

Н.К. Дюсембаева, Ш.С. Калиева, Е.А. Юхневич, Ж.В. Мясникова

*Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан*

*\*Автор для корреспонденции: N.Dyusembaeva@qmu.kz*

## **Клинические испытания лекарственных средств у беременных Обзор**

В статье представлен обзор по необходимости и этических вопросах, связанных с клиническими испытаниями лекарственных средств у беременных. Обращение к данному исследованию продиктовано тем, что, несмотря на постоянный рост доли женщин, употребляющих лекарства во время беременности, беременные по-прежнему исключены из испытаний лекарств, и существует большой научный пробел, требующий значительного увеличения исследований лекарств во время беременности. Тем не менее существуют серьезные проблемы в проведении этих испытаний лекарств при беременности.

*Ключевые слова:* беременные, лекарственные средства, клинические испытания.

### *Введение*

С точки зрения фармакотерапии (следовательно, и в отношении клинических исследований лекарственных средств) беременность представляет собой специфическую фазу жизни, которая отличается от всех других фаз жизни по медицинским, этическим и правовым основам. На сегодняшний день широкое использование лекарственных средств (ЛС) при лечении беременных — объективная реальность, определяемая наблюдающимся снижением уровня здоровья женщин детородного возраста и увеличением среднего возраста первородящих [1].

Изучение терапевтических средств у беременных женщин на протяжении десятилетий практически не проводилось. Хотя половые различия в распределении лекарств были признаны в течение почти столетия, и известно, что беременность в значительной степени усугубляет эти различия, остается мало данных, которые могли бы помочь практикующим врачам определить правильную дозировку лекарств и консультировать пациентов относительно безопасности и эффективности лекарств во время беременности. Предыдущие случаи, такие как тяжелые пороки развития плода с использованием талидомида в 1950–1960-х гг. и индуцированная диэтилstilбестролом вагинальная аденокарцинома у женщины, подвергавшихся внутриутробному облучению в 1970-х гг., привели к тому, что в 1977 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) исключило женщин детородного возраста из участия в первой и ранней второй фазах испытаний, когда оцениваются начальная фармакология, эффективность, и безопасность терапевтического агента. Фармацевтические компании и исследовательское сообщество распространили это исключение на этапы 3 и 4. Впоследствии, в середине 1990-х гг., мандатом Конгресса было учреждено Управление по санитарному надзору за положением женщин FDA для защиты участия женщин в клинических испытаниях. Впоследствии женщины с детородным потенциалом снова были включены в исследования лекарственных препаратов вместе с адекватными мерами предосторожности (например, тестирование на беременность и адекватная контрацепция) [2].

Любое вмешательство в сферу здоровья человека должно быть подкреплено правовой основой, которая в значительной степени обеспечивает защиту прав и свобод человека и гражданина, чем являются международные и общегосударственные документы. Так, согласно ст. 7 Международного пакта о гражданских и политических правах (1966) [3–6], нормы которой нашли свое отображение в Конституции России (1993), в ч. 2 ст. 21 указано: «Никто не может быть без добровольного согласия подвергнут медицинским, научным или иным опытам» [3].

Нюрнбергский кодекс стал первым международным документом, описывающим принципы проведения медицинских опытов на людях, вводящим этические нормы для ученых, занимающихся медицинскими экспериментами [4]. Принципы, сформулированные в Нюрнбергском кодексе, стали основой для многих международных и национальных законодательных актов в области проведения медицинских исследований на человеке.

Согласно Преамбуле Хельсинской Декларации Всемирной медицинской организации от 1964 г. [5], медицинские исследования основываются на этических стандартах, которыми провозглашаются уважение ко всем людям и защита их здоровья и прав. В последний раз Хельсинкская Декларация пересматривалась в 2013 г. Новая редакция существенно отличается от предыдущей: расширена сфера применения Декларации, которая теперь охватывает исследования на биоматериалах человеческого происхождения (ст. 1), усилена защита уязвимых категорий граждан (ст. 8), существенно расширен объем информации, которую исследователь должен предоставить в этический комитет (ст. 13) и пр.

Отсутствие данных о беременности при применении большинства терапевтических средств является результатом множества факторов. Традиционно беременным женщинам и женщинам детородного возраста запрещалось участвовать в испытаниях I-й фазы, и только в начале 1990-х гг. FDA начала запрашивать анализ данных по безопасности и эффективности для всех новых применений лекарств с учетом гендерных факторов, а также Национальный институт здравоохранения начал запрашивать включение женщин в исследования на людях [6]. Кроме того, фармацевтические компании не проявляют интереса к включению беременных женщин в свои исследования по разработке лекарственных препаратов из-за ряда медико-правовых рисков и этических соображений, а также из-за отсутствия энтузиазма, поскольку беременные женщины составляют небольшой процент пациентов населения, на которое ориентированы эти компании. Эти и другие факторы привели к тому, что беременные женщины были исключены из научных исследований, в целом, и фармакологических исследований, в частности.

