

АНАЛИЗ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, РАЗВИВШИХСЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Е. О. Журавлева¹, Н. Ю. Вельц¹, К. Э. Затолочина¹, С. В. Глаголев²,
В. А. Поливанов³, М. А. Дармостукова¹, В. К. Лепяхин¹, Б. К. Романов¹,
Р. Н. Аляутдин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Москва, Россия

³ Центр по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств
Росздравнадзора, Москва, Россия

Статья поступила 30.12.2016. Принята к печати 31.01.2017

Резюме: В статье приводятся данные, полученные при ретроспективном анализе спонтанных сообщений (СС) о НР развившихся при применении ЛС во время беременности, поступивших в российскую базу «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзор, за период с 1 января 2015 года по 31 декабря 2015 года включительно.

Ключевые слова: беременность; аномалии развития; плод; безопасность лекарственных средств; спонтанные сообщения; противопоказания.

Библиографическое описание: Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Затолочина КЭ, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Дармостукова МА, Лепяхин ВК, Романов БК, Аляутдин РН. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(2): 61–69.

Одним из наиболее проблемных вопросов клинической фармакологии является применение лекарственных средств (ЛС) во время беременности. Сведения о безопасности применения ЛС во время беременности являются недостаточными более чем для 80 % препаратов, находящихся в обращении [1]. При этом, по данным международных исследований, не менее 80 % беременных принимают, по крайней мере, один лекарственный препарат (ЛП) [2, 3]. Наряду с витаминно-минеральными комплексами и препаратами железа при беременности наиболее часто применяют антибактериальные ЛС, анальгетики, ЛС для лечения заболеваний дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Повреждающее действие лекарственного препарата на плод может носить характер эмбриотоксического, фетотоксического и тератогенного эффектов. Еще в 1960-е годы некоторыми авторами отмечалось негативное

влияние некоторых групп препаратов на плод [4, 5]. В настоящее время описан ряд возможных последствий применения ЛС во время беременности, таких как функциональные нарушения со стороны органов и систем новорожденного, сенсибилизация, острая интоксикация и синдром отмены у новорожденных, врожденные пороки развития, резорбция или выкидыш на стадии эмбриогенеза, задержка внутриутробного развития плода, антенатальная гибель плода, осложнения послеродового периода.

В силу этических причин объемные интервенционные клинические исследования (КИ) у беременных в качестве испытуемых не проводятся, исключая те случаи, когда необходима оценка ЛП, специально предназначенного для указанной группы женщин [6]. В настоящее время ведутся серьезные дискуссии по вопросу этичности включения беременных в КИ с более широким профилем ис-

следований [7]. Значительная часть данных по безопасности, касающаяся раздела «Беременность» в инструкциях по медицинскому применению ЛС базируется, в основном, на результатах исследований, полученных из опытов на беременных животных, однако точная экстраполяция результатов опытов с беременными животными на человеческий организм невозможна. Таким образом, в настоящее время наиболее полную и корректную информацию о влиянии препарата на беременность и плод возможно получить только в ходе постмаркетинговых наблюдений и при выполнении наблюдательных протоколов.

Анализ более чем 7000 сообщений, поступивших в FDA с 1997 г. по 2000 г. о случаях нежелательных реакций (НР) развившихся у детей младше 2 лет, показал, что в 24 % случаев НР возникали вследствие применения ЛС во время беременности, причем 90 % из них развились у детей в первые 4 месяца после рождения [8].

Ретроспективное исследование данных швейцарской национальной базы спонтанных сообщений о случаях НР с 1990 г. по 2009 г. установило увеличение числа случаев нарушений развития плода. В этих случаях наиболее часто среди подозреваемых ЛП встречались нейротропные средства (40,2 %), с преобладанием антидепрессантов и противосудорожных ЛС. Наибольший удельный вес среди всех НР составили пороки развития опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы [9].

