

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

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
Саратов, Российская Федерация

Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 02.02.2016 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Цель исследования: оценить распространенность использования потенциально тератогенных лекарственных средств (ЛС) женщинами на протяжении всей беременности и в периконцептуальном периоде. **Методы.** Поиск проводился в электронной базе данных Medline (PubMed) с использованием ключевых слов «pharmacoepidemiology», «pregnancy», «drug use», «safety», «pregnancy risk category», «fetal risk», «teratogen». В систематический обзор включали результаты исследований, опубликованных на английском языке в период с января 2006 по декабрь 2015 г.

Результаты. Проанализированы результаты 28 исследований. Показано, что в США и Канаде доля беременных, принимавших противопоказанные препараты (категория X по классификации FDA), варьировала от 2,4 до 5,3% (1,1–5,0% в I триместре), а с доказанным риском (категория D) — от 5,8 до 39,6% (2,7–6,0). В европейских странах доля беременных, принимавших препараты категории X, варьировала в пределах 1,0–4,9% (0,3–3,2), препараты категории D — 2,0–5,9% (1,6–3,7), в развивающихся странах — в пределах 0,2–2,1 и 1,9–11,4% соответственно. Доля женщин, принимавших потенциально тератогенный препарат в I триместре, была выше по сравнению с величиной показателя во II и III триместрах. С наступлением беременности по сравнению с периодом до зачатия использование противопоказанных ЛС быстро уменьшается. Однако редукция в применении препаратов с доказанным риском менее выражена, возможно, из-за большей их востребованности для лечения хронических состояний. На основании полученных сведений сформирован рекомендательный перечень потенциально тератогенных ЛС. **Заключение.** Опубликованные данные подтверждают различия в методах исследования, затрудняющие сравнение оценки использования ЛС во время беременности. Фундаментальной проблемой остается недостаточность или отсутствие доступной информации о фетальной безопасности ЛС, часто используемых при беременности.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, беременность, лекарственные средства, тератоген, безопасность, систематический обзор.

(Для цитирования: Решетько О.В., Луцевич К.А., Санина И.И. Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (2): 127–141. doi: 10.15690/pf.v14i2.1727)

ОБОСНОВАНИЕ

Использование лекарственных средств (ЛС) во время беременности с оценкой их тератогенности остается малоисследованной областью клинической фармакологии [1–3]. Исторически сложилось, что в основе признания многих ЛС тератогенами лежит концепция «модели проницательного врача-клинициста» с определением ассоциативной связи между спорадическим событием у внутриутробного ребенка и экстраординарным воздействием вещества из окружающей среды [4]. В пострегистрационный период в рамках рутинного фармаконадзора требуется в среднем 27 лет присутствия ЛС на фармацевтическом рынке, чтобы адекватные данные его безопасности позволили определить категорию риска при беременности. По этой причине к 2010 г. категория риска была изменена только для 23 препаратов (5%) из числа одобренных для использования в США с 1980 по 2000 г. [5, 6].

Идентификация подгрупп беременных с возрастающим уровнем использования препаратов с тератогенным потенциалом полезна с целью уменьшения экспозиции матери средствами, которые могут необратимо

модифицировать развитие, структуру или функции развивающегося эмбриона или плода, вызывая в результате самопроизвольный аборт, преждевременные роды, умственные и физические недостатки у младенца [7, 8]. Из-за незапланированных беременностей, доля которых может превышать 40% [9], от женщин требуется осторожность в применении ЛС не только в период гестации, но и в течение всего репродуктивного возраста.

В литературе чаще всего целью публикаций о тератогенности ЛС является предоставление полноценной информации как о каком-то одном препарате, так и фармакотерапевтической группе [10]. Другой тип публикаций — экспертные обзорные работы, в которых собрана информация из различных источников и приводятся списки препаратов с тератогенным потенциалом при терапевтических дозах у человека [11–13]. Наконец, в небольшом числе работ представлены результаты исследований популяции, подверженной экспозиции потенциально тератогенными препаратами, с оценкой эмбриофетального риска [14–16].

Фармакоэпидемиологические исследования позволяют идентифицировать ЛС, часто используемые в начальный период беременности, для которых настоятельно требуется исследовать их риск и безопасность [17]. В то же время следует проявлять осторожность при анализе и интерпретации обсервационных данных, в результате которых широко используемые ЛС могут быть ошибочно маркированы как тератогены [18]. Немногочисленные эпидемиологические исследования в США и странах Европы, опубликованные в первой половине 2000-х гг., заставили обратить внимание на назначение беременным пациенткам явно опасных ЛС [19–26]. Важным стало свидетельство, что их использование во время беременности может распространяться за пределы преконцептуального периода [25, 27]. Выводы двух имеющихся систематических обзоров, указывая на широко распространенное применение ЛС беременными женщинами, подтверждают необходимость постмаркетинговой оценки их антенатального профиля польза/риск, и, в первую очередь, препаратов, которые чаще всего используются в период гестации и/или пока характеризуются неустановленным риском для внутриутробного ребенка [28–30]. Вместе с тем отсутствует систематический анализ опубликованных в последние годы исследований применения преимущественно потенциально тератогенных ЛС в период перед зачатием и на ранней стадии беременности. Такой анализ поможет лучше понять эволюцию современных фармакоэпидемиологических исследований как инструмента рациональной фармакотерапии и минимизации перинатального риска в акушерской практике.

Цель исследования: оценить распространенность использования потенциально тератогенных ЛС женщинами во время всей беременности и в периконцептуальном периоде.

МЕТОДЫ

Настоящее исследование было проведено согласно рекомендациям Перечня предпочтительной отчетности для систематических обзоров и метаанализов (Preferred

Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses, PRISMA) [31]. Некоторые результаты данного систематического обзора были представлены ранее [29, 30].

Критерии приемлемости

Критериями приемлемости для исследований, включаемых в обзор, были следующие:

- использование ЛС в период перед зачатием и/или на ранней стадии беременности;
- классификация используемых ЛС по степени тератологического риска;
- изучение факторов и условий применения беременными ЛС с эмбриофетальным риском.

Источники информации, поиск и отбор исследований

Поиск опубликованных данных проводился одним из авторов обзора (К.А. Луцевич) в электронной базе данных Medline (PubMed) для периода с января 2006 по декабрь 2015 г. Использовались ключевые слова «pharmacoepidemiology», «pregnancy», «drug use», «safety», «pregnancy risk category», «fetal risk», «teratogen».

Оценка приемлемости англоязычных оригинальных источников осуществлялась независимо двумя авторами обзора (К.А. Луцевич, И.И. Санина) в три этапа: просмотр заголовков, аннотаций и полнотекстовых статей. Разногласия решались на основе консенсуса. Библиографические ссылки в выявленных публикациях использовали для дополнительного поиска исследований (выполнен И.И. Саниной), отвечающих критериям приемлемости.

Процесс сбора данных, единицы анализа и риск предвзятости исследований

Одним из авторов обзора (И.И. Санина) были извлечены необходимые данные из включенных в обзор исследований. Другие авторы (О.В. Решетько, К.А. Луцевич) проверяли полученную информацию, разногласия решались путем обсуждения спорных вопросов.

Olga V. Reshetko, Konstantin A. Lutsevich, Irina I. Sanina

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

Pharmacological Safety in Pregnancy: A Systematic Review On the Use of Potentially Teratogenic Drugs

Objective: To assess the prevalence of potentially teratogenic drug utilization by pregnant women: overall and in the periconceptional period. **Methods:** The electronic database PubMed/Medline was searched for the following keywords: «pharmacoepidemiology», «pregnancy», «drug use», «safety», «pregnancy risk category», «fetal risk», «teratogen». The systematic analysis included 28 studies published in English from January 2006 to 23 December 2015. **Results.** The review shows that the study designs and the choices for data analysis and presentation of results differ largely across published studies. In the USA and Canada, measured rates of maternal use of contraindicated drugs (FDA category X) during pregnancy ranged from 2.4% to 5.3% (1.1–5.0% in the first trimester). The use of drugs with positive evidence of risk (FDA category D) ranged from 5.8% to 39.6% (2.7–6.0%). In European countries, proportions of women using drugs of risk categories X and D ranged from 1.0% to 4.9% (0.31–3.2%) and from 2.0% to 5.9% (1.6–3.7%), respectively. In developing countries, respective proportions of women ranged within 0.2–2.1% and 1.9–11.4%. In early pregnancy (the first trimester), the proportion of women taking potentially teratogenic drugs was high if compared with the second and third trimesters. The use of contraindicated drugs during pregnancy fastly decreases compared with the period before conception. Although the reduction of use of drugs with positive evidence of risk is less marked, possibly, with relation of their efficacy for the treatment of chronic conditions. On the base of analyzed studies, the reference list of potentially teratogenic drugs was formed. **Conclusion.** The results of published literature confirm differences in study methods that make it difficult to compare the application of potentially teratogenic drugs in pregnancy. The fundamental challenge remains an insufficiency or lack of available information on the evidence of risk to fetus caused by the drugs that are most widely used in pregnancy.

Key words: pharmacoepidemiology, pregnancy, drugs, teratogen, safety, systematic review.

