



Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Гінекологія

Акушерство

Репродуктологія

№ 1 (25)
березень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 89326



Доктор медицинских наук,
профессор

Юлія Давыдова

**Ассоциированная
с беременностью
сердечно-сосудистая
патология**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук,
професор

Ірина Жабченко

**Корекція дисбіотичних
ускладнень при порушенні
дозрівання шийки матки
перед пологами**

Читайте на сторінці **22**



Член-корреспондент
НАМН України

Владимир Медведь

**Эндотелиальная
дисфункция в клинике
экстрагенитальной
патологии: новый взгляд
на решение проблемы**

Читайте на сторінці **28**



Академик НАМН Украины

Александр Резников

**Препараты прогестерона
в современной
репродуктологии: новые
лекарственные формы –
новые возможности**

Читайте на сторінці **41**



Акушер-гинеколог
высшей категории

Марк Майоров

**Нитроимидазолы
в гинекологии**

Читайте на сторінці **63**

- Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю^{1,2}.
- Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози^{1,2}.
- Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих^{1,2}.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)
Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йоду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмаль-гіллятий (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати йоду, що застосовуються при захворюваннях щитоподібної залози. Код АТС Н03С А. Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених та дорослих. Протипоказання. Підвищена чутливість до йоду або до одного з інших компонентів препарату. Маніфестний гіпертиреоз. Застосування калію йодиду у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу, при латентному гіпертиреозі. Застосування калію йодиду у дозах від 300 до 1000 мкг йоду на добу при автономній аденомі, фокальних та дифузних автономних вузлах щитоподібної залози, за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером. Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). Побічні реакції. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономної щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, екссалітативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. Категорія відпуску. Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 № 141 РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.15 № 32 РП № UA/0156/01/02. Назви і місцезнаходження виробників. Виробництво «In bulk»-контроль серії: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина. Пакування, контроль та випуск серії: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. Виробництво «In bulk», пакування, контроль серії: Менаріні - Фон Хейден ГмБХ. Місцезнаходження. Лейпцігер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. * Для мешканців йододефіцитних регіонів. ** Згідно даних роздібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксplorер» з продажів усіх препаратів групи АТС код H03C за період 2016 р. 1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 №141, РП № UA/0156/01/01 2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.2015 № 32, РП № UA/0156/01/02. UA_Jod_01-2017_V2_Print. Затверджено до друку 17.03.2017 р.

Представництво в Україні –
«БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



Гінофлор®

знижує кількість рецидивів вагінітів
будь - якої етіології **У 1,6 РАЗА**

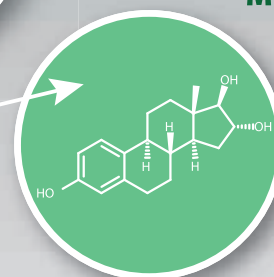
ДОВЕДЕНО*!



ЛАКТОБАКТЕРІЇ
H₂O₂ - продукуючі

+

ЕСТРІОЛ
мікродоза 0,03 мг



Тому що,

Лактобактерії + Естріол

більше, ніж

тільки лактобактерії

- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** виконують свою роль тільки прикріпившись до вагінального епітелію
- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** прикріплюються тільки до зрілого вагінального епітелію
- ✓ **ЕСТРІОЛ** забезпечує дозрівання злущеного під час запального процесу епітелію піхви, щоб лактобактерії прикріпилися

* E. Ozkinay, M.C. Terek, M. Yayci, R. Kaiser, P. Grob, G. Tuncay © RCOG 2004 BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 112, 234-240
DM.Gyn.16.04.01

Менопауза і вагінальний мікробіом: огляд літератури

Дослідники почали вивчати бактерії, які заселяють порожнину піхви, ще в 1800-х роках. Перші вчені використовували звичайну мікроскопію і фарбування за Грамом. Завдяки технологічному прогресу були розроблені бактеріологічний метод і полімеразна ланцюгова реакція, які дозволили точніше ідентифікувати види, наявні в піхві. Сьогодні для визначення вагінальної мікробіоти застосовують секвенування 16S рРНК та інші сучасні методи. Доведено, що середовище, збагачене видами *Lactobacillus*, асоціюється з вагінальним здоров'ям. Хоча інші анаеробні й аеробні бактерії також колонізують піхву, у більшості жінок домінують саме види *Lactobacillus*. *Lactobacillus* spp. продукують перекис водню і молочну кислоту, що мають протимікробні властивості. Унаслідок зменшення кількості лактобацил піхва колонізується різноманітними анаеробними і мікроаерофільними патогенами з розвитком дисбіозу або бактеріального вагінозу (БВ). Останній асоціюється з негативними акушерськими та гінекологічними наслідками у жінок у пре- і постменопаузі.

Вікові зміни вагінального мікробіому

Склад вагінального мікробіому залежить від багатьох факторів, таких як вік, менструація, рівні естрогенів, куріння, гігієна, статеве життя й ін. Найсерйозніші зміни відбуваються в період пубертату, коли зростають рівні глікогену і естрогенів (рис.). Це підвищення стимулює ріст бактерій, які продукують молочну кислоту, зокрема *Lactobacillus*. Високі рівні глікогену зазвичай підтримуються протягом фертильних років життя жінки, а потім знижуються в менопаузі. Високі рівні естрогенів і глікогену також сприяють потовщенню стратифікованого плаского епітелію піхви і захисного шару слизу (рис.). *Lactobacillus* створюють кисле мікросередовище, яке виконує протимікробну роль і захищає від колонізації патогенами.

Менопауза викликає зміни мікроанатомічних параметрів вагінального епітелію і мікробіому (переважно лактобацил), що призводить до розвитку симптомів вульвовагінальної атрофії (ВВА) або сечостатевого синдрому менопаузи. Останній включає генітальні симптоми (печіння, сухість, подразнення), сексуальні симптоми (недостатня лубрикація, дискомфорт, біль, сексуальна дисфункція) і симптоми нижніх сечових шляхів (ургентність, дизурія, рекурентні інфекції сечового тракту).

Вульвовагінальні симптоми зустрічаються у 45-63% жінок у періоді менопаузи, найчастішим симптомом є вагінальна сухість. Ці симптоми безпосередньо зумовлені зниженням циркулюючих рівнів естрогенів, але вони також пов'язані зі змінами вагінального мікробіому. Huang і співавт. (2010) у своєму дослідженні 1017 жінок встановили, що вагінальна сухість зустрічалася значно частіше в разі колонізації піхви ентерококами. За даними Taylor-Robinson і співавт. (2002),

у жінок із вагінальною атрофією результати мікроскопічного дослідження мазку, зафарбованого за Грамом, показали «відсутність флори». Натомість у жінок в постменопаузі з відсутніми або легкими вагінальними симптомами, як було продемонстровано у дослідженні Hummelen і співавт. (2011), реєструються домінування видів *Lactobacillus* і низьке мікробне різноманіття ($p=0,001$).

Метааналіз Nelson і співавт. (2004) показав, що всі шляхи призначення естрогенів (пероральний, черезшкірний і вагінальний) ефективно полегшують симптоми менопаузи. Крім того, замісна гормональна терапія (ЗГТ) сприяє підтриманню здорового вагінального мікробіому. За даними Саусі і співавт. (2002), лактобацили були відсутніми у 44,1% жінок, які не отримували естрогени, і лише у 6,9% жінок, що їх отримували. У дослідженні Setty і співавт. (2016) було продемонстровано, що в жінок, які використовували вагінальний естріол для корекції симптомів диспареунії і ВВА, якість життя і сексуальне здоров'я були значно кращими порівняно з жінками, які не застосовували ЗГТ.

Пробіотикотерапія і вагінальний мікробіом

Призначення пробіотиків – перспективний напрям лікування вагінального дисбіозу, який досліджувався протягом багатьох років. Відносно новою концепцією є використання пробіотиків у лікуванні вульвовагінального кандидозу, вагінальної сухості і для відновлення здорової вагінальної мікробіоти у жінок після менопаузи. Пробіотики, зокрема *Lactobacillus* spp., можуть відновлювати вагінальний гомеостаз шляхом багатьох механізмів, таких як покращення бар'єрної функції епітелію, колонізація коменсалами, блокування адгезії патогенних бактерій, зниження

рН, підвищення продукції та секреції протимікробних пептидів, покращення загального імунітету і здоров'я піхви.

Burton і співавт. (2003) вивчали склад вагінальної мікробіоти в жінок у пременопаузі до, під час і після вагінальних інстиляцій пробіотика. Після 6 міс терапії пробіотиком у більшості жінок мікрофлора нормалізувалася з домінуванням *Lactobacillus* spp.

У рандомізованому контрольованому дослідженні Jaisamrarn і співавт. (2013) вивчалися ефекти вагінальних таблеток Гінофлор, які містять низьку дозу естріолу (0,03) і *Lactobacillus acidophilus*, у жінок у постменопаузі з вульвовагінальними симптомами. Результати показали, що інстиляції препарату Гінофлор значно покращували профіль симптомів порівняно з плацебо ($p<0,001$).

Для діагностики БВ найчастіше застосовують критерії Amsel, а саме вагінальний рН, тест із розчином гідроксиду калію (КОН 10%), появу ключових клітин і наявність характерних виділень. Якщо ці критерії оцінювати індивідуально, найбільшу чутливість мають вагінальний рН і виділення (97%). Проте виділення мають низьку специфічність (26%) і низьку позитивну предикторну цінність (27%). Найбільш специфічним індивідуальним критерієм є наявність ключових клітин (86%). Наявність принаймні трьох критеріїв Amsel, одним з яких є ключові клітини, значно підвищує вірогідність правильного діагнозу БВ (чутливість 97%, специфічність 90%).

Висновки

Протягом останнього десятиліття дослідження вагінальної мікрофлори і менопаузи значно еволюціонували. Сучасні технології секвенування дозволили вченим краще зрозуміти комплексність і різноманіття мікробних видів, які заселяють вагінальну порожнину. Загалом домінування *Lactobacillus* сильно корелює зі здоров'ям і гомеостазом піхви в жінок як до, так і після менопаузи. Розлади вагінальної мікрофлори, зокрема БВ, пов'язані з негативними акушерськими і гінекологічними наслідками. У жінок у період постменопаузи, особливо за наявності симптомів ВВА і диспареунії, вагінальний мікробіом втрачає домінування *Lactobacillus* і колонізується анаеробними бактеріями, які порушують гомеостаз піхви. У результаті підвищується схильність до гінекологічних інфекцій та інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Замісна гормональна терапія є ефективним методом лікування жінок із ВВА. Естрогени не лише покращують вагінальні симптоми, а й сприяють колонізації піхви видами *Lactobacillus*, які асоціюються з вагінальним здоров'ям у жінок в постменопаузальному періоді. Крім того, ЗГТ корелює з підвищенням якості статевого життя у жінок після менопаузи, що також може бути пов'язаним із домінуванням *Lactobacillus* spp. у вагінальному мікробіомі.

Враховуючи важливу роль *Lactobacillus* spp. і естрогенів для здоров'я піхви, перспективним напрямом профілактики й лікування вагінальних дисбіозів є комбіновані препарати для вагінального застосування, які містять *Lactobacillus* і естріол у низькій дозі.

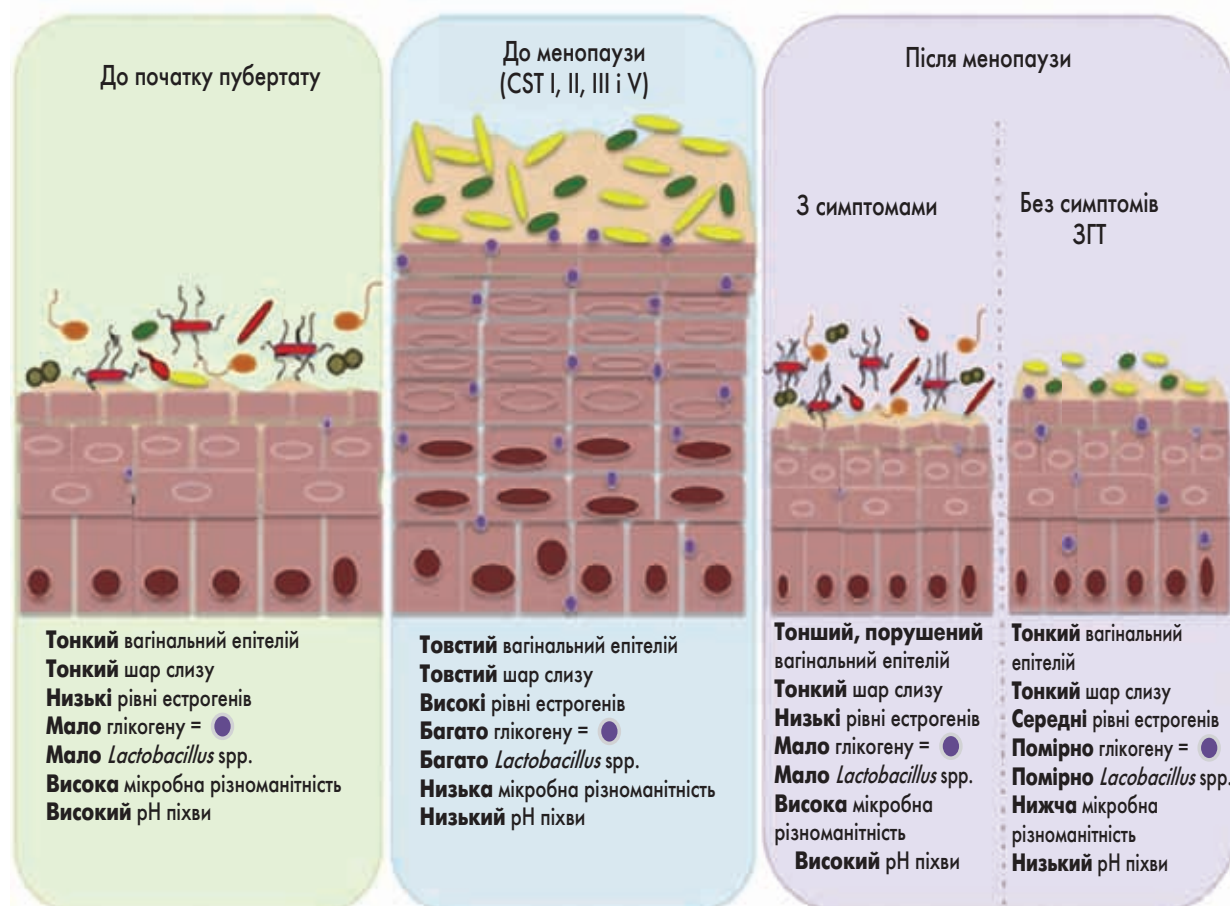
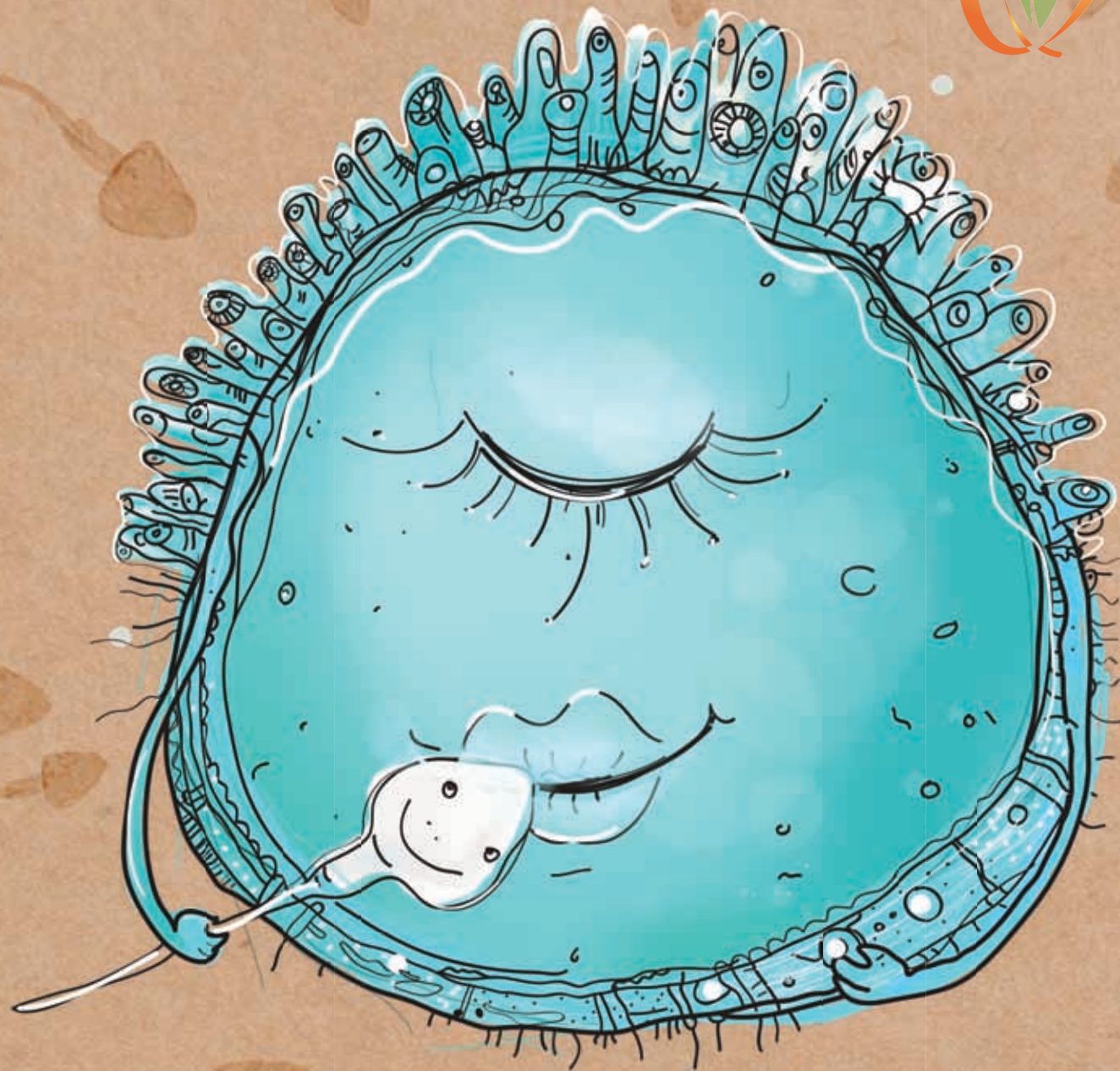
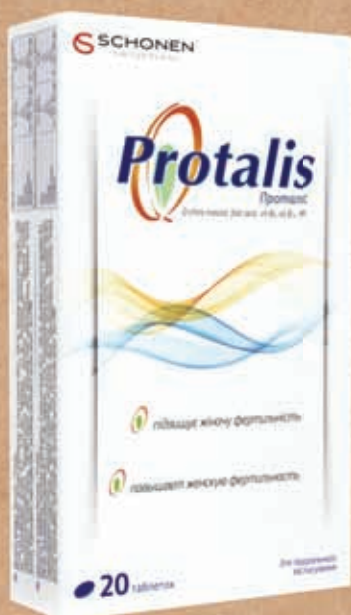


Рис. Вагінальний мікробіом у різні періоди життя жінки

Підготував Михайло Корінчук



А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...



Сприяє:

- *підвищенню фертильності*
- *нормалізації овуляції*
- *покращенню стану ооцитів*

Діюча речовина – D-chiro-inositol.

На правах реклами. Не є лікарським засобом. Висновок ДСЄЕ № 05.03.02-03/53222 від 01.12.2015. Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Роль D-кіро-інозитулу в корекції порушень, пов'язаних із синдромом полікістозу яєчників

Синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) – одне з найпоширеніших ендокринних захворювань серед жінок репродуктивного віку. СПКЯ пов'язаний з широким спектром захворювань (гормональними та метаболічними порушеннями, дисфункцією яєчників і порушеннями менструального циклу). При цьому в основі патогенезу СПКЯ серед багатьох етіологічних факторів, пов'язаних з типовими клінічними ознаками та гормональними порушеннями, лежить стан зниженої чутливості периферичних тканин до біологічної дії інсуліну – інсулінорезистентність.

