

УДК 615.06



ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОПЫТ АНАЛИЗА РЕГИОНАЛЬНОЙ БАЗЫ ДАННЫХ

А.В. Матвеев^{1,2,3}, А.Е. Крашенинников¹, Е.А. Егорова², Е.И. Коняева², Н.В. Матвеева²

¹ Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»
127051, Россия, г. Москва, Малая Сухаревская пл., д. 2, к. 2

² Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: elena212007@rambler.ru

Получена 15.11.2021

После рецензирования 30.03.2022

Принята к печати 20.04.2022

Цель. Изучение гендерных особенностей развития нежелательных реакций (НР) на основании данных карт-извещений о НР лекарственных средств, зарегистрированных в региональной базе ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2009–2018 гг.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись 6903 карты-извещения о НР лекарственных средств, зарегистрированные в региональной базе НР ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2009–2018 гг. Проведение классификации ЛС по отдельным фармакологическим группам осуществлялось с использованием кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), данных инструкций Государственных реестров ЛС Российской Федерации и Украины (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав Российской Федерации).

Результаты. Общий анализ количества случаев развития НР у пациентов различного пола позволил определить, что в 59,9% (4132 карт-извещений) случаев НР наблюдались у пациентов женского пола; в 37,7% случаев (2602 случая) – у пациентов мужского пола. В 169 картах (2,4%) информация о поле пациента отсутствовала. Группами с наибольшим количеством зарегистрированных случаев НР стали противомикробные средства для системного применения (2864 случая, 41,5% от всего количества зарегистрированных случаев НР); средства, влияющие на сердечно-сосудистую (811 случаев, 11,7%) и нервную (734 случая, 10,6%) систему. В каждой из представленных групп частота развития НР у пациентов женского пола превышала таковую у мужчин.

Заключение. Изучение половых особенностей безопасности фармакотерапии, проведенное на основании данных карт-извещений о НР ЛС, зарегистрированных в Республике Крым, подтвердило более высокую вероятность развития нежелательных последствий применения ЛС у пациентов женского пола. Это может быть обусловлено особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов в организме женщины, психологическими факторами, более частым применением ЛС данной категорией лиц. Осуществление выбора лекарственного препарата с учетом специфических для каждого пола особенностей может привести не только к лучшим результатам лечения, но и к повышению комплаентности пациентов.

Ключевые слова: пол; половые особенности; нежелательные реакции; лекарственные средства

Список сокращений: АБП – антибактериальные препараты; АГ – артериальная гипертензия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АТХ-классификация – анатомо-терапевтически-химическая классификация; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; ДИ – доверительный интервал; ЛС – лекарственное средство; НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; НР – нежелательная реакция; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ССС – сердечно-сосудистая система.

Для цитирования: А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева. Гендерные особенности развития нежелательных реакций лекарственных препаратов: опыт анализа региональной базы данных. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):174-186. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-174-186

© А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева, 2022

For citation: A.V. Matveev, A.E. Krashennnikov, E.A. Egorova, E.I. Konyaeva, N.V. Matveeva. Gender characteristics of adverse drug reactions development: experience of regional database analysis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):174-186. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-174-186

GENDER CHARACTERISTICS OF ADVERSE DRUG REACTIONS DEVELOPMENT: EXPERIENCE OF REGIONAL DATABASE ANALYSIS

A.V. Matveev^{1,2,3}, A.E. Krashennikov¹, E.A. Egorova², E.I. Konyaeva², N.V. Matveeva²

¹ National Pharmacovigilance Research Center
Bld. 2/2, Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow, Russia, 127051

² Medical Academy named after S.I. Georgievsky
of Vernadsky Crimean Federal University
Bld. 7, 5, Lenin Blvd., Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295007

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (RMA CPE)
Bld. 1, 2, Barrikadnaya St., Moscow, Russia, 125993

E-mail: elena212007@rambler.ru

Received 15 Nov 2021

After peer review 30 March 2022

Accepted 20 Apr 2022

The aim of the article is the gender characteristics study of the adverse drug reactions (ADRs) development based on the data of the notification forms registered in the regional database ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database), for the period from 2009 to 2018.

Materials and methods. The objects of the study were 6903 notification forms about adverse drug reactions recorded in the regional database called ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) for the period from 2009 to 2018. The classification of drugs for separate pharmacological groups was carried out using the codes of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system of the World Health Organization (WHO) medicinal products, the instructions data of the State Registers of medicinal preparations used in the Russian Federation and Ukraine (for the cases registered before the entry of the Republic of Crimea into the Russian Federation).

Results. A general analysis of the number of cases of the adverse drug reactions (ADRs) development in patients of different genders made it possible to determine that 59.9% (4132 notification forms) of ADRs cases were observed in female patients; 37.7% (2602 cases) – in male patients. In 169 cards (2.4%), information about a patient's gender was missing. The groups with the largest number of the registered cases of ADRs were antimicrobial agents for a systemic use (2864 cases, 41.5% of the total number of the ADRs registered cases), the drugs affecting the cardiovascular (811 cases, 11.7%) and nervous (734 cases, 10.6%) systems. In each of the presented groups, the incidence rate of ADRs in female patients exceeded that in men.

Conclusion. The study of the gender characteristics of the pharmacotherapy safety, carried out on the basis of the notification forms of the ADRs data registered in the Republic of Crimea, confirmed a higher likelihood of developing ADRs in female patients. This may be due to the peculiarities of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in the female body, psychological factors, a more frequent use of drugs by this category of people. The implementation of the drug, taking into account specific features of each gender, can lead not only to better treatment outcomes, but also to increased patients' compliance.

Keywords: gender; gender characteristics; adverse reactions; drugs

Abbreviations: ABDs – antibacterial drugs; AH – arterial hypertension; ATE – angiotensin transforming enzyme; ATC-classification system – anatomical therapeutic chemical classification system; CCBAAs – calcium channel-blocking agents; CI – confidence interval; MP – medicinal product; NRTI – Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; NNRTIs – Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; ADR – adverse drug reaction; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; CVS – cardiovascular system.

