

Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску?

Е.А. Сокова, Н.Д. Бунятян, И.А. Мазеркина, О.А. Демидова, Т.В. Александрова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: С точки зрения фармакотерапии беременность представляет собой специфическую фазу жизни, которая отличается от всех других фаз жизни по медицинским, этическим и правовым основам. В статье рассматриваются научные, этические и некоторые регуляторные принципы включения беременных женщин в клинические исследования лекарственных средств, обосновывается необходимость их проведения с позиции клинической фармакологии. Клиническая ценность исследований по оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску при проведении фармакотерапии у беременных диктует необходимость развития данного научного направления.

Ключевые слова: беременность; лекарственное средство; клиническое исследование; безопасность; эффективность; метаболизм; фармакогенетика.

Библиографическое описание: Сокова ЕА, Бунятян НД, Мазеркина ИА, Демидова ОА, Александрова ТВ. Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску? Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 26–31.

CLINICAL TRIALS IN PREGNANCY: EVALUATION OF BENEFIT/RISK?

E.A. Sokova, N.D. Bunyatyan, I.A. Mazerkina, O.A. Demidova, T.V. Aleksandrova

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: In terms of pharmacotherapy, pregnancy is a specific phase of life that is different from all the other phases of the life of medical, ethical and legal framework. The article examines the scientific, ethical and regulatory principles of inclusion of pregnant women in the clinical trials of drugs, the necessity for them is justified from the point of clinical pharmacology. The clinical value assessment studies regarding the expected benefits to the possible risks during the pharmacotherapy in pregnancy necessitates the development of this scientific direction.

Key words: pregnancy; drugs; clinical trials; safety; efficacy; metabolism; pharmacogenetics.

For citation: Sokova EA, Bunyatyan ND, Mazerkina IA, Demidova OA, Aleksandrova TV. Clinical trials in pregnancy: evaluation of benefit/risk? Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 26–31.

С точки зрения фармакотерапии (следовательно, и в отношении клинических исследований лекарственных средств) беременность представляет собой специфическую фазу жизни, которая отличается от всех других фаз жизни по медицинским, этическим и правовым основам. На сегодняшний день широкое использование лекарственных средств (ЛС) при лечении беременных — объективная реальность, определяемая наблюдающимся снижением уровня здоровья женщин детородного возраста и увеличением среднего возраста первородящих. Однако оценка отношения ожидаемой пользы к возможному риску при назначении большинства ЛС крайне затруднена, поскольку большинство ЛС не исследовалось во время беременности, соответственно, в инструкции по медицинскому применению отсутствует информация по безопасности для плода, режиму дозирования, эффективности или безопасности для материнского организма. Как правило, врач назначает лекарственную терапию беременным в рекомендованной дозировке для взрослых.

Особенностью, затрудняющей оценку влияния ЛС на беременность и плод, является отсутствие достаточной доказательной базы по эффективности и безопасности фармакотерапии в различные периоды гестации, поскольку беременные вынуждены оставаться аутсайдером крупных рандомизированных контролируемых

клинических исследований (КИ), за исключением тех случаев, когда ЛС предназначено для их лечения.

Сложность оценки влияния ЛС на беременность и плод предопределена отсутствием подробных данных по фармакокинетике и фармакодинамике для большинства ЛС по этическим соображениям, а также особенностями физиологии материнского организма и клинической фармакологии в материнско-плацентарно-плодном комплексе [1]. Во время беременности отмечается изменение в экспрессии и активности изоферментов системы Р-450, участвующих в фазах метаболизма I и II ЛС, и транспортных белков, приводящие к нарушениям фармакокинетики и, соответственно, изменению метаболического профиля ЛС [2, 3]. Например, установлено, что активность изофермента цитохрома Р-4503А4 повышена в течение всего срока беременности, активность же изофермента цитохрома Р-4501А2 снижается и остается низкой на протяжении всего периода гестации, что сопровождается снижением скорости метаболизма ряда субстратов этого изофермента ($T_{1/2}$ кофеина в I триместре беременности равен 5,3 ч, во II — 12 ч и в III — 18 ч) [11]. На интенсивность печеночного метаболизма влияет изменение гормональной регуляции, соотношения величины сердечного выброса и печеночного кровотока. Прогестерон и прегнандиол, концентрация которых возрастает во время беременности, блокируют изо-

ферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы, что приводит к замедлению глюкуронирования II фазы метаболизма для ряда ЛС (например, ламотриджина). Разнонаправленное изменение активности изоферментов цитохрома Р-450 во время беременности предполагает необходимость изменения режима дозирования ЛС для снижения токсичности или, наоборот, повышения эффективности. Наличие фето-плацентарного комплекса в значительной степени усложняет оценку профиля безопасности. Плацента может также изменять метаболизм ЛС (например, появление новых метаболитов, которые не отмечены у небеременных).

В идеальном варианте клиницист должен знать фармакокинетику любого ЛС, вводимого беременной, включая его биотрансформацию и особенности его транспорта в зависимости от стадии беременности, поскольку в материнско-плацентарно-плодном комплексе интересы эмбриона или плода и матери могут быть диаметрально противоположными, т.е. концентрации ЛС, безвредные для матери, могут быть токсическими для плода. Однако практический врач должен назначать режим дозирования ЛС беременным «вслепую», поскольку исследования в этой популяции не проводились. Так, результаты фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 2011 году (США) показали, что для 91% ЛС, одобренных FDA за период 1980–2010 г.г., отсутствует информация по отношению ожидаемой пользы к возможному риску применения во время беременности [4]. Известно, что амоксициллин является безопасным лекарственным средством при беременности (категория В по FDA безопасности применения для плода) и рекомендован Американским обществом акушеров и гинекологов для профилактики сибирской язвы у беременных. Однако, недавно проведенное КИ по изучению фармакокинетики амоксицилина показало, что эффективные концентрации препарата, необходимые для профилактики сибирской язвы у беременных, не могут быть достигнуты вследствие его повышенного метаболизма. [5]. Еще один пример, который показывает необходимость проведения фармакокинетических КИ у беременных, продемонстрировали Nebert с соавт. (2009). Было обнаружено, что у беременных женщин с гестационным диабетом концентрация глибурида при применении в терапевтических дозах была на 50% ниже, чем у небеременных женщин [6].

Не вызывает сомнения, что рекомендации по режиму дозирования, установленного для небеременных, не могут автоматически экстраполироваться на беременных женщин [7]. В проекте руководства FDA по фармакокинетическим исследованиям у беременных констатируется, что лечение заболеваний у беременных предполагает оптимизацию результатов в паре мать–плод. Для этого необходимо получить фармакокинетические данные, которые отражают метаболизм ЛС на протяжении всей беременности [8].

Как же решается вопрос о включении в клинические исследования беременных женщин в международном научном сообществе?

В соответствии с Федеральным законом № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”» (статья 43, п. 6) запрещается проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения с участием в качестве пациентов женщин в период бере-

менности, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если проводится клиническое исследование лекарственного препарата, предназначенного для указанных женщин, при условии необходимости получения информации только во время проведения соответствующих клинических исследований и принятия всех необходимых мер по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку [9].

В октябре 2010 года Национальный институт исследования женского здоровья (National Institutes of Health Office of Research on Women's Health, США) представил отчет по этическим, регуляторным и научным вопросам включения беременных женщин в клинические исследования [10]. Этот отчет — «Движение в будущее с новыми измерениями и стратегиями: перспективы исследования женского здоровья до 2020 года» явился результатом многолетней работы большого количества ученых, клиницистов, экспертов в области доклинических и клинических исследований, адвокатов [11].

В отчете были рассмотрены три важных стратегических момента по вопросу включению беременных женщин в клинические исследования:

1. Изменение текущего статуса беременных женщин из «уязвимой» популяции в научную «сложную» популяцию с изменением презумпции невключения — в категорию «включение»;

2. Изменение регуляторных вопросов и определение задач по облегчению одобрения регуляторными органами этических вопросов исследований с участием беременных женщин;

3. Разработка научной программы по беременным, которая сфокусирована на клинических аспектах, определении возможностей для сбора информации из существующих источников и исследований, и одобрении новых важных областей исследования при беременности.