Резистентність до інсуліну і гіперінсулінемія зустрічаються приблизно у 40–50% хворих на СПКЯ (A.D. Genazzani et al., 2004; J.S. Laven et al., 2005). Однак у жінок із СПКЯ, котрі страждають на ожиріння, поширеність резистентності до інсуліну, яка супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією, становить близько 80% (J.E. Nestler, 1997). Як відомо, гіперінсулінемія перешкоджає овуляції та стимулює вироблення тестостерону яєчниками. У таких жінок також відмічається підвищений ризик вродженого порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет 2 типу (J.E. Nestler et al., 1997; R.S. Legro et al., 1998; D.A. Ehrmann et al., 1999).

Інсулін активує мітогенні процеси в клітинах яєчників, збільшуючи транскрипцію стероїдогенного гострого регуляторного білка, і стимулює вироблення андрогенів. У свою чергу, гіперандрогенемія за рахунок активізації ліполізу та підвищення концентрації вільних жирних кислот знижує чутливість клітин до інсуліну. До того ж високий рівень андрогенів сприяє зниженню частки окисних м'язових волокон I типу відносно гліколітичних м'язових волокон II типу, що призводить до збільшення синтезу андрогенів в обох яєчниках і надниркових залозах і сприяє розвитку ожиріння і лептин-опосередкованого запалення.

Протягом останніх двох десятиліть опубліковано результати багатьох досліджень, предметом вивчення яких була ефективність стереоізомерів інозитулу, зокрема D-кіро-інозитулу (гексагідроксициклогексану з аналогічною до глюкози молекулярною формулою), відносно полегшення патологічних станів, пов'язаних із СПКЯ.

Так, у своєму дослідженні J.E. Nestler та співавт. (1999) перевірили гіпотезу, згідно з якою D-кіро-інозитол завдяки здатності підвищувати чутливість до інсуліну має позитивний вплив на овуляцію та вироблення яєчниками андрогенів у жінок із СПКЯ.

У дослідженні взяли участь 44 пацієнтки клініки м. Каракас (Венесуела) віком від 18 до 40 років із СПКЯ, олігоменореєю (≤ 8 менструальних циклів у попередньому році) і гіперандрогенією (високою концентрацією вільного тестостерону в плазмі крові або гірсутизмом).

На момент включення в дослідження в усіх жінок діагностовано аналог фолікулярної фази менструального циклу, що підтвердили результати аналізу концентрації прогестерону в сироватці крові – нижче 2,5 нг/мл (8 нмоль/л).

Перший сеанс контрольного дослідження проводили вночі натщесерце (пацієнтки не вживали їжу останні 12 год), під час якого у жінок здійснили вимірювання маси тіла, зросту, співвідношення об'єму талії до об'єму стегна та артеріального тиску в положенні лежачи на спині. Зразки крові відібрано вранці о 8:30, 8:45 і 9:00. Для вимірювання рівня стероїдів і глобуліну взяли однаковий об'єм сироватки крові. О 9:00 всім жінкам було призначено 75 г декстрози перорально. Зразки крові відбирали через 30, 60, 90 і 120 хв для вимірювання рівня глюкози та інсуліну в плазмі крові. Після перорального тесту на толерантність до глюкози пацієнтки неситно поїли та о 16:00 пройшли леупролід-стимулюючий тест. За результатами останнього аналізу жінок було рандомізовано у дві групи: D-кіро-інозитулу (1200 мг перорально 1 р/день) та плацебо. До того ж усіх учасниць проінструктували задля того, щоб вони не змінювали своїх уподобань у харчуванні, фізичної активності або способу життя під час дослідження; їм також рекомендували утримуватися від статевих контактів або рекомендувати бар'єрний метод контрацепції.

Аналіз рівня прогестерону проводили щотижня. Вважалося, що овуляція відбулася, якщо значення перевищувало 8 нг/мл (25 нмоль/л). У разі встановлення фолікулярної фази менструального циклу, що підтверджував низький рівень прогестерону ($< 2,5$ нг/мл), цим пацієнткам призначали повторний візит через 6 тижнів. Усі аналізи, проведені на початку дослідження, повторили під час цього візиту. Після 6 тижнів у 4 жінок із групи D-кіро-інозитулу та 4 жінок із групи плацебо відзначено рівень прогестерону сироватки в діапазоні, характерному для постовуляторного періоду, і вони продовжили отримувати досліджуваний засіб або плацебо. Шістьох із цих жінок обстежили на 7-му тижні, а 2 жінок (обидві отримували лікування D-кіро-інозитолом) – на 8-му тижні, коли концентрація

прогестерону в плазмі була низькою. У пацієток обох груп не відмічено жодних побічних ефектів.

На початковому етапі дослідження клінічні та біохімічні показники у жінок групи D-кіро-інозитулу та групи плацебо істотно не відрізнялися. У 6 жінок у 1-й групі і 4 жінок у 2-й групі виявлено порушення толерантності до глюкози.

У групі D-кіро-інозитулу відбулося зниження як діастолічного (з 89 ± 5 до 85 ± 6 мм рт. ст.), так і систолічного артеріального тиску (з 130 ± 7 до 126 ± 7 мм рт. ст.), і ці зміни сильно відрізнялися від відповідних змін у групі плацебо ($p < 0,001$ і $p = 0,05$ відповідно). Окрім цього, істотне зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів плазми, було зареєстровано у пацієток, які отримували D-кіро-інозитол, у порівнянні з тими, що отримували плацебо ($p = 0,03$ і $p = 0,002$ відповідно).

Зменшення концентрації лютеїнізуючого гормону сироватки крові при ранній відповіді на леупролід в групі D-кіро-інозитулу відбулося з 66 ± 55 мМО/мл на початку дослідження до 30 ± 15 мМО/мл після 6–8 тижнів лікування і суттєво відрізнялося від змін у групі плацебо ($p = 0,05$). Так само зниження при кінцевій відповіді лютеїнізуючого гормону сироватки на леупролід відбулося з 103 ± 83 мМО/мл на початку дослідження до 49 ± 29 мМО/мл після 6–8 тижнів і істотно відрізнялося від відповіді в групі плацебо ($p = 0,04$).

У групі D-кіро-інозитулу спостерігалось зниження пікової концентрації 17α -гідроксипрогестерону в сироватці крові після введення леупроліду з 319 ± 212 нг/дл на початку дослідження до 183 ± 117 нг/дл після 6–8 тижнів ($9,6 \pm 6,4$ до $5,5 \pm 3,5$ нмоль/л), що значно відрізнялося від групи плацебо ($p = 0,05$).

Прийом D-кіро-інозитулу був пов'язаний зі зниженням концентрації тестостерону сироватки і підвищенням концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони у сироватці, ці зміни істотно відрізнялися від показників у групі плацебо ($p = 0,003$ для обох порівнянь). Це привело до зниження концентрації вільного тестостерону в сироватці на 55% у групі D-кіро-інозитулу: з $1,1 \pm 0,8$ до $0,5 \pm 0,5$ нг/дл (38 ± 28 до 17 ± 17 пмоль/л), що значно відрізнялося від групи плацебо ($p = 0,006$). Зниження сироваткового дегідроепіандростерон-сульфату на 47% в групі D-кіро-інозитулу істотно відрізнялося від такого в групі плацебо ($p = 0,001$). Концентрації інших стероїдів у сироватці крові істотно не змінювались у жодній із груп.

У 19 з 22 жінок з групи D-кіро-інозитулу (86%) була відновлена овуляція порівняно з 6 із 22 жінок (27%) у групі плацебо ($p < 0,001$). Середня пікова концентрація прогестерону в сироватці крові у 19 жінок у групі D-кіро-інозитулу, в яких була нормалізована овуляція, становила $12,4 \pm 1,7$ нг/мл ($39,4 \pm 5,4$ нмоль/л).

Грунтуючись на результатах дослідження, автори зробили висновок про те, що D-кіро-інозитол нормалізує овуляцію та усуває деякі метаболічні порушення, пов'язані з інсулінорезистентністю в жінок із СПКЯ. Їх спостереження також показують, що застосування D-кіро-інозитулу може виявитися ефективним й у лікуванні інших розладів, які патофізіологічно пов'язані з інсулінорезистентністю.

Згідно з даними V. Unfer і співавт. (2016) в яєчнику D-кіро-інозитол бере участь в інсулін-опосередкованому синтезі андрогенів і контролює їх надмірну продукцію. Дефіцит цієї сполуки – «критичний» фактор у патогенезі СПКЯ.

Відносна концентрація D-кіро-інозитулу є динамічною і характеризується різними показниками для кожного конкретного органа. Крім того, вона може змінюватися як у нормі, так і при патології.

D-кіро-інозитол майже неможливо виявити у зразках біопсії м'язів у хворих на діабет 2 типу, а його концентрація не змінюється при інсулінотерапії. У пацієнтів з ожирінням підвищений нирковий кліренс може бути причиною підвищеної концентрації D-кіро-інозитулу за результатами аналізу сечі.

Загалом на тлі прогресування порушень толерантності до глюкози та розвитку діабету 2 типу у подальшому концентрація D-кіро-інозитулу в сечі поступово зменшується, що повною мірою пов'язано з інсулінорезистентністю. Саме цей сценарій розвитку дефіциту D-кіро-інозитулу зустрічається у жінок із СПКЯ і прееклампсією.

Проаналізувавши останні опубліковані дані, B. Karla і співавт. (2016) з'ясували, що застосування D-кіро-інозитулу дозволяє підвищити чутливість до інсуліну, покращити функцію яєчників, а також знизити рівень андрогенів у жінок із СПКЯ. Як повідомляється, сироватковий рівень D-кіро-інозитулу в жінок із СПКЯ є дуже низьким і не змінюється після проведення тестів навантажень із глюкозою. При включенні D-кіро-інозитулу до лікувальних схем було виявлено істотне зниження рівня інсуліну, ліпідів і кров'яного тиску в жінок із СПКЯ.

Серед класичних схем медикаментозного лікування СПКЯ, які використовуються з метою поліпшення функції овуляції та зменшення рівня циркулюючих андрогенів, найбільш поширеною є призначення інсулін-сенситілізуючих препаратів, а саме метформіну. Однак досі немає офіційно підтверджених даних щодо ефективності та безпечності його використання у пацієток «за межею» діагнозу діабету 2 типу. Тому включення метформіну у схеми лікування жінок із СПКЯ, але без діабету слід розглядати як метод «не за прямим призначенням», а також враховувати низку побічних реакцій, таких як нудота, діарея, збільшення маси тіла тощо.

Водночас використання D-кіро-інозитулу має велику доказову базу. Різні автори вивчали його вплив на ендокринні, метаболічні та репродуктивні параметри СПКЯ. Призначення D-кіро-інозитулу в дозі 600 мг/день протягом 6–8 тижнів жінкам із СПКЯ і нормальною масою тіла (індекс маси тіла – $20,0$ – $24,4$ кг/м²) дозволяє знизити рівень інсуліну, вільного тестостерону і тригліцеридів у сироватці крові при одночасному зниженні систолічного та діастолічного артеріального тиску. Під час цього дослідження також відмічено нормалізацію овуляції (M.J. Iuorno et al., 2002).

В іншому дослідженні за участю жінок із СПКЯ та ожирінням (індекс маси тіла – > 26 кг/м²) встановлено, що використання D-кіро-інозитулу дозволяє покращити ендокринні параметри, включаючи нормалізацію рівня тестостерону, сироваткового андростендіону і гонадотропін-рилізінг гормон-індуковану відповідь лютеїнізуючого гормону. Крім того, D-кіро-інозитол сприяє зменшенню індексу маси тіла і підвищенню чутливості до інсуліну в пацієток із СПКЯ та цукровим діабетом у сімейному анамнезі (A.D. Genazzani et al., 2014).

Відомо, що використання D-кіро-інозитулу асоційоване з нормалізацією менструального циклу. Цю закономірність пов'язують зі зменшенням концентрації антимюллерівського гормону (АМГ) і зниженням інсулінорезистентності. Саме низькі рівні АМГ, високі показники гомеостатичної моделі оцінки, а також наявність олігоменореї, яку встановлено під час перших контрольних візитів до лікаря-гінеколога або гінеколога-ендокринолога, є незалежними прогностичними факторами досягнення нормалізації менструального циклу на тлі лікування D-кіро-інозитолом (A. La Marca et al., 2015).

Механізм цього ефекту, який вірогідно реалізується за рахунок зниження оксидативного стресу у фолікулярній рідині, розглянуто у дослідженні P. Piomboni і співавт. (2014) за участю 68 жінок із СПКЯ. Згідно з дизайном дослідження усіх пацієток розділили на 3 групи залежно від схеми медикаментозної підготовки до оваріальної стимуляції: 1 група – жінки, які отримували D-кіро-інозитол (500 мг/день), 2 група – метформін (850 мг/день), контрольна група – пацієнтки, котрі не отримували жодного засобу терапії. Через 3 міс лікування у групі D-кіро-інозитулу зареєстровано значне поліпшення зрілості та якості ооцитів, а також зниження оксидативного стресу. Прийом D-кіро-інозитулу в 1-й групі не був асоційований з якими-небудь несприятливими побічними ефектами.

Результати аналізу останніх досліджень доповнюють дані застарілого огляду Cochrane (T. Tang et al., 2012) щодо застосування інсулін-сенситілізуючих препаратів при СПКЯ. Вони підтверджують те, що D-кіро-інозитол підсилює дію інсуліну в пацієток із СПКЯ, покращуючи таким чином овуляторну функцію та знижуючи концентрацію андрогенів у сироватці крові, артеріальний тиск і концентрацію тригліцеридів у плазмі крові.

Отже, застосування D-кіро-інозитулу – це раціональний та безпечний вибір для лікування СПКЯ. При цьому для гарантованого відновлення овуляції найбільш доцільним є курс лікування із призначенням дози 1000 мг/день протягом 2 міс. Подальші ґрунтовні дослідження сприятимуть більш широкому використанню цього ізомеру у клінічній практиці.

Підготував **Антон Вовчек**





Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atopobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. **Інструкція до лікарського засобу Флуомізин.

*Susceptibility testing of *Atopobium vaginae* for dequalinium chloride Guido Lopes dos Santos Santiago, Philipp Grob, Hans Verstraeten, Florian Waser, Mario Vaneechoutte. BMC Research Notes 2012, 5:151

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

Выполняя такую важнейшую акушерскую операцию, как кесарево сечение (КС), врачи во всем мире ежедневно спасают жизни множества матерей и младенцев. В течение последних нескольких десятилетий частота проведения КС (как первичного, так и повторного) резко выросла во всем мире: согласно экспертным оценкам, в 2012 г. в 194 странах, являющихся членами ВОЗ, было сделано 22,9 млн таких операций (E.S. Miller et al., 2013; G. Molina et al., 2015). Считается, что данная тенденция в первую очередь обусловлена изменением профилей акушерского и неонатального риска у беременных и плодов соответственно, а также увеличением частоты КС, произведенных по желанию будущей матери. Так, в 1991 г. в Германии с помощью КС на свет появились 15,3% новорожденных, а к 2012 г. их количество достигло уже 31,7%, при этом медицинские показания к выполнению указанной операции имели место менее чем в 10% случаев (I. Mylonas, K. Friese, 2015). Параллельно закономерно возрастает и исследовательский интерес к КС – ежегодно в научной литературе появляется большое количество новых публикаций, посвященных различным аспектам влияния этого способа родоразрешения на исходы у матерей и новорожденных. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор ряда последних работ по этой тематике, опубликованных в первом квартале 2017 г.

Способ родоразрешения и риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния у младенцев с очень низкой массой тела при рождении

Дети с очень низкой массой тела (ОНМТ) часто появляются на свет путем КС, однако в настоящее время нет четкого понимания того, при каком гестационном возрасте преимущества естественных родов могут перевешивать такие перинатальные риски, как развитие внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) и смерть. На основании анализа данных Немецкого регистра исходов у новорожденных (German Neonatal Network, GNN) ученые из Германии оценили зависимость краткосрочного исхода у новорожденных с ОНМТ от выбранного способа родоразрешения. В исследуемую когорту были включены данные о 2203 одноплодных беременностях, завершившихся рождением младенца с ОНМТ (<1500 г) и гестационным возрастом 22-36 недель. Младенцы с ОНМТ были стратифицированы на три категории в зависимости от способа родоразрешения: плановое КС (n=1381), вагинальные роды (n=632) и экстренное КС (n=190).

Как показал статистический анализ полученных результатов, частота развития ВЖК была достоверно выше при вагинальных родах (26,6%) и выполнении экстренного КС (31,1%) по сравнению с плановым КС (17,2%). Логистический регрессионный анализ, включающий известные факторы риска развития ВЖК, подтвердил независимую ассоциацию вагинальных родов (относительный риск – ОР – 1,725; доверительный интервал – ДИ – 1,325-2,202; $p \leq 0,001$) и экстренного КС (ОР 1,916; ДИ 1,338-2,746; $p \leq 0,001$) с риском данного поражения головного мозга у недоношенных младенцев. При этом в подгруппе младенцев с гестационным возрастом >30 недель частота ВЖК достоверно не отличалась при вагинальных родах и плановом КС (5,3% в сравнении 4,4%). Таким образом, полученные обсервационные данные продемонстрировали, что при преждевременных родах плановое КС ассоциировано со снижением риска развития ВЖК у недоношенных новорожденных, гестационный возраст которых составляет <30 недель.

A. Humberg et al., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Mar 22; 212: 144-149.

Предикторы КС у беременных с гестационным сахарным диабетом

В ходе ретроспективного описательного клинического исследования акушеры-гинекологи из Бразилии оценили факторы риска, которые повышают вероятность выполнения КС у беременных с гестационным сахарным диабетом. В него были включены 392 пациентки; КС было выполнено у 57,4% из них. Как показал статистический анализ, группа беременных с гестационным сахарным диабетом, у которых пришлось прибегнуть к КС, характеризовалась достоверно более старшим средним возрастом и более высоким индексом массы тела перед зачатием ($p=0,029$ и $p<0,01$ соответственно). Такие факторы, как гестационный возраст плода на момент родоразрешения, масса тела новорожденного и ее соответствие гестационному возрасту, а также оценка состояния ребенка по шкале Апгар, оказались незначимыми. Анализ показателей отношения рисков (ОР) продемонстрировал, что у беременных с гестационным сахарным диабетом вероятность родоразрешения путем КС была в 2,25 раза выше при наличии ожирения (95% ДИ 1,49-2,39), в 4,6 раза выше в случае первой беременности (95% ДИ 3,017-7,15) и в 5,2 раза выше у беременных с КС в анамнезе (95% ДИ 2,702-10,003).

C.L. Gascho et al., Rev Bras Ginecol Obstet. 2017 Feb; 39 (2): 60-65.

