

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	9
ГЛАВА 1. Инструментарий клинической фармакологии в улучшении женского здоровья	13
1.1. Женское здоровье с позиции половых/ гендерных различий	14
1.2. Роль половых/гендерных эффектов в регулировании фармацевтических продуктов.	16
1.3. Половые различия как фактор вариабельности фармакологического ответа	19
1.4. Связанная с полом межиндивидуальная изменчивость в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных препаратов	22
1.5. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках фармакологического статуса женщины.	30
1.6. О будущем клинической фармакологии и ее методологии	39
Список литературы	41
ГЛАВА 2. Беременность: уникальное физиологическое состояние и фармакологическая уязвимость системы «мать–плацента–плод».	47
2.1. Особенности оценки лекарственного риска у беременных	48
2.2. Фармакокинетика и фармакодинамика во время беременности в контексте клинической значимости	51

2.3. Плацентарный контроль за переносом и влияние лекарственных препаратов на плод.	64
2.4. Фармакометрия при беременности в оптимизации режима дозирования лекарственных препаратов.	81
2.5. Применение омикс-технологий в акушерстве.	87
Список литературы.	89
ГЛАВА 3. Лекарственные препараты во время беременности: фармакоэпидемиологические аспекты.	94
3.1. Использование лекарственных препаратов у беременных. .	96
3.2. Проблема фармакологической безопасности при беременности.	98
3.3. Риск онтогенетической токсичности внутриутробного воздействия лекарственных препаратов.	104
3.4. Концепция тератогенного воздействия и критерии тератогенности лекарственных препаратов.	111
3.5. Источники информации и передача знаний о лекарственных препаратах с тератогенным потенциалом. .	114
3.6. Эпидемиология врожденных аномалий развития: трансляция в клиническую практику результатов исследований лекарственных препаратов.	119
Список литературы.	124
ГЛАВА 4. Научно-исследовательская разработка и процедура регулирования применения лекарственных препаратов при беременности.	130
4.1. Фармацевтический пробел в разработке оригинальных лекарственных препаратов для использования в акушерстве.	132
4.2. Доклинические аспекты в процессе разработки лекарственных препаратов.	140

4.3. Этическая дилемма и нормативно-правовые требования к клиническим исследованиям/испытаниям лекарственных препаратов с участием беременных.	143
4.4. Пострегистрационный надзор безопасности лекарственных препаратов и тератологическая информационная служба	153
4.5. Нормативные подходы к управлению тератогенным риском лекарственных препаратов: от инструкции по медицинскому применению до стратегии оценки и снижения риска.	160
4.6. Расширение доступа к лекарственным препаратам: применение по не указанным в инструкции медицинским показаниям при беременности.	175
Список литературы	185
Предметный указатель.	193

Глава 1

Инструментарий клинической фармакологии в улучшении женского здоровья

Современная клиническая фармакология выполняет важную связующую функцию не только между фундаментальной и прикладной фармакологией или между разработкой лекарственных препаратов (ЛП) и их клиническим использованием, но также между фармацевтической индустрией, регуляторными органами и врачами-практиками. Эволюционируя, сегодня клиническая фармакология включает континуум процессов открытия, разработки, регулирования и использования ЛП, определяемых в англоязычной литературе термином «DDRU» (первого — открытие, разработка, регулирование и использование) (discovery/development/regulatory/utilization), и находится в центре качественной помощи пациенту, представляя трансляционную медицину. В развитии медицины основным становится подход, включающий, хотя и крайне урезанное, биомедицинское исследование и оценку таких «инструментов», как геномика, биомаркеры и биоинформатика. Перечисленные проблемы могут эффективно решаться с помощью инструментов клинической фармакологии, включающих прикладную фармакотерапию (нежелательные реакции ЛП и особые популяции), клиническую фармакокинетику/фармакодинамику, дизайн и симуляцию клинических испытаний, фармакогеномику, распространяясь на пострегистрационный надзор ЛП, назначаемых целевым популяциям. Вместе с тем в основе широкого изучения использования ЛП при беременно-

сти может стать формирующаяся в рамках клинической фармакологии новая дисциплина — акушерско-фетальная фармакология (obstetric-fetal pharmacology). Кроме того, многочисленные научные публикации последних лет акцентируют внимание на критическом моменте современного состояния развития клинической фармакологии, когда в проведении исследований необходимо от упрощенного подхода перейти к качественно другому системному уровню.

