

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ВСЕХ УРОВНЯХ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

[Т. А. Жолошева](#)

*ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б. Н. Ельцина»
(г. Бишкек, Кыргызская Республика)*

В статье анализируется качество использования лекарственных средств у беременных женщин на всех уровнях организаций здравоохранения Кыргызской Республики (КР) путем соотнесения их с данными клинических протоколов и клинических руководств по акушерству, утвержденными Министерством здравоохранения КР.

Ключевые слова: беременность, фармакоэпидемиология, лекарственные средства, клинические протоколы, клинические руководства, доказательная медицина.

Жолошева Толгонай Азимбековна — старший преподаватель кафедры базисной и клинической фармакологии медицинский факультет ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б. Н. Ельцина», г. Бишкек, Кыргызская Республика, e-mail: tolgonai_g@mail.ru

Данные фармакоэпидемиологических исследований у беременных женщин за последние 20 лет демонстрируют довольно высокую частоту назначения лекарственных средств (ЛС). Практически любое ЛС в той или иной мере проникает через плаценту и оказывает неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного, поэтому фармакотерапия во время беременности должна быть четко обоснованной и рациональной и должна основываться на принципах доказательной медицины (ДМ) [3, 9]. В каждой стране существуют клинические протоколы и руководства по акушерству и гинекологии, утвержденные Министерствами здравоохранения (МЗ), которые основываются на четко обоснованных данных ДМ.

Цель исследования: изучить качество использования ЛС у беременных женщин на всех

уровнях организаций здравоохранения Кыргызской Республики (КР) путем соотнесения их с данными клинических протоколов и клинических руководств по акушерству, утвержденными МЗ КР.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в рамках темы НИР кафедры базисной и клинической фармакологии КРСУ им. Б. Н. Ельцина «Анализ использования лекарственных средств в организациях здравоохранения Кыргызской Республики». В ретроспективном фармакоэпидемиологическом «паттерн» исследовании, одним из методов которого было изучение качества использования ЛС, анализировались амбулаторные карты (АМК) беременных женщин (1475) и истории болезни (ИБ) беременных пациенток (1916) на разных сроках беременности, которые вносились в специально разработанные карты рационального использования ЛС (КРИ). Для оценки качества использования ЛС во время беременности использовались клинические протоколы (КП) и руководства, утвержденные МЗ КР с 2009 по 2015 год, а при отсутствии таковых использовали международные руководства, основанные на принципах ДМ (ВОЗ, NICE, American College of Obstetricians and Gynecologist, Royal College of Obstetricians and Gynecologist, Cochrane library, MEDLINE, Medscape и др.).

Объектами исследования на данном этапе послужили утвержденные Приказом МЗ КР № 660 от 20.11.2013 — КП «Физиологическая беременность», КП «Острый пиелонефрит при беременности», КП «Преждевременная родовая деятельность», КП «Инфекции во время беременности»; утвержденные Приказом МЗ КР № 539 от 21.10.2008 — КП «Острый токолиз», КП «Бессимптомная бактериурия»; утвержденное клиническое руководство (КРук) МЗ КР № 625 от 03.12.2008 "Клиническое руководство по диагностике, профилактике и лечению осложнений гипертензивных нарушений у беременных (ГНБ) на первичном уровне оказания медицинской помощи КР«[5, 6].

Предметом исследования были назначенные ЛС при данных состояниях и их сопоставление с утвержденными нормативными документами МЗ КР.

Результаты исследования и обсуждение. Среди беременных женщин как на первичном уровне, так и на стационарном уровне организаций здравоохранения (ПУОЗ и СУОЗ), преобладали женщины молодого возраста от 18-ти до 30-ти лет (в 72 и 78 % соответственно), наблюдавшиеся по поводу течения 2-5-й беременности (в 67,7 и 51,9 % соответственно), имевших неотягощенный акушерский анамнез.

Среднее количество проведенных в стационаре койко-дней на СУОЗ составило $7,04 \pm 3,2$ дня (от 1-го до 41-го дня).

При анализе КРИ ЛС у беременных женщин в 85,9 % случаев на ПУОЗ и 95,51 % случаев на СУОЗ ($p < 0,05$) наблюдались по поводу осложненного течения беременности (ОБ) и сопутствующих заболеваний (СЗ). ОБ во II триместре встречалась на ПУОЗ в 42,29 % и СУОЗ — в 46,38 % ($p < 0,05$) случаях, а также в III триместре беременности — в 46,46 и 43,42 % ($p < 0,05$) случаев соответственно.

