

БЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ И ИХ ПЛОДЫ — ОРФАННЫЕ ГРУППЫ НАСЕЛЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Е. А. Ушкалова¹, С. К. Зырянов^{1,2}, О. И. Бутранова¹ ✉

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН), Москва, Россия

² Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Беременные женщины представляют собой совершенно особую категорию пациентов. Соотношение рисков и пользы применения различных лекарственных препаратов представляет в данном случае значимую медицинскую, социальную и этическую проблему. Увеличение возраста наступления первой беременности связано со все более широким распространением хронической патологии. Ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипо- либо гиперфункция щитовидной железы, а также многие другие состояния способствуют активному применению препаратов различных фармакологических групп на протяжении всего периода беременности, включая ранние сроки. Существующая практика фармакотерапии беременных основывается преимущественно на применении препаратов с неопределенным тератогенным риском. Невключение беременных в клинические исследования является этической проблемой столь же значимой, как и их потенциальное включение. Ранее, в течение длительного времени, к уязвимым категориям относили в целом всех женщин репродуктивного возраста, чье включение в клинические исследования стало возможным лишь в середине 1990-х. Беременные женщины рассматривались в качестве уязвимых вплоть до 2019 г. Орфанный, с точки зрения включения в клинические исследования, статус беременных ограничивает их право на получение высокоэффективной и безопасной медицинской помощи, что делает актуальным пересмотр существующих этических принципов в отношении данной категории пациентов и детального анализа существующих барьеров для осуществления определенных видов исследований лекарственных препаратов.

Ключевые слова: беременные, клинические исследования, уязвимые категории пациентов, эффективность и безопасность фармакотерапии

Вклад авторов: Е. А. Ушкалова — анализ литературы, сбор, анализ, написание текста публикации; С. К. Зырянов — планирование исследования, анализ литературы; О. И. Бутранова — анализ, интерпретация данных.

✉ **Автор для корреспонденции:** Ольга Игоревна Бутранова
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия; butranova-oi@rudn.ru

Статья поступила: 30.01.2023 **Статья принята к печати:** 28.03.2023 **Опубликована онлайн:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.011

PREGNANT WOMEN AND THEIR FETUSES — ORPHAN POPULATIONS IN RESPECT TO THE SAFETY AND EFFICACY OF MEDICINES

Ushkalova EA¹, Zyryanov SK^{1,2}, Butranova OI¹ ✉

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Municipal Clinical Hospital No. 24 of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

Pregnant women are a very special category of patients. The risk-benefit ratio of using various drugs in this case presents a significant medical, social and ethical problem. The increase in the age of onset of the first pregnancy is associated with the increasing prevalence of chronic pathology. Obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, hypo- or hyperfunction of the thyroid gland, as well as many other conditions contribute to the active use of drugs of various pharmacological groups throughout the entire period of pregnancy, including early periods. The current practice of pharmacotherapy in pregnant women is based mainly on the use of drugs with an uncertain teratogenic risk. Not including pregnant women in clinical trials is an ethical issue as significant as their potential inclusion. Previously, for a long time, vulnerable categories included generally all women of reproductive age, whose inclusion in clinical trials became possible only in the mid-1990s. Pregnant women were considered vulnerable until 2019. The orphan status of pregnant women in terms of inclusion in clinical trials limits their right to receive highly effective and safe medical care, which makes it relevant to review the existing ethical principles in relation to this category of patients and a to perform a detailed analysis of existing barriers for certain types of drug trials.

