvjetovane su razlikama u ekspresiji receptora, osjetljivosti na lijekove i hormonalnoj regulaciji. U nastavku su navedene neke od poznatih spolnih razlika u farmakodinamici lijekova.

- **Opioidi:** Estrogen može modulirati bol putem složenih mehanizama, ostvarujući pronociceptivne i antinociceptivne učinke (20). Općenito, zbog viših razina estrogena žene imaju niži prag boli i slabiju toleranciju boli (21). Također, žene su osjetljivije na učinak opioida, što može rezultirati pojačanim analgetskim učinkom, ali i povećanim rizikom od nuspojava, poput sedacije i respiratorne depresije (22). Istraživanja sugeriraju da testosteron smanjuje osjetljivost na bol.
- **Beta-adrenergički receptori:** Žene pokazuju veću osjetljivost na beta-blokatore, vjerojatno zbog hormonalne modulacije aktivnosti beta-adrenergičkih receptora (23). To može dovesti do izraženijih smanjenja srčane frekvencije i krvnog tlaka kod žena u usporedbi s muškarcima.
- **Antihipertenzivi:** Estrogen pojačava vazodilatacijske učinke određenih kardiovaskularnih lijekova, uključujući nitroglicerol, inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima te inhibitore angiotenzinskih receptora (24). Ovaj učinak može objasniti zašto žene za postizanje istoga kliničkog učinka često trebaju niže doze ovih lijekova u usporedbi s muškarcima. Općenito, istraživanja pokazuju veću izloženost lijekovima (područje ispod krivulja) i učestalije nuspojave kod žena prilikom korištenja antihipertenziva iz ovih skupina (25).
- **Acetilsalicilna kiselina:** Kliničke studije ukazuju na potencijalno manju terapijsku učinkovitost acetilsalicilne kiseline kod žena u prevenciji tromboembolijskih događaja (26). Razlozi za ovu razliku nisu u potpunosti poznati, no smatra se da razlike u spolnim hormonima, posebno estrogenu, mogu igrati ulogu u smanjenome antiagregacijskom djelovanju acetilsalicilne kiseline kod žena (27).
- **Antidepresivi:** Žene imaju bolji odgovor na selektivne in-

hibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) u usporedbi s muškarcima, što može biti posljedica razlika u ekspresiji serotoninskih receptora i serotonergičnoj neurotransmisiji, koja je pod utjecajem estrogena (28). Više studija pokazalo je da muškarci bolje reagiraju na tricikličke antidepresive u usporedbi sa ženama (29).

Nuspojave lijekova

Istraživanja sugeriraju da žene imaju 1,5 do 1,7 puta veći rizik od nuspojava lijekova i te su nuspojave često ozbiljnije u usporedbi s muškarcima (30). Primjerice, u razdoblju od 1997. do 2000. od 10 lijekova povučениh s američkog tržišta, njih 8 povučeno je zbog povećanog rizika za žene (31). Veća učestalost i ozbiljnost nuspojava kod žena može se pripisati češćoj politerapiji, povećanoj bioraspoloživosti, većoj osjetljivosti na djelovanje lijekova, kao i razlikama u njihovoj farmakokinetici i farmakodinamici

Žene su sklonije lijekovima induciranom produljenju QT intervala u odnosu na muškarce pri jednakim serumskim koncentracijama lijeka, što povećava rizik za potencijalno fatalne aritmije. Žene prirodno imaju dulji QT interval, a povećana osjetljivost može biti povezana sa spolnim razlikama u ekspresiji ionskih kanala u srcu te utjecajem hormona na srce (32).

Žene su također osjetljivije na farmakološki učinak opioida, sedativa, drugih psihotropnih lijekova i antihipertenziva te imaju povećan rizik za nuspojave ovih skupina lijekova (33).

Žene u kliničkim ispitivanjima

Žene nisu dovoljno zastupljene u kliničkim ispitivanjima. Razlozi uključuju veću dostupnost muškaraca za uključivanje te pogrešno razmišljanje da bi hormonski ciklus mogao narušiti homogenost uzorka i komplicirati dizajn studije (34). Nadalje, potencijalni teratogeni rizik lijeka često je razlog zbog kojeg zdravstveni djelatnici ne preporučuju ženama generativne dobi uključivanje u klinička ispitivanja. Stoga se većina današnjih preporuka temelji na rezultatima kliničkih studija provedenih na muškarcima.

Sistematski pregled koji je istraživao udio žena uključenih u 740 kardiovaskularnih kliničkih studija, utvrdio je da je udio uključenih žena bio samo 38,2 % (35). Nadalje, sistematski pregled i metaanaliza koja je istraživala zastupljenost žena u kliničkim studijama učinkovitosti farmakološke terapije u zatajavanju srca, pokazala je da je udio žena među ispitanicima bio samo 23,1 % iako je prevalencija zatajavanja srca slična kod oba spola (36). Farmakoterapijske preporuke u liječenju kardiovaskularnih bolesti ne razlikuju doze za žene i muškarce iako novija istraživanja pokazuju da bi manje doze većine kardiovaskularnih lijekova kod žena mogle biti dovoljne za postizanje ciljnog učinka (primjerice, inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima, blokatora angiotenzinskih receptora i beta-blokatora) (37).