ВВЕДЕНИЕ

Все большее значение на современном этапе развития здравоохранения приобретает изучение гендерных особенностей возникновения и протекания различных заболеваний, а также изменчивости фармакологического ответа пациентов разного пола при применении отдельных групп лекарственных средств (ЛС). За последние 30 лет такие гендерные различия изучены уже для большинства сердечно-сосудистых заболеваний, бронхообструктивных заболеваний и патологий желудочно-кишечного тракта. Так, например, для женщин характерен меньший размер сердца и коронарных сосудов, однако жесткость сосудов чаще выше, чем у мужчин [1]. Изменения уровня женских половых гормонов в

течение менструального цикла может влиять на основные параметры деятельности сердца (уровень артериального давления, частоты сердечных сокращений, объема циркулирующей крови) [2, 3]. Уровень липидов плазмы крови у женщин также может зависеть от уровня эстрогенов и гестагенов. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, наблюдается у женщин на 7–10 лет позже, чем у мужчин [4]. Основной предпосылкой для развития артериальной гипертензии у пациентов женского пола является наступление периода постменопаузы, который сопровождается развитием дефицита гормонов, активацией симпатoadrenalной системы, увеличением индекса массы тела и задержкой жидкости в организме. К особенностям

развития артериальной гипертензии (АГ) у женщин можно отнести более частое развитие изолированной систолической АГ с высоким риском поражения органов-мишеней [2].

Половые особенности развития бронхолегочной патологии обусловлены, в первую очередь, анатомо-физиологическими особенностями строения дыхательных путей женщин, которые заключаются в утолщении стенок бронхов мелкого калибра и снижении просвета бронхов. Такие изменения предопределяют значительно более высокую частоту хронических обструктивных заболеваний легких у данной категории пациентов и также во многом обусловлены циркадными изменениями гормонального фона пациенток [4].

Отличия, обусловленные полом пациентов, могут также значительно изменять фармакологический ответ при введении им отдельных групп лекарственных препаратов, оказывая влияние не только на фармакокинетику, но и на фармакодинамику ЛС [5, 6]. Это, во многом, обусловлено более высокой массой тела пациентов мужского пола, большими размерами их внутренних органов и преобладающими показателями объема плазмы крови, что может значительно повлиять на скорость фармакокинетических процессов.

При назначении лекарственных препаратов необходимо учитывать также более низкую скорость эвакуаторной функции желудка и тонкого кишечника, а также скорость протекания биохимических процессов у пациентов женского пола [7]. Гормональные особенности женщин приводят к накоплению в их организме жировой массы, что сопровождается снижением содержания воды. Эти факторы играют важнейшее значение в распределении липофильных и гидрофильных ЛС. Так, липофильные препараты распределяются в организме женщины значительно лучше, чем гидрофильные. Снижение синтеза кислого α 1-гликопротеина (белка, образующего с ЛС нейтрального и основного характера связанную фракцию ЛС), наблюдающееся у пациентов женского пола, приводит к значительному повышению свободной фракции ЛС и риску развития НР при применении ЛС [5, 8, 9].

Половые особенности процессов метаболизма и экскреции ЛС обусловлены, в первую очередь, высокими показателями активности ферментов II фазы метаболизма, скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока у пациентов мужского пола, что предопределяет высокие показатели основных фармакокинетических параметров выведения ЛС у данной категории лиц. Исследования показали, что у женщин скорость клубочковой фильтрации на 10–25% ниже, чем у мужчин, даже после поправки на размер тела. Вследствие этого значительно снижены показатели клиренса и константы элиминации ЛС, что делает данную категорию пациентов наиболее приверженными к развитию нежелательных последствий применения ЛС [10–13].

Таким образом, распространенная клиническая

практика назначения идентичных доз ЛС женщинам и мужчинам не учитывает половые различия в фармакокинетики и особенности массы тела пациентов, что создает высокие риски развития передозировки и развития нежелательных реакций (НР) у пациентов женского пола и повышает частоту обусловленных этим госпитализаций [14, 15].

ЦЕЛЬ. Ретроспективное изучение гендерных особенностей развития НР на основании данных карт-извещений о НР ЛС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные о развитии НР за период 01.01.2009–31.12.2018 гг. были получены из региональной электронной базы данных, сформированной на платформе FileMaker и поддерживающей внесение, хранение, поиск и анализ данных по определенным пользователем запросам. Доступ к базе данных ограничен (имя пользователя/пароль) и был предоставлен разработчиками базы, сотрудниками кафедры базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» А.В. Матвеевым, Е.И. Коняевой.

База формировалась на основании данных врачебных карт-извещений о развитии НР, содержащих следующую информацию: пол и возраст пациента, подозреваемое ЛС, способ введения ЛС, описание нежелательной реакции, аллергологический анамнез, а также методы коррекции НР.

Проведение классификации ЛС по отдельным фармакологическим группам осуществлялось с использованием кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации ЛС Всемирной организации здравоохранения¹, данных инструкций Государственных реестров ЛС Российской Федерации² и Украины³ (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав Российской Федерации).

Определение частоты событий (доли, %, от общего количества) проводили с использованием программного обеспечения MS Excel 2016 пакета Microsoft Office. Доверительные интервалы (95% ДИ) рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона (биномиальное распределение) или Фитцпатрика-Скотта (мультиномиальное распределение) в модуле CoinMinD языка R. Расчет показателей критерия χ^2 и точного критерия Фишера проводили в программе Past 4.06b (Oyvind Hammer, Норвегия).

Недостатком проведенного исследования было отсутствие информации о количестве случаев назна-

¹ World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

² Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.grls.rosminzdrav.ru>.

³ Государственный реестр лекарственных средств Украины («Державний реєстр лікарських засобів України»). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.drlez.com.ua/>

чения отдельных групп ЛС, что не позволило нам получить данные о частоте возникновения нежелательных реакций в популяции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью изучения половых особенностей развития НР при применении различных групп лекарственных препаратов из региональной базы спонтанных сообщений было отобрано 6903 карт-извещений, зарегистрированных за соответствующий период. Общий анализ количества случаев развития НР у пациентов различного пола позволил определить, что в 59,9% (95% ДИ: 58,7–61%; 4132 карт-извещений) случаев НР наблюдались у пациентов женского пола, в 37,7% случаев (95% ДИ: 36,5–38,9%; 2602 случая) – у пациентов мужского пола. В 169 картах (95% ДИ: 1,3–3,6%; 2,4%) информация о поле пациента отсутствовала.

Дальнейший анализ был направлен на изучение гендерных особенностей развития НР при применении отдельных фармакологических групп ЛС. В соответствии с АТХ-классификацией выделяют 14 групп ЛС, соответствующих кодам: «А», «В», «С», «D», «G», «H», «J», «L», «M», «N», «P», «R», «S», «V». Распределение случаев развития НР по половому признаку в отдельных группах ЛС представлено в таблице 1.

Группами с наибольшим количеством зарегистрированных случаев НР стали противомикробные средства для системного применения (2864 случая, 41,5% от всего количества зарегистрированных случаев НР); средства, влияющие на ЦНС (811 случаев, 11,7%) и нервную (734 случая, 10,6%) систему. В каждой из представленных групп частота развития НР у пациентов женского пола превышала таковую у мужчин.