### *Обзор*

В обзоре всех протоколов, представленных в Единую институциональную комиссию по рассмотрению (IRB), Шонфельд и другие обнаружили, что беременные женщины были исключены из более чем 75 % всех протоколов исследования и из более чем 90 % всех протоколов, связанных с исследованиями наркотиков. Для большинства этих протоколов женщины должны были либо сдать отрицательный тест на беременность, либо использовать противозачаточные средства, прежде чем принимать участие в научных исследованиях [7]. Аналогичным образом, в обзоре всех интервенционных исследований IV-й фазы, включающих лекарственные средства, которые, как считалось, не являются тератогенными, охватывают женщин с детородным потенциалом в США, и опубликованные на сайте [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) в период с октября 2011 г. по январь 2012 г., Shields et al. обнаружили, что более 95 % этих исследований исключают беременных женщин [8].

Особенностью, затрудняющей оценку влияния ЛС на беременность и плод, является отсутствие достаточной доказательной базы по эффективности и безопасности фармакотерапии в различные периоды гестации, поскольку беременные вынуждены оставаться аутсайдерами крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований (КИ), за исключением тех случаев, когда ЛС предназначено для их лечения.

Беременные женщины в настоящее время подвергаются воздействию в среднем 2,6 лекарств, отпускаемых по рецепту и без рецепта, во время беременности [9]. 90 % беременных женщин подвергаются воздействию как минимум 1 препарата, а 80 % сообщают о воздействии в течение первого триместра, периода органогенеза [10]. Многие из этих женщин нуждаются в лекарствах для лечения заболеваний, имеющих до беременности. Поскольку подавляющее большинство беременных женщин подвергаются воздействию лекарств, врачи должны получать информацию о дозировке лекарств, которая обеспечивает безопасное и эффективное использование этих лекарств для наших пациентов. К сожалению, в нескольких недавних исследованиях было обнаружено, что > 98 % лекарств не имеют или не имеют достаточных данных о безопасности и/или фармакокинетики для определения дозировки во время беременности и кормления грудью [11, 12].

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

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

Включение беременных в клинические исследования допустимо при соблюдении правовых и этических норм проведения исследования с участием человека (Good Clinical Practice (GCP) правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза [13]). Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными, должны находиться под особым контролем комитетов по этике. Участие беременных женщин в исследованиях должно определяться специальными регламентирующими положениями, которые в настоящее время только разрабатываются. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие, и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью. Эти исследования требуют обязательного получения информированного согласия, содержащего всю доступную информацию о возможных последствиях, возникающих вследствие проводимого лечения или медицинских процедур для здоровья женщин, а также для здоровья эмбриона, плода или будущего ребенка.

Цели исследования и условия его проведения иногда представляют большую сложность для проведения этической экспертизы ввиду наличия «конфликта интересов» между участниками исследования (беременная женщина и плод) и между участниками исследования и их ближайшими родственниками. В этом случае необходимо обратить внимание на следующие моменты:

- направлено ли исследование непосредственно на улучшение здоровья женщины;
- определена ли степень риска для плода;
- требуется ли согласие отца на проведение исследования.

Важным условием принятия Этической комиссией (ЭК) решения о проведении исследования является оценка возможного риска для здоровья плода. Правильное определение минимального риска для здоровья плода накладывает большую ответственность на всех членов ЭК. Минимальный риск означает, что потенциальный риск для плода не больше, чем при выполнении обычных процедур при нормальной или осложненной беременности, и сравним с таковым при обследовании. Если ЭК не может точно установить, что риск для плода минимален, то при определенных условиях возможно принятие решения о проведении исследования.

Если исследование соответствует стандартам минимального риска, ЭК выносит решение относительно его одобрения. Требуется согласия матери и отца на проведение данного исследования, за исключением тех случаев, когда:

- цель исследования — это помощь здоровью матери;
- личность отца не установлена или не подтверждена;
- беременность является результатом изнасилования.

