

АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Бочанова Е.Н.¹, Бикулова Т.В.², Герлиц П.А.¹, Головина Н.И.², Заболотникова Е.С.¹, Кан Н.С.³, Курц Е.М.², Морозова А.В.⁴, Ремкевич Е.Е.¹, Сырчикова Е.А.¹, Шнайдер Н.А.⁵

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, e-mail: bochanova@list.ru;

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, e-mail: bikulovatv@medgorod.ru

³КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4», Красноярск, e-mail: kan.ns@mail.ru;

⁴Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, e-mail: frost962@mail.ru;

⁵ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: nataliashnayder@gmail.com

Цель: изучить частоту назначения, структуру и профиль безопасности лекарственных препаратов (ЛП), назначаемых беременным в различных отделениях многопрофильных стационаров г. Красноярск в 2018 г. Исследовано 158 историй болезни беременных пациенток многопрофильных стационаров г. Красноярск, из них госпитализированы в хирургические отделения 66 человек, в терапевтические отделения 33 человека, в отделения патологии беременных 59 человек. Истории болезни беременных, госпитализированных для прерывания беременности по медицинским показаниям, в исследование не включались. В среднем беременная пациентка в хирургии получала 5,32 ЛП, в терапии – 4,67 ЛП, в отделении патологии беременности – 2,92 ЛП. В целом ошибки фармакотерапии по выбору ЛП для беременных пациенток встречались в хирургических и терапевтических отделениях в 14/66 (21,2%) и 8/33 (24,2%) случаях, что достоверно чаще ($p \leq 0,05$), чем в отделениях патологии беременности – 2/59 (3,4%). Исключение из анализа ошибок фармакотерапии беременных случаев назначения нифедипина и гепарина не приводит к значимому изменению результата: ошибки фармакотерапии по выбору ЛП для беременных пациенток встречались в хирургических и терапевтических отделениях в 14/66 (21,2%) и 8/33 (24,2%) случаях, что достоверно чаще ($p \leq 0,05$), чем в отделениях патологии беременности – 2/59 (3,4%). Оценка безопасности фармакотерапии по критериям FDA показала, что доля ЛП, безопасных для применения во время беременности (категории А и В), от общего количества применяемых ЛП составила в хирургических отделениях 44,68%, в терапевтических отделениях 35,82%, в отделениях патологии беременности 46,51%. Достоверно более высокая частота назначения ЛП, не разрешенных к применению во время беременности, в хирургических и терапевтических отделениях по сравнению с отделениями патологии беременности свидетельствует о необходимости проведения образовательных семинаров для врачей различных специальностей.

Ключевые слова: беременность, безопасность лекарств, вне инструкции, фармакотерапия

ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY IN PREGNANT WOMEN IN MULTI-PROFILE HOSPITAL

Bochanova E.N.¹, Bikulova T.V.², Gerlits P.A.¹, Golovina N.I.², Zabolotnikova E.S.¹, Kan N.S.³, Kurts E.M.², Morozova A.V.⁴, Remkevich E.E.¹, Syrchikova E.A.¹, Shnayder N.A.⁵

¹Voyno-Yasenezkiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, e-mail: bochanova@list.ru;

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, e-mail: bikulovatv@medgorod.ru

³Regional State Budgetary Institution of Health «Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 4», Krasnoyarsk, e-mail: kan.ns@mail.ru;

⁴Regional State Budgetary Institution of Health «Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 named I.S. Berzon», Krasnoyarsk, e-mail: frost962@mail.ru;

⁵Federal State Budgetary Institution «V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Neurology and Psychiatry», the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, e-mail: nataliashnayder@gmail.com

