

От редакции

Уважаемые коллеги! Вашему вниманию представляется статья, посвященная безопасному использованию лекарственных средств во время беременности. Эта проблема уже поднималась на страницах нашего журнала, но она по-прежнему остается актуальной, поскольку и врачи разных специальностей, и фармацевты, и будущие матери нередко сталкиваются с отсутствием достоверной информации или противоречивыми данными о тератогенности, эмбрио- и фетотоксичности лекарственных веществ. Авторы статьи, используя опыт международной практики органов фармаконадзора и тератологической информационной службы, поднимают важные вопросы оценки пренатального риска и безопасности лекарственных препаратов, используемых женщинами репродуктивного возраста. Считаем целесообразным вновь сфокусировать внимание педиатров на проблемах лекарственной безопасности плода и оптимизации здоровья как матери, так и будущего ребенка на протяжении всего гестационного периода.

К.А. Луцевич, О.В. Решетько, И.И. Санина

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава Российской Федерации

Безопасное использование лекарственных средств во время беременности в фокусе международной практики организации системы фармаконадзора и тератологической информационной службы

Контактная информация:

Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, **тел.:** (845) 266-98-40, **e-mail:** Reshetko@yandex.ru

Статья поступила: 07.06.2012 г., **принята к печати:** 02.11.2012 г.

Безопасное использование лекарственных средств (ЛС) во время беременности является существенным для оптимизации здоровья самой женщины и ее будущего ребенка. Акушеры-гинекологи при этом часто сталкиваются с отсутствием основанной на доказательствах информации об использовании ЛС, предлагая женщине самостоятельно решать вопрос — превышает ли польза лечения для матери риски для нерожденного ребенка, основываясь на ограниченном количестве научных данных. Преконцепционное обсуждение реальных рисков и безопасного лечения уменьшает страхи пациенток и максимизирует фокус на безопасность терапии. Вместе с тем отсутствие адекватной информации в отношении безопасности большинства ЛС, используемых беременными женщинами, в совокупности с необходимостью принятия решений о соответствующем лечении и передачи информации о риске ЛС потенциально уязвимой популяции является наиболее проблематичным и критическим вопросом женского здоровья во время беременности. **Ключевые слова:** беременность, безопасность лекарственных средств, информация, преконцепционная консультация.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 40–47)

K.A. Lutsevich, O.V. Reshetko, I.I. Sanina

Razumovskiy Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Safe use of drugs during pregnancy in focus of international practice of pharmacovigilance system and teratological information service organization

The safe use of drugs during pregnancy is essential to optimize the health of both pregnant woman and her future child. At the same time obstetrician-gynecologists often face the lack of evidence-based information on the use of drugs and leave the issue to the woman herself — whether the treatment benefit to the mother outweighs risks to the unborn child — relying on the limited amount of scientific data. Preconception discussion of actual risks and safe treatment reduces patient fears and maximizes the emphasis on the therapy safety. At the same time, the lack of adequate information on safety for the majority of drugs used by pregnant women combined with the need to make appropriate treatment decisions and communicate drug risk information to a potentially vulnerable population is the most challenging and critical issue of pregnant women's health.

Key words: pregnancy, drug safety, information, preconception counseling.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 40–47)

Безопасное использование лекарственных средств (ЛС) во время беременности существенно для оптимизации здоровья как матери, так и еще нерожденного или новорожденного ребенка. В связи с отсутствием основанных на доказательствах данных, акушерская практика представляется другим специалистам как деятельность с наиболее труднодоступной информацией об использовании ЛС [1]. Следовательно, женщины самостоятельно должны решать, насколько польза лечения для них превышает риски для нерожденного ребенка [2]. Исследование в Канаде показало, что хотя семейные врачи были уверены в отношении качественного консультирования ими беременных, тем не менее, большинство отметили противоречивость доступных источников информации об использовании ЛС во время беременности [3]. Следует также отметить проблему информированности пациента, что влияет на его взаимодействие с врачом при назначении ЛС. В настоящее время в большинстве случаев источниками информации для беременных о фетальном риске воздействия ЛС остаются врач, фармацевт, акушерка, друзья/семья, книги и журналы, Интернет [4, 5]. Вместе с тем для оценки перинатального риска и безопасности большинства ЛС, предлагаемых женщинам репродуктивного возраста, как правило, нет данных об использовании этих ЛС у человека. Наряду с проведением активного постмаркетингового надзора медикаментозной экспозиции и исхода беременности врачи различных специальностей, а также беременные женщины нуждаются в профессиональном совете, что диктует необходимость обращения в тератологические информационные службы (ТИС) [6–10].

ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ БЕЗОПАСНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Литературные источники о тератогенности ЛС состоят главным образом из сообщений случаев или серии случаев, исследований типа случай-контроль или когортных, которые ассоциированы с присущими им недостатками. Содержит информацию и критически оценивают имеющиеся публикации о воздействиях ЛС при беременности ряд электронных баз данных (или веб-сайтов). К ним относятся, например, Reprotox (www.reprotox.org), Каталог тератогенных веществ Шепарда и информационная система о тератогенных свойствах веществ (Shepard's Catalog of Teratogenic Agents, and Teratogen Information System, TERIS) (www.depts.washington.edu/~terisweb/teris). Кроме того, имеются доказательства, что отсутствие лечения ряда заболеваний матери во время беременности может привести к росту фетальных рисков, включая врожденные уродства, прекращение внутриутробного развития и мертворождаемость [11]. Оптимальная терапия включает оценку результатов непрерывного использования безопасных ЛС или прекращение использования либо небезопасных, либо несущественных медикаментов [8]. Наряду с этим следует отметить, что производители редко рекомендуют разработанное ими ЛС использовать во время беременности и лактации [12]. Следовательно, термин «Противопоказание» в инструкции о применении

ЛС не всегда отражает установленный для него тератогенный риск. Несмотря на это, инструкция представляет первичный источник для консультирования беременных женщин. С целью безопасного применения ЛС при беременности Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) США в 1979 г. было предложено руководствоваться их классификацией согласно степени потенциального риска на нерожденного ребенка в одну из пяти основных категорий А, В, С, D и X [13]. ЛС могут быть отнесены к «возможно безопасным» (категории А и В), «потенциально опасным» (категория С) и «явно опасным» (категории D и X). Из-за отсутствия данных большинство ЛС классифицированы в категорию С, которая включает утверждение, что данные ЛС должны быть назначены только, если польза превышает потенциальные риски для нерожденного ребенка. В то же время отношение к категориям D и X указывает на доказательство фетального риска. Вместе с тем эта система классификации была подвержена критике, и FDA в 2008 г. выступило с предложением изменить маркировку рецептурных ЛС и биологических продуктов в разделе «Использование в особых популяциях» [14, 15]. Предлагается предоставлять информацию более полезную для клиницистов, удалив существующую буквенную классификацию и заменив ее текстовым описанием релевантных данных, полученных у человека и в опытах на животных [16, 17]. Тем не менее, маркировка медикаментов часто является причиной противоречивых рекомендаций, внося путаницу в отношении использования ЛС во время беременности [18].

Отсутствие необходимой информации для оценки безопасности медикаментозного лечения во время беременности является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Это требует более активного подхода к постмаркетинговому надзору тератогенных эффектов. Имеются свидетельства, подтверждающие необходимость длительного присутствия ЛС на рынке (в среднем 27 лет, 95% доверительный интервал [ДИ] 26–28 лет), чтобы адекватные данные его безопасности позволили определить категорию риска. При этом во время исследования в 2002 г. 91% из 468 ЛС, одобренных FDA с 1980 по 2000 гг., все еще рассматривались как ЛС с неопределенным риском для нерожденного ребенка, и к 2010 г. только 23 из них (5%) изменили свою категорию риска [19, 20]. Это означает использование ЛС вне инструкции (off label), когда 2/3 беременных женщин принимают, по крайней мере, один препарат без подтверждения его безопасности [21]. Ежегодно потенциально тератогенные ЛС назначаются миллионам женщин репродуктивного возраста [22]. Так, ретроспективное исследование на основе регистра беременности в Финляндии показало, что 3,4% когорты беременных женщин приобретало, по крайней мере, один препарат, маркированный как явно вредный для нерожденного ребенка [23]. С другой стороны, следует учитывать, что на протяжении последних десятилетий большое количество ЛС первоначально было отнесено к тератогенным: например, пароксетин, бензодиазепины, пероральные контрацептивы, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента и статины. Позднее это

не получило подтверждения благодаря отрицательным результатам, полученным в многочисленных исследованиях с последующим метаанализом. К сожалению, применение явно безопасных ЛС, будучи маркированных как тератогенные, заставляло женщин прекращать беременность или отказываться от лечения серьезных заболеваний. В то же время исследования с полученными отрицательными результатами (не продемонстрировавшие нежелательные эффекты ЛС на нерожденного ребенка) также внушают серьезное беспокойство. Это является сдерживающим фактором для авторов в их журнальных публикациях или сообщении результатов на научных конференциях/в средствах массовой информации. В этой связи отмечается роль и влияние медицинских журналов, когда чаще (на 70%) наблюдается цитируемость статей с «позитивными», чем «негативными» результатами, что независимо предсказывалось сроком, прошедшим с момента публикации ($p = 0,01$), и импакт-фактором цитируемости журнала ($p < 0,001$) [24]. Кроме того, отмечается, что врачи продолжают верить в возрастающий фетальный риск ЛС даже после знакомства с научным текстом, опровергающим этот факт [25]. Вместе с тем противоречивость между источниками, снабжающими информацией о ЛС, также может вызывать затруднение с возможными терапевтическими последствиями, свидетельствуя о клинической важности данной проблемы [3, 18, 26]. В исследовании во Франции обнаружены противоречия при рассмотрении использования ЛС во время беременности как в пределах одной и той же инструкции, так и между инструкциями для генерических продуктов [27]. Другие исследователи также нашли противоречия между информацией для пациентов в инструкциях различных брендов генерически идентичных ЛС [26]. Норвежские авторы исследовали согласованность между некоторыми примерами генерических продуктов в каталоге «Norwegian Pharmaceutical Product Compendium» (в редакции 2007 г.) относительно рекомендации по использованию при беременности. Так, для мirtазапина три из четырех рекомендаций для генерических продуктов были отнесены к категории 2 (оценка польза/риск) и одна к категории 3 (не должен быть использован). Согласно рекомендациям для лоратадина, три продукта были отнесены к категории 2 и два к категории 3. Информация об одном из содержащих эритромицин генерических продуктов включала ссылку на последние данные возможного риска сердечно-сосудистых пороков развития, хотя для других дженериков такая информация отсутствовала [18].