Целесообразность раннего контакта «кожа к коже» при КС: данные пилотного рандомизированного клинического исследования

В настоящее время известно о пользе раннего телесного контакта «кожа к коже» сразу же после естественных родов как для матери, так и для новорожденного. Австрийские акушеры изучили, как такой контакт, осуществляемый еще в интраоперационном периоде, влияет

на адаптацию новорожденного, а также на болевую и стрессовую реакцию у матери. С этой целью на базе высокоспециализированного акушерского стационара (отделение акушерства и гинекологии, Грацкий медицинский университет, Австрия) они выполнили проспективное контролируемое рандомизированное клиническое исследование (РКИ), в ходе которого сравнивали интраоперационный («ранний») телесный контакт (n=17) с послеоперационным («поздним») контактом (n=18). Основными переменными, которые оценивались в данном исследовании, являлись состояние новорожденного (балльная оценка по шкале Апгар, сатурация артериальной крови кислородом, частота сердечных сокращений и температура тела), выраженность послеоперационного болевого синдрома у матери, а также стрессовой реакции у матерей и новорожденных (с этой целью проводилось измерение в слюне таких биомаркеров стресса, как свободный кортизол и альфа-амилаза). Анализ полученных результатов не выявил каких-либо различий в состоянии новорожденного, уровне стрессовой реакции или выраженности послеоперационного болевого синдрома у матерей между группами «раннего» и «позднего» телесного контакта. Единственным показателем, который достоверно различался между группами, оказался уровень альфа-амилазы в слюне матери непосредственно после КС – он был значимо выше в группе «раннего» телесного контакта по сравнению с группой «позднего» контакта ($p=0,004$). По мнению авторов исследования, это может быть стрессорным признаком, указывающим на интенсивную активацию симпатoadренальной системы. Пилотное исследование не выявило каких-либо значимых рисков для новорожденного при осуществлении раннего контакта «кожа к коже» непосредственно в условиях операционной, а его возможные преимущества требуют дальнейшего изучения в рамках масштабного проспективного РКИ.

M. Kollmann et al., PLoS One. 2017 Feb 23; 12 (2): e0168783.

Частота выполнения КС в случае преждевременных родов при тазовом предлежании плода: данные популяционного когортного исследования

В ходе общенационального проспективного популяционного когортного исследования EPIPAGE2 французские акушеры-гинекологи оценили частоту тазового предлежания на 22-34 неделях гестации, а также рассчитали частоту выполнения КС в зависимости от причины преждевременных родов при данном виде предлежания плода. Всего в исследовании участвовали 546 акушерских отделений страны.

Из проанализированных 3660 одноплодных беременностей, завершившихся родоразрешением на 22-34 неделе гестации, тазовое предлежание имело место в 20,1% случаев (n=911). При данном виде предлежания плода на фоне сосудистой патологии, задержки внутриутробного развития плода и отслойки плаценты частота выполнения КС составила 99,6% в сравнении с 60,1% при преждевременном начале спонтанной родовой деятельности или при разрыве околоплодных оболочек. Основным показателем к КС являлся гестационный возраст плода, ассоциированный с тазовым предлежанием (61%). Таким образом, тазовое предлежание часто встречается у недоношенных младенцев и ассоциируется с высокой частотой выполнения КС. На принятие решения о выполнении КС при данном виде предлежания плода оказывают влияние такие факторы, как статус акушерского отделения, наличие клинически выраженного хориоамнионита, госпитализация после начала родовой деятельности и гестационный возраст плода.

E. Lorthe et al., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Mar 10; 212: 37-43.

Экстренное КС не влияет на риск развития у ребенка бронхиальной астмы

Существует предположение о том, что КС может повышать риск развития у ребенка бронхиальной астмы (БА), однако данная ассоциация может быть опосредована другими факторами, в частности семейным анамнезом. Ученые из Дании выполнили общенациональное

когортное исследование, в котором сопоставили пары близнецов, в которых первый близнец появился на свет путем естественных родов, а второй – путем экстренного КС (исследование длилось с января 1997 г. по декабрь 2012 г.). В целом, в него было включено 464 пары близнецов (928 близнецов). В 30 парах (естественные роды) у первого близнеца была диагностирована БА, а у второго близнеца (экстренное КС) – нет. В 20 парах у второго близнеца (экстренное КС) была диагностирована БА, а у первого близнеца (естественные роды) – нет. В 11 парах БА развилась у обоих близнецов. Статистический анализ показал, что экстренное КС не влияло на риск развития БА (ОР 0,67; 95% ДИ 0,38-1,17; $p=0,16$). Риск развития БА в детском возрасте оставался неизменным и после коррекции полученных результатов с учетом таких факторов, как масса тела при рождении, pH пуповинной крови, балльная оценка по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения и заболеваемость респираторной патологией в периоде новорожденности.

N. Brix et al., Dan Med J. 2017 Jan; 64 (1).

Интраперитонеальная инстилляционная лидокаина улучшает послеоперационное обезболивание при КС: данные двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ

Несмотря на достижения в мультимодальной анальгезии, у некоторых женщин, перенесших КС, не удается добиться адекватного облегчения послеоперационной боли. Вместе с тем в общехирургической практике было показано, что при выполнении оперативных вмешательств на органах брюшной полости интраперитонеальная инстилляционная местного анестетика способствует эффективному уменьшению выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде. Акушеры-гинекологи из Канады решили позаимствовать данный опыт и изучить тот эффект, который может оказать включение интраперитонеальной инстилляционной лидокаина в состав режима мультимодальной анальгезии на выраженность болевого синдрома после КС. В исследовании участвовали 204 женщины, которым проводилось плановое КС со спинальной анестезией (0,75% бупивакаин, фентанил и морфин). На момент завершения КС, непосредственно перед закрытием раны париетальной брюшины или фасцией, пациентки были рандомизированы для осуществления инстилляционной в брюшную полость лидокаина (20 мл 2% лидокаина с эпинефрином) или плацебо (20 мл физиологического раствора). В качестве первичного исхода в данном исследовании рассматривалась балльная оценка выраженности боли при движении через 24 ч после КС, в качестве вторичных исходов – балльная оценка выраженности боли в покое и при движении через 2, 24 и 48 ч, степень удовлетворенности матери достигнутым обезболиванием, потребление анальгетиков, частота развития тошноты, рвоты и зуда, а также скорость восстановления функции толстого кишечника.

Согласно результатам анализа, показатели балльной оценки выраженности боли через 24 ч после КС при движении и в покое были аналогичными в обеих группах. При этом показатели балльной оценки выраженности боли через 2 ч после КС при движении и в покое были достоверно ниже в группе лидокаина. Подгрупповой анализ данных пациенток, которым проводилось закрытие раны париетальной брюшиной, выявил достоверно меньшую балльную оценку выраженности боли при движении через 24 ч при интраперитонеальной инстилляционной лидокаина. Также в группе лидокаина меньшему количеству женщин требовалось введение опиоидов в послеоперационном периоде по сравнению с группой плацебо: 40 (40%) в сравнении с 61 (65%) соответственно (ОР 0,59; 95% ДИ 0,43-0,81; $p=0,001$). Таким образом, по заключению авторов исследования, интраперитонеальная инстилляционная лидокаина позволяет улучшить ранний послеоперационный контроль боли после КС.

R. Patel et al., Anesth Analg. 2017 Feb; 124 (2): 554-559.

Подготовила Елена Терещенко

О.В. Камінський, д. мед. н., ст. н. с., завідувач відділу радіаційної ендокринології
ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

Рекомендації щодо загального скринінгу та профілактики патології щитоподібної залози у вагітних



О.В. Камінський

Захворювання щитоподібної залози (ЩПЗ) є дуже поширеними в усьому світі та чинять негативний вплив майже на всі функції організму людини в різні періоди її життя. Спочатку порушення функції ЩПЗ є непомітними, але через кілька місяців або років вони стають незворотними, а отже, потребують тривалого лікування та/або хірургічного втручання. Особливо чутливими до таких порушень є плід, діти і підлітки, вагітні та жінки, які годують груддю. Своєчасне виявлення і лікування тиреоїдних розладів, їх профілактика є запорукою подолання проблеми або контролю над нею.

Своєчасне виявлення у вагітних порушень функціонального стану ЩПЗ, так само як цукрового діабету, – це дуже важливе завдання, тому проведення тиреоїдних тестів (ТТГ, АТПО, АТГГ, рівень тиреоглобуліну) і визначення глікемії (рівень глюкози натще, пероральний тест толерантності до глюкози, вміст глікозильованого гемоглобіну) є обов'язковими для жінки при плануванні вагітності, контролі її розвитку, а іноді й після пологів.

У нормі ЩПЗ синтезує низку гормонів, які впливають на всі без винятку клітини і тканини, від них залежить діяльність серцево-судинної, нервової та статеві системи тощо, процеси росту, дозрівання, фізичного та інтелектуального розвитку людини. Функція ЩПЗ регулюється гіпоталамусом і гіпофізом завдяки стимулюючому впливу тиротропного гормону (ТТГ). Згідно з новими рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (ATA) (American Thyroid Association, 2017) [1] нормальний рівень ТТГ для вагітних залежить від триместру вагітності (табл. 1).

При розвитку гіпотиреозу у невагітних жінок підвищується концентрація ТТГ у крові ≥ 4 мМОд/л, але у вагітних порушенням функції ЩПЗ вважається його рівень $\geq 2,5$ – $3,5$ мМОд, при якому зростає ризик безпліддя або викидня.

На щастя, більшість розладів ЩПЗ, які впливають на вагітність, можна легко діагностувати та скоригувати. Складність у таких випадках полягає в тому, щоб зрозуміти те, що наявні проблеми стосуються саме ЩПЗ, оскільки часто симптоми цих порушень є незначними та мають загальний характер: слабкість, підвищена втомлюваність, сонливість, удень, безсоння вночі, порушення менструального циклу, коливання артеріального тиску. При гіпертиреозі спостерігаються тахікардія, погана переносимість спеки, при гіпотиреозі – сухість шкіри і/або закрепи.

При виявленні у вагітних гіпотиреозу (субклінічного або маніфестного) їм призначають препарати L-тироксину, дозу яких підбирають індивідуально, з метою підтримувати рівень ТТГ у межах ідеальних значень – нижче

2,5 мМОд/л протягом усього періоду вагітності.

Від функціонального стану ЩПЗ залежить можливість самого зачаття, виношування і народження здорової дитини. Тиреоїдні гормони потрібні для розвитку головного мозку і серця майбутньої дитини, інших тканин її організму. Мікроелемент йод необхідний для синтезу цих гормонів, а його нестача зумовлює йододефіцитний стан у людей будь-якого віку – у плода, дітей та дорослих, у тому числі такий стан може негативно позначитися на інтелекті як людини зокрема, так і нації загалом (табл. 2).

Експерти ВООЗ, ЮНІСЕФ та Міжнародного комітету з контролю йододефіцитних захворювань (WHO; UNICEF; Iodine Global Network; 2014) створили глобальну базу даних щодо поширеності йододефіцитних захворювань (рис. 1) [2]. Для цього вони використали відомості про вміст йоду в сечі – найбільш адекватному епідеміологічному індикаторі вживання йоду населенням у цілому. Вони були отримані з національних і субнаціональних досліджень, проведених у різних країнах світу з 1993 по 2016 рр. [3]. Згідно з даними Iodine Global Network, уточненими у 2016 р., більша частина території країн СНД та Європи, серед них і Україна, є найбільшою зоною дефіциту йоду (рис. 1).

У середньому дорослий українець отримує йод у кількості 50–80 мкг/добу, яка є нижчою за необхідну – 150 мкг/добу (у межах 100–250 мкг/добу).

Для вагітних і жінок, які годують груддю, добова потреба в йоді – вища, а саме 250 мкг, тому вони та їхні діти є найбільш уразливими групами населення.

Йод – мікроелемент, необхідний для вироблення гормонів ЩПЗ, діяльності шлунку і грудних залоз, інших тканин (шкіри, очей, головного мозку). Його можна отримати тільки з екзогенних джерел харчування.

Термін «йододефіцитні захворювання» запропонований ВООЗ у 2001 р. для позначення всіх патологічних станів, які розвиваються у популяції в результаті йодного дефіциту та можуть бути зворотними при нормалізації вживання йоду [2].

Ця проблема є актуальною орієнтовно для 40% населення планети (рис. 1) [3–4]. Йод, отриманий із їжею, легко проникає у кровообіг через слизову шлунково-кишкового тракту у вигляді йодиду і концентрується у ЩПЗ за допомогою натрій-йодат сімпортину. У тиреоїдних фолікулах із йоду та тирозину синтезуються гормони – тироксин і трийодтиронін. Ці гормони необхідні, зокрема, для статевого розвитку і терморегуляції та енергообміну. Нестача йоду приводить до порушення усіх процесів у людському організмі. До 90% йоду екскретується із сечею, 10% – з жовчю.

За даними ВООЗ, патологічні стани, викликані дефіцитом йоду, посідають 3-тє місце у переліку 38 найпоширеніших неінфекційних захворювань людини. До йододефіцитних захворювань та їх ускладнень відносять збільшення кількості мертворождалих немовлят, передчасне переривання вагітності, безпліддя, глухоту і косокість новонароджених, затримку фізичного, статевого та розумового розвитку дітей, зростання показників

Таблиця 1. Нормальні (безпечні) значення ТТГ для вагітних

Триместр вагітності	Рівень ТТГ у крові		Одиниця виміру
	Американська тиреоїдна асоціація (2011-2017)	Європейська тиреоїдна асоціація (2015)	
I	0,1-2,5	0,1-2,5	МОд/л,
II	0,2-3,0	0,2-3,0	або мМОд/л,
III	0,3-3,0	0,3-3,5	або мкМОд/мл

Таблиця 2. Фізіологічна потреба людського організму в йоді та його кількість, рекомендована до вживання ВООЗ

Категорія населення	Організації	Вживання йоду, мкг/добу
Дорослі	Американська тиреоїдна асоціація	150 (100-250)
	Європейська тиреоїдна асоціація	див. критерії ВООЗ
	ВООЗ (>12 років)	150
	Інститут медицини США (>14 років)	
Вагітні	ВООЗ	250
	Інститут медицини США	220
Матері, які годують груддю	ВООЗ	250
	Інститут медицини США	290

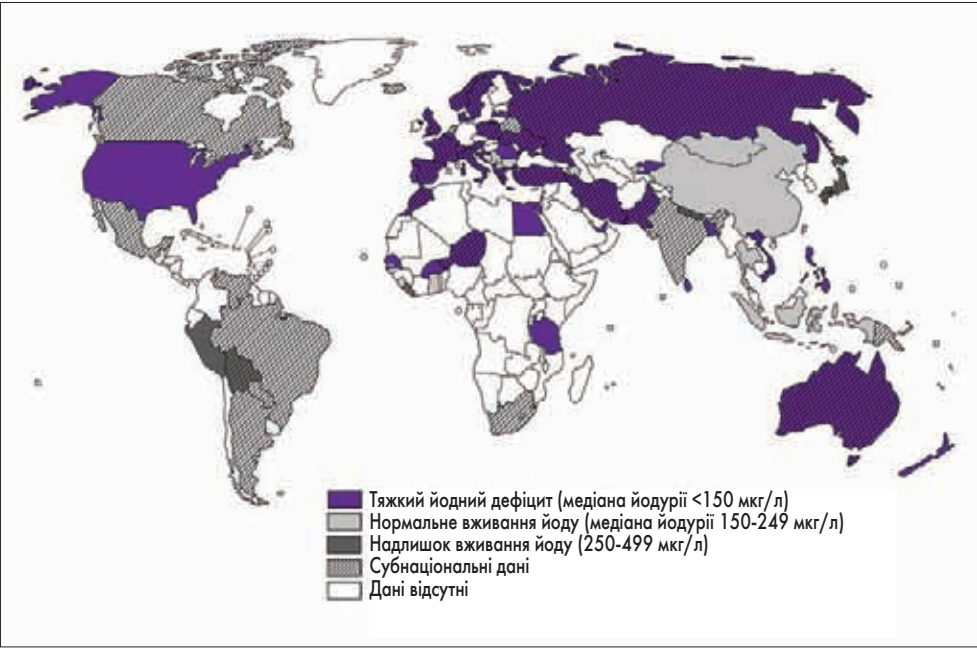


Рис. 1. Показники кількості йоду в раціоні харчування вагітних (за середньою концентрацією йоду в сечі; Iodine Global Network, 2016)

серцево-судинних захворювань та ін. Дефіцит йоду може також спричинити гіпотиреоз, у тому числі вроджений, дифузний нетоксичний зоб, вузловий зоб або дифузний токсичний зоб, психічні захворювання, депресію, низьку базальну температуру тіла (табл. 3).

Йододефіцитний стан може розвинути у людини будь-якого віку. Частота цих станів не пов'язана ні зі статтю, ні з расою. Навіть незначний дефіцит йоду під час вагітності може привести до порушення розвитку головного мозку плода і таким чином негативно позначитися на інтелекті майбутньої дитини.

Загалом порушення функції ЩПЗ (гіпотиреоз, гіпертиреоз) діагностують нечасто – у 2-5% населення. Найбільша частота (до 12%) спостерігається серед вагітних та жінок, які не можуть завагітніти, а у тих, хто вдається до екстракорпорального запліднення, – до 20%.

У ранні терміни вагітності (до 3-4 міс) плід функціонує тільки за рахунок гормонів ЩПЗ матері. Цей період, особливо перші 4 тижні після зачаття, є критичним. У ці терміни вагітності трапляється найбільша кількість викиднів, пов'язаних із дефіцитом йоду або гіпотиреозом у матері.

Сьогодні в Україні виявляють значну кількість жінок із субклінічним гіпотиреозом, головною причиною якого є йодний дефіцит. Людині притаманна висока чутливість до дефіциту йоду і значна стійкість до його надлишку протягом тривалого часу. Тому, за рекомендацією ВООЗ, вагітні, особливо ті, які мешкають у йододефіцитних регіонах, мають упродовж усієї вагітності додатково приймати таблетовані препарати йоду. Для вагітних його потреба становить в середньому 250 мкг/добу. Безпечний рівень вживання йоду для жителів більшості регіонів світу – до 1000 мкг/добу сумарно. Поки що в нашій країні забезпечити щоденну

потребу в йоді за рахунок їжі майже неможливо.

Враховуючи те, що в Україні дорослі фактично отримують йоду тільки 50-80 мкг/добу, оптимальна доза для вагітних становить 200 мкг оригінальних пігулок йодиду калію, які вживають щодня одноразово після прийому їжі у зручний час. Препарат рекомендований до застосування протягом усієї вагітності, періоду грудного вигодовування і за рік до запланованого зачаття. При цьому бажано здійснювати періодичний (кожні 4-6 міс) контроль тиреоїдних показників (ТТГ і тиреоглобуліну, іноді АТПО). На 4-му місяці внутрішньоутробного розвитку у плода починає функціонувати власна ЩПЗ, яка активно поглинає спожитий матір'ю йод і синтезує необхідну організму кількість тиреоїдних гормонів. Тому ефективність їх синтезу залежить від щоденного надходження йоду до материнського організму.

Під час I триместру вагітності материнські гормони ЩПЗ проникають через плаценту. До розвитку власної функціонуючої ЩПЗ вони – основне джерело цих важливих гормонів для плода і можуть становити 20-40% у його крові при народженні [6-7]. Низькі рівні гормонів ЩПЗ протягом ембріонального розвитку і раннього дитинства зумовлюють незворотні ураження головного мозку, зокрема приводять до розумової відсталості та неврологічних порушень. Метааналіз 18 досліджень показав, що йодний дефіцит (від помірного до тяжкого) пов'язаний зі зниженням середнього коефіцієнта інтелекту (IQ) на 13,5 балів.