Был сделан важный вывод о том, что исследования необходимы, преследуют терапевтические цели для беременных женщин, и могут «пролить свет» на здоровье беременных женщин и их детей в будущем.

Принципы включения беременных в биомедицинские исследования сформулированы CIOMS [12].

Беременные имеют право участвовать в биомедицинских исследованиях.

Исследования при беременности могут проводиться только если это необходимо для здоровья беременных женщин или ее плода, или это необходимо для здоровья популяции беременных женщин, и имеются завершённые экспериментальные исследования на животных, особенно в отношении рисков тератогенности и мутагенности.

Протоколы этих исследований должны включать план мониторингирования исходов беременности, включая здоровье матери, а также краткосрочную и долгосрочную оценку здоровья ребенка.

На сегодняшний день существует мнение экспертов [13, 14, 15] о том, что включение беременных в клинические исследования должно проводиться в следующих случаях:

- специфические ЛС предназначены для применения у беременных или кормящих матерей (например, различные токолитические ЛС при преждевременных родах);

- КИ ЛС, которые необходимы для здоровья беременных женщин и/или плода/новорожденного (например, беременные с ВИЧ инфекцией или другими жизнеугрожающими состояниями);

- КИ ЛС, которые могут улучшить здоровье беременной и/или перинатальные исходы по сравнению с существующей терапией;

- ЛС, для которых установлен риск для женщины и/или плода на основании данных у небеременных и в экспериментальных исследованиях;

- новые ЛС или ЛС по новым показаниям, применение которых, как ожидается, должно быть эффективно у беременных;

- КИ при участии беременных должны быть исследованиями потенциальной пользы для здоровья женщины или плода. Любая польза для плода должна рассматриваться против возможных рисков для беременной женщины;

- ЛС, когда ожидаемый риск для плода не превышает риск стандартной терапии при неосложненной беременности, или если беременность протекает с осложнениями, целью этих исследований является развитие биомедицинских знаний, которые нельзя получить никаким другим путем.

Включение беременных в клинические исследования допустимо при соблюдении правовых и этических норм проведения исследования с участием человека (ICH GCP) [16].

Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными, должны находиться под особым контролем комитетов по этике. Участие беременных женщин в исследованиях должно определяться специальными регламентирующими положениями, которые в настоящее время только разрабатываются. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие, и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью. Эти исследования требуют обязательного получения информированного согласия, содержащего всю доступную информацию о возможных последствиях, возникающих вследствие проводимого лечения или медицинских процедур для здоровья женщин, а также для здоровья эмбриона, плода или будущего ребенка.

У многих женщин во время беременности наступает обострение хронических заболеваний или появляются новые болезни. Существует значительное количество исследований, направленных на лечение возникающих во время беременности заболеваний (например, хроническая артериальная гипертензия, гестационный диабет). Иногда, несмотря на проведение стандартной терапии, ухудшение состояния здоровья матери делает необходимым проведение экспериментального лечения. В настоящее время должны быть прекращены все исследования, которые выявляют, что польза здоровью пациентки от проводимой терапии минимальна, а возможный риск для плода высок. Однако если исследуемый препарат жизненно необходим для улучшения состояния беременной женщины, ее согласия может быть достаточно для разрешения его применения — даже если риск для плода неизвестен или превышает минимальный. Минимальный риск означает, что потенциальный

риск для плода не больше, чем при выполнении стандартных процедур при нормальной или осложненной беременности, и сравним с таковым при обследовании. Для участия в КИ беременной женщины в ряде случаев необходимо информированное согласие отца.

По мнению Macklin R. (2010), наиболее веской причиной включения беременных женщин в большое количество биомедицинских исследований является необходимость получения доказательств эффективности и безопасности ЛС научными методами. Автор также аргументирует свою точку зрения тем, что в биомедицинских исследованиях подвергается риску небольшое количество женщин и их плодов, по сравнению с большим количеством беременных, которые будут подвергнуты воздействию ЛС после начала их применения в широкой медицинской практике. В то же время, сигналы о нежелательных реакциях ЛС можно быстрее интерпретировать в условиях клинического исследования [17].