Вышеприведенные результаты свидетельствуют о необходимости гармонизации информации, относящейся к использованию ЛС в акушерской практике. В США опрос по почте 770 акушеров-гинекологов (возврат ответов составил 58%, $n = 305$) показал, что наблюдается широкая вариация в оценке фетальной безопасности медикаментов, ранжирующих от аспирина до вальпроевой кислоты. При этом наиболее часто (75%) в качестве источника информации о медикаментозной безопасности при беременности назывался справочник «Physicians' Desk Reference». Если 42% респондентов выбрали отсутствие достаточного количества информации о ЛС как

основное препятствие для консультирования беременных женщин об их использовании, то только 4% в качестве такого препятствия посчитали доступность информации. Большинство (79%) акушеров-гинекологов указали на свое желание участвовать в ведении регистров беременности, гораздо меньше (24%) сообщили, что они это уже делают [28].

ПРЕКОНЦЕПЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА С ПОЗИЦИИ МИНИМИЗАЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ И ВОСПРИЯТИЯ РИСКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛС БЕРЕМЕННЫМИ ЖЕНЩИНАМИ

На безопасность применения ЛС с позиции минимизации риска неблагоприятного исхода беременности как для матери, так и для нерожденного ребенка особо должно обращать внимание при проведении прекоцепционной подготовки, то есть при консультировании и обследовании будущих родителей до зачатия [29]. Женщины с незапланированной и неожиданной беременностью с большей вероятностью могут быть подвергнуты воздействию многочисленных потенциальных тератогенов, о чем свидетельствуют опросы. Так, случайные беременности в отличие от запланированных были связаны с более высоким риском воздействия тератогенов во время гестации: алкоголя — отношение риска (ОР) 1,9; 95% ДИ 1,5–2,5; медикаментов — ОР = 3,0; 95% ДИ 2,0–4,5; курения — ОР = 1,5; 95% ДИ 1,0–2,3; рентгеновых лучей — ОР = 2,9; 95% ДИ 1,6–2,4 [30]. Однако, в ряде случаев для лечения женщин репродуктивного возраста необходимо использование ЛС с тератогенным потенциалом, и сопутствующее использование контрацепции может существенно уменьшить риск связанных с ними врожденных дефектов. Согласно эпидемиологическим исследованиям, около 6% американок во время беременности подвергаются внутриутробному воздействию ЛС FDA категорий D или X [31, 32]. При этом приблизительно 3% беременностей заканчиваются рождением детей с физическими и психическими пороками развития, и несмотря даже на низкий уровень абсолютного риска врожденного дефекта, женщины часто вынуждены прекращать беременность [33]. Получая ежегодно 11,7 миллионов назначений ЛС FDA категорий D или X, менее 20% женщин репродуктивного возраста в США, использующих эти ЛС, во время амбулаторных визитов получают своевременную консультативную помощь относительно применения контрацептивов [22]. В таких случаях требуется информировать женщин не только о частоте и тяжести тератогенных эффектов, но также об альтернативной терапии с менее выраженными фетальными эффектами. Продемонстрировано, что врачебная консультация по поводу применения контрацептивов может способствовать увеличению знаний женщин о связанных с беременностью рисках, изменяя их поведение и уменьшая экспозицию тератогенами во время беременности [34, 35]. Однако, в ряде работ это не нашло подтверждения для улучшения исходов беременности [36, 37]. Таким образом, первым шагом к предотвращению нежелательных исходов беременности должно стать установление контакта между пациентом и врачом в ходе беременности, а также знания о риске ЛС, индуцирующих врожденные дефекты. С дру-

гой стороны, малоизвестно, каким образом сами врачи получают информацию о тератогенных рисках и/или передают ее своим пациентам. Прояснить ситуацию в этом направлении позволили исследования в отобранных группах (фокус-группы) врачей и пациентов с последующим контент-анализом результатов [38, 39]. Так, врачи амбулаторного звена, понимая важность своей роли в информировании о риске назначаемых медикаментов, которые могут быть причиной врожденных дефектов, затрудняются в идентификации клинически релевантных источников информации о тератогенности ЛС. Другими препятствиями могут служить ограниченность времени визита и отсутствие компенсации за консультирование о преемственном или тератогенном риске. В качестве основной проблемы была обозначена возможность идентифицировать женщин репродуктивного возраста, нуждающихся в консультировании по поводу использования контрацептивов и/или тератогенного риска принимаемых ЛС. Врачи также выразили желание о доступе online к источникам, которые могли бы быть использованы при объяснении пациентам медикаментозных рисков. Понимая важность своей роли в предоставлении пациентам информации о риске индуцированных медикаментами врожденных дефектов, врачи предлагают гарантировать безопасность назначения тератогенных медикаментов путем вмешательства как на уровне клиники, так и системы здравоохранения в целом [38]. Вместе с тем женщины сообщили о своей зависимости от врачебного персонала в получении информации о рисках тератогенных эффектов медикаментов при беременности, сожалая, что эти сведения не всегда полноценны.

