

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.5.15

УДК 615.015:615.03

Ромодановский Д.П.¹, Горячев Д.В.¹, Хохлов А.Л.², Мирошников А.Е.²

Влияние половых различий на фармакокинетику лекарственных средств в рамках изучения биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных препаратов

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (127051, г. Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2, Россия)

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (150000, Ярославль, ул. Революционная, 5, Россия)

Доказательства влияния пола на фармакокинетику лекарственных препаратов и, соответственно, на клинический ответ существенно накапливаются, т.к. растёт количество клинических исследований ранней разработки оригинальных лекарственных препаратов, в которые включают субъектов женского пола. Также растёт количество исследований биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных препаратов с участием обоих полов. Особое значение для биодоступности пероральных лекарств имеют различия анатомии и физиологии пищеварительной системы. Наряду с этим фактором различия могут быть обусловлены формой дозирования воспроизведённого лекарственного препарата, которая может отличаться от таковой у референтного (оригинального). В статье представлен обобщённый анализ работ, посвящённых особенностям фармакокинетики лекарственных средств у мужчин и женщин, который включает данные литературы, опубликованной вплоть до 2017 г. Выделены основные факторы, оказывающие влияние на фармакокинетику лекарств (всасывание, распределение, метаболизм, выведение). Приведены примеры лекарственных препаратов, для которых выявлены различия фармакокинетики у мужчин и женщин. В статье описаны основные международные требования к проведению клинических исследований и исследований биоэквивалентности в отношении выбора пола субъектов, подлежащих включению в клиническое исследование, и их количества. Высказаны предположения о необходимости дополнительного изучения влияния половых различий на результаты биоэквивалентности в рамках проведения соответствующих исследований. Предложен алгоритм оценки выявления половых различий и их влияния на результаты исследований биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: биоэквивалентность, фармакокинетика, половые различия, воспроизведённые лекарственные препараты, внутрииндивидуальная вариабельность

Для цитирования: Ромодановский Д.П., Горячев Д.В., Хохлов А.Л., Мирошников А.Е. Влияние половых различий на фармакокинетику лекарственных средств в рамках изучения биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных препаратов. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 94-105, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.15.

Influence of Sex Differences on Pharmacokinetics of Drugs within the Framework of Bioequivalence Studies of Generic Medicinal Products

Romodanovsky D.P.¹, Goryachev D.V.¹, Khokhlov A.L.², Miroshnikov A.E.²

¹ Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products (Petrovsky bulvar 8 str. 2, Moscow 127051, Russian Federation)

² Yaroslavl State Medical University (ul. Revolyutsionnaya 5, Yaroslavl 150000, Russian Federation)

Background. Evidence of the effect of sex on the pharmacokinetics of drugs and, accordingly, on the clinical response is significantly accumulated, because of a growing number of clinical studies of the early development of original drugs, which include female subjects. The number of bioequivalence studies of replicated drugs involving both sexes is also growing. Of particular importance for the bioavailability of oral medications are differences in the anatomy and physiology of the digestive system. Along with this factor, the differences may be due to the dosage form of the reproduced drug, which may differ from that of the reference (original). The aim of the study was to identify the effect of sex differences on the pharmacokinetics of drugs and to propose an algorithm for assessing their detection. Materials and methods. The article presents a general analysis of the works devoted to the pharmacokinetics of medicines in men and women and includes literature data. Results. The main factors influencing the pharmacokinetics of drugs (absorption, distribution, metabolism, excretion) are identified. Examples of medicinal products for which differences in pharmacokinetics in men and women are revealed are given. The article describes the main international requirements for conducting clinical trials and bioequivalence studies with regard to the choice of gender of subjects and their number

to be included in the clinical study. It is suggested that there is a need to further study of the effect of sex differences on bioequivalence results in carrying out relevant studies. Conclusion. An algorithm for estimating the detection of sex differences and their effect on the results of bioequivalence studies of generic drugs is proposed.

Key words: *bioequivalence, pharmacokinetics, sex differences, reproduced drugs, intra-individual variability*

For citation: Romodanovsky D.P., Goryachev D.V., Khokhlov A.L., Miroshnikov A.E. Influence of sex differences on pharmacokinetics of drugs within the framework of bioequivalence studies of generic medicinal products. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 94-105, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.15.

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплен большой объём работ, характеризующих наличие выраженных различий в действии лекарственных препаратов у мужчин и женщин. Как правило, они проявляются в отличиях фармакологического ответа (недостаточная эффективность или, наоборот, более высокая токсичность). Данные отличия вызваны прежде всего разницей в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных веществ у мужчин и женщин.

Чтобы установить статистически значимые различия фармакокинетики у мужчин и женщин, могут потребоваться исследования со значительным количеством субъектов, например, в одной работе был проведён симуляционный анализ требуемого количества субъектов для алпрозолама, нифедипина, триазолама, мидазолама. Было показано, что требуется более 100 субъектов для алпрозолама, нифедипина, триазолама и 300 субъектов для мидазолама [14]. Несмотря на это, мы придерживаемся позиции и других авторов в том, что исследования биоэквивалентности могут дать ориентировочную информацию о наличии или отсутствии половых различий у мужчин и женщин при пропорциональном соотношении субъектов мужского и женского пола в исследованиях и при проведении дополнительного статистического анализа результатов исследований.

Учитывая, что в основном исследования биоэквивалентности проводятся с перекрёстным дизайном, и каждый субъект исследования получает исследуемый и референтный препарат (т. е. субъект является по сути «контролем» для самого себя), считается, что любые различия во всасывании, распределении, метаболизме или выведении между субъектами женского и мужского пола не будут иметь значения, потому что если различия между препаратами имеются, они будут выявлены вне зависимости от пола субъекта. Этот принцип основан на предположении об идентичности внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин и женщин. Соответственно, до последнего времени считалось, что достаточно включить в исследование субъектов мужского пола и экстраполировать результаты биоэквивалентности на женщин. Однако стали появляться работы, опровергающие данный подход и призывающие к более пристальному изучению данного вопроса в отношении лекарственных средств, назначаемых как мужчинам, так и женщинам [2, 13, 24, 29, 30, 31, 42].

Игнорирование различий, обусловленных полом, у мужчин и женщин с одной стороны может привести к снижению эффективности терапии у одной популяции, а с другой – к повышению риска нежелательных реакций. В случае, если предполагается применение

препарата у мужчин и женщин, в исследование следует включать достаточное количество и мужчин, и женщин для достижения приемлемой мощности исследования [29]. В случае недостаточной мощности и незначительного количества субъектов женского пола, результаты таких исследований биоэквивалентности могут неадекватно отражать экспозицию лекарства у женщин [30].

Цель работы: обобщить данные литературы, посвящённой особенностям фармакокинетики лекарственных средств у мужчин и женщин, в частности, в рамках изучения биоэквивалентности; привести примеры лекарственных препаратов, для которых выявлены фармакокинетические различия; оценить целесообразность необходимости проведения дополнительного анализа результатов исследований биоэквивалентности по выявлению фармакокинетических различий у мужчин и женщин; разработать алгоритм оценки выявления половых различий и их влияния на результаты исследований биоэквивалентности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы следующие методы: литературный поиск; системный анализ источников информации.