Purpose: study the assignment frequency, structure and a profile of safety of drugs assigned to pregnant women in different departments of multi-profile hospitals in Krasnoyarsk in 2018. 158 clinical records of pregnant patients of versatile hospitals in Krasnoyarsk, from them 66 people hospitalized in surgical offices, in therapeutic

offices 33 persons, in departments of pathology of pregnant 59 people. Clinical records of the pregnant women hospitalized for termination of pregnancy on medical indications did not join in a research. Results: on the average, the pregnant patient in surgery received 5.32 drugs, in therapy – 4.67 drugs, in department of pathology of pregnancy – 2.92 drugs. In general, pharmacotherapy errors at the choice of drugs for pregnant patients, met in surgical and therapeutic offices in 14/66 (21.2%) and 8/33 (24.2%) cases that is reliable more often ($p \leq 0, 05$) than in departments of pathology of pregnancy – 2/59 (3.4%). The exception of the analysis of errors of pharmacotherapy of pregnant cases of purpose of nifedipine and heparin does not lead to significant change of result: pharmacotherapy errors at the choice of drugs for pregnant patients met in surgical and therapeutic offices in 14/66 (21.2%) and 8/33 (24.2%) cases that is reliable more often ($p \leq 0, 05$) than in departments of pathology of pregnancy – 2/59 (3.4%). Assessment of safety of pharmacotherapy by criteria of FDA showed that the share of drugs safe for application during pregnancy (category A and B) from total number of the applied drugs, made in surgical offices 44.68%, in therapeutic offices of 35.82%, in departments of pathology of pregnancy of 46.51%. In the surgical and therapeutic departments prescribed drugs that are not resolved during pregnancy. Therefore, doctors need to conduct educational seminars.

Keywords: pregnancy, drug safety, off-label, pharmacotherapy

Применение лекарственных препаратов (ЛП) во время беременности всегда требует тщательного контроля в связи с риском их неблагоприятного действия на плод. ЛП вызывают около 1% всех врожденных аномалий развития, у 1/3 новорожденных наблюдают реакции в результате лечения, проведенного во время беременности [1]. Последствия приема ЛП зависят не только от фармакологических свойств препарата, дозы и длительности терапии, но и от срока беременности. Результатом действия ЛП на плод могут быть выкидыши, недоношенность, переносимость, пороки развития, смерть плода и новорожденного, внутриутробная гипотрофия, геморрагический синдром, неврологические расстройства и др. [1]. Основными тератогенными механизмами являются антагонизм с фолиевой кислотой, разрушение клеток нервного валика, эндокринные нарушения, окислительный стресс, сосудистые нарушения, специфический рецептор- или ферментопосредованный тератогенез [2]. Большинство пороков развития возникают в случае приема ЛП – тератогенов в 18–60-й день после зачатия, в последующий период чаще развиваются фетопатии, проявляющиеся в виде задержки внутриутробного развития плода, функциональной незрелости органов и систем или возникновения пороков вследствие нарушения развития первоначально нормально сформированного органа, например косопласть, кривошея, или нарушение нормального процесса перемещения органа – крипторхизм [3].

В настоящее время принято использовать категории риска применения ЛП, разработанные Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) [4].

A – лекарства, относительно которых при назначении большому числу беременных не получено доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или вредного воздействия на плод.

B – лекарства, которые принимались ограниченным количеством женщин

детородного возраста и беременных без доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или вредного воздействия на плод.

С – лекарства, которые в исследованиях на животных проявили эмбриотоксическое и/или тератогенное действие. Имеется вероятность, что они могут оказывать сходное влияние на эмбрион и плод человека. Контролируемые исследования на людях не проводились.

D – лекарства, которые могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата.

X – лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их эмбриотоксического или тератогенного действия как у животных, так и у человека. Их не следует применять во время беременности.

В инструкциях по применению ЛП, зарегистрированных в России, категории FDA, как правило, указаны в разделе «Применение при беременности и кормлении грудью», но указанием на запрет применения ЛП во время беременности служит информация в разделе «противопоказания». Назначение ЛП без учета предписаний инструкции относится к формату «off-label» [5]. Назначение ЛП «off-label» не запрещено действующими нормативными документами [6], но, как правило, приводит к правовым последствиям при проведении оценки эффективности и безопасности фармакотерапии [7, 8].