Во время назначения ЛС специалисты должны инициировать дискуссию о потенциально тератогенных медикаментах, независимо от того, планирует женщина беременность или нет. При этом женщинам необходима ясная информация обо всех потенциальных исходах для нерожденного ребенка. В качестве критических факторов для эффективного консультирования о тератогенном риске женщины включили приватность беседы, достаточное время для обсуждения предмета и доверительные отношения со своим лечащим врачом или другим специалистом [39]. Особое значение имеет отношение женщин к медикаментозной терапии, когда опрос беременных ($n = 866$) показал общее позитивное отношение, хотя во время беременности использование ЛС ими ограничивалось. Наблюдалась значимая ассоциация между уровнем образования, профессией и отношением к лечению. При этом менее образованные женщины верили в большую безопасность растительных средств, хотя более образованные с неохотой использовали любое средство во время беременности. При этом женщины, занятые в сфере здравоохранения, были более информированы о возможных рисках отсутствия лечения болезни во время беременности. Подчеркивается важность этих фактов для медицинских работников, когда, советуя женщине принимать необходимое ЛС при беременности, они должны это учитывать [40].

Восприятие беременными и врачами риска использования ЛС, влияя на приверженность к лечению и оптимизацию фармакотерапии, занимает важное

место в акушерской практике. Ведь переоцененный риск может вести к аборту желаемых и здоровых детей [33, 41–43]. Возможными причинами этого могли стать не только информация о талидомидовой трагедии 1960-х гг. и, таким образом, знание о потенциальных тератогенных эффектах некоторых ЛС и других химических веществ во время беременности, но и полученная информация из средств массовой информации и Интернета [42]. Исследователи канадской программы Motherisk по мониторингу безопасности ЛС при беременности и лактации сообщили, что консультирование, основанное на доказательной медицине, может уменьшать страх женщин перед использованием назначенных врачом лекарств [8, 44]. В одном из исследований с участием 100 беременных, использующих антидепрессанты, 87% женщин считали, что их прием способствует росту риска врожденных уродств. Однако, после консультирования специалистами и получения успокаивающей информации таковых оставалось 12% [45].

Нежелание проходить диагностические процедуры также было следствием отсутствия знания о различных типах радиационной экспозиции, пороговых эффектах и интерпретации экспериментальных данных относительно их безопасности во время беременности [46]. Одним из возможных последствий переоценки риска использования ЛС во время беременности является отсутствие приверженности к лечению, когда почти семь из десяти женщин отказались от приема лекарств из-за боязни нежелательных эффектов на нерожденного ребенка. О необходимости информации об использовании ЛС во время беременности высказалось 76,6% респондентов ($n = 1793$), для которых источниками служили врач, информационный вкладыш в упаковке и фармацевт. При этом 2/3 респондентов были уверены, что полученная ими информация из различных источников была относительно одинаковой, 1/4 часть женщин получила противоречивую информацию [42].

Следует также отметить, что правильное восприятие риска позволяет профессионалам дать более адекватный совет беременной женщине, тем самым уменьшая восприятие самой женщиной тератогенного риска использования ЛС [41]. В этом случае на первый план выходит проблема коммуникабельности врача [25, 47]. Если, несмотря на доказательные факты, сразу не удается изменить мнение женщины, необходимо оценку тератогенного риска перенести на будущее, так как сомнения увеличивает восприятие риска [47]. С другой стороны, возможная недооценка фетальных рисков лекарственной терапии, особенно вначале гестации, является предметом беспокойства среди клиницистов. Однако, исключительное использование классификации FDA может приводить к переоценке риска ЛС, и в результате — к отмене благоприятной терапии или прекращению желаемой беременности. В исследовании хорватских авторов были подтверждены различия в оценке риска между классификацией FDA и практикующими клиническими фармакологами для ЛС, используемых во время беременности, когда общее согласие наблюдалось только в 28% случаев ($n = 1076$). Отмечается, что оценка риска клиническими фармакологами, подтверждающая экспозицию ЛС высокого риска, имела лучшее положительное

предсказывающее значение нежелательных исходов беременности, чем FDA категории D и X (25 и 14%, соответственно), хотя отрицательное прогностическое значение было сходным (92 и 94%, соответственно). Таким образом, оценка риска клиническими фармакологами лучше предсказывала нежелательные исходы беременности, чем классификация FDA (отношение шансов (ОШ) 2,11; 95% ДИ 1,5–3,1; $p < 0,001$ и ОШ = 1,52; 95% ДИ 1,1–2,1; $p = 0,014$, соответственно) [48].

В последние годы растет внимание к использованию ЛС отцами в период зачатия [49, 50]. Имеются свидетельства, полученные в немногочисленных фармакоэпидемиологических исследованиях, что примерно 1/3 отцов принимала за полгода до зачатия, по крайней мере, один рецептурный препарат. При этом в Дании ($n = 56735$) и Нидерландах ($n = 5859$) такими препаратами были, главным образом, антибиотики (14,3 и 6,3% всех отцов, соответственно), анальгетики (6,1 и 7,6%), противогистаминные средства (2,0 и 2,0%) и противоязвенные препараты (1,6 и 2,5%) [49]. Эксперименты на животных продемонстрировали, что медикаментозная экспозиция самцов может приводить к нежелательным репродуктивным исходам: возрастающей потере нерожденного ребенка и увеличению нарушений и задержки эмбрионального развития [51]. Существуют доказательства того, что некоторые ЛС оказывают количественное и качественное токсическое влияние на человеческую сперму. Эпидемиологические исследования профессионального облучения показали, что некоторые профессии отцов могут повлечь за собой нежелательный исход беременности у матерей. Продemonстрировано, что лечение определенными алкилирующими агентами может вызывать олигоспермию, отсутствие или нежизнеспособность сперматозоидов в семени, структурные aberrации, быть результатом бесплодия. В то же время исследования лиц, выживших после заболевания в детстве раком, показали отсутствие повышенного риска нежелательного репродуктивного исхода у потомства. С нежелательным репродуктивным исходом было ассоциировано использование отцами препаратов для лечения воспалительных заболеваний кишечника (6-меркаптопурин и сульфасалазин) [52]. Однако, ограничения в дизайне исследований не позволяют это убедительно утверждать, так как не исключается воздействие непосредственно самого заболевания [51].