Keywords: pregnant women, clinical trials, vulnerable categories of patients, efficacy and safety of pharmacotherapy

Author contribution: Ushkalova E. A. — literature analysis, collection, analysis and writing the publication text; Zyryanov S. K. — trial planning, literature analysis; Butranova O. I. — data analysis and interpretation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga I. Butranova
ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198, Russia; butranova-oi@rudn.ru

Received: 30.01.2023 **Accepted:** 28.03.2023 **Published online:** 30.06.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.011

Несмотря на все достижения современной медицины, состояние здоровья беременных женщин не улучшается, а даже ухудшается. Так, в США уровень тяжелой материнской заболеваемости и смертности за последние три десятилетия увеличился более чем в 2 раза, что, по крайней мере, частично объясняется «постарением» беременных и повышением распространенности среди них хронических заболеваний и ожирения [1]. Ожирение и возраст матери старше 35 и особенно 45 лет способствуют

широкому спектру неблагоприятных исходов беременности, включая задержку роста плода, врожденные аномалии, повышенный риск выкидышей, преждевременных родов, мертворождений, кесарева сечения, преэклампсии, гестационного сахарного диабета и других осложнений [2, 3]. Этот риск еще в большей степени повышается при наличии у беременной сопутствующих заболеваний/состояний, включая гипертензивные расстройства и гестационный сахарный диабет [4]. У женщин с полиморбидностью

уровень тяжелой материнской заболеваемости и смертности в родах в 3,8 раза выше, чем у женщин без хронических заболеваний [1]. В результате из примерно 210 млн. ежегодно регистрируемых в мире беременностей живорождением заканчивается лишь 140 миллионов [5].

У женщин с нелечеными в период гестации хроническими заболеваниями повышен риск развития осложнений в послеродовом периоде, включая кардиометаболические, почечные [4, 6] и психические [7]. В США сердечно-сосудистые заболевания обуславливают до 26% материнской смертности в течение первого года после родов [1]. Суицид в перинатальном периоде совершает каждая 25-я женщина в возрасте 20–35 лет [8], в первый год после родов он является причиной 20% материнских смертей [9]. Частота инфантицида при депрессивном послеродовом психозе достигает 4,5% [10].

Таким образом, значительной части беременных женщин с хроническими заболеваниями необходимо проведение фармакотерапии на протяжении всего периода гестации, включая период органогенеза, сопряженный с риском развития тератогенных эффектов. Кроме того, беременные женщины нуждаются в применении лекарственных средств (ЛС) для лечения острых, в том числе угрожающих жизни, заболеваний и акушерских патологий, а в ряде случаев — для профилактики или лечения заболеваний у плода. Однако сопоставить риск, связанный с нелеченым заболеванием, и риск, связанный с применением фармакотерапии, не всегда представляется возможным, что обусловлено недостаточной изученностью эффективности и безопасности ЛС в период гестации.

Несмотря на то, что фармакотерапию получают не менее 80–90% беременных женщин [11], сведения об эффективности и безопасности в период гестации недостаточны для более чем 90% ЛС, находящихся на рынке [12, 13]. Данные о фармакокинетике и эффективности ЛС у беременных в основном экстраполируются из экспериментов на животных или исследований с участием небеременных женщин и мужчин, которые продолжают преобладать среди участников клинических исследований. Информация о безопасности ЛС для плода лишь в 5,2% случаев основывается на результатах исследований с участием беременных женщин, а в остальных случаях получена в экспериментах на животных [13], хотя наличие видовой чувствительности к тератогенным эффектам ЛС было продемонстрировано еще в середине прошлого века при изучении талидомида. В этой связи почти все ЛС, поступающие на рынок, имеют «неопределенный» тератогенный риск, а время, необходимое для их отнесения к более точной категории риска, составляет в среднем 27 лет [14].

Подавляющее большинство ЛС официально не одобрены для использования в период гестации и применяются у беременных женщин off-label в дозе и режиме дозирования, рекомендованных для небеременных. В то же время значительные физиологические изменения в организме беременной приводят к изменениям всех фармакокинетических параметров ЛС. В связи с появлением нового органа — плаценты, утероплацентарного кровотока и плода особенно сильно меняется распределение, метаболизм и экскреция ЛС. Причем активность ферментов и переносчиков ЛС в организме матери, плода и плаценте может меняться разнонаправленно в разные сроки гестации, что может потребовать коррекции дозы в разные триместры [15], а активность некоторых из них подвержена генетическому

полиморфизму [16]. В процессе биотрансформации ЛС в плаценте могут образовываться новые метаболиты, которые не обнаруживаются у небеременных, в том числе обладающие тератогенным действием эпоксиды [15].