Несмотря на постоянный рост доли женщин, употребляющих лекарства во время беременности, беременные женщины по-прежнему исключены из испытаний лекарств, и существует большой научный пробел, требующий значительного увеличения исследований лекарств во время беременности. Тем не менее, существуют серьезные проблемы в проведении этих испытаний лекарств при беременности. К ним относятся низкий уровень зачисления пациентов и нежелание многих беременных женщин давать согласие в здоровом состоянии, физиологические адаптации беременности, предполагаемый риск приема лекарств для беременных женщин и их плодов/младенцев, отсутствие интереса со стороны фармацевтических компаний и отсутствие сильной законодательной служба поддержки. Чтобы обойти эти препятствия, потенциальные решения могут включать разработку более эффективных стратегий отбора проб и методов фармакокинетического / фармакодинамического моделирования, делающих проведение фармакокинетических испытаний более осуществимым. Кроме того, существует настоятельная необходимость в увеличении поддержки фармакокинетических исследований при беременности через частные/государственные финансирующие организации, а также для поддержки существующих (или будущих) сетей, которым поручено проведение акушерско-фетальных фармакологических исследований. Что еще более важно, существует неотложная потребность в законодательной реформе, чтобы побудить фармацевтические компании включать беремен-

ных женщин в свои исследования. Мы надеемся, что новое правило FDA, касающееся классификации лекарств, представляет собой огромный первый шаг в поощрении исследований в этой области.

Женщины и медицинские работники должны быть вооружены доступной информацией о воздействии лекарств при их применении во время беременности. Это вопрос общественного здравоохранения по нескольким причинам:

- 1) женщины принимают в среднем 2,6 препарата во время беременности;
- 2) многие беременные женщины страдают экстрагенитальной патологией, такими заболеваниями, как астма, артериальная гипертензия, депрессия или диабет, которые требуют от них продолжения приема лекарств, которые они принимали до беременности;
- 3) могут возникать новые проблемы со здоровьем или обостряться старые во время беременности, что требует начала медикаментозного лечения;
- 4) организм женщины изменяется в течение всего срока ее беременности, что может повлиять на дозу, в которой она нуждается, конкретного препарата.

В последнее десятилетие FDA продолжает подчеркивать необходимость включения женщин (беременных и небеременных) в программы развития, выпускает руководящие указания для промышленности по созданию реестров беременности и разрабатывает руководящие принципы для проведения фармакокинетических и фармакодинамических исследований в беременные женщины. Однако до сих пор нет действующего законодательства, которое стимулировало бы или обязывало проводить исследования лекарств у беременных и кормящих женщин [14].

Центры по контролю и профилактике заболеваний разработали инициативу «Лечение для двоих: более безопасное использование лекарств при беременности». Эта инициатива направлена на предотвращение врожденных дефектов и улучшение здоровья матерей путем определения наилучших терапевтических стратегий для лечения распространенных состояний во время беременности и в детородном возрасте [15]. Группа экспертов, созданная для разработки этой рукописи, решительно поддерживает разработку стратегий для получения более полных данных о препаратах, обычно используемых при беременности.

Как же решается вопрос о включении в клинические исследования беременных женщин в Международном научном сообществе? В октябре 2010 г. Национальный институт исследования женского здоровья (National Institute of Health Office of Research on Women's Health, США) представил отчет по этическим, регуляторным и научным вопросам включения беременных женщин в клинические исследования [16]. Этот отчет — «Движение в будущее с новыми измерениями и стратегиями: перспективы исследования женского здоровья до 2020 года» — явился результатом многолетней работы большого количества ученых, клиницистов, экспертов в области доклинических и клинических исследований, адвокатов [17]. Был сделан важный вывод о том, что исследования необходимы, преследуют терапевтические цели для беременных женщин и могут «пролить свет» на здоровье беременных женщин и их детей в будущем.

Принципы включения беременных в биомедицинские исследования сформулированы *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* (Совет международных организаций медицинских наук) [18]. Беременные имеют право участвовать в биомедицинских исследованиях:

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

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

На сегодняшний день существует мнение экспертов [19–21] о том, что включение беременных в клинические исследования должно проводиться в следующих случаях:

- специфические ЛС предназначены для применения у беременных или кормящих матерей (например, различные токолитические ЛС при преждевременных родах);
- КИ ЛС, которые необходимы для здоровья беременных женщин и/или плода/новорожденного (например, беременные с ВИЧ инфекцией или другими угрожающими жизни состояниями);
- КИ ЛС, которые могут улучшить здоровье беременной и/или перинатальные исходы по сравнению с существующей терапией;
- ЛС, для которых установлен риск для женщины и/или плода на основании данных у небеременных и в экспериментальных исследованиях;

- новые ЛС или ЛС по новым показаниям, применение которых, как ожидается, должно быть эффективно у беременных;
- КИ при участии беременных должны быть исследованиями потенциальной пользы для здоровья женщины или плода. Любая польза для плода должна рассматриваться против возможных рисков для беременной женщины;
- ЛС, когда ожидаемый риск для плода не превышает риск стандартной терапии при неосложненной беременности, или если беременность протекает с осложнениями, целью этих исследований является развитие биомедицинских знаний, которые нельзя получить никаким другим путем.