В руководстве ЕМА констатируется, что контролируемые рандомизированные КИ ЛС необходимо проводить, когда ожидаемая польза от применения препаратов одинакова как для матери, так и для эмбриона/плода (например, бронхиальная астма, ВИЧ инфекция). Целью таких КИ может быть также доказательство благоприятного воздействия ЛС на плод (например, применение фолиевой кислоты в прекоцепционный период и в I триместре беременности для профилактики дефектов нервной трубки) [18]. Обсуждаются также исследования, представляющие специальный интерес во время беременности. Это исследования безопасности фармакотерапии у плода, фармакокинетические и фармакогенетические исследования у беременных женщин. Получение информации по результатам клинических исследований эффективности и безопасности фармакотерапии у плода с предопределенными перинатальными исходами (например, применение глюкокортикоидов у беременных с преждевременными родами для достижения полноценного развития легочной ткани у плода). Значительное количество КИ, описанных в литературе, посвящены изучению фармакокинетики таких ЛС, как антимикробные ЛС, валацикловир, теофиллин, метадон, противосудорожные ЛС, нортриптилин, эноксапарин). Изучение фармакокинетических параметров у беременных для установления режима дозирования проводится с ЛС, для которых ожидаемая польза от применения известна, и, как правило, во II, III триместрах и в раннем послеродовом периоде. Фармакокинетические исследования могут проводиться у беременных в случаях, когда существует риск передозировки ЛС (ЛС с узким диапазоном терапевтического действия, химиотерапевтические препараты) и/или в случае, когда сама беременность значительно влияет на фармакокинетические параметры ЛС (например, ЛС, элиминация которых происходит преимущественно через почки; ЛС — субстратов изоферментов CYP450; ЛС, которые подвергаются глюкуронированию во II фазе метаболизма).

Следует отметить, что в настоящее время приобретают важное значение КИ в области фармакогенетики. Инициативы FDA уделяют большое значение изучению роли фармакогенетики в предрасположенности к развитию НР [19].

Для этого выделяются гранты и выполняются совместные с научно-исследовательскими центрами проекты, нацеленные на изучение безопасности лекар-

ственной терапии через фармакогеномику (т.е. «персонализированную медицину»), в том числе и у беременных. Понимание генетической вариативности лекарственного ответа открывает путь к персонализированной медицине путем идентификации пациентов, склонных к развитию НР, и пациентов, которым необходима индивидуальная терапия [20]. Например, прогнозирование побочного действия антидепрессантов в зависимости от генотипа по **CYP2D6**. В клинической практике в связи с депрессией беременным нередко назначают антидепрессант флуоксетин, который метаболизируется изоферментом **CYP2D6**, **ген которого обладает полиморфизмом**. Было установлено, что у «медленных метаболизаторов» по **CYP2D6** нежелательные реакции при лечении флуоксетином (седативный эффект, кардиотоксичность, аритмии и др.) возникают чаще, что объясняется высокими концентрациями препарата в крови [21]. Поэтому перед назначением беременным женщинам антидепрессантов необходимо провести генотипирование для выявления носительства аллельных вариантов гена **CYP2D6**.

В настоящее время является очевидным, что понимание и знание метаболизма и транспорта ЛС в в материнско-плацентарно-плодном комплексе, факторов, оказывающих влияние на эти процессы, имеет огромное значение в определении ожидаемой пользы к возможному риску как для материнского организма, так и для плода на протяжении всей беременности и особенно в **I триместре, когда идет бурный органогенез** и чувствительность к тератогенам (ЛС) максимальна [21]. При этом главным вопросом, определяющим индивидуальный фармакологический ответ и матери и плода являются особенности функционирования системы биотрансформации и транспортеров в материнско-плацентарно-плодном комплексе. С позиции фармакогенетики, индивидуальная вариативность генов, влияющих или предопределяющих исход лечения (гены, кодирующие транспортеры, изоферменты и мишени ЛС), изучается в отношении эффективности и нежелательных реакций ЛС.

На сегодняшний день известно, что целями функционирования системы биотрансформации и транспортеров ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе являются: предотвращение проникновения ксенобиотиков (в том числе и ЛС) в организм матери и плода (в системный кровоток, органы и ткани); снижение их биологической (фармакологической активности), уменьшение липофильности и повышение гидрофильности для облегчения их выведения и, наконец, выведение из организма матери и плода.