Таким образом, соотношение польза/риск большинства ЛС у беременных женщин остается неизвестным, что требует безотлагательного решения [17].

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Беременных женщин практически не включают в предрегистрационные клинические исследования ЛС и в 95% случаев — в исследования IV фазы, даже когда ЛС изучаются при состояниях, часто встречающихся в период гестации [18]. В значительной степени этому способствовали две трагедии, разразившиеся в середине прошлого века — талидомидовая 1957–1961 гг., приведшая к рождению 8000–12000 детей с фоккомелией и другими пороками развития, и диэтилстильбэстроловая 1970-х гг., сопровождавшаяся развитием вагинальной аденокарциномы у женщин, внутриутробно подвергшихся воздействию этого препарата.

В 1977 г. регуляторный орган США FDA принял решение исключать женщин детородного возраста из участия в I и II фазах клинических исследований, а фармацевтические компании и исследовательское сообщество распространили это исключение на испытания III–IV фаз [14]. Начиная с 1979 г. в рекомендациях по этике проведения клинических исследований центральное место заняла концепция уязвимости [19, 20]. Хотя определения данного понятия и лица, относимые к этой категории, в научной литературе не однозначны, отнесение к данной категории подразумевает необходимость дополнительной защиты в клинических исследованиях и ограничивает участие в них уязвимых пациентов [21].

Длительное время к уязвимым относили женщин репродуктивного возраста, которых начали включать в клинические исследования лишь в середине 1990-х гг. при условии соблюдения адекватных мер предосторожности (тестирование на беременность, адекватная контрацепция), а при случайном наступлении беременности женщина выбывала из исследования. Беременных женщин рассматривали в качестве уязвимых вплоть до 2019 г., в связи с чем они вместе со своими плодами превратились с точки зрения безопасности и эффективности ЛС в орфанную группу населения [22].

При этом концептуальный анализ применимости понятия уязвимости к беременным женщинам показал, что уязвимость этой категории пациентов проявляется только тем, что в реальной медицинской практике она все чаще подвергается возрастающему риску неблагоприятного воздействия из-за недостатка научных знаний [23].

В связи с отсутствием доказательных данных ЛС применяют у беременных женщин на протяжении всей гестации в одинаковой дозе, не отличающейся от таковой у небеременных и мужчин, что может приводить к созданию как чрезмерных концентраций ЛС в крови и развитию токсических эффектов, так и их недостаточных концентраций, ведущих к неэффективности терапии [17]. Все это подвергает риску здоровье и жизнь миллионов беременных женщин и их плодов/детей и поднимает вопрос о «справедливом включении» беременных женщин в рандомизированные клинические исследования (РКИ) [21, 24].

Исключение беременных из РКИ нарушает основополагающие принципы медицинской этики, начиная с принципа Гиппократова «Не навреди». Оно также нарушает принцип уважения автономии пациента, подразумевающий самостоятельное и осознанное принятие пациентом решения о необходимых методах диагностики и лечения, и принцип справедливости, так как приводит к игнорированию специфических медицинских потребностей этой группы пациентов и тормозит доступность новейших достижений медицины для них [25]. Американский колледж акушерства и гинекологии (American College of Obstetrics and Gynecology — ACOG) предлагает переqualificировать беременных женщин из категории «уязвимых» в категорию «сложных с научной точки зрения» пациентов, подразумевающую необходимость более частого и целенаправленного мониторинга в ходе исследования [17]. Такой подход позволяет беременным женщинам реализовать моральный выбор за себя и за свой плод [25].

БАРЬЕРЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Проведение клинических исследований с участием беременных женщин может ограничивать ряд факторов со стороны производителей ЛС, регуляторных органов и самих беременных [11]. Сдерживающими факторами для производителей ЛС являются: риск длительных судебных разбирательств в случае возникновения неблагоприятных исходов на фоне применения ЛС, даже если он не был вызван именно этим препаратом; небольшой размер рынка для конкретного ЛС в период гестации и длительность применения, во многих случаях ограниченная сроком беременности, что может не оправдывать затраты на регистрацию ЛС и связанное с ней нормативное бремя [17]. Еще одним сдерживающим фактором является off-label применение ЛС, поскольку на практике беременные женщины получают ЛС, официально не одобренные для применения в период гестации. Таким образом, фармацевтическая компания получает финансовый доход, не подвергая себя судебно-медицинскому риску.