(For citation: Reshetko Olga V., Lutsevich Konstantin A., Sanina Irina I. Pharmacological Safety in Pregnancy: A Systematic Review On the Use of Potentially Teratogenic Drugs. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (2): 127–141. doi: 10.15690/pf.v14i2.1727)

В первую очередь была суммирована детальная информация по методологии всех включенных в обзор исследований, включая отбор пациентов, структуру (дизайн) исследований, идентификацию и характеристику беременностей (место, время и исход родов, число родов в прошлом), тип источника данных, классификацию фармакотерапевтических групп согласно принятой Всемирной организацией здравоохранения Анатомической, Терапевтической и Химической (АТХ) классификационной системе [32], категории потенциальных фетальных рисков ЛС [33–35].

Системы классификации ЛС по степени эмбриофетального риска, имеющие отношение к их безопасному применению, основаны на данных клинических исследований и опытов на животных (табл. 1) [7, 36]. В нашем обзоре ЛС рассматриваются тератогенными, когда суще-

ствует подтвержденный фетальный риск у человека. Сюда могут входить препараты категорий D и X по классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA, США) или Австралийского комитета по оценке лекарственных препаратов (Australian Drug Evaluation Committee, ADEC, Австралия) и категории D по классификации Шведского каталога разрешенных препаратов (Swedish Catalogue of Approved Drugs, FASS, Швеция) [33–35, 37]. Еще одним источником информации об эмбриофетальном риске ЛС в США может служить база данных «Каталог тератогенных веществ и информационная система о тератогенных свойствах веществ Шепарда» (Teratogen Information System, TERIS, США) [38]. В то время как классификация FDA принимает в расчет возможную пользу и риск фармакотерапии во время

Таблица 1. Определение категорий потенциального риска лекарственных средств согласно классификациям FDA (США), FASS (Швеция) и ADEC (Австралия) [7, 36]

Table 1. Determination of the categories of medicines of potential risk according to the classifications of the FDA (USA), FASS (Sweden) and ADEC (Australia)

Категория риска	FDA	FASS	ADEC
A	В надлежащих и хорошо контролируемых исследованиях у беременных женщин не выявлено риска для плода в I триместре (и нет доказательств риска в других триместрах)	ЛС, при применении которых предположительно большим количеством беременных и женщин детородного возраста не наблюдалось нарушений репродукции: например, повышенной частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных эффектов на плод	ЛС, при применении которых большим числом беременных и женщин детородного возраста не наблюдалось увеличения частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод
B	Изучение репродукции на животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводилось, или нежелательные эффекты (помимо снижения фертильности) были показаны в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах)	ЛС, которые предположительно принимало ограниченное количество беременных и женщин детородного возраста, при применении которых на настоящий момент не выявлено каких-либо нарушений репродукции: например, повышенной частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод. B1: изучение токсичности не выявило повышенной частоты повреждения плода или других отрицательных эффектов на репродукцию. B2: исследования репродукции на животных неадекватны или недостаточны, но имеющиеся данные не указывают на повышенную частоту повреждений плода или другие отрицательные эффекты на репродукцию. B3: исследования репродукции на животных выявили повышенную частоту повреждений плода или другие отрицательные эффекты на репродукцию, значение которых для человека остается неясным	ЛС, при применении которых ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста не было выявлено повышения частоты врожденных аномалий или других прямых или косвенных вредных эффектов на плод. B1: в исследованиях на животных не получены доказательства повышенной частоты повреждений плода. B2: исследования на животных, возможно, неадекватны или недостаточны, однако имеющиеся данные не предоставляют доказательств повышенной частоты повреждений плода. B3: в исследованиях на животных получены доказательства повышенной частоты повреждений плода, однако их значение для человека неясно
C	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод; адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза ЛС для беременной может оправдать его использование	ЛС, которые в связи с их фармакологическими эффектами, не будучи непосредственно тератогенными, вызывали нарушения репродукции, которые чреваты риском для плода или могут быть заподозрены в тератогенном эффекте. К этой группе относят ЛС, которые в экспериментальных исследованиях на животных приводили к повышенной частоте повреждений плода или другим нарушениям репродукции, значение которых для человека неясно	ЛС, которые наносили вред плоду или новорожденному, не вызывая аномалий, или могут быть заподозрены в подобном эффекте на основании их фармакологических свойств. Эти эффекты могут быть обратимыми
D	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск: например, если препарат необходим в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные лекарства неэффективны или не могут быть использованы	ЛС, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой, или которые могут быть заподозрены в этом на основании изучения токсических эффектов на репродукцию. Эта категория включает ЛС с первичными тератогенными эффектами, а также ЛС, фармакологические эффекты которых могут прямо или косвенно оказывать вредный эффект на плод	ЛС, при применении которых аномалии плода у человека или другие необратимые повреждения наблюдались с повышенной частотой. Эти ЛС также могут обладать неблагоприятными фармакологическими эффектами

Таблица 1. Определение категорий потенциального риска лекарственных средств согласно классификациям FDA (США), FASS (Швеция) и ADEC (Австралия) [7, 36] (Окончание)

Категория риска	FDA	FASS	ADEC
X	Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения препарата у людей. Риск применения у беременных превышает любую возможную пользу	Не применяется	ЛС, применение которых сопряжено с таким высоким риском нанесения необратимого повреждения плоду, и которые никогда не должны применяться при беременности или в случае, когда существует вероятность беременности

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: FDA (от US Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, FASS (от Swedish Catalogue of Approved Drugs) — Шведский каталог разрешенных препаратов, ADEC (от Australian Drug Evaluation Committee) — Австралийский комитет по оценке лекарственных препаратов, ЛС — лекарственное средство.

Note. Here and in Table. 2, 3: FDA — the US Food and Drug Administration, FASS — Swedish Catalog of Approved Drugs, ADEC — Australian Drug Evaluation Committee, ЛС — drug, medication.

беременности и не предназначена для оценки тератогенного риска препарата (хотя часто используется для этой цели в клинической практике), рейтинг риска в TERIS указывает только на тератогенный потенциал ЛС [38, 39].

Результаты исследований были представлены в виде доли (%) пациенток/индивидуальных беременностей, подвергшихся в изучаемый период воздействию ЛС с тератогенным потенциалом, и/или абсолютного или относительного количества потенциально тератогенных ЛС, назначенных во время беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор исследований

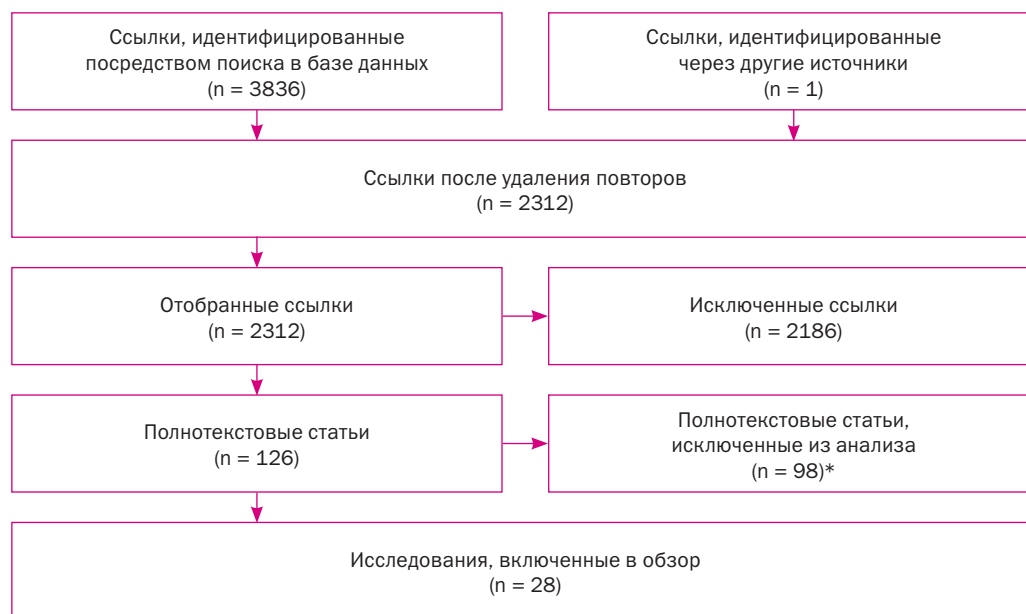
По теме обзора было обнаружено 3837 опубликованных источников. После просмотра заголовков и аннотаций для дальнейшей оценки были отобраны 126 статей, из них в обзоре проанализированы результаты 28 исследований (рис.). Почти 2/3 исследований были выполнены в развитых странах: в североамериканских — 25% (3 из США и 4 из Канады), европейских — 36% (3 из Нидерландов,

по 2 из Великобритании и Ирландии и по одному из Франции, Финляндии и Италии) и одно из Австралии — 4%. Остальные исследования (10; 36%) были проведены в развивающихся странах. Исследования выполнялись в период между 1991 и 2014 г., период публикации данных — 2006–2015 гг., результаты 12 исследований были опубликованы в последние пять лет (2011–2015 гг.) [14–16, 40–64].

