

DOI: 10.15690/pf.v16i1.2000

К.А. Луцевич, О.В. Решетько

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,
Москва, Российская Федерация

Фармакологическая безопасность при беременности: современные знания, практика и фармакоэпидемиологические подходы к изучению и признанию лекарственных средств с тератогенным риском

Контактная информация:

Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Адрес: 410071, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 51-15-32, e-mail: reshetko@yandex.ru

Статья поступила: 25.01.2019 г., принята к печати: 27.02.2019 г.

Одним из ключевых вопросов в акушерской практике остается отсутствие или фрагментарность информации о тератогенности большинства используемых беременными женщинами лекарственных средств (ЛС). Неопределенность в отношении тератогенных рисков существенно влияет на качество информации о препаратах, тем не менее консультирование пациенток позволяет прийти к более сбалансированному решению относительно их риска при беременности. Определение наиболее часто принимаемых ЛС (рецептурных или безрецептурных) в первом триместре гестации и повышение знаний об их эмбриофетальных рисках позволяют оптимизировать фармакотерапию во время беременности. Характеристика и эпидемиологический анализ возможных факторов, в частности ЛС, связанных с возникновением врожденных аномалий, имеют решающее значение для разработки профилактических мероприятий, оказывающих воздействие на распространенность дефектов.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, беременность, лекарственные средства, безопасность, онтогенетическая токсичность, тератогенный риск, врожденные аномалии.

(Для цитирования): Луцевич К.А., Решетько О.В. Фармакологическая безопасность при беременности: современные знания, практика и фармакоэпидемиологические подходы к изучению и признанию лекарственных средств с тератогенным риском. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (1): 19–29. doi: 10.15690/pf.v16i1.2000

Konstantin A. Lutsevich, Olga V. Reshetko

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Pharmacological Safety in Pregnancy: Modern Knowledge, Practice and Pharmacoepidemiological Approaches to the Studying and Recognizing of Drugs with Teratogenic Risk

One of the key issues in obstetric practice remains the lack or incompleteness of information on the teratogenicity of most drugs used by pregnant women. Uncertainty regarding teratogenic risks significantly affect the quality of information on drugs; nevertheless, counseling patients allows arriving at a more balanced solution regarding their risk in pregnancy. Determination of the most commonly taken drugs (prescription or OTC) in the first trimester of gestation and increase of knowledge on their embryofetal risks optimizes pharmacotherapy during pregnancy. Characteristics and epidemiological analysis of possible factors, including drugs, associated with the occurrence of congenital anomalies, are crucial for the development of prevention activities that have an impact on the incidence of defects.

Keywords: pharmacoepidemiology, pregnancy, drugs, safety, developmental toxicity, teratogenic risk, congenital anomalies.

(For citation): Lutsevich Konstantin A., Reshetko Olga V. Pharmacological Safety in Pregnancy: Modern Knowledge, Practice and Pharmacoepidemiological Approaches to the Studying and Recognizing of Drugs with Teratogenic Risk. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (1): 19–29. doi: 10.15690/pf.v16i1.2000

ВВЕДЕНИЕ

Беременные женщины, как и небеременные, могут страдать от целого ряда заболеваний, требующих постоянного или кратковременного лечения. На протяжении последних 50 лет активно ведется изучение фармакологической безопасности при беременности, однако, несмотря на прилагаемые усилия, достигнутый прогресс незначителен [1]. Одним из ключевых вопросов остается отсутствие или неполнота информации о тератогенности большинства используемых беременными лекарственных средств (ЛС) [2, 3]. Вызываемые ими внутриутробные повреждения еще не рожденного ребенка являются уникальной и вдвойне значимой проблемой общественного здравоохранения, поскольку затрагивают одновременно две популяции — будущих младенцев и их матерей [4]. Показано, что для 97,7% препаратов, утвержденных для маркетинга в США с 2000 по 2010 г., отсутствуют данные относительно тератогенного риска, для определения которого требуется в среднем 27 лет присутствия препарата на фармацевтическом рынке [5]. Несмотря на неопределенность в отношении тератогенности многих ЛС, от 40 до 80% беременных употребляют по крайней мере один препарат [6, 7], наиболее часто — в первом триместре [6, 8]. При этом фармакоэпидемиологические исследования среди беременных в экономически развитых странах свидетельствуют о высоком уровне использования ЛС с известным тератогенным потенциалом [9, 10]. Следует отметить, что предлагается признать тератогенез (возникновение врожденных аномалий у ребенка внутриутробно под воздействием тератогена) в качестве важной категории побочных реакций ЛС, затрагивающих исключительно организм будущего ребенка («невинного свидетеля») [11].

Подтверждение способности вызывать врожденные аномалии у младенцев позволяет достоверно утверждать, что воздействие конкретного ЛС в организме человека является тератогенным [12]. Отнесенные к группе пациентов со статусом «терапевтических сирот» беременные по этическим соображениям из-за возможного эмбриофетального риска обычно не допускаются к участию в клинических испытаниях новых фармацевтических продуктов. В то же время выполненные на животных тератологические исследования с целью получения регуляторного одобрения новых ЛС не позволяют прогнозировать риски, происходящие во время беременности в организме человека [13, 14].

В рамках данной публикации, в продолжение ранее опубликованных работ [15, 16], обсуждены существующие знания о тератогенной опасности ЛС наряду с практикой их использования беременными и анализом фармакоэпидемиологических подходов к изучению и признанию препаратов с тератогенным потенциалом.

КОНЦЕПЦИЯ ТЕРАТОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ И КРИТЕРИИ ТЕРАТОГЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

На протяжении последних десятилетий в клинической тератологии сформировалось относительно новое направление — концепция тератогенного воздействия. Дискурс, обращенный к сути понятия «тератоген», выявил неточности и вариабельность этого термина, принятого для обозначения главным образом ЛС и химических веществ и реже материнских состояний или заболеваний, связанных с развитием врожденных аномалий у потомства [17, 18]. Предложено не требующее получения широкого консенсуса определение тератогена: это «чужеродный, негенетический агент, который индуцирует

структурные дефекты и/или функциональные изменения в организме в период пренатального развития» [18]. В то же время признак «тератогенный» относится к факторам, повышающим риск врожденных аномалий развития, будь они генами или агентами внешней среды (т.е. негенетические). В отличие от термина «тератоген» более широкое понятие «тератогенное воздействие» включает не только фактор (химический, радиационный, биологический), но также уровень (дозу) и время (гестационный срок) экспозиции [17].

Сформулированные на рубеже 1960–1970-х годов главные принципы тератологии не потеряли и сегодня своей актуальности, и находятся в основе критериев признания новых тератогенов у человека. Систематическая оценка причинной связи в медико-биологических дисциплинах построена на предложенных А. Hill критериях, которые рассматривают прочность и последовательность ассоциации, ее специфичность, временную связь, согласованность, биологический градиент и достоверность [19]. Однако, критерии Хилла редко используются в тератологии, так как прежде чем может быть установлена причинно-следственная связь, предполагается проведение многочисленных высококачественных эпидемиологических исследований, из-за чего риск большинства лекарственных воздействий во время беременности до сих пор должным образом не оценен [5, 12]. При этом главным ограничением использования критериев Хилла в тератологических исследованиях остается недостаток внимания у исследователей к рецидивирующим отличительным особенностям врожденных аномалий наподобие фетального алкогольного синдрома или талидомидной эмбриопатии, позволивших распознать большинство тератогенных воздействий у человека.