Анализ различий показателей между группами представлен в таблице 2. Обращает на себя внимание значимое отличие ЛС группы G (средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны) от всех остальных групп как при попарном, так и при общем сравнении. Количество НР у женщин в этой группе в 8,6 раза превосходило таковую у мужчин.

Научный интерес представлял анализ представленных выше классификационных групп по отдельным фармакологическим группам и гендерным особенностям развития осложнений при их применении. Частота развития НР у противомикробных препаратов для системного применения составила 41,5% (95% ДИ: 40,3–42,7%) от общего количества зарегистрированных случаев НР, т.е. наибольшего количества среди всех изученных групп, что требует более подробного изучения особенностей развития НР при использовании противомикробных ЛС.

В соответствии с АТХ-классификацией группа «J» включает 6 основных подгрупп: противомикробные; противогрибковые; противовирусные средства; препараты, активные в отношении микобактерий туберкулеза; вакцины и сыворотки. Частота развития и распределение случаев НР на вышеперечисленные группы ЛС по половому признаку представлены в таблице 3.

Результаты анализа случаев НР позволили определить, что наиболее часто развитие НР наблюдалось при применении группы противомикробных средств (1940 случаев) и противовирусных препаратов (670 случаев) для системного применения. Значимость различий между группами представлена в таблице 4.

Исследовательский интерес представляет анализ распределения случаев НР между отдельными группами ЛС. Так, среди противомикробных средств для системного применения, «лидерами» по частоте развития НР были бета-лактамы антибиотики группы цефалоспоринов (937 случаев), пенициллинов (358 случаев), а также производные хинолона (280 случаев) и препараты группы макролидов и линкозамидов (122 случая). Распределение представленных групп по гендерному признаку представлено на рис. 1.

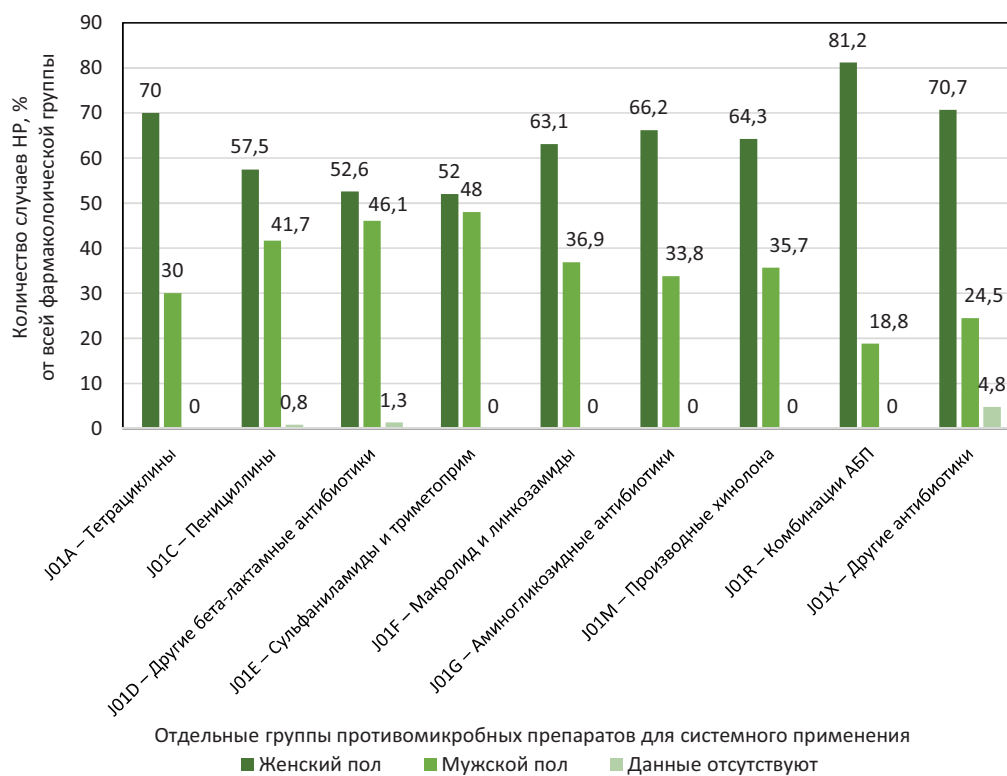
Среди противовирусных препаратов преобладали случаи развития НР при назначении комбинированных антиретровирусных препаратов (266 случаев), нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (194 случая) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (91 случай). Реже НР наблюдались при применении группы ингибиторов протеаз (69 случаев), которая также используется при лечении инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Изучение гендерных особенностей развития НР в группе противовирусных средств позволило выявить, что во всех перечисленных группах, кроме ННИОТ, нежелательные реакции преобладали у пациентов женского возраста. В группе ННИОТ соотношение случаев развития НР у пациентов мужского и женского пола составило 47,9% и 41,7% соответственно. В 20 картах-извещениях информация о поле пациента отсутствовала.

Следующей изучаемой группой препаратов стала группа средств, влияющих на ЦНС. В таблице 5 представлены результаты анализа зарегистрированных случаев НР по половому признаку пациентов, а в таблице 6 – значимость различий между подгруппами. Группами «лидерами» по частоте развития НР были препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) – 37,48% случаев; препараты для лечения заболеваний сердца – 17,51% случаев; блокаторы кальциевых каналов – 12,45% случаев; периферические вазодилататоры – 10,97%.

Практически в каждой из этих групп количество случаев НР ЛС, зарегистрированных у пациентов женского пола, преобладало над количеством НР, наблюдаемых у мужчин. Среди препаратов, влияющих на РААС, большинство случаев НР было обусловлено применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 199 случаев. Стоит обратить внимание, что соотношение лиц женского и мужского пола с зарегистрированными случаями НР составило для этой группы 67,3% (134 сообщения; 95% ДИ: 60,4–74,3%) и 32,7% (65 карт-извещений; 95% ДИ: 25,7–39,6%), соответственно, что свидетельствует о выраженных особенностях развития НР при применении данной группы ЛС у пациентов разного пола.

Таблица 1 – Распределение случаев развития НР по гендерному признаку в соответствии с АТХ-классификацией ЛС

Наименование группы ЛС в соответствии с АТХ-классификацией	Мужской пол, абс. кол-во случаев	Женский пол, абс. кол-во случаев	Информация о половой принадлежности пациента отсутствует	Общее количество случаев развития НР	% количества случаев развития НР при применении отдельных групп ЛС
A – Пищеварительный тракт и обмен веществ	171	435	16	622	9,01
B – Кроветворение и кровь	157	280	11	448	6,49
C – Сердечно-сосудистая система	265	542	4	811	11,75
D – Дерматология	47	78	1	126	1,83
G – Мочеполовая система и половые гормоны	11	95	1	107	1,55
H – Гормоны для системного применения (исключая половые гормоны и инсулины)	11	28	1	40	0,58
J – Противомикробные препараты для системного применения	1162	1582	120	2864	41,49
L – Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	53	69	5	127	1,84
M – Костно-мышечная система	180	310	2	492	7,13
N – Нервная система	328	399	7	734	10,63
P – Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	15	19	0	34	0,49
R – Дыхательная система	112	181	1	294	4,26
S – Препараты для лечения заболеваний органов чувств	34	37	0	71	1,03
V – Прочие препараты	56	77	0	133	1,93
Итого	2602	4132	169	6903	100

**Рисунок 1 – Распределение случаев развития НР по гендерному признаку для группы противомикробных средств для системного применения (группа «J01»)**

Примечание. АБП – антибактериальные препараты.