Основными объектами нашей работы являются: научные публикации, посвящённые различиям фармакокинетики лекарственных средств у мужчин и женщин; регуляторные документы Администрации по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) Соединённых Штатов Америки, Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА), Евразийской экономической комиссии (ЕЭК), Российской Федерации, посвящённые вопросам исследований биоэквивалентности и половых различий фармакокинетики лекарственных средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зарубежной литературе встречаются два термина в отношении половой принадлежности – «gender» и «sex» [42]. Под термином «gender» понимается социальная концепция отнесения субъектов к мужскому или женскому полу. В частности, оно характеризует то, как субъект воспринимает сам себя. Под термином «sex» понимается биологическая классификация отнесения субъектов к мужскому и женскому полу, основанная на генетических характеристиках и вторичных половых признаках (репродуктивные органы и их функциональные особенности). В русском языке существует один термин – «пол», который является наиболее правильным и научно обоснованным с позиций клинической фармакологии (например, фармако-

кинетики, фармакодинамики и фармакокинетики) и определяется физиологией и генетикой индивида [2].

Можно выделить следующие основные факторы, обуславливающие наличие различий фармакокинетики лекарственных средств у мужчин и женщин:

- обусловленные анатомо-конституциональными особенностями;
- обусловленные физиологическими особенностями.

Анатомо-конституциональные особенности

В среднем в популяции рост и вес у мужчин выше, чем у женщин (соответственно, 176 см против 163 см, 73 кг против 60 кг). Также у женщин более выражена подкожно-жировая клетчатка (в среднем 18 кг у женщин по сравнению с 14,6 кг у мужчин), в то время как у мужчин более выражена мышечная ткань, за счёт чего у них выше объём распределения (мышечная ткань лучше кровоснабжена, чем жировая) [31]. По данным других авторов, выявлены близкие значения – масса жировой ткани у среднестатистического мужчины составляет 13,5 кг против 16,5 кг у женщин. Указанные различия могут приводить к тому, что при применении лекарственного препарата в одинаковых дозах у женщин будет выше концентрация лекарственного средства и, соответственно, площадь под кривой «концентрация – время» (*AUC*) [13]. К примеру, за счёт большего содержания жировой ткани и большей белково-связывающей способности объём распределения диазепам у женщин, выше, чем у мужчин [35]. Нивелировать различия фармакокинетики в некоторых случаях возможно при назначении лекарственных препаратов в дозировках с поправкой на различия массы тела. Для клиндамицина была показана более высокая концентрация у женщин при назначении в одинаковой дозировке. После коррекции дозировки на массу тела были показаны эквивалентные концентрации у мужчин и женщин [12].

Отличия фармакокинетики лекарственных препаратов у мужчин и женщин также могут быть вызваны особенностями анатомии желудочно-кишечного тракта, а именно разной длиной кишечника и, соответственно, разной площадью всасывающей поверхности.

В работе G. Hounnou et al. сравнивалась анатомическая длина разных отделов кишечника у мужчин и женщин. Было показано, что общая длина кишечника была выше у мужчин (в среднем у мужчин 836,7 см против 754,2 см у женщин). Средняя длина тонкой кишки составила 670,7 см у мужчин в сравнении с 599,2 см у женщин; длина толстой кишки – соответственно, 166 см и 155 см [21].

Таким образом, за счёт большей всасывающей поверхности у мужчин складываются предпосылки более быстрого и полного всасывания лекарственных средств.

Физиологические особенности Особенности функционирования желудочно-кишечного тракта

Крайне важное значение для фармакокинетики лекарственных веществ имеют физиологические различия желудочно-кишечного тракта. Среди таких

различий в литературе описаны разные значения внутриполостного давления желудка и кишечника, которые характеризуют различную двигательную активность желудочно-кишечного тракта [3].

Определённые особенности можно найти и в работе мышечных волокон, уже начиная с пищевода. Так, известно, что в месте перехода пищевода в желудок находится циркулярный мышечный жом (нижний пищеводный сфинктер), и женщины отличаются более сильным сокращением этого сфинктера [1]. Со стороны желудка у женщин находят обычно более низкий уровень секреции соляной кислоты и более медленное его опорожнение. Такое же более медленное продвижение химуса (подвергнувшегося перевариванию в желудке) и каловых масс сохраняется у женщин и в кишечнике. Кроме того, женщины характеризуются относительно слабым сокращением анального сфинктера [1].

На всасывание лекарственных препаратов оказывает влияние кислотность желудочного сока. Показано, что у мужчин кислотность выше (рН 1,92 против 2,59). В связи с этим у мужчин хуже происходит абсорбция антидепрессантов, т. к. они являются слабыми основаниями [10, 40].

Опорожнение желчного пузыря у женщин происходит медленнее, чем у мужчин, а также имеются различия в составе желчи (которые могут влиять на растворимость лекарств). У мужчин выше содержание холевой кислоты, у женщин – хенодезоксихолевой кислоты [34].

Все вышеприведённые факторы приводят к тому, что у женщин замедляется время транзита лекарства по желудочно-кишечному тракту (у мужчин время короче – 44,8 ч, в сравнении с женщинами – 91,7 ч) [42, 44].

Некоторые отличия обнаружены в активности ферментных систем печени, поджелудочной железы и тонкого кишечника, необходимых для трансформации лекарственных препаратов. Непредсказуемость в работе ферментных систем иногда может привести к недостаточному или, наоборот, чрезмерному действию лекарств. Существенное влияние могут оказать различия пресистемного метаболизма и энтерогепатической рециркуляции у мужчин и женщин [26, 27].

Биодоступность некоторых лекарств может отличаться у мужчин и женщин в зависимости от приёма пищи. Так, для циклоспорина показано снижение биодоступности у женщин и повышение у мужчин при приёме жирной пищи [28].

Показано, что у женщин кровоток в органах пищеварительной системы менее интенсивный, что может приводить к снижению скорости и степени всасывания лекарств [41].

Таким образом, имеется множество предрасполагающих факторов для различий фармакокинетики лекарств у мужчин и женщин.

Примеры половых различий фармакокинетики лекарственных средств

Всасывание и биодоступность

Термин «биодоступность» наиболее часто применяется при описании всасывания лекарственных

веществ. Этот термин определяет относительное количество назначенного препарата в определённой форме дозирования, поступившие в системный кровоток в неизменённом виде, и скорость, с которой происходит этот процесс. В рамках исследований биоэквивалентности биодоступность определяется при сравнении площадей AUC исследуемого и референтного препаратов.

Термином «всасывание» (абсорбция) обозначается процесс поступления лекарственного вещества из места введения в кровь. Этот процесс определяется в основном такими факторами, как путь введения, растворимость лекарственного средства в тканях в месте его введения и кровоток в этих тканях. В данной работе мы говорим о пероральном пути введения, поэтому под всасыванием или абсорбцией имеется ввиду прохождение лекарственных веществ через слизистую желудочно-кишечного тракта.

Для многих лекарственных средств уже описаны те или иные отличия биодоступности и всасывания, обусловленные половыми различиями.

В частности, в исследовании биоэквивалентности амлодипина была показана более высокая максимальная концентрация (C_{max}), а также AUC у женщин, по сравнению с мужчинами. Точные причины найденных различий обнаружить не удалось, т. к. на выявленные различия могли оказать влияние множество факторов, например, отличия в массе тела у мужчин и женщин, разный объём распределения и другие [5].

Анализ 26 исследований биоэквивалентности, проведённый FDA, продемонстрировал, что в трети исследований у женщин наблюдаются более высокие C_{max} и AUC выше, чем в половине случаев. Для выявления различий использовали разницу между отношениями геометрических средних исследуемого и референтного препарата у мужчин и женщин; значимой была принята разница, превышающая 20 %. Было выявлено, что значения AUC выше у женщин для метсуксимида и спиронолактона, значения C_{max} – для гидрохлотида. У мужчин были выявлены большие значения AUC для нитроглицерина, и большие значения C_{max} для алпрозолама, циметидина, эритромицина, гемфиброзила, метсуксимида, нитроглицерина [13].