Часто встречающимися ОБ в I триместре являлись угроза самопроизвольного выкидыша на ПУОЗ в 70,7 % и СУОЗ — в 58,23 % случаях, рвота беременных — в 26,3 и 26,16 % случаях соответственно. Среди ОБ во II триместре беременности указаны угроза позднего самопроизвольного выкидыша на ПУОЗ в 48,03 % и СУОЗ — в 47,2 % случаях, угроза очень ранних родов — соответственно в 14,29 и 25,41 % случаях. ОБ в III триместре беременности были представлены фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) на ПУОЗ в 26,5 % и СУОЗ — в 14,91 % случаях, гипертензивные нарушения у беременных женщин (ГНБ) — соответственно в 19,15 и 15,56 % случаях, угроза ранних родов — соответственно

в 13,81 и 23,76 % случаях.

Наличие СЗ в проанализированных КРИ ЛС было указано у 74,9 % беременных женщин на ПУОЗ и 66,13 % беременных женщин на СУОЗ. Часто встречающимися СЗ у беременных женщин являлись железодефицитная анемия (ЖДА) — в 49,5 % случаев на ПУОЗ и 60,1 % случаев на СУОЗ, неспецифический кольпит — соответственно в 15,59 и 29,8 % случаев, специфический кольпит — в 11,03 и 11,9 % случаях соответственно ($p < 0,001$).

При анализе фармакотерапии (ФТ) угрозы преждевременных родов (в сроке 22–37 недель) назначались следующие лекарственные препараты (ЛП), согласно КП «Преждевременная родовая деятельность» (для ПУОЗ Приказ МЗ № 660 от 22.11.2013, для СУОЗ приказ МЗ КР № 539 от 21.10.2008): на ПУОЗ до госпитализации были назначены Индометацин 100 мг ректально только в 3,63 % случаев, Нифедипин 10 мг в 0,67 % случаев, на СУОЗ — Индометацин в 3,57 % случаях, Нифедипин 10 мг в 3,02 %, Гексопреналин в 11,4 %.

Следует отметить, что рекомендации в КП МЗ КР к назначению Гексопреналина в этих случаях имеют уровень доказательности D — мнение отдельных авторитетных отечественных специалистов и не поддерживаются другими доказательными данными, этот ЛП рекомендован к назначению только в случае отсутствия эффекта или наличия побочных эффектов от основных рекомендованных ЛС [6].

В ходе анализа проведенной ФТ угрозы преждевременных родов (в сроке 22–37 недель) выявилось, что ФТ данного состояния на СУОЗ только в 17,99 % случаях соответствует утвержденным и внедренным в клиническую практику КП, а на ПУОЗ это соответствие ФТ КП отмечалось только в 4,27 % случаев ($p < 0,001$).

Для оценки эффективности внедрения КП «Преждевременная родовая деятельность» для ПУОЗ были утверждены специальные индикаторы, по которым мы оценивали эффективность проводимой терапии при преждевременной родовой деятельности.

По индикатору 1 — в 95,73 % беременным женщинам назначали ЛП с недоказанной эффективностью (спазмолитики, витамины, растительные седативные средства, магния сульфат, Гексопреналин и т.д.).

По индикатору 2 — в 100 % АмК нет данных о проведении догоспитальной профилактики материнской и неонатальной инфекции путем назначения первой дозы антибиотика Эритромицина (0 %), Ампициллина (0 %), Цефазолина (0 %).

По индикатору 3 — назначение Дексаметазона для догоспитальной профилактики респираторного дистресс-синдрома (0 %).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что разработанные КП не внедряются в практическое здравоохранение должным образом, и их внедрение никак не контролируется. Например, профилактическое применение глюкокортикостероидов (Дексаметазон) для предупреждения респираторного дистресс-синдрома, согласно КП, должно использоваться на ПУОЗ, но на ПУОЗ этого не отмечалось, а в основном это использовалось на СУОЗ, что, в принципе, оправдано с точки зрения ДМ, но в КП для СУОЗ такие рекомендации отсутствуют [6].