В исследованиях, включенных в систематический обзор, использовали разные подходы к сбору данных об использовании ЛС при беременности. В их числе получение информации из историй болезней (в 2 исследованиях; 7%) [44, 52], интервью (4; 14%) [43, 45, 59, 61], заполнение анкет (2; 7%) [46, 60] или комбинации этих подходов (4; 14%) [51, 55, 58, 62]. Вместе с тем значительное количество данных относительно использования ЛС во время беременности было получено из баз данных, ведущихся с административными, коммерческими или клиническими целями (16; 57%) [14–16, 40–42, 47–50, 53, 54, 56, 57, 63, 64]. Дополняющие друг друга адми-

Рис. Процесс отбора исследований

Fig. The process of study selection



Примечание. * — причины исключения статей (исследований) из обзора: 63 — ошибочная тема, 8 — популяция небеременных женщин, 5 — единица анализа представлена количеством визитов, 13 — не указан специфический период гестации, 9 — исследования растительных лекарственных средств.

Note. * — reasons for excluding articles (studies) from the review: 63 — erroneous topic, 8 — population of non-pregnant women, 5 — unit of analysis represented by the number of visits, 13 — no specific gestation period, 9 — studies of herbal medicines.

нистративные базы данных составили третью часть всех источников информации (10; 36%) [14, 16, 47–50, 53, 54, 56, 64]. Наиболее частым источником информации о назначении ЛС беременным были базы данных обращений в аптеку, которые часто включали только медикаменты, подлежащие страховому возмещению [14–16, 42, 47, 50, 53, 56, 57, 63, 64].

Характеристика исследований

Изучение применения потенциально тератогенных ЛС было первоочередной целью 19 (68%) исследований [15, 16, 40–42, 45, 48–50, 52–57, 59, 61, 62, 64]. В некоторых публикациях, выделяя препараты с потенциальным эмбриофетальным риском, рассматривали их использование преимущественно в периконцептуальный период, включающий преконцептуальный и I триместр гестации [14–16, 41, 45, 47, 54, 57, 58, 60, 64] или только I триместр [40, 42, 43, 53, 55, 61], а также в другие триместры и/или в течение всей беременности [14–16, 40, 42–44, 46–54, 56, 58–60, 62–64]. В одной из работ основной целью стало изучение материнских характеристик, связанных с применением потенциально тератогенных ЛС [49]. Этот же вопрос наряду со знанием женщинами особенностей приема ЛС во время беременности обсуждался и в ряде других публикаций [14, 40, 43, 55, 59, 62, 64]. При этом только в трех работах сообщалось о случаях наиболее распространенных врожденных аномалий [50, 52, 56].

В публикациях, включенных в систематический обзор, в качестве единицы (меры) анализа использования ЛС была либо индивидуальная беременность [14–16, 40, 41, 47–49, 55, 56, 60, 61, 63, 64], либо назначенные препараты [43, 52]. Однако в ряде исследований могли быть представлены оба варианта [42, 44–46, 50, 51, 53, 54, 57–59, 62].

Риск предвзятости внутри исследований

Отбор пациенток был либо из числа подлежащих страховой защите (5 исследований; 18%) [40, 50, 53, 57, 64], либо из числа беременных из одной страны (3; 11%) [16, 41, 56] или проживающих в одном (17; 61%) [14, 15, 42–45, 47–49, 51, 52, 54, 55, 58, 59, 62, 63] или нескольких регионах страны (2; 7%) [46, 60]. В одной из работ представлен анализ как межрегионального, так и национального набора пациенток (4%) [61]. Что касается многоцентровых исследований, проводимых на базе нескольких больниц или клиник, они были рандомизированными или кросс-секционными [46, 51, 60–62]. Особое значение имеет структура (дизайн) исследования, от которой зависит доказательность его результатов. В порядке увеличения степени достоверности она представлена кросс-секционными, типа случай-контроль (ретроспективные) или когортными исследованиями, которые, в свою очередь, могут быть проспективными или ретроспективными.

В большинстве исследований верификация беременности осуществлялась с использованием данных медицинских регистров [16, 41, 48–50, 53, 56], историй болезни [14, 40, 44, 47, 51, 52, 54, 62, 63], специально разработанными методами [15, 42, 57, 64] или во время опроса женщин [43, 45, 46, 55, 58–61]. Преимущественно анализировались беременности с рождением живых детей [14–16, 41, 42, 59, 61, 63, 64]. В некоторых исследованиях сообщалось о включении беременностей, закончившихся как родами в срок, так и «замершими» [40, 47–49, 53, 54], или закончившихся медицинским или спонтанным абортom [50, 56]. При этом редко делались

исключения, учитывающие число родов в прошлом, хотя в ряде исследований для каждой женщины рассматривалась только первая беременность [41, 42, 47, 55].

Изучение потребления ЛС в антенатальный период с использованием административных баз данных требует точного установления гестационного возраста. При отсутствии таких данных разработаны компьютерные алгоритмы с целью идентификации триместров гестации [41, 64]. В ряде исследований использовали реальный гестационный возраст, исходя из записи о рождении младенца или регистра беременных [14, 16, 48–50, 52–57, 63]. В других сделано допущение, что все беременности завершились родами в срок с варьированием продолжительности гестации от 270 до 280 дней [15, 40, 42, 47], либо гестационный возраст оценивали на основании опроса беременных женщин [43–46, 51, 58–62].

Классификационная система АТХ использовалась почти в половине (46%) исследований [14–16, 42, 45, 47, 51, 53, 55–57, 60, 63], причем в двух из них это было совмещено с использованием национальной или региональной формулярной системы [60, 63]. В остальных работах это была либо формулярная система [41, 44, 46, 48, 49, 52, 64], либо без ее указания [40, 43, 50, 54, 58, 59, 61, 62]. В качестве классификационной системы эмбриофетального риска ЛС в большинстве анализируемых в обзоре исследований (64,3%) была применена категоризация FDA [14, 40, 41, 43–45, 48, 49, 51, 54, 55, 58, 62–64], часто с привлечением информации из разных изданий руководства G.G. Briggs и соавт. [37]. Гораздо реже применялись классификации ADEC [42, 53], FASS [56] или комбинация систем [16, 47]. Использовались перечни потенциально опасных ЛС, сгруппированных в пределах специфического механизма тератогенности [15], а также согласно *ad hoc*-системе (от латинской фразы, означающей «специально для этого», «по особому случаю»), разработанной самими авторами при помощи обращения к справочной литературе, руководствам или с привлечением экспертов [46, 50, 52, 57]. В одном исследовании провели оценку воздействия во время беременности только ЛС с неизвестным эмбриофетальным риском (категории С по классификации FDA) [59]. Согласно классификационным системам, в некоторых публикациях также приведены списки с международными названиями используемых индивидуальных [14, 40, 47, 50, 53, 57, 61, 63, 64] или групп [15, 54] потенциально тератогенных ЛС. При анализе в основном исключались препараты для лечения бесплодия, пероральные контрацептивы, эстрогены и прогестины [16, 40, 42, 47, 55, 56, 63, 64]. Хотя обычно они классифицируются как препараты категории D и X, в то же время в отличие от других медикаментов этих категорий не несут подобного уровня риска [65].

Результаты отдельных исследований

Когортные исследования в Северной Америке с категоризацией риска ЛС по FDA демонстрируют, что на протяжении всей беременности явно опасные препараты достаточно часто использовались женщинами, участвующими в двух крупных исследованиях в США (соответственно 5,8 и 39,6% категории D и 2,4 и 5,3% категории X) [40, 64]. Это также отмечено для беременных, проживающих в трех канадских провинциях — Британской Колумбии (5,5% категории D и 2,5% категории X) [14], Саскачеван (5,2% и 3,9%) [48] и Квебеке (6,3%; согласно системе *ad hoc*) [50]. Сходство между этими оценками предполагает сопоставимость в назначении ЛС среди женщин с различным страховым статусом. При этом в севе-

роамериканских исследованиях колебание в выборках доли женщин, получавших препараты категорий D и X в I триместре, составило в пределах 2,7–6,0 и 1,1–5,0% соответственно [14, 40, 48, 61, 64], хотя в исследовании типа случай-контроль доля женщин, получавших препараты категории X, достигала 23% [61]. Что касается европейских когортных исследований с категоризацией риска ЛС по FDA и ADEC, колебание в выборках доли женщин, получавших на протяжении всей беременности препараты категорий D и X, наблюдалось в пределах 2,0–5,9 и 1,0–4,9% соответственно [16, 47, 54, 63]. При этом в I триместре — в пределах 1,6–3,7 и 0,31–3,2% соответственно [16, 41, 47, 54, 55].

Вместе с тем небольшие кросс-секционные исследования в развивающихся странах показали, что соответствующие доли женщин колеблются в пределах 1,9–11,4 и 0,2–2,1% [45, 51, 60]. Особо обращает на себя внимание, что доля женщин, получивших потенциально тератогенный препарат, была выше на ранней стадии гестации (I триместр) [14, 40, 48, 50, 51, 54, 64], хотя не всегда [15, 62]. Показано, что после диагностики беременности использование противопоказанных препаратов быстро уменьшается по сравнению с периодом до зачатия, впоследствии оставаясь крайне низким [14, 16, 42, 48, 51, 54, 55, 57]. Вместе с тем редукция в назначении ЛС с доказанным риском менее выражена из-за возможности, что они более востребованы для лечения хронических состояний [14, 41]. Отмечена временная тенденция в период с 2000 по 2007 г. к увеличению доли женщин, использующих во время беременности препараты FDA категорий D или X [64]. Также наблюдается значительное использование во время беременности препаратов FDA категории C (10–80%), несмотря на неопределенность в отношении риска их использования [40–42, 47, 48, 54, 55, 59, 63].