Регуляторные органы также несут определенную ответственность за отсутствие адекватной информации

об использовании ЛС во время беременности, так как не требуют проведения исследований с участием беременных при регистрации ЛС, рассматривая их в качестве уязвимых пациентов. Кроме того, для проведения таких исследований необходимы независимые источники финансирования, позволяющие регуляторным органам не зависеть от пошлин производителей на регистрацию ЛС [26].

Беременные женщины часто не хотят участвовать в исследованиях новых ЛС в связи с опасениями по поводу потенциального риска для плода, особенно в случаях, когда не видят пользы для себя (при наличии альтернативных препаратов для лечения данной патологии). Участие беременных в фармакокинетических исследованиях ограничивает их длительность — в случае изучения ЛС, предназначенного для двукратного введения в сутки, женщине нужно проводить в исследовательском центре 12 часов, а такие исследования в идеале следует проводить каждый триместр и в послеродовом периоде, что еще более сложно для кормящих женщин. Дополнительная проблема заключается в том, что клинические испытания с участием беременных женщин требуют длительного наблюдения, чтобы адекватно оценить не только исходы для плода и новорожденного, но и потенциальное влияние на здоровье и поведение детей [11].

Несмотря на вышеперечисленные барьеры, необходимость хорошо спланированных клинических исследований ЛС в период беременности осознают практически все врачи, исследователи, профессиональные сообщества и регуляторные органы [25]. В 2018 г. FDA совместно с другими американскими организациями, занимающимися разработкой и контролем ЛС, представило проект руководства для производителей по научным и этическим соображениям, которые следует учитывать при включении беременных в клинические исследования [27]. Для стимулирования проведения клинических исследований у беременных рекомендуется использовать опыт внедрения РКИ в педиатрии, который привел к значительному прогрессу за последние 15–20 лет [11].

Таким образом, наступило время прервать орфаный статус беременных и их плодов и позволить матерям реализовать их моральное право на получение адекватной медицинской помощи, в том числе на рациональную фармакотерапию, адаптированную к потребностям именно данной категории пациентов.

Литература

- Hirshberg A, Srinivas SK. Epidemiology of maternal morbidity and mortality. *Semin Perinatol*. 2017 Oct; 41 (6): 332–337. DOI: 10.1053/j.semper.2017.07.007.
- Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021 Jan; 70: 92–100. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005.
- Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015 Aug; 16(8): 621–38. DOI: 10.1111/obr.12288.
- Barrett PM. Editorial: Adverse Pregnancy Outcomes—A Missed Opportunity to Prevent Chronic Disease? *Int J Public Health*. 2021 Jan 25;66:582810. DOI: 10.3389/ijph.2021.582810.
- Graham W, Woodd S, Byass P, Filippi V, Gon G, Virgo S, Chou D, Hounton S, Lozano R, Pattinson R, Singh S. Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. *Lancet*. 2016 Oct 29; 388 (10056): 2164–2175. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31533-1.
- Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, Michos ED, Ouyang P. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018 Feb; 41 (2): 239–246. DOI: 10.1002/clc.22887.
- Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V, Vigod S, Jones I, Munk-Olsen T, Honikman S, Milgrom J. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Apr 26; 4: 18022. DOI: 10.1038/nrdp.2018.22.
- Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment During Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Mar; 29 (3): 310–318. DOI: 10.1089/jwh.2019.7781.
- Spinelli M. Postpartum psychosis: a diagnosis for the DSMV. *Arch Womens Ment Health*. 2021 Oct; 24 (5): 817–822. DOI: 10.1007/s00737-021-01175-8.
- Brockington I. Suicide and filicide in postpartum psychosis. *Arch Womens Ment Health*. 2017 Feb; 20 (1): 63–69. DOI: 10.1007/s00737-016-0675-8.
- McKiever M, Frey H, Costantine MM. Challenges in conducting clinical research studies in pregnant women. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020 Aug; 47 (4): 287–293. DOI: 10.1007/s10928-020-09687-z.