Согласно утвержденному КП «Самопроизвольный выкидыш» для ПУОЗ (Приказ МЗ КР № 660 от 22.11.2013) следует, что нет доказательств эффективности госпитализации, соблюдения постельного режима, воздержания от секса, применения хорионического

гонадотропина человека (ХГЧ), Дексаметазона, спазмолитических препаратов, растительных седативных лекарственных средств, витаминов, а также с осторожностью рекомендовать применение Прогестерона [6]. Но уровень госпитализации при данном состоянии составил с диагнозом «Угроза самопроизвольного выкидыша» 58,53 %, а с диагнозом «Угроза позднего самопроизвольного выкидыша» — 47,2 %. При этом назначались ЛП, эффективность и безопасность которых не доказана: спазмолитики (Папаверин, Дротаверин, Но-Шпа) в 53,5 % на ПУОЗ и 50,41 % на СУОЗ, растительные седативные средства — в 19,69 и 20,29 % случаях соответственно, витаминно-минеральные комплексы — в 9,78 и 10,35 % случаях соответственно, Дюфастон — в 6,19 и 7,62 % случаях соответственно. В итоге в 89,16 % случаях на ПУОЗ и 88,67 % случаях на СУОЗ врачи в своих назначениях не следовали утвержденным нормативным документам.

Согласно утвержденным индикаторам эффективности внедрения КП «Самопроизвольный выкидыш» для ПУОЗ (Приказ МЗ КР № 660 от 22.11.2013) отмечено, что только 10,84 % беременным женщинам лечение проводили согласно утвержденным КП (по индикатору 1).

Следует отметить, что нет утвержденного КП по угрозе самопроизвольного выкидыша на СУОЗ, но есть КП «Острый токолиз» (Приказ МЗ КР № 539 от 21.11.2008), в котором указано, что для временного медикаментозного расслабления мускулатуры матки с целью уменьшения частоты и силы родовой деятельности используют Нифедипин 10 мг, Индометацин 100 мг.

По данным нашего исследования на ПУОЗ, согласно КП, Индометацин назначили только в 2,55 %, на СУОЗ — в 3,25 %, Нифедипин — в 0,16 и 1,27 % случаях соответственно. Зато очень часто — в 41,02 % случаев на ПУОЗ и в 38,01 % случаев на СУОЗ назначался Гексопреналин (перорально и внутривенно), который рекомендован утвержденным КП по проведению острого токолиза, но при условии неэффективности или плохой переносимости основных препаратов — Индометацина и Нифедипина, и данная рекомендация имеет уровень доказательности D (как мнение отдельных авторитетных специалистов) [6, 9].

Обращает на себя внимание очень частое назначение для проведения ФТ острого токолиза и сульфата магния внутривенно — в 38,46 % случаев на ПУОЗ и в 32,01 % случаев на СУОЗ. В утвержденном КП рекомендаций к его применению при остром токолизе нет, более того, в классификации FDA сульфат магния относится к категории препаратов с доказанной тератогенностью, и в ряде исследований он показал доказанное повышение перинатальной смертности при его применении, поэтому столь частое его применение, обнаружившееся в нашем исследовании, является необоснованным и нерациональным [7-9].

Данные при анализе ФТ острого пиелонефрита у беременных женщин показали, что на ПУОЗ чаще всего были назначены растительные уросептики — в 43,48 % случаев, в 13,67 % — антибиотик Амоксициллин, в 11,22 % — антибиотик Цефазолин, в 7,7 % — антибактериальный препарат Нитроксолин, в 3,42 % случаев — антибиотик Амоксиклав и в 3,42 % случаев — антибиотик Цефуроксима аксетил, антибактериальный препарат Ципрофлоксацин — 1,72 %, антибактериальный препарат Нитрофурантоин — 0,85 %. При ФТ острого пиелонефрита на СУОЗ также часто использовали растительные уросептики — в 29,06 % случаев, в 26,68 % — антибиотик Ампициллин внутримышечно, в 20,30 % — Нитроксолин, в 11,22 % — антибиотик Цефазолин, в 3,94 % — антибактериальный препарат Нитрофурантоин, в 3,34 % — антибиотик Амоксиклав, в 1,82 % — антибиотик

Цефтриаксон, в 3,04 % — антибиотик Цефуросим, в 0,60 % — антибиотик Эритромицин.

При сопоставлении проведенной ФТ с утвержденным КП «Острый пиелонефрит при беременности» для ПУОЗ (Приказ МЗ КР № 660 от 22.11.2013) и КП «Пиелонефрит при беременности» для СУОЗ (Приказ № 539 от 21.11.2008) выявлено, что при ФТ на ПУОЗ согласно КП назначаются только антибиотик Цефтриаксон в 0,85 % случаях, в 5,13 % случаев антибиотик Ампициллин (использовали без Гентамицина).