Ввиду пробелов в научных знаниях, касающихся фармакокинетики лекарственных средств и краткосрочной и долгосрочной безопасности при беременности, лежит необходимость изучения фармакокинетических свойств многих лекарственных средств, используемых в настоящее время для различных акушерских показаний (например, сульфата магния), а также с потенциальным воздействием на целевые молекулярные пути, вовлеченные в патофизиологию различных акушерских осложнений (например, статинов) [22], или новые лекарственные средства для лечения распространенных заболеваний беременных женщин (например, новые лекарства против гепатита С, новые пероральные антикоагулянты, антиэпилептические лекарства и т.д.) [23]. Это приведет к более эффективному лечению беременных женщин при одновременном снижении риска нежелательных явлений [24].

В руководстве *European Medicines Agency* (EMA) констатируется, что контролируемые рандомизированные клинические исследования (РКИ) лекарственных средств необходимо проводить, когда ожидаемая польза от применения препаратов одинакова как для матери, так и для эмбриона/плода (например, бронхиальная астма, ВИЧ инфекция). Целью таких РКИ может быть также доказательство благоприятного воздействия ЛС на плод (например, применение фолиевой кислоты в преконцепционный период и в I-м триместре беременности для профилактики дефектов нервной трубки) [25].

В 2013 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC, Center for Disease Control and Prevention) создал группу экспертов для разработки системного подхода к безопасному использованию лекарств во время беременности. Эта группа экспертов предложила блок-схему, чтобы поддерживать экспертизу имеющихся фактических данных по определенным лекарственным препаратам, чтобы предоставить потребителям и врачам проверенную информацию, чтобы решить, следует ли использовать тот или иной препарат во время беременности. Эта предложенная система еще не реализована, и на этом последнем семинаре дополнительно изложены некоторые критические потребности в областях принятия клинических решений, исследований и политики [26].

Зачастую беременность является противопоказанием для включения в клинические испытания новых лекарств. Тем не менее, многие члены комиссии отметили, что неэтично исключать беременных женщин из испытаний лекарств, так как отсутствие критических данных ограничивает возможности врачей принимать обоснованные решения. Кроме того, неадекватное или ненадлежащее использование лекарств может увеличить риск для матери и плода. Эти этические и политические проблемы кратко изложены в последних публикациях [27, 28].

В систематическом обзоре Rixile Hlongwane, Wendy Phoswa (2021), посвященном рандомизированным плацебо-контролируемым испытаниям антидепрессантов, назначенным беременным женщинам, был сделан вывод о том, что такие испытания были этически оправданы. Подход, основанный на аргументах, подчеркивает этическую основу, которой должны следовать научные исследования. В обзоре была подтверждена важность проведения таких испытаний, поскольку они будут способствовать надлежащему лечению, и укрепят уверенность в способности врача назначать антидепрессанты. Заполнение пробелов в знаниях с помощью хорошо спланированных исследований может привести к новым научным знаниям для удовлетворения насущных потребностей беременных женщин и сложностей, связанных с использованием лекарств [29].

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) и другие глобальные регуляторные органы сотрудничают для устранения недостатков в клинических исследованиях, из-за которых беременным и кормящим грудью не хватает данных, на основании которых можно было бы принимать медицинские решения. Глобальные регуляторные органы призывают к смене парадигмы в клинических исследованиях и убеждают фармацевтические компании включать беременных и кормящих грудью в свои исследования, чтобы «устранить недостатки в исследованиях».

В своем заявлении заинтересованные лица FDA утверждают, что слишком часто беременным и кормящим грудью, а также их поставщикам медицинских услуг приходится принимать важные клинические решения на основе практически нулевых данных о безопасности или эффективности лекарственных средств, используемых в период беременности и вскоре после родов. По их словам, это связано даже с лечением серьезных заболеваний, таких как бронхиальная астма, эпилепсия, депрессия и COVID-19.

Заинтересованные стороны FDA подчеркнули, что агентство и его глобальные регуляторные партнеры предпринимали шаги для поиска подходов к изучению медицинских продуктов в этих группах населения в течение последних лет. Однако текущая пандемия COVID-19 побуждает к дальнейшим действиям. По словам представителей FDA, беременные подвержены повышенному риску развития тяжелых заболеваний и серьезных неблагоприятных акушерских исходов из-за COVID-19. Тем не менее, несмотря на отсутствие конкретного исключения, беременные не участвовали в клинических исследованиях ремдесивира для лечения COVID-19. Кроме того, несмотря на поощрение регулирующих органов, разработчики вакцины против COVID-19 не включали беременных в предварительные исследования вакцины против COVID-19 (в том числе для вакцин Pfizer/BioNTech, Moderna или Janssen), заявили представители FDA.

