

К.А. Луцевич, О.В. Решетько, Т.С. Луцевич

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

Современная парадигма фармакологического исследования с участием беременных женщин: оценка риска, морально-этические принципы и регуляторный аспект

Контактная информация:

Луцевич Константин Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ

Адрес: 410071, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: (8452) 51-15-32, e-mail: lutsevich78@mail.ru

Статья поступила: 23.01.2014 г., принята к печати: 24.02.2014 г.

Статья посвящена проблеме изучения эффективности и безопасности лекарственных средств у беременных женщин, т. е. их участию в клинических исследованиях. Авторы подчеркивают, что отсутствие доказательной базы по применению медикаментов делает врачей бессильными перед болезнями и патологическими состояниями, развивающимися во время беременности. Авторы демонстрируют результаты уже проведенных клинических исследований с участием беременных женщин. В статье обсуждаются возможные риски и этические сложности участия беременных женщин в клинических исследованиях, а также современные возможности медицины и законодательной базы ряда государств, позволяющих минимизировать риски как матери, так и нерожденного ребенка при участии женщины в исследовании. Показано, что мировой опыт решения этических и правовых проблем проведения клинических исследований в детской популяции также может способствовать решению многих вопросов обсуждаемой проблемы.

Ключевые слова: беременность, фармакологическое исследование, этика, регуляторный процесс.
(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 22–29)

Клиническая практика свидетельствует, что отсутствие доказательной базы данных об эффектах лекарственных средств (ЛС) и биологических продуктов в период беременности ставит женщин и лечащих врачей перед сложной дилеммой, когда назначение не прошедших клинических исследований ЛС не позволяет их правильно дозировать или учитывать потенциальные эффекты на нерожденного ребенка. С другой стороны, если отказаться от использования ЛС во время беременности, то связанные с заболеванием патологические изменения могут нанести вред здоровью не только матери, но и еще нерожденного или новорожденного ребенка [1, 2]. 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 [3]. С целью минимизации эмбриофетального риска необходимо идентифицировать и избегать приема несущественных медикаментов, регулировать дозу, кратность и путь назначения, продолжительность необходимого лечения. В то же время следует отметить, что при разработке новых ЛС для лечения патологических состояний во время беременности ученые сталкиваются с проблемами, которые редко возникают в других популяциях. Любые медикаментозные вмеша-

K.A. Lutsevich, O.V. Reshetko, T.S. Lutsevich

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

Modern Paradigm of the Pregnant-Involving Pharmacological Study: Risk Assessment, Ethical Principles and Regulatory Aspect

This article is dedicated to the issue of studying drug efficacy and safety in pregnant women, i. e. to their participation in clinical studies. The authors emphasize that lack of evidence base on drug use makes physicians helpless against diseases and pathological conditions developing during pregnancy. The authors demonstrate results of the completed clinical studies involving pregnant women. In this article, they analyze possible risks and ethical complications of pregnant women taking part in clinical studies, as well as modern possibilities of medicine and legislative base of a range of countries, which allow minimizing risks of taking part in a study both for mothers and their fetuses. The authors demonstrate that international experience of resolving ethical and legal issues of clinical studies among children may facilitate settlement of many problems of this issue.

Key words: pregnancy, pharmacological study, ethics, regulatory process.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 22–29)

тельства вызывают у женщин страх развития осложнений во время беременности и родов. Это затрудняет клинические исследования ЛС, когда любое предположение о риске неприемлемо для участия в них беременной женщины. С другой стороны, очевидна необходимость валидации данных безопасности и эффективности ЛС, полученных в клинических исследованиях с участием различных групп пациентов, применительно к беременным женщинам, в организме которых в ходе гестации происходит ряд функциональных изменений [4]. Чтобы женщины не были отстранены от достижений современной фармакотерапии, требуются дополнительные исследования, направленные на определение факторов, детерминирующих изменения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) ЛС при беременности. При этом существует этическая дилемма включения этой особо уязвимой категории в рандомизированные контролируемые исследования безопасности и эффективности ЛС [5]. Вместе с тем в основе широкого изучения использования ЛС при беременности может стать формирующаяся в рамках клинической фармакологии новая дисциплина — акушерская и фетальная фармакология (obstetric-fetal pharmacology) [6]. С целью возможности проведения фармакологических исследований с участием беременных женщин предложена модель, позволяющая при определенных обстоятельствах рассматривать в качестве участника исследования не только мать, но и ее будущего ребенка [7].

НЕОБХОДИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Для рационального подхода к профилактике и лечению патологии женщин и их потомства важно знать и понимать гормональную регуляцию репродуктивной функции, процесс овуляции, раннее течение гестации, внутриутробный рост и развитие будущего ребенка, осложнения беременности, начало преждевременных родов, возникновение и происхождение различного вида злокачественных опухолей репродуктивного тракта. Однако, несмотря на очевидность проблемы, многое остается неизученным, требует объяснения и накопления информации для осознания как этих, так и сходных биологических явлений. В то же время для современной медицины характерна синергия фундаментальных и клинических исследований, объединенных в понятие «трансляционное исследование» (translational research), когда предлагается решение клинических проблем экспериментальным путем (bedside-to-bench) [8]. При этом понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патофизиологических процессов, неизбежно влечет за собой применение новых методологий и инструментов. Эти инструменты включают генетические, геномные или протеомные маркеры, использование биомаркеров, а также альтернативные дизайны клинических исследований ЛС и методы анализа полученных результатов. Особо подчеркивается, что трансляционные исследования должны включать оценку активности ферментов лекарственного метаболизма с использованием фармакологических зондов. Кроме того, необходимо охарактеризовать функции транспортеров, рецепторов и ионных каналов во время беременности. Это в целях охраны здоровья матери и ребенка диктует необходимость объединения усилий врачей акушеров-гинекологов, педиатров, клинических фармакологов, молекулярных биологов и генетиков для разработки и осуществления интегративной клинической, трансляционной и фундаментальной исследовательской программы [6].