Согласно утвержденным индикаторам эффективности внедрения КП «Острый пиелонефрит при беременности» для ПУОЗ в 100 % АмК беременных женщин отсутствует информация о назначении первой дозы антибиотика на догоспитальном этапе и профилактической терапии пиелонефрита в течение всего периода беременности [6].

На СУОЗ согласно КП назначены только Цефазолин в 11,22 % случаях, Амоксилав (Амоксициллин + клавулановая кислота) — в 3,34 % и Цефтриаксон — в 1,82 %. В остальных случаях все назначения не соответствуют утвержденным КП, т. е. являются необоснованными и нерациональными (широкое применение различных растительных уросептиков, препаратов с недоказанной эффективностью и безопасностью у беременных), Эритромицина (с учетом отсутствия чувствительности к нему микрофлоры, наиболее часто вызывающей острый пиелонефрит) и антибактериальных препаратов Нитроксолина (препарата с высокой устойчивостью к нему микрофлоры) и Ципрофлоксацина (препарата с неисключенной тератогенностью). Индикаторы для оценки внедрения КП на СУОЗ не разработаны.

Таким образом, выявилось, что проводимая на ПУОЗ и СУОЗ терапия острого пиелонефрита соответствует рекомендациям утвержденных КП только в 22,36 % случаев (объединенные данные ПУОЗ и СУОЗ), следовательно, в подавляющем большинстве случаев — в 77,64 % — ФТ острого пиелонефрита в реальной клинической практике, проводимая на первичном и стационарном уровнях, не соответствует имеющимся утвержденным МЗ КР нормативным документам, т. е. также является нерациональной и необоснованной.

При лечении ГНБ на ПУОЗ и СУОЗ назначались следующие ЛП: Атенолол (68,25 и 47,47 % соответственно), Нифедипин 10 мг (6,35 и 24,12 %), Каптоприл (3,17 и 1,94 %), Верапамил (1,59 и 0,78 %), Клонидин (1,56 % только на СУОЗ), магния сульфат (19,05 и 15,95 %), Диазепам (1,59 и 5,84 %) и Метилдопа (2,34 % только на СУОЗ). Сопоставление назначений по ФТ ГНБ с КРук «Гипертензивные нарушения беременных» для ПУОЗ (Приказ МЗ КР № 625 от 3.12.2008) и КП «Гестационная гипертензия» (Приказ МЗ КР № 625 от 3.12.2008) на СУОЗ показали, что придерживаются утвержденных в КП рекомендаций при проведении ФТ ГНБ на ПУОЗ только в 6,35 % и на СУОЗ — в 26,46 % случаях ($p < 0,001$).

Как видно из представленного спектра медикаментозных назначений, чаще остальных антигипертензивных препаратов как на ПУОЗ, так и на СУОЗ, назначался Атенолол, применение которого не рекомендуется утвержденными КП. Также следует подчеркнуть, что при назначении Нифедипина на СУОЗ в листах назначениях в 88,6 % случаев не указывалась доза и лекарственная форма препарата (короткодействующая или пролонгированная), а только кратность приема (по 1-й таблетке 3 раза в день) [4]. Согласно утвержденным КП и КРук, а также международным данным по ДМ, в качестве антигипертензивного препарата Нифедипин должен назначаться только в ретардной форме. Кроме того, как на ПУОЗ, так и на СУОЗ, встречались назначения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента — Каптоприла, категорически запрещенного

в период беременности (и в утвержденных МЗ КР КП и с учетом данных ДМ) в связи с его доказанной тератогенностью [5, 8, 9].

Обращает на себя внимание и частое назначение на ПУОЗ и СУОЗ магния сульфата внутривенно в качестве антигипертензивного препарата, что является необоснованным и нерациональным (и в утвержденных МЗ КР КП и с учетом данных ДМ), так как сульфат магния в период беременности вводится только для профилактики судорожного синдрома при преэклампсии и эклампсии, но не для лечения артериальной гипертензии [1, 7-9].

Следует также отметить необоснованное (вне рекомендаций утвержденных КП) назначение бензодиазепинового транквилизатора Диазепам, чаще на стационарном уровне.