Для борьбы с этим неравенством эксперты FDA, а также их международные коллеги из Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) и Агентство по регулированию лекарственных средств и продуктов для здравоохранения Великобритании (UK Medicines and Health care products Regulatory Agency — MHRA) опубликовали статью, озаглавленную «Обеспечение доступа к безопасным лекарствам при беременности и кормлении грудью» в издании «Clinical Pharmacology & Therapeutics» в феврале 2021 г. Данная статья содержит единый призыв к действию в отношении того, как медицинские исследователи должны подходить к беременным и кормящим грудью при проведении клинических исследований [30].

#### *Заключение*

Таким образом, исследования на беременных женщинах должны проводиться только в тех случаях, когда необходимые данные не могут быть получены на других категориях пациентов и когда цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален. Эти исследования требуют обязательного получения информированного согласия, содержащего всю доступную информацию о возможных последствиях, возникающих вследствие проводимого лечения или медицинских процедур для здоровья женщин, а также для здоровья эмбриона, плода или будущего ребенка. ЭК должен определить возможность участия матери в исследовании в связи с возможным риском для здоровья ее плода или ребенка. В некоторых других случаях ЭК должны быть уверены в том, что небеременные женщины будут предохраняться от беременности во время проведения исследования. Более того, соответствующие субъекты должны известить исследователя о планируемой беременности, так как это может привести к ненужному дополнительному риску. Иногда, несмотря на продление стандартной терапии, ухудшение состояния здоровья матери делает необходимым проведение экспериментального лечения. В настоящее время прекращены все исследования, которые выявляют, что польза здоровью пациентки от проводимой терапии минимальна, а возможный риск для плода высок. Однако если исследуемый препарат жизненно необходим для улучшения состояния беременной женщины, ее согласия может быть достаточно для разрешения его применения — даже если риск для плода неизвестен или превышает минимальный [31].

#### Список литературы

- 1 Сокова Е.А. Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску / Е.А. Сокова, Н.Д. Бунятян, И.А. Мазеркина, О.А. Демидова, Т.В. Александрова // Вестник Науч. центра экспертизы средств медицинского применения. — 2015. — № 4. — С. 26–31.
- 2 Sheffield J.S. Designing Drug Trials: Considerations for Pregnant Women / J.S. Sheffield, D. Siegel, M. Mirochnik, R.P. Heime, C. Nguyen, K.L. Bergman, R.M. Savic, J. Long, K.E. Dooley, M. Nesin // Clin. Infect. Dis. — 2014. — Vol. 15 (59). — P. 437–444. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu709>
- 3 Ермолаев Д.О. Клинические исследования на человеке: вопросы защиты прав и свобод человека и гражданина / Д.О. Ермолаев, В.С. Красовский, Г.С. Хазова, О.И. Петрашова // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 3. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24728>