Было показано, что плацента морфологически и функционально выполняет для плода роль органа, ответственного за транспорт, метаболизм и экскрецию ЛС. Существовавшее ранее предположение о том, что «плацентарный барьер» обеспечивает естественную защиту плода от воздействия экзогенных веществ, справедливо лишь в ограниченной степени. В физиологических и патологических условиях плацентарный обмен веществ — это активная функция плацентарной мембраны, которая осуществляет избирательный контроль над прохождением через нее ксенобиотиков. Для некоторых соединений плацента служит протективным барьером для развивающегося плода, препятствуя попаданию различных ксенобиотиков от матери к плоду, в то время

как для других она облегчает их прохождение как к плоду, так и из плодного компартмента, в целом функционируя как система детоксикации ксенобиотиков [21].

Активный транспорт ЛС через плацентарную мембрану характерен для ЛС, имеющих структурное сходство с эндогенными веществами, и зависит не только от размера молекулы, но также и от наличия вещества-носителя (транспортера). Субстратами этих транспортеров является широкий спектр ЛС: некоторые цитостатики, противовирусные препараты, кардиоваскулярные средства и др. Гликопротеин Р — первый из открытых и наиболее изученный транспортер ЛС экспрессирован на материнской стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта, удаляет ксенобиотики и ЛС из системы кровообращения плода в систему кровообращения матери. Например, при проведении антиретровирусной терапии у беременной женщины для профилактики ВИЧ-инфицирования плода крайне важно учитывать, что ингибиторы протеаз ВИЧ (например, саквинавир), являясь субстратом гликопротеина Р, не проникают через плаценту и таким образом не обеспечивают защиту новорожденного. Генетический полиморфизм гена **ABCB1**, кодирующего гликопротеин Р (наиболее изучены полиморфные маркеры **C1236T** и **C3435T**) вносит определенный вклад в межиндивидуальную вариативность концентрации его ЛС-субстратов. Полагают, что тип транспортеров в плаценте и изменение их активности и экспрессии во время беременности может иметь значение для модуляции эффективности и токсичности воздействия ЛС на плод [21].

Подобная генетическая предрасположенность в первую очередь стала предметом обсуждения в отношении противосудорожных препаратов, которые потенциально могут вызывать ВПР. По данным Британского регистра «Эпилепсия и беременность», частота больших ВПР у детей, матери которых получали во время беременности противосудорожные препараты, составляет 4%. Результаты мультицентрового исследования, проведенного в Англии и США, показали, что частота гибели плода варьирует у женщин, получавших карбамазепин, ламотриджин, фенитоин и вальпроовую кислоту — 3,6%, 0%, 3,6% и 2,9% соответственно [22]. К настоящему времени накопилось достаточно фактов, свидетельствующих о возможном взаимоотношении между протективной функцией плаценты и чувствительностью к порокам развития у некоторых плодов, матери которых получали противосудорожные ЛС во время беременности [23].

Генетический полиморфизм гена **ABCB1** и других транспортных белков может изменять степень воздействия противосудорожных ЛС и, таким образом, риск тератогенности [22].

Несмотря на то, что генетические полиморфизмы ряда изоферментов системы **P450**, **транспортеров** и **рецепторов** уже описаны, их практическое значение остается малоисследованным. Фактически же рекомендации для применения ЛС в соответствии с генотипом установлены для небольшого количества препаратов (например, психотропные, противоопухолевые) и только у небеременных женщин. По мнению ряда авторов, хотя еще слишком рано предвидеть немедленные результаты использования фармакогеномики в акушерстве, достижения же в этой области будут иметь применение в оценке индивидуального лекарственного ответа и определении

токсичности у беременных, и в настоящее время исследовательские работы в этом направлении активно проводятся [24, 25, 26]. Не исключено, что в будущем применение фармакогенетического тестирования позволит «избегать» тератогенного действия соответствующих ЛС у «чувствительных» пациенток, назначая им другие препараты, если необходимо сохранить беременность.