Применение «омикс»-технологий в акушерстве.

Благодаря достижениям многомерной биологии (high-dimensional biology) развитие «омикс»-технологий — геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики — позволяет идентифицировать экспрессию генов или другие паттерны, которые могут быть использованы для дальнейшей идентификации популяционного риска нежелательных побочных реакций и/или отсутствия эффективности ЛС. Использование биомаркеров для распознавания болезни, доказательства эффективности и оценки токсичности или в качестве суррогатных клинических точек, не являясь новой концепцией в разработке фармацевтических продуктов, позволяет идентифицировать индивидов, которые с большей вероятностью ответят на медикаментозное вмешательство, что позволит с меньшими затратами сформировать популяцию, участвующую в клинических исследованиях ЛС. Растущее использование в различных областях медицины в исследовательской работе «омикс»-технологий отмечается уже и в акушерстве. Предполагается, что технические и статистические проблемы могут быть преодолены в ближайшем будущем, в связи с чем «омикс»-стратегии позволят перенести результаты экспериментальных работ в клиническую практику [9]. Беременность представляет собой уникальное физиологическое состояние, при котором развитие преэклампсии, задержка внутриутробного развития плода и преждевременные роды являются гетерогенными процессами. Тщательно спланированные эксперименты с использованием стандартных протоколов, сопровождаемые подходящими аналитическими методами и статистическим анализом, способны помочь в решении многих из этих проблем, сгенерировав надежные валидированные метаболомические и протеомические данные с целью ответа на важные биологические вопросы. Идентификация ключевых маркеров дает возможность лучшего понимания течения болезни, позволяя выдвинуть новые гипотезы, что может быть использовано для разработки эффективных терапевтических вмешательств и служить в качестве инструмента в процессе открытия новых лекарственных препаратов. Такие биомаркеры способны к оптимизации фармакотерапии при отсутствии альтернативы, а также когда последствия терапевтических неудач нежелательны. К примеру, тамоксифен демонстрирует эффективность лечения только у пациентов с постменопаузальным эстроген-позитивным раком молочной железы.

Собранная В. Wilffert и соавт. информация свидетельствует о существовании прямой взаимосвязи между фармакогенетикой и индуцированными ЛС врожденными аномалиями. Это показано для метаболизма фолата, а также окислительного стресса вследствие воздействия фенитоина и функционирования транспортеров ЛС в плаценте [10]. Хотя отсутствуют специфические данные в поддержку связанных с фармакогенетикой пороков развития для нестероидных противовоспалительных средств, а также пароксетина и флуоксетина, следует ожидать, что полиморфизмы модифицируют их тератогенные эффекты. Обычно низкое распространение индуцированных ЛС врожденных аномалий затрудняет демонстрацию вклада фармакогенетики, что требует проведения крупномасштабных исследований, предпочтительно типа «случай-контроль».

Клинические исследования с участием беременных женщин. Выполненный V. Dominguez и соавт. систематизированный обзор публикаций клинических исследований, осуществленных за 2000–2009 гг., демонстрирует, что исследования с участием беременных женщин составили менее 2% всех опубликованных за этот период работ (29 378 публикаций). При этом 69% всех оцениваемых

во время родов клинических вмешательств было связано с ЛС [11]. Большинство проведенных исследований было сфокусировано на терапии индукции родов с медикаментозной экспозицией нерожденного ребенка в течение очень короткого периода времени. Мизопростол наиболее часто оценивался в качестве индуктора родовой деятельности или при процедуре аборта, затем окситоцин и мифепристон. Среди других ЛС часто исследовался бупивакаин, используемый для эпидуральной анестезии как один, так и в комбинации с фентанилом с целью обезболивания во время родов. Обнаружено, что только 3% (16) изученных исследований сфокусировано на гипертензивных состояниях во время беременности, затрагивающих около 5–10% всех беременностей и связанных с высоким уровнем материнской и перинатальной смертности. Исследований, оценивающих лечение гестационного диабета, было еще меньше (< 2%), хотя его распространение может варьировать от 2 до 10%. Большинство изученных антибактериальных средств во время беременности составили пенициллины, затем метронидазол и клиндамицин, назначаемые для лечения передаваемых половым путем заболеваний или бактериального вагиноза.

Зачем нужны клинические исследования ЛС? Важно отметить, прежде чем лекарство будет зарегистрировано, должен быть тщательно изучен его фармакокинетический профиль путем определения всасывания, распределения, клиренса и биоэквивалентности. При этом существующая практика изучения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, предназначенных для применения женщинами, в группах мужчин или смешанных популяциях кажется нелогичной, и от нее следует отказаться, так как это может приводить к ошибочным рекомендациям режимов дозирования [12]. Вместе с тем продолжает сохраняться архаичное понятие, что данные, полученные в клинических исследованиях с участием мужчин (first-in-man), могут быть легко обобщены и перенесены на женщин [13]. Предпринятое в 2005 г. исследование применения 300 новых ЛС в период между 1995 и 2000 гг. обнаружило, что даже медикаменты, показавшие существенные различия во всасывании, биотрансформации и экскреции у мужчин и женщин, не имели в инструкции рекомендаций в отношении специфического режима дозирования [14]. Необходимость совместного участия женщин и мужчин в клинических исследованиях ЛС дополнена анализом предоставленных в Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) США данных 26 исследований биоэквивалентности, продемонстрировавших приблизительно в 28% случаев значительные половые различия [15].