По данным Первого Всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиологическое использование лекарственных средств у беременных», примерно 1,6 % респондентов-врачей в своей практической работе наблюдали проявление тератогенного. Целью настоящего исследования стал анализ информации о случаях НР развившихся при применении ЛС во время беременности, поступившей в российскую базу спонтанных сообщений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений (СС), поступивших в российскую базу АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор» за период с 01.01.2015 по

31.12.2015 включительно. Критерием включения в исследование являлось наличие в сообщениях информации о применении ЛС во время беременности и в родах. Из анализа были исключены повторные, невалидные и сообщения-дубликаты. При анализе ЛС, «подозреваемых» в развитии НР, использовалась АТХ-классификация. Степень серьезности НР на ЛС определялась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». При анализе клинической картины применялась классификация НР на ЛС в соответствии с классификатором поражений органов и систем органов Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности — MedDRA®. При анализе индивидуальных сообщений использовалась классификация категорий возможных рисков для плода при применении ЛС беременными женщинами, разработанная FDA: **категория А** — надлежащие исследования не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности и нет данных о риске во втором и третьем последующих триместрах; **категория В** — исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было; **категория С** — исследования на животных выявили отрицательное воздействие ЛС на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск; **категория D** — получены доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

За указанный период в российскую базу данных поступило 362 спонтанных сообщения о случаях развития НР при применении ЛС во время беременности и в родах, что составило 1,54 % от общего количества сообщений, поступивших за этот период. Подозреваемые ЛС были представлены различными

фармакологическими группами, общее количество подозреваемых ЛП составило 421. Группы наиболее часто встречающихся ЛП среди подозреваемых представлены в таблице 1.

Наибольший удельный вес среди подозреваемых ЛС составили препараты эстрогенов, гестагенов и других фармакологических групп (16,63 % и 29,45 %, соответственно). Во всех случаях НР эти ЛП применялись в соответствии с их инструкциями по медицинскому применению.

Результаты анализа подозреваемых ЛС показали, что препараты из В-категории риска были представлены 20 наименованиями ЛП из различных фармакологических групп. Общее количество подозреваемых ЛП В-категории составило 51, что соответствует 12,1 % от общего количества подозреваемых ЛС.

Подозреваемые ЛП отнесенные к С-категории риска были представлены 21 наименованием препаратов из различных фармакологических групп. Общее количество подозреваемых ЛП С-категории составило 31, что соответствует 7,4 % от общего количества подозреваемых ЛП.

В результате проведенного анализа установлено 49 случаев применения ЛП с нарушением предписаний инструкций по медицинскому применению, что составляет

11,64 % от общего количества сообщений о случаях НР на ЛС при беременности. Наибольший удельный вес — 8,31 % от общего количества сообщений о случаях НР при беременности, составили случаи применения ЛП, противопоказанных при беременности (таблица 2).

В некоторых сообщениях содержалась информация о нескольких типах нарушений в одном случае. Так, ЛС интерферон альфа-2b + таурин применялся в 1-м триместре по показанию «ОРВИ» ректально, в то время как он разрешен к применению во время беременности только во 2-м и 3-м триместрах для лечения урогенитальных инфекций интравагинально.

Противопоказанные при беременности ЛП, которые выступали в качестве подозреваемых, были представлены 19 МНН из числа разных фармакологических групп (таблица 3). В сообщениях содержались сведения как о развитии НР у матери или плода, так и информация о наступлении беременности во время применения данного ЛП без указания о течении и исходе беременности.

Так, в сообщениях с подозреваемым ЛС меглюмина натрия сукцинат содержалась информация о развитии НР у матери в форме реакции гиперчувствительности — 3 случая,

Таблица 1. Группы ЛП, подозреваемых в развитии НР у беременных

Фармакологические группы подозреваемых ЛП	Количество подозреваемых ЛП	% от общего количества
Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты	70	16,63
Витамины и витаминоподобные средства	36	8,55
Макро- и микроэлементы в комбинациях	31	7,36
Стимуляторы гемопоэза + стимуляторы гемопоэза в комбинациях	26	6,18
Цефалоспорины + Цефалоспорины в комбинациях	22	5,23
Средства для лечения ВИЧ-инфекции + средства для лечения ВИЧ-инфекции в комбинациях	20	4,75
Антикоагулянты	17	4,04
Гормоны щитовидной железы, их аналоги и антагонисты (включая антитиреоидные средства)	16	3,80
Местные анестетики	15	3,56
Пенициллины в комбинациях	12	2,85
Спазмолитики миотропные	12	2,85
Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции	10	2,38
Антисептики и дезинфицирующие	10	2,38
Другие	124	29,45
ИТОГО:	421	100

тошноты и рвоты — 1, озноба — 1, покраснения в месте инъекции — 1 случай.

В сообщениях с подозреваемым ЛС пентоксифиллин содержались сведения о развитии НР у матери: 1 случай — развитие лекарственного гепатита на фоне применения пентоксифиллина совместно с железом [III] гидроксида полимальтозатом и дипиридамолом; 1 случай — развитие анафилактического шока; 1 случай — развитие за грудиной боли, изжоги, сердцебиения; 1 случай — раз-

витие рвоты, тошноты; 1 случай — развитие головной боли, тошноты.

