

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ*Жалалова Вазира Замировна*

Широкое использование ЛС для фармакотерапии беременных стало объективной реальностью, определяемой как ухудшением здоровья женщин детородного возраста, так и все большим «старением» первородящих. Многие ЛС неблагоприятно воздействуют на развивающийся плод. ЛС могут влиять как на процессы формирования и функционирования половых клеток, так и на сам многоступенчатый процесс формирования плода. Хотя все ЛС проходят экспериментальную оценку тера-тогенности¹ перед внедрением в клиническую практику, не менее 5% всех врожденных аномалий можно отнести на счет ЛС. Это связано с тем, что тератогенные эффекты ЛС у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Например, талидомид, снотворное средство, которое очень широко назначалось беременным во всем

- мире, оказалось истинным тератогеном. В исследованиях на животных не было выявлено тератогенных свойств препарата. В настоящее время около 60-80% беременных принимают ЛС по поводу различных нарушений соматического или психического состояния (анальгетики, снотворные, седативные средства, диуретики, антибиотики, антациды, антигистаминные, отхаркивающие, противорвотные ЛС). В ряде случаев из-за полипрагмазии (см. главу 10) - в среднем беременная принимает 4 ЛС, не считая поливитаминов и препаратов железа - не представляется возможным определить виновника пороков развития. Кроме того, выявление этих осложнений фармакотерапии затруднено естественным фоном аномалий развития плода, связанных с дру-¹ Тератогенность - способность ЛС вызывать врожденные аномалии у плода.
- Особенности фармакотерапии у беременных, новорожденных... * 113
- гими причинами (вирусные инфекции, экология, алкоголизм и др.). -ЛС могут влиять на плод на всех сроках гестации¹, но больше всего в период органогенеза (18—55 дней) и в период роста и развития плода (более 56 дней). Очень многие ЛС потенциально опасны с точки зрения тератогенеза, и их действие может проявляться при наличии определенных факторов. В связи с этим важно очень серьезно относиться к соотношению пользы и риска при назначении каждого препарата в период беременности. Выделяют также категорию X, куда входят ЛС, абсолютно противопоказанные беременным (Доказано, что ЛС категории X не дают достаточного терапевтического эффекта, а риск их применения превышает

пользу (. ЛС, относящиеся к категории D, оказывают терапевтическое действие, но предпочтение следует отдать другим ЛС со сходными фармакологическими свойствами и только в редких, чрезвычайных обстоятельствах препараты этой категории можно назначить беременным.

- **Критические периоды беременности** с повышенной чувствительностью к различным факторам внешней среды, в том числе и к ЛС:
- период прегимплантационного развития амниона (1-я неделя беременности), особенно его конец. Максимальный риск эмбриотоксического действия ЛС проявляется чаще всего в гибели оплодотворенной яйцеклетки до установления беременности;
- стадия эмбриогенеза (включая периоды имплантации, а также органогенеза и плацентации), заканчивающаяся к 3—4 мес беременности. Неблагоприятное действие ЛС проявляется тератогенностью и эмбриотоксичностью, особенно в первые 3—6 нед гестации (период закладки органов эмбриона);

Таблица 11.2.

- ЛС, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

	Пр.Р' 1Свня тля плода
ндрогены	ирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи. пищевода, лефекш сердечно-сосудистой системы
изтилсилбэсгрол	денокарцинома влагалища, дефек!ы шейки матки, пениса. гипотрофия яичек
третомипин	лухота
исулфирам	понтанные аборты, растепление конечностей, косолапость
гамин	понтанные аборты, симптомы раздражения ЦНС
строгены	рожденные дефекты сердца, фечишмация мужского плода.
галотан	"щипанные аборты
од-131	ретинизм, гипотиреоз
етилтсстостерон	аскулинизация женского плода

рОГеСТИНЫ	аскулинизация женского плода, увеличение клитора. пояснично-крестцовое сращение
алидомид	эффекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
риметалон	арактерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
етиноиды (изотретиноин. ашпретин)	номалии конечностей, черепно-лицевого отдела, сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