Беременность — это динамичное состояние, которое может сравниваться только само с собой. Без участия в исследовании самих беременных безопасное и эффективное использование ЛС во время этого критического периода жизни женщины вряд ли может стать реальностью. Важной проблемой является отсутствие информации о фетальной безопасности ЛС во время беременности, когда лечащему врачу необходимо принимать решение об альтернативном лечении или модифицировать фармакотерапию беременных пациенток. При этом исследования *ex vivo* с плацентой человека показали несостоятельность такого подхода для ответа на вопросы, касающиеся трансплацентарного переноса ЛС, особенно в первом или втором триместрах гестации [16]. Следовательно, только клинические исследования способны помочь понять характер поведения ЛС во время беременности. Вследствие того, что этические проблемы затрудняют изучение фармакологической безопасности,

обращается внимание на немногочисленные клинические исследования, которые на протяжении последних 40 лет проводятся у подвергшихся прекращению беременности женщин и сфокусированы на изучении всасывания и распределения ЛС у абортифицированного плода. При этом только 5 работ (23,8%) было выполнено в 2000-х гг. [17]. Как отмечается, отсутствие разработанных этических правил таких исследований диктует их проведение в основном за пределами Северной Америки. Однако, их целесообразность подтверждается опросами как специалистов (исследователей и лечащих врачей), так и самих женщин [17, 18]. При этом популяция пациенток, перенесших аборт, сама по себе может быть представлена как релевантное фармакологическое сравнение и использована в качестве исследуемой популяции относительно изучения ЛС при беременности без риска каких-либо нежелательных последствий для нерожденного ребенка.

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ РИСКА ВОВЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Изучение субпопуляций пациентов, ранее не участвующих в качестве испытуемых в фармакологическом исследовании, имеет принципиальное значение для практической медицины. Например, в США до утверждения законодательных актов, предназначенных поддержать клинические исследования в педиатрии (Pediatric Research Equity Act 2007 и Best Pharmaceuticals for Children Act 2007), дети, так же, как сегодня беременные женщины, были отнесены к группе со статусом «терапевтических сирот» (therapeutic orphans). После принятия этих законов продемонстрировано, что многие сделанные ранее допущения, касающиеся режима дозирования, безопасности и эффективности ЛС в детской практике, были либо ошибочными, либо только частично правильными. В 2008–2009 гг. это привело к изменениям в 92 случаях маркировки ЛС, используемых у детей. Более того, такие исследования помогают найти оптимальные пути для изучения других уязвимых популяций, в частности беременных женщин. При этом рекомендуется разработать и принять в отношении беременных женщин аналогичного с детьми законодательства, если невозможно иным способом скорректировать их исключение из фармакологических исследований в качестве испытуемых [19].

Особенности оценки риска лекарственной уязвимости беременных женщин. Популяция беременных женщин может быть охарактеризована и оценена относительно их восприимчивости, чувствительности или уязвимости к внешним агентам, например химическим соединениям, фармацевтическим или натуральным продуктам. В этой связи следует отметить, что *восприимчивость* (susceptibility) определяется как качественный параметр, характеризующийся биологическими (внутренними) факторами, которые могут модифицировать эффект специфического воздействия, ведущего к высокому риску для здоровья при данном релевантном уровне воздействия. В свою очередь, термин «чувствительность» (sensitivity) используется, чтобы описать способность к повышенному риску вследствие комбинированного эффекта восприимчивости (биологических факторов) и различий в степени и продолжительности воздействия. Наконец, концепция *уязвимости* (vulnerability) объединяет понятия восприимчивости и чувствительности наряду с дополнительными факторами, включающими социальные параметры (например, социально-экономический статус и место проживания), которые могут способствовать увеличению риска для здоровья [20]. При определении и оценке риска с целью

его минимизации у потенциально чувствительных популяций необходимо ясное понимание взаимосвязи уровня лекарственного воздействия и ответа на него. Однако, в настоящее время в отношении беременных женщин отсутствует стратегия, позволяющая адекватно охарактеризовать и оценить их в качестве уязвимой категории по отношению к лекарственному вмешательству, для чего требуются разнообразные методологические подходы. В то же время в качестве примера такой оценки на сегодня может служить педиатрическая популяция. В обзоре R.N. Hines и соавт. представлены параметры, которые были использованы для отнесения детей к уязвимой популяции с детальным обсуждением трех наиболее информативных в отношении квалификации риска критических факторов: фармакодинамики, фармакокинетики и фармакогенетики. Были показаны также и многообещающие возможности биомаркеров чувствительности, инкорпорированные в модели оценки риска. В дополнении к внутренним факторам, считают авторы, должны быть приняты во внимание способ (путь) неблагоприятного воздействия, популяционно-специфические факторы окружающей среды и/или лекарственные вмешательства. Особо обращается внимание на существование так называемых критических окон восприимчивости/чувствительности, определяемых как временные интервалы, когда исследуемая субпопуляция более чувствительна к воздействию ЛС, чем вся популяция в среднем. В общих чертах намечен состоящий из трех этапов процесс оценки вклада ФК в определение периода восприимчивости у педиатрической популяции: формулирование проблемы, анализ данных и квалификация риска. Причем этот процесс может быть расширен за счет изучения наряду с фармакокинетическим профилем ФД и специфических путей (механизмов) действия ЛС, что может помочь в определении таких периодов восприимчивости и в других популяциях [20].