В Нидерландах в период 1994–2003 гг. 1,1% всех отпущенных из аптек беременным женщинам ЛС были потенциально вредны для эмбриона/плода [42]. Исследование М.М. van Gelder и соавт. показало, что 18; 21 и 33% беременных женщин получали ЛС с тератогенными механизмами в I, II или III триместрах гестации соответственно [16]. В большом популяционном исследовании в период 1999–2007 гг. была рассмотрена структура аптечного отпуска потенциально тератогенных ЛС женщинам в течение года перед зачатием и во время беременности. Доля беременных женщин, получивших потенциально тератогенные ЛС (категории D) в течение 12 мес до зачатия, составила 16%, причем из общего количества 5% женщин получали эти препараты во время беременности, в большинстве случаев — в I триместре. Небольшая доля женщин (0,7%) получала препараты категории X во время беременности. У половины женщин, получавших потенциально тератогенные ЛС во время беременности, назначение их было сделано впервые [16].

ЛС с потенциальным тератогенным эффектом

Если до зачатия наблюдалось более частое применение прогестерона, диазепама, а также пероральных контрацептивов [43, 45, 60], то во время беременности наиболее часто назначаемыми препаратами категории X были женские половые гормоны (пероральные контрацептивы, прогестины и эстрогены) [40, 48, 51, 54, 60, 61, 64]. С другой стороны, исключение из анализа пероральных контрацептивов и средств, способствующих оплодотворению (кломифен, комбинации с медроксипрогестероном, конъюгированные эстрогены и эстрадиол, норэтистерон) и используемых во вспомогательной

репродуктивной технологии (трипторелин, фоллитропин альфа), которые классифицируются как препараты категории X и назначаются в I триместре, позволяет отметить довольно незначительное использование препаратов FDA категории X (около 0,5% беременностей) [14, 16]. Применяемые для лечения бесплодия, в случаях эндометриоза, дисфункционального кровотечения и дисменореи, а также в качестве заместительной гормональной терапии, эти препараты категории X могут использоваться во время беременности только после принятия решения по оценке соотношения польза/риск [16, 54]. Другими часто используемыми препаратами были статины (симвастатин, аторвастатин), антикоагулянты (варфарин и аценокумарол), ретиноиды (изотретиноин), снотворные средства (темазепам, триазолам и флуразепам), эрготамин, хинин, мизопроустол, метотрексат [14, 16, 44, 46, 47, 51, 54, 64].

Из препаратов категории D часто применялись противосудорожные средства (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, вальпроовая кислота), селективные бета-адреноблокаторы (атенолол), барбитураты для кратковременного лечения бессонницы (пентобарбитал, амобарбитал, секобарбитал), прогестерон и гидроксипрогестерон, ацетилсалициловая кислота, антигиперлипидные средства (пропилиноурацил, карбимазол и метимазол), котримоксазол, средства, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (эналаприл), препараты из группы тетрациклинов (тетрациклин, доксициклин) [14, 16, 40, 44, 46, 48–51, 60, 63]. Также среди наиболее часто используемых были антидепрессанты (пароксетин, amitриптилин) и анксиолитики, в частности диазепам [49]. Никотинзаместительная терапия отмечена наиболее часто в I и II триместрах гестации [54]. Следует учитывать, что антигиперлипидные препараты, антикоагулянты, статины, средства, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, препараты лития и производные бензодиазепамина также могут оказывать другие эффекты на внутриутробного ребенка, нежели врожденные аномалии, когда принимаются матерью во II или III триместрах [50].

Факторы риска использования потенциально тератогенных ЛС

Фармакоэпидемиологические исследования по использованию потенциально тератогенных ЛС в периконцептуальном периоде позволили определить одну из важных детерминант: вероятность применения явно опасных препаратов во время беременности была выше у женщин, получавших их до зачатия, чем у не получавших (скорректированный относительный риск, OR, 38,9; 95% доверительный интервал, ДИ, 33,5–45,3) [40, 55]. В канадском исследовании хронические заболевания были основным фактором, детерминирующим применение беременными препаратов категорий C, D и X, когда частота их назначения была в четыре раза выше, чем у женщин без таких заболеваний. Более того, наблюдалась тенденция к росту риска экспозиции ЛС у беременных с хроническими заболеваниями к концу гестации (II и III триместры), особенно для препаратов с высоким фетальным риском. В то же время независимо от наличия хронического заболевания была выше вероятность применения препаратов категорий C, D и X у женщин моложе 25 лет, многогравидных (≥ 3) или включенных в социальную программу помощи. Чем моложе были женщины, тем чаще они получали препараты этих категорий в первом триместре [49]. Однако в исследовании К. Palmsten и соавт. наблюдалась более высокая пропорция женщин в возрасте 25–29 лет, использующих препараты категорий D и X (44,9%), в отличие от женщин моложе 20 лет

(36,2%) [64]. Кроме возраста, детерминантами использования ЛС с тератогенным потенциалом были этническая принадлежность и раса матери [64].

Исследования в европейских странах подтвердили некоторые из этих выводов, обратив внимание на новые факторы, связанные с применением явно опасных препаратов во время беременности, включая постановку на учет до 12 нед гестации (скорректированное отношение шансов, ОШ, 1,83; 95% ДИ 1,58–2,13) [55]. Сюда также были отнесены незапланированная или многоплодная беременность и первые роды [55]. Низкий социальный статус повышал риск использования беременными женщинами таких препаратов [63]. Женщины родом из Восточной Европы и Азии использовали препараты с тератогенным потенциалом с меньшей, а из Северной Америки — с большей вероятностью по сравнению с беременными из Западной Европы [55]. С другой стороны, в Нидерландах использование явно опасных ЛС в большей степени было связано с кратковременным или случайным их применением, чем с лечением хронических заболеваний [42].

Риск предвзятости по всем исследованиям

Анализ включенных в систематический обзор исследований свидетельствует, что различия в структуре (дизайне), методических подходах и классификационных системах затрудняют сравнение полученных результатов (табл. 2). При этом в первую очередь следует обратить внимание на исследования в развитых странах, когда в качестве информационных источников ассоциации лекарственной экспозиции с исходом у беременных женщин используются большие базы данных, позволяющие считать результаты таких исследований наиболее доказательными. В целом эти результаты подтверждают таковые, полученные в ранее опубликованных работах. При этом, несмотря на дефицит данных, можно предположить, что в развивающихся странах экспозиция беременных явно опасными ЛС в I триместре оказывается ниже, чем в развитых странах. Следует признать приоритетным изучение применения явно опасных препаратов на раннем этапе гестации, учитывая, что свыше 1/3 используемых беременными препаратов не могут быть отнесены к какой-либо категории фетального риска, и для них отсутствуют доказательства возможных побочных эффектов на плод [54].

ОБСУЖДЕНИЕ

Краткое описание результатов систематического обзора

Показано, что в США и Канаде доля беременных, принимавших противопоказанные препараты (категория X по классификации FDA), варьировала от 2,4 до 5,3% (1,1–5,0% в I триместре), а с доказанным риском (категория D) — от 5,8 до 39,6% (2,7–6,0). В европейских странах доля беременных, принимавших препараты категории X, варьировала в пределах 1,0–4,9% (0,3–3,2), категории D — 2,0–5,9% (1,6–3,7), в развивающихся странах — в пределах 0,2–2,1 и 1,9–11,4% соответственно. Доля женщин, принимавших потенциально тератогенный препарат в I триместре, была выше по сравнению с величиной показателя во II и III триместрах. С наступлением беременности по сравнению с периодом до зачатия использование противопоказанных ЛС быстро уменьшается. Однако редукция в применении препаратов с доказанным риском менее выражена, возможно, из-за большей их востребованности для лечения хронических состояний. На основании полученных сведений сформирован рекомендательный перечень потенциально тератогенных ЛС.