Для аторвастатина¹ показано, что C_{max} у женщин на 20 % выше, чем у мужчин, а AUC – на 10 % ниже, хотя данные различия клинически не значимы, т. к. различия в показателях липидного обмена не обнаружено.

В исследованиях биоэквивалентности эритромицина показано, что имеются значимые различия в отношении геометрических средних исследуемого и референтного препаратов у мужчин и женщин по параметру C_{max} , что говорит о том, что при доказательстве биоэквивалентности воспроизведённого препарата эритромицина в исследовании с участием только мужчин у женщин данный препарат может быть менее эффективен или неэффективен и, соответственно, не взаимозаменяем [13, 29].

Биодоступность некоторых лекарств у мужчин и женщин может значительно различаться в зависимости

от состава вспомогательных веществ препарата. Полиэтиленгликоль увеличивает биодоступность ранитидина у мужчин, в то время как у женщин – снижает её [7].

У мужчин и женщин может отличаться экспрессия транспортных белков, что в свою очередь может приводить к различиям во всасывании лекарств. Так, экспрессия белка Р-гликопротеида (PGP) в энтероцитах у мужчин выше, что приводит к выведению лекарственного средства из энтероцитов обратно в просвет кишечника и, соответственно, к меньшей концентрации в системном кровотоке [15]. PGP в гепатоцитах способствует выведению лекарств в желчь, PGP в клетках почечных канальцев способствует секреции лекарств в мочу. В свою очередь на экспрессию PGP могут оказывать влияние половые гормоны [18]. Соответственно этому лекарственные средства, являющиеся субстратами PGP, будут иметь различия в скорости и степени абсорбции.

Распределение

Абсорбируясь, большинство лекарственных веществ попадают в кровь, а затем проникают в органы и ткани. Их распределение в органах и тканях происходит, как правило, неравномерно. Физиологические параметры, которые могут влиять на распределение лекарств в организме у мужчин и женщин, включают водно-электролитный баланс, объём крови, индекс массы тела, количества жировой ткани и связывающих белков крови (например, альбуминов) [31].

Также важно понимать, что процессы всасывания, метаболизма и экскреции происходят одновременно [2].

Среднее значение общего содержания жидкости, внеклеточной жидкости, внутриклеточной жидкости, объёма крови, объёма плазмы, объёма эритроцитов больше у мужчин [42]. Объём распределения водорастворимых лекарств выше у мужчин, чем у женщин, и наоборот – объём распределения жирорастворимых лекарств выше у женщин. Соответственно этому изменяются значения концентраций лекарств при их приёме в одинаковых дозировках у мужчин и женщин, т. е. чем больше объём распределения, тем ниже концентрации [6, 42].

В настоящее время считается, что масса печени у женщин больше, чем у мужчин, что для некоторых лекарств характеризуется более высокой скоростью элиминации, особенно в случае их небольшого объёма распределения [25]. Хотя имеются и обратные сведения, указывающие на то, что масса ткани печени выше у мужчин (1800 г) чем у женщин (1400 г) [31].

Различия в белково-связывающей функции крови у мужчин и женщин встречаются очень редко [38]. Концентрации альбумина практически не различаются между полами [45]. Эстрогены увеличивают содержание связывающих глобулинов. В литературе описаны следующие различия в связывании с белками крови у мужчин и женщин: связывание тестостерона, диазепам, варфарина больше у женщин; хлордиазепоксида, диазепам, имипрамина – у мужчин [42].

Помимо объёма крови и плазмы, на половые различия в фармакокинетике также оказывает значение

¹ Summary of product characteristics atorvastatine. European Medicines Agency.

распределение крови в органах и тканях. У мужчин больше кровенаполнение скелетной мускулатуры, у женщин – жировой ткани, что обусловлено различиями в конституции тела и массе мышечной и жировой ткани [48]. Эти факторы обуславливают разницу в объёме распределения лекарств.

Непостоянный гормональный статус у женщин, связанный с менструальным циклом, также влияет на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарств [29, 42]. Так, *AUC* ранитидина выше в фолликулярную фазу цикла, чем в лютеиновую [17].

Метаболизм

Метаболизм – это изменение химической структуры лекарственных средств, происходящее в тканях и жидких средах организма. Процессы метаболизма большей частью определяют продолжительность действия, период выведения и токсичность лекарственного вещества.

Считается, что чем лекарство менее подвержено метаболизму в кишечнике и печени, тем его фармакокинетика менее вариабельна, и оно более стабильно по фармакологическому действию [42].

Метаболизм лекарств зависит от общей скорости реакций биотрансформации (реакции I и II фазы), которая выше у мужчин чем у женщин.

Согласно ряду авторов, данные отличия могут быть обусловлены различием метаболизма в жировой (преобладает у женщин) и мышечной ткани (преобладает у мужчин), а также более низким печёночным клиренсом лекарств у женщин, в том числе за счёт сниженных сердечного выброса и печёночного кровотока [42].

Наличие различий метаболизма у мужчин и женщин выявлено для никотина, хлордиазепоксиды, флуразепама, аспирина и гепарина [42].

К настоящему времени известны следующие различия в активности ферментов метаболизма I и II фазы: у женщин более высока активность CYP2D6, CYP3A, у мужчин – CYP1A2, CYP2E1, сульфотрансферазы, метилтрансферазы [43].

В работе Z. Bebia et al. показано, что активность изоферментов CYP2C19, 2D6, 3A4 была эквивалентна у мужчин и женщин и что активность CYP1A2, 2E1 была выше у мужчин [8].

Изучено влияние пола на метаболизм 14 лекарственных средств, являющихся субстратом CYP3A, и показано, что у женщин метаболизм был немного быстрее, что не имело клинической значимости [20].

В других работах также была выявлена более высокая активность CYP3A4 у женщин [39].

Таким образом, разная активность изоферментов цитохрома P-450 у мужчин и женщин может приводить к различиям фармакокинетики лекарств, являющихся субстратами этих изоферментов.

В работе B. Meibohm et al. в качестве примера приводятся различия в метаболизме у мужчин и женщин при приёме верапамила. Показано, что у женщин *AUC* верапамила был больше, чем у мужчин [32].

У женщин в исследованиях мидазолама была выявлена более высокая скорость клиренса, чем у мужчин; наряду с этим у мужчин была выше *AUC*, что было связано с более высокой активностью CYP3A в печени у женщин [23].

То, что у женщин репродуктивного возраста активность CYP3A в печени выше, также находит подтверждение в работе M. Chetty et al. [14].

Оксазепам метаболизируется изоферментом UGT2B5, активность которого у женщин ниже, что приводит к более длительному периоду полувыведения в сравнении с мужчинами [22].

Выведение

Метаболизм и выведение – это два основных механизма инактивации лекарственных средств. Без них лекарства длительное время циркулировали бы в организме человека, взаимодействуя с рецепторами и тем самым воздействуя на различные физиологические или патологические процессы.

Основной орган выведения лекарств у человека – это почки. В зависимости от пола наблюдаются отличия в функции почек: клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции. Почечный клиренс, как и печёночный, выше у мужчин [9, 19].