Применительно к популяции беременных данная концепция должна учитывать существование системы «мать–плацента–плод» как отличительного состояния беременности от небеременности, в котором надежность маточно-плацентарного барьера в качестве защиты нерожденного ребенка от токсических веществ не носит абсолютного характера. Любые неблагоприятные последствия, вызванные приемом ЛС в развивающемся организме вплоть до его созревания, относят к онтогенетической токсичности (developmental toxicity), выделяя эмбрио- и фетотоксичность в качестве частного случая тератогенности, выражающейся в возникновении структурных аномалий. Вместе с тем возникшие функциональные нарушения состояния органов и систем под воздействием тератогена на фетальном этапе онтогенеза при отсутствии в них морфологических изменений характеризуются термином «функциональный тератогенез» [21, 22]. На чувствительность к тератогенезу способны оказывать влияние как генотип матери, так и плода, что может приводить к различиям в клеточной чувствительности, трансплацентарном переносе, метаболизме, связывании с белками и распределении ЛС в организме, когда даже при воздействии одинаковых доз в одинаковые периоды беременности возможен диапазон различных исходов. В то же время чувствительность к тератогенным агентам изменяется в зависимости от стадии развития в момент воздействия неблагоприятного фактора с периодом максимальной чувствительности на 15–56-е сут (3–8-ю нед) пренатального развития, во время которого происходит органогенез. Тератогенный терминационный период представляет тот временной предел, до которого в пренатальном онтогенезе тератоген способен вызвать опреде-

ленную аномалию развития того или иного органа. При этом тератогенные агенты действуют специфическими механизмами на развивающиеся клетки и ткани, приводя к четырем типам нарушения развития (смерть, порок развития, замедление роста и функциональные нарушения). Наиболее известные вещества, влияющие на развитие зародыша (в том числе ЛС), поступают к нему непрямым путем, подвергаясь в организме матери метаболическим изменениям. Вместе с тем все тератогены имеют порог, по достижении которого неблагоприятные реакции не возникают [21, 23].

Медицинские и социальные риски лекарственного воздействия при беременности. Часто информация о ФК и ФД препаратов, используемых во время беременности, очень ограничена или вообще отсутствует. Выраженные физиологические изменения во время беременности, касающиеся циркуляции крови, пищеварения, функции почек, метаболической активности, часто не позволяют при использовании стандартных доз достичь терапевтического уровня воздействия ЛС. Подходящим примером может служить рекомендация об использовании осельтамивира, когда из-за ограниченности данных Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) было рекомендовано при подозрении или подтверждении инфицирования женщин во время беременности штаммом вируса типа А/Н1N1 использовать стандартный режим дозирования для взрослых пациентов [24]. Однако, отсутствие в клинической практике эффективности лечения осельтамивиром во время беременности заставило ряд экспертов рекомендовать удвоить дозу препарата у женщин с тяжелым течением гриппа А/Н1N1, которым требуется искусственная вентиляция легких. Обоснованность таких рекомендаций объяснялась тем, что осельтамивир и его активный метаболит осельтамивира карбоксилат выводятся из организма через почки, а во время беременности скорость клубочковой фильтрации возрастает, в связи с чем в циркулирующей крови должна наблюдаться пониженная концентрация метаболита. Опубликованные в последнее время две работы по изучению ФК осельтамивира у беременных иллюстрируют общие трудности в проведении таких исследований [25, 26]. Причем интерпретация полученных данных затруднена ограниченностью нашего понимания ФД препарата, связи между концентрацией осельтамивира карбоксилата и клиническим эффектом [24]. Таким образом, как и для большинства присутствующих на фармацевтическом рынке ЛС, применение во время беременности современных противовирусных препаратов не имеет доказательной базы правильного режима дозирования, что может вести к нежелательным последствиям как для матери, так и ее ребенка. Аналогичная картина имеет место также при профилактическом применении у беременных амоксициллина, концентрация которого в крови не может предотвратить инфицирования в случае сибирской язвы, или глибенкламида как противогликемического средства [27, 28]. В основе использования при беременности пероральных сахаропонижающих препаратов глибенкламида и метформина лежат рандомизированные клинические исследования, продемонстрировавшие сходные с инсулином эффекты [29, 30]. В то же время имеющие место во время беременности изменения активности таких ферментов лекарственного метаболизма, как СYP2C9, СYP3A и СYP2C19, модифицируя ФК глибенкламида, возможно, оказывают влияние на оптимальное его дозирование во время беременности. Кроме того, глибенкламид под-

вержен трансплацентарному переходу, и, следовательно, любая оценка альтернативных режимов дозирования, превышающих используемый в настоящее время диапазон (до 10 мг дважды в день), должна быть рассмотрена с позиции фетальной и неонатальной безопасности [28]. Изменение ФК метформина во время беременности также связано с трансформированием почечной фильтрации и активного почечного транспорта [31].

Во время беременности наряду с физиологическими функциями изменяется течение патофизиологических процессов. Так, гипертензия во время беременности может сигнализировать о развитии преэклампсии, выражающейся в повышении артериального давления и развитии протеинурии во второй половине гестации [32]. Клиническое значение различий гипертензивных расстройств является доказательством выбора терапии. При этом типичные антигипертензивные препараты назначаются в случае хронической и гестационной гипертензии, но не в случае преэклампсии и лечения при родах, когда используется магния сульфат. Хотя режим дозирования антигипертензивных препаратов критичен во время беременности, имеется мало исследований, оценивающих их ФК и ФД. Изучение фармакодинамических свойств метопролола показало увеличение в 4 раза эффекта на частоту сердечных сокращений в минуту и в 2 раза на систолическое давление крови во время беременности по сравнению с послеродовым периодом. Сделан вывод, что изменение сердечно-сосудистого ответа на метопролол во время беременности может быть следствием повышенной чувствительности или измененной функции бета-адренергической системы [33]. Далее, исследуя ФК метопролола у женщин во время беременности и после родов, авторы наблюдали существенное увеличение печеночного метаболизма во время гестации, приводящее к увеличению клиренса [34]. Результаты данных исследований иллюстрируют отсутствие фиксированного состояния ФК- и ФД-эффектов во время беременности, которые могут существенно различаться. В поддержку этих наблюдений служит исследование ФК и ФД атенолола во время беременности, демонстрирующее увеличение почечного клиренса препарата, хотя фармакодинамический эффект еще предстоит выяснить [35].