Таким образом, из-за малочисленности эпидемиологических исследований до сих пор не существует достаточного свидетельства присутствия у человека отцовского пути тератогенности, обнаруженного у животных.

СОВРЕМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА РЕПРОДУКТИВНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И РОЛЬ ТЕРАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СЛУЖБЫ

Признание того, что пренатальное воздействие талидомида приводит к изменению эмбрионального развития (тератогенный эффект), инициировало по всему миру разработку программ и систем фармаконадзора репродуктивной безопасности, в основу которых заложили регистрацию новорожденных с врожденными аномалиями [53]. Вместе с тем отсутствуют единый дизайн и

методология исследований, дающих уверенность в своевременной идентификации новых тератогенов, хотя в постмаркетинговом надзоре для получения необходимой информации о тератогенности ЛС в клинической практике проводятся эпидемиологические исследования по двум дизайнам: когортные или типа случай-контроль. Кроме того, появление в последние годы международных информационных служб по тератологии позволяет проводить проспективные обсервационные исследования. Наибольшую ценность представляют постмаркетинговые когортные исследования с последующим проведением метаанализа для специфических ЛС или заболеваний. Вследствие того, что врожденные дефекты встречаются весьма редко, когортные исследования для наблюдения их распространения являются затратными по времени, деньгам и ресурсам, что ведет к широкому использованию исследований типа случай-контроль. Однако, последние, часто основанные на интервьюировании или анкетировании, чувствительны к отбору респондентов и влиянию воспоминания (selection and recall bias), что не позволяет оценить абсолютные риски (распространенность) врожденных аномалий [54].

В настоящее время наиболее распространенной формой постмаркетингового надзора за определением и управлением риском тератогенности ЛС являются регистры беременности и рождаемости, рассматриваемые как существенная часть действующей программы мониторинга репродуктивной безопасности [55]. В 2002 г. FDA выпустило руководство, озаглавленное «A Guidance for Industry: Establishing Pregnancy Exposure Registries» [56]. Отмечается, что включение в исследование женщин до известного исхода беременности является отличительной чертой регистров беременности в отличие от других методов постмаркетингового надзора, таких как регистры врожденных аномалий и системы спонтанных сообщений о нежелательных побочных реакциях ЛС. Регистры беременности являются добровольными, национальными или международными проспективными исследованиями, осуществляющими мониторинг одного ЛС или фармакологического класса. Они обычно сопровождаются фармацевтическими компаниями или академическими исследовательскими группами [57]. Дизайн таких регистров позволяет исследователям эффективно идентифицировать ЛС с высоким риском тератогенности (или другими видами побочного действия на нерожденного ребенка, например задержкой развития) на ограниченном числе беременных женщин. При этом в некоторых из них разработаны специфические подходы для генерирования и тестирования гипотез в отношении изучения тератогенов для человека, нацеленные на определение сигналов главных (major) типов тератогенности, как в случае талидомида, когда 25% подвергшихся внутриутробному воздействию детей родились с уродствами. Для того чтобы как можно раньше определить новые тератогены, регистры должны, с одной стороны, отслеживать тенденцию или кластеры частоты врожденных аномалий, а с другой — непосредственно наблюдать медикаментозную экспозицию зарегистрированных ЛС во время беременности [58]. В Европе одной из крупных программ по мониторингу тератогенных эффектов является Венгерская програм-

ма по контролю врожденных аномалий (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, HCCSCA). Она функционирует с 1980 г. и содержит информацию о назначении ЛС десяткам тысяч беременных, дети которых родились без или с врожденными аномалиями [59].

Сотрудничество индивидуальных популяционных регистров врожденных аномалий европейских стран наблюдается в сети EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies and Twins), когда ежегодно собираются сведения о более чем 1 миллионе новорожденных, что включает более 1/4 всех новорожденных в Европе [60]. В международном масштабе такой сетью является International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) [61]. Наблюдаются расхождения между регистрами разных европейских стран в доле случаев экспозиции к различным группам ЛС. Это может быть следствием различий как в политике назначений ЛС, так и в выборе используемых источников данных, системы кодирования ЛС, а также следствием популяционных особенностей, уровня интереса фармаконадзора к регистру и его источникам информации [62].

Еще одним важным инструментом для исследования репродуктивной безопасности ЛС являются исследовательские медицинские базы данных (электронные медицинские карты, административные базы данных, регистры популяционного здоровья и ТИС) [50, 57]. Являясь потенциально ценными источниками для проведения фармакоэпидемиологических когортных исследований, касающихся тератогенности ЛС, они могут быть использованы с целью идентификации женщин, принимавших какой-либо препарат во время беременности, и исходов этих беременностей. Однако, их анализ имеет свои ограничения: ошибки в отборе когорты, информационные ошибки и влияние так называемых глубинных факторов (место проживания, возраст и социально-экономический статус матери, заболевание, при котором назначается ЛС [63].

