

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

К. А. Луцевич, И. Г. Рыженкова, О. В. Решетько ✉

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия

В статье рассматривается необходимость обязательного участия беременных в клинических исследованиях лекарственных препаратов. К началу 90-х годов прошлого столетия значительная часть лекарственных препаратов, назначаемых женщинам, имело недостаточную доказательную базу эффективности и безопасности их применения у женской популяции. Более того, беременные в клинических исследованиях практически не принимали участия. Хотя беременность — это динамичное состояние, которое может сравниваться только само с собой. Указанное послужило основанием для появления ряда документов контролирующих органов, регламентирующих обязательное участие данной популяции в исследованиях лекарственных препаратов. Тем не менее, до настоящего времени женская популяция включается в исследования новых оригинальных лекарственных препаратов недостаточно, а беременные крайне редко. Рассмотрены возможные сценарии участия беременных в клинических исследованиях. В частности, выделяются исследования лекарственных препаратов, применяемых для терапии патологических состояний, связанных с беременностью; лекарственных препаратов хронических и острых патологических процессов, несвязанных с беременностью; а также ситуации, когда женщина беременеет в процессе исследования. Постулирована важность включения беременных в исследования по эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов при социально значимых заболеваниях, в том числе во время пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** беременные, клинические исследования, лекарственный препарат

**Вклад авторов:** К. А. Луцевич — подбор литературы, написание статьи; И. Г. Рыженкова — подбор и анализ литературы; О. В. Решетько — анализ литературы, обобщение материала, написание статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Вилоровна Решетько  
ул. Б. Казачья, д. 112, г. Саратов, Россия, 410012; reshetko@yandex.ru

**Статья поступила:** 21.06.2023 **Статья принята к печати:** 18.09.2023 **Опубликована онлайн:** 07.10.2023

**DOI:** 10.24075/medet.2023.025

## ENROLLING PREGNANT WOMEN: PROBLEMS AND SOLUTIONS OF CLINICAL RESEARCH

Lutsevich KA, Ryzhenkova IG, Reshetko OV ✉

Saratov State Medical University, Saratov, Russia

The article deals with the need of compulsory participation of pregnant women in clinical research of drugs. By the beginning of the 90-s of the last century, the majority of drugs prescribed to women was characterized by unsubstantial evidence of effectiveness and safety for women. Moreover, pregnant women almost did not participate in clinical research. Though pregnancy is a dynamic condition that can be compared with itself only. Then supervisory bodies created some documents regulating compulsory participation of the population in the research of drugs. However, until now, women are not sufficiently involved in the research of new original drugs, and pregnant women do the same very rarely. Possible scenarios of participation of pregnant women in clinical research have been reviewed. In particular, research of drugs used in therapy of abnormal conditions associated with pregnancy; drugs to treat chronic and acute pathological processes not related to pregnancy, and when a woman gets pregnant during the research have been distinguished. The importance of inclusion of pregnant women into the trials of effectiveness and safety of drugs in the presence of socially significant diseases, including the ones found during COVID-19 pandemics, is postulated.

**Keywords:** pregnant women, clinical trials, drug

**Author contribution:** Lutsevich KA — literature selection, writing an article; Ryzhenkova IG — literature selection and analysis; Reshetko OV — literature selection, data generalization, writing an article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga V. Reshetko  
B. Kazachya St., 112, Saratov, 410012, Russia; reshetko@yandex.ru

**Received:** 21.06.2023 **Accepted:** 18.09.2023 **Published online:** 07.10.2023

**DOI:** 10.24075/medet.2023.025

В течение последних тридцати лет подходы к включению женщин в клинические исследования (КИ) претерпели значительные изменения. До 1993 г. меньшее участие женщин в КИ активно поддерживалось Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США (FDA — Food and Drug Administration). Это было связано с трагедиями 1960-х и 1970-х гг., а именно с применением для терапии беременных талидомида и диэтилстильбэстрола. Поэтому в 1977 г. FDA выпустило руководство «Общие соображения по клинической оценке лекарств» (General considerations for the clinical evaluation of drugs), согласно которому женщины репродуктивного возраста были отстранены от участия в ранних фазах клинических исследований (I и начало II) и ограничивалось их участие в более поздних

фазах, если препараты не предназначены для лечения опасных для жизни заболеваний. Ограничение включения в исследования женщин было связано с тем, что в течение менструального цикла гормональный фон существенно изменяется, что может оказывать выраженное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов (ЛП), и, кроме того, каждая женщина в процессе исследования потенциально может забеременеть.