12. 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 Aug 15; 157C (3): 175–82. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
13. 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 Dec; 211 (6): 690.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.06.013.
14. Sillis L, Foulon V, Verbakel JY, Ceulemans M. Experiences and Perspectives of Marketing Authorisation Holders towards Medication Safety Monitoring during Pregnancy: A Pan-European Qualitative Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 2; 19(7): 4248. DOI: 10.3390/ijerph19074248.
15. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44 (10): 989–1008.
16. Dorfman EH, Cheng EY, Hebert MF, Thummel KE, Burke W. Prenatal pharmacogenomics: a promising area for research. *Pharmacogenomics J.* 2016 Aug;16 (4): 303–4. DOI: 10.1038/tpj.2016.33.
17. Caritis SN, Venkataramanan R. Obstetrical, fetal, and lactation pharmacology—a crisis that can no longer be ignored. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jul;225(1):10–20. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.02.002.
18. Shields KE, Lyerly AD. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol* 2013;122:1077–81. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a9ca67.
19. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL, Savic RM, Long J, Dooley KE, Nesin M. Designing drug trials: considerations for pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 15; 59 Suppl 7(Suppl 7): S437–44. DOI: 10.1093/cid/ciu709.
20. van der Graaf R, van der Zande ISE, den Ruijter HM, Oudijk MA, van Delden JJM, Oude Rengerink K, Groenwold RHH. Fair inclusion of pregnant women in clinical trials: an integrated scientific and ethical approach. *Trials.* 2018 Jan 29; 19 (1): 78. DOI: 10.1186/s13063-017-2402-9.
21. Bracken-Roche D, Bell E, Macdonald ME, Racine E. The concept of ‘vulnerability’ in research ethics: an in-depth analysis of policies and guidelines. *Health Res Policy Syst.* 2017 Feb 7; 15(1): 8. DOI: 10.1186/s12961-016-0164-6.
22. Boldt J. The concept of vulnerability in medical ethics and philosophy. *Philos Ethics Humanit Med.* 2019 Apr 11; 14 (1): 6. DOI: 10.1186/s13010-019-0075-6.
23. Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: An unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 53–69. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140009.
24. van der Zande ISE, van der Graaf R, Oudijk MA, van Delden JJM. Vulnerability of pregnant women in clinical research. *J Med Ethics.* 2017 Oct; 43 (10): 657–663. DOI: 10.1136/medethics-2016-103955.
25. Payne P. Including Pregnant Women in Clinical Research: Practical Guidance for Institutional Review Boards. *Ethics Hum Res.* 2019 Nov; 41 (6): 35–40. DOI: 10.1002/eahr.500036.
26. Samaei M, McGregor AJ, Jenkins MR. Inclusion of women in FDA-regulated premarket clinical trials: A call for innovative and recommended action. *Contemp Clin Trials.* 2022 May; 116: 106708. DOI: 10.1016/j.cct.2022.106708.
27. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials/Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. April 2018. <https://www.fda.gov/media/112195/download>