Обсуждение результатов систематического обзора

Определение наиболее часто используемых в I триместре гестации ЛС и умножение знаний об их эмбриофетальных рисках позволяют оптимизировать фармакотерапию во время беременности [40, 61, 64]. В ряде вошедших в обзор исследований сформированы справочные списки потенциально тератогенных ЛС на основе общепринятых классификационных систем (FDA, ADEC, FASS) [16, 40, 61], либо согласно системе *ad hoc* [50] или сгруппированные в пределах специфического механизма тератогенности [15]. При этом в американских исследованиях доля женщин, получавших препараты с потенциальным эмбриофетальным вредом, значительно отличалась в зависимости от способа оценки риска, рейтинга в TERIS или категоризации FDA, которая в последнем случае была выше [40, 61, 64]. К такому выводу пришли S.E. Andrade и соавт. определив 136 препаратов категорий D или X, из которых 117 (86%) были категоризованы через маркировку продукта регулятором, а 19 (14%) — с привлечением справочной информации [40]. P.G. Thorpe и соавт. идентифицировали 54 препарата, наиболее используемых, по крайней мере в I триместре, в США. При этом только 2 (4%) препарата из них (прометазин и доксиламин) получили в TERIS рейтинговую оценку риска «от умеренного до высокого». Некоторые лекарственные экспозиции, вероятно, были вызваны ненамеренно, например прогестинами (предположительно, в связи с неудачной контрацепцией) на ранней стадии беременности [61]. В Нидерландах приведенный I.M. Zomerdijk и соавт. список содержал 202 индивидуальных препарата с соответствующими кодами ATX (уровень 5) и категоризацией FDA, ADEC и FASS [16]. С другой стороны, M.M. van Gelder и соавт. исследовали использование ЛС с тератогенными механизмами действия вместе со списком соответствующих препаратов и классов ЛС, когда один и тот же препарат может быть ассоциирован более чем с одним механизмом действия [13, 15]. Идентифицированы и описаны шесть связанных с использованием ЛС принципиальных тератогенных механизмов. При этом наиболее важными признаны антагонизм с фолиевой кислотой (многие противосудорожные препараты, метформин, метотрексат, сульфасалазин, триметоприм), сосудистое нарушение (антигипертензивные средства, ацетилсалициловая кислота, эфедрин, нестероидные противовоспалительные препараты) и окислительный стресс (антиаритмики III класса, препараты железа, фенитоин, тербуталин, тетрациклины, талидомид, вальпроевая кислота) [12]. Идентификация тератогенных механизмов приобретает значение, в частности, при проведении обсервационных исследований, в которых специфические препараты со сходным тератогенным механизмом могут быть скомбинированы, что позволяет увеличить мощность исследования. Это также может иметь последствия при назначении многочисленных препаратов женщинам репродуктивного возраста, так как комбинации, казалось бы, несвязанных между собой ЛС могут продуцировать специфические тератогенные механизмы, ведущие к увеличению риска врожденных аномалий. Показано, что в большинстве случаев (71,8%), в которых ассоциированные с тератогенными механизмами препараты были отпущены в I триместре, пациентки получили препараты одной категории с одним тератогенным механизмом. Некоторые женщины получали в I триместре несколько препаратов, сгруппированных в пределах одного тератогенного механизма, и доли беременных варьировали между 13,3% для ингибиторов

Таблица 2. Основные характеристики исследований по использованию потенциально тератогенных лекарственных средств во время беременности, включенных в систематический обзор
Table 2. The main characteristics of the included in the systematic review research on the use of potentially teratogenic drugs during pregnancy

Первый автор [ссылка]	Год публикации	Страна	Отбор пациентов	Структура исследования	Год(ы) родов или период исследования	Число пациентов/беременных, n	Источник информации	Доля беременных, принимавших ЛС с тератогенным потенциалом, % (категории риска)				Вся беременность
								До беременности	I триместр	II триместр	III триместр	
S.E. Andrade [40] ^{б, з}	2006	США	Страховая защита	Когортное	1996–2000	114 165	База данных	-	4,4 (D/X); 2,7 (D); 1,9 (X)	1,0 (D/X); 0,9 (D); 0,2 (X)	1,6 (D/X); 1,2 (D); 0,4 (X)	5,8 (D/X); 3,6 (D); 2,4 (X)/ 2,8 (D); 0,2 (X)
J.R. Hardy [41] ^б	2006	Великобритания	Национальный	Когортное	1991–1999	81 975	База данных	5,5 (D); 7,0 (X)	1,6 (D); 0,6 (X)	-	-	-
M.K. Bakker [42] ^{а, в, з}	2006	Нидерланды	Региональный	Когортное	1994–2003	5412	База данных	-	2,4 (D/X); 1,7 (D/X) для хронического, 2,3% для кратковременного использования	-	-	1,1 (D/X)
R. Sharma [43] ^{а, б}	2006	Индия	Региональный	Кросс-секционное	2005	405	Интервью	-	5,7 (X)	-	-	-
M.S. Al-Humayyd [44] ^{а, б}	2006	Саудовская Аравия	Региональный	Кросс-секционное	2004–2005	727	История болезни	-	-	-	-	8,8 (D); 1,8 (X)
A. Basgul [45] ^б	2007	Турция	Региональный	Кросс-секционное	2005–2006	359	Интервью	10,3 (D); 15,4 (X)	11,4 (D); 2,1 (X)	-	-	-
D.K. Rohra [46] ^е	2008	Пакистан	Межрегиональный	Кросс-секционное	2007	3769	Анкетирование	-	-	-	-	0,8 (н/д)
J.J. Gagne [47] ^{д, з}	2008	Италия	Региональный	Когортное	2004	33 343	База данных	-	0,6 (X)	-	-	2 (D); 1 (X)
S.W. Wen [48] ^б	2008	Канада	Региональный	Когортное	1997–2000	18 575	База данных	-	3,7 (D); 3,0 (X)	2,1 (D); 1,1 (X)	2,1 (D); 1,1 (X)	5,2 (D); 3,9 (X)
S. Kulaga [50] ^е	2009	Канада	Страховая защита	Кросс-секционное	1998–2002	109 344	База данных	-	-	-	-	6,3 (н/д)
B. Kebede [51] ^б	2009	Эфиопия	Региональный	Кросс-секционное	2007	1268	Интервью + История болезни	-	1,9 (D); 0,2 (X)	1,0 (D); 0,0 (X)	1,2 (D); 0,0 (X)	3,6 (D); 0,2 (X)
Y. Potchoo [52] ^{а, е}	2009	Того	Региональный	Кросс-секционное	2003–2006	627	История болезни	-	0,67 (н/д)	30,2 (н/д)	69,1 (н/д)	-
L. Colvin [53] ^в	2009	Австралия	Страховая защита	Когортное	2002–2005	98 265 / 164 278	База данных	-	1,6 (D/X)	-	-	2,3 (D/X)
L. Irvine [54] ^б	2010	Великобритания	Региональный	Когортное	2007	3937	База данных	2,9 (D); 7,4 (X)	2,5 (D); 1,5 (X)	2,1 (D); 0,1 (X)	1,3 (D); 0,2 (X)	4,2 (D); 1,7 (X)
B.J. Cleary [55] ^{б, з}	2010	Ирландия	Региональный	Случай-контроль	2000–2007	61 252	Интервью + История болезни	-	2,5 (D); 2,4 (D); 0,1 (X)	-	-	-

циклооксигеназы и 41,8% для агонистов/антагонистов рецепторов серотонина [15]. Ввиду неопределенности относительно безопасности применения ЛС во время беременности результаты данного исследования подчеркивают необходимость осторожного назначения женщинам репродуктивного возраста препаратов, связанных с тератогенными механизмами [15].

На основании анализа вошедших в обзор исследований нами также сформирован рекомендательный список, в который вошли явно опасные ЛС, упоминаемые не менее чем в 2 исследованиях (табл. 3). Наблюдаемое среди исследований отсутствие согласованности источников информации о тератогенности ЛС подтверждается, например, расхождениями в биологических эффектах и категориях риска при беременности одних и тех же субстанций в различных структурированных маркировках фармацевтического продукта [40, 47]. Кроме того, с целью более точного генерирования сигнала безопасности при беременности требуется отсутствующая во многих источниках информация о дозе и лекарственной форме, так как, по определению, тератогенный эффект коррелирует с количеством препарата, воздействующим

на внутриутробного ребенка. Сходным образом критически важным является специфический период гестации, когда имеет место воздействие на плод, однако часто сведения о нем отсутствуют в источниках информации о тератогенности ЛС. С другой стороны, препараты, внесенные некоторыми источниками в перечень как тератогенные, обычно широко назначаются во время беременности, что делает надежность этих рекомендаций спорной. Примерами таких ЛС могут служить препараты железа на основании тератогенного механизма действия (окислительный стресс), хотя назначение железосодержащих препаратов обычно рекомендуется для лечения анемии при беременности, или магния сульфат (FDA категория D), используемый вне инструкции (*off-label*) в акушерской практике при преэклампсии и невынашивании беременности [66, 67]. Другим препаратом, попадающим в эту же категорию, является мизопростол, который относится FDA к категории X и используется для индукции родов [68]. Таким образом, вызывает сомнение, что имеющиеся источники информации о тератогенности ЛС могут при беременности эффективно способствовать фармакологической безопасности.