В 1992 г. все производители лекарств, получившие одобрения FDA на новые химические соединения с января 1988 г. по июнь 1991 г., были опрошены Управлением правительственной отчетности США (Government Accountability Office — GAO). Женщины были включены во II и III фазы КИ всех 53 препаратов. Однако по оценке GAO их количество было недостаточным, почти в 60% случаев.

При этом в исследования 36 из 53 ЛП (68%) было включено минимальное количество женщин, рекомендованное FDA. Только у 25 из 53 соединений (47%) оценивались сходства и различия в реакции на лекарство в зависимости от пола [1].

Таким образом, к началу 90-х годов прошлого столетия значительная часть ЛП, назначаемых женщинам, имело недостаточную доказательную базу эффективности и безопасности их применения у женской популяции, что не могло не беспокоить медицинскую общественность. Поэтому в 1993 г. на смену вышеуказанному руководству FDA издало «Рекомендации по изучению и оценке гендерных различий в клинической оценке лекарственных средств» [2]. Это руководство регламентировало участие женщин даже в ранних стадиях КИ как ЛП, так и биологических продуктов и медицинских изделий. При этом значительная часть ответственности за выполнением действующих норм и правил проведения исследований и оценке возможного риска для участников делегировалась врачам-исследователям и особенно комитетам по этике.

Тем не менее, проблема недостаточности исследований ЛП у женщин продолжала оставаться актуальной. Анализ 10 рецептурных препаратов, которые были отозваны с рынка США в 1997–2001 гг., показал, что восемь из них представляли «повышенный риск для здоровья женщин» по данным постмаркетинговых исследований (при этом три ЛП были зарегистрированы до 1993 г., а пять после). Изъятие с рынка было обусловлено неблагоприятными лекарственными реакциями, вызванными фармакодинамическими различиями (например, три препарата отозваны из-за риска возникновения аритмии *torsades de pointes*, которая у женщин развивается чаще), либо большей подверженностью женщин к применению этих лекарств (четыре препарата были назначены большему числу женщин по сравнению с мужчинами). У двух ЛП не было доказательств увеличенного риска развития нежелательных лекарственных реакций в зависимости от пола. Оба зарегистрированы после 1993 г. [3].

Ситуация с проведением КИ становится еще более сложной, когда касается популяции беременных женщин. На протяжении десятилетий беременные регулярно исключались из КИ из-за потенциального риска тератогенности исследуемых препаратов. Поэтому данные об эффективности и безопасности применения лекарств беременными и кормящими очень ограничены, несмотря на их широкое назначение [4]. При анализе 172 лекарственных препаратов, одобренных FDA в период с 2000 по 2010 г., было выяснено, что 98% из них имеют «неопределенный» тератогенный риск, при этом у 73% сведения о безопасности при беременности отсутствуют [5]. Следовательно, решения начинать или продолжать прием ЛП, большинство беременных и их лечащих врачей принимают, не обладая достаточными знаниями об их безопасности и эффективности. Вместе с тем, риск приема лекарства может быть преувеличен. В частности, при расследовании случаев материнской смертности в Великобритании было выяснено, что встречаются женщины, погибшие по причине отмены ЛП либо ввиду его неназначения [6].

Существуют две веские причины для изучения ЛП при беременности. Первая связана с изменением репродуктивного возраста. Когда-то на беременность решались в основном здоровые, молодые женщины, но сейчас к репродуктивному возрасту относят женщин от 10 до примерно 50 лет, а с помощью

экстракорпорального оплодотворения и донорских яйцеклеток могут забеременеть даже пожилые женщины. Поэтому в развитых странах возраст женщины на момент первой беременности неуклонно растет, количество первых беременностей после 30 лет увеличивается. Расширение границ репродуктивного возраста и более поздняя беременность увеличивают количество женщин, которым может потребоваться лекарственная терапия при заболеваниях до беременности и ее продолжение во время беременности. Для того чтобы женщины, имеющие сопутствующие заболевания, во время беременности могли получить оптимальное лечение, необходимо знать особенности лекарственной терапии беременных, имеющих различные патологические состояния.