1.1. ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ С ПОЗИЦИИ ПОЛОВЫХ/ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ

Традиционные вопросы здоровья женщины, как и проблемы, связанные с половой и гендерной (sex/gender) медициной, когда растут доказательства, что пол (биологическое понятие) и гендер (социальное истолкование мужественности или женственности) постоянно взаимодействуют, хорошо вписываются в парадигму DDRU (открытие, разработка, регулирование и использование). Таким образом, инструментарий клинической фармакологии, сыгравшей важную роль в достижениях прошлых лет, в современных условиях может быть использован в целях дальнейшего повышения качества женского здоровья. С появлением в рамках клинической фармакологии концепции персонализированной медицины заканчивается эра эмпирического восприятия половых различий, когда очень трудно разделить пол и гендер, потому что они многомерны, запутанны и интерактивны, что вынуждает использовать смешанный термин «пол/гендер» с целью признать ценность как биологического, так и социального контекста. Прогресс в формировании технологических платформ, создании усложненных аналитических методов и инновационных разработок в качестве инструментов определения комплексных биологических и физико-химических различий ведет к улучшению профилактики, диагноза и лечения болезней у женщин и мужчин.

На сегодня имеется достаточно доказательств важной роли физиологических различий между мужчинами и женщинами в распространении, течении и исходах болезней, а также отве-

та на их лечение. К сожалению, в медицинском исследовании термины «пол» и «гендер» довольно часто используются как взаимозаменяемые, что может вводить в заблуждение и вести к недооценке важности истинных биологических различий, вследствие чего данные, полученные в клинических исследованиях с участием мужчин (first-in-man), могут быть легко обобщены и перенесены на женщин. В контексте клинической фармакологии (например, фармакокинетики, фармакодинамики, биотрансформации и фармакогенетики) правильным и научно обоснованным термином является «пол», определяемый физиологией и генетикой индивида. Пример половых различий в отношении болезней позволяет наблюдать фундаментальные биологические различия между мужчинами и женщинами. Этиология половых различий распространяется дальше половых хромосом, к таким явлениям, как импринтинг, когда наследуемые от отца и матери гены подвержены экспрессии различными путями. При этом болезнь выдвигает на первый план эти наследственные изменения. Например, геномный профиль пациентов с немелкоклеточным раком легких демонстрирует половые различия в активации сигнальных путей.

Были предложены биологические объяснения социального поведения индивида. Фенотип является результатом комплексных взаимодействий между генотипом и окружающей средой, когда экспрессия многочисленных диморфных генов находится под контролем специфических половых эпигенетических признаков. Факторы окружающей среды (социальное поведение, пищевые или химические соединения, включая ЛП), особенно в критические моменты жизни, могут оказывать влияние на здоровье и болезнь половым и гендерным способами. При этом важно отметить, что эпигенетические процессы крайне чувствительны к сигналам окружающей среды, и изменения спектра генетической экспрессии могут устойчиво воспроизводиться даже после исчезновения индуцировавшего их сигнала, долгосрочно влияя на фенотипические проявления по механизму импринтинга. Понимание роли эпигенетических факторов в половых/гендерных различиях должно способствовать оценке степени половых/гендерных взаимодействий, объясняя, каким образом они

оказывают влияние на здоровый и больной организм, а также на эффективность и безопасность лечения.

Очевидно, что простое выполнение стандартов (протоколов) медицинской помощи не является достаточным для идентификации причины различий в ответах на лечение у женщин. Следует отметить важность участия представителей обоих полов в клинических исследованиях, обратив серьезное внимание на фундаментальное половое различие — беременность, когда организм женщины подвержен значительным изменениям гормонального баланса, иммунного статуса и т.п. Беременные болеют, а больные женщины могут забеременеть, нуждаясь в лечении и вынашивая особо уязвимый для ЛП плод. При этом по этическим причинам крайне проблематично участие беременных в клинических испытаниях ЛП. Следовательно, дальнейшее игнорирование решения этого вопроса представляется неоправданным, когда врачи часто назначают препараты, эффективность и безопасность которых во время беременности остаются неустановленными. Вместе с тем биомедицинские исследования, направленные на изучение половых/гендерных различий, должны способствовать лучшему пониманию их влияния на здоровье.