Велика поширеність серед населення клінічно важливої ендокринної патології в зоні йодного дефіциту або екологічного ризику, яка може перешкоджати зачаттю, нормальному розвитку вагітності і пологів, впливати на потомство в найближчому і віддаленому періоді після народження, зумовлює

Таблиця 3. Можливі розлади і захворювання, пов'язані з йодним дефіцитом [5]		
Період онтогенезу	Розлади або захворювання	
	нетиреоїдні	тиреоїдні
Плід	мимовільний аборт мертвородження вроджені вади підвищена перинатальна смертність шизофренія, яка реалізується у дорослому віці (приріст +75%)	порушення функції або розвитку ЩПЗ
Новонароджені	підвищена неонатальна смертність низька маса плаценти зменшення окружності голови глухонімота косоокість затримка психомоторного розвитку вади серця	маніфестний або субклінічний гіпотиреоз неонатальний зоб у новонароджених
Діти і підлітки	порушення фізичного і статевого розвитку низькорослість підвищення загальної захворюваності гіперактивність зниження когнітивної функції (когнітивний дисонанс) та інтелекту (зменшення IQ на 15-20 Од)	вузловий зоб дифузний нетоксичний зоб субклінічний гіпотиреоз фолікулярний рак ЩПЗ зростання кількості мутацій у ЩПЗ, що збільшують ризик розвитку папілярного та анапластичного раку дифузний токсичний зоб токсична аденома ЩПЗ
Дорослі	зниження репродуктивної функції безпліддя порушення менструального циклу мастопатія рак грудної залози у жінок рак шлунка зниження когнітивної функції та інтелекту	вузловий зоб дифузний нетоксичний зоб субклінічний гіпотиреоз фолікулярний рак ЩПЗ зростання кількості мутацій у ЩПЗ, що збільшують ризик розвитку папілярного та анапластичного раку дифузний токсичний зоб токсична аденома ЩПЗ

Таблиця 4. Захворювання щитоподібної залози і лактація. Рекомендації АТА (2017) щодо вагітних [1]

№ рекомендації	Рекомендація
74	Оскільки материнський гіпотиреоз може несприятливо позначитися на лактації, в таких жінок зі зниженням продукції молока при відсутності інших установлених причин слід дослідити рівень ТТГ для виявлення дисфункції ЩПЗ
75	З огляду на негативний вплив на вироблення молока, субклінічний та маніфестний гіпотиреоз слід лікувати у жінок, які годують груддю
76	Вплив материнського гіпертиреозу на лактацію не вивчений. Таким чином, сьогодні немає рекомендацій щодо лікування материнського гіпертиреозу на підставі поліпшення лактації
77	Використання 131I протипоказано в період лактації. За необхідності 123I може бути використаний, якщо грудне молоко протягом 3-4 днів зціджувати, перш ніж грудне вигодовування буде поновлено. Введення пертехнетату Tc-99m так само вимагає відкачування і утилізації грудного молока протягом дня тестування
78	У лікуванні жінок, які годують груддю, застосовують ті самі принципи, що й для тих породіль, які груддю не годують, за винятком особливих рішень щодо лікування, спрямованих на поліпшення лактації
79	Коли тиреостатики показані жінці, яка годує груддю, вони можуть бути призначені у дозах, що не перевищують таких значень: метімазол – до 20 мг/добу, пропілтіоурацил – до 450 мг/добу. Враховуючи хоча й незначне, але потрапляння пропілтіоурацилу та метімазолу до грудного молока, метімазол/карбімазол або пропілтіоурацил слід призначати у найнижчих ефективних дозах
80	Діти, які перебувають на грудному вигодовуванні в жінок, яких лікують тиреостатиками, мають проходити контроль відповідності росту і розвитку під час звичайної педіатричної оцінки здоров'я і гарного самопочуття. Звичайну оцінку функції ЩПЗ у такої дитини не рекомендовано
36	Жінки з гіпотиреозом, яким призначено лікування L-тироксинам та які мають підозру або підтвердження вагітності (наприклад, позитивний тест на вагітність, проведений у домашніх умовах), повинні самостійно збільшити його дозу на ~20-30%, терміново повідомити про це лікаря для оперативного тестування і визначення подальшої тактики лікування. Один із способів досягнення цього – введення 2 додаткових таблеток протягом поточного тижня
37	Після пологів дозу L-тироксину необхідно знизити до тієї, яка була до вагітності. Тестування функції ЩПЗ слід проводити через ~6 тижнів після пологів
38	Деякі жінки, яким L-тироксин уперше було призначено під час вагітності, можуть не потребувати його застосування після пологів, особливо коли його доза становить ≤50 мкг/добу. Рішення про припинення прийому L-тироксину, за бажання, може прийняти пацієнт або лікар. При відміні курсу прийому L-тироксину оцінка рівня ТТГ проводиться через ~6 тижнів
81	Усі жінки-годувальниці повинні приймати приблизно 250 мкг йоду з їжею щодня
82	Жінки-годувальниці мають доповнити свій щоденний раціон за рахунок пероральних добавок, що містять 150 мкг йоду. Оптимальний спосіб – за рахунок йодиду калію (наявного в полівітамінах), тому що бурі водорості та інші форми водоростей не забезпечують надійного щоденного вживання йоду
83	У місцевостях із тяжким дефіцитом йоду за відсутності щоденного вживання йодованої солі жінки-годувальниці повинні отримувати йодовану олію перорально в дозі 400 мг незабаром після пологів
84	Як і під час вагітності, так і під час годування груддю слід уникати сталого споживання йоду в кількості, що перевищує 500-1100 мкг/добу, через ризик можливого стимулювання гіпотиреозу в немовляти

необхідність у виділенні деяких скринінгових гормональних маркерів, тобто таких, які є ефективними в більшості випадків та економічно доцільними (за критерієм «ціна – якість»). Скринінг-тести для їх визначення необхідно проводити усім – і здоровим, і хворим із будь-якою супутньою патологією. До таких маркерів належать глюкоза плазми крові тієї ж ТТГ. Додатковими, але не менш інформативними методами є визначення концентрації тиреоглобуліну у крові та проведення ультразвукової діагностики ЩПЗ.

У кожної жінки, котра планує вагітність, стає на облік із приводу вагітності, у якої безпліддя, планує екстракорпоральне запліднення, стався викидень, слід з'ясувати рівні глюкози плазми крові і ТТГ. У 80-90% жінок в Україні виявляють підвищену концентрацію тиреоглобуліну (≥10 нг/мл) [5-7], що свідчить про значну поширеність йодного дефіциту та пов'язаних із ним ризиків.

Досвід багатьох країн світу показує, що найбільш ефективним способом вирішення проблеми йодного дефіциту є проведення адекватної масової, групової та індивідуальної профілактики. Згідно з ВООЗ всі йододефіцитні захворювання можна попередити, на відміну від змін, зумовлених нестачею йоду на етапі внутрішньоутробного розвитку і в ранньому дитячому віці. Такі зміни є незворотними і майже невиліковними. Тому такі групи населення, передусім групи максимального ризику – жінки у період вагітності та діти на грудному вигодовуванні, потребують особливої уваги. У 2017 р. АТА оновила свої рекомендації щодо ведення вагітних [1]. Деякі принципи позиції цих рекомендацій наведено нижче (табл. 4).

Недостатній вміст йоду в ґрунтах регіонів, віддалених від моря, гористих областей і місцевостей із частими

Продовження на стор. 10.

О.В. Камінський, д. мед. н., ст. н. с., завідувач відділу радіаційної ендокринології
ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ

Рекомендації щодо загального скринінгу та профілактики патології щитоподібної залози у вагітних

Продовження. Початок на стор. 8.

Таблиця 5. Йодний статус та харчування вагітних. Рекомендації АТА (2017) щодо вагітних [1]	
№ рекомендації	Рекомендація
4	Неприпустимо визначати йодурію для індивідуальної оцінки достатності вживання йоду. Вивчення йодурії корисне лише при проведенні популяційних досліджень серед населення конкретної місцевості
5	Усі вагітні жінки повинні вживати йод приблизно 250 мкг/добу
6	Жінки, які планують вагітність або на даний час вагітні, мають щоденно доповнювати свій раціон пероральними добавками, що містять 150 мкг йоду у вигляді йодиду калію. Їх прийом оптимально розпочинати за 3 міс до запланованої вагітності
7	У країнах із низьким рівнем ресурсів і регіонах, в яких не впроваджено йодування солі та щоденне вживання добавок йоду, вагітним вводять йодовану олію одноразово на рік у дозі ~400 мг
10	Під час вагітності жінці слід уникати постійного споживання йоду в раціоні харчування і за рахунок біологічно активних добавок у кількості, що перевищує 500 мкг/добу, через ризик можливої дисфункції ЩЗП у плода
12	Селенвімісні добавки не рекомендовано до застосування у лікуванні АТПО позитивних вагітних

повеннями, низки берегових регіонів зумовлює його дефіцит у вирощуваній продукції. Поступове зменшення кількості йоду відбувається протягом тисячоліть через виморожування, комбіновану дію снігу, води та злив, які вимивають його з ґрунту. На додачу на вміст йоду у продуктах харчування впливають суміші, які використовують у іригації, виробництві добрив і вигодівлі худоби. Натомість йодофори, які застосовують для очищення каністр з-під молока і сосків корів у молочній промисловості, навпаки, можуть збільшити вміст йоду у такій продукції. Традиційно головні дієтичні джерела йоду в США, Європі та Австралії — хліб, молоко і морепродукти.

За визначенням ВООЗ, йодування — це найбільш дешевий та ефективний спосіб запобігання розвитку йододефіцитних захворювань. Йодний дефіцит не можна подолати раз і назавжди. Йодну профілактику слід здійснювати постійно, оскільки її проводять на території, якій притаманна нестача йоду в ґрунті та воді. У чинних регламентуючих документах наголошено, що для населення тієї місцевості, де існує дефіцит мікронутрієнтів, йодна профілактика має бути безперервною, щодобовою. Для вагітних єдиний спосіб надійного надходження йоду до організму — це прийом оригінального препарату йодиду калію у дозі 200 мкг/добу щоденно.

Висновки

1. Порушення, зумовлені дефіцитом йоду в людському організмі, можуть з’явитися в будь-якому віці, але їм можна запобігти шляхом вживання йоду у фізіологічній кількості (для дорослих — приблизно 150 мкг/добу). У зоні йодного дефіциту (Україна — Європа) цього можна досягти лише за рахунок профілактичного прийому пігулок

оригінального препарату калію йодиду в дозі 200 мкг/добу впродовж тривалого часу.

2. Найбільш вразливі категорії, які є дуже чутливими до нестачі йоду, — це плід, діти та підлітки, вагітні та жінки, які годують груддю. Всім жінкам із першого дня вагітності та жінкам-годувальницям рекомендовано щодня приймати 200 мкг/добу оригінального препарату калію йодиду.

3. Поширеність серед безплідних і вагітних жінок субклінічного гіпотиреозу, пов’язаного з йодним дефіцитом або аутоімунним тиреоїдитом, зумовлює порушення репродуктивної функції, зростання кількості спонтанних абортів, мертвонароджень, вроджених вад, підвищення перинатальної смертності, розвиток шизофренії, що реалізується у дорослому віці (приріст +75%), зниження інтелекту, а тому потребує своєчасного виявлення шляхом скринінгу ТТГ та застосування препаратів L-тироксину в індивідуальних дозах, що дозволяє утримувати рівень ТТГ нижче 2,5 мМОд/л.

Література

1. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum // <http://online.liebert-pub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2016.0457>

2. Iodine Global Network (formerly ICCIDD Global Network) 2017. Global iodine scorecard and map, 2016 // <http://www.ign.org/scorecard.htm>

3. Zimmermann M.B. Iodine deficiency in industrialised countries // Proc Nutr Soc. — 2009. — № 8. — P. 1-11.

4. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function // Endotext [Internet], 2015 // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549>

5. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля / 2-ге вид., доп.; За ред. О.В. Камінського. — К.: Старт-98, 2015. — 224 с.

6. Rohner F., Zimmermann M., Jooste P. et al. Biomarkers of Nutrition for Development Iodine. Review // J Nutr. — 2014. — Vol. 144 (8). — P. 1322S-1342S.

7. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. / WHO. — Geneva, 2007. — P. 1-98.



Медична газета «Здоров’я України».
Тематичний номер «Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія»
Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.В. Давидова, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний гастроентеролог МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Медична газета «Здоров’я України». Тематичний номер «Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія» Засновник — Іванченко Ігор Дмитрович		
Видавництво — ТОВ «Тематичний проект «Здоров’я України 21 сторіччя»		
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB № 17674-6524P від 04.04.2011 р. Передплатний індекс 89326
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Антон Вовчек	
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР	Наталія Шумак	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	Анна Аксьонова	
ДИЗАЙНЕРИ	Ірина Гарнатко Олена Дудко Олександр Воробійов Наталія Дехтяр	Медична газета «Здоров’я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com ; www.health-ua.com
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Інна Головка Зоя Маймескул Мирослава Табачук	Газета віддрукована в ТОВ «Юнівест-Прінт», м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б.
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот Леся Іванченко	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Замовлення № Наклад 15 000 прим.

3 M I C T

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Роль D-кіро-інозиту в корекції порушень,	
пов’язаних із синдромом полікістозу яєчників	5
Рекомендації щодо загального скринінгу	
та профілактики патології	
щитоподібної залози у вагітних	
О.В. Камінський.	8-10
Натуральный микронизированный прогестерон:	
целесообразность и сферы применения	
В.И. Медведь, С.И. Жук, О.А. Ефименко	15
Прием фолиевой кислоты/поливитаминов перед зачатием	
для первичной и вторичной профилактики	
дефектов нервной трубки	
и других врожденных пороков развития	16
Ассоциированная с беременностью	
сердечно-сосудистая патология	
Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, М.П. Двулит	18
Тісний взаємозв’язок: вегетативний гомеостаз,	
біоценоз, репродуктивний потенціал	
В.В. Подольський	19
Гормональная терапия климактерия:	
существует ли альтернатива?	
О.А. Ефименко	21
Порівняльна характеристика ефективності	
дидрогестерону і прогестерону в підтримці	
лютеїнової фази: систематичний огляд і метааналіз	
рандомізованих контрольованих досліджень	
М.В.П. Барбоса, Л.Р. Сільва, П.А. Наварро та ін.	24-25
Эндотелиальная дисфункция	
в клинике экстрагенитальной патологии:	
новый взгляд на решение проблемы	
В.И. Медведь, С.И. Жук	28-29
Фолієва кислота: що нового?	
Фетальні, акушерські	
та віддалені ризики і користь	
Х.Н. Мусса, С. Хоссейні Насаб, З.А. Хайдар та ін.	33-34
Актуальность новых методов	
наружной и местной антисептики	35
Включення заліза до щоденного раціону	
дівчат-підлітків, невагітних жінок	
і породіль: рекомендації ВООЗ (2016)	44-45
Эффективность применения	
йодсодержащего препарата у пациенток	
с неспецифическим вагинитом и его безопасность	
при заболеваниях щитовидной железы	
В.В. Бобрицкая	51



AHOHC

Вельмишановні колеги!

**Запрошуємо Вас взяти участь у роботі
науково-практичної конференції з міжнародною участю**

«СУЧАСНІ ІННОВАЦІЇ В АКУШЕРСТВІ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ»

Захід відбудеться **28 квітня 2017 року** в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України» в м. Києві.

Наукова програма конференції передбачає розгляд питань соматичного та репродуктивного здоров'я жінок. Актуальною є проблема стресорних навантажень і психоемоційного стану жінок у сучасних умовах та їх вплив на стан здоров'я.

Тематичні напрями конференції

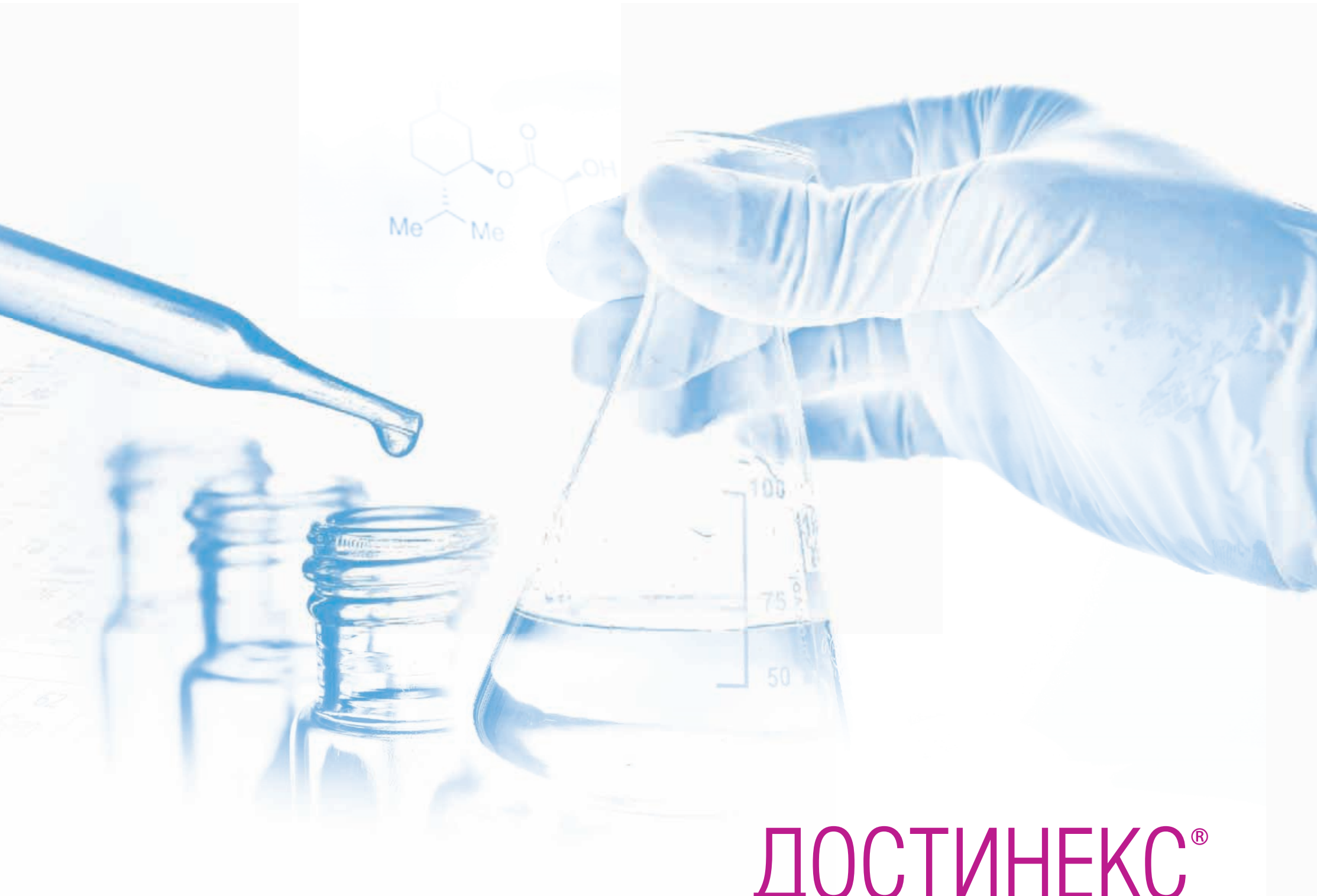
1. Питання прегравідарної підготовки жінок до безпечного материнства.
2. Проблеми психосоматичного акушерства та гінекології.
3. Інноваційні підходи до надання лікувально-профілактичної допомоги вагітним з екстрагенітальною та акушерською патологією.
4. Розробка інноваційних технологій лікування жінок із порушеннями репродуктивного здоров'я.

З організаційних питань звертатися:

Веремій Юлія Василівна, тел.: +38 (096) 186-75-86, e-mail: Julyaa@ua.fm
Пономарчук Ірина Михайлівна, тел.: +38 (068) 274-95-65, e-mail: ipag.pology@gmail.com

Відповідальні за проведення конференції:

Антипкін Ю.Г., директор ДУ «ІПАГ НАМН України», академік НАМН України.
Подольський В.В., заступник директора ДУ «ІПАГ НАМН України», керівник відділення проблем здоров'я жінки фертильного віку, д. мед. н., проф., тел.: +38 (067) 505-88-85.
Авраменко Т.В., керівник пологового відділення для вагітних з метаболічними порушеннями та вадами плода ДУ «ІПАГ НАМН України», д. мед. н., проф., тел.: +38 (067) 711-60-75.