Вторая причина связана с физиологическими изменениями во время беременности: увеличиваются общая масса тела и структура жировых отложений; возрастают объем плазмы и сердечный выброс; ускоряется скорость клубочковой фильтрации; развивается гипоальбуминемия; изменяются моторика ЖКТ, региональный кровоток, активность метаболических ферментов печени. В результате фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных препаратов, а, следовательно, их эффективность и безопасность, могут существенно различаться у небеременных и беременных женщин [7].

При назначении ЛП женщинам, которые потенциально могут быть беременными, врачу необходима дополнительная информация. Если женщина имеет заболевания и принимает лекарства, то должны быть даны, насколько хорошо заболевание контролируется текущей фармакотерапией, а также данные о наличии репродуктивного/тератогенного риска у назначаемых ЛП, и каким образом он был оценен и в случае возникновения опасности, чем данный ЛП может быть заменен. Врач должен уточнить, известно ли пациентке о репродуктивном риске ЛП, и обсудить с ней соотношение риск/польза в каждом конкретном случае.

При назначении ЛП беременным должен соблюдаться ряд этических принципов. Ряду женщин, особенно с хроническими заболеваниями, либо с состояниями, связанными с беременностью, например, тошнота и рвота, необходимо эффективное лечение. Для обеспечения компромисса между леченной матерью и безопасностью ребенка в процессе терапии должна иметься информация о фетальной безопасности ЛП. При этом недопустимо замалчивание необходимости проведения фармакотерапии, поскольку существуют риски как для матери, так и для ребенка, если лечение не назначается либо оно недостаточно. Для получения качественной информации о ЛП должны оцениваться риск/польза их применения и особенно доступность для беременных участия в клинических исследованиях [8].

Сбор доказательств о ЛП в соответствии со строгими научными условиями является главной причиной для включения и удержания беременных в большем количестве биомедицинских исследований. В этом случае меньшее количество женщин и их плодов подвергаются риску по сравнению с их количеством после выхода ЛС на фармацевтический рынок [9]. Данные об эффективности/безопасности ЛП легче оцениваются, если они получены из КИ. Однако необходимо понимать, что для выявления некоторых эффектов, ЛП должна принимать очень большая когорта пациентов. Безусловно, беременные должны включаться в клинические исследования, только

Таблица. Руководства по участию беременных в клинических исследованиях и назначению им ЛП

Страна	Наименование законодательного органа	Руководства по участию беременных в клинических исследованиях и назначению им ЛС
США	Food and Drug Administration (FDA)	<a href="https://www.fda.gov/media/92565/download">https://www.fda.gov/media/92565/download</a>
Канада	Health Canada	<a href="https://canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/clinical-trials/considerations-inclusion-women-clinical-trials-analysis-data-sex-differences.html">canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/clinical-trials/considerations-inclusion-women-clinical-trials-analysis-data-sex-differences.html</a>
Европейский союз	European Medicine Agency (EMA)	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059887.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059887.pdf</a>
Япония	Ministry of Health Labour and Welfare	<a href="http://www.nihs.go.jp/mhlw/yakuji/yakuji-e_20110502-02.pdf">http://www.nihs.go.jp/mhlw/yakuji/yakuji-e_20110502-02.pdf</a>
Австралия	Australian Drug Evaluation Committee (ADEC)	<a href="http://www.huidziekten.nl/richtlijnen/medpreg.pdf">http://www.huidziekten.nl/richtlijnen/medpreg.pdf</a>

в том случае, когда это действительно необходимо, но и исключение их из исследований тоже должно быть обоснованным.

Беременная должна потенциально подходить для участия в биомедицинском исследовании, которое показано ей по состоянию ее здоровья, либо здоровья плода, либо необходимо по состоянию здоровья в целом.

Несмотря на то, что результаты исследований на животных не могут полностью гарантировать отсутствие риска для человека, до начала КИ должны иметься доказательства об отсутствии тератогенности и мутагенности, полученные в экспериментах на животных [10]. При этом необходимо помнить, что за исключением андрогенов, противобластомных ЛП, вальпроата натрия и дериватов витамина А, все тератогены были открыты у человека раньше, чем у животных, а большинство данных получено с помощью сообщений врачей [11]. Протокол КИ должен обязательно включать план мониторингирования исходов беременности, включая здоровье матери, а также краткосрочное и долгосрочное здоровье ребенка.