1.2. РОЛЬ ПОЛОВЫХ/ГЕНДЕРНЫХ ЭФФЕКТОВ В РЕГУЛИРОВАНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ

Необходимо отметить, что половые/гендерные эффекты играют важную роль в регулировании фармацевтических продуктов — от планирования клинических испытаний и регистрации инновационных ЛП до их рекламирования и пострегистрационного надзора. Исторически так сложилось, что женщины всех возрастов были недостаточно представлены в клинических исследованиях. После талидомидовой трагедии 1960-х гг., согласно выпущенному в 1977 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*U.S. Food and Drug Administration* — FDA; USFDA) США руководству, женщины детородного возраста были отстранены от уча-

ствия в I и начале II фазы клинических испытаний ЛП. И даже после появления в 1993 г. другого руководства, изменившего существующую регуляторную политику, в 60% всех клинических испытаний ЛП женщины не были представлены в достаточном количестве. Анализ динамики одобрения регулятором в США новых активных веществ за различные периоды с 1995 по 2007 г. продемонстрировал тенденцию неравного включения в испытания ЛП женщин по сравнению с мужчинами. Во всех клинических испытаниях женщины составили 30,6% участвующих. При этом 42,3% испытаний включали тестирование безопасности и переносимости ЛП выше одобренной дозы, когда женщины составили 32,5% участников. Сделан вывод, что количество испытаний с участием женщин и количество женщин, участвующих в I фазе испытаний ЛП, возросло с 2001 г., тем не менее женщины продолжают быть не полностью представленными в клинических испытаниях.

Вышеприведенные обстоятельства привели к необходимости отойти от общепринятой модели тестирования новых ЛП только на мужчинах и лицах европейского происхождения. В 1990 г. правительство США учредило при национальных институтах здравоохранения (NIH) структуру, занимающуюся исследованиями в области здоровья женщин. При этом в период с 1990 по 1994 г. Конгрессом США был инициирован ряд законодательных инициатив в поддержку дальнейшего изучения и менеджмента здоровья женщин, среди которых наиболее важным стал документ, принятый в 1993 г. (NIH Revitalization Act of 1993). Также значимым фактом стала публикация в 1994 г. руководства о включении женщин и этнических меньшинств в качестве субъектов клинического исследования, а также создание в структуре USFDA отдела, связанного с женским здоровьем (Office of Women's Health — FDA-OWH). Уже к 2006 г. FDA-OWH было осуществлено финансирование более 100 исследовательских проектов, касающихся охраны и повышения качества здоровья женщин. Поскольку половые различия распространяются на все биологические системы и на всех уровнях биологической организации, в отчете, подготовленном в 2001 г. Институтом медицины (ИОМ) США, был сделан вывод, что это должно учитываться

при планировании и анализе результатов любого клинического исследования. Что касается европейской регуляторной политики, то специальные руководства по изучению и оценке половых различий отсутствуют, хотя признается важность с позиции половых различий ряда факторов, влияющих на эффективность ЛП. Однако это требует специального рассмотрения, о чем свидетельствуют европейские клинические испытания ЛП. Так, лечение ВИЧ-инфекции иллюстрирует половую вариабельность профилей эффективности, токсичности и фармакокинетики ЛП. Однако клинические испытания были выполнены без достаточного числа участия в них женщин, что позволило бы провести анализ половых различий. В 117 рандомизированных контролируемых клинических испытаниях эффективности антиретровирусной терапии у взрослых ($n = 41\,905$) доля женщин в испытаниях составила 14,43%. При этом доля ВИЧ-инфицированных женщин, в это время проживающих в Западной Европе, составляла 25%, а по всему миру — 49%.

Женщины в качестве потребителей оказывают существенное влияние на развитие фармацевтического рынка, включающего как рецептурный сектор, так и товары для здоровья. Следует отметить, что некоторые ЛП разрабатываются фармацевтическими компаниями специально для использования одним полом, например, пероральные контрацептивы для женщин и средства лечения эректильной дисфункции для мужчин. Другие ЛП, уже по данным клинических испытаний, получают одобрение регуляторных органов для использования только одним полом, например, таким стал тегасерод для лечения синдрома раздраженного кишечника у женщин. После регистрации у многих ЛП во время их использования в клинической практике выявляются значительные половые различия профилей эффективности и безопасности. Например, ингибиторы обратного захвата серотонина, преимущественно используемые для лечения депрессии, более эффективны у женщин. Тем не менее, согласно данным USFDA, половые различия в реакциях на ЛП являются относительно редкими. Однако ЛП могут быть в большей степени причиной нежелательных реакций (НР) у женщин, чем у мужчин.