Таблица . ЛС, оказывающие тератогенное действие (категория D)

С	оследствия для плода
нтибиотики: стрептомицин тетрациклин	тотоксичность исколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
нгидепрессанты: литий диазспам минрамин норгриптилин	рожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз ипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей гнетение дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, еонатальный дистресс-синдром еонатальный дистресс-синдром, цианоз, потертей им. тремор, задержка очи
нальгетики: аспирин ндометанин	еонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у

	недоношенных, стойкая .мятная гипертензия внутриутробная легочная гипертензия, нарушение сердечно- легочной адаптации, смерть плода
антикоагулянты: варфарин	эмбриогения, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги и кровотечения, приводящее к летальному исходу

противосудорожные: фенobarбитал этиловый вальпроат натрия этосуксимид	ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия . , ч. Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения Расщелина позвоночника монголоидная внешность, короткая шея, дополнительный сосок, задержка развития, дермоидная киста
гипотензивные: гидрохлорид резерпин	панкреатит застой слизи слизистой оболочки носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
противомаларийные: хлорохин	токсичность
противоопухолевые: азатиоприн метотрексат лорамбуцил 5- фторурацил колхицин меркаптопурин цитотраксат	геморрагия легких, полидактилия, лицевой дизморфогенез задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы нарушение функции почек

инкрестин	борты, дефекты черепно-лицевого отдела понтанные аборт, трисомия по 21-й паре хромосом борты, дефекты черепно-лицевого отдела тсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборт, задержка ослеродового развития аленький плод, неправильное положение плода
нтитиреоидные: метимазол	об, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
ипогликемические: хлорпропамид	астые пороки развития, гипогликемия
ранквилизаторы: хлордиазепоксид мепробамат	епрессия, оглушенность, синдром абстиненции, гипервозбудимость Врожденные дефекты сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы
итамины: витамин А более 10000МЕ/сут	ефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.

- - период непосредственно перед родами, когда ЛС, назначаемые роженице, могут изменять течение родов и снижать адаптацию новорожденного.
- Критические периоды поражения разных органов различаются из-за временных различий в их дифференцировке
- **Особенности фармакокинетики ЛС у беременных**
 - Всасывание ЛС. Во время беременности сократительная активность желудочно-кишечного тракта и желудочная секреция снижаются. Всасывание малорастворимых ЛС замедлено. Всасывание других ЛС может усиливаться, так как увеличивается время их пребывания в кишечнике. Индивидуальные различия в адсорбции ЛС у беременных зависят от срока беременности, состояния системы кровообращения, состояния желудочно-кишечного тракта и физико-химических свойств ЛС.
 - Распределение ЛС. Во время беременности увеличены ОЦК, почечная фильтрация, активность печеночных ферментов. Все это в определенной мере влияет на объем распределения ЛС, интенсивность процессов метаболизма и элиминации. Увеличение объема внеклеточной жидкости,

ОЦК, почечного кровотока и гломерулярной фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в плод и амниотическую жидкость приводят к тому, что плазменная концентрация некоторых ЛС в крови снижается. Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15-й недели беременности до 2 нед после родов) снижается связывание ЛС с белками плазмы, прежде всего с альбуминами, в результате концентрация свободной фракции ЛС значительно повышается. Например, концентрация свободной фракции диазепама у беременных увеличивается более чем в 3 раза.

- **Метаболизм ЛС.** Во время беременности изменяется активность многих печеночных ферментов, ответственных за метаболизм ЛС. Эстрогены снижают, а прогестины увеличивают концентрацию изофермента цитохрома P450 3A4. Доказано снижение активности N-деметилазы и глюкуронилтрансферазы при беременности, следствием чего становится прогрессивное увеличение концентрации кофеина. Так, если в I триместре его $T_{1/2}$ составляет 5,3 ч, то во II — 12 ч и в III — 18 ч. На интенсивность печеночного метаболизма влияет и увеличение соотношения сердечного выброса и печеночного кровотока.
- **Выведение ЛС.** У беременных увеличена скорость клубочковой фильтрации и усилена реабсорбция в канальцах. На поздних сроках беременности на скорость почечной элиминации существенно влияет положение тела. Осложненная беременность вносит дополнительные изменения в кинетику ЛС.