Обзор зарубежных исследований показал, что наблюдается значительное использование во время беременности препаратов, относящихся по FDA к категории С (10–80%), несмотря на неопределенность в отношении риска их использования, от 5,8 до 39,6% беременных получали ЛП категории D, 2,4–5,3% получали ЛП категории X [9].

Российские фармакоэпидемиологические исследования применения ЛП у беременных показывают, что около 27,0% пациенток получали безопасные при беременности ЛП (категория А и В). Тем не менее большому числу (42,0%) беременных женщин назначались препараты с неустановленной безопасностью, 20,0% пациенток употребляли ЛП с возможным риском для плода (категория С), а 11,0% принимали препараты с доказанным риском для плода (категории D и X) [10]. Многоцентровое исследование, проведенное на базе женских консультаций, показало, что лекарственная терапия во время беременности назначалась всем женщинам; в структуре потребления преобладали поливитамины (92,4% пациенток), препараты железа (80,9%), спазмолитики (70,7%), местные гинекологические antimicrobные средства (50,3%). Основными показаниями для назначения лекарственной терапии являлись профилактика и лечение угрозы прерывания беременности (22,7% среди

всех показаний к применению ЛС), фетоплацентарной недостаточности (12,4%), гиповитаминоза (11,2%), анемии (10,7%), гестоза (10,1%) [11].

При этом беременные пациентки могут быть госпитализированы в различные отделения многопрофильных стационаров, где вопросы выбора ЛП, безопасных для плода, решаются врачами различных специальностей. Так как в многопрофильных стационарах (за исключением отделений патологии беременности) частота госпитализаций беременных пациенток невелика (например, по данным Краевой клинической больницы г. Красноярска составляет 0,5% в год от общего количества пролеченных больных), это может быть причиной низкой настороженности и информированности врачей об особенностях выбора ЛП во время беременности. Это побудило нас к проведению настоящей работы.

Цель работы: изучить частоту назначения, структуру и профиль безопасности ЛП, назначаемых беременным в различных отделениях многопрофильных стационаров г. Красноярска в 2018 г.

Материалы и методы исследования. 158 историй болезни беременных пациенток многопрофильных стационаров г. Красноярска, из них госпитализированы в хирургические отделения 66 человек, в терапевтические отделения 33 человека, в отделения патологии беременных 59 человек. Истории болезни беременных, госпитализированных для прерывания беременности по медицинским показаниям, в исследование не включались. Оценка противопоказаний к назначению ЛП во время беременности проводилась на основании сведений справочника «Регистр лекарственных средств России» (РЛС), оценка безопасности применения ЛП во время беременности проводилась по классификации FDA. Групповая принадлежность ЛП осуществлялась в соответствии с анатомо-терапевтической и химической (АТХ) классификацией.

Результаты исследования и их обсуждение. В хирургические отделения большинство беременных 47/66 (72%) были госпитализированы в связи с развитием инфекции мочеполовых путей, обструктивной или рефлюкс-уропатии, обострением мочекаменной болезни. Острая хирургическая патология желудочно-кишечного тракта была причиной госпитализации у 6/66 (9,1%), переломы различной локализации – у 4/66 (6,1%), флебиты и тромбофлебит – у 4/66 (6,1%). В терапевтические отделения 7/33 (21%) беременные были госпитализированы для лечения внебольничной пневмонии, сахарного диабета – 5/33 (15,2%), острых аллергических реакций – 5/33 (15,2%), артериальной гипертензии – 3/33 (9,1%), врожденной или приобретенной миастении – 3/33 (9,1%). В отделения патологии беременности были госпитализированы для терапии рвоты беременных различной степени тяжести – 20/59 (33,9%), неуточненных кровотечений в ранние сроки беременности – 12/59 (20,3%), преэклампсии – 8/59 (13,6%), железодефицитной анемии –

4/59 (6,8%), вульвовагинита – 3/59 (5,1%).