В области тератологии заметный вклад в изучение причинности внесли работы Т. Shepard [20] и Р. Brent [13], в которых представлены содержащие видоизмененные применительно к тератологии составляющие перечня критериев Хилла. Предложенные Шепардом критерии [20] обеспечивают полезную основу для экспертного консенсуса о причинности ассоциации, наблюдаемой между тератогенной экспозицией матери во время беременности и возникновением врожденных аномалий у новорожденного [12]. Но их не следует рассматривать в качестве диагностического алгоритма, а, скорее, как набор соображений для оценки имеющихся доказательств [12].

Современная оценка информации о тератогенном воздействии ЛС учитывает следующее [21]:

- 1) наблюдается ли взаимосвязь между «дозой» или количественным уровнем воздействия и результатом;
- 2) существует ли порог воздействия для внутриутробного ребенка, ниже которого отсутствует вредное влияние;
- 3) есть ли критический период во время беременности, когда воздействие является более опасным;
- 4) имеется ли экспериментальное подтверждение тератогенности на животных;
- 5) имеет ли возможный тератогенный эффект биологически приемлемое объяснение;
- 6) существует ли генетически более восприимчивая группа лиц.

Беременность, заканчивающаяся рождением ребенка, представляет физиологический процесс, который при нормальном течении от оплодотворения до родов продолжается в среднем 280 дней (40 нед) и, как правило, состоит из трех последовательных триместров, каждый продолжительностью 3 мес.

Гестационный возраст является мерой возраста беременности, определяемой последним менструальным периодом у женщины или оцененной более точным методом, если таковой имеется. Плохое здоровье и дефицит питания матери, мутации и экологические воздействия или сочетание этих факторов могут отрицательно сказаться на нормальном развитии эмбриона, его оболочек и плаценты. Происходящие в течение гестации явления могут быть описаны как этапы или периоды и стадии, во время которых происходят ключевые процессы развития будущего ребенка [22]. Кроме использования триместров, в пренатальном развитии, длящемся в среднем 38 нед, традиционно выделяют три основных периода — гериональный, или собственно зародышевый (около 2 нед), эмбриональный (со 2-й по 8-ю нед) и фетальный (с 9-й нед до рождения). Эти периоды развития на разных этапах (первичный морфогенез, органогенез и рождение) беременности в широком смысле определяют структуру развивающегося организма. В то же время основные процессы развития (гаметогенез; оплодотворение, дробление и бластуляция; имплантация; гастрюляция) обуславливают происходящие в это время уникальные стадии развития (зигота, бластоциста, гастрюла) [22]. Клетки-прекурсоры, независимо от срока их развития, восприимчивы к тератогенным воздействиям, которые могут изменить их выживание, скорость пролиферации, миграционную активность, способность дифференцироваться или функционировать должным образом. Одним из наиболее широко распространенных принципов тератологии является феномен «все или ничего», который относится к концепции, что имевшее место до органогенеза воздействие в результате может оказаться либо без неблагоприятного эмбрионального исхода, либо привести к гибели зародыша [23]. Так как в процессе дробления эмбрионы не прошли дифференцировку, и все еще находятся на стадии стволовых клеток, теоретически следует, что агенты, под действием которых происходит гибель клеток, приведут к феномену «все или ничего», в то время как агенты, которые главным образом повреждают клетки, могут вызывать долгосрочные последствия [13]. Общепринято, что в первый период пренатального развития нарушение хода ранних процессов (гаметогенез, оплодотворение, дробление и бластуляция) приводит к потере зародыша (выкидыш, часто до того, как женщина осознает, что беременна). Хотя имеются критические периоды, в которые зародыш весьма восприимчив к тератогенному воздействию (на самом деле, он может быть восприимчив к воздействию до и на протяжении всего внутриутробного развития и даже постнатально).

Тератогены действуют на развивающиеся клетки и ткани специфическими механизмами, приводящими к четырем типам нарушения развития (смерть, порок развития, замедление роста и функциональные расстройства). В исследованиях на животных определены шесть возможных тератогенных механизмов, связанных с использованием различных ЛС, среди которых наиболее важными признаны антагонизм с фолиевой кислотой, сосудистое нарушение и окислительный стресс [15].

ВНУТРИУТРОБНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ТЕРАТОГЕННАЯ ОПАСНОСТЬ РЕПРОДУКТИВНЫХ И ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТОКСИКАНТОВ

Важным аспектом профиля безопасности ЛС является предохранение развивающегося потомства от возможных нежелательных последствий внутриутроб-

ного воздействия, среди которых наиболее значимым является риск врожденных аномалий. Безопасность большинства ЛС во время беременности остается *terra incognita* с отсутствием или недостаточностью имеющейся информации для определения тератогенного риска [3, 5]. Вместе с тем, как известно, некоторые препараты, демонстрируя вследствие длительной внутриутробной экспозиции эмбриофетотоксичность, не рассматриваются тератогенными. Одним из таких примеров является алкоголь как причина фетального алкогольного синдрома, прием которого на ранних сроках беременности может вызвать структурные дефекты, а при частом использовании на протяжении всей беременности оказывает неблагоприятные долгосрочные эффекты на развитие будущего ребенка. В этой связи важно выявить и классифицировать репродуктивный риск для новых фармацевтических продуктов, предназначенных для хронического использования пациентами детородного возраста. В целом этот риск подразделяется на два типа токсичности — репродуктивную и онтогенетическую. Репродуктивная токсичность (*reproductive toxicity*) связана с вмешательством или влиянием на такие процессы, как фертильность (мужская и женская), роды и период лактации. В то же время онтогенетическая токсичность (*developmental toxicity*) относится к нежелательным эффектам на развивающийся организм в результате воздействия до зачатия, в пренатальный период или постнатально вплоть до половой зрелости, и включает смертность, дисморфогенез (структурные аномалии), изменение в росте и функциональные нарушения [24].

Беременные могут подвергаться лекарственному воздействию одним из трех способов: до зачатия и длительно в период гестации (1); женщина не знает (2) или знает (3) о своей беременности. В любой из этих ситуаций оцениваемый риск основан:

- 1) на имеющемся опыте использования препарата во время беременности;
- 2) гестационном сроке воздействия;
- 3) дозе;
- 4) проникновении через плаценту;
- 5) результатах исследования репродуктивной безопасности на животных и оценке риск/польза;
- 6) риске от отсутствия лечения или недолеченной болезни [25].

Если первые три фактора являются наиболее важными для точной оценки риска онтогенетической токсичности, но часто недоступны или доступны только частично, то остальные, напротив, обычно доступны или могут быть оценены, однако их прогностическая ценность невелика [25].