В 4-х сообщениях с подозреваемым ЛС сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая содержалась информация о наступлении беременности во время применения данного ЛС. Во всех случаях ЛС применялось согласно инструкции по его медицинскому применению и было отменено сразу после установления диагноза «Беременность». При этом в двух случаях было указано, что дальнейшая беременность протекала без особенностей.

Таблица 2. Использование ЛП при беременности с нарушением предписаний инструкций по медицинскому применению

Тип нарушения	Количество нарушений	% от общего количества
Применение ЛП, противопоказанного при беременности	35	8,31
Применение ЛП по незарегистрированному показанию	9	2,14
Неправильный путь введения ЛП	1	0,24
Неправильная кратность применения ЛС	1	0,24
Неправильная разовая дозировка ЛП	1	0,24
Неправильное деление таблетки на части	1	0,24
Самолечение ЛП рецептурного отпуска	1	0,24
ИТОГО:	49	11,64

Таблица 3. Подозреваемые ЛП, не разрешенные к применению при беременности

Подозреваемый ЛП	Количество подозреваемых ЛП	% от общего количества подозреваемых ЛП
Меглюмина натрия сукцинат	6	17,14
Пентоксифиллин	5	14,29
Сибутрамин + Целлюлоза микрокристаллическая	4	11,43
Ралтегравир	3	8,57
Метамизол натрия	2	5,71
Инфликсимаб	2	5,71
Метформин + (Сибутрамин + Целлюлоза микрокристаллическая)	1	2,86
Интерферон альфа-2b + таурин	1	2,86
Кагоцел	1	2,86
Клопидогрел	1	2,86
Ацетилсалициловая кислота	1	2,86
Кеторолак	1	2,86
Нефопам	1	2,86
Висмута трикалия дицитрат	1	2,86
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	1	2,86
Суксаметония хлорид	1	2,86
Адалимуаб	1	2,86
Голимуаб	1	2,86
Ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс	1	2,86
ИТОГО:	35	100

В сообщениях с подозреваемым ЛС ралтегравир содержалась информация об аномалиях развития у плода: 2 случая — развитие врожденной аномалии («не развитие ноги и пальцев на руке у плода»), ЛС в данных случаях применялось по неизвестным показаниям, исход неизвестен.

При оценке клинической картины и степени серьезности НР было установлено, что сообщения о развитии серьезных НР (СНР) составили 61,6 % (223 сообщения) от общего количества сообщений о случаях НР.

Всего в сообщениях о случаях развития НР при применении ЛС во время беременности и в родах, имелись описания 498 случаев НР (таблица 4), которые развивались как у матери, так и у ребенка. Также в 25 сообщениях в разделе «Описание НР» было указано «Применение по незарегистрированному показанию», в 70 сообщениях — «Наступление беременности во время применения данного ЛС».

Различия между количеством НР и количеством сообщений о случаях НР объясняются тем, что некоторые сообщения содержат в своем составе описания нескольких случаев НР у одного пациента.

Среди всех случаев НР на ЛС во время беременности наибольший удельный вес соста-

вили случаи развития нарушений со стороны органов пищеварения (15,06 % от числа СН), кожи и подкожной клетчатки (14,06 %), а также случаи неэффективности или недостаточного действия ЛС (10,04 %).

Неэффективность или недостаточное действие было отмечено в отношении следующих ЛС: бупивакаин для проведения спинальной анестезии — 12 случаев, развитие беременности на фоне применения пероральных контрацептивов — 13 случаев, развитие беременности при применении мифепристона по показанию медикаментозное прерывание маточной беременности и экстренная контрацепция — 11 случаев.

Виды НР, вошедших в группу врожденных аномалий, деформации и хромосомных нарушений представлены в таблице 5.