В среднем беременная пациентка в хирургии получала 5,32 ЛП, в терапии – 4,67 ЛП, в отделении патологии беременности – 2,92 ЛП.

ЛП, противопоказанные во время беременности в соответствии с инструкцией, назначались беременным чаще в терапевтических и хирургических отделениях по сравнению с отделениями патологии беременности: 7/33 (21,2%), 6/66 (9,1%) и 2/59 (3,4%) соответственно. В хирургических отделениях назначались такие ЛП, противопоказанные во время беременности в соответствии с инструкцией, как ривароксабан, пefлоксацин, неостигмина метилсульфат, гепарин, хлоропирамин; в терапевтических отделениях – мометазон, неостигмина метилсульфат, хлоропирамин, спиронолактон, нифедипин; в отделениях патологии: комбинированный препарат «Алмагель», нифедипин. Обращает внимание, что гепарин и нифедипин противопоказаны для применения у беременных по инструкции, но входят в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбозов и лечения артериальной гипертензии у беременных [12, 13].

ЛП, противопоказанные по инструкции на текущий триместр беременности, в отделениях патологии беременности не назначались. В хирургических и терапевтических отделениях такие ЛП назначались у 8/66 (12,1%) и 1/33 (3,03%) беременных. В хирургических отделениях беременным пациенткам в III триместре назначались ненаркотические анальгетики кетопрофен и кеторолак, а в терапевтических отделениях беременным пациенткам в I триместре назначался бромгексин, противопоказанный к назначению у этой категории пациенток.

В целом ошибки фармакотерапии по выбору ЛП для беременных пациенток встречались в хирургических и терапевтических отделениях в 14/66 (21,2%) и 8/33 (24,2%) случаях, что достоверно чаще ($p \leq 0,05$), чем в отделениях патологии беременности – 2/59 (3,4%) (табл. 1).

Таблица 1

Частота назначения ЛП, противопоказанных беременным в соответствии с инструкцией

Профиль отделений	Всего, человек	Кол-во пациенток с назначением ЛП, противопоказанных беременным		χ^2	p
		абс	%		
Хирургические отделения	66	14	21,2	6,958	0,009
Терапевтические отделения	33	8	24,2	7,307	0,007
Отделения патологии беременности	59	2	3,4		

Исключение из анализа ошибок фармакотерапии беременных случаев назначения нифедипина и гепарина не приводит к значимому изменению результата: ошибки фармакотерапии по выбору ЛП для беременных пациенток встречались в хирургических и терапевтических отделениях в 14/66 (21,2%) и 8/33 (24,2%) случаях, что достоверно чаще ($p \leq 0,05$), чем в отделениях патологии беременности – 2/59 (3,4%) (табл. 2).

Таблица 2

Частота назначения ЛП, противопоказанных беременным в соответствии с инструкцией, за исключением ЛП, указанных в клинических рекомендациях

Профиль отделений	Всего, человек	Кол-во пациенток с назначением ЛП, противопоказанных беременным		χ^2	p
		абс	%		
Хирургические отделения	66	12	18,2	7,479	0,007
Терапевтические отделения	33	5	15,2	5,345	0,021
Отделения патологии беременности	59	1	1,7		

Во всех отделениях беременные пациентки получали ЛП всех АТХ-групп, за исключением D – препараты для лечения заболеваний кожи, L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, P – противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты. В хирургических отделениях большинство пациенток получали препараты группы J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» 53/66 (80,3%), M01A «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты» кетопрофен, кеторолак и N02 «Анальгетики» парацетамол суммарно 45/66 (68,2%), группы A03A «Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника/ЖКТ» дротаверин и папаверин 42/66 (63,6%), а также препарат группы N02A «Опиоиды» трамадол 14/66 (21,2%), A02BC «Ингибиторы протонного насоса» омепразол 10/66 (15,2%), B01A «Антикоагулянты» низкомолекулярные и нефракционированный гепарин 10/66 (15,2%). В терапевтических отделениях наиболее часто применялись препараты группы J01 «Антибактериальные препараты для системного использования» 14/33 (42,4%), B03A «Препараты железа» – 10/33 (30,3%), N02AB «Глюкокортикоиды» преднизолон – 9/33 (27,3%), A10A «Инсулины» – 9/33 (27,3%). В отделениях патологии беременности наиболее часто назначались B03A «Препараты железа» – 21/59 (35,6%), препарат из группы R06AA02