Большинство структурных врожденных дефектов развития формируется в начале эмбриогенеза — в течение первых 10 нед гестации, с пространственно-временной последовательностью действий, когда требуется сложная координация миграции, пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, что в конечном итоге определяет трехмерные события в созревании и развитии эмбриона. При этом вовлеченные в сложную историю эмбрионального развития множественные гены и биологические пути восприимчивы к экзогенным воздействиям или состояниям материнского организма. Заявленная в 2009 г. Комитетом по научным исследованиям Организации специалистов по тератологической информации США (Research Committee of the Organization of Teratology Information Specialists, OTIS) согласованная позиция относительно предоставления в регистрах беременности, а также и в других информационных

источниках более конкретной информации о гестационном сроке и дозе воздействия позволяет улучшить оценку риска индуцированной ЛС эмбриофетальной токсичности. Гестационный срок воздействия в сочетании с точным гестационным возрастом является наиболее важным фактором для определения того, имело ли воздействие потенциал, чтобы вызвать онтогенетическую токсичность. При этом срок воздействия должен быть указан в днях и неделях гестации, а доза — в специфических для пациента терминах, например с учетом веса (мг/кг) или площади поверхности (мг/м²) тела, а не просто в виде количества действующего вещества [25].

Восприимчивость к тератогенам зависит от стадии пренатального развития с периодом максимальной чувствительности в 15–56-й дни (3–8-я нед) развития, во время которого происходит органогенез. Хотя критический период органогенеза (20–55-й дни после зачатия, или 34–69-й дни от первого дня последней менструации) представляет собой наиболее уязвимый период, онтогенетическая токсичность может произойти в любое время беременности с единственным условием, что токсическое воздействие совпадает с событием критического развития.

Гестационный срок формирования структурных аномалий также измеряется в днях и неделях, но с условием, что аномалии должны иметь место до конца указанного периода. Произошедшее после этого периода воздействие препарата не может привести к дефекту. Примерами ряда аномалий и дней после зачатия, перед которыми должно произойти причинное событие или воздействие, являются дефекты межжелудочковой перегородки (6-я нед), транспозиция магистральных сосудов (34-й день), расщелина губы (36-й день), расщелина нёба (8-я нед), пупочная грыжа (10-я нед), диафрагмальная грыжа (6-я нед) и гипоспадия (12-я нед) [25]. Вследствие того, что плод, в отличие от эмбриона, менее подвержен морфологическим изменениям, поскольку процесс развития большинства органов завершен, наиболее распространенными аномалиями, связанными с тератогенными воздействиями в фетальный период, являются замедление роста (задержка внутриутробного развития) и незначительные ошибки морфогенеза (аномалии фенотипа). Крупные аномалии, однако, также могут формироваться в этот период, главным образом в мочеполовой и центральной нервной системах. Это делает внутриутробного ребенка чувствительным к поздним тератогенным воздействиям, что может привести к структурным или функциональным аномалиям.

В некоторых ситуациях принятый задолго до зачатия препарат может оставаться в организме и причинить вред во время беременности. Например, пациенткам, принимавшим ретиноид этретинат, рекомендуется не беременеть после прекращения его приема в течение двух лет. Однако в большинстве случаев ЛС быстро выводятся из организма. Постулируются очень специфические периоды наибольшей чувствительности для трех тератогенов — талидомида (между 20–34-м днями после зачатия), варфарина и метотрексата (6–9 нед и 6–8 нед после последнего менструального периода соответственно) [21]. В этой связи в эпидемиологических исследованиях вместо концепции первого триместра рекомендуется рассматривать лекарственное воздействие в определенные критические периоды гестации, относящиеся к формированию конкретных пороков развития [26]. Как представляется, это более чувствительный и обоснованный подход в отличие от использования второго или третьего месяцев гестации, позволяющий

отказаться от ненормальной разницы между гестационным (40 нед) и постконцептуальным (около 38 нед) возрастом при родах. Однако, широкого распространения данный подход не получил.

Использование ЛС как матерью, так и отцом до зачатия может повлиять на формирование яйцеклеток или сперматозоидов и привести к аномальному развитию зародыша после зачатия. Прямое повреждение яйцеклеток или спермы — наиболее вероятная причина генных мутаций или хромосомных аномалий. Это может быть связано главным образом с использованием ЛС, известных своими мутагенными эффектами, в частности онкологических препаратов или иммунодепрессантов. Мутаген является агентом или воздействием, влияющим на основе стохастических причин неблагоприятных последствий (за исключением гибели клетки и стерильности), обычно на уровне ДНК. Этот тип воздействия может привести к болезни вследствие нарушения нормального хода развития только одной клетки. Как концептуальная, так и практическая граница между тератологией и мутагенезом представлена ранним эмбриогенезом, включающим процессы между оплодотворением и гастрюляцией [27]. Большинство мутагенов тератогенны, но не у всех тератогенов обнаруживается мутагенность. Если тератогены обычно демонстрируют пороговый эффект, распространенность и тяжесть которого возрастает с увеличением дозы, то мутагены, такие как, например, рентгеновские лучи и гамма-излучение, проявляют как стохастические, так и пороговые эффекты. Повышенные дозы мутагена могут увеличивать риск заболевания, однако характер и степень тяжести отрицательного исхода остаются неизменными. Этим агентам типичен некоторый риск негативного исхода беременности во всех дозах, хотя при низких дозах он может быть меньше фонового риска [13, 23, 27]. Мутагены имеют способность действовать на половые клетки до оплодотворения, и к ним, таким образом, феномен «все или ничего» теоретически неприменим. Патогенез большинства сформированных до оплодотворения дефектов остается неясным, но их ограниченный диапазон свидетельствует не в пользу анеуплоидии, и, следовательно, потенциальные мутагенные эффекты во время гаметогенеза у человека требуют первоочередного изучения [23].

Совместную основу для исследований направленно-сти мутагенеза и тератогенеза, несмотря на отсутствие при воздействии общих клеток (зародышевая клетка против соматической клетки), общих конечных точек и клинических сходств, а также различные механизмы действия, представляют прегастрюляционные стадии развития [27]. У потомства животных, получавших мутагены на стадии зародышевых клеток, риск развития пороков увеличивается примерно на 1–5%. Наряду с замедлением роста наиболее распространены экзенцефалия, расщепление нёба и скелетные аномалии, однако этот набор дефектов отличался от обычно наблюдаемого после воздействия того же агента на ранних стадиях развития эмбриона [27]. Хотя воздействие на зиготу и эмбрион при введении химических веществ и облучении, как правило, имеет эмбриональную природу, использование техники переноса мышинных эмбрионов показало, что негативное воздействие иногда может иметь материнское происхождение, когда наиболее пораженными тканями становятся плацента и имплантационный участок, а продуктом токсического влияния матери — пороки развития. Однако, до настоящего времени децидуально-плацентарные и децидуально-маточные локальные

среды не стали традиционной целью при исследовании тератогенных агентов [23].