У мужчин и женщин наблюдаются отличия в клиренсе лекарств, обусловленные разницей в кровотоке почек, а также в фильтрационной и секреторной функции почек. Например, многими исследователями была обнаружена более высокая токсичность и частота развития нежелательных явлений при приёме дигоксина у женщин, в сравнении с мужчинами [4, 36], что было связано с более низким клиренсом дигоксина [45]. Также более низкий клиренс у женщин показан для метотрексата, габапентина, прегабалина, перампана², торасемида, фентанила [2, 29, 47].

Изменения гормонального фона у женщин, связанные с менструальным циклом, также влияют на клиренс кофеина, теофиллина, увеличивая клиренс в фолликулярную фазу [11].

Для золпидема было выявлено, что у женщин снижен клиренс, в сравнении с мужчинами, и, соответственно, наблюдаются более высокие концентрации препарата, что вызывает большую частоту нежелательных явлений [46].

За счёт высокой экспрессии и активности печёночной PGP у мужчин наблюдается ускорение экскреции лекарственных средств – субстратов данного транспортера (например, дигоксина) [18].

Лекарственные средства циклоспорин, эритромицин, нимодипин, кортизол являются субстратами CYP3A4 и за счёт высокой активности этого изофермента демонстрируют быстрый клиренс у женщин, в сравнении с мужчинами [42].

Риски и нежелательные явления, связанные с половыми различиями

Вышеприведённые половые различия могут вносить вклад в вариабельность фармакокинетики и оказывать влияние на частоту нежелательных реакций, исходы терапии и риски развития осложнений.

По данным ряда авторов, наблюдается определённая связь между высокой частотой развития нежелательных реакций и женским полом [33]. Также наблюдалась разница в частоте сообщений о нежелательных явлениях: у женщин – 56 %, у мужчин – 44 %.

² Summary of product characteristics Fycompa. European Medicines Agency.

Более высокий риск развития острого инфаркта миокарда был выявлен у женщин с сахарным диабетом при терапии пиоглитазоном, в сравнении метформином, у мужчин подобной тенденции выявлено не было [24].

В ряде работ принадлежность к женскому полу приравнивается к фактору риска развития нежелательных реакций [31, 42].

Причинами высокой частоты нежелательных реакций могут быть фармакокинетические и фармакодинамические особенности у мужчин и женщин, а также полипрагмазия, чаще наблюдаемая у пациентов женского пола [49]. Указано, что женщины в среднем принимают 1,9 препаратов, тогда как мужчины – 1,3.

Описаны случаи влияния женских половых гормонов могут на пути метаболизма лекарств, что может приводить к изменениям концентрации лекарств

и развитию нежелательных реакций. Например, лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT, чаще вызывают осложнения у женщин [37]. Кроме того, у женщин в норме интервал QT длиннее, чем у мужчин [2].

R.S. Evans et al. показали 10-летнюю частоту нежелательных явлений в Соединённых Штатах Америки (США): чаще нежелательные явления развивались у пациентов женского пола [16]. У женщин наблюдалась более высокая частота развития нежелательных явлений практически во всех группах лекарств, за исключением противовоспалительных средств.

Таблица 1
Различия фармакокинетики, более выраженные у женщин

Table 1
Differences in pharmacokinetics more expressed in women

Лекарственное средство	Параметр ФК
Амлодипин	Концентрация в крови
Аспирин	Клиренс, период полувыведения короче
Аторвастатин	Концентрация в крови
Варфарин	Связь с белками крови
Верапамил, БМКК	Биодоступность и системная экспозиция
Гидрохлоротазид	Концентрация в крови
Диазепам	Объём распределения
Золпидем	Концентрация в крови
Имипрамин	Связь с белками плазмы крови
Каффеин	Увеличен клиренс (фолликулярная фаза цикла)
Клозапин	Концентрация в крови
Клиндамицин	Концентрация в крови
Метилпреднизолон	Клиренс, период полувыведения короче
Мидазолам	Клиренс, период полувыведения короче
Мизоластин	Скорость всасывания
Оланзапин	Концентрация в крови
Оксазепам	Период полувыведения длиннее
Ондансетрон	Биодоступность
Рифампицин	Степень всасывания
Рокуроний	Объём распределения
Салицилаты	Скорость всасывания
СИОЗС	Концентрация в крови
Спинолактон	Биодоступность и системная экспозиция
Теофиллин	Увеличен клиренс (фолликулярная фаза цикла)
Тестостерон	Связь с белками крови

Примечание. М – мужчины; Ж – женщины; ФК – фармакокинетика; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Таблица 2
Различия фармакокинетики, более выраженные у мужчин

Table 2
Differences in pharmacokinetics more expressed in men

Лекарственное средство	Параметр ФК
Алпразолам	Концентрация в крови
Атенолол	Низкий объём распределения
Аторвастатин	Биодоступность и системная экспозиция
Габапентин	Клиренс, период полувыведения короче
Гемцитабин	Клиренс, период полувыведения короче
Гепарин	Клиренс, период полувыведения короче
Диазепам	Связь с белками плазмы крови
Дигоксин	Клиренс, период полувыведения короче
Золпидем	Клиренс, период полувыведения короче
Имипрамин	Связь с белками плазмы крови
Мидазолам	Биодоступность и системная экспозиция
Метопролол	Клиренс, период полувыведения короче; объём распределения
Метотрексат	Клиренс, период полувыведения короче
Нитроглицерин	Концентрация в крови, биодоступность и системная экспозиция
Офлоксацин	Клиренс, период полувыведения короче
Перампанел	Клиренс, период полувыведения короче
Прегабалин	Клиренс, период полувыведения короче
Преднизолон	Объём распределения
Пропранолол	Клиренс, период полувыведения короче
Ранитидин	Биодоступность (при наличии в составе полиэтиленгликоля)
Торасемид	Клиренс, период полувыведения короче
Цефотаксим	Клиренс, период полувыведения короче
Циметидин	Концентрация в крови
Ципрофлоксацин	Клиренс, период полувыведения короче
Фентанил	Клиренс, период полувыведения короче
Фторхинолоны	Объём распределения
Хлордiazепоксид	Связь с белками крови
Эритромицин	Концентрация в крови
Этанол	Объём распределения

Примечание. М – мужчины; Ж – женщины; ФК – фармакокинетика.

В США за период с 1996 по 2000 гг. 8 из 10 лекарственных препаратов были отозваны с рынка³ по причине более высокой частоты развития нежелательных реакций у женщин [29].

В таблицах 1 и 2 приведены примеры выявленных фармакокинетических различий у мужчин и женщин, найденные в проанализированных научных публикациях.

Регуляторные документы

С учётом выявленных половых различий фармакокинетики у мужчин и женщин, которые могут приводить к различному профилю безопасности и эффективности лекарственных средств, следует обратиться к официальным документам и методическим рекомендациям, регулирующим проведение клинических исследований и исследований биоэквивалентности.

Ещё в 1993 г. FDA опубликовало руководство по изучению и оценке половых различий в клинической оценке лекарственных средств (Guideline for Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs)⁴ относительно необходимости включения субъектов в исследование пропорционально по полу в случае применения препарата у пациентов обоего пола.

В настоящее время руководство FDA по исследованиям биоэквивалентности⁵ рекомендует, что в случае, если препарат предназначен для применения у пациентов обоего пола, в исследование следует включать одинаковое количество мужчин и женщин. Такие же требования содержат проекты обновлённых руководств для новых⁶ и воспроизведённых⁷ лекарственных препаратов.