References

1. Hirshberg A, Srinivas SK. Epidemiology of maternal morbidity and mortality. *Semin Perinatol.* 2017 Oct; 41 (6): 332–337. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.007.
2. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Jan; 70: 92–100. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005.
3. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev.* 2015 Aug; 16(8): 621–38. DOI: 10.1111/obr.12288.
4. Barrett PM. Editorial: Adverse Pregnancy Outcomes—A Missed Opportunity to Prevent Chronic Disease? *Int J Public Health.* 2021 Jan 25;66:582810. DOI: 10.3389/ijph.2021.582810.
5. Graham W, Woodd S, Byass P, Filippi V, Gon G, Virgo S, Chou D, Hounton S, Lozano R, Pattinson R, Singh S. Diversity and divergence: the dynamic burden of poor maternal health. *Lancet.* 2016 Oct 29; 388 (10056): 2164–2175. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31533-1.
6. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, Michos ED, Ouyang P. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018 Feb; 41 (2): 239–246. DOI: 10.1002/clc.22887.
7. Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V, Vigod S, Jones I, Munk-Olsen T, Honikman S, Milgrom J. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Apr 26; 4: 18022. DOI: 10.1038/nrdp.2018.22.
8. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment During Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Mar; 29 (3): 310–318. DOI: 10.1089/jwh.2019.7781.
9. Spinelli M. Postpartum psychosis: a diagnosis for the DSMV. *Arch Womens Ment Health.* 2021 Oct; 24 (5): 817–822. DOI: 10.1007/s00737-021-01175-8.
10. Brockington I. Suicide and filicide in postpartum psychosis. *Arch Womens Ment Health.* 2017 Feb; 20 (1): 63–69. DOI: 10.1007/s00737-016-0675-8.
11. McKiever M, Frey H, Costantine MM. Challenges in conducting clinical research studies in pregnant women. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2020 Aug; 47 (4): 287–293. DOI: 10.1007/s10928-020-09687-z.
12. 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 Aug 15; 157C (3): 175–82. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
13. 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 Dec; 211 (6): 690.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.06.013.
14. Sillis L, Foulon V, Verbakel JY, Ceulemans M. Experiences and Perspectives of Marketing Authorisation Holders towards Medication Safety Monitoring during Pregnancy: A Pan-European Qualitative Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 2; 19(7): 4248. DOI: 10.3390/ijerph19074248.
15. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44 (10): 989–1008.
16. Dorfman EH, Cheng EY, Hebert MF, Thummel KE, Burke W. Prenatal pharmacogenomics: a promising area for research. *Pharmacogenomics J.* 2016 Aug;16 (4): 303–4. DOI: 10.1038/tpj.2016.33.
17. Caritis SN, Venkataramanan R. Obstetrical, fetal, and lactation pharmacology—a crisis that can no longer be ignored. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jul;225(1):10–20. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.02.002.
18. Shields KE, Lyerly AD. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol* 2013;122:1077–81. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a9ca67.
19. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL, Savic RM, Long J, Dooley KE, Nesin M. Designing drug trials: considerations for pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 15; 59 Suppl 7(Suppl 7): S437–44. DOI: 10.1093/cid/ciu709.
20. van der Graaf R, van der Zande ISE, den Ruijter HM, Oudijk MA, van Delden JJM, Oude Rengerink K, Groenwold RHH.

- Fair inclusion of pregnant women in clinical trials: an integrated scientific and ethical approach. *Trials*. 2018 Jan 29; 19 (1): 78. DOI: 10.1186/s13063-017-2402-9.
21. Bracken-Roche D, Bell E, Macdonald ME, Racine E. The concept of 'vulnerability' in research ethics: an in-depth analysis of policies and guidelines. *Health Res Policy Syst*. 2017 Feb 7; 15(1): 8. DOI: 10.1186/s12961-016-0164-6.
 22. Boldt J. The concept of vulnerability in medical ethics and philosophy. *Philos Ethics Humanit Med*. 2019 Apr 11; 14 (1): 6. DOI: 10.1186/s13010-019-0075-6.
 23. Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: An unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014; 54: 53–69. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-140009.
 24. van der Zande ISE, van der Graaf R, Oudijk MA, van Delden JJM. Vulnerability of pregnant women in clinical research. *J Med Ethics*. 2017 Oct; 43 (10): 657–663. DOI: 10.1136/medethics-2016-103955.
 25. Payne P. Including Pregnant Women in Clinical Research: Practical Guidance for Institutional Review Boards. *Ethics Hum Res*. 2019 Nov; 41 (6): 35–40. DOI: 10.1002/eahr.500036.
 26. Samaei M, McGregor AJ, Jenkins MR. Inclusion of women in FDA-regulated premarket clinical trials: A call for innovative and recommended action. *Contemp Clin Trials*. 2022 May; 116: 106708. DOI: 10.1016/j.cct.2022.106708.
 27. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials/Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. April 2018. <https://www.fda.gov/media/112195/download>