Kako povećati sigurnost lijekova kod žena?

Danas je razumijevanje spolnih razlika u PK i PD lijekova prihvaćeno kao važan čimbenik za optimizaciju terapije i smanjenje rizika od nuspojava kod žena. Ipak, pretkliničke i kliničke studije još uvijek nedovoljno uključuju ženski spol te često analiziraju rezultate ne uzimajući u obzir spol kao važnu varijablu. Posljedično, lijekovi se u većini slučajeva propisuju ženama i muškarcima u istim dozama, što uz druge čimbenike može biti jedan od razloga učestalijih i ozbiljnijih nuspojava kod žena (38).

Regulatorne agencije dugo su zanemarivale spolne razlike u PK i PD lijekova i njihov potencijalni utjecaj na sigurnost primjene. Međutim, regulatorna tijela danas zahtijevaju ravnopravnu zastupljenost oba spola u kliničkim ispitivanjima, optimalno u skladu s prevalencijom bolesti (39).

Razvoj individualiziranog liječenja usmjerava pažnju znanstvenika prema istraživanju čimbenika poput spola, dobi, tjelesne mase i genotipa koji bi mogli pridonijeti postizanju najboljih mogućih ishoda liječenja (40). Potrebno je preispri-

tati standarde i referentne modele razvoja i primjene lijekova kako bi se omogućila optimalnija i sigurnija primjena lijekova kod žena (41). Farmakoterapijske smjernice temeljene na dokazima trebale bi uključivati i preporuke temeljene na spolnim razlikama u djelovanju lijekova.

Zaključak

Knjiga "Muškarci su s Marsa, žene su s Venere" Johna Graya iz 1992. sugerirala je da razlike u komunikaciji između muškaraca i žena proizlaze iz temeljnih psiholoških razlika između spolova, no naišla je na brojne kritike zbog stereotipizacije. S druge strane, istraživanja jasno dokumentiraju spolne razlike u fiziološkom sustavu temeljene na biološkim razlikama. Nakon dugog razdoblja korištenja androcentričnog modela kao standarda za pojašnjenje fizioloških principa, danas je razumijevanje spolnih razlika u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova prihvaćeno kao važan čimbenik za optimalniju i sigurniju primjenu lijekova u žena.

LITERATURA

1. Whitley H, Lindsey W. Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician*. 2009 Dec 1;80(11):1254-8.
2. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Apr;51(4):713-27. doi: 10.1515/ccim-2012-0849.
3. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):107-21. doi: 10.2165/00003088-200342020-00001. Erratum in: *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(11):732.
4. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:187103. doi: 10.1155/2011/187103.
5. Stephen AM, Wiggins HS, Englyst HN, Cole TJ, Wayman BJ, Cummings JH. The effect of age, sex and level of intake of dietary fibre from wheat on large-bowel function in thirty healthy subjects. *Br J Nutr*. 1986 Sep;56(2):349-61. doi: 10.1079/bjn19860116.
6. Chen ML, Lee SC, Ng MJ, Schuirmann DJ, Lesko LJ, Williams RL. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Nov;68(5):510-21. doi: 10.1067/mcp.2000.111184.
7. Martinez MN, Amidon GL. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J Clin Pharmacol*. 2002 Jun;42(6):620-43. doi: 10.1177/00970002042006005.
8. Braniste V, Leveque M, Buisson-Brenac C, Bueno L, Fioramonti J, Houdeau E. Oestradiol decreases colonic permeability through oestrogen receptor beta-mediated up-regulation of occludin and junctional adhesion molecule-A in epithelial cells. *J Physiol*. 2009 Jul 1;587(Pt 13):3317-28. doi: 10.1113/jphysiol.2009.169300.
9. Yoon K, Kim N. Roles of Sex Hormones and Gender in the Gut Microbiota. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jul 30;27(3):314-325. doi: 10.5056/jnm20208.
10. 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 Sep;85(3):667-71. doi: 10.1097/00000539-199709000-00033.
11. Sowinski KM, Abel SR, Clark WR, Mueller BA. Effect of gender on the pharmacokinetics of ofloxacin. *Pharmacotherapy*. 1999 Apr;19(4):442-6. doi: 10.1592/phco.19.6.442.31044.
12. Routledge PA, Stargel WW, Kitchell BB, Barchowsky A, Shand DG. Sex-related differences in the plasma protein binding of lignocaine and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*. 1981 Mar;11(3):245-50. doi: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb00528.x.
13. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs. *J Clin Pharmacol*. 2008 Nov;48(11):1350-5. doi: 10.1177/0091270008323754.
14. Hägg S, Spigset O, Dahlqvist R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Feb;51(2):169-73. doi: 10.1111/j.1365-2125.2001.01328.x.
15. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2005 Aug;26(16):1585-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehi397.
16. Campbell NR, Hull RD, Brant R, Hogan DB, Pineo GF, Raskob GE. Different effects of heparin in males and females. *Clin Invest Med*. 1998 Apr;21(2):71-8.
17. Clark CT, Klein AM, Perel JM, Helsel J, Wisner KL. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2013 Nov;170(11):1240-7. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13010006.
18. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:499-523. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453.
19. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol*. 2009 Aug;76(2):215-28. doi: 10.1124/mol.109.056705.
20. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain*. 2007 Nov;132 Suppl 1:S3-S12. doi: 10.1016/j.pain.2007.09.028.
21. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci*. 1997 Sep;20(3):371-80; discussion 435-513. doi: 10.1017/s0140525x97221485.
22. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Mar;47(3):241-59. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00036.x.

23. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF, Forrest A, Kazierad DJ. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Dec;66(6):594-601. doi: 10.1053/cp.1999.v66.103400001.
24. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1991 Apr 10;265(14):1861-7.
25. Kalibala J, Pechère-Bertschi A, Desmeules J. Gender Differences in Cardiovascular Pharmacotherapy-the Example of Hypertension: A Mini Review. *Front Pharmacol.* 2020 May 6;11:564. doi: 10.3389/fphar.2020.00564.
26. Cavallari LH, Helgason CM, Brace LD, Viana MA, Nutescu EA. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke. *Ann Pharmacother.* 2006 May;40(5):812-7. doi: 10.1345/aph.1G569.
27. Meyer DM, Eastwood JA, Compton MP, Gyls K, Zivin JA, Ovbiagele B. Sex differences in antiplatelet response in ischemic stroke. *Womens Health (Lond).* 2011 Jul;7(4):465-74. doi: 10.2217/whe.11.45.
28. Baca E, Garcia-Garcia M, Porras-Chavarino A. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Jan;28(1):57-65. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00177-5.
29. LeGates TA, Kvarita MD, Thompson SM. Sex differences in antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology.* 2019 Jan;44(1):140-154. doi: 10.1038/s41386-018-0156-z.
30. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(6):349-51. doi: 10.2165/00128071-200102060-00001.
31. Jenkins MR, Munoz MA, Bak D, Chai G, Ready T, South EM i sur. Food and Drug Administration Beyond the 2001 Government Accountability Office Report: Promoting Drug Safety for Women. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Jul;30(7):927-934. doi: 10.1089/jwh.2020.8380.
32. Drici MD, Clément N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf.* 2001;24(8):575-85. doi: 10.2165/00002018-200124080-00002.
33. Craft RM. Sex differences in drug- and non-drug-induced analgesia. *Life Sci.* 2003 May 2;72(24):2675-88. doi: 10.1016/s0024-3205(03)00178-4.
34. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Jan;35(3):565-72. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.002.
35. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, Gong E, Lam CSP, Yan LL. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation.* 2020 Feb 18;141(7):540-548. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043594.
36. Danielson C, Lileikyte G, Ouwerkerk W, S P Lam C, Erlinge D, Teng TK. Sex differences in efficacy of pharmacological therapies in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2022 Aug;9(4):2753-2761. doi: 10.1002/ehf2.13974.
37. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V i sur; ASIAN-HF investigators; Voors AA. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet.* 2019 Oct 5;394(10205):1254-1263. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31792-1.
38. Geller SE, Koch AR, Roesch P, Filut A, Hallgren E, Carnes M. The More Things Change, the More They Stay the Same: A Study to Evaluate Compliance With Inclusion and Assessment of Women and Minorities in Randomized Controlled Trials. *Acad Med.* 2018 Apr;93(4):630-635. doi: 10.1097/ACM.0000000000002027.
39. Dekker MJHJ, de Vries ST, Versantvoort CHM, Drost-van Velze EGE, Bhatt M, van Meer PJK i sur. Sex Proportionality in Pre-clinical and Clinical Trials: An Evaluation of 22 Marketing Authorization Application Dossiers Submitted to the European Medicines Agency. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 11;8:643028. doi: 10.3389/fmed.2021.643028.
40. Robertson GR, Grant DM, Piquette-Miller M. Pharmacogenetics of pharmacocology: which route to personalized medicine? *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Apr;85(4):343-8. doi: 10.1038/clpt.2009.17.
41. Miller VM. Introduction for Sex Differences in Physiology, u: Gretchen Neigh G, Megan Mitzelfelt M (ur). *Sex Differences in Physiology*, Academic Press 2016.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Viktorija Erdeljić, dr. med.
Zavod za kliničku farmakologiju
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: verdeljic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

5. studenoga 2024./November 5, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. studenoga 2024./November 10, 2024