Руководство ЕМА⁸ менее категорично в этом вопросе и предлагает просто включать субъектов вне зависимости от пола в случае перекрёстного дизайна исследования. В случае параллельного дизайна необходимо, чтобы группы были сопоставимы по всем переменным, которые могут оказать влияние на фармакокинетику, в том числе и по полу субъектов исследования. Руководство ВОЗ⁹ придерживается более строгой позиции FDA.

Однако несмотря на рекомендации, согласно зарубежным авторам, большинство исследований биоэквивалентности проводят у здоровых добровольцев мужского пола [13, 24, 29].

В Российской Федерации имеются методические рекомендации по изучению биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных средств¹⁰ и Национальный стандарт «Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» (ГОСТ 57679-2017)¹¹. В них говорится, что для исследований с перекрёстным дизайном пол субъектов не имеет значения в случае отсутствия каких-либо рисков, связанных с полом. Для исследований с параллельным дизайном требуется, чтобы группы сравнения были сопоставимы по полу.

В правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза¹² приведены такие же требования.

В работе M. Ibarra et al. [24], а также M.L. Chen et al. [13] показано, что в исследованиях биоэквивалентности с участием субъектов обоего пола можно выявить различия у мужчин и женщин по параметрам C_{max} и AUC. Поэтому существующие в Европейском Союзе, Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе рекомендации в отношении исследований биоэквивалентности целесообразно пересмотреть, рекомендовать включение в исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов, применяющихся и у мужчин, и у женщин, пропорциональные количества субъектов обоего пола и проводить оценку влияния пола на фармакокинетику лекарственных средств и результаты исследования.

Оценка влияния половых факторов на результаты исследований биоэквивалентности, предпосылки и алгоритм оценки

В работе M.L. Chen et al. провели анализ 26 исследований биоэквивалентности на предмет ретроспективного выявления внутрииндивидуальной вариабельности раздельно у мужчин и женщин. Было выявлено, что внутрисубъектная вариабельность в 10 % случаев у женщин значительно выше, чем у мужчин. Для выявления межполовых различий, обусловленных формой дозирования (sex-by-formulation interactions), авторы сравнили отношения геометрических средних исследуемого и референтного препарата (T/R), рассчитанные для каждого пола. Частота выявления различий составила 13 % для AUC и 35 % для C_{max} . Проведён анализ для выявления фармакокинетических различий между полами путём сравнения популяционных средних референтного препарата, рассчитанных для каждого пола. Была показана 39%-я частота случаев наличия более чем 20 % различий AUC и C_{max} (18 и 19 случаев соответственно) [13].

В работе M. Ibarra et al. был проведён аналогичный ретроспективный анализ 11 исследований биоэквивалентности. В 3 исследованиях CV_{intra} у мужчин была выше, чем у женщин (AUC – лопинавир, ритонавир; C_{max} – циклоsporин (с пищей)), в 6 исследованиях CV_{intra}

³ US Government Accountability Office (GAO), 2010. Washington, DC, 20548. Drug safety: most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women.

⁴ Food and Drug Administration. Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs, 1993.

⁵ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence, 2000.

⁶ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations. Draft Guidance, 2014.

⁷ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. Draft Guidance, 2013.

⁸ European Medicines Agency. Investigation of bioequivalence Guidance, 2010.

⁹ World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-Ninth Report, 2015.

¹⁰ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. М.: Гриф и К, 2014. 328 с.

¹¹ Национальный стандарт «Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» ГОСТ 57679-2017.

¹² Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза, 2017.

была выше у женщин (AUC – эфавиренц, невирапин, кетопрофен; C_{max} – циклоспорин (натошак), невирапин, кетопрофен). Анализ различий, обусловленных формой дозирования, показал, что частота выявления различий составила 9 % для AUC и 27 % для C_{max} . Анализ фармакокинетических различий между полами путём сравнения популяционных средних референтного препарата, рассчитанных для каждого пола, не проводился [24]. Вероятно, это было обусловлено отсутствием необходимости такого анализа с учётом уже имеющихся данных для референтных препаратов. Как правило, референтные препараты являются оригинальными и в своей документации уже содержат сведения по оценке фармакокинетических половых различий.

Поэтому, как было предложено авторами этих исследований, является целесообразным выявление возможных отличий среди воспроизведённых препаратов, т. к. в силу различных причин (разная внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и AUC ; влияние особенностей формы дозирования) они могут демонстрировать различную степень эквивалентности с референтным препаратом у мужчин и женщин.

Таким образом, результаты исследований биоэквивалентности воспроизведённых препаратов можно использовать для выявления и оценки возможных половых различий фармакокинетических параметров AUC и C_{max} . Могут быть определены остаточная вариабельность (внутрииндивидуальная вариабельность) отдельно для мужчин и женщин, различия в зависимости от формы дозирования, а также, при

отсутствии необходимой информации в инструкциях референтных препаратов, популяционные половые различия.

Алгоритм анализа различий, обусловленных влиянием пола и формы дозирования (sex-by-formulation interactions) (рис. 1)

1. Полученные результаты параметров C_{max} и AUC для каждого субъекта всей популяции исследования разделить на значения, полученные у мужчин и у женщин, и распределить их по группам исследуемого и референтного препаратов.

2. Рассчитать геометрические средние параметров C_{max} и AUC у мужчин и женщин для исследуемого и референтного препаратов.

3. Рассчитать отношение геометрических средних исследуемого и референтного препаратов (T/R) у мужчин и у женщин для каждого из фармакокинетических (ФК) параметров.

4. Рассчитать разницу между отношением геометрических средних исследуемого и референтного препаратов (T/R) у мужчин и у женщин для C_{max} и AUC . В случае если разница будет больше и равна 0,2 (20 %), можно предположить наличие межполовых различий, обусловленных формой дозирования, что говорит о том, что референтный и воспроизведённый препараты могут быть неэквивалентны во всей популяции пациентов, включающей субъектов обоего пола.

Алгоритм оценки остаточной вариабельности для каждого пола (рис. 2, 3)

1. Исходные значения оценки C_{max} и AUC у мужчин и женщин для исследуемого и референтного пре-