Потенциально возможно два сценария участия беременных в КИ: женщина беременеет в процессе исследования, либо беременной необходимо лечение, но она его может получить только в КИ. При планировании КИ возникает ряд вопросов, требующих ответов. Это доступность эффективной альтернативной терапии с известной меньшей токсичностью; соотношение риск/польза для матери и плода в отношении ЛП и патологического состояния, которое планируют лечить; возможность использования плацебо-контроля или активного контроля; предполагается ли фармакокинетическая оценка с гарантией адекватной системной экспозиции с достижением эффективности (например, фармакокинетические исследования, встроенные в третью фазу КИ).

Если участница КИ беременеет в процессе исследования, то должно учитываться, предполагает ли протокол ее удержание в исследовании. Информированное согласие в данном случае берется у небеременной, и в нем должны быть четко прописаны применяемые методы контрацепции и данные о возможной эмбрио- и фетотоксичности ЛП. Существует ряд клинических ситуаций, когда женщин, забеременевших в ходе КИ, рационально в нем оставлять. В этом случае потенциальная польза продолжения лечения должна превосходить потенциальные риски продолжающейся фетальной экспозиции исследуемого ЛП. Это возникает, когда существуют риски прекращения фармакотерапии для матери и/или риски экспозиции на плод дополнительных ЛП, если мать будет переводиться на альтернативную терапию (например, при малярии,

туберкулезе, онкологических заболеваниях). При наступлении беременности в ходе КИ женщиной должно подписываться новое информированное согласие для беременного субъекта исследования, в котором обязательно указываются возможности альтернативной терапии и сравнение терапевтических рисков и пользы, а именно риска продолжающейся экспозиции исследуемого ЛП на плод vs риска альтернативной терапии, а также опасности нелеченной болезни. При этом в ходе беременности необходимо постоянное консультирование участницы врачом-исследователем, врачом акушером-гинекологом и другими медицинскими специалистами по показаниям.

Беременные с медицинскими состояниями, требующими лечения, могут включаться в КИ, если назначение данного исследуемого ЛП имеет прямую пользу для беременной, которая не доступна иным путем: беременная клинически не отвечает на доступную терапию; альтернативная терапия не эффективна или невозможна (аллергия, повышенная чувствительность, устойчивость). При этом риск для плода не больше, чем минимальный, и в результате КИ получают важные данные, которые невозможно получить другим путем. Таким образом, ЛП в КИ назначаются преимущественно с терапевтической целью.

Конечные точки исследования и данные об исходах у матери, плода и новорожденного включают: гестационные данные, гестационное время и продолжительность экспозиции ЛП; сбор ультразвуковых данных и результатов других пренатальных обследований; регистрация осложнений у матери. Отдельно учитываются гестационный возраст при родах, осложнения родов, состояние новорожденного и осложнения неонатального периода.

Регуляторные органы целого ряда стран в этом столетии издали руководства по включению беременных в КИ (табл.) [12].

В России включение беременных в КИ регламентируется Федеральным законом № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 28.04.2023), в котором в статье 43, п. 6 указано, что запрещается проведение КИ ЛП для медицинского применения с участием в качестве пациентов «женщин в период беременности, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если проводится КИ лекарственного препарата, предназначенного для указанных женщин, при условии необходимости получения информации только во время проведения соответствующих клинических исследований и принятия всех необходимых мер по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку» [13].

Пять лет назад FDA выпустило руководство по научным и этическим подходам к включению беременных в КИ [14]. Особую важность представляет включение беременных в КИ по эффективности и безопасности применения ЛП при социально значимых заболеваниях. Рабочая группа исследования PHASES (Pregnancy and HIV/AIDS: Seeking Equitable Study — Поиск справедливости для беременных, инфицированных ВИЧ и другими инфекциями) выделила три основных пункта, в связи с которыми проведение КИ у данной когорты пациентов является обязательным. Во-первых, беременные и их потомство должны быть защищены от рисков, связанных с наркотиками, как и другие слои населения; во-вторых, у них должен быть равный с остальными доступ к ЛП, который обеспечивают КИ; и, в-третьих, они заслуживают равного уважения как к интересам их собственного здоровья, так и к исходам для плода [15]. При планировании и запуске КИ обычно приоритет отдается безопасности младенцев из-за возможного неблагоприятного действия на них ЛП, а не облегчению доступа беременных к включению в исследование.