Таблица 2 – Межгрупповые отличия основных АТХ групп по половому признаку

	Х ² и уровень значимости критерия													все остальные группы
	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	
A – Пищеварительный тракт и обмен веществ	7,015; p=0,03	14,51; p<0,001	5,903; p=0,052	16,345; p<0,001	0,001; p=0,999	45,374; p<0,001	11,669; p=0,003	17,156; p<0,001	45,532; p<0,001	4,937; p=0,085	14,705; p<0,001	13,76; p=0,001	13,546; p<0,001	30,516; p<0,001
B – Кроветворение и кровь	p=0,029	10,638; p<0,001	1,445; p=0,485	27,254; p<0,001	0,935; p=0,627	9,5541; p=0,008	3,080; p=0,214	7,2823; p=0,026	13,632; p=0,001	1,787; p=0,409	5,391; p=0,067	5,573; p=0,062	5,0142; p=0,081506	1,451; p=0,484
C – Сердечно-сосудистая система	p<0,001	p=0,006	1,285; p=0,526	22,673; p<0,001	2,985; p=0,225	50,447; p<0,001	18,863; p<0,001	2,105; p=0,349	25,468; p<0,001	2,046; p=0,359	2,884; p=0,236	6,961; p=0,031	5,0353; p=0,001	27,95; p<0,001
D – Дерматология	p=0,06	p=0,614	p=0,344	22,616; p<0,001	1,880; p=0,391	4,726; p=0,094146	3,574; p=0,167	0,343; p=0,842	2,478; p=0,29	0,751; p=0,687	0,397; p=0,82	2,547; p=0,28	1,605; p=0,448	1,53; p=0,465
G – Мочеполовая система и половые гормоны	p<0,001	p<0,001	p<0,001	7,521; p=0,023	7,521; p=0,023	47,223; p<0,001	32,882; p<0,001	28,198; p<0,001	46,267; p<0,001	19,793; p<0,001	28,788; p<0,001	32,28; p<0,001	30,651; p<0,001	37,879; p<0,001
H – Гормоны для системного применения (исключая половые гормоны и инсулины)	p=1	p=0,54405	p=0,181	p=0,287	p=0,016	3,49; p=0,175	3,069; p=0,216	4,01; p=0,135	5,118; p=0,077	2,871; p=0,238	4,217; p=0,121	5,796; p=0,055	5,761; p=0,056	1,8; p=0,406
J – Противомикробные препараты для системного применения	p<0,001	p=0,0081787	p<0,001	p=0,081	p<0,001	p=0,186	0,077; p=0,96	22,699; p<0,001	19,806; p<0,001	1,5311; p=0,465	12,631; p=0,002	4,0072; p=0,135	5,808; p=0,055	88,874; p<0,001
L – Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	p=0,003	p=0,18022	p<0,001	p=0,169	p<0,001	p=0,207	p=0,973	13,078; p=0,001	7,127; p=0,028	1,386; p=0,5	9,132; p=0,01	3,2298; p=0,199	5,385; p=0,0677	2,392; p=0,302
M – Костно-мышечная система	p<0,001	p=0,024	p=0,35	p=0,669	p<0,001	p=0,105	p=0,003	9,677; p=0,008	0,883; p=0,643	0,196; p=0,907	3,569; p=0,168	1,828; p=0,401	10,071; p=0,007	22,297; p<0,001
N – Нервная система	p<0,001	p<0,001	p=0,25	p<0,001	p=0,045	p<0,001	p=0,044	0,34; p=0,843	0,34; p=0,843	5,078; p=0,079	0,885; p=0,642	1,694; p=0,429	2,468; p=0,598	5,7366; p=0,057
P – Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	p=0,11	p=0,47	p=0,316	p=0,648	p<0,001	p=0,222	p=0,679	p=0,763	p=0,531	p=1	0,562; p=0,755	0,131; p=0,717	0,045; p=0,832	1,301; p=0,522
R – Дыхательная система	p<0,001	p=0,06	p=0,22	p=0,796	p<0,001	p=0,117	p<0,001	p=0,013	p=0,869	p=0,622	2,468; p=0,291	1,031; p=0,598	5,7366; p=0,057	4,453; p=0,108
S – Препараты для лечения заболеваний органов чувств	p=0,002	p=0,08	p=0,039	p=0,245	p<0,001	p=0,034	p=0,125	p=0,231	p=0,178	p=0,848	p=0,835	p=0,308	0,628; p=0,428	4,108; p=0,128
V – Прочие препараты	p=0,001	p=0,08	p=0,09	p=0,485	p<0,001	p=0,051	p=0,021	p=0,076	p=0,467	p=0,606	p=0,848	p=0,625	4,108; p=0,128	4,108; p=0,128
Все остальные группы	p<0,001	p=0,48	p<0,001	p=0,563	p<0,001	p=0,309	p<0,001	p=0,267	p<0,001	p=0,724	p=0,028	p=0,126	p=0,102	

Точный тест Фишера (уровень значимости)

Таблица 3 – Распределение случаев развития нежелательных реакций по гендерному признаку для группы «J» (противомикробные препараты для системного применения)

АТХ группа	Мужской пол		Женский пол		Информация о половой принадлежности пациента отсутствует		Общее количество случаев развития НР	% случаев от общего количества случаев НР на препараты группы «J» (95% ДИ)
	абс. количество случаев	% (95%ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)		
J01 – Противомикробные средства для системного применения	800	41,24 (39,0–43,5)	1120	57,73 (55,5–60,0)	20	1,03 (0,0–3,3)	1940	67,74 (65,9–69,6)
J02 – Противогрибковые препараты для системного применения	11	45,83 (25,8–65,8)	13	54,17 (34,2–74,2)	0	0,0 (0,0–20)	24	0,84 (0–2,7)
J04 – Препараты, активные в отношении микобактерий	85	57,43 (49,4–65,5)	62	41,89 (33,8–49,9)	1	0,68 (0–8,7)	148	5,17 (3,3–7,0)
J05 – Противовирусные средства для системного применения	221	32,99 (29,2–36,8)	355	52,99 (49,2–56,8)	94	14,03 (10,2–17,8)	670	23,39 (21,6–25,2)
J06 – Иммунные сыворотки и иммуноглобулины	15	46,88 (29,6–64,2)	17	53,12 (35,8–70,4)	0	0,0 (0,0–17,3)	32	1,12 (0,0–2,9)
J07 – Вакцины	30	60,0 (46,1–73,9)	15	30,0 (16,1–43,9)	5	10,0 (0,0–23,9)	50	1,75 (0,0–3,6)
ИТОГО	1162	40,57 (38,7–42,4)	1582	55,24 (53,4–57,1)	120	4,19 (2,4–6,0)	2864	100