Что касается социальных рисков лекарственного воздействия при беременности, то они тесно связаны с характерологическими особенностями матери. Восприятие соотношения риск/польза рецептурных и безрецептурных ЛС оказывает значительное влияние на решение их использовать, когда баланс может лежать в противоположных направлениях для матери и младенца/будущего ребенка. Причем принимая такие решения, беременные женщины полагаются не только на профессиональные знания своих лечащих врачей, но также на собственный опыт и социокультурное понимание, находясь под влиянием семьи, друзей, культурных и общественных норм [36].

Фармакологическое исследование в перспективе восприятия риска, его объяснения и характера соотношения риск/польза. Для решения проблемы определения соотношения риск/польза при использовании медикаментов во время беременности настоятельно требуются новые подходы, в частности создание эффективной системы надзора за тератогенными эффектами как новых, так и давно присутствующих на фармацевтическом рынке ЛС. Целью такой системы служит получение базовой информации по использованию ЛС во время беременности для понимания связи между их воздействием и исходами [37, 38]. Разработаны два основных подхода для определения тератогенности в постмаркетинговом надзоре. Так,

для получения необходимой информации о тератогенности ЛС в клинической практике проводятся эпидемиологические исследования по двум типичным дизайнам: когортные или типа «случай-контроль». Кроме того, появление в последние годы международных информационных служб по тератологии позволяет проводить проспективные обсервационные исследования. С фармаконадзором тесно связано использование регистров беременных, составляемых фармацевтическими производителями или исследовательскими группами. Дизайн таких регистров позволяет исследователям эффективно идентифицировать ЛС с высоким риском тератогенности (или другими видами побочного действия на нерожденного ребенка, например задержкой развития) на ограниченном числе беременных. Также и базы данных, разрабатываемые для административных целей, могут быть использованы для идентификации женщин, принимавших какой-либо препарат во время беременности, и исходов этих беременностей.

С целью адекватной фармакотерапии необходимо избегать как недооценку, так и переоценку риска. Возможная недооценка фетальных рисков лекарственной терапии, особенно в начале гестации, является предметом беспокойства среди клиницистов. Вместе с тем исключительное использование классификации, предложенной FDA США, может приводить к переоценке риска ЛС, а в результате к отмене благоприятной терапии или прекращению желаемой беременности [39]. Разработка и использование программ минимизации риска ЛС представляет непрерывный процесс, заключающий в себе оценку риска, его минимизацию и оценку эффективности для дальнейшего улучшения баланса польза/риск [40]. В идеале, чтобы понять, действительно ли фетальный риск происходит вследствие внутриутробного воздействия конкретного ЛС, необходимо планирование программы предупреждения беременности, что, однако, редко осуществимо. При этом цели любой программы минимизации риска должны быть сформулированы проспективно и четко артикулированы. Примером такой цели должно быть отсутствие лекарственной экспозиции фетуса, т.е. когда беременная женщина не получает ЛС, а женщина репродуктивного возраста не беременеет, принимая ЛС. Информация в маркировке лекарственного продукта может рассматриваться одним из инструментов в минимизации риска его использования, когда модификация маркировки специфических ЛС о предупреждении беременности может быть полезна в контексте общей программы минимизации риска. Исторически ЛС с известным или потенциальным фетальным риском маркируются двумя различными способами (FDA: категории D и X), принимая во внимание болезнь матери, использование ЛС предназначенной популяцией, частоту и тяжесть побочного фетального исхода. Существует три типа ЛС категории X: (1) с известным или (2) подозреваемым тератогенным риском у человека и (3) которые не должны использоваться беременными (например, гормональные контрацептивы). Часто доказательство риска и пользы использования ЛС во время беременности отсутствует, противоречиво или трудно для интерпретации и применения на практике. Это представляет основную проблему в балансировании оптимального управления материнским здоровьем с возможным вредом для будущего ребенка. Другими инструментами минимизации риска лекарственной терапии, когда требуется активное участие как женщин, так и медицинского персонала, служат тестирование беременности и применение контрацептивов. Если в первом случае можно предупредить тератогенные эффекты на будущего ребенка, допуская, что беременные не инициируют фармакотерапию, то во втором — предотвращение нежелательных эффектов

предполагает сознательное использование эффективных методов контрацепции.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ И МОРАЛЬНЫЙ ИМПЕРАТИВ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧАСТИЕМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Как отмечено выше, любое использование ЛС во время беременности несет оценку соотношения риск/польза, что диктует необходимость понимания этических принципов тестирования их эффективности и безопасности. Прогресс в биомедицине тесно связан с возникновением вопросов этики, которые наполнили смыслом такие понятия, как генетика, генетическое тестирование, исследование стволовых клеток, фармакогеномика и персонализированная медицина. При этом базы данных ДНК и хранилище биологических образцов отнесены к биоэтике, причастной наряду с медицинской этикой к клиническому исследованию. Применительно к медицинской практике и проведению исследований этические правила часто ссылаются на медицинскую этику, включая такие понятия, как защита интересов испытуемых, права пациентов, информированное согласие и конфиденциальность информации.