Однако недавно FDA разъяснило, что если нет особых мер предосторожности применения лекарств у беременных, то ЛП, одобренные для применения у взрослых, также одобрены для применения при беременности. По сути, это открытое признание, что информация о безопасности ЛП неполная, было сделано для того, чтобы ВИЧ-инфицированным беременным не отказывали в доступе к антиретровирусным препаратам [16].

Исключение данной когорты женщин из КИ связано с нежеланием фармацевтических компаний принимать во внимание теоретические риски для плода (например, развитие аномалий), поэтому за рубежом подобные исследования проводятся в основном клиническими исследователями за счет государственного финансирования, полученного на конкурсной основе. Регулирующие органы в сфере обращения ЛП обычно демонстрируют тот же подход в избегание возможного риска. Во всех КИ участники страхуются от риска развития неблагоприятных последствий терапии исследуемым препаратом. При этом спонсоры КИ могут столкнуться с трудностями получения страховки для КИ, если в них участвуют беременные. Кроме того, данная когорта участников требует дополнительного общения (особенно если КИ проводится за пределами родильного дома) в связи с возможными рисками и для женщины, и для плода. В результате на врачей-исследователей ложится дополнительная временная и эмоциональная нагрузка. В ряде случаев исследователи могут сомневаться в своей способности адекватно обсуждать предполагаемые риски. Достаточно широко распространена точка зрения, которая ничем не подтверждена, что беременные сами не хотят принимать участие в КИ. И, наконец, в широком медицинском сообществе нет понимания, фундаментальной роли включения беременных в исследования для обеспечения дальнейшего безопасного доступа к ЛП.

В период пандемии COVID-19 в 2020–2023 гг. проблема информации о ЛП и доступа беременных к КИ, а, соответственно, и к прогрессивным методам терапии обострилась. Кроме того, эта инфекция у данной когорты пациентов протекала достаточно тяжело.

Испытание RECOVERY (Researching COVID to enhance recovery) было одним из немногих КИ ЛП при

COVID-19, в которое были включены беременные. Более 100 беременных или женщин сразу после родов приняли в нем участие. Оценивались эффективность/безопасность стероидов, тоцилизумаба и казиривилама/индевилама. Схожие доли беременных и небеременных женщин, решивших принять участие в КИ, свидетельствуют, что барьеры для участия беременных в испытаниях действуют в основном на системном, а не на индивидуальном уровне, и роль регулирующих органов является критически важной. Включение беременных в исследование RECOVERY позволило сразу же перенести результаты исследования в клинические рекомендации и практику [17]. Таким образом, если преодолеваются спонсорские, регуляторные и страховые барьеры, беременные участвуют в КИ, если им предлагается такая возможность даже в условиях глобальной пандемии.

Целевые группы в Великобритании и США предложили требовать от исследователей и спонсоров КИ конкретного обоснования исключения беременных и кормящих из исследований, которые потенциально могут иметь прямую пользу для женщины и ее плода. Регулирующим органам предлагается запрашивать у разработчиков ЛП план исследования и оценку, конкретно относящуюся к беременности и грудному вскармливанию [18, 19].

Таким образом, беременные, как и небеременные женщины, могут страдать от целого ряда заболеваний, требующих постоянного или кратковременного лечения. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что во время беременности примерно три четверти женщин принимают хотя бы один ЛП. Беременность — это динамичное состояние, которое может сравниться только само с собой. К сожалению, в акушерстве доступная информация о применении ЛП не базируется на глубоком научном доказательстве, вследствие чего каждая женщина становится объектом исследования. Без участия в исследованиях самих беременных безопасное и эффективное использование ЛП во время этого критического периода жизни женщины вряд ли может стать реальностью. Клиническая практика свидетельствует, что отсутствие доказательной базы данных об эффектах фармацевтических и биологических продуктов в период беременности ставит женщин и лечащих врачей перед сложной дилеммой, когда назначение не прошедших КИ ЛП не позволяет их правильно дозировать или учитывать потенциальные эффекты на нерожденного ребенка. Вместе с тем, если отказаться от использования ЛП во время беременности, то связанные с заболеванием патологические изменения могут нанести вред здоровью не только матери, но и еще нерожденного или новорожденного ребенка. Баланс соотношения риск/польза лекарственной терапии не всегда представляется ясным как для матери, так и будущего ребенка, и должен зависеть от обстоятельств и индивидуализироваться для каждой женщины [20].