Назначение антигипертензивного препарата первого выбора (и в утвержденных МЗ КР КП на ПУОЗ и на СУОЗ и по данным ДМ) в терапии гипертензивных нарушений у беременных — Метилдопы встречалось только в стационарах (2,34 %). Назначение антагониста кальция Верапамила и α_2 -адреномиметика Клонидина в утвержденных КП рекомендуется только в качестве альтернативных препаратов при непереносимости Метилдопы [5].

С сожалением следует отметить, что у нас в республике не зарегистрированы и не завозятся альтернативные по своей эффективности и безопасности Метилдопе в лечении ГНБ такие ЛС, как Лабеталол и Гидралазин, применение которых повысило бы безопасность и эффективность ФТ этих состояний [4].

В КП «Физиологическая беременность» (Приказ № 660 от 20.11.2013) для ПУОЗ рекомендовано в течение всего периода беременности и лактации принимать по 200 мкг калия йодида в сутки, 400 мкг фолиевой кислоты ежедневно до 12-й недели беременности [6].

По нашим данным прием калия йодида и фолиевой кислоты указаны только в 5,78 % случаях, назначен только калия йодид в 12,76 %, только фолиевая кислота — в 3,51 % АмК БЖ ($p < 0,001$). Из этих данных следует, что только 5,78 % назначений строго соответствуют рекомендациям утвержденного КП. По данным ДМ калий йодид относится к категории риска тератогенности (категория D) [7, 8]. Так как наша республика относится к регионам с эндемическим йододефицитом, то всем беременным женщинам рекомендуют в течение всей беременности применять калия йодид, но в АмК и ИБ беременных женщин нет данных по оценке функции щитовидной железы.

В связи с широкой распространенностью в нашей стране ЖДА у беременных женщин особенно актуален вопрос применения у них железосодержащих препаратов. КП и КРук по лечению ЖДА у беременных женщин на данный момент в КР не разработаны, и поэтому для оценки рациональности использования железосодержащих ЛС у БЖ нами использовались международные данные и данные ДМ [7-9], согласно которым препаратами выбора считаются ЛС, содержащие органические соли железа, такие как глюконат, лактат, фумарат железа, а не сульфат и другие его неорганические соли [9].

Нами выявлено, что при лечении ЖДА у беременных женщин как на ПУОЗ, так и на СУОЗ, использовали в основном препараты, содержащие сульфат железа (суммарно — в 78,72 и 70,63 % случаях соответственно), что также является необоснованным и нерациональным.

В связи с обозначившимся в нашем исследовании широким назначением *метаболических препаратов* обосновано встал вопрос о безопасности их применения в период

беременности. Ни в одном утвержденном КП и КРук МЗ КР нет рекомендаций по назначению группы метаболитических препаратов [2, 7-9]. Данная группа ЛС назначалась при ФПН, мало- и многоводии в 100 % случаях на ПУОЗ и на СУОЗ. Наиболее часто назначался препарат Актовегин (депротеинизированный гемодериват из крови телят в энтеральной и парентеральной формах) — в 74,37 % на ПУОЗ и 71,71 % случаях на СУОЗ соответственно.

Похожая картина складывается и вокруг остальных назначавшихся метаболитических препаратов (Кокарнит, Коккарбоксилаза, Рибоксин, Милдронат, Рипронат, Протосерил, Инстенон) — в международных руководствах и базах данных MEDLINE, MedScape, Drugs.com также отсутствуют рекомендации по их применению в период беременности. На сегодняшний день нет четких доказательств безопасности и эффективности данных препаратов, которые активно применяются только в странах постсоветского пространства и то только под влиянием агрессивного их продвижения на фармацевтический рынок [2, 7-9].

Выводы. Таким образом, результаты исследования по качеству использования ЛС у беременных женщин на всех уровнях ОЗ КР показали, что на ПУОЗ проводимая ФТ соответствует утвержденным МЗ КР КП только в 6,6 % случаях, а на СУОЗ — только в 18,04 % ($p < 0,001$).