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у плода

- **Всасывание ЛС.** ЛС, попадающие в амниотическую жидкость, могут быть проглочены плодом и реабсорбированы в кишечнике. Количество поступившего ЛС будет зависеть от объема поглощаемой амниотической жидкости (в среднем в конце гестации 5—7 мл/ч). Кожа плода проницаема для воды и может абсорбировать и экскретировать водорастворимые лекарства.
- **Распределение ЛС.** Кумуляция липофильных ЛС у плода снижена, поскольку отложение жира происходит в основном в последнем триместре беременности, а у плода массой менее 1 кг жировые накопления почти отсутствуют. Плазма крови плода меньше связывает ЛС из-за низкой концентрации плазменного белка. Кроме того, падение белковосвязывающей способности плазмы матери во время беременности (конкурентные отношения с эндогенными субстратами — гормонами, свободными жирными кислотами) может значительно влиять на распределение ЛС в системе мать—плод. Это ведет к увеличению доли

- фармакологически активного вещества и создает опасность поражения плода, усугубляемую особенностями кровообращения. После прохождения через плаценту ЛС попадают в пупочную вену, большая часть крови из которой (60—80%) проходит в печень через воротную вену, а около 20—40% пупо-винного кровотока через шунт (ductus venosus) попадает в нижнюю полую вену и достигает сердца и мозга, минуя печень.
- **Метаболизм ЛС.** Метаболизм ЛС у плода протекает медленнее, чем у взрослых, вследствие низкого уровня отдельных ферментов или их отсутствия. Ферменты, осуществляющие окисление, локализованы в микросомальной фракции гепатоцита, их активность у плода обнаруживают уже в конце 1 триместра. Окислительная способность ферментов более активна по отношению к эндогенным веществам, чем к ЛС. Органами метаболизма ксенобиотиков, в том числе и ЛС, у плода являются (в порядке значимости) надпочечники, печень, поджелудочная железа и половые железы. В процессе метаболизма некоторые ЛС окисляются до эпоксидов, ответственных в большинстве случаев за тератогенное действие ЛС. Концентрация цитохрома Р450 в надпочечниках плода выше, чем в печени. Разные изоферменты цитохрома Р450 созревают не одновременно, что является причиной неодинаковой окислительной способности в отношении различных ЛС, относящихся даже к одной группе веществ. Например, теофиллин подвергается метаболическим превращениям раньше и быстрее, чем кофеин. Обнаружена уникальная способность тканей печени плода метилировать теофиллин, превращая его в кофеин.
 - **Выведение ЛС.** Главным экскреторным органом для большинства продуктов обмена плода и ЛС является плацента. Растворимость в жирах является важным фактором, определяющим транспорт ЛС через плаценту. Вторым по значению экскреторным органом плода являются почки. К концу беременности скорость клубочковой фильтрации составляет 15-20 мл/ч и моча содержит в 2 — 5 раз больше мочевины, креатинина и мочевой кислоты, чем амниотическая жидкость. Экскреция ЛС почками плода связана с созреванием процессов активного тубулярного транспорта.

Особенности фармакодинамики ЛС у плода. Чувствительность рецепторов плода к ЛС изучена недостаточно. Существует мнение, что уже на самых ранних стадиях развития плода появляются рецепторы, чувствительные к действию ЛС. Выраженность действия ЛС на плод определяется скоростью транс-планентарного движения ЛС, гестационным возрастом, особенностями метаболизма в организме матери, плода и в плаценте. Рецепторы в органах плода созревают в разные

сроки. Так, показано, что у плода 12-24 нед гестации функционируют р-адренорецепторы, а α -адренорецепторы еще неактивны.