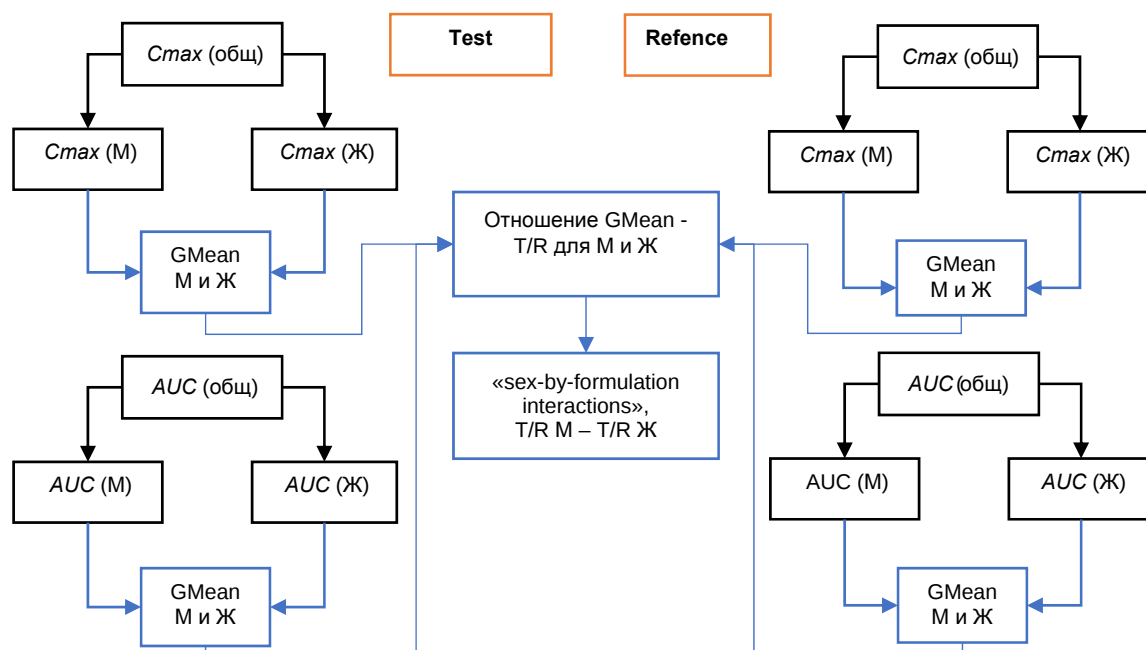


Рис. 1. Схема математической оценки параметров C_{max} и AUC для каждого пола: C_{max} – максимальная концентрация в крови; AUC – площадь под кривой «концентрация – время»; М – мужчины; Ж – женщины; Mean – среднее; GMean – геометрическое среднее; ФК – фармакокинетика; Test – исследуемый препарат; Reference – референтный препарат.

Fig. 1. The scheme of mathematical estimation of parameters C_{max} and AUC for each gender: C_{max} – maximum concentration in blood; AUC – the area under the “concentration – time” curve; М – men; Ж – females; Mean – mean value; GMean – geometric mean; ФК – pharmacokinetics; Test – study medication; Reference – reference medication.

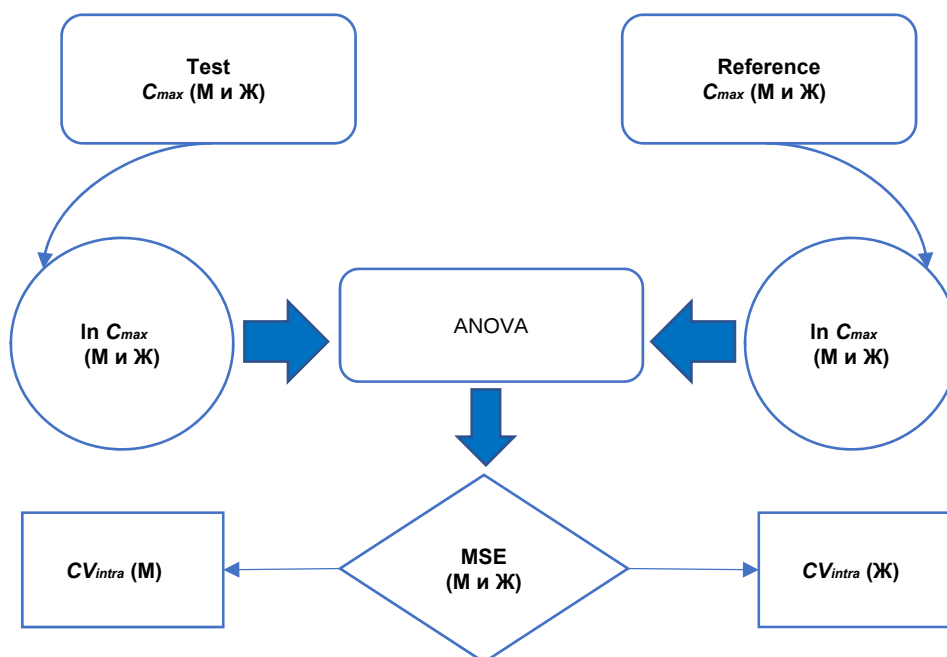


Рис. 2. Схема оценки остаточной вариабельности параметра C_{max} для мужчин и женщин: Test – исследуемый препарат; Reference – референтный препарат; C_{max} – максимальная концентрация в крови; М – мужчины; Ж – женщины; In – логарифмирование исходных данных для дальнейшего дисперсионного анализа; ANOVA – дисперсионный анализ; MSE – остаточная вариация (среднеквадратичная ошибка); CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Fig. 2. The scheme for estimating the residual variability of the C_{max} parameter for men and women: Test – study medication; Reference – reference medication; C_{max} – maximum concentration in blood; М – men; Ж – females; In – logarithmic input of data for further analysis of variance; ANOVA – dispersion analysis; MSE – residual variation (mean square root error); CV_{intra} – intrasubject coefficient of variation.

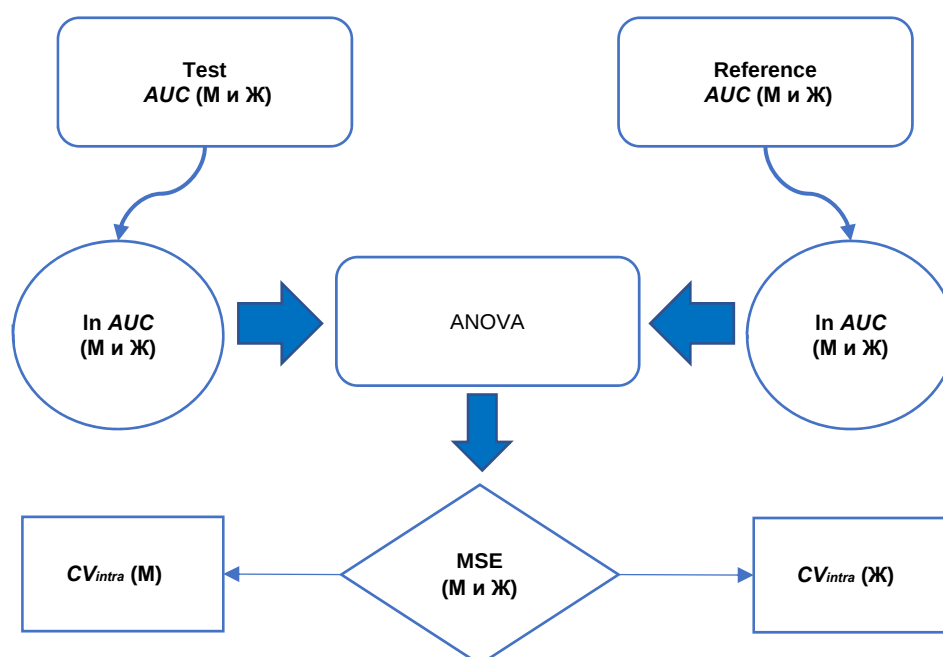


Рис. 3. Схема оценки остаточной вариабельности параметра AUC для мужчин и женщин: Test – исследуемый препарат; Reference – референтный препарат; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; М – мужчины; Ж – женщины; In – логарифмирование исходных данных для дальнейшего дисперсионного анализа; ANOVA – дисперсионный анализ; MSE – остаточная вариация (среднеквадратичная ошибка); CV_{intra} – коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Fig. 3. The scheme of estimation of residual variability of AUC parameter for men and women: Test – study medication; Reference – reference medication; AUC – the area under the “concentration – time” curve; М – men; Ж – females; logarithmic input of data for further analysis of variance; ANOVA – dispersion analysis; MSE – residual variation (mean square root error); CV_{intra} – intrasubject coefficient of variation.

паратов, полученные ранее (см. «Алгоритм анализа популяционных половых различий и различий, обусловленных влиянием пола и формы дозирования»), трансформировать с помощью функции логарифмирования.

2. Логарифмированные значения проанализировать с помощью дисперсионного анализа (Analysis of Variance (ANOVA)). В анализ включить в качестве фиксированных факторов, вносящих вклад в вариацию данных, последовательность, субъект (в последовательности), период, препарат.