Исследования лекарственного потребления у этой уязвимой группы пациентов подтверждают высокую частоту применения ЛП и позволяют охарактеризовать их категории. Определение наиболее часто принимаемых препаратов (рецептурных или безрецептурных) в первом триместре гестации и повышение знаний об их эмбриофетальных рисках позволяют оптимизировать фармакотерапию во время беременности. Частое применение ЛП беременными указывает на необходимость пострегистрационной (постмаркетинговой) оценки их профиля польза/риск при беременности [21].

Однако основным препятствием на пути успешного снижения заболеваемости и смертности в этой важной группе пациентов является несоответствие между бременем болезней беременных и их будущих младенцев, с одной стороны, и инвестициями в разработку и тестирование фармакологических методов лечения — с другой. Следствием неспособности разработать ЛП для использования во время беременности является то, что большинство препаратов не тестируются для использования в акушерской практике. Следовательно, инструкция по медицинскому применению препарата, которая может включать обширную информацию о безопасности плода, не включает ничего о его дозировке, соответствующем лечении, эффективности или безопасности для матери.

Такое дистанцирование беременных от разработки ЛП и терапевтических знаний создает целый ряд клинических проблем для практикующих врачей различных специальностей. Вместе с тем, несмотря на многочисленность факторов риска в контексте материнской и внутриутробной среды, имеющийся опыт свидетельствует только о незначительном числе пренатальных воздействий, для которых имеются данные количественной оценки связанных с ними рисков развития врожденных дефектов. В дальнейшем уменьшить глобальное бремя врожденных дефектов может помочь интеграция исследований в области эпидемиологии, генетики и эпигенетики через персонализированные и популяционно ориентированные превентивные стратегии.

## Литература

1. General Accounting Office. FDA needs to ensure more study of gender differences in prescription drug testing. 1992 Oct 29. GAO/HRD-93-17.
2. U. S. Food and Drug Administration. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs; notice. Fed Regist. 1993; 58 (139): 39406–39416.
3. General Accounting Office. Most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. 2001 Jan 19. GAO-01-286R.
4. Catriona Waitt, Denise Astill, Eleonor Zavala et al. Clinical trials and pregnancy. COMMUNICATIONS MEDICINE | (2022) 2: 132.
5. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011; 157c (3): 175–82.
6. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, et al., editors. Saving Lives, Improving Mothers' Care — Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017-19. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford. 2021.
7. Stock SJE, Norman JE. Medicines in pregnancy. 2019 Jun 20; 8: F1000 Faculty Rev-911.
8. Lyerly AD, Little MO, Faden R. The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research. Int J Fem Approaches Bioeth. 2008 Fall; 1(2): 5–22.
9. Macklin R. The art of medicine: Enrolling pregnant women in biomedical research. The Lancet. 2010 February 20; 375: 632–3.
10. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Guideline 17.
11. Demirtas MS. The Pathogenesis of Congenital Anomalies: Roles of Teratogens and Infections. Congenital Anomalies in Newborn Infants — Clinical and Etiopatological Perspectives. 2020.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion no. 646: Ethical considerations for including women as research participants. Obstet Gynecol. 2015; 126: e100–7.
13. ФЗ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 (ред. от 28.04.2023).
14. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials. Washington: US Food and Drug Administration. 2018.
15. Lyerly AD, Beigi R, Bekker L-G, et al. Ending the evidence gap for pregnancy, HIV and co-infections: ethics guidance from the PHASES project. Journal of the International AIDS Society. 2021; 24 (12): e25846.
16. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Rockville, MD: Office of AIDS Research, National Institutes of Health. 2022; 20. Task force on research specific to pregnant women and lactating women.
17. Vousden N, Haynes R, Findlay S et al. Facilitating participation in clinical trials during pregnancy. BMJ. 2023; 380: e071278
18. Birmingham Health Partners Policy Commission. Healthy Mum, Healthy Baby, Healthy Future: The Case for UK Leadership in the Development of Safe, Effective and Accessible Medicines for Use in Pregnancy. Birmingham: University of Birmingham, 2022. Task force on research specific to pregnant women and lactating women. Report to Secretary, Health and Human Services, Congress. Rockville, Maryland: NICHD. 2018.
19. Chappell LC, David AL. Improving the Pipeline for Developing and Testing Pharmacological Treatments in Pregnancy. PLOS Medicine. 2016; 13 (11): e1002161.
20. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: практические рекомендации (третье издание, исправленное и дополненное) под общей редакцией А. Л. Хохлова. Издательство ОКИ. 2021; 792 с.
21. Решетько О. В., Луцевич К. А. Здоровье женщины во время беременности. Клиническая фармакология. ГЭОТАР-Медиа. 2022; 200 с.