Таким образом, электронные базы данных могут быть важным источником информации для надзора главных врожденных пороков развития, так как некоторые из них позволяют идентифицировать беременных, включая даты последнего менструального периода и родов, а также выявлять использование матерями назначаемых ЛС и исходы беременности.

Одной из крупнейших в мире и наиболее полных медицинских баз данных, которая ведется с 1987 г. и поддерживается регуляторным агентством Великобритании (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), является General Practice Research Database (GPRD). Она связана с другими медицинскими базами данных и содержит медицинские карты более чем 4 миллионов пациентов. Сюда включены назначаемые медикаменты, проведенные во время госпитализации процедуры и поставленные диагнозы, а также визиты к врачам общей практики [57, 64].

Как известно, главной задачей клинической тератологии является предотвращение развития индуцированной экзогенными агентами перинатальной патологии, уменьшение беспокойства и плохой приверженности к лечению женщин. При этом необходимо исключить

возможность проведения второстепенных диагностических процедур и прекращения желаемых беременностей вследствие переоценки риска внутриутробного воздействия ЛС или других потенциальных тератогенов [8, 10]. С этой целью на протяжении последних 30 лет во многих странах получило поддержку создание ТИС, обычно предоставляющих индивидуальную консультацию по телефону, электронной почте или письменно.

С целью содействия регулярному и своевременно распространению информации о рисках применения ЛС при беременности и лактации, некоторыми ТИС запущены информационные веб-сайты: например, во Франции — www.lecrat.org, в Германии — www.embryotox.de. В последнем случае веб-сайт с открытым доступом к информационной базе данных охватывает большинство часто спрашиваемых ЛС (400), поддерживая с клиентами в режиме online контакт для индивидуальной оценки фетального риска.

Существуют образованные в 1990 г. две крупные сети ТИС: европейская (European Network of Teratology Information Services, ENTIS) и североамериканская (North American Organization of Teratogen Information Specialists, OTIS), включающая канадскую Motherisk Program (www.motherisk.org). В настоящее время в ENTIS (www.entis-org.com) сотрудничает более чем 30 ТИС, расположенных на базе университетских клиник или других учреждений здравоохранения стран Европы и дающих консультацию от нескольких сотен до 15 000 информационных запросов. Некоторые ТИС консультируют только специалистов здравоохранения, хотя другие консультируют также беременных женщин и членов их семей. И только немногие ТИС отвечают на запросы в письменной форме [65]. Что касается OTIS (www.otispregnancy.org), то целями организации стали возможность предоставления наиболее современной информации общественности и специалистам, а также создание и поддержка базы данных для улучшения знания о рисках экспозиции окружающими веществами, предотвращение врожденных дефектов, уверенность относительно безопасного использования индивидуальных веществ.

ТИС, собирая поступающую к ним информацию и осуществляя надзор за безопасностью медикаментов, представляют собой исследовательские площадки, сообщая основанные на доказательствах результаты исследований клиницистам, которые те могут применять в своей практике [66, 67]. Как уже отмечалось, даже среди специалистов в отношении тератогенных рисков отсутствует общее понимание.

Выявлен ряд недостатков при медикаментозном лечении женщин во время беременности. Так, опрос 70 женщин с биполярным аффективным расстройством продемонстрировал, что во многих случаях у врачей отсутствовали необходимые знания для рекомендации ЛС во время беременности. При этом 45% женщин было рекомендовано избегать беременности. Тем не менее, после проведения соответствующей консультации женщин сотрудниками ТИС с оценкой соотношения риск/польза индивидуальных ЛС при беременности 63% респондентов не стали прерывать беременность [68]. Еще одним примером важной роли

ТИС в обнаружении недостатков в процессе оказания стандартной помощи служит опрос беременных женщин, использующих известный тератоген изотретиноин и обратившихся в ТИС. Почти 1/4 из них сообщили, что не получили консультацию лечащего врача о необходимости предупреждения беременности во время назначения препарата [69]. В другом исследовании только 41% женщин, подвергшихся воздействию изотретиноина, сообщили об использовании контрацепции [70]. Вместе с тем степень, с которой врачи полагаются на поддержку ТИС, была продемонстрирована в опросе врачей ($n = 200$), обратившихся в предшествующий опросу месяц в Motherisk Program. Обнаружено, что 91% врачей полученную информацию до своих пациентов донесли дословно, несмотря на то, что до обращения 48% из них уже пытались найти ответ на данный вопрос [6]. Опрос врачей общей практики в Норвегии также показал, что они давали высокую оценку качеству предоставляемой местным ТИС информации [18].