ДОСТИНЕКС®

оригінальний каберголін



- ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ*
- ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ, ВКЛЮЧАЮЧИ АМЕННОРЕЮ, ОЛІГОМЕННОРЕЮ, АНОВУЛЯЦІЮ, ГАЛАКТОРЕЮ
- ОРИГІНАЛЬНИЙ КАБЕРГОЛІН З БІЛЬШ НІЖ 11-РІЧНИМ ДОСВІДОМ УСПІШНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В УКРАЇНІ**

ДОСТИНЕКС (каберголін) таблетки по 0,5 мг; 2 або 8 таблеток у скляному флаконі.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування: Інгібування фізіологічної післяпологової лактації одразу після пологів або для пригнічення лактації, що встановилася, у таких випадках: після пологів, якщо мати вирішила не годувати дитину груддю або коли годування груддю протипоказано матері чи дитині з медичних причин; після народження мертвого плода або аборт. Лікування гіперпролактинемічних станів: порушень, пов'язаних з гіперпролактинемією, у т. ч. аменореї, олігоменореї, ановуляції та галактореї. Лікування пацієнтів з пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза (мікро- та макропролактиноми), ідіопатичною гіперпролактинемією або із синдромом «порожнього» турецького сідла з супутньою гіперпролактинемією - основними патологічними станами, що зумовлюють вищезгадані клінічні прояви. Протипоказання: Підвищена чутливість до каберголіну, до будь-яких допоміжних речовин препарату або до будь-яких алкалоїдів ріжків. Неконтрольована гіпертензія. Наявність в анамнезі фіброзних захворювань легенів, перикарда та заочеревинного простору. Для довготривалого лікування: ознаки ураження клапанів серця, що визначаються за допомогою ехокардіографії до початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування та дози: Рекомендована стартова доза-0,5 мг 1 раз/тиждень або 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 рази/тиждень (наприклад, у понеділок та четвер). Підвищувати тижневу дозу слід поступово, бажано - на 0,5 мг/тиждень щомісяця до досягнення оптимальної терапевтичної ефективності. Зазвичай терапевтична доза -1 мг/тиждень і може коливатися у діапазоні 0,25 мг- 2 мг/тиждень. Для лікування пацієнтів з гіперпролактинемією Достинекс застосовували у дозах до 4,5 мг/тиждень. Максимальна доза препарату не має перевищувати 3 мг/добу. Якщо призначена доза > 1 мг/тиждень, рекомендується ділити тижневу дозу на декілька прийомів. Побічні ефекти: Загалом, дозозалежні. Найчастіші: безсимптомне зниження

артеріального тиску, постуральна артеріальна гіпертензія, запаморочення/вертиго, нудота, головний біль, сонливість, біль у животі/диспсія/гастрити, відчуття серцебиття, ураження клапанів серця та споріднені розлади, астения/стомлюваність, запори, блювання, припливи, біль у молочних залозах, депресія, порушення сну. Особливості застосування: Достинекс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейно, з тяжкою печінковою недостатністю (Child-Pugh клас C), пептичною виразкою або шлунково-кишковими кровотечами, або з серйозними, особливо психічними захворюваннями в анамнезі. При тривалому прийомі препарату, необхідне регулярне спостереження гінекологом, а також моніторинг розвитку захворювань клапанів серця або фіброзу. Перед початком лікування Достинексом гіперпролактинемії слід провести діагностику стану гіпофіза. До початку застосування Достинексу слід виключити наявність вагітності, а після закінчення - запобігати її виникненню протягом щонайменше 1 місяця, лактацію під час застосування препарату слід припинити. Необхідно утримуватися від керування автомобілем або роботи, що вимагає підвищеної уваги. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Тривала супутня терапія з іншими алкалоїдами ріжків, супутня терапія з антагоністами дофамінових рецепторів, макролідними антибіотиками не рекомендується. Фармакологічні властивості: Каберголін - дофамінергічне похідне ріжків з сильним і тривалим пролактинзнижувальним ефектом. Категорія відпуску: За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/5194/01/01 від 23.01.2014. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12,Бізнес-Центр «Horizont Park» Тел. (044) 291-60-50.



Література:

*- С. Ю. Калиниченко. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Практическая медицина. Москва 2010-90с.

**- реєстраційне посвідчення на лікарський засіб Достинекс, таблетки 0,5 мг №3708 від 27.08.2004 року

WUKDOS0215026



З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Альтернативный подход к антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей у беременных	
И.А. Жабченко	56-57
Оцінка безпеки й ефективності препарату Гавіскон® м'ятна суспензія в лікуванні печії у вагітних	
В. Стругала, Дж. Бассін, В.С. Сволс та ін.	58-59
ГІНЕКОЛОГІЯ	
Менопауза і вагінальний мікробіом: огляд літератури	3
Вульвовагінальна патологія. Терапевтические стратегии	
Т.Ф. Татарчук, З.М. Дубоссарская, О.В. Грищенко и др.	30-31
Вульвовагінальний кандидоз: оригінальний клотримазол – надійний помічник у рутинній практиці лікаря-гінеколога	
О.П. Кононець	37-38
Эффекты экстракта цимицифуги кистевидной Ze 450 (Симидона) в лечении климактерической симптоматики – обсервационное исследование	54-55
Применение препаратов белладонны для лечения менопаузального синдрома: Климепин® как одна из лучших альтернатив	
А.В. Савустьяненко	60-62
Нитроимидазолы в гинекологии	
М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова и др.	63-64
АКУШЕРСТВО	
В Україні стартувала національна кампанія «Щаслива вагітність»	
Д. Барберіс, Н. Нізова П. Ільків та ін.	14
Корекція дисбіотичних ускладнень при порушенні дозрівання шийки матки перед пологами	
І.А. Жабченко, І.С. Ліщенко	22-23
К вопросу о росте частоты выполнения кесарева сечения и влиянии на материнские и неонатальные исходы	
Ю.В. Давыдова	46-47
Фемібіон®: раціональна корекція дефіциту фолієвої та омега-3-поліненасичених жирних кислот у жіночому організмі для народження здорової дитини	
О.К. Слепов, С. Моніотте, С.Б. Арбузова та ін.	52-53
РЕПРОДУКТОЛОГІЯ	
Покращення репродуктивних результатів: можливості L-аргініну	27
Препараты прогестерона в современной репродуктологии: новые лекарственные формы – новые возможности	
А.Г. Резников, В.А. Потапов, З.М. Дубоссарская и др.	41-42
ДАЙДЖЕСТ	
Кесарево сечение: новые аспекты.	7
Новини акушерства та гінекології	39

НЕОПРОБИО

ВАГІНАЛЬНІ СУПОЗИТОРІЇ №10 - ВІРНЕ РІШЕННЯ ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ ВАГІНАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ

В Україні з лютого 2017 р

NEW!

- Розробка Інституту Мікробіології та Вірусології ім Д.К.Заболотного
- Інноваційна технологія холодного пресування супозиторіїв із збереженням живих культур
- Ефективна колонізація за допомогою шести компонентів
- Регенерація пошкодженого епітелію за рахунок фолієвої кислоти
- Місцева спрямована дія

Сертифікат відповідності №UA.TR.039.228-16 від 10.11.2016
Заключення № 228-16 від 08.11.2016

Склад. Ліофілізат трьох пробіотичних штамів: Lactobacillus plantarum 200D, Enterococcus faecium 77D, Enterococcus durans 5m. В одному супозиторії 10⁸ КУО* (не менше 10⁷) живих пробіотичних бактерій. Лактоза, аскорбінова кислота (вітамін С), фолієва кислота (вітамін В9), нейтральний жир – основа супозиторія. Застосування. **Застосовується** від одного (краще перед сном) до двох супозиторіїв в день (один вранці, один на ніч) протягом 10 днів. Для профілактики – один супозиторій на ніч п'ять днів. Можна застосовувати як під час антибіотикотерапії, так і після неї. У комплексному лікуванні бактеріального вагінозу та інших урогенітальних інфекцій. Під час та після прийому оральних антибіотиків та місцевих антибактеріальних препаратів. **Безпека.** Дозволяється вагітним і годуючим груддю жінкам, не має обмежень за віком. **Умови зберігання.** 2-8°C.

Виробництво:
Farmina Ltd, Poland

Офіційний представник в Україні
«ТОВ Євролек» www.eurolek.eu

Медичний виріб

Інформація призначена для спеціалістів медицини і фармацевції

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації

МІЖНАРОДНИЙ
СТОМАТОЛОГІЧНИЙ
КОНГРЕС

За підтримки:
Президента України

Кабінету Міністрів України

Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Під патронатом:
Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Національна академія медичних наук України

Організатори:
НМАПО імені П. Л. Шупика

ЛМТ

Компанія LMT

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

МІЖНАРОДНА
СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА

МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	30	25-27 КВІТНЯ 2017	60	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	350	Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б	750	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	11 000		100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний спонсор:

Генеральний інформаційний партнер:

Генеральний інформаційний партнер:

Офіційні інформаційні партнери:

Генеральний інформаційний партнер:

З питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16
med@imt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Здоров'я України

13



В Україні стартувала національна кампанія «Щаслива вагітність»

6 березня 2017 року з нагоди запуску національної кампанії «Щаслива вагітність» за підтримки Представництва Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні, Центру громадського здоров'я МОЗ України та Швейцарської Конфедерації проведено зустріч журналістів та активних користувачів жіночих форумів з експертами: головою Представництва Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні Джованною Барберіс, директором ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України» Наталією Нізовою, координатором програм Швейцарського бюро співробітництва в Україні Петром Ільківим, лікарем-гінекологом, експертом ЮНІСЕФ Андрієм Загребельним, головним неонатологом МОЗ України Єлизаветою Шунько, головою Асоціації свідомого батьківства Ларисою Чепрасовою та акторкою студії «Квартал-95» Оленою Кравець. Цей захід мав на меті підвищити обізнаність подружніх пар із небезпечними симптомами, які можуть виникнути під час вагітності, а також поінформувати їх про вибір раціонального рішення у тій чи іншій ситуації, адже своєчасне звернення до лікаря може врятувати життя як матері, так і її дитини.

В Україні проблема нормального виношування вагітності є вельми актуальною. Згідно з останніми даними ЮНІСЕФ за показниками смертності матерів та немовлят наша країна є однією з перших серед європейських держав. За 2015 р. в Україні зареєстровано 120 випадків материнської смертності, тоді як, скажімо, у Польщі їх кількість менша в 10 разів. Показник смертності немовлят до 28 дня життя у нашій країні також є найвищим серед країн ЄС: у 2015 р. зареєстровано 2378 летальних випадків, а наприклад, у Польщі — 1122, у Румунії — 1047. Незважаючи на невідомі статистику, позитивної динаміки все ж таки вдалося досягти: рівень неонатальної смертності зменшився з 5,7 на 1000 живонароджених у 2014 р. до 5,5 у 2015 р.

Національна кампанія «Щаслива вагітність» має на меті підвищити рівень поінформованості майбутніх батьків щодо нормального перебігу вагітності, можливих ризиків розвитку ускладнень та шляхів їх мінімізації, небезпечних симптомів, які можуть виникнути під час вагітності, та алгоритму дій у випадку їх виникнення. Дослідження ЮНІСЕФ показали те, що українці не володіють у повному обсязі інформацією щодо небезпечних явищ під час вагітності — раннього токсикозу, підвищення температури вище 38 °C, значного підвищення артеріального тиску, зміни частоти рухів плода у спокійному емоційному стані жінки, сильного болю в животі, вагінальної кровотечі, раптового набряку рук, ніг, живота чи обличчя. Така клінічна картина — сигнал тривоги. У випадку появи перелічених вище симптомів матір повинна негайно звернутися до лікаря.

У рамках заходу проведено дискусію з експертами, які передувало оцінювання знань його учасників у режимі інтерактивного тестування. Їм запропонували 7 ситуаційних завдань із варіантами відповіді, кожне з яких стосувалося одного із небезпечних симптомів, які можуть виникнути під час вагітності. Більшість учасників тестування обрали правильний з-поміж запропонованих варіантів відповіді.

Виконання подружжям алгоритму дій під час вагітності є запорукою міцного здоров'я їхньої майбутньої дитини. Проте більш важливе значення для нормального виношування дитини має планування вагітності. Це невід'ємна складова «свідомого батьківства», адже батьки несуть велику відповідальність за якість життя своїх дітей.



Ситуація в Україні, на превеликий жаль, залишається вкрай складною, на чому наголосила голова Представництва Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні Джованна Барберіс.

— ЮНІСЕФ пишається тим, що нам вдалося запустити в Україні національну кампанію «Щаслива вагітність», яка націлена на вдосконалення моделі поведінки майбутніх матерів. Забезпечення нормального перебігу вагітності — це головний чинник забезпечення здоров'я майбутньої дитини. Незважаючи на те що Україна досягла певного прогресу в цьому напрямі, багато проблем потребують негайного вирішення. Аби не бути голослівною, наведу статистичні дані. Дуже добре, що сьогодні майже 100% жінок користуються послугами спеціалістів з ведення вагітності та народжують в умовах стаціонару. Проте є й протилежний бік: тільки 45% майбутніх матерів звертаються до жіночої консультації до 11 тижня вагітності. Це дуже прикро, адже саме на ранніх етапах вагітності зниження ризику материнської та неонатальної смертності є найбільш ефективним. Великою проблемою також є низька обізнаність населення з небезпечними симптомами під час вагітності: 23% респондентів знають лише про три клінічні прояви, а всі 6 відомі тільки 12%. Тому інформування та комунікація відіграють ключову роль у покращенні цієї ситуації. Протягом останніх років ЮНІСЕФ спільно з Міністерством охорони здоров'я України та громадськими організаціями досягли значного успіху у впровадженні програм консультування. Ми провели освітні семінари та тренінги для лікарів, на яких їх навчали максимально ефективних

способів двосторонньої взаємодії між медичними працівниками та батьками. Знання про небезпечні симптоми в період вагітності та правильна поведінка при їх виникненні кардинально зменшують ризики для здоров'я матері та її дитини.



На актуальність проблеми високого рівня материнської та неонатальної смертності, яка пов'язана з низькою обізнаністю батьків, звернула увагу директор ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України» Наталія Нізова.

— Середня тривалість життя в Україні є найнижчою серед країн Європи. Ми також випереджаємо решту держав за рівнем материнської та неонатальної смертності. В той час, як увесь світ здійснював впевнені кроки для покращення показників здоров'я населення, для України це завдання не було пріоритетним. Сьогодні ми повинні інтенсифікувати профілактичну роботу ще на етапі пубертатного віку. Якщо у дівчини є проблеми з менструальним циклом, метаболічні порушення, проявом яких є надмірна вага, обтяжений сімейний анамнез (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, інша екстрагенітальна патологія), вони потребують негайної корекції. Не менш важливою на етапі планування вагітності є рання консультація лікаря. Основна мета такого звернення — мінімізація ризиків виникнення вроджених вад та інших відхилень у майбутньої дитини. Пріоритетним напрямом роботи акушерів-гінекологів має стати прекоцептуальна профілактика ускладнень, яка включає: пропаганду здорового способу життя майбутньої матері, формування індивідуального прогнозу для жінки з урахуванням наявних факторів ризику; навчання батьків відповідального ставлення до планування вагітності та правильного виховання дитини, яке передбачає підтримання її здоров'я з перших днів життя. Хочу звернутися до кожної українки. Будьте щасливими та відповідальними, адже у ваших руках — здоров'я майбутніх громадян нашої держави!



На міжнародній підтримці України у реалізації національної кампанії «Щаслива вагітність» зацентрував координатор програм Швейцарського бюро співробітництва в Україні Петро Ільків.

— Здоров'я матері та дитини є основним критерієм державного розвитку. Протягом останніх років нам вдалося дещо покращити ситуацію в Україні щодо материнської та неонатальної смертності, проте в нашій країні ці показники є щонайменше вдвічі вищими за середньоєвропейські. А це означає, що ми маємо вирішити ще багато проблем. Швейцарське бюро співробітництва підтримує материнство та дитинство в Україні вже 20 років, адже міцне здоров'я громадян — це основний капітал держави. І ним слід опікуватися ще з материнської утробы. Я дуже сподіваюся на те, що в Україні вже найближчим часом репродуктивне здоров'я громадян стане пріоритетом державної політики.



До обговорення небезпечних клінічних проявів у період вагітності долучилася головний неонатолог МОЗ України Єлизавета Шунько.

— Народження здорової дитини — це найбільше щастя для кожної сім'ї, а планування вагітності є його невід'ємною складовою. Своєчасне виявлення ризиків для здоров'я матері та дитини, поінформованість жінки про небезпечні

симптоми вагітності можуть значно поліпшити її перебіг. Здоров'я немовляти починає формуватися ще з утробы матері, тому кожному подружжю, яке планує стати батьками, необхідно пройти повне медичне обстеження. У разі виявлення захворювання жінка потребує більш пильного спостереження протягом усього періоду вагітності: здійснення постійного контролю біохімічних показників, а також періодичного проведення лабораторних та інструментальних досліджень. Відповідальне ставлення родини до зародження нового життя є основоположним для свідомого батьківства. Адже поінформованість про можливі ризики та небезпечні симптоми під час вагітності дозволяє не тільки бути готовими до них, а й знизити ризик їх виникнення.



Свою фахову точку зору щодо проблеми недостатньої обізнаності подружніх пар із небезпечними симптомами під час вагітності висловив лікар-гінеколог, експерт ЮНІСЕФ Андрій Загребельний.

— Насамперед хочу подякувати ЮНІСЕФ та Швейцарській Конфедерації за втілення в Україні нового підходу до вирішення проблеми високого рівня материнської та неонатальної смертності. Цей шлях є доволі складним і потребує поєднання зусиль не тільки держави та лікарів, а й жінки. За 18 років роботи у сфері акушерства та гінекології я неодноразово стикався із недостатньо дбайливим ставленням майбутніх матерів до свого здоров'я. У період вагітності жінка повинна максимально сконцентруватися на своїх відчуттях і у випадку виникнення будь-яких незвичних симптомів негайно звернутися до лікаря. Саме така тактика є правильною, оскільки ігнорування небезпечних клінічних проявів може спричинити розвиток тяжких ускладнень.



Психологічний аспект зародження нового життя в сім'ї висвітлювала голова Асоціації свідомого батьківства Лариса Чепрасова.

— Протягом усього періоду вагітності та пологів майбутня матір вкрай потребує моральної підтримки рідних та друзів. Жінка, яка носить під своїм серцем нове життя, відчуває безліч емоцій: радість, страх, відповідальність, збентеження. Впоратися з ними самотужки їй доволі складно, адже всю свою увагу вона концентрує на дитині. Вагітній не слід забувати про те, що дитина в її утробі, як ніхто інший, реагує на емоційний стан своєї матері, тому гарний настрій, відчуття спокою та захищеності мають позитивний вплив на самопочуття дитини.

У своєму виступі підтримала майбутніх матерів акторка студії «Квартал-95» Олена Кравець, яка розповіла про власний досвід недавньої вагітності двійнею і закликала всіх вагітних бути уважними до своїх відчуттів та не ігнорувати будь-яких незвичних симптомів.

Проведення національної кампанії «Щаслива вагітність» є необхідним кроком на шляху покращення демографічної ситуації в Україні. Сьогодні життя та здоров'я дитини має стати одним із пріоритетів держави. Програму зміцнення здоров'я дитячого населення потрібно впроваджувати ще на етапі зародження нового життя. Профілактика захворюваності та смертності матерів та їх дітей шляхом підвищення поінформованості майбутніх батьків про можливі ризики та небезпечні симптоми під час вагітності є основним завданням кампанії. Стан здоров'я населення відображає рівень розвитку держави, тому в цей складний для нашої країни час необхідно докласти максимум зусиль для забезпечення демографічної стабільності та збереження здоров'я матерів та їх малюків — майбутніх громадян України.