- 4 Медицинская этика после Второй мировой войны: Нюрнбергский кодекс. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://n-europe.eu/tables/2017/07/31/meditsinskaya\\_etika\\_posle\\_vtoroi\\_mirovoi\\_voiny\\_nyurnbergskii\\_kodeks](http://n-europe.eu/tables/2017/07/31/meditsinskaya_etika_posle_vtoroi_mirovoi_voiny_nyurnbergskii_kodeks)
- 5 Хельсинкская Декларация Всемирной медицинской ассоциации. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rcrs.kz/docs//etic/16/doc>
- 6 Национальные институты здоровья. Закон о возрождении национальных институтов здравоохранения 1993 года. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://orwh.od.nih.gov/about/pdf/NIH-Revitalization-Act-1993.pdf>
- 7 Schonfeld T. The perils of protection vulnerability and women in clinical research / T. Schonfeld, K.K. Schmid, J.S. Brown, N.J. Amoura, B. Gordon // *Theoretical Medicine and Bioethics*. — 2013. — No. 35. — P. 9–15.
- 8 Шилдс К.Е. Исключение беременных из финансируемых отраслью клинических испытаний / К.Е. Шилдс, А.Д. Лерли // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — No. 122. — С. 1077–1081.
- 9 Mitchell A.A. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008 / A.A. Mitchell, S.M. Gilboa, M.M. Werler, K.E. Kelley, C. Louil, S. Hernández-Díaz // *Am J Obstet Gynecol*. — 2011. — Vol. 205 (51). — с. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.029>
- 10 Broussard C.S. Developing a systematic approach to safer medication use during pregnancy: summary of a centers for disease control and prevention-convened meeting / C.S. Broussard, M.T. Frey, S. Hernandez-Diaz, M.F. Greene, C.D. Chambers, L. Sahin // *Am J Obstet Gynecol*. — 2014. — Vol. 211 (208). — P. 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.040>
- 11 Adam M.P. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy / M.P. Adam, J.E. Polifka, J.M. Friedman // *Am J Med Genet*. — 2011. — Vol. 157 (3). — P. 175–182.
- 12 McCormack S.A. Obstetric pharmacokinetic dosing studies are urgently needed / S.A. McCormack, M.B. Brookie // *Front. Pediatr*. — 2014. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00009>
- 13 Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза Good Clinical Practice (GCP). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://gcp.nidatraining.org/>
- 14 U.S. Food & Drug Administration (FDA). Pregnancy. — 2022. Retrieved from <https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/pregnancy>
- 15 Broussard C.S. Developing a systematic approach to safer medication use during pregnancy: summary of a Center for Disease Control and Prevention-convened meeting / C.S. Broussard, M.T. Frey, S. Hernandez-Diaz // *Am J Obstet Gynecol*. — 2014. — Vol. 211, No. 14. — P. 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.040>
- 16 Wood S.F. Implications of a New National Institutes of Health Agenda for Women's Health Research, 2010–2020 / S.F. Wood, M.C. Bleha, R. Mauery // *Women's Health Issues*. — 2011. — Vol. 21(2). — P. 99–103.
- 17 Blehar M.C. Enrolling pregnant women: issues in clinical research / M.C. Blehar, C. Spong, C. Grady, S.F. Goldkind, L. Sahin, J.A. Clayton // *Women's health issues: official publication of the Jacobs Institute of Women's Health*. — 2013. — Vol. 23 (1). — P. 39–45.
- 18 The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Guideline 17.
- 19 Lyerly A.D. The Second Wave: toward responsible inclusion of pregnant women in research / A.D. Lyerly, M.O. Little, R. Faden // *International Journal of Feminist Approaches to Bioethics*. — 2008. — Vol. 1 (2). — P. 6–22.
- 20 Goldkind S.F. Enrolling pregnant women in research-lessons from the H1N1 influenza pandemic / S.F. Goldkind, L. Sahin, B. Gallauresi // *New England Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 326 (24). — P. 2241.
- 21 Levine R.J. IRB perspective on inclusion of pregnant women in clinical research / R.J. Levine // *Issues in Clinical Research: Enrolling Pregnant. A workshop report*. — 2011.
- 22 Клири К.Л. Проблемы изучения лекарственных препаратов при беременности не по назначению показаниям: Правастатин для профилактики преэклампсии / К.Л. Клири, К. Рони, М. Костантин // *Семинары Перинатол*. — 2014. — № 38. — С. 523.
- 23 Chung R.T. Curing chronic hepatitis C — the arc of a medical triumph / R.T. Chung, T.F. Baumert // *N Engl J Med*. — 2014. — Vol. 370. — P. 1576–1578. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1400986>
- 24 Аяд М. Эпидемиология использования лекарственных средств при беременности / М. Аяд, М. Костантин // [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4628584>
- 25 Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation. EMEA/CHMP/313666/2005, London, 2005. — 120 p.
- 26 Riley L.E. Improving Safe and Effective Use of Drugs in Pregnancy and Lactation: Workshop Summary / L.E. Riley, A.G. Cahill, R. Beigi, R. Savich, G. Saade // *Am. J Perinatol*. — 2017. — Vol. 34 (8). — P. 826–832. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598070>
- 27 Zimmerman K. Using the pediatric experience / K. Zimmerman, D. Gonzalez, G.K. Swamy, M. Cohen-Wolkowicz // *Semin Perinatol*. — 2015. — Vol. 39 (7). — P. 532–536. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.007>
- 28 White A. Accelerating the paradigm shift toward inclusion of pregnant women in drug research: Ethical and regulatory considerations / A. White // *Semin Perinatol*. — 2015. — Vol. 39 (07). — P. 537–540. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.008>
- 29 Hlongwane R. Effect of Antidepressants in Pregnancy Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis Protocol / R. Hlongwane, W. Phoswa. — 2021. Retrieved from [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021232111](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021232111)

30 Включение беременных и кормящих грудью в клинические исследования: регуляторные органы призывают к смене парадигмы. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.clininvest.ru/jour/announcement/view/7744>

31 Ботина А.В. Этические аспекты проведения медицинских исследований на женщинах репродуктивного возраста / А.В. Ботина, Т.Г. Медведева, Н.Г. Незнанов // *Качественная клиническая практика*. — 2002. — № 3. — С. 6–13.