В заключение следует отметить, что чаще всего в качестве основного источника информации о тератогенных рисках ЛС беременные женщины рассматривают своего лечащего врача. При этом они хотели бы получить достоверную информацию о медикаментозном лечении и возможность обсудить связанные с исходными беременности вопросы. Таким образом, в качестве важного фактора необходимо идентифицировать взаимосвязь между пациентом и врачом. Однако, женщины также пытаются получить информацию о ЛС и контрацепции от своих друзей и родственников, которым они доверяют, часто рассматривая их как более важный источник информации в отличие от консультации ТИС [45]. Следовательно, специалисты должны играть активную роль в предоставлении консультации о тератогенном риске ЛС, зная о существовании других источников информации, будучи готовыми к интерпретации различной во мнении и обсуждению потенциальных рисков с целью гарантии, что пациенты получают адекватную информацию о тератогенных рисках.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raal A., Fischer K., Irs A. Determination of drug information needs of health care professionals in Estonia. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42: 1030–1034.
2. Webster W.S., Freeman J.A. Prescription drugs and pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4: 949–961.
3. Goodwin J., Rieder S., Rieder M.J., Matsui D. Counseling regarding pregnancy: related drug exposures by family physicians in Ontario. *Can J Clin Pharmacol*. 2007; 14: e58–e69.
4. Bondarianzadeh D., Yeatman H., Condon-Paoloni D. Listeria education in pregnancy: lost opportunity for health professionals. *Aust N Z J Public Health*. 2007; 31: 468–474.
5. Sinikovic D.S., Yeatman H.R., Cameron D., Meyer B.J. Women's awareness of the importance of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid consumption during pregnancy: knowledge of risks, benefits and information accessibility. *Public Health Nutr*. 2009; 12: 562–569.
6. Einarson A., Park A., Koren G. How physicians perceive and utilize information from a teratogen information service: the Motherisk Program. *BMC Med Educ*. 2004; 4: 6.
7. Archer N.P., Langlois P.H., Case A.P., Wolfe L.J. Linking teratogen information service and birth defects registry databases to improve knowledge of birth defect status. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006; 76: 126–128.
8. Hancock R.L., Koren G., Einarson A. et al. The effectiveness of Teratology Information Services (TIS). *Reprod Toxicol*. 2007; 23: 125–132.
9. Chambers C.D., Polifka J.E., Friedman J.M. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance is not bliss. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83: 181–183.
10. Schaefer C. Drug safety in pregnancy: Utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. *Congenital Anomalies*. 2011; 51: 6–11.
11. Lyerly A.D., Little M.O., Faden R. The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research. *Int J Fem Approaches Bioeth*. 2008; 1: 5–22.
12. Della-Giustina K., Chow G. Medications in pregnancy and lactation. *Emerg Med Clin North Am*. 2003; 21: 585–613.
13. US Food and Drug Administration. Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products. *Fed Regist*. 2006; 71: 3921–3997.
14. Fiebus K.B. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labelling: improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol*. 2008; 4: 284–288.
15. Koren G., Sakaguchi S., Klieger C. et al. Toward improved pregnancy labeling. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2010; 17: e349–e357.
16. Scialli A.R., Buelke-Sam J.L., Chambers C.D. 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: 7–12.
17. Kweder S.L. Drugs and biologics in pregnancy and breast-feeding: FDA in the 21 (st) century. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008; 82: 605–609.
18. Widnes S.K.F., Schjott J. Advice on drug safety in pregnancy: Are there differences between commonly used sources of information? *Drug Saf*. 2008; 31: 799–806.
19. Lo W.Y., Friedman J.M. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002; 100: 465–473.
20. Adam M.P., Polifka J.E., Friedman J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011; 157: 175–182.
21. Herring C., McManus A., Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract*. 2010; 18: 226–229.
22. Schwarz E.B., Maselli J., Norton M., Gonzales R. Prescription of teratogenic medications in United States ambulatory practices. *Am J Med*. 2005; 118: 1240–1249.
23. Malm H., Martikainen J., Klaukka T., Neuvonen P.J. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. *Drug Saf*. 2004; 27: 899–908.
24. Koren G., Nickel C. Perpetuating fears: bias against the null hypothesis in fetal safety of drugs as expressed in scientific citations. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011; 18: e28–e32.
25. Pole M., Einarson A., Pairedeau N. et al. Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: a survey of pregnant Canadian women and their health professionals. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40: 573–577.
26. Bjerrum L., Foged A. Patient information leaflets: helpful guidance or a source of confusion? SPCs and product monographs for the same drug. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003; 12: 55–59.
27. Fusier I., Tollier C., Husson M.C. Infovigilance: reporting errors in official drug information sources. *Pharm World Sci*. 2005; 27: 166–169.
28. Morgan M.A., Cragan J.D., Goldenberg R.L. et al. Obstetrician-gynaecologist knowledge of and access to information about the risks of medication use during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23: 1143–1150.