Підготувала Ілона Цюпа



Натуральный микронизированный прогестерон: целесообразность и сферы применения

23-24 марта 2017 года в г. Днепре состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине». Мероприятие было организовано при поддержке Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины», а также ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». В работе конференции приняли участие более 400 отечественных и зарубежных специалистов в области акушерства и гинекологии.



Более подробно на основных аспектах ведения пациенток с сердечно-сосудистой патологией и роли прогестерона в своем докладе остановился член-корреспондент НАМН Украины, заведующий отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь:

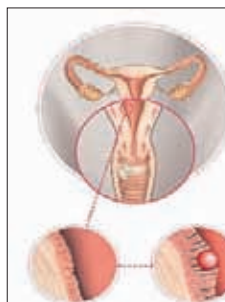
— Среди экстрагенитальных причин материнской смертности в Украине за последние 5 лет около 30% составляют болезни системы кровообращения. На данный показатель влияют преимущественно такие патологические нарушения, как легочная гипертензия, аневризма аорты, аортальный стеноз и др. К клиническим проявлениям ассоциированных с беременностью сердечно-сосудистых нарушений относят: развитие или прогрессирование сердечной недостаточности (СН), нарушение или учащение сердечного ритма, развитие инфекционного эндокардита или венозной тромбоземболии.

На сегодняшний день существует ряд определенных принципов родоразрешения пациенток с сердечно-сосудистой патологией, и в первую очередь к ним относится тщательное наблюдение кардиолога: мониторинг артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного ритма.

Кроме того, не стоит забывать, что наличие СН во время беременности является одним из основных факторов, способствующих возникновению такой серьезной медико-социальной проблемы XXI столетия, как недоношенность ребенка. Распространенность этой проблемы во всем мире составляет примерно 6-9% в статистике преждевременных родов и около 10-17% — в популяции беременных с кардиологическими нарушениями.

В обновленном систематическом обзоре и метаанализе R. Romero 2016 г. дополненных индивидуальными данными пациенток с короткой шейкой матки, которые были включены в исследование OPPTIMUM (Утрожестан вагинально 200 мг/сут), продемонстрировано, что применение вагинального прогестерона достоверно снижает риск преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности у женщин с одноплодной беременностью и укороченной шейкой матки на сроках ≤34 недель. Также было показано отсутствие какого-либо негативного влияния вагинального прогестерона на результаты развития нервной системы детей в возрасте 2 лет по сравнению с плацебо.

Интравагинальное применение биоидентичного прогестерона (такого, как Утрожестан®) — это реальный путь к снижению частоты преждевременных родов вследствие сердечно-сосудистой патологии у беременных. Утрожестан® имеет высокий профиль безопасности при применении как на ранних, так и на поздних сроках беременности, который подтверждают результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (уровень доказательности I), а также характеризуется последовательностью схем терапии на разных сроках беременности по принципу «одна беременность — один прогестерон». В свою очередь вагинальный путь введения препарата отличается минимальным системным эффектом и отсутствием эффекта первичного прохождения через печень. Применение Утрожестана возможно с этапа прегравидарной подготовки вплоть до 36 недели беременности, что обеспечивает преемственность сохраняющей терапии и позволяет минимизировать риски.



Утрожестан® быстро всасывается в кровоток влагалища

Уже через 1 ч после вагинального введения препарата Утрожестан® создается высокая концентрация прогестерона в тканях репродуктивных органов, значительно превышающая таковую в сыворотке крови, что вызывает преимущественно локальные эффекты в эндометрии и миометрии как на прегравидарном этапе, так и во время беременности



О применении прогестерона на этапе прегравидарной подготовки как залога нормального течения беременности и родов рассказала профессор кафедры акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Светлана Ивановна Жук:

— Прегравидарная подготовка (ПП) — это комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивных функций конкретной супружеской пары. Основной задачей ПП является коррекция имеющихся нарушений здоровья родителей для того, чтобы пара вступила в гестационный период с наилучшим состоянием здоровья. Согласно бюллетеню Всемирной организации здравоохранения «Политика прекоцептуальной подготовки», прегравидарную консультацию следует проводить всем женщинам репродуктивного возраста, особенно если пациентка не использует надежные методы контрацепции либо не против беременности.

Для женщин с сопутствующими гинекологическими заболеваниями и отягощенным акушерским анамнезом существуют дополнительные мероприятия в ПП, к которым относят непосредственно выявление и лечение гинекологических заболеваний. Немаловажным моментом является устранение дефицита прогестерона и циклическая эстрогено-прогестероновая терапия при тонком эндометрии (менее 8 мм). В этот же список входит коррекция недостаточности лютеиновой фазы, лечение воспалительных заболеваний органов малого таза, синдрома поликистозных яичников и т.п.

Отдельным пунктом следует рассмотреть роль терапии прогестероном на этапе ПП. Микронизированный прогестерон принято назначать по 200 мг в сутки перорально или интравагинально в течение 10 дней (с 17-го по 26-й день цикла). При этом количество менструальных циклов с поддержкой лютеиновой фазы препаратом прогестерона не ограничено.

Если речь идет о привычном невынашивании, то в случае наступления беременности лечение препаратами микронизированного прогестерона таким пациенткам следует проводить как минимум в течение 10 недель после зачатия. Одновременно с обследованием и коррекцией выявленных нарушений всем женщинам с привычной потерей беременности в анамнезе следует рутинно назначать препараты микронизированного прогестерона во II фазе каждого менструального цикла до наступления беременности с последующим его приемом на ранних и поздних сроках гестации. Препарат натурального микронизированного прогестерона — Утрожестан® — не угнетает овуляцию и не препятствует наступлению беременности. Вне беременности его назначают перорально или интравагинально в дозе 200 мг в сутки с 17-го по 26-й день цикла. При наступлении беременности применение препарата следует продолжить до 12-й недели в дозе 200-400 мг в сутки интравагинально. Для профилактики преждевременных родов у женщин группы высокого риска наиболее целесообразным курсом является 200 мг в сутки вечером перед сном с 22-й по 36-ю неделю гестации.

Об эффективности препаратов микронизированного прогестерона в качестве основных компонентов менопаузальной гормональной терапии рассказала старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Ольга Алексеевна Ефименко:

— По данным исследования J.C. Prior (2011), симптомы гормонального дисбаланса проявляются уже в пременопаузальном периоде. Так, у 80% женщин в пременопаузе отмечаются вазомоторные симптомы, у 25% — меноррагия и у 10% — масталгия. При этом большинство из них испытывает перепады настроения и нарушения сна. Также был отмечен низкий уровень прогестерона, а овуляция у исследуемых пациенток была нарушена или отсутствовала вовсе. У женщин с наиболее выраженными симптомами были зарегистрированы более высокие уровни эстрадиола и более низкие — прогестерона.



Прогестерон — это не только гормон беременности. Экспериментальные данные, полученные R. Hussain и соавт. (2012), показывают, что прогестерон имеет нейротекторный (способствует выживанию нейронов после травмы и дегенеративных заболеваний) и миелинизирующий эффект (способствует формированию миелиновых оболочек). Кроме того, по данным J. Sahni (2005), прогестерон благотворно влияет на сон, напрямую стимулируя рецепторы бензодиазепа (седативный эффект) и опосредованно — рецепторы гамма-аминомасляной кислоты, что обуславливает его анксиолитическое действие.

Доказано, что препараты биоидентичного прогестерона не имеют негативного влияния на сон, способствуют нормализации глубокой его фазы и работают, скорее, как физиологические регуляторы, чем как снотворное (Caufriz et al., 2011).

Биоидентичный прогестерон в составе комбинированной менопаузальной гормональной терапии (совместно с эстрадиолом) позволяет улучшить качество сна и в отличие от синтетических прогестинов не увеличивает риск развития рака молочной железы (CECILE study, 2012). По данным A. Gompel и соавт. (2012), протекторный эффект натурального микронизированного прогестерона в отношении эндометрия не отличается от других гестагенов, в связи с чем для женщин с интактной маткой его включение в схемы комбинированной МГТ является наиболее рациональным решением.

Как известно, МГТ имеет 2 режима — непрерывный и циклический. Первый режим — циклическая терапия в период менопаузального перехода, когда натуральный микронизированный прогестерон (Утрожестан®) назначается в дополнение к препаратам эстрадиола с 14-го по 25-й дни цикла в дозе 200 мг в сутки перорально. В этом случае его прием следует повторять каждый цикл. Во втором режиме (непрерывной терапии) пероральное применение микронизированного прогестерона рекомендовано совместно с препаратами эстрадиола ежедневно в дозе 100 мг в сутки.

В сроки, близкие к менопаузе, у врача имеется уникальная возможность идентифицировать риски и разработать профилактические стратегии. Женщины в период менопаузального перехода — идеальные кандидаты для начала превентивных мер. В настоящее время рекомендуется придерживаться так называемой временной гипотезы: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет при длительности менопаузы <10 лет (R.S. Lobo et al., 2014).

Подготовила Марина Титомир

Innovating for Well-being

Утрожестан®

Один прогестерон на всю вагітність

- Препарат вибору* для успішної імплантації та збереження вагітності протягом усього періоду¹⁻⁸
- Одна лікарська форма – два шляхи введення: капсули для вагінального та перорального застосування 100 та 200 мг

* Для жінок групи ризику.

1. Утрожестан® CCDS Monograph; 2. Інструкція про медичне застосування лікарського засобу Утрожестан® PC UA/2651/01/01 та UA/2651/01/02 от 23.09.2015; 3. Palfrey 2007; 4. Palagiano A. et al. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 200-210; 5. Haas DM and Ramirez PS Cochrane Database Syst Rev. 2008; issue 2. Art. No. CD 003511; 6. Di Renzo GC et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 7. Профилактика невынашивания и ПР в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках XVII Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека, Берлин, 18-25 марта 2015 года. 8. FIGO Committee report. Best practice in maternal-fetal medicine. International Journal of Gynecology and Obstetrics 128 (2015), 80-82.

Оригінальний микронізований прогестерон
Один прогестерон на всю вагітність

Прием фолиевой кислоты/поливитаминов перед зачатием для первичной и вторичной профилактики дефектов нервной трубки и других врожденных пороков развития

Клиническое руководство Общества акушеров и гинекологов Канады № 324 (май 2015)¹

По имеющимся данным, от 4 до 5% детей рождаются с серьезными врожденными аномалиями, при этом у 2-3% из них пороки развития, возможные дефекты и повреждения можно было распознать еще во время беременности при помощи неинвазивных (ультразвукового скрининга) или инвазивных методов диагностики. У остальных 2% детей данные нарушения, как правило, определяются при рождении или на протяжении первого года жизни. При этом прием женщиной пероральных форм фолиевой кислоты (ФК) – до момента зачатия и на ранних этапах беременности – играет важную роль в профилактике таких врожденных пороков развития, как дефекты нервной трубки (ДНТ), мочевыводящих путей, конечностей, пороки сердца, типичные расщелины лица (верхней губы, мягкого и твердого неба).

Предмет изучения первоначального междисциплинарного исследования ДНТ – эффективность приема ФК для их вторичной профилактики. Оценка проводилась методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности, с участием 1195 беременных с повышенным риском развития у плода врожденных пороков из 33 центров. Частота рецидивов ДНТ снизилась с 3,5% в группе пациенток, не получавших ФК, до 1% в рандомизированной группе тех, которые ежедневно принимали дополнительно 4 мг до начала и в течение первых 6 недель беременности.

Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) эффективности приема ФК для первичной профилактики стало вторым междисциплинарным изучением ДНТ. В соответствии с полученными результатами, в группе пациенток, принимавших ФК в дозе 0,8 мг/день, которую составили 2471 женщина, не было зарегистрировано ни одного случая ДНТ. В то же время в контрольной группе, состоящей из 2391 женщины, не принимавших ФК, было отмечено 6 случаев ДНТ. Эти результаты подтверждают данные, представленные в опубликованных ранее РКИ, и указывают на то, что прием во время беременности поливитаминных комплексов, в состав которых входит ФК, снижает риск развития ДНТ.

Эти два знаковые РКИ позволили установить рациональные дозы приема ФК (основываясь на начальном мнении экспертов) для проведения первичной и вторичной профилактики ДНТ. Следует отметить, что данные исследования проводились в популяции женщин, не принимавших дополнительные препараты ФК или в рацион которых не входили продукты питания с повышенным ее содержанием, что характерно для североамериканской культуры питания.

Дополнительный прием ФК при сопровождении беременности

Прием женщиной ФК до наступления беременности (с пищевыми продуктами или в составе поливитаминных комплексов) необходим, поскольку является основным ее источником при трансплацентарной передаче фолатов/ФК эмбриону или плоду.

По этой причине, в соответствии с Канадским руководством по правильному питанию (Eating Well with Canada's Food Guide, 2009), беременные и женщины на этапе прекоцептуальной подготовки должны придерживаться режима здорового питания. И, что особенно важно, – употреблять продукты с высоким содержанием ФК (брокколи, шпинат, горох, брюссельскую капусту, зерновые, чечевицу, апельсины и др.).

При консультировании семейных пар, которые планируют беременность, следует обратить внимание на то, что риск рецидивов ДНТ у плода зависит от обоих родителей. Однако несмотря на то, что высокий риск обусловлен наличием репродуктивных нарушений как у матери, так и у отца, принимать повышенные дозы ФК необходимо только матери (до зачатия и во время I триместра беременности).

Роль ФК в профилактике врожденных аномалий плода

ДНТ относится к серьезным врожденным аномалиям, возникающим вследствие отсутствия закрытия нервной трубки в верхней, средней или нижней части позвоночника на 3-4-й неделе после оплодотворения (с 26-го по 28-й день после зачатия).

В Канаде после 1998 г. благодаря обогащению пищевых продуктов ФК и усиленному приему женщинами поливитаминных комплексов, а также усовершенствованию проведения дородовой диагностики удалось достичь уменьшения количества случаев ДНТ у новорожденных.

Было доказано, что прием поливитаминных комплексов, в состав которых входит ФК, позволяет снизить риск некоторых других врожденных аномалий, таких как пороки сердца, дефекты мочевыводящих путей, ротовая расщелина и дефекты конечностей.

Следует учитывать то, что высокий риск рецидивов врожденных аномалий при последующих беременностях может

быть обусловлен влиянием генетических факторов на усвоение ФК. Подтверждают это отличающиеся показатели распространенности ДНТ в различных регионах или группах людей, а также 1% случаев рецидивов даже у женщин, принимавших ФК в дозах 4-5 мг для профилактики ДНТ.

На сегодняшний день в качестве главной причины развития ДНТ принято рассматривать мультифакторную наследственность – совокупность генетических и внешних факторов. Среди других причин, способствующих увеличению риска развития ДНТ, следует выделить моногенные, хромосомные и тератогенные факторы. Однако связь последних с дефицитом ФК или приемом содержащих ее поливитаминных комплексов в настоящее время является недостаточно изученной.

Возможные последствия приема увеличенных доз ФК

По имеющимся сведениям, прием ФК в ежедневной дозировке 0,4-1 мг не оказывает негативного воздействия на здоровье беременной или развитие плода. Риск токсического воздействия на мать или плод при пероральном приеме ФК в составе поливитаминных комплексов или обогащенных пищевых продуктов незначителен, поскольку ФК представляет собой растворимый в воде витамин и ее избыток, как правило, быстро выводится с мочой.

Рекомендации по приему ФК

Исходя из показателей риска тератогенных или генетических врожденных аномалий плода, связанных с дефицитом ФК, или риска его развития в материнском организме, были сформированы 3 клинические группы.

Расчет дозы ФК в составе назначаемых поливитаминных комплексов для оптимального соотношения «риск – польза» проводили на основании средних показателей содержания фолатов в эритроцитах женской популяции Канады (после обогащения пищевых продуктов). Следует подчеркнуть, что все участницы исследования из всех 3-х групп риска возобновили или продолжили прием поливитаминных комплексов с ФК в дозе 1 мг на 12-й неделе беременности. Также были минимизированы какие-либо неизвестные или потенциальные риски, связанные с приемом дополнительного количества ФК и его влиянием на здоровье матери и плода.

Группа низкого риска – женщины и их партнеры-мужчины с отсутствием в персональном или семейном анамнезе врожденных дефектов, связанных с дефицитом ФК.

Группа умеренного риска – женщины с одним из приведенных ниже персональных или сопутствующих сценариев (1-5) или их партнеры-мужчины с персональным сценарием (1 или 2).

1. Позитивный персональный или семейный анамнез других врожденных дефектов, связанных с недостатком ФК (включающий только специфические: аномалии сердца, конечностей, расщелины лица, дефекты мочевыводящих путей, гидроцефалию).

2. ДНТ в семейном анамнезе у родственников 1-й и 2-й степени родства.

3. Диабет у матери (1 или 2 типа) с вторичным тератогенным риском для плода. Измерение содержания фолатов в эритроцитах может стать составляющей оценки, проводимой перед зачатием с целью определения стратегии приема поливитаминных комплексов с ФК (в дозе 1 мг, если уровень фолатов в эритроцитах <906, и 0,4-0,6 мг, если >906).

4. Прием лекарственных средств, оказывающих вторичное тератогенное воздействие на плод посредством подавления фолатного цикла. К ним относятся: антиконвульсанты (карбамазепин, вальпроевая кислота, фенитоин, примидон, фенобарбитал), метформин, метотрексат, сульфасалазин, триамтерен, триметоприм (как в ко-тримоксазоле) и холестирамин.

5. Недостаточное всасывание ФК в желудочно-кишечном тракте матери, осложненное наличием различных факторов, в том числе и хирургического профиля, которые повлияли на снижение уровня фолатов в эритроцитах (болезнь Крона или целиакия, операция шунтирования желудка, прогрессирующие заболевания печени, гемолиз, злоупотребление алкоголем).

Группа повышенного/высокого риска – женщины с ДНТ или те, у которых уже были беременности с ДНТ, и их партнеры-мужчины с положительным персональным анамнезом.

Рекомендации

Женщинам из группы низкого риска развития ДНТ или других врожденных аномалий, связанных с дефицитом ФК, и их партнерам-мужчинам с низким риском следует придерживаться диеты, состоящей из продуктов, содержащих большое количество фолатов, а также ежедневно принимать поливитаминные комплексы, в состав которых входит 0,4 мг ФК, курсом не менее 2-3 мес до момента зачатия. Женщинам во время всей беременности и еще 4-6 недель после родов, пока продолжается кормление грудью (II-2A), следует продолжить курс приема ФК в той же дозе (0,4 мг).

Женщинам из группы умеренного риска развития ДНТ или других врожденных аномалий, связанных с дефицитом ФК, и их партнерам-мужчинам с умеренным риском рекомендованы диета из богатых фолатами продуктов и ежедневный прием поливитаминных комплексов, содержащих 1 мг ФК, на протяжении не менее 3 мес до момента зачатия. Женщинам следует придерживаться указанных диеты и режима приема в течение 12 недель гестационного срока (I-A). С 12-й недели и до окончания беременности и еще 4-6 недель после родов, пока продолжается кормление грудью, ежедневная доза дополнительного приема ФК в составе поливитаминных комплексов должна составлять 0,4-1 мг (II-2A).

Женщины и их партнеры-мужчины с повышенным или высоким риском развития ДНТ или других врожденных аномалий, с ДНТ в анамнезе, а также те женщины, у которых ранее отмечались беременности с этой врожденной аномалией, должны соблюдать диету из богатых фолатами продуктов, а также ежедневно принимать поливитаминные комплексы, содержащие 4 мг ФК, в течение не менее 3 мес до момента зачатия и до 12-й недели гестации. Женщины этой группы начиная с 12-й недели гестации и до окончания беременности и еще 4-6 недель после родов, пока продолжают кормить грудью, должны ежедневно дополнительно принимать 0,4-1 мг ФК в составе поливитаминных комплексов (I-A). Аналогичных диеты и режима приема следует придерживаться тем женщинам, у которых ранее была беременность с ДНТ (II-2A). Для получения суточной дозы ФК, которая составляет 4 мг, женщина должна принимать поливитамины, содержащие 1 мг ФК, и отдельно ФК в форме таблеток по 1 мг 3 р/сут.