Н.К. Дюсембаева, Ш.С. Калиева, Е.А. Юхневич, Ж.В. Мясникова

## Жүкті әйелдерде дәрілік заттарды клиникалық сынау Шолу

Мақалада жүкті әйелдерде дәрілік заттарды клиникалық сынауға байланысты қажеттілігіне және этикалық мәселелеріне шолу берілген. Шолуда жүктілік кезінде дәрі-дәрмек қолданатын әйелдер үлесінің тұрақты өсуіне қарамастан, жүкті әйелдер бұрынғысынша дәрі-дәрмектерді сынаудан шығарылғандықтан және жүктілік кезіндегі дәрі-дәрмектерді зерттеуді едәуір ұлғайтуды талап етуде үлкен ғылыми олқылықтың болғандығы туралы айтылған. Дегенмен, дәрі-дәрмектерді жүктілік кезінде сынауда өзекті мәселелер бар.

*Кілт сөздер:* жүкті әйелдер, дәрілік заттар, клиникалық сынақтар.

N.K. Diusembaeva, Sh.S. Kalieva, E.A. Yukhnevich, Zh.V. Miasnikova

## Clinical trials of medicinal products in pregnant women (overview)

The article provides an overview of the necessity and ethical issues associated with clinical trials of medicines in pregnant women. Despite a constant increase in the proportion of women who use drugs during pregnancy, pregnant women are still excluded from drug trials, and there is a large scientific gap requiring a significant increase in drug research during pregnancy. However, there are serious challenges in conducting these drug trials in pregnancy.

*Keywords:* pregnant women, medicinal products, clinical trials.

### References

- 1 Sokova, E.A., Buniatian, N.D., Mazerkina, I.A., Demidova, O.A., & Aleksandrova, T.V. (2015). Klinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv u beremennykh: otnoshenie ozhidaemoi polzy k vozmozhnomu risku [Clinical studies of medicinal products in pregnant women: ratio of expected benefit to possible risk]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniia — Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products*, 4; 26–31 [in Russian].
- 2 Sheffield, J.S., Siegel, D., Mirochnik, M., Heime, R.P., Nguyen, C., Bergman, K. L., Savic, R.M., Long, J., Dooley, K.E., & Nesin, M. (2014). Designing Drug Trials: Considerations for Pregnant Women. *Clin. Infect. Dis.*, 15 (59); 437–444. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu709>
- 3 Ermolaev, D.O., Krasovskii, V.S., Khazova, G.S., & Petrashova, O.I. (2016). Klinicheskie issledovaniia na cheloveke: voprosy zashchity prav i svobod cheloveka i grazhdanina [Clinical studies on man: issues of protection of human and civil rights and freedoms]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia — Modern problems of science and education*, 3. Retrieved from <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24728> [in Russian].
- 4 *Meditsinskaiia etika posle Vtoroi mirovoi voiny: Niurnbergskii kodeks [Post-World War II medical ethics: Nuremberg Code]*. Retrieved from [http://n-europe.eu/tables/2017/07/31/meditsinskaya\\_etika\\_posle\\_vtoroi\\_mirovoi\\_voiny\\_nyurnbergskii\\_kodeks](http://n-europe.eu/tables/2017/07/31/meditsinskaya_etika_posle_vtoroi_mirovoi_voiny_nyurnbergskii_kodeks) [in Russian].
- 5 *Khelsinskaiia deklaratsiia Vsemirnoi meditsinskoi assotsiatsii [Helsinki Declaration of the World Medical Association]*. Retrieved from <https://www.rcrs.kz/docs/etic/16/doc> [in Russian].
- 6 *Natsionalnye instituty zdorovia. Zakon o vozrozhdenii natsionalnykh institutov zdravookhraneniia 1993 goda [National Institutes of Health. National Institutes of Health Revival Act 1993]*. Retrieved from <http://orwh.od.nih.gov/about/pdf/NIH-Revitalization-Act-1993.pdf>. [in Russian].
- 7 Schonfeld, T., Schmid, K.K., Brown, J.S., Amoura, N.J., & Gordon, B. (2013). The perils of protection vulnerability and women in clinical research. *Theoretical Medicine and Bioethics*, 35; 9–15.
- 8 Shields, K.E., & Lerli, A.D. (2013). Iskluchenie beremennykh iz sponsiruemykh otrasliu klinicheskikh ispytaniia [Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials]. *Akusherstvo i ginekologiia — Obstetrics and Gynecology*, 122; 1077–1081 [in Russian].