Список литературы

1. Магниева Татьяна библиотеки Кокрана : современный взгляд на проблему / О. А. Громова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2011. — № 5. — С. 20-27.
2. Кокрановское руководство : беременность и роды / Д. Ю. Хофмейер [и др.] / Под общ. ред. Г. Т. Сухих / Пер. с англ. В. И. Кондора, О. В. Ереминой. — М. : Логосфера, 2010. — 440 с.
3. Жолошева Т. А. Вопросы применения лекарственных средств при беременности / Т. А. Жолошева, А. А. Зурдинова // Вестн. КГМА. — 2012. — № 4. — С. 28-31.
4. Фармакоэпидемиологический анализ использования антигипертензивных лекарственных средств у беременных женщин в Кыргызской Республике / Т. А. Жолошева [и др.] // Вестн. КГМА. — 2012. — № 4. — С. 68-71.
5. Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике гипертензивных нарушений у беременных на первичном уровне оказания медицинской помощи в Кыргызской Республике / Б. К. Барктабасова [и др.]. — Бишкек, 2010. — 55 с.
6. Физиологическая беременность. Многоплодная беременность. Острый пиелонефрит при беременности. Самопроизвольный выкидыш. Преждевременная родовая деятельность. Инфекции во время беременности : сб. клинических протоколов для медицинских специалистов организаций здравоохранения / Б. А. Акматова [и др.]. — Бишкек, 2013. — 116 с.
7. American College of Obstetricians and gynecologists Toxic Environmental Agents [electron resource]. — Access mode : (<http://www.acog.org>). — Access date : 05.03.2016.
8. Food and Drug Administration (FDA) [electron resource]. — Access mode : (www.fda.gov). — Access date : 05.03.2016.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [electron resource]. — Access mode : (<http://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/fertility—pregnancy-and-childbirth/pregnancy>). — Access date : 05.03.2016.

QUALITY ANALYSIS OF USAGE OF MEDICINES AT PREGNANT WOMEN AT ALL LEVELS OF HEALTH CARE ORGANIZATIONS OF THE KYRGYZ REPUBLIC

T. A. Zholosheva

*SEI HPE «Kyrgyz Russian Slavic University n. a. the First President of Russia B. N. Yeltsin»
(Bishkek, Kyrgyz Republic)*

Quality of use of medicines at pregnant women at all levels of health care organizations of the Kyrgyz Republic (the KR) by their correlation with the data of clinical protocols and the clinical guides on obstetrics approved by the Ministry of Health of the KR is analyzed in the article.

Keywords: pregnancy, pharmacoepidemiology, medicines, clinical protocols, clinical managements, evidential medicine.

About authors:

Zholosheva Tolgonay Azimbekovna — senior teacher of basal and clinical pharmacology chair of medical faculty at SEI HPE «Kyrgyz Russian Slavic University n. a. the First President of Russia B. N. Yeltsin», e-mail: tolgonai_g@mail.ru

List of the Literature:

1. Magnesian secrets of Cochrane library : modern view of a problem / O. A. Gromova [et al.] // Rus. Bulletin of obstetrician-gynecologist. — 2011. — N 5. — P. 20-27.
2. Cochrane management : pregnancy and labors / D. Y. Hoffmayer [et al.] / Under general edition G. T. Sukhikh / translation from English V. I. Kondor, O. V. Eremina. — M. : Logosfera, 2010. — 440 p.
3. Zholosheva T. A. Issues of use of medicines at pregnancy / T. A. Zholosheva, A. A. Zurdinova // KSMA Bulletin. — 2012. — N 4. — P. 28-31.
4. Pharmacoepidemiological analysis of use of anti-hypertensive medicines at pregnant women in the Kyrgyz Republic / T. A. Zholosheva [et al.] // KSMA Bulletin. — 2012. — N 4. — P. 68-71.
5. The clinical guide to diagnostics, treatment and prophylaxis of hypertensive disturbances at pregnant women at primary level of health care in the Kyrgyz Republic / B. K. Barktabasova [et al.]. — Bishkek, 2010. — 55 p.
6. Physiological pregnancy. Polycarpous pregnancy. Acute pyelonephritis at pregnancy. Spontaneous abortion. Premature labor activity. Infections during pregnancy : collection of clinical protocols for medical specialists of health care organizations / B. A. Akmatova [et al.]. — Bishkek, 2013. — 116 p.
7. American College of Obstetricians and gynecologists Toxic Environmental Agents [electron resource]. — Access mode : (<http://www.acog.org>). — Access date : 05.03.2016.

8. Food and Drug Administration (FDA) [electron resource]. — Access mode : (www.fda.gov).
— Access date : 05.03.2016.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [electron resource]. — Access mode :
(<http://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/fertility—pregnancy-and-childbirth/pregnancy>). — Access date : 05.03.2016.