Наблюдаемые случайные типы аномалий и зависимость от стадии развития чувствительность эффекта ряда изученных агентов на ранних стадиях эмбриогенеза у млекопитающих привели к выводу, что в случае прегаструляции эффект обусловлен генетическим повреждением [27]. Предполагается, что некоторые мутагены могут повлиять на геномный импринтинг или вызвать другие характерные генетические изменения, что, в свою очередь, может вызвать изменения в экспрессии генов, ведущие к конкретным дефектам в зависимости от определенной стадии эмбрионального развития во время экспозиции [27]. Специфика наблюдаемых дефектов также свидетельствует в пользу неслучайного механизма, оказывающего влияние на определенный путь развития. Первые этапы эмбрионального развития животных происходят при отключенном геноме и контролируются продуктами материнских генов (белками и мРНК). У млекопитающих гены эмбриона включаются весьма рано — после первого деления зиготы, на стадии двух клеток у мыши. В организме человека первые три дня после оплодотворения характеризуются относительной транскрипционной тишиной, в то время как геном зародыша проходит эпигенетическое репрограммирование [28]. За этим немедленно следует активация генома зародыша с последующей транскрипционной активностью на стадии 4–8 клеток, что соответствует 26–29 ч после оплодотворения у мыши [29]. Видовые различия в сроках активации генома, паттернов генной экспрессии и характера эпигеномной модификации в ранний период после оплодотворения ограничивают применимость у человека данных, полученных на животных. Каждая стадия от зародышевой клетки до гаструляции, по-видимому, уникальна по отношению к индуцированным структурным дефектам. Эти дефекты как своим существованием, так и в некоторых отношениях уникальной морфологией предполагают, что ранний эмбриогенез может служить инструментом для изучения некоторых типов врожденных аномалий у человека [27]. Влияние мутагенов и тератогенов на развивающийся эмбрион и плод, зависящее не только от дозы, но и от стадии развития, подразумевает существование в процессе развития нескольких критических периодов, которые могут привести к разнообразным порокам или фенотипам. Стадии развития имеют разную степень уязвимости к повреждающим агентам, и, как правило, стадия зародышевых клеток менее восприимчива, чем стадия зиготы, которая, в свою очередь, менее восприимчива, чем период органогенеза. Хотя количество изученных агентов ограничено, многие генотоксические агенты, по-видимому, обладают способностью производить изменения в зиготе, ведущие к опасному влиянию на эмбрион [27]. Вместе с тем некоторые тератогены неактивны на стадии зиготы, и по крайней мере это предположение поддерживается единственным эпидемиологическим исследованием у человека [30]. Таким образом, на современном этапе результативность изучения ранних прегаструляционных эффектов мутагенов и тератогенов на модельных системах не позволяет прояснить и конкретизировать понимание патологии эмбриогенеза. Наряду с этим неточности в определении гестационного срока для имевшего место воздействия по отношению к специфичности эффектов в период кратковременных конкретных стадий развития в модельных системах делают практически невозможной экстраполяцию полученных данных на человека [23, 27].

Повреждение спермы, ведущее к бесплодию, вызывают некоторые препараты, например метотрексат и финастерид. Такие эффекты обычно временные и после прекращения лечения исчезают. Однако препарат может вызывать мутации в сперматозоидах, участвующих в зачатии. Другая предполагаемая в экспериментах на животных возможность, что препарат может вызывать эпигенетические изменения [31]. Если наиболее критический период для мутаций в сперматозоидах составляет примерно 3 мес до зачатия, то мутации в яйцеклетках могут произойти в любое время с момента рождения женщины. Однако повышенный риск пороков развития у потомства не наблюдался в исследованиях с участием женщин, лечившихся потенциально мутагенными препаратами и позднее становившихся беременными. Воздействия таких ЛС, как азатиоприн/6-меркаптопурин по отцовской линии, также не было связано с повышенным риском развития врожденных пороков [32]. Обсуждался вопрос, что при коитусе тератогенные препараты могут передаваться от мужчины к женщине, достигая и повреждая зародыш на ранних сроках беременности, и существуют рекомендации, как избежать зачатия во время мужского лечения изотретиноном — препаратом с высокой тератогенностью [33]. Однако, как показано, перенесенное количество препарата относительно невелико, чтобы нанести эмбриональный вред.

В процессе разработки новых ЛС с целью продолжения клинических исследований и регистрации требуются эмбриофетальные исследования онтогенетической токсичности, т.е. тератологические исследования. В токсикологии развития (developmental and reproductive toxicology, DART) разработаны строгие процедуры и стандарты качества для тестирования тератологической безопасности ЛС *in vivo* с использованием грызунов (как правило, крыс и мышей) и не грызунов (обычно кроликов). Однако, из-за присущих различий в анатомии, физиологии, биохимии, фармакологии, плацентации и эмбрионального развития, которые существуют между людьми и лабораторными животными, тератологические исследования *in vivo* часто не прогнозируют риски, которые могут происходить у человека [13]. Иногда результаты также не могут быть транслированы непосредственно в риск у человека из-за значительных видовых вариаций в тератогенных эффектах [21].

Широко признанный принцип тератологии заключается в том, что существует взаимосвязь зависимости доза–эффект с онтогенетической токсичностью, когда для каждой новой фармацевтической субстанции имеется пороговая доза, ниже которой отсутствуют неблагоприятные эффекты для будущего ребенка, а выше — растут тяжесть и частота онтогенетической токсичности [25]. В токсикологии пороговая доза известна как доза, не вызывающая эффекта (no observed effect level, NOEL) или побочных эффектов (no observed adverse effect level, NOAEL), и обычно определяется в исследованиях на животных. Хотя редко указывается как таковая вызывающая аномальное развитие самая низкая доза, она известна как наименьший наблюдаемый уровень неблагоприятного воздействия (lowest observed adverse effect level, LOAEL). При этом следует соблюдать определенные требования, чтобы полученные в исследованиях на животных результаты могли быть экстраполированы на человека. Так, исследуемый препарат не должен проявлять токсичность у животных в дозе менее или равной десятикратной дозе у человека; между двумя видами животных путь введения и метаболизм должны быть сходными; должна отсутствовать генетическая предрас-

положенность у тестируемых видов для конкретного врожденного дефекта [34]. Кроме того, видовые различия фармакокинетики, механизма действия и процессов развития могут повлиять на исход. Отмечено, что большинство признанных у человека тератогенов являются также в терапевтических дозах тератогенами у животных, хотя существуют исключения (например, талидомид). С другой стороны, многие тератогены у животных не являются таковыми в терапевтических дозах у человека, что также может излишне ограничивать терапевтические возможности для беременных [34].

Уменьшить количество непредвиденных тератогенных эффектов, возникающих после нормативного утверждения препарата, поможет совершенствование методов доклинического тестирования тератогенности посредством моделей на основе механизма возникновения врожденных аномалий развития; включение исследований генной экспрессии, метаболомики или других новаторских подходов [35]. Учитывая вероятность, что редкие фенотипы представляют незначительную долю всех индуцированных ЛС врожденных дефектов, идентификация мутаций и полиморфизмов соответствующих генов находится в центре современного инновационного анализа тератогенного риска до наступления беременности [36]. Такие исследования нацелены на определение профиля генной экспрессии, что может быть потенциально использовано в сигнализации о препаратах, которые являются мишенью этих генных продуктов. Целевые генные сигнатуры ЛС, обогащенные известными генами развития, могут обеспечить ценной доклинической прогностической информацией относительно клинического риска используемых препаратов при беременности [4]. Еще одним подходом служат модели развивающихся систем (developmental model systems), применяемые для скрининга тератогенности *in vitro* и демонстрирующие потенциал для эффективной идентификации опасности или решения проблем на уровне характеризующих тератогенный механизм [37]. Тем не менее, в обозримом будущем маловероятно разработать надежные подходы к доклиническому распознаванию эмбриофетального риска ЛС, и по крайней мере еще несколько десятилетий тератологическое тестирование новых фармацевтических субстанций будет проводиться на беременных лабораторных животных [38].