3. Полученные значения остаточной вариации MSE (среднеквадратичная ошибка) перевести в коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности по формуле:

$$CV_{intra} = \sqrt{[exp\ MSE - 1] \times 100}.$$

4. Сравнить полученные значения внутрииндивидуальной вариабельности между полами с помощью F-теста (при уровне значимости 0,05).

Расчёт симуляционных 90%-х доверительных интервалов у мужчин и женщин

1. Для логарифмированных значений C_{max} и AUC рассчитать GMean для исследуемого и референтного препаратов у мужчин и женщин.

2. Для каждого из ФК параметров (C_{max} и AUC) рассчитать симуляционные доверительные интервалы согласно следующим уравнениям:

$$L = \exp \left(\ln GMeanT - \ln GMeanR - t_{df}^{1-\alpha} \times \left[\sqrt{MSE} \times \sqrt{\frac{2}{n}} \right] \right)$$

$$U = \exp \left(\ln GMeanT - \ln GMeanR + t_{df}^{1-\alpha} \times \left[\sqrt{MSE} \times \sqrt{\frac{2}{n}} \right] \right),$$

где: L и U – нижняя и верхняя границы доверительных интервалов; $\exp$ – функция экспонирования значения; $\ln$ – функция логарифмирования значения; T – исследуемый препарат; R – референтный препарат; $t_{df}^{1-\alpha}$ – значение квантиля распределения Стьюдента, соответствующее степени свободы ($df = n - 2$) и $\alpha = 0,05$; MSE – остаточная вариация (среднеквадратичная ошибка); n – количество субъектов (для расчётов: количество субъектов масштабировано к исходному значению размера выборки $n = n_m + n_{ж}$).

Прикладное значение для выявления половых различий на данном этапе научной оценки вопроса может иметь оценка внутрииндивидуальной вариабельности у мужчин и женщин, а также оценка влияния формы дозирования на половые различия путём сравнения точечных оценок T/R у мужчин и женщин. В случае отсутствия достаточной информации по наличию половых отличий фармакокинетики у референтного препарата (оригинального) возможно проведение ориентировочного популяционного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Половые различия у мужчин и женщин могут оказывать значимое влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов, что в рамках исследований биоэквивалентности у субъектов только одного пола может привести к выходу на фармацевтический рынок препаратов, не эквивалентных у популяции

другого пола. Помимо факторов, обусловленных анатомо-физиологическими особенностями мужчин и женщин, данные различия могут быть обусловлены особенностями формой дозирования воспроизведённых лекарств. Т. е., другими словами, воспроизведённый препарат может быть биоэквивалентен референтному у мужчин, но не биоэквивалентен у женщин, например, из-за состава вспомогательных веществ.

Исследования биоэквивалентности следует проводить с включением субъектов мужского и женского пола в пропорциональном соотношении, что следует отразить в регуляторных документах Российской Федерации и Евразийского экономического союза. Включение в дизайн исследования возможности проведения отдельного анализа по полу будет иметь преимущество с точки зрения оценки риска потребителей.

Целесообразно провести научный ретроспективный анализ завершённых исследований биоэквивалентности на предмет выявления половых различий и анализ возможного влияния формы дозирования на эти различия.

При оценке результатов незавершённых и будущих исследований биоэквивалентности следует дополнительно проводить анализ по выявлению половых различий и анализ возможного влияния формы дозирования на эти различия.

Результаты анализа по выявлению соответствующих половых различий дадут полезную информацию, которую в дальнейшем можно будет обобщить и при необходимости включать в инструкции по медицинскому применению.

В целом вопрос выбора методики проведения подобного анализа требует дальнейшего обсуждения, т. к. также возможно включение в оценку дисперсионного анализа таких дополнительных факторов, как пол, вес тела, взаимодействие «пол – препарат», которые могут дать дополнительную информацию.

В качестве примера анализа можно использовать алгоритм, приведённый выше.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Колесников Л.Л. Сфинктерный аппарат человека. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 183 с.
Kolesnikov LL. (2000). Human sphincters [*Sfinkternyy apparat cheloveka*]. Sankt-Peterburg, 183 p.
2. Решетько О.В., Луцевич К.А. Половые различия как платформа для понимания фармакологического статуса женщин // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 1. – С. 4–11.
Reshetko OV, Lutsevich KA. (2015). Sex differences as a platform for understanding the pharmacological status of women [Polovye razlichiya kak platforma dlya ponimaniya farmakologicheskogo statusa zhenshchin]. *Farmakogenetika i farmakogenomika*, (1), 4-11.

3. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 23 (5). – С. 4–14.

Trukhmanov AS, Storonova OA, Ivashkin VT. (2013). Clinical value of motor function of digestive system test: past, present and future [Klinicheskoe znachenie issledovaniya dvigatel'noy funktsii pishchevaritel'noy sistemy: proshloe, nastoyashchee, budushchee]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 23 (5), 4–14.

4. Aarnoudse AL, Dieleman JP, Stricker BH. (2007). Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. *Drug Saf*, 30 (5), 431436.

5. Abad-Santos F, Novalbos J, Gálvez-Múgica MA, Gallego-Sandín S, Almeida S, Vallée F, García AG. (2005). Assessment of sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in a bioequivalence study. *Pharmacol Res*, 51 (5), 445-452.

6. Arthur MJP, Lee A, Wright R. (1984). Sex differences in the metabolism of ethanol and acetaldehyde in normal subjects. *Clin Sci*, 67 (4), 397-401.

7. Ashiru DA, Patel R, Basit AW. (2008). Polyethylene glycol 400 enhances the bioavailability of a BCS class III drug (ranitidine) in male subjects but not females. *Pharm Res*, 25 (10), 2327-2333. DOI: 10.1007/s11095-008-9635-y

8. Bebia Z, Buch SC, Wilson JW, Frye RF, Romkes M, Cecchetti A, Chaves-Gneco D, Branch RA. Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes. *Clin Pharmacol Ther*, 76 (6), 618-627.

9. Berg UB. (2006). Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transplant*, 21 (9), 2577-2582.

10. Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA, Bies RR. (2009). Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *Gender Med*, 6 (4), 522-543. DOI: 10.1016/j.genm.2009.12.004

11. Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F. (2009). Patient sex and its influence on general anaesthesia. *Anaest Int Care*, 37 (2), 207-218.

12. Carmen Carrasco-Portugal M, Lujan M, Flores-Murrieta FJ. (2008). Evaluation of gender in the oral pharmacokinetics of clindamycin in humans. *Biopharm Drug Dispos*, 29 (7), 427-430. DOI: 10.1002/bdd.624

13. Chen ML, Lee SC, Ng MJ, Schuirmann DJ, Lesko LJ, Williams RL. (2000). Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther*, 68 (5), 510-521.

14. Chetty M, Mattison D, Rostami-Hodjegan A. (2012). Sex differences in the clearance of CYP3A4 substrates: exploring possible reasons for the substrate dependency and lack of consensus. *Curr Drug Metab*, 13 (6), 778786.

15. Englund G, Rorsman F, Ronnblom A, Karlbom U, Lazorova L, Gråsjö J, Kindmark A, Artursson P. (2006). Regional levels of drug transporters along the human intestinal tract: coexpression of ABC and SLC transport-

ers and comparison with Caco-2 cells. *Eur J Pharm Sci*, 29 (3-4), 269-277.

16. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. (2005). Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother*, 39 (7-8), 11611168.