Безусловно, решение о включении беременных в специальные исследования должно быть индивидуализировано и базироваться на тщательной оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску, знаниях патогенеза и тяжести заболевания, результатах имеющихся доклинических исследований на модельных беременных и небеременных животных, клинических данных, анализе альтернативных терапевтических вмешательств и их рисков. Безусловно, на сегодняшний день выходят на первый план понимание и знание метаболизма и транспорта ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2014.
2. Feghali MN, Mattison DR. Clinical Therapeutics in Pregnancy (Review Article). Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011; 783528.
3. Hill CC, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. Surgical Clinics of North America 2008; 88(2): 391–401.
4. Adam MP, et al. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. Am J Med Genet. 2011; 157: 175–82.
5. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, Shen D, Buchanan ML. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2007; 81(4): 547–56.
6. Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GD, Vicini P. Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2009; 85(6): 607–14.
7. Chambers CD, Polifka JE, Friedman JM. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2008; 83(1):181–3.
8. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). October 2004.
9. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Федеральный закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 г.
10. Wood SF, Blehar MC, Mauery R. Policy Implications of a New National Institutes of Health Agenda for Women's Health Research, 2010–2020. Women's Health Issues 2011; 21(2): 99–103.
11. Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling pregnant women: issues in clinical research. Women's health issues: official publication of the Jacobs Institute of Women's Health 2013; 23(1): 39–45.
12. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Guideline 17.
13. Lyerly AD, Little MO, Faden R. The Second Wave: toward responsible inclusion of pregnant women in research. International Journal of Feminist Approaches to Bioethics 2008; 1(2): 6–22.
14. Goldkind SF, Sahin L, Gallauresi B. Enrolling pregnant women in research – lessons from the H1N1 influenza pandemic. New England Journal of Medicine 2010; 326(24): 2241–3.
15. Levine RJ. IRB perspective on inclusion of pregnant women in clinical research. Issues in Clinical Research: Enrolling Pregnant. A workshop report. 2011.
16. McCullough LB, Coverdale JH, Chervenak FA. A comprehensive ethical framework for responsibly designing and conducting pharmacologic research that involves pregnant women. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 193(3, part 2): 901–7.
17. Macklin R. The art of medicine: Enrolling pregnant women in biomedical research. The Lancet 2010; 375: 632–3.
18. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation. EMEA/CHMP/313666/2005, London, 14 November, 2005.

За последние два десятилетия наметился значительный прогресс в вопросе разработки стратегии по включению беременных женщин в КИ, но он по-прежнему остается нерешенным до конца [27]. Ввиду комплексности этой проблемы, необходим мультидисциплинарный подход с участием ученых, специалистов по этике, клинических исследователей и самих беременных женщин как «адвокатов» интересов собственного здоровья. Существует четкое объяснение отношения ожидаемой пользы к возможному риску в необходимости увеличения числа КИ с участием беременных – проведение рациональной фармакотерапии.

Хотя исследования при беременности поднимают несметное число комплексных проблем, их клиническая ценность по оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску при проведении фармакотерапии у беременных, а также потенциал для новых научных знаний, диктуют необходимость развивать это научное направление.

REFERENCES

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2014.
2. Feghali MN, Mattison DR. Clinical Therapeutics in Pregnancy (Review Article). Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011; 783528.
3. Hill CC, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. Surgical Clinics of North America 2008; 88(2): 391–401.
4. Adam MP, et al. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. Am J Med Genet. 2011; 157: 175–82.
5. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, Shen D, Buchanan ML. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2007; 81(4): 547–56.
6. Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GD, Vicini P. Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2009; 85(6): 607–14.
7. Chambers CD, Polifka JE, Friedman JM. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2008; 83(1):181–3.
8. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). October 2004.
9. On Amendments to the Federal Law «On Circulation of Medicines». Federal Law № 429-FZ, 12.22.2014 (in Russian).
10. Wood SF, Blehar MC, Mauery R. Policy Implications of a New National Institutes of Health Agenda for Women's Health Research, 2010–2020. Women's Health Issues 2011; 21(2): 99–103.
11. Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling pregnant women: issues in clinical research. Women's health issues: official publication of the Jacobs Institute of Women's Health 2013; 23(1): 39–45.
12. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Guideline 17.
13. Lyerly AD, Little MO, Faden R. The Second Wave: toward responsible inclusion of pregnant women in research. International Journal of Feminist Approaches to Bioethics 2008; 1(2): 6–22.
14. Goldkind SF, Sahin L, Gallauresi B. Enrolling pregnant women in research – lessons from the H1N1 influenza pandemic. New England Journal of Medicine 2010; 326(24): 2241–3.
15. Levine RJ. IRB perspective on inclusion of pregnant women in clinical research. Issues in Clinical Research: Enrolling Pregnant. A workshop report. 2011.
16. McCullough LB, Coverdale JH, Chervenak FA. A comprehensive ethical framework for responsibly designing and conducting pharmacologic research that involves pregnant women. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 193(3, part 2): 901–7.
17. Macklin R. The art of medicine: Enrolling pregnant women in biomedical research. The Lancet 2010; 375: 632–3.
18. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation. EMEA/CHMP/313666/2005, London, 14 November, 2005.