ПЕРЕДАЧА ЗНАНИЙ И ТРАНСЛЯЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕРАТОГЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ИСТОЧНИКИ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ, ВОСПРИЯТИЕ И КОММУНИКАЦИЯ РИСКА

Талидомидная трагедия стала отправной точкой изменения регуляторного процесса регистрации новых фармацевтических продуктов и ключевым драйвером современной эволюции правил предоставления доказательств их безопасности [39]. Полученные в доклинических исследованиях на животных сведения для оценки тератогенного риска и лежащие в основе рекомендаций об использовании ЛС во время беременности зачастую являются единственно доступной информацией по данному вопросу [14, 39]. Разработанные фармацевтической компанией и одобренные регулирующим органом данные об использовании препарата во время беременности являются частью его общей маркировки, изменения которой в дальнейшем становятся частью многопланового подхода с привлечением экспертов и заинтересованных сторон.

Несмотря на большие усилия по улучшению маркировки ЛС для использования при беременности и лактации, показано долгое отсутствие внесения новой информации и/или значительное запаздывание обновления данных о тератогенном риске [5]. В обзоре результатов относительно маркировки 213 новых фармацевтических препаратов, утвержденных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, FDA) между 2003 и 2012 г., в разделе «применение при беременности» только 5,2% из них включали данные, полученные в исследованиях с участием человека, в то время как большинство (92,9%) основывались на экспериментальных показателях [40].

В июне 2015 г. FDA были введены новые правила маркировки ЛС для использования при беременности и лактации (Pregnancy Lactation Labeling Rule, PLLR), заменив ранее распространенную и вводящую в заблуждение буквенную оценку их опасности (т.е. А, В, С, D или X) [41]. Как считает регулятор, новая система маркировки, основанная на интерпретационных подходах к риску, должна лучше обеспечить врачей и пациенток информацией при использовании ЛС. Однако ключевым вопросом остается нехватка информации об их тератогенном риске у человека [42].

В последние годы появились многочисленные литературные источники (обзоры, справочники, руководства), во многих странах созданы тератологические информационные службы, и разными авторами предложены списки хорошо установленных ЛС с тератогенным потенциалом [8, 13, 16, 21, 43–45]. Накопленная в области тератологии информация позволяет утверждать, что вызванные ЛС, химическими и физическими факторами дефекты суммарно представлены небольшим, но значимым процентом всех врожденных аномалий (2–3%) [13]. Считается, что формирование менее 1% всех случаев врожденных отклонений обусловлено применением ЛС [46]. К началу 2000-х годов тератогенный эффект у человека доказательно продемонстрирован менее чем для 20 отдельных или подгрупп препаратов, и для большинства из них (за исключением талидомида и изотретиноина) установлено, что более 90% беременных, подвергнутых в первом триместре их воздействию, в результате приводят к рождению здорового ребенка [47]. Талидомид и изотретиноин относятся к «тератогенам высокого риска», влияя на одного из каждых четырех подвергшихся внутриутробному воздействию плодов. В то же время большинство тератогенов характеризуются как «тератогены умеренного риска», увеличивающие риски конкретных дефектов примерно в 5–20 раз (например, воздействие карбамазепина и формирование дефектов нервной трубки) [2]. Тератогены высокого риска можно определить в малой выборке подвергшихся их внутриутробному воздействию детей. Однако нужны большие когорты для выявления широко распространенных тератогенов умеренного риска, и даже более значительные когорты требуются, чтобы продемонстрировать относительную безопасность ЛС. Отмечается также необходимость исследований о «тератогенной нагрузке» (teratogenic burden) ЛС с целью получения информации, связанной с тяжестью вызываемых ими аномалий развития нерожденного ребенка [2].

На основании имеющихся данных сделан вывод, что многие врожденные аномалии, если не все, можно отнести к категории потенциально предсказуемых и подверженных профилактике [48]. В акушерско-гинекологической практике для пациенток и врачей важное значение

приобретает распространение научно обоснованной информации о тератогенности ЛС, что в эпоху доказательной медицины дает возможность принять правомочные решения относительно их риска при беременности [49]. Новая в медицине концепция «передачи и трансляции знаний» (knowledge transfer and translation; KT) от научного сообщества в клиническую практику представляет значимый компонент эффективного менеджмента в здравоохранении. С целью достижения оптимальных клинических решений не менее важен и соответствующий когнитивный фрейм (frame), т.е. каким образом сформулирована информация, ее смысловая рамка; понятие, используемое для понимания различных явлений и процессов и для действий в соответствии с этим пониманием [50]. Недавние исследования восприятия тератогенного риска показали, что женщины, а с ними часто и их лечащие врачи склонны переоценивать масштабы риска, не соответствующего реальной действительности [51].

Вместе с тем плохо изучены обмен информацией между различными заинтересованными сторонами и природа коммуникационного риска. Считается очевидным, что связанная с предоставлением информации о тератогенности ЛС концепция КТ требует совершенствования стратегий обеспечения принятия обоснованных клинических решений. Если оптимизация управления рисками (risk management) для беременной включает рост возможностей и доверие к употреблению ЛС, то для врачей — это поиск источников информации о конкретных препаратах с тератогенным потенциалом. Неопределенность в отношении тератогенных рисков значительно влияет на качество информации о ЛС, и консультирование позволяет прийти к более сбалансированному решению о применении ЛС во время беременности.

Согласно результатам ежегодных опросов в США (HealthStyles survey), в 2001–2006 гг. половина опрошенных женщин репродуктивного возраста искали и находили медицинскую информацию в интернете [52], которая часто оказывалась непроверенной и ошибочной [8, 43], когда наличие препарата в одном из «безопасных» списков предполагает отсутствие в результате воздействия повышенного риска врожденных дефектов, несмотря на то, что для этого нет доказательной базы.

Определение наиболее часто используемых ЛС в первом триместре гестации и увеличение знаний об их эмбриофетальных рисках позволяют оптимизировать фармакотерапию во время беременности [8, 9]. Справочные списки потенциально тератогенных ЛС чаще всего сформированы на основании общепринятых буквенных классификационных систем США (US FDA), Австралии (Australian Drug Evaluation Committee, ADEC) и Швеции (Swedish Catalogue of Approved Drugs, FASS) [8, 9, 16, 44] или согласно системе *ad hoc*, либо сгруппированы в пределах специфического механизма тератогенности [16, 53]. Кроме того, для более точной оценки тератогенного риска с постоянно появляющимися новыми доказательствами возможно использование ряда авторитетных справочных руководств и источников информации [5, 21]. В США электронным источником профессиональной информации относительно эмбриофетального риска ЛС служит REPRORISK System, включающая базы данных Shepard's Catalog of Teratogenic Agents и Teratogen Information System (TERIS) [16, 20]. Имеющиеся в литературе списки тератогенных препаратов показывают значительные расхождения и обладают рядом недостатков, однако имеют важное значение в эпидемиологических и клинических исследованиях.

С другой стороны, такие списки часто, даже при наличии соответствующих ссылок и цитировании статей из авторитетных журналов, порождают серьезные сомнения в достоверности исследования [9, 45, 53].

ПРИЗНАНИЕ ТЕРАТОГЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ИНСТРУМЕНТАРИЙ СБОРА ДАННЫХ И РЕСУРСЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Беременные женщины редко участвуют в рандомизированных контролируемых исследованиях ЛС и почти никогда — в первом триместре. Таким образом, понимание методологических трудностей получения доказательств, следующих из обсервационных исследований использования ЛС во время беременности, имеет решающее значение в оценке тератогенной опасности для консультирования подвергшихся медикаментозному воздействию женщин репродуктивного возраста. При этом для выявления тератогенов и в связи с трудностью в объяснении, что врожденные аномалии вызваны именно их воздействием, необходимы исследования с несколькими типами дизайна редких исходов [54].