- 9 Mitchell, A.A., Gilboa, S.M., Werler, M.M., Kelley, K.E., Louil, C., & Hernández-Díaz, S. (2011). Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol.*, 205 (51); e. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.029>
- 10 Broussard C.S., Frey, M.T., Hernandez-Diaz, S., Greene, M.F., Chambers, C.D., & Sahin, L. (2014). Developing a systematic approach to safer medication use during pregnancy: summary of a centers for disease control and prevention-convended meeting. *Am J Obstet Gynecol.*, 211 (208); 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.040>
- 11 Adam, M.P., Polifka, J.E., & Friedman, J.M. (2011). Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet.*, 157 (3); P. 175–182.
- 12 McCormack, S.A., & Brookie, M.B. (2014). Obstetric pharmacokinetic dosing studies are urgently needed. *Front. Pediatr.*, 2014. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00009>
- 13 *Pravila nadležashchei klinicheskoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza «Good Clinical Practice (GCP)» [Good Clinical Practice (GCP) of the Eurasian Economic Union]*. Retrieved from <https://gcp.nidatraining.org/> [in Russian].
- 14 U.S. Food & Drug Administration (FDA) (2022). Pregnancy. <https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/pregnancy>.
- 15 Broussard, C.S., Frey, M.T., & Hernandez-Diaz, S. (2014). Developing a systematic approach to safer medication use during pregnancy: summary of a Center for Disease Control and Prevention-convended meeting. *Am J ObstetGynecol.*, 211 (14); 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.040>
- 16 Wood, S.F., Blehar, M.C., & Mauery, R. (2011). Policy Implications of a New National Institutes of Health Agenda for Women's Health Research, 2010–2020. *Women's Health Issues, Vol. 21(2)*; 99–103.
- 17 Blehar, M.C., Spong, C., Grady, C., Goldkind, S.F., Sahin, L., & Clayton, J.A. (2013). Enrolling pregnant women: issues in clinical research. *Women's health issues: official publication of the Jacobs Institute of Women's Health*, 23 (1); 39–45.
- 18 *The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO)*, Guideline 17.
- 19 Lyerly, A.D., Little, M.O., & Faden, R. (2008). The Second Wave: toward responsible inclusion of pregnant women in research. *International Journal of Feminist Approaches to Bioethics*, 1 (2); 6–22.
- 20 Goldkind, S.F., Sahin, L., & Gallaresi, B. (2010). Enrolling pregnant women in research -lessons from the H1N1 influenza pandemic. *New England Journal of Medicine*, 326 (24); 2241.
- 21 Levine, R.J. (2011). *IRB perspective on inclusion of pregnant women in clinical research. Issues in Clinical Research: Enrolling Pregnant. A workshop report.*
- 22 Kliri, K.L., Roni, K., & Kostantin, M. (2014). Problemy izucheniia lekarstvennykh preparatov pri beremennosti ne po naznacheniui pokazaniim: Pravastatin dlia profilaktiki preeklampsii [Problems of studying medicinal products in pregnancy for off-label indications: Pravastatin for the prevention of preeclampsia]. *Seminary Perinatol — Perinatol Seminars*, 38; 523 [in Russian].
- 23 Chung, R.T., & Baumert, T.F. (2014). Curing chronic hepatitis C — the arc of a medical triumph. *N Engl J Med.*, 370; 1576–1578. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1400986>
- 24 Aiad, M., & Kostanitin, M. *Epidemiologiia ispolzovaniia lekarstvennykh sredstv pri beremennosti [Epidemiology of drug use in pregnancy]*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4628584> [in Russian].
- 25 (2005). *Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation. EMEA/CHMP/313666/2005*, London.
- 26 Riley, L.E., Cahill, A.G., Beigi, R., Savich, R., & Saade, G. (2017). Improving Safe and Effective Use of Drugs in Pregnancy and Lactation: Workshop Summary. *Am. J Perinatol.*, 34 (8); P. 826–832. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598070>
- 27 Zimmerman, K., Gonzalez, D., Swamy, G.K., & Cohen-Wolkowicz, M. (2015). Using the pediatric experience. *Semin Perinatol.*, 39 (7); 532–536. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.007>
- 28 White, A. (2015). Accelerating the paradigm shift toward inclusion of pregnant women in drug research: Ethical and regulatory considerations. *Semin Perinatol.*, Vol. 39 (07); 537–540. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.008>
- 29 Hlongwane, R., & Phoswa, W. (2021). *Effect of Antidepressants in Pregnancy Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis Protocol*. [https://www.crd.york.ac.uk/prospetro/display\\_record.php?ID=CRD42021232111](https://www.crd.york.ac.uk/prospetro/display_record.php?ID=CRD42021232111).
- 30 *Vkliuchenie beremennykh i kormiashchikh grudi v klinicheskie issledovaniia: reguliatorynye organy prizyvaiut k smene paradigmy [Inclusion of pregnant and breastfeeding women in clinical studies: Regulators call for paradigm shift]*. Retrieved from <https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/7744> [in Russian].
- 31 Botina, A.V., Medvedeva, T.G., & Neznanov, N.G. (2002). Eticheskie aspekty provedeniia meditsinskikh issledovaniia na zhenshchinakh reproduktivnogo vozrasta [Ethical aspects of conducting medical research on women of reproductive age]. *Kachestvennaia klinicheskaiia praktika — Good Clinical Practice*, 3; 6–13 [in Russian].