Наибольший удельный вес составили случаи развития врожденных аномалий системы кровообращения и хромосомных аномалий (по 18,75 % от общего количества НР из данной группы патологии). Аномалии системы кровообращения в 6 случаях представляли собой врожденный порок сердца. Хромосомные аномалии в 8 случаях были представлены синдромом Дауна. Аномалии костно-мышечной системы представляли собой 3 слу-

Таблица 4. НР при применении ЛС во время беременности

Виды нарушений	Количество НР	% от общего количества НР
Нарушения со стороны органов ЖКТ	75	15,06
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	70	14,06
Неэффективность или недостаточное действие ЛС	50	10,04
Нарушения со стороны иммунной системы	49	9,84
Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения	48	9,64
Общие расстройства	44	8,84
Другие нарушения в течении беременности родов и в послеродовом периоде	37	7,43
Нарушения со стороны нервной системы	29	5,82
Смерть внутриутробная	24	4,82
Нарушения со стороны мочеполовой системы	21	4,22
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	20	4,02
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	10	2,01
Болезни эндокринной системы	9	1,81
Нарушения со стороны органов дыхания	8	1,61
Расстройства психики	4	0,80
ИТОГО:	498	100

Таблица 5. Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения

Виды нарушений	Количество НР	% от общего количества врожденных аномалий
Врожденные аномалии системы кровообращения	9	18,75
Хромосомные аномалии	9	18,75
Патология плода неуточненная	8	16,67
Врожденные аномалии костно-мышечной системы	7	14,58
Другие врожденные аномалии	6	12,50
Врожденные аномалии развития нервной системы	5	10,42
Врожденные аномалии органов дыхания	1	2,08
Врожденные аномалии мочевыделительной системы	1	2,08
Врожденные аномалии глаза, уха, лица и шеи	1	2,08
Врожденные аномалии органов пищеварения	1	2,08
ИТОГО:	48	100

чая развития неуточненных аномалий скелетно-мышечной системы, 2 случая порока развития конечностей, один порок развития сустава, одну врожденную диафрагмальную грыжу. Со стороны нервной системы установлено 4 случая порока развития головного мозга и один случай развития мальформации Денди-Уокера. Также установлено по одному случаю развития следующих врожденных нарушений: гемангиома врожденная, ихтиоз, задержка роста плода, отставание развития, нарушение созревания плода.

Установлено, что не все врачи назначают ЛС в соответствии с инструкцией по медицинскому применению при фармакотерапии беременных. Это может быть связано, в первую очередь, с отсутствием единых рекомендаций, регламентирующих ведение беременных с рядом соматических заболеваний.

Кроме того, установлено, что далеко не всегда обеспечивается последующее наблюдение случаев, в которых эмбрион или плод могли подвергаться воздействию ЛС, что не позволяет получить достоверную информацию об исходе беременности и возможном влиянии тех или иных ЛП на дальнейшее развитие ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Случаи развития НР при применении ЛС во время беременности и в родах составляют 1,54 % от всех поступивших в российскую базу данных сообщений о случаях НР за период с 01.01.2015 по 31.12.2015.

2. Подозреваемые в развитии осложнений фармакотерапии во время беременности ЛС были представлены различными фармакологическими группами, 12,1 % из которых пришлось на ЛС В-категории риска применения ЛС при беременности, 7,4 % — на ЛС С-категории, 8,3 % — на ЛС, противопоказанные во время беременности.

3. Наибольший удельный вес среди НР на ЛС при беременности составили случаи развития нарушений со стороны органов пищеварения (15,06 % от общего количества сообщений), кожи и подкожной клетчатки (14,06 %).

4. Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения составили 9,64 % от общего количества поступивших сообщений о случаях НР на ЛС при беременности, наибольший удельный вес из них пришелся на случаи развития врожденных аномалий системы кровообращения и хромосомных аномалий — по 18,75 % от числа НР из данной группы патологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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; 157: 175–182.
2. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 895–902.
3. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mardby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014; 4: e004365.

4. Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН, Романов БК. Трансформация взглядов на тератогенность противоэpileптической терапии. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 4: 12–17.
5. Медуницын НВ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16(4): 195–207.
6. О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Федеральный закон № 429-ФЗ от 22.12.2014.
7. Сокова ЕА, Бунятян НД, Мазеркина ИА, Демидова ОА, Александрова ТВ. Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015; 4: 26–31.
8. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. Pediatrics 2002; 110: e53.
9. Wettach C, Thomann J, Lambrigger-Steiner C, Buclin T, Desmeules J, von Mandach U. Pharmacovigilance in pregnancy: adverse drug reactions associated with fetal disorders. J Perinat Med. 2013; 41(3): 301–7.
10. Ткачева ОН, Бевз АЮ, Ушкалова ЕА, Чухарева НА. Первое Всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты. Акушерство и гинекология 2011; 4: 112–117.
11. FDA Pregnancy Categories [Интернет] 2017 (дата обращения 20.01.2017). Доступно на: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Журавлева Евгения Олеговна. Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Вельц Наталья Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук

Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Лепяхин Владимир Константинович. Главный научный сотрудник

Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, докт. мед. наук, профессор, член-корр. РАН

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НЦЭСМП», д-р мед. наук

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, 4/2

Глаголев Сергей Владимирович, заместитель начальника Управления, начальник отдела мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции, Управление организации государственного контроля качества медицинской продукции.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, 4/2

Поливанов Виталий Анатольевич. Руководитель Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ

«Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Журавлева Евгения Олеговна

Gyравлева@expmed.ru

ANALYSIS OF SPONTANEOUS REPORTS OF ADVERSE REACTIONS, DEVELOPED IN THE USE OF DRUGS DURING PREGNANCY

E. O. Zhuravleva¹, N. Yu. Velts¹, K. E. Zatolochina¹, S. V. Glagolev², V. A. Polivanov³, M. A. Darmostukova¹, V. K. Lepakhin¹, B. K. Romanov¹, R. N. Alyautdin¹

¹ Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

² Roszdravnadzor of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Center for Monitoring of Effective, Safety and Rational Use of Medicinal Products,
Roszdravnadzor of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. The article presents data obtained in a retrospective analysis of spontaneous messages (SM) on drug adverse reactions during pregnancy, received in the Russian base «Pharmacovigilance» AIS Roszdravnadzor, for the period 1 January 2015 to 31 December 2015 included.

Key words: pregnancy; developmental abnormalities; fetus; safety of drugs; spontaneous reports; contraindications.

For citation: Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE, Glagolev SV, Polivanov VA, Darmostukova MA, Lepakhin VK, Romanov BK, Alyautdin RN. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions, developed in the use of drugs during pregnancy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(2): 61–69.

REFERENCES

1. 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; 157: 175–182.
2. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 895–902.
3. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mardby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014; 4: e004365.
4. Pasternak EJ, Alyautdin RN, Romanov BK. Transformation of views on the teratogenicity of antiepileptic therapy. The safety and risk of pharmacotherapy 2014; 4: 12–17.
5. Medunitsyn NV, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP. Vaccination contribute to the development of personal and herd immunity. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16(4): 195–207 (in Russian).
6. Federal law «On circulation of medicines». Federal law No. 429-FZ, 22.12.20146 (in Russian).
7. Sokova EA, Bunyatyan ND, Mazerkina IA, Demidova OA, Aleksandrova TV. Clinical trials in pregnancy: evaluation of benefit/risk. Scientific centre for evaluation of medicinal products Bulletin 2015; 4: 26–31 (in Russian).
8. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002; 110: e53.
9. Wettach C, Thomann J, Lambrigger-Steiner C, Buclin T, Desmeules J, von Mandach U. Pharmacovigilance in pregnancy: adverse drug reactions associated with fetal disorders. *J Perinat Med.* 2013; 41(3): 301–7.
10. Tkacheva ON, Bevz AYU, Ushkalova EA, Chukhareva N. The first all-Russian pharmacoepidemiological study «Epidemiology of drug use in pregnant women»: the main results. *Obstetrics and gynecologists* 2011; 4: 112–117. (in Russian)
11. FDA Pregnancy Categories [Electronic source] 2017 (cited 20.01.2017). Available at: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Zhuravleva EO. Senior research scientist of the Department of Science and Analysis of the Centre of Expertise of Drugs Safety.

Velts NYu. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Zatolochina KE. Head of the Department of Science and Analysis of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Lepakhin VK. Chief Researcher of Centre of expertise of Drug Safety. MD, PhS, Dsc, prof., academician of the Russian Academy of Sciences.

Romanov BK. Deputy Director General of Scientific Center of Expert Evaluation of Medical Application Products, MD, DSc (Med).

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhS, Dsc, prof.

Roszdrazhnadzor of the Russian Federation, Slavjanskaja sq. 4/1, Moscow, 109074, Russian Federation

Glagolev SV. Deputy head of Department, head of Department of monitoring the effectiveness and safety of medical products, the Department of organization of state quality control of medical products.

Federal State Budgetary Institution «Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Treatment of Medical Use» of the Federal Service for Supervision of Health. Slavjanskaja sq. 4/1, Moscow, 109074, Russian Federation

Polivanov VA. The head of the Center for monitoring effective, safe and rational use of medicines, Federal state budget institution «Information and methodological center for expertise, recording and analysis of circulation of medical products», Roszdrazhnadzor.