«Антиаллергические средства» димедрол 21/59 (35,6%), А03F «Стимуляторы моторики ЖКТ» метоклопрамид 18/59 (30,5%).

Оценка безопасности фармакотерапии по критериям FDA показала, что доля ЛП, безопасных для применения во время беременности (категории А и В), от общего количества применяемых ЛП, указанных по международным непатентованным наименованиям (МНН), составила в хирургических отделениях 44,68%, в терапевтических отделениях 35,82%, в отделениях патологии беременности 46,51% (табл. 3).

Таблица 3

Структура ЛП, применяемых в многопрофильных стационарах, по категориям риска FDA

Категория FDA	Хирургические отделения (47 МНН)		Терапевтические отделения (67 МНН)		Отделения патологии беременности (43 МНН)	
	Абс	%	абс	%	абс	%
А	0	0	3	4,48	2	4,65
В	21	44,68	21	31,34	19	44,19
С	16	34,04	22	32,84	17	39,53
С/D	1	2,13	0	0	0	0
Д	1	2,13	1	1,49	0	0
Не установлена	8	17,02	20	29,85	5	11,63

При этом только в отделениях патологии беременности каждая третья пациентка получала только препараты категории А и В (20/59, 33,9%). В хирургических и терапевтических отделениях таких пациенток было значительно меньше – 3/66 (4,5%) и 1/33 (3%) соответственно. Беременным пациенткам были назначены следующие ЛП категории А и В: фолиевая кислота, парацетамол, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины (цефепим, цефтриаксон, цефазолин, цефоперазон), карбапенемы (эртапенем), противорвотные средства (метоклопрамид), антигистаминные средства (дифенгидрамин, хлоропирамин), противогрибковые лекарственные препараты (клотримазол).

ЛП с возможным риском для плода (категория С) получали в терапевтических отделениях 25/33 (75,8%), в хирургических отделениях 60/66 (90,9%), в отделениях патологии беременности 19/59 (32,2%). ЛП с возможным риском для плода (категория С) получали в терапевтических отделениях 25/33 (75,8%). Были назначены ЛП категории С, такие как бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол), антагонисты кальция (нифедипин), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) (кетопрофен), противовирусные препараты (осельтамивир), диуретики (спиронолактон), спазмолитики

(дротаверин, папаверина гидрохлорид), антикоагулянты (гепарин натрия).

У некоторых ЛП FDA установлена двойная категория безопасности, указывающая риск для плода в зависимости от срока беременности на момент приема ЛП. Примером такого ЛП является кеторолак, относящийся к категории С в случае применения до 30-й недели беременности, а после этого срока беременности – к категории D. В хирургических отделениях кеторолак был назначен 4/66 (6,06%) беременным, всем – в срок менее 30 недель.

В связи с тем, что инъекции магния сульфата при беременности ассоциируются с многочисленными рисками для плода, особенно если курс лечения превышает 5 дней, FDA относит этот ЛП к категории D и предупреждает, что магния сульфат может приводить к таким проблемам у плода, как понижение уровня кальция в крови, развитие остеопении, повышенный риск переломов [14]. Введение магния сульфата для предотвращения преждевременных родов вообще не одобрено в США. В Российской Федерации (РФ) угроза преждевременных родов, напротив, является зарегистрированным показанием. Магния сульфат получали в терапевтических и в хирургических отделениях 2/33 (6,1%) и 6/66 (9,1%) беременных соответственно. Примечательно, что в отделениях патологии беременности магния сульфат не назначался.