Мониторинг фармакологической безопасности может быть выполнен в дизайне как описательных (сообщения о случае или серии случаев), так и аналитических (когортные проспективные и ретроспективные и типа случай-контроль ретроспективные) исследований. Также полезным инструментом являются фармакоэпидемиологические исследования (кросс-секционные и лонгитудинальные) использования ЛС среди беременных с целью понимания, какие препараты и как часто назначаются во время беременности. Вместе с тем исследования, опирающиеся на спонтанные сообщения о врожденных дефектах, подвержены серьезным систематическим ошибкам, и отсутствие надежного критерия измерения препятствует объективной интерпретации результатов. Для распространенных тератогенов у человека (например, противосудорожных препаратов или производных кумарина) доказательство наличия уникальной или характерной модели основных или незначительных пороков развития помогает установить причинно-следственную связь тератогенным воздействием и аномальным исходом у младенца [54].

Исторически в основе признания многих ЛС тератогенами лежит концепция «модели проницательного врача-клинициста или оповещения (astute or alert clinician model)» с определением ассоциативной связи между редким событием у внутриутробного ребенка и экстраординарным воздействием вещества из окружающей среды [16, 55]. Наблюдение отдельных случаев позволяет выдвинуть причинно-следственную связь тератогенного воздействия, подтверждением которой становятся серии случаев и доказательства их биологического правдоподобия и/или данные исследований типа случай-контроль [55, 56].

Несмотря на то, что метод проницательного врача-клинициста является относительно чувствительным в обнаружении исходного сигнала, данный подход ограничивает неспособность выявить большинство распространенных тератогенов. Для многих используемых при беременности препаратов эффекты на внутриутробного ребенка остаются неизвестными и относительно незаметными, что усложняет их идентификацию в клинической практике [16], и крайне сложно оценить тератогенность ЛС, в частности любым проспективным способом. Нормальная репродукция человека в результате может

вести к небольшой естественной обычности врожденных аномалий, и в процессе изучения возникновения риска необходимо определение его базовой распространенности.

На протяжении более полувека хронология признания известных, хорошо установленных тератогенных ЛС свидетельствует, что уже в 1950-е годы к таковым были отнесены аминоптерин и метотрексат. Ознакомление со списками устоявшихся тератогенов в рамках всеобъемлющих обзоров позволяет заключить, что первоначально в соответствии с моделью проницательного клинициста среди ЛС были признаны тератогенами аминоптерин, метотрексат, варфарин, талидомид, карбамазепин, фенобарбитал, пеницилламин, мизопроустол, диэтилстильбэстрол, тиамазол и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Тератогенность других препаратов была обнаружена через регистры беременности (литий, ламотриджин, топирамат, микофенолата мофетил), региональные регистры врожденных дефектов (вальпроевая кислота) или систему спонтанных сообщений о неблагоприятных событиях FDA (изотретиноин) [3, 13, 17]. Превентивная роль фолиевой кислоты в предотвращении дефектов нервной трубки была установлена в 1990-е годы, однако требует дальнейшего изучения связанное с повышенным риском аномальных исходов у новорожденного использование матерью следующих подгрупп или отдельных ЛС: противоастматических средств и препаратов для лечения гипертонии, бупропиона, кломифена, антагонистов фолиевой кислоты, препаратов, преобразуемых в организме матери в N-нитрозамины, опиоидов, ингибиторов протонного насоса и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, статинов, венфлаксона, комбинированного препарата фентермин/топирамат для лечения ожирения и других средств для снижения массы тела [18]. По мнению специалистов, для решения многолетней проблемы поиска и установления тератогенного эффекта ЛС может стать краудсорсинг (crowdsourcing), когда нахождение и доказательство наблюдаемой ассоциации достигается совместными усилиями клиницистов и представителей научного сообщества, фарминдустрии и регуляторных органов [3].

Если целевая популяция применения нового препарата включает женщин репродуктивного возраста, или после выхода на рынок возникает проблема безопасности с его использованием во время беременности, регулирующие органы требуют от фармацевтической компании собирать сведения о фармакологической безопасности при беременности в пострегистрационной фазе. Пострегистрационные исследования безопасности ЛС включают наблюдательные исследования и программы мониторинга, имеющие как сильные стороны, так и ограничения в способности обнаруживать тератогенные сигналы [57]. Таким образом, в процессе постмаркетингового надзора, когда невозможна рандомизация, основным инструментом для изучения потенциальных тератогенных эффектов ЛС являются эпидемиологические исследования, качество которых в высокой мере основывается на валидности наблюдательных баз данных [58]. Отмечается, что регистры беременности и наблюдательные исследования могут служить единственно этически используемыми методами для изучения тератогенности ЛС [59].

Оценка связи между использованием ЛС матерью во время беременности и исходами беременности или младенчества часто полагается на регистры беременности (pregnancy registries) [57] и на исследования

с использованием административных баз данных [1, 9], регистрирующих выписываемые терапевтами рецепты (prescription databases; prescription records; prescription registries) или аптечный отпуск рецептурных препаратов (pharmacy databases). Регистры беременности часто создаются фармацевтическими компаниями в соответствии с пострегистрационными нормативными требованиями, которые определяют таковой как «проспективное наблюдательное исследование, которое активно собирает информацию о связи воздействия лекарственного продукта во время беременности и исходах беременности» [60]. Регистры беременности документально подтверждают врожденные дефекты и другие осложнения во время беременности, подвергшейся воздействию конкретных ЛС или заболеваний. Проспективное внесение данных является их методологическим преимуществом, так как полученные ретроспективными методами результаты, например спонтанные сообщения о неблагоприятных событиях или регистры врожденных дефектов (birth defects registries), могут быть смещены в сторону неблагоприятных исходов [61].

Высокий уровень достоверности полученной информации является важным фактором в используемых для исследовательских целей медицинских регистрах. Часто регистрация использования ЛС во время беременности в регистрах родов/рождений (birth registries) бывает неадекватной, хотя широко используется для изучения тератогенных эффектов [62, 63]. В исследованиях использования ЛС во время беременности чаще всего информация может быть получена либо через опрос пациенток (интервью и анкетирование), или из медицинской документации (медицинские файлы или данные аптечного отпуска и медицинского страхования) [64]. Поскольку аптечные данные все шире используются в исследованиях для изучения ассоциации между использованием ЛС во время беременности и врожденными аномалиями, важна приверженность пациенток в отношении приема предписанного препарата. Несоблюдение комплаентности может привести к неправильной классификации воздействия, ведущей к предвзятости в исследовании аномальных исходов. Также показано, что улучшала качество информации об использовании матерью ЛС во время беременности, особенно для групп препаратов с недостаточным полным занесением в регистр, связь между базами данных назначения рецептурных препаратов и регистров врожденных дефектов [65].