Этика для клинических исследований. Фундаментальные этические принципы и кодексы, установленные с целью защиты прав человека, содержатся в ряде ключевых документов. Начало общественного интереса к защите пациента в исследовании было положено принятием Нюрнбергским трибуналом после завершения процесса, осудившего нацистских врачей в 1947 г., Нюрнбергского кодекса (Nuremberg Code), ставшего прототипом гарантии, что исследование с участием человека должно быть выполнено в этической манере. Следующим этапом стала разработанная Всемирной Медицинской Ассоциацией (WMA) в 1964 г. Хельсинкская декларация (Declaration of Helsinki), полное название которой звучит как «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования». Несмотря на частые ссылки в судебной практике, этот документ на сегодня остается «моральным ориентиром», а не инструментом регулирования. Следует отметить, что ни Хельсинкской декларацией (в редакции 2008 г.), ни Конвенцией о правах человека и биомедицине (Конвенция Овьедо 1997 г.), ни Директивой Европейского Союза 2001/20/ЕС по клиническим исследованиям не упоминается участие беременных женщин в исследованиях. Только в руководствах по этическим принципам проведения биомедицинских исследований с участием человека, изданных в 2002 г. Советом международных научных медицинских обществ (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS), содержатся рекомендации (Guideline 17), специально адресованные исследованию с участием беременных женщин. При этом Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и FDA США признается необходимость сбора информации о лекарственном воздействии во время беременности и их связи с исходами без упоминания типа дизайна и проведения клинических исследований с участием беременных в рамках этических и регуляторных правил [41, 42]. Вместе с тем продолжение консервативной политики неучастия в клинических исследованиях беременных не может гарантировать безопасное использование ЛС ни для плода, ни для матери. Тем более что новейшими исследованиями продемонстрировано воздействие во время беременности факторов окружающей среды (среди которых и ЛС)

на экспрессию генов у потомства, предполагающее эпигенетическое программирование [43]. Следовательно, игнорирование данной проблемы и откладывание ее решения обходится очень дорого для общества.

Этические проблемы в разрешении участия беременных в клиническом исследовании. В отличие от Нюрнбергского кодекса Хельсинкская декларация допустила возможность проведения исследования с участием уязвимых персон, включая детей, которые наряду с беременными женщинами также нуждаются в дополнительной защите, вследствие чего в разные периоды либо полностью исключались из исследования, либо их участие ограничивалось. В то же время Хельсинкская декларация в явной форме запрещает исследования на уязвимых группах, если они могут быть выполнены на другом, более защищенном контингенте. При этом этические вопросы, связанные с изучением ЛС при беременности, являются аналогичными тем, с которыми сталкиваются исследователи в детской популяции [44, 45]. Полученный в педиатрии опыт может быть использован и в случае беременных, участвующих в фармакологическом исследовании. Тем более что после заявления о неэтичности отсутствия изучения ЛС у детей Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics) в 1997 г. появляется моральный императив для продвижения терапевтического менеджмента беременных [46]. Причем польза фармакологического исследования должна быть доступна всем сегментам популяции независимо от пола, расы, этничности, возраста и субпопуляции. Однако, вызывает беспокойство отсутствие для проводимых во время беременности исследований соответствующих этических руководств [47]. Если исследования ЛС с использованием плацебо или контролируемые клинические исследования могут быть этически оправданы только для лечения серьезных акушерских осложнений из-за отсутствия в настоящее время адекватной терапии, то фаза I клинических испытаний новых препаратов не должна включать беременных. При этом проблема фетальной терапии более сложна и спорна с неотъемлемым конфликтом интереса, когда мать используется в качестве проводника с целью лечения плода. В опубликованном Национальной комиссией по защите прав субъектов биомедицинских и поведенческих исследований отчете «Этические принципы и руководящие положения по защите прав субъектов исследования» (Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research; США, 1979), ставшем в настоящее время историческим документом и моральной основой для понимания инструкций, затрагивающих участие людей в исследовании в Соединенных Штатах, были суммированы базовые этические принципы согласно природе и дефиниции информированного согласия, проведена оценка критериев соотношения риск/польза и их подходящий выбор в исследовании на человеке. Базовыми этическими принципами для исследования с участием человека признаны, во-первых, уважение личности (защита беременных и их будущих детей посредством информированного согласия и предоставления дополнительных гарантий). Во-вторых, соблюдение фундаментального этического принципа «не навреди» (предварительная оценка рисков ЛС и/или медицинских процедур у беременных и их нерожденных детей). И, наконец, справедливость или объективность — кто должен получить пользу от исследования и нести бремя его неудачи? Существует, по крайней мере, четыре аргумента включения беременных в фармакологическое исследование. Так, во время беременности женщинам часто необхо-

димо эффективное лечение, что затрудняется отсутствием адекватных исследований ФК и ФД специфических препаратов в организме беременной. Следующий аргумент касается проблем, связанных с фетальной безопасностью, когда отсутствие тщательно структурированных исследований безопасности ЛС не позволяет принять решения об их использовании. Наиболее убедительным выглядит третий довод, когда в отсутствии доказанных данных врачи оставляют беременных пациенток часто недолеченными, или сами женщины прекращают прием жизненно важных препаратов. Наконец, еще один аргумент адресован к решению юридических вопросов, когда допуск к исследованию — это не только защита от его рисков, но и существенная часть этических обязательств, регулирующих клиническое исследование [1]. Несомненно, руководства для проведения исследования в период беременности должны включать тщательно отобранные и ответственные критерии для защиты фетального благополучия. При этом как в любом исследовании с участием лиц, чья способность для информированного согласия ограничена или отсутствует, должны быть включены требования повышенной защиты и правильность выбора соотношения риск/польза. Игнорирование ответственности за исследование, вовлекающее беременных женщин, может иметь нежелательные последствия для материнского здоровья и благополучия еще нерожденного или новорожденного ребенка [48–50].

ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ И ИНИЦИАТИВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ВКЛЮЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

К сожалению, в акушерстве доступная информация о применении ЛС не базируется на глубоком научном доказательстве, вследствие чего каждая пациентка становится объектом эксперимента. Хотя с включением небеременных женщин в исследования и сделан значительный шаг вперед, почти не наблюдается прогресса даже в обсуждении вопроса об участии беременных в клинических испытаниях ЛС. Особо следует отметить, что трагедия с применением талидомида имела место не вследствие участия беременных женщин в клинических испытаниях, а была результатом, по крайней мере, частично неадекватных регуляторных стандартов исследований, предшествующих дистрибуции и маркетингу ЛС [1, 41, 51]. Так как в результате трансплацентарного перехода ЛС могут оказывать необратимое влияние на развитие будущего ребенка, существующая практика маркировки ЛС при использовании во время беременности затрагивает только вопросы фетальной безопасности, не предоставляя информации относительно их ФК, ФД и эффективности. Отсюда следует, что если применение препарата не изучено в связанных с беременностью условиях, например при преждевременных родах, астме во время беременности, лечение им во время гестации не рассматривается показа-

нием для регуляторных целей и подпадает под критерий «off label» [52]. При этом 2/3 беременных женщин принимают, по крайней мере, один препарат без подтверждения его безопасности [53].

В настоящее время наиболее полно законодательные и регуляторные требования к исследованиям с участием уязвимых популяций разработаны в США, где в 1991 г. для защиты испытуемых был выпущен унифицированный ряд регуляций, обозначенных как Federal Policy for the Protection of Human Subjects, более известных как Common Rule (Общее правило). «Общее правило» делегирует властные полномочия рассматривать и соблюдать защиту человека при проведении всех исследований этическим комитетам (Institutional Review Boards, IRBs). Согласно модифицированному в 2001 г. подразделу В указанного документа (45 CFR46, Subpart B), в проводимом с целью улучшения здоровья беременной исследовании риск для нерожденного ребенка должен быть минимизирован, что не стоит путать с минимальным риском. При этом рассматривать в качестве испытуемого необходимо не только мать, но и ее будущий ребенок [7].

В 1990 г. правительство США учредило при Национальных институтах здоровья (National Institutes of Health, NIH) структуру, занимающуюся исследованиями в области здоровья женщин (Office of Research on Women's Health, ORWH). Значимым фактом стала публикация в 1994 г. руководства о включении женщин и этнических меньшинств в качестве субъектов клинического исследования и создание в структуре FDA отдела, связанного с женским здоровьем (Office of Women's Health, FDA-OWH). Проведенный в конце 1990-х гг. анализ политики NIH и FDA в рамках гендерной справедливости продемонстрировал у первых более высокую активность в проведении медицинских исследований [54]. Это подтверждается и созданием в 2004 г. при Национальном институте детского здоровья и развития человека (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) акушерско-фармакологической сети (Obstetric Pharmacology Research Unit Network, OPRU), преследующей две цели. Во-первых, доказать концепцию, что имеющие во время беременности терапевтическую ценность фармацевтические и биологические продукты могут быть изучены в этической манере. Во-вторых, получить свидетельства изменений в распределении и эффектах ЛС, проводя исследования как во время нормальной, так и осложненной беременности [42]. Кроме того, исследования лекарственного воздействия на беременных женщин должны быть дополнены исследованиями в области фетальной фармакологии, так как у еще нерожденного ребенка степень экспозиции ЛС, принимаемых матерями, остается практически неизвестной. Таким образом, предпринимаемые шаги позволяют в ближайшее время качественно проводить регуляторную оценку ЛС, которые используются при беременности, помогая специалистам и пациенткам принимать информированные решения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lyerly A.D., Little M.O., Faden R. The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research. *Int J Fem Approaches Bioeth.* 2008; 1 (2): 5–22.
2. Завидова С.С., Тополянская С.В., Намазова-Баранова Л.С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 7(1):6-14.
3. Dunlop A.L., Gardiner P.M., Shellhaas C.S. et al. The clinical content of preconception care: the use of medications and

- supplements among women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; Supplement to December: S367–372.
4. Koren G. Pharmacokinetics in pregnancy; clinical significance. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011; 18: e523–527.
5. Parisi M.A., Spong C.Y., Zajicek A., Guttmacher A.E. We don't know what we don't study: the case for research on medication effects in pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011; 157: 247–250.
6. Giacoia G., Mattison D. Obstetric and Fetal Pharmacology. *Glob libr women's med* (ISSN: 1756–2228). 2009.