Таблица 4 – Межгрупповые отличия АТХ подгрупп группы «J» по половому признаку

	J01	J02	J04	J05	J06	J07	Все остальные группы
Х² и уровень значимости критерия							
J01 – Противомикробные средства для системного применения		0,421; p=0,81	14,777; p<0,001	203,31; p<0,001	0,688; p=0,709	41,899; p<0,001	150,65; p<0,001
J02 – Противогрибковые препараты для системного применения	p=0,752		1,374; p=0,503	4,517; p=0,104	0,006; p=0,938	5,49; p=0,064	1,1842; p=0,553
J04 – Препараты, активные в отношении микобактерий	p<0,001	p=0,379		40,908; p<0,001	1,5; p=0,472	12,124; p=0,002	20,566; p<0,001
J05 – Противовирусные средства для системного применения	p<0,001	p=0,072	p<0,001		6,242; p=0,044	15,073; p<0,001	215,32; p<0,001
J06 – Иммунные сыворотки и иммуноглобулины	p=0,705	p=1	p=0,446	p=0,023		6,486; p=0,039	1,699; p=0,428
J07 – Вакцины	p<0,001	p=0,08	p=0,004	p<0,001	p=0,04		14,702; p<0,001
Все остальные группы	p<0,001	p=0,818	p<0,001	p<0,001	p=0,568	p<0,001	

Точный тест Фишера (уровень значимости)

Таблица 5 – Распределение случаев развития нежелательных реакций по гендерному признаку для группы «С» – сердечно-сосудистая система

АТХ группа	Мужской пол		Женский пол		Информация о половой принадлежности пациента отсутствует		Общее количество случаев развития НР	% количества случаев развития НР при применении отдельных групп ЛС (95% ДИ)
	абс. количество случаев	% (95% ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)		
C01 – Препараты для лечения заболеваний сердца	67	47,18 (39,0–55,4)	71	50,00 (41,8–58,2)	4	2,82 (0,0–11,0)	142	17,51 (14,1–21,0)
C02 – Антигипертензивные препараты	0	0,00 (0,0–97,9)	1	100,00 (2,0–197,9)	0	0,00 (0,0–97,9)	1	0,12 (0,0–3,6)
C03 – Диуретики	4	25,00 (0,5–49,5)	12	75,00 (50,5–99,5)	0	0,00 (0,0–24,5)	16	1,97 (0,0–5,4)
C04 – Периферические вазодилаторы	29	32,58 (22,2–43,0)	60	67,42 (57,0–77,8)	0	0,00 (0,0–10,4)	89	10,97 (7,5–14,4)
C05 – Ангиопротекторы	25	36,76 (24,9–48,6)	43	63,24 (51,4–75,1)	0	0,00 (0,0–11,9)	68	8,38 (4,9–11,8)
C07 – Бета-блокаторы	17	31,48 (18,1–44,8)	37	68,52 (55,2–81,9)	0	0,00 (0,0–13,3)	54	6,66 (3,2–10,1)
C08 – Блокаторы кальциевых каналов	22	21,78 (12,0–31,5)	79	78,22 (68,5–88,0)	0	0,00 (0,0–9,8)	101	12,45 (9,0–15,9)
C09 – Препараты, влияющие на РААС	91	29,93 (24,3–35,6)	213	70,07 (64,4–75,7)	0	0,00 (0,0–5,6)	304	37,48 (34,0–40,9)
C10 – Гиполипидемические препараты	10	27,78 (11,4–44,1)	26	72,22 (55,9–88,6)	0	0,00 (0,0–16,3)	36	4,44 (1,0–7,9)
ИТОГО	265	32,68 (29,2–36,1)	542	66,83 (63,4–70,3)	4	0,49 (0,0–3,9)	811	100

Примечание: ДИ – доверительный интервал; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Таблица 6 – Межгрупповые отличия подгрупп группы «С» (сердечно-сосудистая система) по половому признаку

	C01	C02	C03	C04	C05	C07	C08	C09	C10	Все остальные группы
X² и уровень значимости критерия										
C01 – Препараты для лечения заболеваний сердца		0,993; p=0,609	3,736; p=0,154	8,239; p=0,016	4,538; p=0,103	6,206; p=0,045	20,855; P<0,001	22,812; P<0,001	6,1166; p=0,047	37,229; p<0,001
C02 – Антигипертензивные препараты	p=1		0,327; p=0,567	0,481; p=0,488	0,577; p=0,448	0,456; p=0,5	0,278; p=0,598	0,427; p=0,514	0,381; p=0,537	0,497; p=0,78
C03 – Диуретики	p=0,175	p=1		0,362; p=0,547	0,793; p=0,373	0,247; p=0,619	0,083; p=0,774	0,177; p=0,674	0,043; p=0,835	0,538; p=0,764
C04 – Периферические вазодилаторы	p=0,013	p=1	p=0,771		0,299; p=0,585	0,019; p=0,891	2,811; p=0,094	0,228; p=0,633	0,276; p=0,599	0,498; p=0,779
C05 – Ангиопротекторы	p=0,106	p=1	p=0,56	p=0,614		0,372; p=0,542	4,544; p=0,033	1,21; p=0,272	0,851; p=0,356	0,889; p=0,641
C07 – Бета-блокаторы	p=0,044	p=1	p=0,761	p=1	p=0,57		1,758; p=0,185	0,052; p=0,819	0,141; p=0,707	0,335; p=0,846
C08 – Блокаторы кальциевых каналов	P<0,001	p=1	p=0,752	p=0,103	p=0,037	p=0,244		2,5; p=0,114	0,532; p=0,465	6,997; p=0,03
C09 – Препараты, влияющие на РААС	P<0,001	p=1	p=0,785	p=0,695	p=0,311	p=0,872	p=0,125		0,072; p=0,789	4,278; p=0,118
C10 – Гиполипидемические препараты	p=0,063	p=1	p=1	p=0,674	p=0,391	p=0,816	p=0,495	p=0,85		0,626; p=0,731
Все остальные группы	P<0,001	p=1	p=0,63	p=1	p=0,648	p=0,91	p=0,027	p=0,12	p=0,657	

Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Таблица 7 – Распределение случаев развития нежелательных реакций по гендерному признаку группы «N» – нервная система

АТХ группа	Мужской пол		Женский пол		Информация о половой принадлежности пациента отсутствует		Общее количество случаев развития НР	% случаев от общего количества случаев НР на препараты группы «N» (95% ДИ)
	абс. количество случаев	% (95% ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)		
N01 – Анестетики	57	40,71 (32,4–49,0)	80	57,14 (48,9–65,4)	3	2,14 (0,0–10,4)	140	19,07 (15,5–22,7)
N02 – Анальгетики	99	51,30 (44,2–58,3)	94	48,70 (41,7–55,8)	0	0,00 (0,0–7,1)	193	26,29 (22,7–29,9)
N03 – Противозепилептические препараты	14	31,82 (17,0–46,6)	29	65,91 (51,1–80,7)	1	2,27 (0,0–17,0)	44	5,99 (2,4–9,6)
N04 – Противопаркинсонические препараты	2	50,00 (1,0–98,9)	2	50,00 (1,0–98,9)	0	0,00 (0,0–49,0)	4	0,54 (3,1–4,2)
N05 – Психолептики	71	44,65 (36,9–52,4)	88	55,35 (47,6–63,1)	0	0,00 (0,0–7,8)	159	21,66 (18–25,3)
N06 – Психоаналептики	53	44,92 (35,9–53,9)	64	54,24 (45,2–63,3)	1	0,85 (0,0–9,9)	118	16,08 (12,5–19,7)
N07 – Другие препараты для лечения заболеваний нервной системы	32	42,11 (30,9–53,3)	42	55,26 (44,0–66,5)	2	2,63 (0,0–13,9)	76	10,35 (6,7–14,0)
ИТОГО	328	44,69 (41,1–48,3)	399	54,36 (50,7–58,0)	7	0,95 (0,0–4,6)	734	100

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8 – Межгрупповые отличия отдельных подгрупп группы «N» по половому признаку

	N01	N02	N03	N04	N05	N06	N07	Все остальные группы
X ² и уровень значимости критерия								
N01 – Анестетики		7,18; p=0,028	1,123; p=0,57	0,202; p=0,904	3,72; p=0,156	1,055; p=0,59	0,105; p=0,949	3,422; p=0,181
N02 – Анальгетики	0,02		9,281; p=0,01	0,003; p=0,959	1,54; p=0,215	2,69; p=0,261	6,489; p=0,039	6,6; p=0,037
N03 – Противозепилептические препараты	0,559	0,009		0,598; p=0,741	5,637; p=0,06	2,617; p=0,27	1,317; p=0,518	3,737; p=0,154
N04 – Противопаркинсонические препараты	1	1	0,63		0,045; p=0,832	0,069; p=0,967	0,18; p=0,914	0,078; p=0,962
N05 – Психолептики	0,183	0,239	0,066	1		1,364; p=0,506	4,26; p=0,119	1,972; p=0,373
N06 – Психоаналептики	0,653	0,233	0,212	1	0,651		1,044; p=0,593	1,57; p=0,456
N07 – Другие препараты для лечения заболеваний нервной системы	0,96	0,045	0,545	1	0,174	0,691		2,642; p=0,267
Все остальные группы	0,148	0,042	0,121	1	0,521	0,681	0,239	

Точный тест Фишера (уровень значимости)

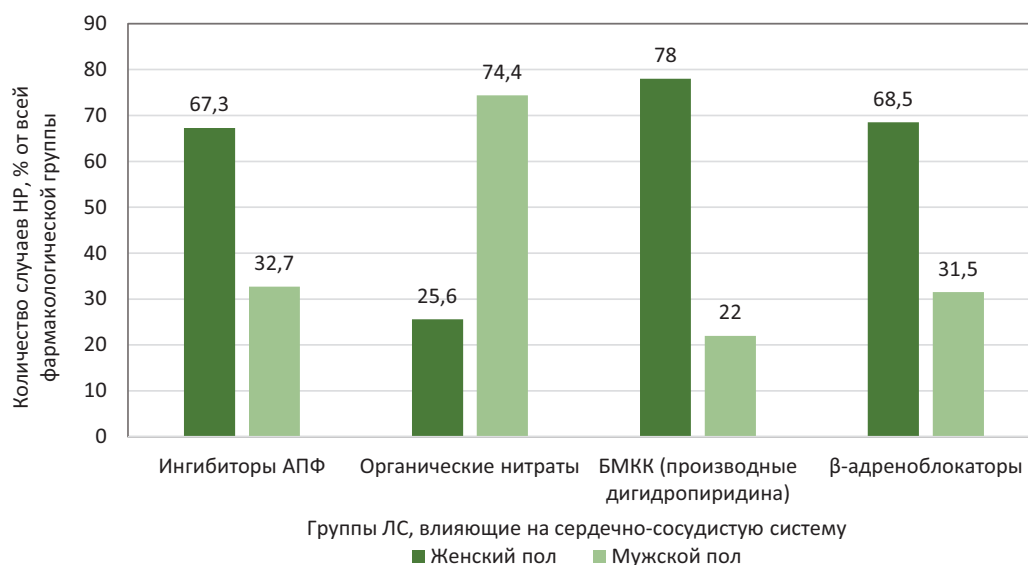


Рисунок 2 – Распределение случаев развития нежелательных реакций по гендерному признаку для группы средств, влияющих на ССС (группа «J01»)

Примечание. НР – нежелательные реакции; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

Сравнительный анализ различий в частоте развития НР при применении комбинированных ЛС, содержащих ингибиторы АПФ и тиазидные диуретики, позволил определить, что соотношение НР у пациентов женского и мужского пола составило 75% (95% ДИ: 62,3–87,7%) (45 случаев) и 25% (95% ДИ: 12,3–37,7%) (15 случаев). Среди препаратов для лечения заболеваний сердца преобладали случаи развития НР на группу органических нитратов (43 случая). В этой фармакологической группе случаи НР чаще наблюдались у пациентов мужского пола (32 случая), чем у женского (11 случаев), т.е. 74,4% (95% ДИ: 59,5–89,4%) и 25,6% (95% ДИ: 10,6–40,1%) соответственно.

Изучение НР, обусловленных применением группы блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), позволило выявить абсолютное преобладание случаев развития НР на производные дигидропиридинового ряда (100 случаев, 99% от общего количества случаев НР на БМКК), большинство из которых наблюдались у пациентов женского пола (78 случаев).