Подробный обзор M. van Gelder и соавт. англоязычных публикаций исследований, изучавших связь между воздействием отдельных препаратов и конкретными врожденными дефектами, подтвердил недостаток знаний о доказательности тератогенного риска у большинства ЛС, предположительно связанных с тератогенными механизмами и отпускаемых значительной доле женщин в первом триместре гестации [53]. Из отобранных в базах данных Medline и Embase с момента их создания по декабрь 2012 г. 14 406 источников на предмет приемлемости были оценены 556 полнотекстовых статей, из которых 250 отвечали критериям включения. Для повышения достоверности данной работы включенные исследования были разделены на четыре категории согласно их структуре (дизайну). Эпидемиологические исследования, оценивающие тератогенные риски, выявлены менее чем у половины включенных в обзор препаратов (в общей сложности 103 и 59 отдельных или групп ЛС из когортных исследований и типа случай-контроль соответственно). Отмечены существенные различия в дизайне исследований и методах сбора данных,

когда в случае сомнительной достоверности последнего могло существенно пострадать качество исследования. В когортных исследованиях только для 15 интересующих ЛС были оценены врожденные дефекты по крайней мере у 1000 новорожденных, и 13 препаратов были связаны с одним или более конкретными дефектами. В когортных, популяционно ориентированных исследованиях с наибольшим числом младенцев такими препаратами были парацетамол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства и прогестерон. Наиболее часто изучались четыре противоэpileптические препарата — фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и вальпроевая кислота. В когортных исследованиях на основе регистров большинство младенцев были подвержены воздействию ламотриджина, карбамазепина, вальпроевой кислоты и флуоксетина. Интересом изучения воздействия в четырех исследованиях, включавших в общей сложности 60 живорожденных младенцев, был изотретиноин. Большинство наблюдаемых в исследованиях типа случай-контроль ассоциаций остаются пока еще неподтвержденными. Однако, для большинства препаратов и групп ЛС количество подвергшихся воздействию младенцев было слишком мало, чтобы сделать какие-либо выводы относительно их тератогенного риска у человека [53]. При этом обращается внимание, что чаще всего используемыми в первом триместре гестации препаратами были не обязательно те, для которых изучались тератогенные риски. Предлагается в будущих исследованиях сосредоточить интерес на препаратах, которые наиболее часто используются во время беременности и тератогенные риски для которых неизвестны. К таким ЛС отнесены препараты железа и средства, используемые при лечении бесплодия, агонисты или антагонисты рецепторов серотонина, ингибиторы дигидрофолатредуктазы [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неопределенность касательно тератогенных рисков значительно влияет на качество информации о ЛС,

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, et al. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(6):586-594. doi: 10.1002/pds.3613.
- Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects: a new opportunity. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2556-2559. doi: 10.1056/NEJMs031395.
- Friedman JM. ABCDXXX: the obscurity of postmarketing surveillance for teratogenic effects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(8):670-676. doi: 10.1002/bdra.23043.
- Schachter AD, Kohane IS. Drug target-gene signatures that predict teratogenicity are enriched for developmentally related genes. *Reprod Toxicol.* 2011;31(4):562-569. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.11.008.
- Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):175-182. doi: 10.1002/ajmg.c.30313.
- Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51.e1-51.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029.
- Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004365. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004365.

тем не менее периконцептуальное консультирование пациенток позволяет прийти к более сбалансированному решению в отношении их применения при беременности. Определение наиболее часто принимаемых препаратов (рецептурных или безрецептурных) в первом триместре гестации и повышение знаний об их эмбриофетальных рисках позволяют оптимизировать фармакотерапию во время беременности. Оценка фактической причины порока развития в контексте воздействия тератогенного агента может быть проведена на основании эпидемиологических исследований и исследований онтогенетической токсичности на животных. В этой связи крупномасштабные, эпидемиологические, хорошо разработанные когортные и типа случай-контроль исследования, экспериментальные тератологические и фундаментальные научные исследования дадут возможность лечащим врачам принимать основанные на фактических данных решения о том, превосходят ли положительные эффекты лечения возможные риски для развивающегося ребенка.

В будущем, наряду с улучшением необходимой платформы для быстрого выявления и устранения причин дефектов, междисциплинарное сотрудничество и более тесное объединение усилий научных и практических работников здравоохранения в разработке персонализированных и популяционно ориентированных превентивных стратегий должны способствовать уменьшению глобального бремени врожденных аномалий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О.В. Решетько

<http://orcid.org/0000-0003-3107-7636>

- Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(9):1013-1018. doi: 10.1002/pds.3495.
- Andrade SE, Raebel MA, Morse AN, et al. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):546-554. doi: 10.1002/pds.1235.
- Daw JR, Mintzes B, Law MR, et al. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clin Ther.* 2012;34(1):239-249.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.025.
- Mitchell AA. Research challenges for drug-induced birth defects. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(1):26-28. doi: 10.1002/cpt.374.
- Friedman JM. Editorial in bed with the devil: recognizing human teratogenic exposures. *Birth Defects Res.* 2017;109(18):1407-1413. doi: 10.1002/bdr2.1134.
- Brent RL. Counseling women and men regarding exposures to reproductive and developmental toxicants before conception or women during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(3):139-152. doi: 10.1016/j.siny.2013.09.008.
- Daston GP. Laboratory models and their role in assessing teratogenesis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):183-187. doi: 10.1002/ajmg.c.30312.