17. Flores Pérez J, Juárez Olguín H, Flores Pérez C, Pérez Guillé G, Guillé Pérez A, Camacho Vieyra A, Toledo López A, Carrasco Portugal M, Lares Asseff I. (2003). Effects of gender and phase of the menstrual cycle on the kinetics of ranitidine in healthy volunteers. *Chronobiol Int*, 20 (3), 485-494.

18. Frohlich M, Albermann N, Sauer A, Walter-Sack I, Haefeli WE, Weiss J. (2004). In vitro and ex vivo evidence for modulation of P-glycoprotein activity by progestins. *Biochem Pharmacol*, 68 (12), 2409-2416.

19. Gaudry SE, Sitar DS, Smyth DD, McKenzie JK, Aoki FY. (1993). Gender and age as factors in the inhibition of renal clearance of amantadine by quinine and quinidine. *Clin Pharmacol Ther*, 54 (1), 23-27.

20. Greenblatt DJ, von Moltke LL. (2008). Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs. *J Clin Pharmacol*, 48 (11), 1350-1355. DOI: 10.1177/0091270008323754

21. Hounnou G, Destrieux C, Desmé J, Bertrand P, Velut S. (2002). Anatomical study of the length of the human intestine. *Surg Radiol Anat*, 24 (5), 290-294.

22. Hu DG, Mackenzie PI. (2009). Estrogen receptor alpha, fos-related antigen-2, and c-Jun coordinately regulate human UDP glucuronosyltransferase 2B15 and 2B17 expression in response to 17beta-estradiol in MCF-7 cells. *Mol Pharmacol*, 76 (2), 425-439. DOI: 10.1124/mol.109.057380

23. Hu ZY, Zhao YS. (2010). Sex-dependent differences in cytochrome P450 3A activity as assessed by midazolam disposition in humans: a meta-analysis. *Drug Metab Dispos*, 38 (5), 817812. DOI: 10.1124/dmd.109.031328

24. Ibarra M, Vazquez M, Fagiolino P. Sex effect on average bioequivalence. *Clin Ther*, 39, 23-33.

25. Jones AW. (2010). Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework. *Forensic Sci Int*, 200 (1-3), 1-20. DOI: 10.1016/j.forsciint.2010.02.021

26. Karim A, Slater M, Bradford D, Schwartz L, Zhao Z, Cao C, Laurent A. (2007). Oral antidiabetic drugs: bioavailability assessment of fixed-dose combination tablets of pioglitazone and metformin. Effect of body weight, gender, and race on systemic exposures of each drug. *J Clin Pharmacol*, 47 (1), 37-47.

27. Karim A, Zhao Z, Slater M, Bradford D, Schuster J, Laurent A. (2007). Replicate study design in bioequivalency assessment, pros and cons: bioavailabilities of the antidiabetic drugs pioglitazone and glimepiride present in a fixed-dose combination formulation. *J Clin Pharmacol*, 47 (7), 806-816.

28. Kees F, Bucher M, Schweda F, Gschaidmeier H, Faerber L, Seifert R. (2007). Neoimmun versus Neoral: a bioequivalence study in healthy volunteers and influence of a fat-rich meal on the bioavailability of Neoimmun. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 375 (6), 393-399.

29. Koren G, Nordeng H, MacLeod S. (2013). Gender differences in drug bioequivalence: time to rethink practices. *Clin Pharmacol Ther*, 93 (3), 260262. DOI: 10.1038/clpt.2012.233

30. Koren G. (2013). Sex dependent pharmacokinetics and bioequivalence - time for change. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 20 (3), 358361.
31. Mattison DR. (2013). Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 20 (3), 340-349.
32. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. (2001). How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet*, 41 (5), 329-342.
33. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. (2009). Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*, 167 (16), 17521759.
34. Nicolas JM, Espie P, Molimard M. (2009). Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. *Drug Metabolism Rev*, 41 (3), 408-421. DOI: 10.1080/10837450902891485
35. Ochs HR, Greenblatt DJ, Divoll M. (1981). Diazepam kinetics in relation to age and sex. *Pharmacology*, 23 (1), 24-30.
36. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. (2002). Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *New Engl J Med*, 347 (18), 14031411.
37. Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL. (2001). Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA*, 285 (10), 1322-1326.
38. Routledge PA, Stargel WW, Kitchell BB, Barchowsky A, Shand DG. (1981). Sex-related differences in the plasma protein binding of lignocaine and diazepam. *Br J Clin Pharmacol*, 11 (3), 245-250.
39. Rubinow DR, Moore M. (2004). Sex-dependent modulation of treatment response. *Dialogues Clin Neurosci*, 6 (1), 39-51.
40. Salena BJ, Hunt RH. (1994). The stomach and duodenum. *First Principles of Gastroenterology: The Basis of Disease and an Approach to Management*, 587 p.
41. Schwartz JB. (2003). The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, 42 (2), 107-121.
42. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. (2011). Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 187103. DOI: 10.1155/2011/187103
43. Soldin OP, Mattison DR. (2009). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*, 48 (3), 143-157. DOI: 10.2165/00003088-200948030-00001
44. Stephen AM, Wiggins HS, Englyst HN. (1986). 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*, 56 (2), 349-361.
45. Succari M, Foglietti MJ, Percheron F. (1990). Microheterogeneity of α -acid glycoprotein: variation during the menstrual cycle in healthy women, and profile in women receiving estrogen-progestogen treatment. *Clinica Chimica Acta*, 187 (3), 235-242.
46. Verster JC, Roth T. (2012). Gender differences in highway driving performance after administration of sleep medication: a review of the literature. *Traffic Inj Prev*, 13 (3), 286-292. DOI: 10.1080/15389588.2011.652751
47. Werner U, Werner D, Heinbuchner S, Graf B, Ince H, Kische S, Thürmann P, König J, Fromm MF, Zolk O. (2010). Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide. *J Clin Pharmacol*, 50 (2), 160-168. DOI: 10.1177/0091270009337514
48. Williams LR, Leggett RW. (1998). Reference values for resting blood flow to organs of man. *Clin Phys Physiol Meas*, 10 (3), 187-217.
49. Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, Sinz M, Rodrigues AD. (2007). Pharmacokinetic drug interactions involving 17α -ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clin Pharmacokinet*, 46 (2), 133157.

Сведения об авторах Information about the authors

Ромодановский Дмитрий Павлович – кандидат медицинских наук, главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (127051, г. Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2; e-mail: Romodanovsky@expmed.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-2980-4518>

Romodanovsky Dmitry Pavlovich – Candidate of Medical Sciences, Chief Expert of Division N 1 on Medicinal Products Efficacy and Safety of the Centre For Evaluation and Control of Finished Medicinal Products, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products (127051, Moscow, Petrovsky bulvar, 8, str. 2; e-mail: Romodanovsky@expmed.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-2980-4518>

Горячев Дмитрий Владимирович – доктор медицинских наук, директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (e-mail: Gorachev@expmed.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Goryachev Dmitry Vladimirovich – Doctor of Medical Sciences, Director of the Centre For Evaluation and Control of Finished Medicinal Products, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products (e-mail: Gorachev@expmed.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Хохлов Александр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; e-mail: al460935@yandex.ru)

Khokhlov Alexandr Leonidovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University (150000, Yaroslavl, ul. Revolyutsionnaya, 5; e-mail: al460935@yandex.ru)

Мирошников Алексей Евгеньевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: ae_miroshnikov@cphinvest.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-5060-2403>

Miroshnikov Aleksey Evgenyevich – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University (e-mail: ae_miroshnikov@cphinvest.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-5060-2403>