Соотношение случаев развития НР при применении группы «C07» – бета-блокаторы, в соответствии с гендерными особенностями, составило 68,5% (37 случаев; 95% ДИ: 62,9–91,2%) и 31,5% (11 случаев; 95% ДИ: 8,8–37,1%) для пациентов женского и мужского пола.

Распределение карт-извещений о НР (по полу) основных фармакологических групп лекарственных средств, влияющих на ССС, представлено на рисунке 2.

Третье место по частоте развития НР среди карт-извещений, зарегистрированных в базе данных ARCADE, заняли препараты, влияющие на функции нервной системы. Больше количество НР при этом было обусловлено введением препаратов группы «N02» – анальгетики (193 случая). Обращает на себя внимание тот факт, что для всей группы анальгетиков преобладающее количество случаев НР было зафиксировано у

мужчин (99 против 94 случаев у женщин), что отличает эту группу от остальных проанализированных.

В 159 случаях НР были связаны с применением группы «N05» – психолептики, среди которых преобладали случаи развития НР у пациентов женского пола (88 случаев). С введением пациентам местных анестетиков (группа N01) было ассоциировано 140 случаев нежелательных реакций, 80 из которых наблюдались у пациентов женского пола. Распределение всех нежелательных последствий, обусловленных применением средств, влияющих на функции нервной системы, по половому признаку представлено в таблице 7.

Среди анальгетиков наибольшее количество НР было вызвано ненаркотическими анальгетиками группы анилидов (93 случая). Распределение случаев НР по половому признаку в представленной группе было следующим: в 51 случае НР наблюдались у пациентов мужского пола, а в 42 – у пациентов женского пола, что составило соответственно 54,8% (95% ДИ: 44,7–65,0%) и 45,2% (95% ДИ: 35,0–55,3%) случаев (табл. 8).

В группе «N05» (психолептики) большинство НР были связаны с применением антипсихотических препаратов (126 случаев, 79,2% (95% ДИ: 71,5–87,0%) от всей группы N05). Лидерами по частоте развития НР в изучаемой группе были производные бутирофенона (28 случаев) и производные фенотиазина с пиперазиновой структурой (23 случая). Важно отметить, что НР при применении данных групп чаще наблюдались у пациентов мужского пола, что было также характерно и для всей группы антипсихотических препаратов (мужчины – 52,3%, женщины – 47,7%). Для всех остальных групп ЛС, влияющих на функции нервной системы, гендерспецифические различия были обусловлены преобладанием риска развития НР при их применении у пациентов женского пола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о более высокой частоте развития НР у пациентов женского пола во всех группах ЛС, распределенных в соответствии с АТХ-классификацией. Учитывая особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у пациентов женского пола, полученные данные подтверждают более высокий риск развития НР ЛС у данной категории лиц [16, 17].

Изучение группы ЛС, влияющих на функции ССС, позволило выявить высокую частоту развития НР на препараты группы ингибиторов АПФ в виде монопрепаратов и комбинаций с тиазидными диуретиками. Полученные нами данные сопоставимы с данными, представленными Rydberg D.M. и соавт. [17], в которых соотношение пациентов женского и мужского пола с зарегистрированными случаями НР на препараты группы ингибиторов АПФ составило 51,6% и 48,4% соответственно, а на комбинированные с тиазидными диуретиками ЛС – 56,4% и 43,6% соответственно [17]. Данные обзора литературы, изучающего особенности развития НР у пациентов разного пола при применении препаратов группы ингибиторов АПФ, позволили выявить возможные причины высокой частоты развития НР у женщин, среди которых следует выделить более выраженное влияние генетических полиморфизмов рецепторов брадикинина и генов АВО, связанных с уровнем АПФ и риском развития кашля на фоне применения ингибиторов АПФ, а также влияние изменяющихся в течение менструального цикла уровня половых гормонов на РААС [18]. В экспериментальных моделях андрогены стимулируют РААС, тогда как эстрогены и прогестерон снижают активность ренина в плазме, активность АПФ и уровень альдостерона [19]. Также имеются данные о более высоком риске развития сухого кашля у пациентов женского пола при применении ингибиторов АПФ, что может быть обусловлено генетическим полиморфизмом брадикининовых рецепторов и АВО генов, связанных с уровнем АПФ в плазме крови [20].

Изучение гендерных особенностей развития НР при применении группы БМКК (производные дигидропиридина), проведенное Rydberg D.M. и соавт. [17], подтвердило полученные нами результаты о преобладании случаев развития НР у пациентов женского пола (59% случаев). Эти данные сопоставимы с результатами изучения безопасности амлодипина в клинической практике, которые выявили высокий риск развития периферических отеков и значитель-

ного влияния данной группы на уровень артериального давления у лиц женского пола на фоне применения амлодипина [21].

Аналогичные результаты по преобладанию частоты случаев развития НР у пациентов женского пола при применении средств, влияющих на ССС, были получены в исследовании, проведенном Национальным центром фармаконадзора Нидерландов и исследовании Yu Y. и соавт. [22], в котором соотношение частоты НР у пациентов женского и мужского пола при использовании антигипертензивных препаратов составило 53,1% и 46,9% соответственно.

Клинические исследования позволили выявить также более высокие риски развития НР у пациентов женского пола при применении препаратов, влияющих на функцию центральной нервной системы (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты) [23, 24].

С результатами нашего исследования, касающегося половых особенностей развития НР при применении противомикробных средств, были сопоставимы данные De Vries и соавт., которые свидетельствуют о более высокой частоте развития НР при применении препаратов групп тетрациклинов, бета-лактамовых антибиотиков, кроме пенициллинов, макролидов у лиц женского пола [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение половых особенностей безопасности фармакотерапии, проведенное на основании данных карт-извещений о НР ЛС, зарегистрированных в Республике Крым, подтвердило более высокую вероятность развития нежелательных последствий применения ЛС у пациентов женского возраста. Это может быть обусловлено особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов в организме женщины, психологическими факторами, более частым применением ЛС данной категорией лиц. Однако, несмотря на очевидные физические и физиологические половые отличия, особенности эффективности и безопасности лекарственных препаратов очень редко учитываются при проведении фармакотерапии у лиц женского пола. Осуществление выбора лекарственного препарата с учетом специфических для каждого пола особенностей может привести не только к лучшим результатам лечения, но и к повышению комплаентности пациентов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