- **Антимикробные средства.** У плода повышен риск токсических реакций на антибиотики. Большие дозы тетрациклина на поздних сроках беременности могут вызвать острую желтую дистрофию печени у плода (особенно при парентеральном введении). Даже небольшие дозы тетрациклинов (их концентрация в пупочных сосудах около 50—60% концентрации в крови матери) на поздних сроках беременности могут вызывать окрашивание зубов у плода, их гипоплазию, а также замедленное развитие костного скелета. Пенициллины (особенно полусинтетические) и цефалоспорины также проникают через плаценту, создавая в тканях плода терапевтическую концентрацию (токсического действия при этом обычно не наблюдается). Способность полусинтетических пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от их способности связываться с белками плазмы. При аллергии к пенициллинам, помимо цефалоспоринов, можно использовать эритромицин. Стрептомицин быстро проходит через плаценту и может вызывать различные поражения нервной системы (в том числе оказывать ототоксическое действие), нарушения в строении костей. Более безопасны гентамицин и ка-намицин, которые можно назначать по жизненным показаниям. Не следует использовать в последнем триместре беременности сульфаниламиды (особенно препараты длительного действия), способные интенсивно связываться с белками, вытеснять билирубин из связи с белком и вызывать желтуху новорожденных. Кроме того, они (а также нитрофураны) могут обусловить гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Ко-тримоксазол при беременности также не рекомендуют использовать из-за возможности нарушения обмена фолиевой кислоты в организме матери и ребенка. Метронидазол и триметоприм не применяют в I триместре беременности из-за высокого риска эмбриотоксического действия.
- На 1 — 3 - м месяце беременности возможно применение пенициллинов, це-фалоспоринов, линкомицина, фузидиевой кислоты, на 4—8-м месяце беременности — пенициллинов, цефалоспоринов, линкомицина, фузидиевой кислоты, сульфаниламидов, ко-тримоксазола, нитрофуранов, невигамоны; на последних неделях беременности можно применять пенициллины, цефало-спорины, линкомицин, фузидиевую кислоту.
- **Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).** Анальгетики во время беременности рекомендуется применять в малых дозах и лишь кратковременно. Относительно безопасны парацетамол и малые дозы

ацетилсалициловой кислоты. При использовании НПВС на поздних сроках беременности возможны перенашивание (в результате угнетения синтеза простагландинов и соответственно ослабления родовой деятельности), кровотечения у плода и беременной, преждевременное закрытие боталлова протока с формированием легочной гипертензии. Последнее в большей степени относится к индомета-цину и вольтарену (табл. 11.4).

- **Противорвотные ЛС.** У 80% беременных развивается токсикоз первой половины беременности с тошнотой и рвотой. Эти симптомы появляются обычно уже на 4-й неделе беременности и исчезают (чаще самопроизвольно) на 12-14-й неделе. Около 20% беременных продолжают испытывать тошноту и рвоту на всем протяжении беременности. Обычно медикаментозного лечения не требуется (достаточно диетических мер). В случаях выраженной дегидратации, похудания, развития метаболического ацидоза может потребоваться фармакотерапия данного синдрома. После исключения органических заболеваний ЦНС и желудочно-кишечного тракта назначают пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) часто в сочетании с пипольфеном, дипразином, метоклопрами-дом. Эти ЛС используют преимущественно при неукротимой рвоте и, как правило, лишь на поздних сроках беременности.
- **Нейролептики и транквилизаторы.** Аминазин, в ряде случаев применяемый для лечения гестозов, проникает через плацентарный барьер (его концентрация в крови плода составляет около 50% концентрации у матери), но тератогенного действия не отмечено. Однако аминазин может оказать гепатотоксическое действие, вызвать ретинопатию. В связи с этим при рвоте беременных целесообразнее применять диэтилпиразин. Резерпин может вызывать бради-кардию. При бессоннице беременных можно назначать транквилизаторы (ди-азепам в умеренных дозах), в последние недели беременности его исключают, поскольку он может вызвать угнетение дыхания у новорожденного.