7. McCullough L. B., Coverdale J. H., Chervenak F. A. A comprehensive ethical framework for responsibly designing and conducting pharmacologic research that involves pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 901–907.
8. Longo L. D., Jaffe R. B. A challenge for the 21st century: whither physician-scientists in obstetrics, gynecology, and the reproductive sciences? *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 489–495.
9. Horgan R. P., Clancy O. H., Myers J. E., Baker P. N. An overview of proteomic and metabolomic technologies and their application to pregnancy research. *BJOG.* 2009; 116: 173–181.
10. Wilffert B., Altena J., Tjink L. et al. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: what is known so far? *Pharmacogenomics.* 2011; 12: 547–558.
11. Dominguez V., Ramos N., Torrents A. et al. Clinical trials during pregnancy: what has been done. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 455–458.
12. Koren G. Is it appropriate to study the pharmacokinetics of drugs aimed at pregnant women in men? *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32: 629–630.
13. Uhl K., Parekh A., Kweder S. Females in clinical studies: where are we going? *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81: 600–602.
14. Anderson G. D. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Women's Health.* 2005; 14: 19–29.
15. Chen M. L., Lee S. C., Ng M. J. et al. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68: 510–521.
16. Bourget P., Roulot C., Fernandez H. Models for placental transfer studies of drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 28: 161–180.
17. Gedeon C., Nava-Ocampo A. A., Koren G. Ethical issues in pharmacologic research in women undergoing pregnancy termination: a systemic review and survey of researchers. *Obstet Gynecol Int.* 2012; 2012: 724591.
18. Anderson F., Glasier A., Ross J., Baird D. T. Attitudes of women to fetal tissue research. *J Med Ethics.* 1994; 20: 36–40.
19. Goldkind S. F., Sahin L., Gallauresi B. Enrolling pregnant women in research — lessons from the H1N1 influenza pandemic. *N Engl J Med.* 2010; 362: 2241–2243.
20. Hines R. N., Sargent D., Autrup H. et al. Approaches for assessing risks to sensitive populations: lessons learned from evaluating risks in the pediatric population. *Toxicol Sci.* 2010; 113: 4–26.
21. Иванова А. А., Михайлов А. В., Колбин А. С. Тератогенные свойства лекарств. История вопроса. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (1): 46–53.
22. Шер С. А. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития. *Педиатрическая фармакология.* 2011; 8 (6): 57–60.
23. Jelinek R. The contribution of new findings and ideas to the old principles of teratology. *Reprod Toxicol.* 2005; 20: 295–300.
24. Widmer N., Meylan P., Ivanyuk A. et al. Oseltamivir in seasonal, avian H5N1 and pandemic 2009A/H1N1 influenza: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49: 741–765.
25. Beigi R. H., Han K., Venkataraman R. et al. Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204 (6 Suppl.): 84–88.
26. Greer L. G., Leff R. D., Rogers V. L. et al. Pharmacokinetics of oseltamivir according to trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204 (6 Suppl.): 89–93.
27. Andrew M. A., Easterling T. R., Carr D. B. et al. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: Modeling and simulations of dosage strategies. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81: 547–556.
28. Hebert M. F., Ma X., Naraharisetty S. B. et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide the pharmacologic basis for better clinical practice? *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85: 607–614.
29. Langer O., Conway D. L., Berkus M. D. et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1134–1138.
30. Rowan J. A., Hague W. M., Gao W. et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2003–2015.
31. Eyal S., Easterling T. R., Carr D. et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38: 833–840.
32. Roberts J. M., Hubel C. A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009; 30 (Suppl.): 32–37.
33. Hogstedt S., Lindberg B., Peng D. R. Pregnancy-induced increase in metoprolol metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 37: 688–692.
34. Hogstedt S., Rane A. Plasma concentration-effect relationship of metoprolol during and after pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 44: 243–246.
35. Hebert M. F., Carr D. B., Anderson G. D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45: 25–33.
36. McDonald K., Amir L. H., Davey M. A. Maternal bodies and medicines: a commentary on risk and decision-making of pregnant and breastfeeding women and health professionals. *BMC Public Health.* 2011; 11 (Suppl. 5): S5.
37. Решетько О. В., Луцевич К. А. Рейтинговые системы фетального риска лекарственных средств и фармакоэпидемиологические исследования репродуктивной безопасности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2013; 12 (2): 52–60.
38. Artama M., Gissler M., Malm H., Ritvanen A. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996–2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 729–738.
39. Erdeljic V., Francetich, Makar-Ausperger K. et al. Clinical pharmacology consultation: a better answer to safety issues of drug therapy during pregnancy? *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 1037–1046.
40. Uhl K., Trontell A., Kennedy D. Risk minimization practices for pregnancy prevention: understanding risk, selecting tools. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 337–348.
41. Macklin R. Enrolling pregnant women in biomedical research. *Lancet.* 2010; 375: 631–633.
42. Haas D. M., Gallauresi B., Shields K. et al. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Third International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. *Clin Transl Sci.* 2011; 4: 204–209.
43. Randy L. Jirtle. PhD: epigenetics a window on gene dysregulation, disease. Interview by Bridget M. Kuehn. *JAMA.* 2008; 299: 1249–1250.
44. Chauvenet M., Rimailho A., Hoog-Labouret N. Methodology for the evaluation of drugs in pregnant women. *Therapie.* 2003; 58: 247–258.
45. Anger G. J., Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83: 184–187.
46. Coverdale J. H., McCullough L. B., Chervenak F. A. The ethics of randomized placebo-controlled trials of antidepressants with pregnant women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 1361–1368.
47. Baylis F., Kaposy C. Wanted: Inclusive guidelines for research involving pregnant women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32: 473–476.
48. Chambers C. D., Polifka J. E., Friedman J. M. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83: 181–183.
49. Little M. O., Lyerly A. D., Faden R. R. Pregnant women & medical research: a moral imperative. *Bioethics Forum.* 2009; 2: 60–65.
50. Rodger M. A., Makropoulos D., Walker M. et al. Participation of pregnant women in clinical trials: Will they participate and why? *Am J Perinatol.* 2003; 20: 69–76.
51. Решетько О. В., Луцевич К. А. Клиническая фармакология как методология для улучшения здоровья женщин в XXI в.: путь к персонализированной медицине. *Ремедиум.* 2012; 7: 57–61.
52. Rayburn W., Anderson J., Smith C. V. et al. Uterine and fetal Doppler flow changes from a single dose of long-acting intranasal decongestant. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 180–182.
53. Herring C., McManus A., Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract.* 2010; 18: 226–229.
54. Baird K. L. The new NIH and FDA medical research policies: targeting gender, promoting justice. *J Health Polit Policy Law.* 1999; 24: 531–565.