- А.В. Матвеев – работа над концепцией и дизайном исследования, обработка результатов;
А.Е. Крашенинников – работа над концепцией исследования, анализ и интерпретация результатов;
Е.А. Егорова – статистическая обработка результатов, написание текста статьи;
Е.И. Коняева – написание текста статьи; Н.В. Матвеева – анализ результатов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ливенцева М. М. Гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний // *Международные Обзоры: клиническая практика и здоровье*. – 2013. – №1. – С. 15–18.
2. Ибрагимова Х.И., Маммаев С.Н., Омарова Д.А. Половые особенности регуляции артериального давления // *Артериальная гипертензия*. – 2018. – Т. 24, №3. – С. 303–308. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-303-308.
3. Abdel-Rahman A.A. Influence of sex on cardiovascular drug responses: role of estrogen // *Curr Opin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 33. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.coph.2017.02.002.
4. Di Pilla M., Bruno R.M., Taddei S., Viridis A. Gender differences in the relationships between psychosocial factors and hypertension // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 2, No.16. – P. 30135–30139. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.06.003.
5. Holm L., Ekman E., Jorsater K. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. – 2017. – Vol. 26, No.3. – P. 335–343. DOI: 10.1002/pds.4155.
6. Watson S., Caster O., Rochon P.A., den Ruijter H. Reported adverse reactions in women and men: aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century // *EclinicalMedicine*. – 2019. – Vol. 17. – Art. ID: 100188. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001.
7. Freire A.C., Basit A.W. Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery // *Int. J. Pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 415, No.1–2. – P. 15–28. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.04.069.
8. Franconi F., Campesi I. Sex impact on biomarkers, pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Curr Med Chem*. – 2017. – Vol. 24, No.24. – P. 2561–2575. DOI: 10.2174/0929867323666161003124616.
9. Mauvais-Jarvis F., Berthold H.K., Campesi I., Carrero J.J., Dakal S., Franconi F., Gouni-Berthold I., Heiman M.L., Kautzky-Willer A., Klein S.L., Murphy A., Regitz-Zagrosek V., Reue K., Rubin J.B. Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs // *Pharmacol. Rev*. – 2021. – Vol. 73, No.2. – P. 730–762. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000206.
10. Hu R., McDonough A.A., Layton A.T. Functional implications of the sex differences in transporter abundance along the rat nephron: modeling and analysis // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. – 2019. – Vol. 317, No. 6. – P. 1462–1474. DOI: 10.1152/ajprenal.00352.2019.
11. Islam M.M., Iqbal U., Walther B.A., Nguyen P.-A., Li Y.-C., Dubey N.K., Poly T.N., Masud J.H.B., Atique S., Syed-Abdul S. Gender-based personalized pharmacotherapy: a systematic review // *Arch. Gynecol Obstet*. – 2017. – Vol. 295, No. 6. – P. 1305–1317. DOI: 10.1007/s00404-017-4363-3.
12. Franconi F., Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women: Pharmacological differences between sexes // *Br. J. Pharmacol*. – 2014. – Vol. 171, No.3. – P. 580–594. DOI: 10.1111/bph.12362.
13. Filipescu D., Ștefan M. Sex and gender differences in anesthesia: Relevant also for perioperative safety? // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. – 2021. – Vol. 35, No. 1. – P. 141–153. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.12.006.
14. Zucker, I., Prendergast, B.J. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women // *Biol. Sex Differ*. – 2020. – Vol. 11, No. 1 – Art. No.32. DOI: 10.1186/s13293-020-00308-5.
15. Li Q., McDonough A.A., Layton H., Layton A.T. Functional implications of sexual dimorphism of transporter patterns along the rat proximal tubule: modeling and analysis // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. – 2018. – Vol. 315, No.3. – P. 692–700. DOI: 10.1152/ajprenal.00171.2018.
16. Oertelt-Prigion S., Regitz-Zagrosek V. Gender aspects in cardiovascular pharmacology // *J. Cardiovasc. Transl. Res*. – 2009. – Vol. 2, No. 3. – P. 258–266. DOI: 10.1007/s12265-009-9114-9.
17. Tamargo J., Rosano G., Walther T., Duarte J., Niessner A., Kaski J.C., Ceconi C, Drexel H, Kjeldsen K, Savarese G, Torp-Pedersen C, Atar D, Lewis BS, Agewall S. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 3, No. 3. – P. 163–182. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw042.
18. Rydberg D.M., Mejyr S., Loikas D., Schenck-Gustafsson K., von Euler M., Malmström R.E. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. – 2018. – Vol. 74, No.9. – P. 1165–1173. DOI: 10.1007/s00228-018-2480-y.
19. Sato A., Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment // *Clin. Exp. Hypertens*. – 2015. – Vol. 37. No. 7. – P. 563–568. DOI: 10.3109/10641963.2015.1026040.
20. Komukai K., Mochizuki S., Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system // *Fundam. Clin. Pharmacol*. – 2010. – Vol. 24, No. 6. – P. 687–698. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00854.
21. Mas S., Gasso P., Alvarez S. Ortiz J., Sotoca J.M., Francino A., Carne X., Lafuente A. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 genes // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2011. – Vol. 21. No. 9. – P. 531–538. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328348c6db.
22. Kalibala J., Pechere-Bertschi A., Desmeules J. Gender differences in cardiovascular pharmacotherapy – the example of hypertension: a mini review // *Front Pharmacol*. – 2020. – №11. – P. 564. DOI: 10.3389/fphar.2020.00564.
23. Yu Y., Chen J., Li D., Wang L., Wang W., Hongfang L. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events // *Sci. Rep*. – 2016. – No. 6. – Art. No. 24955. DOI: 10.1038/srep24955.
24. Bigos K.L., Pollock B.G., Stankevich B.A., Bies R.R. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: An updated review // *Gend. Med*. – 2009. – Vol. 6, No. 4. – P. 522–543. DOI: 10.1016/j.genm.2009.12.004.
25. Ekhart C., van Hunsel F., Scholl J., de Vries S., van Puijenbroek E. Sex Differences in Reported Adverse Drug Reactions of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors // *Drug Saf*. – 2018. – Vol. 41. No. 7. – P. 677–683. DOI: 10.1007/s40264-018-0646-2.
26. De Vries S.T., Denig P., Ekhart C. Burgers J., Kleefstra N., Mol P.G.M., van Puijenbroek E.P. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: An explorative observational study // *Br. J. Clin. Pharmacol*. – 2019. – Vol. 85, No. 7. – P. 1507–1515. DOI:10.1111/bcp.13923.

АВТОРЫ

Матвеев Александр Васильевич – исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»; исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, руководитель Учебно-образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ НМИ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

Крашенинников Анатолий Евгеньевич – доктор фармацевтических наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора». ORCID ID: 0000-0002-7791-6071. E-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru

Егорова Елена Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0003-4012-2523. E-mail: elena212007@rambler.ru

Коняева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0001-5301-8608. E-mail: konyaeva.simferopol@gmail.com

Матвеева Наталья Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины, физиотерапии с курсом физического воспитания Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0002-0119-8106. E-mail: matveevanatasha@gmail.com