29. Van der Pal-de Bruin K.M., le Cessie S., Elsinga J. et al. Pre-conception counselling in primary care: prevalence of risk factors among couples contemplating pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008; 22: 280–287.
30. Han J.Y., Nava-Ocampo A.A., Koren G. Unintended pregnancies and exposure to potential human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73: 245–248.
31. Andrade S.E., Gurwitz J.H., Davis R.L. et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 398–407.
32. Lee E., Maneno M.K., Smith L. et al. National patterns of medication use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15: 537–545.
33. Sanz E., Gomez-Lopez T., Martinez-Quintas M.J. Perception of teratogenic risk of common medicines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 95: 127–131.
34. Schwarz E.B., Postlethwaite D.A., Hung Y.-Y., Armstrong M.A. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 370–376.
35. Elsinga J., de Jong-Potjer L.C., van der Pal-de Bruin K.M. et al. The effect of preconception counselling on lifestyle and other behaviour before and during pregnancy. *Womens Health Issues.* 2008; 18 (6 Suppl.): S117–125.
36. Winterbottom J.B., Smyth R.M., Jacoby A., Baker G.A. Preconception counselling for women with epilepsy to reduce adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 3: CD006645.
37. Griffiths F., Lowe P., Boardman F. et al. Becoming pregnant: exploring the perspectives of women living with diabetes. *Br J Gen Pract.* 2008; 58: 184–190.
38. Schwarz E.B., Santucci A., Borrero S. et al. Perspectives of primary care clinicians on teratogenic risk counseling. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85: 858–863.
39. Santucci A.K., Gold M.A., Akers A.Y. et al. Women's perspectives on counseling about medication-induced birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88: 64–69.
40. Nordeng H., Koren G., Einarson A. Pregnant women's beliefs about medications — A study among 866 Norwegian women. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 1478–1484.
41. Damase-Michel C., Pichereau J., Pathak A. et al. Perception of teratogenic and foetotoxic risk by health professionals: a survey in Midi-Pyrenees area. *Pharmacy Practice.* 2008; 6: 15–19.
42. Nordeng H., Ystrom E., Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 207–214.
43. Gendron M.P., Martin B., Oraichi D., Berard A. Health care providers' requests to Teratogen Information Services on medication use during pregnancy and lactation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65: 523–531.
44. Koren G. The way women perceive teratogenic risk. *Can J Clin Pharmacol.* 2007; 14: e10–e16.
45. Bonari L., Koren G., Einarson T.R. et al. Use of antidepressants by pregnant women: evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making. *Arch Womens Ment Health.* 2005; 8: 214–220.
46. Cohen-Kerem R., Nulman I., Abramow-Newerly M. et al. Diagnostic radiation in pregnancy: perception versus true risks. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006; 28: 43–48.
47. Jasper J.D., Goel R., Einarson A. et al. Effects of framing on teratogenic risk perception in pregnant women. *Lancet.* 2001; 358: 1237–1238.
48. Erdeljic V., Francetic I., Makar-Ausperger K. et al. Clinical pharmacology consultation: a better answer to safety issues of drug therapy during pregnancy? *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 1037–1046.
49. Schirm E., Pedersen L., Tobi H. et al. Drug use among fathers around time of conception: two register based surveys from Denmark and The Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; 13: 609–613.
50. Engeland A., Bramness J.G., Daltveit A.K. et al. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004–2006. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65: 653–660.
51. Trasler J.M., Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. *Teratology.* 1999; 60: 161–172.
52. Rajapakse R.O., Korelitz B.I., Zlatanic J. et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 684–688.
53. Martinez-Frias M.L. Postmarketing analysis of medicines. Methodology and value of the Spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Saf.* 2007; 30: 307–316.
54. Yoon P., Rasmussen S.A., Lynberg M. et al. The National Birth Defects Prevention Study. *Public Health Rep.* 2001; 116 (Suppl. 1): 32–40.
55. Chambers C.D., Braddock S.R., Briggs G.G. et al. Postmarketing surveillance for human teratogenicity: a model approach. *Teratology.* 2001; 64: 252–261.
56. US Food and Drug Administration. Guidance for industry establishing pregnancy exposure registries. *Rockville (MD): US Department of Health and Human Services.* 2002.
57. Charlton R.A., Cunnington M.C., de Vries C.S., Weil J.G. Data resources for investigating drug exposure during pregnancy and associated outcomes: the general practice research database (GPRD) as an alternative to pregnancy registries. *Drug Saf.* 2008; 31: 39–51.
58. Reefhuis J., Zandwijken G.R.J., deWalle H.E.K., Cornel M.C. Birth defect and risk factor surveillance in the Northern and Southwestern Netherlands. *Community Genet.* 1999; 2: 97–108.
59. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Siffel C., Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, 1980–1996. *Teratology.* 2001; 63: 176–185.
60. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* Ed. 2005; 90: F355–358.
61. Botto L.D., Robert-Gnansia E., Siffel C. et al. Fostering International Collaboration in Birth Defects Research and Prevention: A Perspective From the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Public Health.* 2006; 96: 774–780.
62. Meijer W.M., Cornel M.C., Dolk H. et al. The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15: 675–682.
63. Ehrenstein V., Sorensen H.T., Bakkeiteig L.S., Pedersen L. Medical databases in studies of drug teratogenicity: methodological issues. *Clin Epidemiol.* 2010; 2: 37–43.
64. Wurst K.E., Ephross S.A., Loehr J. et al. The utility of the general practice research database to examine selected congenital heart defects: a validation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 867–877.
65. Островская А.В., Шефер К., Штакельберг Л. Европейская тератологическая информационная служба: опыт работы, проблемы и перспективы. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (5): 32–36.
66. Felix R.J., Jones K.L., Johnson K.A. et al. Postmarketing surveillance for drug safety in pregnancy: The Organization of Teratology Information Services Project. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004; 70: 944–947.
67. Einarson A., Lockett D. Do we have a knowledge transfer and translation plan at Teratogen Information Services? *Reprod Toxicol.* 2006; 22: 542–545.
68. Viguera A.C.C.L., Bouffard S., Whitfield T.H., Baldessarini R.J. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after pre-pregnancy psychiatric consultation. *Am J Psych.* 2002; 159: 2102–2104.
69. Robertson J., Polifka J.E., Avner M. et al. A survey of pregnant women using isotretinoin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73: 881–887.
70. Garcia-Bournissen F., Tsur L., Goldstein L.H. et al. Fetal exposure to isotretinoin — an international problem. *Reprod Toxicol.* 2008; 25: 124–128.