Таблица 3. Рекомендательный список и классификация часто используемых во время беременности потенциально тератогенных лекарственных средств

Table 3. A reference list and a classification of potentially teratogenic medicines widely used during pregnancy

Код АТХ	Препарат	FDA	FASS	ADEC	Ссылка	Тератологический механизм действия [13, 15]
Противотромботические средства						
B01AA03	Варфарин	X	D	D	[14, 16, 46, 47, 50, 51, 64]	-
B01AA07	Аценокумарол	NA	NA	NA	[16, 50]	-
Статины (гиполипидемические средства)						
C10AA01	Симвастатин	X	B3	D	[16, 47, 50, 64]	HMG
C10AA02	Ловастатин	X	NA	NA	[50, 64]	HMG
C10AA03	Правастатин	X	B3	D	[16, 47, 50]	HMG
C10AA04	Флувастатин	X	B3	D	[16, 47, 50]	HMG
C10AA05	Аторвастатин	X	D	D	[14, 16, 47, 50, 53, 55, 63]	HMG
C10AA07	Розувастатин	X	D	D	[16, 63]	HMG
Средства, действующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему						
C09AA01	Каптоприл	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA02	Эналаприл	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA03	Лизиноприл	D	D	D	[16, 40, 50]	VD + AT
C09AA04	Периндоприл	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA05	Рамиприл	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA06	Хинаприл	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA07	Беназеприл	D	NA	NA	[16, 50]	VD + AT
C09AA08	Цилазаприл	D	NA	D	[16, 50]	VD + AT
C09AA09	Фозиноприл	D	NA	D	[16, 50]	VD + AT
C09CA02	Эпросартан	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09CA04	Ирбесартан	D	D	D	[16, 50]	VD + AT
C09CA06	Кандесартан	D	D	D	[16, 50, 57]	VD + AT
Дерматологические средства						
D05AX05	Тазаротен	X	NA	D	[14, 16, 64]	-
D05BB02	Ацитретин	X	D	X	[16, 47, 50]	-
D10BA01	Изотретиноин	X	NA	X	[14, 16, 47, 50, 53]	NC

Таблица 3. Рекомендательный список и классификация часто используемых во время беременности потенциально тератогенных лекарственных средств (Продолжение)

Код АТХ	Препарат	FDA	FASS	ADEC	Ссылка	Тератологический механизм действия [13, 15]
Гипофизарные, гипоталамические и половые гормоны						
G03AA	Гормональные контрацептивы	X	B3	B3	[14, 40, 45, 55, 64]	ED
G03BA03	Тестостерон	X	D	D	[16, 40]	-
G03CA03	Эстрадиол	X	B2	B1	[14, 40, 51, 55]	-
G03CA57	Эстрогены конъюгированные	X	NA	D	[14, 16, 45, 61, 64]	-
G03DA02	Медроксипрогестерон	NA	D	D	[14, 16, 40, 44, 53, 55]	-
G03DA04	Прогестерон	NA	NA	D	[16, 40, 45, 60, 61]	ED
G03DC02	Норэтистерон	X	D	D	[16, 54]	-
G03FA12	Медроксипрогестерон и эстрогены	X	B3	D	[16, 45]	-
G03GA01	Гонадотропин хорионический	X	NA	A	[45, 61]	ED
G03GA05	Фоллитропин альфа	NA	B1	D	[16, 53, 61]	ED
G03GB02	Кломифен	X	B3	B3	[14, 45, 55, 61]	ED
G03XA01	Даназол	X	NA	D	[16, 50]	ED
G04CB01	Финастерид	X	D	X	[16, 47]	-
H01CC01	Ганереликс	X	C	D	[16, 57]	-
H03BA02	Пропилтиоурацил	D	NA	C	[14, 40, 44, 45, 50, 51, 55]	-
Противомикробные и противопаразитарные средства						
J01AA08	Миноциклин	D	NA	D	[14, 40, 47, 50]	-
J01AA02	Доксициклин	D	D	D	[14, 16, 40, 47, 50, 53]	OS
J01AA07	Тетрациклин	D	D	D	[14, 16, 40, 45, 50]	OS
J01GB01	Тобрамицин	D	B3	D	[14, 16]	-
J01GB03	Гентамицин	D	D	D	[16, 44]	-
J01GB05	Неомицин	D	NA	D	[16, 53]	-
P01BC01	Хинин	X	D	D	[16, 50, 55, 62]	-
Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства						
L01BA01	Метотрексат	X	D	D	[14, 44, 46, 47, 50]	FA + OS
L01BB02	Меркаптопурин	D	D	D	[16, 57]	-
L01XE01	Иматиниб	D	B3	D	[16, 45]	-
L02AE02	Лейпрорелин	X	C	D	[14, 16, 61]	-
L02BA01	Тамоксифен	D	D	B3	[16, 50]	-
L04AX01	Азатиоприн	D	D	D	[16, 47]	-
Противоэпилептические средства						
N03AA02	Фенобарбитал	D	D	D	[16, 40, 45, 47, 50]	FA + OS + GA
N03AA03	Примидон	D	NA	D	[16, 50]	FA + GA
N03AB02	Фенитоин	D	D	D	[16, 40, 44, 46, 47, 50]	FA + OS
N03AE01	Клоназепам	D	NA	C	[14, 40, 47, 50]	OS + GA
N03AF01	Карбамазепин	D	D	D	[14, 16, 40, 44, 47, 53, 55]	FA
N03AG01	Вальпроевая кислота	D	D	D	[14, 16, 40, 44, 46, 47, 53, 57, 55]	FA + OS + HI
Психолептические и психоаналептические средства						
N05AN01	Литий	D	NA	D	[16, 40, 50]	-
N05BA01	Диазепам	D	C	C	[14, 40, 44, 50, 53, 55, 60, 63]	OS + GA

Таблица 3. Рекомендательный список и классификация часто используемых во время беременности потенциально тератогенных лекарственных средств (Окончание)

Код АТХ	Препарат	FDA	FASS	ADEC	Ссылка	Тератологический механизм действия [13, 15]
N05BA04	Оксазепам	D	C	NA	[14, 40, 50]	OS + GA
N05BA06	Лоразепам	D	C	C	[14, 40, 50]	OS + GA
N05BA12	Алпразолам	D	C	C	[14, 40, 45, 50, 55, 61, 63]	OS + GA
N05CA01	Пентобарбитал	D	NA	NA	[16, 40]	-
N05CA02	Амобарбитал	D	NA	NA	[16, 44]	-
N05CA06	Секобарбитал	D	NA	NA	[16, 40]	-
N05CD01	Флуразепам	X	NA	C	[50, 55, 63, 64]	OS + GA
N05CD05	Триазолам	X	C	C	[14, 50]	OS + GA
N05CD07	Темазепам	X	NA	C	[14, 40, 50, 53, 63, 64]	OS + GA
N06AA09	Амитриптилин	D	C	C	[14, 45]	5-HT
N06AB05	Пароксетин	D	C	D	[14, 16, 53, 55, 61]	5-HT
Прочие средства						
A01AD11	Третионин	D	NA	D	[14, 16, 57]	NC
A02BB01	Мизопропростол	X	D	X	[14, 46, 50, 57]	VD
C01BD01	Амиодарон	D	C	C	[47, 50]	OS
C07AB03	Атенолол	D	C	C	[14, 40, 44, 47, 50, 55]	VD
N02BA01	Ацетилсалициловая кислота	D	C	C	[51, 61]	OS + HI + CI
N02CA01	Дигидроэрготамин	X	C	C	[14, 16, 47, 50]	VD
N02CA02	Эрготамин	X	NA	C	[14, 16, 40, 45]	VD
N07BA01	Никотин	D	C	D	[16, 40]	

Примечание. NA — нет данных, FA — антагонизм с фолиевой кислотой, OS — окислительный стресс, HMG — ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы, AT — сбой ренин-ангиотензиновой системы, CI — ингибирование циклооксигеназы, ED — нарушение эндокринных процессов, 5-HT — влияние на серотонинергическую сигнализацию, VD — сосудистое нарушение, GA — антагонист рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), NC — разрушение клеток нервного гребня, HI — ингибитор деацетилаз гистонов.

Note. NA — no data available, FA — antagonism with folic acid, OS — oxidative stress, HMG — inhibition of HMG-CoA reductase, AT — failure of the renin-angiotensin system, CI — inhibition of cyclooxygenase, ED — endocrine disruption, 5-HT — effect on serotonergic signaling, VD — vascular disorder, GA — antagonist of gamma-aminobutyric acid receptors (GABA), NC — destruction of neural crest cells, HI — histone deacetylase inhibitor.

Ограничения исследований

Методологические различия в сборе данных в исследованиях затрудняют сравнительную оценку потребления ЛС непосредственно во время беременности. Общей проблемой является отсутствие достаточной статистической мощности, позволяющей оценить увеличение риска нежелательных исходов беременности, связанных с лекарственным воздействием. Обращает на себя внимание неоднородность методов исследования. Хотя основанные на данных из регистров исследования рассматриваются как наиболее точные, детальное сравнение назначаемых ЛС также затруднительно. Причиной являются отсутствие единых стандартов сообщений и различия в регулировании страхового возмещения для рецептурных препаратов в разных странах, что может привести к различным выводам о распространении использования разных категорий препаратов, затрудняя интерпретацию данных или сравнение различных исследований.