ЛП с неустановленной безопасностью получали в терапевтических отделениях 18/33 (54,5%) пациенток, в хирургических отделениях 24/66 (36,7%), в отделениях патологии беременности 22/59 (37,3%) беременных. Беременным были назначены следующие ЛП данной категории: препараты растительного происхождения (артишока листьев экстракт), антигипоксанты и антиоксиданты (актовегин), ингибиторы протонного насоса (омепразол), препараты железа (сорбифер дурулес, тотема, мальтофер).

Выводы. Достоверно более высокая частота назначения ЛП, не разрешенных к применению во время беременности, в хирургических и терапевтических отделениях по сравнению с отделениями патологии беременности свидетельствует о необходимости проведения образовательных семинаров для врачей различных специальностей. В терапевтической практике на первый план выходит проблема выбора ЛП для лечения аллергических реакций у беременных, в хирургии – терапия болевых послеоперационных синдромов у беременных. Высокая доля беременных, получающих ЛП с возможным риском для плода (категория С), превышающая 90% в хирургических отделениях, требует более тщательного выбора ЛП при проведении фармакотерапии. Назначение ЛП, противопоказанных по инструкции, но рекомендованных клиническими руководствами, в условиях отсутствия в России четкой законодательной базы, регулирующей вопросы применения ЛП в формате «off-label», должно сопровождаться, на наш взгляд, оформлением информированного согласия пациентки.

Список литературы

1. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепихина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 976 с.
2. Решетько О.В., Луцевич К.А., Клименченко Н.И. Фармакологическая безопасность при беременности: принципы тератогенеза и тератогенность лекарственных средств // Педиатрическая фармакология. 2016. №2. С. 105-115. DOI: 10.15690/pf.v13i2.1551.
3. Куандыков Е.У., Альмухамбетова С.К., Жумагул М.Ж., Молдакарызова А.Ж. Врожденные пороки развития: классификация, причины, механизмы возникновения // Вестник КазНМУ. 2018. № 1. С. 469-473.
4. Кузнецова О.С., Чернышев А.В. Токсическое действие лекарственных средств в пренатальном периоде (по данным литературы) // Вестник ТГУ. 2014. № 3. С. 1005-1008.
5. Астахова А.В., Переверзев А.П., Лепихин В.К. Анализ назначений лекарственных средств с нарушением предписаний инструкции (off-label) в Российской Федерации на основе базы данных АИС «Росздравнадзор» // Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2011. № 2. С. 8-13.
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1265766/> (дата обращения: 08.04.2019).
7. Константинова Н. Вне инструкций: для чего применяются препараты офф-лейбл [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pravmir.ru/vne-instruktsiy-dlya-chego-primenyayutsya-preparaty-i-off-leybl> (дата обращения: 08.04.2019).
8. Правовые последствия применения препаратов за пределами разрешенных показаний. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.zdrav.ru/articles/77597-pravovye-posledstviya-primeneniya-preparatov-za-predelami-razreshennyh-pokazaniy?ustp=W.>] (дата обращения: 08.04.2019).
9. Решетько О.В., Луцевич К.А., Санина И.И. Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств // Педиатрическая фармакология. 2017. №2. С. 127-141. DOI: 10.15690/pf.v14i2.1727.
10. Касютина О.Л., Михайлова С.А. Изучение и выявление категории безопасности лекарственных препаратов, применяемых при беременности // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science->

education.ru/ru/article/view?id=6150 (дата обращения: 18.04.2019).

11. Стриженок Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. № 2. С. 162-175.

12. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. № 4. С. 3-52.

13. Диагностика и лечение сердечно сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. [Электронный ресурс]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendation-3_2018.pdf (дата обращения: 18.04.2019).

14. FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babts. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM353335.pdf> (дата обращения: 18.04.2019).