15. Решетько ОВ, Луцевич КА, Клименченко НИ. Фармакологическая безопасность при беременности: принципы тератогенеза и тератогенность лекарственных средств // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №2. — С. 105–115. [Reshetko OV, Lutsevich KA, Klimenchenko NI. Pharmacological safety during pregnancy: the principles of teratogenesis and teratogenicity of drugs. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2016;13(2):105-115. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i2.1551.
16. Решетько ОВ, Луцевич КА, Санина ИИ. Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т.14. — №2. — С. 127–141. [Reshetko OV, Lutsevich KA, Sanina II. Pharmacological safety in pregnancy: a systematic review on the use of potentially teratogenic drugs. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2017;14(2):127–141. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i2.1727.
17. Obican S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):150-169. doi: 10.1002/ajmg.c.30310.
18. Feldkamp ML, Botto LD, Carey JC. Reflections on the etiology of structural birth defects: established teratogens and risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(8):652-655. doi: 10.1002/bdra.23392.
19. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
20. Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 13th ed. Baltimore, Md.: Johns Hopkins University Press, 2010.
21. Holmes LB. Human teratogens: update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(1):1-7. doi: 10.1002/bdra.20748.
22. Bleyl SB, Schoenwolf GC. What is the timeline of important events during pregnancy that may be disrupted by a teratogenic exposure? In: Hales B, Scialli A, Tassinari MS, eds. *Teratology primer: Teratology society*. 2nd ed. 2010. pp. 3-5.
23. Adam MP. The all-or-none phenomenon revisited. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(8):664-669. doi: 10.1002/bdra.23029.
24. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Reproductive and developmental toxicities — integrating study results to assess concerns [Accessed 25.10.2018]. September, 2011. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079240.pdf>.
25. Briggs GG, Polifka J; Research Committee, Organization of Teratology Information Specialists. Better data needed from pregnancy registries. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(2):109-111. doi: 10.1002/bdra.20551.
26. Czeizel AE. Specified critical period of different congenital abnormalities: a new approach for human teratological studies. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2008;48(3):103-109. doi: 10.1111/j.1741-4520.2008.00189.x.
27. Rutledge JC. Developmental toxicity induced during early stages of mammalian embryogenesis. *Mutat Res*. 1997;396(1-2):113-127. doi: 10.1016/S0027-5107(97)00178-4.
28. Saitou M, Kagiwada S, Kurimoto K. Epigenetic reprogramming in mouse pre-implantation development and primordial germ cells. *Development*. 2012;139(1):15-31. doi: 10.1242/dev.050849.
29. Vassena R, Boué S, González-Roca E, et al. Waves of early transcriptional activation and pluripotency program initiation during human preimplantation development. *Development*. 2011;138(17):3699-3709. doi: 10.1242/dev.064741.
30. Siffel C, Czeizel AE. Study of developmental abnormalities and deaths after human zygote exposure. *Mutat Res*. 1995;334(3):293-300. doi: 10.1016/0165-1161(95)90066-7.
31. Curley JP, Mashoodh R, Champagne FA. Epigenetics and the origins of paternal effects. *Horm Behav*. 2011;59(3):306-314. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.018.
32. Hoeltzenbein M, Weber-Schoendorfer C, Borisch C, et al. Pregnancy outcome after paternal exposure to azathioprine/6-mercaptopurine. *Reprod Toxicol*. 2012;34(3):364-369. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.05.001.
33. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Ther*. 2013;26(4):337-346. doi: 10.1111/dth.12069.
34. Scialli AR, Buelke-Sam JL, Chambers CD, et al. Communicating risks during pregnancy: a workshop on the use of data from animal developmental toxicity studies in pregnancy labels for drugs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(1):7-12. doi: 10.1002/bdra.10150.
35. Knudsen TB, Kavlock RJ, Daston GP, et al. Developmental toxicity testing for safety assessment: new approaches and technologies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2011;92(5):413-420. doi: 10.1002/bdrb.20315.
36. Van Dyke DC, Ellingrod VL, Berg MJ, et al. Pharmacogenetic screening for susceptibility to fetal malformations in women. *Ann Pharmacother*. 2000;34(5):639-645. doi: 10.1345/aph.19218.
37. Augustine-Rauch KA. Predictive teratology: teratogenic risk-hazard identification partnered in the discovery process. *Curr Drug Metab*. 2008;9(9):971-977. doi: 10.2174/138920008786485137.
38. Friedman JM. How do we know if an exposure is actually teratogenic in humans? *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):170-174. doi: 10.1002/ajmg.c.30302.
39. Eichler HG, Abadie E, Baker M, Rasi G. Fifty years after thalidomide; what role for drug regulators? *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(5):731-733. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04255.x.
40. Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, van den Anker JN. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):690.e1–690.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.013.
41. Food and Drug Administration, HHS. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Fed Regist*. 2014;79(233):72063–72103.
42. Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent changes in pregnancy and lactation labeling: retirement of risk categories. *Pharmacotherapy*. 2014;34(4):389-395. doi: 10.1002/phar.1385.
43. Peters SL, Lind JN, Humphrey JR, et al. Safe lists for medications in pregnancy: inadequate evidence base and inconsistent guidance from Web-based information, 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(3):324-328. doi: 10.1002/pds.3410.
44. Zomerdijk IM, Ruiter R, Houweling LM, et al. Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: a population-based study. *BJOG*. 2015;122(8):1119-1129. doi: 10.1111/1471-0528.13128.
45. Eltonsy S, Martin B, Ferreira E, Blais L. Systematic procedure for the classification of proven and potential teratogens for use in research. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016;106(4):285-297. doi: 10.1002/bdra.23491.
46. Fisher B, Rose NC, Carey JC. Principles and practice of teratology for the obstetrician. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(1):106-118. doi: 10.1097/GRF.0b013e318161d2c8.
47. Miller MT, Stromland K. Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology*. 1999;60(5):306-321. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199911)60:5<306::AID-TERA11>3.0.CO;2-Y.
48. Chan M, Wong IC, Sutcliffe AG. Prescription drug use in pregnancy: more evidence of safety is needed. *Obstetrician Gynaecologist*. 2012;14(2):87-92. doi: 10.1111/j.1744-4667.2012.00096.x.
49. Shahin I, Einarson A. Knowledge transfer and translation: examining how teratogen information is disseminated. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(11):956-961. doi: 10.1002/bdra.22851.
50. Conover EA, Polifka JE. The art and science of teratogen risk communication. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):227-233. doi: 10.1002/ajmg.c.30308.
51. Widnes SF, Schjøtt J. Risk perception regarding drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):375-378. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.007.
52. Petersen EE, Rasmussen SA, Daniel KL, et al. Prescription medication borrowing and sharing among women of reproductive age. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(7):1073-1080. doi: 10.1089/jwh.2007.0769.
53. van Gelder MM, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part II: a literature review

of the evidence on human risks. *Hum Reprod.* 2014;29(1):168-183. doi: 10.1093/humrep/det370.

54. Chambers CD. Value of the small cohort study including a physical examination for minor structural defects in identifying new human teratogens. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011;51(1):16-20. doi: 10.1111/j.1741-4520.2010.00310.x.

55. Carey JC, Martinez L, Balken E, et al. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(1):63-68. doi: 10.1002/bdra.20533.

56. Вишнева Е., Намазова-Баранова Л. Применение будесонида у кормящих грудью матерей, страдающих бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология.* 2009;6(5):110-112.

57. Howard TB, Tassinari MS, Feibus KB, Mathis LL. Monitoring for teratogenic signals: pregnancy registries and surveillance methods. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):209-214. doi: 10.1002/ajmg.c.30304.

58. Pedersen LH, Petersen OB, Nørgaard M, et al. Linkage between the Danish National Health Service Prescription Database, the Danish Fetal Medicine Database, and other Danish registries as a tool for the study of drug safety in pregnancy. *Clin Epidemiol.* 2016;8:91-95. doi: 10.2147/CLEPS98139.

59. Ehrenstein V, Sorensen HT, Bakketeig LS, Pedersen L. Medical databases in studies of drug teratogenicity: methodological issues. *Clin Epidemiol.* 2010;2:37-43. doi: 10.2147/CLEPS9304.

60. U.S. Department for Health Human Services, Food Drug Administration, Center for Drug Evaluation Research, Center for

Biologics Evaluation Research. Guidance for industry: Establishing pregnancy exposure registries. Rockville [Accessed 25.10.2018]. August, 2002. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/UCM133332.pdf>.

61. Gelperin K, Hammad H, Leishear K, et al. A systematic review of pregnancy exposure registries: examination of protocol-specified pregnancy outcomes, target sample size, and comparator selection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(2):208-214. doi: 10.1002/pds.4150.

62. Espnes MG, Bjørge T, Engeland A. Comparison of recorded medication use in the Medical Birth Registry of Norway with prescribed medicines registered in the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(3):243-248. doi: 10.1002/pds.2085.

63. Завидова С., Намазова-Баранова Л., Тополянская С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология.* 2010;7(1):6-14.

64. de Jonge L, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, et al. Actual use of medications prescribed during pregnancy: a cross-sectional study using data from a population-based congenital anomaly registry. *Drug Saf.* 2015;38(8):737-747. doi: 10.1007/s40264-015-0302-z.

65. de Jonge L, Garne E, Gini R, et al. Improving information on maternal medication use by linking prescription data to congenital anomaly registers: a EUROmediCAT Study. *Drug Saf.* 2015;38(11):1083-1093. doi: 10.1007/s40264-015-0321-9.