Гипотензивные ЛС. Медикаментозное лечение артериальной гипертензии начинают при диастолическом АД выше 90 мм рт.ст. В малых дозах можно использовать допегит, некоторые β-адреноблокаторы. Тератогенного действия пропранолол не оказывает, но может приводить к повышению тонуса матки, снижению сердечного выброса, вызывать гипотрофию плаценты и плода. Проходя в неизменном виде через плаценту, препарат может вызывать бради-кардию, гипоксию, гипогликемию, гипербилирубинемия, снизить компенсаторную тахикардию плода в ответ на гипоксию. Введение магния сульфата (в том числе и внутримышечное) беременным перед родами может привести к

появлению у новорожденных нервно-мышечных блокад и летаргических состояний. Тиазидные диуретики способны вызывать тромбоцитопению, нарушения водно-электролитного баланса.

Гормональные препараты. Эстрогены и прогестины не следует применять в первые 4 мес беременности, так как их назначение приводит к нарушению развития сердца и конечностей, а у мальчиков - к псевдогермафродитизму при назначении на 10 — 15-й неделе беременности. Тератогенное действие гормональных противозачаточных средств описывается синдромом VACTERL (вертебральные, анальные, карлиальные, трахеальные, эзофагеальные, ренальные аномалии и аномальное развитие конечностей). Тератогенное действие кортикостероидов проявляется в развитии катаракты, гипоплазии надпочечников. Однако риск дисморфогенеза при применении глюкокортикостероидов несравнимо меньше терапевтического эффекта для матери при системных заболеваниях соединительной ткани, бронхиальной астме. Глюкокортикостероиды могут также вызывать задержку внутриутробного развития плода, снижать уровень эстрадиола у матери. Перед родами дозу глюкокортикостероидов увеличивают.

Препараты для наркоза, наркотические анальгетики, седативные препараты.

Эфир, хлороформ, закись азота, проникая через плаценту, могут угнетать дыхательный центр, в связи с чем их не рекомендуют для обезболивания родов, кесарева сечения. Морфин, барбитураты, бензодиазепины также быстро проходят через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (их концентрация в ЦНС плода выше, чем у матери). Препараты могут также вызывать синдром отмены (лишения) у новорожденных, заторможенность.

Антикоагулянты. Из антикоагулянтов можно применять гепарин, не проникающий через плаценту. Непрямые антикоагулянты проникают через плаценту в неизменном виде и могут вызывать гемorragии у плода даже без проявлений геморрагического синдрома у матери. В I триместре беременности непрямыe антикоагулянты дают различные эмбриотоксические и тератогенные эффекты (гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалии развития костей).

Витамины. Тератогенное действие оказывают как гипо-, так и гипервитаминозы. Недостаток витамина B₂ приводит к аномалиям развития конечностей, расщеплению твердого нёба, витамина A — к расщеплению твердого нёба и анэнцефалии, фолиевой кислоты — к порокам развития сердечно-сосудистой системы, органов зрения (микро- и анофтальмия, катаракта), витамина C (впрочем, так же, как и его избыток) — к прерыванию беременности, кроме того, гипервитаминоз C у беременных вызывает резкое снижение проницаемости

капилляров, ухудшает питание тканей. Гиповитаминоз Е приводит к нарушению развития и гибели эмбриона, у родившихся детей встречаются аномалии мозга, глаз и костей.

Противосудорожные средства. Дифенин в 10% случаев вызывает задержку внутриутробного развития, различные нарушения строения лицевого черепа (короткий седловидный нос), аномалии сердца и половых органов, отсутствие ногтей. Поскольку прекращение противоэпилептического лечения при беременности практически невозможно, предпочтение отдают более безопасным препаратам (барбитураты и бензодиазепины).

Пероральные сахароснижающие препараты. Хотя тератогенное действие пероральных сахароснижающих средств убедительно не доказано, предпочтение отдают инсулину. Производные сульфонилмочевины более безопасны, чем бигуаниды. Однако их прием нужно прекратить за 4 дня до предполагаемых родов во избежание гипогликемии новорожденных. Пероральные сахароснижающие средства у беременных применяют, если:

- они были эффективны до беременности;
- гипергликемия возникла у больных сахарным диабетом, ранее корректировавшимся диетой;
- гипергликемия впервые выявлена во время беременности и диета не нормализует содержание сахара в крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brixius K., Bundkirchen A., Bolck B. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvediolol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium// Brit. J. Pharmacol. – 2001. – V. 133. – P. 1330-1338.
2. Jalolova V. Z. et al. HYPOMAGNEMIA, HYPOKALCEMIA AND THEIR CORRECTION WITH TINCTURAE MORUS //Новый день в медицине. – 2020. – №. 4. – С. 511-513.
3. Khamidova Z. N. rakhmatova MR, Shajanova NS. The frequency of hypertensive nephropathy and its course in women of fertile age with arterial hypertension //Bull Council Young Sci Spec Chelyabinsk Reg. – 2016. – Т. 4. – №. 5-15. – С. 54-58.
4. Orziyev, Z. M., Rakhmatova, M. R., Jalolova, V. Z., & Musulmanova, D. F.. REGIONAL REASONS OF THE "EXTRAHEPATIC" SUBTRANSAMINAZEMIYA //Таърир майъати. – 2017. – С. 22.
5. Баратова М.С., Атаева М.А., Жалолова В.З., Рахматова М.Р. Эффективность тиотриазолина при аритмиях // Вестник СМУС74. 2016. №2 (13).
6. Джумаева Г. А., Рахматова М. Р., Жалолова В. З., Мустафаева Ш. А. Сравнительная оценка влияние бисопролола и физиотенза на эндотелий зависимую тромбоцитопатию у больных гипертонической болезнью // Биология и интегративная медицина. 2020. №1 (41). стр 15-32.
7. Джумаева, Г. А., Рахматова, М. Р., Жалолова, В. З., & Юлдашева, Н. М.. Аспекты выбора препаратов при лечении артериальной гипертензии //Биология и интегративная медицина. – 2020. – №. 4 (44). – С. 57-71.12.

8. Жалолова В.З. , Жумаева Г.А.2, Рахматова М.Р. , Мустафаева Ш.А Состояние эндотелиальных факторов у больных гипертонической болезнью// Тиббиётда янги кун – 2020. №2 (30/2)– С. 147-150.
9. Жалолова В.З. , Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р. , Кличова Ф.К. . Клинико фармакологические подходы лечения гипертонической болезни // Тиббиётда янги кун – 2020. - №1– С. 26-30.
10. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З. , Нурова З.Х.. Достигнутые успехи в изучении патогенеза и диагностики гипертонической болезни // Тиббиётда янги кун – 2020. - №1– С. 30-34.
11. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З., «Бисопролол и физиотенз при артериальной гипертензии» /монография LAP LAMBERT academic publishing RU 2020
12. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З., ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ ФИЗИОТЕНЗА И КОНКОРА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ // Биология и интегративная медицина. 2019. №10 (38). - С. 13-56.
13. Жумаева Г. А. и др. Значение эндотелия сосудов в регуляции местного кровотока //Биология и интегративная медицина. – 2020. – №. 4 (44). – С. 44-57.
14. Жумаева Г. А., Рахматова М. Р., Жалолова В. З. Бисопролол и физиотенз при артериальной гипертензии //монография LAP LAMBERT academic publishing RU. – 2020.
15. Хамидова З.Н., Рахматова М.Р., Шаджанова Н.С. Частота распространения гипертонивной нефропатии и особенности её течения у женщин фертильного возраста с артериальной гипертензией // Вестник СМУС74. 2016. №4 (15)- С. 55-58.
16. Орзиев З. М. и др. Развитие железодефицитной анемии в зависимости от региона //Хабаршысы вестник том. – 2018. – №. 7. – С. 74-76.
17. Орзиев, З. М., Рахматова, М. Р., Жалолова, В. З., & Мусульманова, Д. Ф.. СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ТЕРАПИИ ИКТЕРИЧНОЙ ФОРМЫ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА //Таърир майъати. – 2017. – С. 25.
18. Кароматов И. Д., Рахматова М. Р., Жалолова В. З. Лекарственные растения и медикаменты: Сочетанное применение синтетических лекарственных средств с лекарствами натурального происхождения //EDN XDQLFB. – 2020.
19. Максимов М. Л. и др. Общие вопросы клинической фармакологии и фармакотерапии. – 2020.