## References

1. General Accounting Office. FDA needs to ensure more study of gender differences in prescription drug testing. 1992 Oct 29. GAO/HRD-93-17
2. U. S. Food and Drug Administration. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs; notice. Fed Regist. 1993; 58 (139): 39406–39416.
3. General Accounting Office. Most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. 2001 Jan 19. GAO-01-286R.
4. Catriona Waitt, Denise Astill, Eleonor Zavala, et al. Clinical trials and pregnancy. Communications Medicine. 2022; 2: 132.
5. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011; 157c (3): 175–82.
6. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, et al., editors. Saving Lives, Improving Mothers' Care — Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017-19. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford, 2021.
7. Stock SJE, Norman JE. Medicines in pregnancy. 2019 Jun 20; 8: F1000 Faculty Rev-911.
8. Lyerly AD, Little MO, Faden R. The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research. Int J Fem Approaches Bioeth. 2008 Fall; 1(2): 5–22.
9. Macklin, R. The art of medicine: Enrolling pregnant women in biomedical research. The Lancet. February 20, 2010; 375: 632–3.

10. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), Guideline 17.
11. Demirtas MS. The Pathogenesis of Congenital Anomalies: Roles of Teratogens and Infections. *Congenital Anomalies in Newborn Infants — Clinical and Etiopathological Perspectives*. 2020.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion no. 646: Ethical considerations for including women as research participants. *Obstet Gynecol* 2015; 126: e100–7.
13. FZ "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" N 61-FZ ot 12.04.2010 (red. ot 28.04.2023). Russian.
14. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. *Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials*. Washington: US Food and Drug Administration, 2018.
15. Lyerly AD, Beigi R, Bekker L-G, et al. Ending the evidence gap for pregnancy, HIV and co-infections: ethics guidance from the PHASES project. *Journal of the International AIDS Society*. 2021; 24 (12): e25846.
16. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*. Rockville, MD: Office of AIDS Research, National Institutes of Health, 2022.
17. Vousden N, Haynes R, Findlay S et al. Facilitating participation in clinical trials during pregnancy. *BMJ* 2023; 380: e071278
18. Birmingham Health Partners Policy Commission. *Healthy Mum, Healthy Baby, Healthy Future: The Case for UK Leadership in the Development of Safe, Effective and Accessible Medicines for Use in Pregnancy*. Birmingham: University of Birmingham, 2022. Task force on research specific to pregnant women and lactating women. Report to Secretary, Health and Human Services, Congress. Rockville, Maryland: NICHD, 2018.
19. Chappell LC, David AL. Improving the Pipeline for Developing and Testing Pharmacological Treatments in Pregnancy. *PLOS Medicine* 2016; 13(11): e1002161.
20. Eticheskaya ekspertiza biomeditsinskikh issledovaniy: prakticheskiye rekomendatsii (tret'ye izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye) pod obshchey redaktsiyey A. L. Khokhlova — Izdatel'stvo OKI. 2021; 792 s. Russian.
21. Reshetko OV, Lutsevich KA. *Zdorov'ye zhenshchiny vo vremya beremennosti. Klinicheskaya farmakologiya*. GEOTAR-Media. 2022; 200 s. Russian.