Принимая во внимание те сложности, с которыми могут столкнуться некоторые клиники при выполнении указанных рекомендаций, а также учитывая условия доступа к продукту (отпуск по рецепту, свободная продажа, покрытие страховкой) и необходимость соблюдать ежедневный прием нескольких таблеток, можно порекомендовать следующую упрощенную методику:

- группы с низким или умеренным риском: употребление богатых фолатами пищевых продуктов перед зачатием и во время I триместра в дополнение к ежедневному приему безрецептурных поливитаминных комплексов, содержащих 1 мг ФК;
- группа с повышенным/высоким риском: употребление богатых фолатами пищевых продуктов перед зачатием и во время I триместра в дополнение к ежедневному приему отпускаемых по рецепту поливитаминных комплексов, содержащих 5 мг ФК.

При этом необходимо учитывать следующее: принимать ФК следует в наиболее безопасных и минимальных эффективных дозах.

Заключение

Таким образом, прием ФК (в составе пищевых продуктов и/или поливитаминных комплексов) позволяет снизить или минимизировать риск развития некоторых врожденных аномалий плода, включая ДНТ и связанную с ними гидроцефалию, а также типичных расщелин лица (верхней губы с или без дефектов твердого и мягкого неба), врожденных пороков сердца, аномалий мочеполового тракта, дефектов конечностей, а также некоторых видов онкологических заболеваний у детей.

Перевел с англ. **Антон Вовчек**

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

R.D. Willson et al., J Obstet Gynecol Can 2015; 37(6): 534-549.

¹ Вместо утратившего силу клинического руководства № 201 (декабрь 2007).

Елевіт® Пронаталь – вітамінно - мінеральний комплекс з потужною доказовою базою



- На 92% знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки*
- На 58% знижує ризик розвитку вад серця*
- На 79% знижує ризик розвитку вад сечостатевої системи*
- На 81% знижує ризик розвитку вад кінцівок*



*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec;2(5):437-49.

Реклама для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. Повна інформація наведена в інструкції для застосування.
РП №ЦА/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б.
В макеті використано графічне (художнє) зображення
L.U.K.H.T.O.O. 02.2017.0231

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии,
А.Ю. Лиманская, к. мед. н., ведущий научный сотрудник,
М.П. Дулит, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Ассоциированная с беременностью сердечно-сосудистая патология

В настоящее время общепризнанным является тот факт, что наличие гипертонической болезни до беременности является триггером развития преэклампсии, а также сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Кроме того, приводятся убедительные данные в доказательство того, что развитие преэклампсии ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском у пациенток в возрасте старше 40 лет. Так, в ряде исследований показана положительная коррелятивная зависимость между наличием преэклампсии и развитием гипертонической болезни в последующем.

По результатам проспективного анализа с участием 7543 женщин за период 60 лет (1931-1991), у женщин с артериальной гипертензией во время беременности в последующие годы смертность от ишемической болезни сердца была значительно выше, чем у женщин с нормотонией во время гестации. Рядом ученых, проводивших анализ показателя смертности от инфарктов и инсультов у женщин с артериальной гипертензией во время беременности, было доказано, что наличие последней является предиктором развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний.

H.U. Ingens и соавт. представили данные, из которых следует, что наличие преэклампсии в анамнезе коррелирует с увеличением частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 1,65 раза после 40 лет, а при сочетании преэклампсии и преждевременных родов риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений в будущем возрастает в 8 раз.

Исследования, проведенные R. Ness (2003), подтверждают наличие единых факторов возникновения инсульта и преэклампсии у беременных и у женщин, перенесших преэклампсию в анамнезе [5]. Доля женщин с преэклампсией и эклампсией, перенесших инсульт во время и после беременности, составляет от 25 до 45%.

У женщин, течение беременности у которых осложнилось преэклампсией, риск развития ишемического инсульта в будущем возрастает на 60%. При этом около 80% женщин, перенесших ассоциированный с преэклампсией инсульт, не отмечали повышения диастолического давления выше 100-105 мм рт. ст, что косвенно указывает на причину развития инсульта, сходную с этиологией преэклампсии, а именно на эндотелиальную дисфункцию.

На сегодняшний момент доказана общность патогенеза преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваний. Современное представление о патогенезе преэклампсии в определенной степени объясняет предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии у женщин с этим осложнением беременности.

Одной из наиболее распространенных гипотез развития преэклампсии является поверхностная инвазия вневорсинчатого трофобласта с последующим неполным ремоделированием сосудистых структур матери, что ведет к маточно-плацентарной недостаточности и задержке внутриутробного роста плода. Основы плацентарной дисфункции и преэклампсии закладываются еще в I-II триместре беременности в результате нарушения инвазии цитотрофобласта в миометрий, приводящего к неполноценной физиологической трансформации стенок спиральных артерий, расстройству кровоснабжения плаценты, и проявляется в виде чередования участков ее ишемии и реперфузии, а также к генерализации и чрезмерной выраженности оксидативного стресса, вызванного воспалительным ответом. Нарушение сосудистой инвазии цитотрофобласта на ранних стадиях материнско-плодового взаимодействия связано с нарушениями ангиогенеза, снижением локального кровотока, патологией гемостаза и усилением оксидативного стресса плаценты. Данный механизм обусловлен уменьшением в тканях матки специализированных естественных киллеров (NK) и увеличением активированных макрофагов, опосредованно в эндометрии при наличии сосудистого воспаления. Причины этого воспаления остаются предположительными, но скорее всего они объясняют развитие клинических симптомов. К ним относятся материнский аберрантный иммунный ответ на антигены по отцовской линии (у юных первородящих), наличие предсуществующей хронической артериальной гипертензии с или без сопутствующей сосудистой или почечной недостаточности (у «старых» повторнородящих), ожирения и аутоиммунных заболеваний.

Плацентарные факторы, лежащие в основе развития в дальнейшем клинических проявлений преэклампсии, обусловлены генерализованным системным

воспалением, основным компонентом которого является эндотелиальная дисфункция. При оксидативном стрессе возникают процессы, позволяющие объединить представление о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе трех основных осложнений гестации, связанных с нарушениями в плаценте, — преэклампсии, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода.

Плацентарный оксидативный стресс является одним из ключевых элементов в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Этому способствуют активация апоптоза, поступления в материнский кровоток противовоспалительных цитокинов, апоптотических долей (некротических элементов, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и др.).

При осложненной преэклампсии, с одной стороны, наблюдается увеличение продукции сосудистого эндотелиального фактора роста, что способствует избыточному синтезу эндотелина-1 (обладает наиболее сильным сосудосуживающим действием), а с другой — снижение генерации мощного вазодилататора оксида азота. Существует предположение, что в основе выявленных патологических изменений лежит нарушение рецепции эндотелина-1, результатом чего является генерализованная вазоконстрикция. В течение многих десятилетий связь между маточно-плацентарной сосудистой недостаточностью и гестационными гипертензивными состояниями оставалась неизученной. Но в 1998 г. Кларк и его коллеги впервые продемонстрировали, что плацентарные клетки трофобласта высвобождают растворимую форму рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), известную как sFlt-1. Основной прорыв произошел в 2004 г., когда Левин и его коллеги провели случай-контроль исследование и сообщили, что уровень циркулирующего sFlt обычно увеличивается при беременности, в то время как уровни плацентарного проангиогенного фактора роста (PlGF) снижаются в течение последних 2 мес беременности. Хроническая гипоксия, свойственная преэклампсии, вызывает повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Организм матери претерпевает изменения гемодинамики, чтобы обеспечить более интенсивное кровоснабжение плода. Изменения в скорости кровообращения, внутричерепного давления и объема плазмы вызывают гипердинамическую циркуляцию крови и активацию эндотелия кровеносных сосудов, в результате чего развиваются гипертония и протеинурия — основные характеристики преэклампсии. Поражение почек при преэклампсии обусловлено различными патогенетическими механизмами. Наряду с системным вазоспазмом в прогрессировании поражения почек принимают участие аутоантитела, синтезируемые в организме матери. Эти аутоантитела стимулируют рецепторы ангиотензина I типа, секрецию интерлейкина-6 и ингибитора-1 активатора плазминогена в мезангиальных клетках.

Клинические симптомы преэклампсии также возникают непосредственно в результате дисфункции эндотелия. При преэклампсии активность симпатической нервной системы и периферическое сосудистое сопротивление выше, чем у беременных с нормальным уровнем артериального давления. Последствиями этих нарушений являются изменения гемодинамики: развитие артериальной гипертензии, уменьшение объема циркулирующей плазмы и нарушение перфузии многих внутренних органов. Гипертензия является результатом нарушения регуляции тонуса сосудов, а протеинурия — результатом нарушения регуляции проницаемости кровеносных сосудов почек.

На фоне нормального течения беременности наблюдается повышение уровня некоторых факторов свертывания (V, VII, VIII, X, XII) и фибриногена, а также снижение активности системы фибринолиза. Такое состояние гиперкоагуляции направлено на предупреждение

жизнеопасных кровотечений, однако оно способствует увеличению риска тромбоэмболических осложнений на фоне беременности. Преэклампсия сопровождается активацией коагуляционного каскада и развитием микротромбозов. Нарушение свертываемости крови обусловлено гиперпродукцией факторов свертывания патологически функционирующим эндотелием.

Наблюдаемые изменения липидного профиля при беременности характеризуются повышением уровня триглицеридов (на 300%), общего холестерина (на 25-30%), холестерина липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности. Эта так называемая гестационная гиперлипидемия необходима для снабжения развивающегося плода триглицеридами и холестерином. В случае присоединения преэклампсии наблюдается более выраженное повышение уровней триглицеридов и холестерина (средняя концентрация триглицеридов вдвое выше, чем при нормальном течении беременности, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности снижен, отмечается повышение содержания липопротеинов низкой плотности).

По данным исследования S. He и соавт., у женщин, имевших в анамнезе преэклампсию, отмечались намного более высокие показатели уровня фибриногена, фактора Виллебранда, холестерина, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, чем у здоровых беременных. Обращает на себя внимание корреляция этих показателей с уровнем артериального давления во время беременности.

Также преэклампсия ассоциируется с повышением содержания свободных жирных кислот, которые, как известно, принимают участие в формировании синдрома инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и гиперлипидемия, свойственные преэклампсии, характерны для синдрома инсулинорезистентности. По данным некоторых исследователей, наличие инсулинорезистентности при преэклампсии коррелирует с уровнем лептина и активатора ингибитора плазминогена, что не характерно для нормально протекающей беременности. Вышеописанные изменения в будущем могут привести к развитию сахарного диабета и метаболического синдрома у женщины.

Факторы риска, характерные для развития сердечно-сосудистых заболеваний (инсулинорезистентность, повреждение и дисфункция эндотелия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение факторов коагуляции и липидного обмена, повышение выработки факторов воспаления), сопровождают беременность, осложненную развитием гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии. Артериальная гипертензия у беременных в настоящее время рассматривается как важный прогностический фактор развития серьезных сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Таким образом, гестационные гипертензивные расстройства являются предиктором развития сердечно-сосудистой патологии (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта), так как имеют сходный механизм развития — дисфункцию эндотелия. На сегодняшний день наличие артериальной гипертензии во время беременности рассматривается как важный фактор прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни женщины.

Все вышесказанное диктует необходимость в соблюдении преемственности между врачами акушерами-гинекологами, кардиологами, терапевтами с целью профилактики кардиальной патологии в группах риска, а также своевременного ее выявления и коррекции, что, в свою очередь, приведет к снижению инвалидизации и смертности женщин от сердечно-сосудистой патологии.

Список литературы находится в редакции.
«Перинатология и Педиатрия», № 4 (68), 2016 г.



Ю.В. Давыдова

Тісний взаємозв'язок: вегетативний гомеостаз, біоценоз, репродуктивний потенціал

29-30 листопада 2016 р. у м. Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Епідеміологія, імунopatогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій». Організаторами заходу виступили Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації, Асоціація акушерів-гінекологів України, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Захід відвідало близько тисячі вітчизняних та зарубіжних спеціалістів із чотирьох країн світу (Австрії, Польщі, Білорусі, США). Серед найбільш актуальних питань діагностики та лікування інфекційних захворювань, обговоренню яких було відведено два дні конференції, багато уваги було також приділено репродуктивному здоров'ю жінки. Особливості лікування жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я в результаті порушень вегетативного гомеостазу та запальних захворювань органів малого таза стали основною темою виступу керівника відділення проблем здоров'я жінки фертильного віку, заступника директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», доктора медичних наук, професора Василя Подольського.

Дані, використані у процесі підготовки матеріалу, були взяті з дослідження, проведеного під керівництвом доповідача та відповідалого виконавця дослідницької роботи — кандидата медичних наук Володимира Васильовича Подольського.

На превеликий жаль, незважаючи на значні зусилля лікарів і владних структур нашої держави, сьогодні існують певні труднощі у вирішенні проблем репродуктивного здоров'я жінок. А від його стану залежить здоров'я майбутніх поколінь, що є надзвичайно актуальним в умовах сьогодні.

Серед багатьох можливих порушень репродуктивного здоров'я набувають особливого значення зміни, зумовлені абортми, безпліддям і доброякісними пухлинними захворюваннями матки (лейоміома матки), запальними захворюваннями органів малого таза тощо. Саме тому ми зосередилися на дослідженні цих змін репродуктивного здоров'я у жінок із порушенням вегетативного гомеостазу, які дедалі частіше звертаються до лікаря акушера-гінеколога. Так, частота вегетативних порушень, на які страждають переважно особи молодого віку, у популяції становить від 25 до 80%. Дослідження, проведені у Волинській області 2010 р., показали, що поширеність вегето-судинної дистонії становить майже 9000 випадків на 100 тис. населення.

Серед найважливіших регуляторних систем організму головне місце займає вегетативна нервова система, яка відіграє велику роль у забезпеченні гомеостазу організму та регулює діяльність ендокринної системи. Така багатofункціональність цієї системи в організмі жінки, безумовно, прямо чи опосередковано впливає і на стан її репродуктивної системи.

Будь-які зміни вегетативного гомеостазу можуть бути проявами синдрому вегетативної дистонії при інших соматичних захворюваннях, таких як ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, діабет, різні фобії та інші психічні захворювання. Іншим проявом порушення вегетативного гомеостазу є вегето-судинна дистонія, що являє собою функціональне захворювання серцево-судинної системи.

Оскільки поняття «нейроциркуляторна астенія» повністю увійшло до нової назви, клінічна картина соматоформної вегетативної дисфункції дозволяє погодитися з виділеними раніше формами прояву астенії: кардіальною, гіпертонічною та гіпотонічною.

Принципова різниця в патогенезі синдрому вегето-судинної дистонії та соматоформної вегетативної дисфункції полягає в тому, що при синдромі вегето-судинної дистонії взаємодія внутрішніх і зовнішніх факторів призводить до порушення на будь-якому рівні складної нейрогуморальної та метаболічної регуляції, насамперед серцево-судинної системи.

Провідною ланкою в патогенезі цього стану може бути ураження гіпоталамічних структур мозку, які відіграють координуючу та інтегруючу роль в організмі; при соматоформній дисфункції провідна роль у порушенні вегетативного гомеостазу належить спадково-конституційним факторам, які проявляються як:

- функціональна недостатність регулюючих структур нервової системи;
- особливості перебігу метаболічних процесів;
- заміна чутливості периферійного рецепторного апарату.

Нами було клінічно обстежено 360 жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я (артифіційний аборт, безпліддя та лейоміома матки). Залежно від змін вегетативного гомеостазу усі обстежені жінки були розподілені на 4 групи: I група — жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді синдрому вегетативної дисфункції — СВД (90 жінок); II група — жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (СДВНС), які за клінічними проявами мали гіпертонічний тип порушень (90 жінок); III група — жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпотонічний тип порушень (90 жінок); IV група — жінки з СДВНС за кардіальним типом порушень (90 жінок).

Крім цього, кожна з перелічених груп була розділена на 3 підгрупи залежно від змін репродуктивного здоров'я: 1 — жінки фертильного віку, що перенесли артифіційний аборт (30 жінок); 2 — жінки фертильного віку з безпліддям (30 жінок); 3 — жінки фертильного віку, що мали лейоміому матки (30 жінок). Контрольну групу склали 30 жінок без порушень вегетативного гомеостазу.

В організмі жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу відбуваються ендокринні розлади, зокрема в системі «гіпоталамус — гіпофіз — шитоподібна залоза — надниркові залози» і в яєчниках. У більшості випадків відзначаються ановуляторні цикли, слабкість лютеїнової фази, іноді зберігається двофазний менструальний цикл.

Вивчення катамнезу подальшого стану репродуктивного здоров'я показало, що в разі ефективно проведених лікувальних заходів у жінок, що перенесли артифіційний аборт, страждали на безпліддя та лейоміому матки, мали порушення вегетативного гомеостазу, відновлювалася репродуктивна функція і у 82% випадків наставала бажана вагітність. Але такі жінки потребують пильної уваги та подальших лікувальних заходів з приводу порушень вегетативного гомеостазу.

Найбільш частими ускладненнями під час вагітності у жінок, що мали зміни репродуктивного здоров'я в анамнезі у вигляді абортів, безпліддя та лейоміоми матки і страждали на порушення вегетативного гомеостазу, були загроза переривання вагітності (частіше в I і II триместрі — 56%) та передчасні пологи (21%).

Не слід також забувати про те, що на репродуктивний потенціал жінки впливає стан її біотопу, тому дуже важливим є вивчення мікробіоценозу статевих органів, що включає визначення видового та кількісного складу мікрофлори.

Відомо, що в усьому світі щорічно до 10% дорослого населення репродуктивного віку захворює на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Серед них реєструється більше 200 млн випадків гонореї, 250 млн випадків хламідіозу. Сумарна кількість хворих на ІПСШ становить понад 500 млн осіб на рік.

В Україні щороку реєструється від 200 до 230 тис. нових захворювань на ІПСШ. На жаль, ці показники виводять нашу державу на одне з перших місць у Європі за поширеністю цієї медико-соціальної проблеми.

Відповідно до протоколів МОЗ України лікування пацієнтів із такими інфекційними захворюваннями, як хламідіоз, у разі

неускладненого перебігу в нижньому відділі сечостатевого тракту необхідно проводити за допомогою препаратів фторхінолонового ряду (ципрофлоксацин) в амбулаторних умовах протягом 10 діб.

У випадку змішаної інфекції, викликаній мікроорганізмами та найпростішими, чутливими до ципрофлоксацину чи орнідазолу, найбільш доцільним рішенням буде призначення комбінованих антибактеріальних препаратів ципрофлоксацину з орнідазолом у дозі по 500 мг для кожного (Орципол).

Ця комбінація характеризується високою терапевтичною ефективністю при лікуванні запальних захворювань жіночих статевих органів, ІПСШ, а також ускладнених або рецидивуючих інфекцій сечових шляхів (цистит, пієлонефрит).

Основні переваги препарату Орципол ґрунтуються на його:

- антимікробній активності: високому ступені проникнення в мікробну клітину, хорошій бактеріцидній активності, збереженні антимікробної активності при мінімальній переважній концентрації, постантибіотичному ефекті, здатності накопичуватися в клітинах фагоцитарної системи, що дуже важливо для ліквідації збудників із внутрішньоклітинною локалізацією,

повільному розвитку антибіотикорезистентності;

- фармакокінетичних характеристиках: високій біодоступності, хорошій здатності проникати в органи і тканини, а також у біоплівки, створенні високих концентрацій в осередках інфекції, низькому зв'язуванню з білками плазми, повільному виведенню з організму, що дозволяє використовувати препарат два і навіть один раз на добу, виведенні як нирковим, так і позанирковим шляхами, відсутності ефекту накопичення;

- високій клінічній ефективності: добрій переносимості і низькій частоті розвитку побічних ефектів.