Вариация в популяционных выборках и используемых методах исследования, оценивающих распространенность и структуру потенциально тератогенных ЛС при антенатальном использовании в развитых странах, поднимает проблему обобщаемости результатов, не позволяющую сделать надежные выводы [40, 61, 64]. Продемонстрирована важность связанных между

собой административных данных, рутинно собранных для других целей, но дающих возможность проводить эпидемиологические исследования менее затратно, чем при сборе первичных данных. Особой мощностью исследований с таким дизайном является то, что экспозиция основана на отпущенных ЛС, а не на воспоминаниях пациентки. С другой стороны, в таких базах данных не всегда доступна необходимая информация о сопутствующих заболеваниях и показаниях для отпущенных препаратов, а допущение о продолжительности гестации может в результате вести к выявлению небольшой доли беременных, использовавших препараты с ошибочной категоризацией. Так, сравнение результатов перинатальной экспозиции ЛС, полученных посредством административных данных с допущением о продолжительности гестации в 270 дней и книги записей рождений, где это точно указано, показало аналогичное распространение использования препаратов FDA категории D как в целом, так и в I триместре. Однако, согласно данным книги записей рождений, уровень использования ЛС категории X в течение всей беременности и в I триместре был выше [69]. Кроме того, хотя административные базы данных указывают, что женщины приобретали ЛС, невозможно точно утверждать, что они ими воспользовались [14, 48].

Также в связи с отсутствием сведений об исходах родов недоступна информация о том, приводит ли использование ЛС к фетальному вреду [40].

Отсутствие информации об использовании отпускаемых без рецепта препаратов или назначенных во время пребывания в стационаре свидетельствует, что частота применения ЛС с потенциальным фетальным вредом может быть недооценена [40]. Тем не менее показано, что уровень приверженности использованию ЛС беременными в общем высок, предполагая надежность записи назначений в качестве источника данных для исследования тератогенности [70].

Исключение беременностей с мертворождениями, выкидышами и прерываниями по медицинским показаниям может приводить к недооценке использования потенциальных тератогенов [14]. При этом основной проблемой анализируемых исследований остается отсутствие доказательств для большинства ЛС возможных нежелательных эффектов на плод, так как все экспозиции ЛС включали сообщения о живых младенцах без врожденных аномалий [61]. Между тем анализ риска распространенных врожденных аномалий у детей, подвергшихся внутриутробной экспозиции явно опасными препаратами, по сравнению с не подвергавшимися, свидетельствует о слегка повышенном риске (скорректированное ОШ 1,25; 95% ДИ 1,16–1,34) [56]. В другом исследовании [50] из 6575 женщин, которым были назначены явно опасные препараты в любое время гестации, 5465 использовали их в I триместре, и более половины подвергшихся экспозиции беременностей закончились прерыванием (46%) и выкидышем (7%). Из 2755 родов с доступной информацией о новорожденном в 9% случаев были диагностированы крупные врожденные пороки развития в первый год жизни. Обнаружено статистически значимое различие в пропорции младенцев с крупными врожденными пороками развития между подвергшимися внутриутробной экспозиции явно опасными препаратами (8,2%; 95% ДИ 8,0–10,0) и не подвергавшимися (7,1%; 95% ДИ 6,9–7,3) [50]. Между тем в ряде случаев беременность могла быть прервана вследствие внутриутробной экспозиции явно опасными препаратами (чаще всего изотретиноином) в I триместре. Назначению метотрексата и мизопростола могла способствовать внематочная беременность [53]. Таким образом, несмотря на то, что в административных базах данных отсутствует регистрация новорожденных, исследования должны включать данные, связанные с врожденными аномалиями у внутриутробного ребенка и прерываниями беременности [53, 71]. Показана в целом возрастающая частота врожденных пороков развития среди новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию препаратов с тератогенным потенциалом, среди которых были медроксипрогестерон (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,4–2,3), фоллитропин альфа (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,2–5,0), карбамазепин (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,7–5,6) и эналаприл (ОШ 8,1; 95% ДИ 1,6–41,7) [71].

Одним из важных ограничений является проанонсированное в 2008 г. FDA прекращение использования существующей классификационной системы медикаментозного риска при беременности [72]. При этом, несмотря на переход к новой расширенной системе маркировки рецептурных ЛС, остается проблемой недостаток данных их тератогенного риска у человека [73, 74]. Вместе с тем во время проведения большинства популяционных исследований FDA категории все еще использовались, оставаясь полезными в проведении предварительного аудита безопасности назначаемых

ЛС, а также определения приоритетов для будущих исследований и сравнения результатов, полученных в странах с различными юрисдикциями [14, 40, 54]. В рамках стратегии безопасного использования ЛС при беременности представляет интерес инициатива входящего в состав Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США Национального центра по врожденным порокам и проблемам развития (National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, NCBDDD) [75]. Эта инициатива, названная «Лечение для двоих» (Treating for Two: Safer Medication Use in Pregnancy) и направленная на предотвращение нежелательных исходов родов, использует в качестве одного из критериев частоту применения ЛС среди беременных женщин. В свете обсуждения данной проблемы отмечается возрастающая роль обсервационных исследований в оценке тератогенного риска ЛС. При этом, несмотря на преимущества, их достоверность вызывает беспокойство, в связи с чем требуется принимать во внимание разные типы исследований и экспозицию матери другими потенциальными тератогенами [76]. Следует отметить доступность в настоящее время нескольких баз данных и ссылок на ЛС с тератогенными рисками со значительными расхождениями между перечнями [13, 77, 78]. Считается, что главные проблемы кроются в неточности и вариабельности термина «тератоген», а также ошибках, которые могут возникать, когда перечни ЛС используются при оказании консультативной помощи в клинической практике [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для решения вопросов фармакологической безопасности при беременности в последние годы предложены оригинальные подходы, позволяющие установить научные приоритеты исследований в этой области. Признано, что фундаментальной проблемой является недостаточность или отсутствие доступной информации о фетальной безопасности часто используемых при беременности препаратов. Более выраженный риск среди беременных с историей использования ЛС с доказанным фетальным вредом до зачатия предполагает необходимость консультирования женщин репродуктивного возраста с хроническими заболеваниями о рисках применения таких препаратов в период гестации. Систематический обзор исследований использования потенциально тератогенных ЛС (особенно до зачатия и в I триместре) дает возможность количественно и качественно оценить возможные риски и в дальнейшем разработать меры по минимизации нежелательной лекарственной экспозиции. Полученные в обсервационных исследованиях и с помощью программ мониторинга лекарственной безопасности клинически значимые данные позволяют включить их в инструкцию по применению препарата, дав полезную информацию для лечения или консультирования женщин репродуктивного возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koren G. Ethical framework for observational studies of medicinal drug exposure in pregnancy. *Teratology*. 2002;65(4):191–195. doi: 10.1002/tera.10038.
2. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: Part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect. *Obstet Gynecol*. 2009;113(2 Pt 1):417–432. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818d686c.
3. Ehrenstein V, Sorensen HT, Bakkeiteig LS, Pedersen L. Medical databases in studies of drug teratogenicity: methodological issues. *Clin Epidemiol*. 2010;2:37–43. doi: 10.2147/CLEP.S9304.
4. Carey JC, Martinez L, Balken E, et al. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(1):63–68. doi: 10.1002/bdra.20533.
5. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):465–473. doi: 10.1097/00006250-200209000-00012.
6. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(3):175–182. doi: 10.1002/ajmg.c.30313.
7. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy are they a reliable source of information? *Drug Saf*. 2000;23(3):245–253. doi: 10.2165/00002018-200023030-00006.
8. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology*. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):166–188. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818d6788. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2009 Jun;113(6):1377.
9. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann*. 2010;41(4):241–250. doi: 10.1111/j.1728-4465.2010.00250.x.
10. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015;85(10):866–872. doi: 10.1212/WNL.0000000000001772.
11. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics*. 2004;113(4 Suppl):957–968. doi: 10.1542/peds.113.4.S1.957.
12. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):378–394. doi: 10.1093/humupd/dmp052.
13. van Gelder MM, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part II: a literature review of the evidence on human risks. *Hum Reprod*. 2014;29(1):168–183. doi: 10.1093/humrep/det370.
14. Daw JR, Mintzes B, Law MR, et al. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001–2006). *Clin Ther*. 2012;34(1):239–249. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.025.
15. van Gelder MM, Bos JH, Roeleveld N, de Jong-van den Berg LT. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part I: dispensing rates among pregnant women in the Netherlands, 1998–2009. *Hum Reprod*. 2014;29(1):161–167. doi: 10.1093/humrep/det369.
16. Zomerdijs IM, Ruiter R, Houweling LM, et al. Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: a population-based study. *BJOG*. 2015;122(8):1119–1129. doi: 10.1111/1471-0528.13128.
17. Mitchell AA. Adverse drug reactions in utero: perspectives on teratogens and strategies for the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):781–783. doi: 10.1038/clpt.2011.52.
18. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31(9):775–788. doi: 10.2165/00002018-200831090-00006.
19. Riley EH, Fuentes-Afflick E, Jackson RA, et al. Correlates of prescription drug use during pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(5):401–409. doi: 10.1089/jwh.2005.14.401.
20. Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(9):659–666. doi: 10.1007/s00228-004-0817-1.
21. Beyens MN, Guy C, Rattema M, Ollanger M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. *Therapie*. 2003;58(6):505–511. doi: 10.2515/therapie.2003082.
22. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):398–407. doi: 10.1016/j.ajog.2004.04.025.
23. Cooper WO, Hickson GB, Ray WA. Prescriptions for contraindicated category X drugs in pregnancy among women enrolled in TennCare. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(2):106–111. doi: 10.1111/j.1365-3016.2003.00542.x.
24. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*. 2000;356(9243):1735–1736. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03209-8.
25. Schirm E, Meijer WM, Tobi H, de Jong-van den Berg L. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in the Netherlands with reference to the Australian classification system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;114(2):182–188. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.10.024.
26. Olesen C, Sorensen HT, de Jong-van den Berg L, et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(8):686–692. doi: 10.1034/j.1600-0412.1999.780805.x.
27. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. *Drug Saf*. 2004;27(12):899–908. doi: 10.2165/00002018-200427120-00006.
28. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(9):895–902. doi: 10.1002/pds.2184.
29. Решетько О.В., Луцевич К.А. Систематизированный обзор использования лекарственных средств во время беременности. I. Дизайн и методологическое качество исследований // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2015. — Т.24. — №1 — С. 66–71. [Reshetko OV, Lutsevich KA. Systematic review of drug use during pregnancy. I. Design and methodological quality of studies. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2015;24(1):66–71. (In Russ).]
30. Решетько О.В., Луцевич К.А. Систематизированный обзор использования лекарственных средств во время беременности. II. Антенатальное потребление и оценка профиля польза/риск // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2015. — Т.24. — №2 — С. 82–90. [Reshetko OV, Lutsevich KA. Use of drugs during pregnancy: a systematic review. II. Antenatal consumption and evaluation of the risk-benefit profiles of pharmaceuticals. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2015;24(2):82–91. (In Russ).]
31. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
32. whocc.no [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo; 2010 [cited 2017 Apr 12]. Available from: <http://www.whocc.no/filearchive/publications/2011guidelines.pdf>
33. fda.gov [Internet]. Department of Health and Human Services. Federal Register. Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products. 2006. Vol. 71, No. 15. p. 3921–3997 [cited 2017 Apr 12]. Available from: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/06-545.pdf>
34. *Classification of medicinal products for use during pregnancy and lactation: the Swedish systems*. Kungsbacka, Sweden: LINFO, Drug Information Ltd; 1993.
35. Australian Drug Evaluation Committee. Medicines in Pregnancy Working Party. *Prescribing medicines in pregnancy: an Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy*. 4th ed. Canberra: Publications Unit, Therapeutic Goods Administration; 1999. 75 p.
36. Doering PL, Boothby LA, Cheok M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(2):333–339. doi: 10.1067/mob.2002.125740.
37. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia: LWW; 2011. 1728 p.
38. Friedman JM, Polifka JE. *Micromedex Reproductive Risk Information System (REPRORISK)*. Englewood, Colorado: Thomson MICROMEDEX; 2011.
39. Scialli AR, Buelke-Sam JL, Chambers CD, et al. Communicating risks during pregnancy: a workshop on the use of data from animal develop-