19. Advances in FDA's Safety Program for Marketed Drugs. Drug Safety Report. April 2012. Center for Drug Evaluation and Research U.S. Food and Drug Administration U.S. Health and Human Services A.
20. Sim SC, Ingelman-Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32: 72–81.
21. Mattison DR. Clinical Pharmacology during pregnancy. Elsevier; 2013.
22. Atkinson D, Brice-Bennet S, D'Souza S.W. Antiepileptic Medication During Pregnancy: Does Fetal Genotype Affect Outcome? Pediatric research 2007; 62(2): 120–7.
23. Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН, Романов БК. Трансформация взглядов на тератогенность противосудорожной терапии. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; (4): 12–17.
24. Isoherranen N, Kenneth E. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? Drug Metab Dispos. 2013; 41: 256–62.
25. Landau R. Pharmacogenetics and obstetric anesthesia. Anesthesiol Clin. 2008; 26(1): 183–95.
26. Sim SC, Ingelman-Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32: 72–81.
27. Food and Drug Administration. Health organizations to study safety of medications taken during pregnancy. FDA News Release. Dec 30, 2009. Available from: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm195934.htm.
19. Advances in FDA's Safety Program for Marketed Drugs. Drug Safety Report. April 2012. Center for Drug Evaluation and Research U.S. Food and Drug Administration U.S. Health and Human Services A.
20. Sim SC, Ingelman-Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32: 72–81.
21. Mattison DR. Clinical Pharmacology during pregnancy. Elsevier; 2013.
22. Atkinson D, Brice-Bennet S, D'Souza S.W. Antiepileptic Medication During Pregnancy: Does Fetal Genotype Affect Outcome? Pediatric research 2007; 62(2): 120–7.
23. Pasternak EYu, Alyautdin RN, Romanov BK. Transformation of views on the teratogenic effects of antiepileptic drugs. Bezopasnost i risk farmakoterapii 2014; (4): 12–17 (in Russian).
24. Isoherranen N, Kenneth E. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? Drug Metab Dispos. 2013; 41: 256–62.
25. Landau R. Pharmacogenetics and obstetric anesthesia. Anesthesiol Clin. 2008; 26(1): 183–95.
26. Sim SC, Ingelman-Sundberg V. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32: 72–81.
27. Food and Drug Administration. Health organizations to study safety of medications taken during pregnancy. FDA News Release. Dec 30, 2009. Available from: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm195934.htm.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
Сокова Елена Андреевна. Ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.
Бунятян Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук, профессор.
Мазеркина Ирина Анатольевна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.
Демидова Ольга Александровна. Научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.
Александрова Татьяна Владимировна. Старший научный сотрудник Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Сокова Елена Андреевна; sokova2@rambler.ru

Статья поступила 30.10.2015 г.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
Sokova EA. Leading researcher of Clinical pharmacology center. Candidate of Medical Sciences.
Bunyatyan ND. Deputy Director General for Scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.
Mazerkina IA. Senior researcher of Clinical pharmacology center. Candidate of Medical Sciences.
Demidova OA. Researcher of Clinical pharmacology center. Candidate of Medical Sciences.
Aleksandrova TV. Senior researcher of Clinical pharmacology center. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 05.11.2015 г.