- mental toxicity studies in pregnancy labels for drugs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(1):7–12. doi: 10.1002/bdra.10150.
40. Andrade SE, Raebel MA, Morse AN, et al. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):546–554. doi: 10.1002/pds.1235.
41. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, et al. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81 975 mothers from the UK general practice research database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):555–564. doi:10.1002/pds.1269.
42. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, et al. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG.* 2006;113(5):559–568. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00927.x.
43. Sharma R, Kapoor B, Verma U. Drug utilization pattern during pregnancy in North India. *Indian J Med Sci.* 2006;60(7):277–287. doi: 10.4103/0019-5359.26602.
44. Al-Humayyd MS, Babay ZH. Pattern of drug prescribing during pregnancy in Saudi women: a retrospective study. *Saudi Pharm J.* 2006;14(3–4):201–207.
45. Basgul A, Akici A, Uzuner A, et al. Drug utilization and teratogenicity risk categories during pregnancy. *Adv Ther.* 2007;24(1):68–80. doi: 10.1007/bf02849994.
46. Rohra DK, Das N, Azam SI, et al. Drug-prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008;8:24. doi: 10.1186/1471-2393-8-24.
47. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, et al. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(11):1125–1132. doi: 10.1007/s00228-008-0546-y.
48. Wen SW, Yang T, Krewski D, et al. Patterns of pregnancy exposure to prescription FDA C, D and X drugs in a Canadian population. *J Perinatol.* 2008;28(5):324–329. doi: 10.1038/jp.2008.6.
49. Yang T, Walker MC, Krewski D, et al. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D, and X drugs in a Canadian population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(3):270–277. doi: 10.1002/pds.1538.
50. Kulaga S, Zagarzadeh A, Berard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *BJOG.* 2009;116(13):1788–1795. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02377.x.
51. Kebede B, Gedif T, Getachew A. Assessment of drug use among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(6):462–468. doi: 10.1002/pds.1732.
52. Potchoo Y, Redah D, Gneni MA, Guissou IP. Prescription drugs among pregnant women in Lome, Togo, West Africa. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(8):831–838. doi: 10.1007/s00228-009-0644-5.
53. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Pharmacovigilance in pregnancy using population-based pregnancy linked datasets. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(3):211–225. doi: 10.1002/pds.1705.
54. Irvine L, Flynn RW, Libby G, et al. Drugs dispensed in primary care during pregnancy: a record-linkage analysis in Tayside, Scotland. *Drug Saf.* 2010;33(7):593–604. doi: 10.2165/11532330-000000000-00000.
55. Cleary BJ, Butt H, Strawbridge JD, et al. Medication use in early pregnancy -prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(4):408–417. doi: 10.1002/pds.1906.
56. Artama M, Gissler M, Malm H, et al. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996–2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(7):729–738. doi: 10.1002/pds.2159.
57. Autret-Leca E, Deligne J, Leve J, et al. Drug exposure during the periconceptional period: a study of 1793 women. *Pediatr Drugs.* 2011;13(5):317–324. doi: 10.2165/11591260-000000000-00000.
58. Al-Riyami IM, Al-Busaidy IQ, Al-Zakwani IS. Medication use during pregnancy in Omani women. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(4):634–641. doi: 10.1007/s11096-011-9517-y.
59. Bertoldi AD, da Silva Dal Pizzol T, Camargo AL, et al. Use of medicines with unknown fetal risk among parturient women from the 2004 Pelotas Birth Cohort (Brazil). *J Pregnancy.* 2012;2012:257597. doi: 10.1155/2012/257597.
60. Odalovic M, Vezmar Kovacevic S, Ilic K, et al. Drug use before and during pregnancy in Serbia. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(5):719–727. doi: 10.1007/s11096-012-9665-8.
61. Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(9):1013–1018. doi: 10.1002/pds.3495.
62. Admasie C, Wasie B, Abeje G. Determinants of prescribed drug use among pregnant women in Bahir Dar city administration, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:325. doi: 10.1186/1471-2393-14-325.
63. Dillon P, O'Brien KK, McDonnell R, et al. Prevalence of prescribing in pregnancy using the Irish primary care research network: a pilot study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:67. doi: 10.1186/s12884-015-0489-0.
64. Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Chambers CD, et al. The most commonly dispensed prescription medications among pregnant women enrolled in the U.S. Medicaid Program. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):465–473. doi: 10.1097/AOG.0000000000000982.
65. Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(11):906–918. doi: 10.1002/bdra.20184.
66. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1218S–1222S.
67. Smith JM, Lowe RF, Fullerton J, et al. An integrative review of the side effects related to the use of magnesium sulfate for preeclampsia and eclampsia management. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:34. doi: 10.1186/1471-2393-13-34.
68. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG.* 2000;107(4):519–523. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13272.x.
69. Raebel MA, Ellis JL, Andrade SE. Evaluation of gestational age and admission date assumptions used to determine prenatal drug exposure from administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(12):829–836. doi: 10.1002/pds.1100.
70. de Jonge L, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, et al. Actual use of medications prescribed during pregnancy: a cross-sectional study using data from a population-based congenital anomaly registry. *Drug Saf.* 2015;38(8):737–747. doi: 10.1007/s40264-015-0302-z.
71. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Linking a pharmaceutical claims database with a birth defects registry to investigate birth defect rates of suspected teratogens. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(11):1137–1150. doi: 10.1002/pds.1995.
72. Feibus KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol.* 2008;4(4):284–288. doi: 10.1007/bf03161214.
73. Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent changes in pregnancy and lactation labeling: retirement of risk categories. *Pharmacotherapy.* 2014;34(4):389–395. doi: 10.1002/phar.1385.
74. Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, van den Anker JN. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):690.e1–690.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.013.
75. Broussard CS, Frey MT, Hernandez-Diaz S, et al. Developing a systematic approach to safer medication use during pregnancy: summary of a Center for Disease Control and Prevention-convened meeting. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):208.e1–214.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.040.
76. Kallen B. The problem of confounding in studies of the effect of maternal drug use on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:148616. doi: 10.1155/2012/148616.
77. Eltonsy S, Martin B, Ferreira E, Blais L. Systematic procedure for the classification of proven and potential teratogens for use in research. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(4):285–297. doi: 10.1002/bdra.23491.
78. Peters SL, Lind JN, Humphrey JR, et al. Safe lists for medications in pregnancy: inadequate evidence base and inconsistent guidance from Web-based information, 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(3):324–328. doi: 10.1002/pds.3410.
79. Obican S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):150–169. doi: 10.1002/ajmg.c.30310.