Таким чином, зміни біоценозу піхви жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу впливають на збільшення ризику запальних захворювань і безпліддя. Для лікування запальних захворювань органів малого таза та ІПСШ доцільно використовувати комбінований препарат Орципол (ципрофлоксацин 500 мг + орнідазол 500 мг), який має європейську якість і високу ефективність, підтверджену даними багатьох клінічних досліджень.

Підготував **Антон Вовчек**



Орципол

Ципрофлоксацин 500 мг + Орнідазол 500 мг

КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ЕМПІРИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
ЗМІШАНИХ АЕРОБНИХ
ТА АНАЕРОБНИХ
ІНФЕКЦІЙ



- Бактерицидний тип дії
- Висока активність відносно внутріклітинних мікроорганізмів
- Виразений постантибіотичний ефект
- Виготовлений у Франції*

*ОРЦИПОЛ. Показання. Лікування змішаних інфекцій, що спричинені збудниками (мікроорганізмами і найпростішими), чутливими до компонентів препарату: захворювання сечостатевої системи: гострий і хронічний пієлонефрит, простатит, цистит, епідіміїт, ускладнені або рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів; захворювання, що передаються статевим шляхом. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату; підвищена чутливість до похідних фторхінолонів та похідних нітроїмідазолу; епілепсія, розсіяний склероз; ураження центральної нервової системи зі зниженим судинним порогом (після черепно-мозкових травм, інсульту, запальних процесів мозку та мозкових оболонок); вагітність; період годування груддю; препарат не призначають пацієнтам з подовженням інтервалу QT, з некомпенсованою гіпокаліємією, пацієнтам, які приймають протаритмічні засоби класу ІА (зинідин, прокаріамід) або класу ІІІ (аміодарон, соталол); патологічні ураження крові або інші гематологічні аномалії; одночасне застосування з тизанидином; тендиніти в анамнезі; у пацієнтів з розривами сухожиль після застосування фторхінолонів в анамнезі; дитячий вік до 3-х років. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «ЛАБОРАТОРІЯ БЕЙЛІ-КРЕАТ», Франція. Заявник. «УОРЛД МЕДІЦИН», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №669 від 04.07.2016 р. РП №УА/11221/01/01.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@worldmedicine.ua



Bionorica®

Клімактеричні розлади?

Клімадинон® Уно



усуває припливи і пітливість¹



поліпшує психоемоційний стан²



не містить гормонів³

Розкриваючи силу рослин

Клімадинон® Уно. Показання для застосування. Вегетативно-судинні та психічні розлади в періоди пременопаузи, менопаузи і постменопаузи, такі як припливи, підвищена пітливість, порушення сну, нервозність, депресивний емоційний стан (клімактеричний синдром). **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на добу (бажано ввечері) з достатньою кількістю рідини. Курс лікування може складати від 3 до 6 місяців. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Естрогензалежні пухлини. Захворювання печінки наявні або в анамнезі. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** У зв'язку з недостатністю досліджень не слід застосовувати Клімадинон® Уно у періоди вагітності або годування груддю. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, які містять циміцифугу, рідко спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (диспепсичні прояви, діарея, нудота, блювання), алергічні реакції шкіри (шкірні висипи, свербіж, кропив'янка), набряк обличчя та периферичні набряки, збільшення маси тіла, дуже рідко виникали порушення функції печінки (гепатит, жовтяниця), у поодиноких випадках повідомлялося про відчуття напруження у грудях і менструальноподібні кровотечі.

1. Raus et al. Перші докази ендометріальною безпеки спеціального екстракту (Cimicifuga racemosa) CR BNO 1055, Menopause 2006, 13; 1-14.

2. Prof. Dr. W. Wuttke et al. 2002.

3. Інструкція для медичного застосування препарату Клімадинон®.

Клімадинон® краплі оральні. Р.С. № UA/5021/02/01 від 15.09.16. **Клімадинон® таблетки, вкриті оболонкою.** Р.С. № UA/5021/01/01 від 03.10.16.

Клімадинон® Уно таблетки, вкриті оболонкою. Р.С. № UA/2541/01/01 від 03.03.15.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095; тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Гормональная терапия климактерия: существует ли альтернатива?

23-24 февраля 2017 г. в Киеве при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, Ассоциации эндокринологов Украины, Департамента здравоохранения Киевской городской государственной администрации, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», кафедры эндокринологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика и компании LAV consult состоялась научно-практическая конференция в рамках научно-образовательного проекта «Школа эндокринолога». Основная цель данного мероприятия – обмен опытом между высококвалифицированными специалистами в сфере здравоохранения. Это современная платформа для углубленного изучения, профессионального общения и повышения квалификации врачей из всей Украины. Следует отметить, что «Школа эндокринолога» приобретает ежегодный формат: это мероприятие стало уже 4-м по счету и, судя по увеличивающемуся количеству участников и поднятых вопросов, не теряет своей актуальности. Тематика представленных докладов отличалась разнообразием, но на этот раз основное внимание было уделено методам профилактики и лечения гормональных нарушений, связанных не только с патологией, наиболее часто встречающейся в практике врача-эндокринолога (метаболические нарушения, патология гипофиза и надпочечников, сахарный диабет и др.), но и с хорошо известным в гинекологической практике физиологическим состоянием – менопаузой.



наук Ольга Алексеевна Ефименко.

Предлагаем вниманию наших читателей обзор доклада, посвященного эндокринологическим аспектам женского здоровья, в частности контролю климактерического синдрома (КС), который представила старший научный сотрудник отделения эндокринологии и гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Ольга Алексеевна Ефименко.

Климактерий – это физиологический переходный период в жизни женщины, на протяжении которого на фоне возрастных изменений в ее репродуктивной системе доминируют инволютивные процессы, а также происходит снижение генеративной и менструальной функции вследствие генетически запрограммированного угасания и выключения функции яичников. Тем не менее проявление климактерических нарушений в этом физиологическом периоде отмечается у 50-85% женщин.

Как показывают результаты анкетирования 170 акушеров-гинекологов, проведенного на базе отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» в 2016 г., КС как патологическое состояние в менопаузе определили 165 (97,05%) опрошиваемых. При этом, даже несмотря на то что 153 (90%) участника указали заместительную гормональную терапию в качестве золотого стандарта, 145 (85,29%) из них отказались бы от приема гормональных препаратов.

По данным ВОЗ (2012), в большинстве стран длительность жизни женщины после 50 лет увеличивается, т.е. почти треть жизни каждой женщины приходится на период менопаузы. По прогнозам, до 2030 г. около 1,2 млрд женского населения планеты будет пребывать в периоде менопаузы, а в популяции украинских женщин – фактически половина (13,2 млн).

К наиболее распространенным проявлениям КС относятся нарушения менструального цикла, трофические нарушения кожи и слизистых оболочек, деменция, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, депрессия и раздражительность, однако наиболее частыми из них являются приливы.

Приливы – это проявления абстиненции эстрогенчувствительных нейронных систем и нарушения их адаптации к условиям дефицита эстрогенов. В Европе распространенность проявлений КС данной категории составляет около 75%, в США – 70%, а в Японии и странах Юго-Восточной Азии – 5-18%, что, вероятно, связано с особенностями рациона коренного населения (S. Sabia et al., 2009).

Высокая частота проявлений КС, в частности приливов, которые крайне негативно сказываются на самочувствии современных женщин, определяет необходимость реализации программ по восстановлению качества их жизни в климактерическом периоде. Использование данного подхода прежде всего должно быть направлено на достижение:

1) **краткосрочных целей** – уменьшение или устранение приливов, потливости, раздражительности и остальных проявлений КС, улучшение состояния кожи, волос, ногтей, снижение выраженности урогенитальных расстройств;

2) **долгосрочных целей** – нормализация артериального давления, профилактика ишемической болезни сердца и инсульта, снижение риска и скорости развития остеопороза, сохранение интеллекта и памяти.

Рекомендации по достижению обозначенных выше целей приведены в Национальном консенсусе по ведению пациенток в климактерии, разработанном мультидисциплинарной командой высококвалифицированных специалистов со всей Украины под руководством вице-президента Международного общества по менопаузе, вице-президента Национального Южно-Африканского фонда по остеопорозу, доктора медицинских наук, профессора Тоби Де Вильерса и член-корреспондента НАМН Украины, заведующей отделением эндокринной гинекологии, заместителя директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Татьяны Феофановны Татарчук.

В Национальном консенсусе подробно рассмотрены современные методы диагностики и лечения климактерических расстройств, представлены алгоритмы профилактических мероприятий, направленных на предотвращение и снижение риска развития остеопороза и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, а также на улучшение качества жизни женщин в период менопаузы.

Наиболее частые проявления климактерических расстройств можно разделить на 4 группы: вазомоторные и психопатические, трофические, кардиоваскулярные и метаболические, постменопаузальный остеопороз.

Контроль климактерических нарушений на ранних этапах следует начинать с оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии (в том числе по шкале SCORE), сахарного диабета, урогенитальных нарушений, а также с проведения скрининга онкологических заболеваний репродуктивных органов, грудных желез с учетом наличия ранней ишемической болезни сердца в семейном анамнезе. По этой причине полноценная диагностика, помимо гинекологического обследования, анализа анамнеза и семейного анамнеза, также должна включать генитальное ультразвуковое исследование (УЗД, эндовагинально), маммографию (начальную и в динамике, УЗД-контроль) и определение уровня фолликулостимулирующего гормона, который в пременопаузе составляет >20-30 МО/л.

В лечении КС следует применять комплексный подход, основанный на проведении симптоматической, негормональной и гормональной терапии; назначении антипсихотических препаратов и антидепрессантов; модификации образа жизни пациента; использовании пластической хирургии. Среди всех вышеперечисленных пунктов особое внимание следует обратить на менопаузальную гормональную терапию (МГТ).

МГТ – золотой стандарт в профилактике и лечении климактерических нарушений. Основной целью данного метода является частичная компенсация сниженной функции яичников при дефиците половых гормонов за счет применения оптимальных доз гормональных препаратов. Кроме того, при назначении МГТ применяется индивидуализированный подход: дифференцированный подбор терапии с учетом состояния здоровья женщины и наличия у нее сопутствующих заболеваний. Для того чтобы обеспечить максимальную эффективность и безопасность такого подхода, используют 3 режима МГТ.

I. Монотерапия эстрогенами или прогестгенами.

II. Комбинированная терапия (эстрогены с прогестгенами) в циклическом режиме при интактной матке.

III. Монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестгенами) в непрерывном режиме в период постменопаузы.

Тем не менее проведение МГТ имеет несколько серьезных недостатков. Во-первых, существуют абсолютные противопоказания:

- поздняя стадия какого-либо злокачественного новообразования в матке;
- аномальное вагинальное кровотечение;
- острое заболевание печени;
- острая фаза тромбоэмболического заболевания;
- подтвержденная или предполагаемая беременность;
- подтвержденный или предполагаемый рак грудной железы.

Во-вторых, на принятие решения о назначении МГТ, как правило, влияют определенные факторы:

- субъективные – страх пациентки относительно развития рака грудной железы и матки или ее уверенность в необходимости «терпеть», поскольку это «природное состояние»;
- объективные – развитие масталгии и мастодинии на фоне МГТ, нарушения в системе гемостаза (риск сердечно-сосудистых катастроф).

В итоге выходит, что МГТ – золотой стандарт с большим «НО...». В связи с этим возрастает актуальность применения альтернативных методов лечения и профилактики климактерических нарушений. В данном случае речь идет о негормональной терапии, которая основывается на назначении негормональных препаратов: обладающих гормоноподобным действием; растительных (экстракты *Clicine max*, *Trifolium pretense*, корня *Dioscorea villosa*); негормонального действия (синтетические – тамоксифен и ралоксифен, растительные – *Cimicifuga racemosa* и специальный экстракт *Cimicifuga racemosa* BNO 1055).

Изучению эффективности применения препаратов негормонального действия, в частности экстракта *Cimicifuga racemosa* BNO 1055, посвящено множество зарубежных исследований. Так, к примеру, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании W. Wuttke и соавт. (2003) на фоне лечения экстрактом BNO 1055 (Климадинон®) в течение 8 и 12 недель было отмечено существенное улучшение состояния женщин в менопаузе относительно симптомов климактерии: приливов жара и потливости, кардиальных симптомов, нарушения мочеиспускания, сухости влагалища, суставной и мышечной боли.

В другом исследовании K. Raus и соавт. (2006) было отмечено, что негормональная терапия экстрактом *Cimicifuga racemosa* BNO 1055 (Климадинон®, Климадинон® Уно) не только позволяет снизить частоту и интенсивность приливов на 80%, но приводит к утолщению эндометрия или увеличению плотности грудных желез.

Преимущества экстракта *Cimicifuga racemosa* BNO 1055 в сравнении с *Clicine max* и *Trifolium pretense* также были отмечены в метаанализе данных литературы W. Wuttke и D. Seidlova-Wuttke (2011). Так, экстракт *Cimicifuga racemosa* BNO 1055 оказался единственным препаратом растительного происхождения из трех изучаемых, который обладал выраженным терапевтическим эффектом в отношении климактерической симптоматики, не проявляя при этом эстрогенных свойств.

В Национальном консенсусе экстракт *Cimicifuga racemosa* BNO 1055 (Климадинон®) рекомендован в качестве средства первой линии для проведения негормональной терапии, поскольку не имеет эстрогенных свойств и оказывает существенное положительное влияние на снижение выраженности вазомоторных симптомов: умеренное – на внутрикостное ремоделирование и незначительное – на вагинальный эпителий. Кроме того, в данном документе упомянуто, что экстракт BNO 1055 (Климадинон®) не влияет или действует как антиэстроген на эндометрий, грудные железы и факторы свертывания крови.

Таким образом, изложенный в Национальном консенсусе целесообразный подход к контролю климактерии является одной из приоритетных задач современной медицины и дает возможность улучшить оказание медицинской помощи и качество жизни современной женщины. В то же время доказанная эффективность и безопасность применения экстракта *Cimicifuga racemosa* BNO 1055 (Климадинон®, Климадинон® Уно) позволяют рекомендовать его в качестве надежного средства негормональной терапии женщинам с легким течением климактерического синдрома, а также тем, которым противопоказана МГТ.

Подготовил **Антон Вовчек**



Корекція дисбіотичних ускладнень при порушенні дозрівання шийки матки перед пологами

Ступінь зрілості шийки матки (ШМ) є важливим показником готовності організму вагітної до пологів. Саме період її розкриття (І період пологів) великою мірою зумовлює результат родового процесу для матері та новонародженого, тривалість пологів та частоту оперативного розродження. «Незріла» ШМ не здатна до адекватного розкриття у відповідь на скорочення матки. Спроба проведення родозбудження у цьому випадку призводить до затяжних травматичних пологів, дистресу плода, оперативного втручання, інфекційних ускладнень (хоріоамніоніту, ендометриту), пошкодження м'яких тканин родового каналу і травм новонародженого [8].

Для визначення ступеня зрілості ШМ та готовності організму жінки до пологів використовують такі методи, як оцінка за шкалою Бішопа (бальна система), що включає певні параметри (довжина ШМ, розкриття зовнішнього вічка, консистенція, розташування ШМ відносно вісі тазу, місце розташування передлеглої частини плода); окситоциновий та маммарний тести; тест на визначення величини опору ШМ до перемінного електричного струму; кольпоцитологічний тест; експрес-тест на визначення готовності шийки матки до пологів Actim Partus, що визначає маркер фосфорильованих ізоформ протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (фПЗІФР-1) [7, 9].

Оцінка «зрілості» ШМ (шкала Бішопа)	
0-5 балів	«незріла» ШМ
6-8 балів	неповне «дозрівання» ШМ
9-15 балів	повністю «зріла» ШМ

Дозрівання ШМ перед пологами – це мультифакторний процес, який включає значну кількість елементів, складних процесів на системному, тканинному, клітинному, генному та молекулярному рівнях, а також денервацію ШМ, зміни в її кровопостачанні – формування кавернознопоподібної трансформації судинного сплетіння, локальне збільшення судинної проникності та діapedезу формених елементів, збільшення у стромі числа лейкоцитів та макрофагів і посилення їх функціональної активності, зміни у сполучнотканинній структурі екстрацелюлярного матриксу з підвищенням рівня гіалуронової кислоти, збільшення гідрофільності тканин зі схильністю колагену до дисперсії та підвищеної розтяжності тканин ШМ, тиск голівки плода та передніх навколоплодових вод на ШМ, зміни в епітелії ШМ, що попереджають ушкодження та висхідний шлях інфікування.

Роль сполучної тканини у процесі дозрівання ШМ перед пологами розглядається сьогодні як одна з визначальних його складових. Наприкінці вагітності такі важливі речовини, як хондроїтинсульфат та гіалуронова кислота (кислі мукополісахариди), полімеризуються в результаті дії гіалуронідази, що сприяє розщепленню колагенових волокон і збільшенню гідрофільності ШМ.

Склад основної речовини ШМ змінюється та колагенові волокна частково розсмоктуються спочатку у піхвовій частині ШМ, потім поступово цей процес поширюється від зовнішнього вічка до внутрішнього, в результаті чого ділянка внутрішнього вічка пом'якшується та розкривається [15].

Ще одним значущим чинником своєчасного дозрівання ШМ перед пологами є

достатній рівень естрогенів, які в цей період мають превалювати в організмі вагітної. Роль естрогенів у процесі дозрівання ШМ перед пологами є різноспрямованою та комплексною. Так, естрогени впливають на обмінні процеси та регулюють ріст матки; викликаючи гіперплазію та гіпертрофію ендометрія, беруть безпосередню участь у розвитку родового акту, сенсibiliзуючи матку до дії окситоцину; впливають на сполучну тканину, внаслідок чого ШМ пом'якшується (саме цим пояснюється позитивний ефект від призначення естрогенів місцевої дії напередодні пологів); чинять сприятливий вплив на вагінальну «екосистему» (при достатньому місцевому рівні), що гарантує проліферацію та дозрівання вагінального епітелію, а також відповідне накопичення глікогену – поживного субстрату для лактобактерій. Водночас естрогени знижують здатність епітеліоцитів піхви пригнічувати ріст *Candida albicans*, що сприяє швидкому утворенню біоплівки (БП) грибовою мікрофлорою [1, 2, 11, 17].

Відповідно, при порушенні балансу естрогенів/прогестерону наприкінці вагітності у бік переважання прогестерону порушуються механізми дозрівання ШМ, що веде до переносування вагітності.

Останніми роками серед інших виокремилася проблема ролі інфекційного чинника в порушенні своєчасного дозрівання ШМ перед пологами. Наукові дослідження доводять, що чим меншим є ступінь зрілості ШМ у терміні вагітності ≥ 40 тижнів, тим частіше виявляються бактеріальний вагіноз (БВ) та вагініти/цервіцити, причому їх вираженість є тим більш значущою, чим більшим є термін переносування вагітності. Водночас підвищення рН піхвового середовища при БВ викликає зниження активності колагенази, еластази та інших ферментів нейтрофільних лейкоцитів, що беруть участь у побудові ШМ перед пологами. При «незрілій» ШМ у 67% випадків виявлено цитологічну картину БВ, при «зрілій» – у 26%. Дисбіотичні порушення у вагінальному біотопі призводять до змін місцевого імунітету, знижують функціональний резерв клітин, змінюючи їх метаболічну активність (зміни синтезу білка клітинами ендцервіксу) та погіршуючи біомеханічні властивості ШМ [1, 11, 14, 15].

Грунтуючись на сучасній точці зору щодо збудників БВ, зазначимо, що при БВ середнє число видів мікроорганізмів, які домінують у піхві, наближається до 13, при нормоценозі – 3. Піхвовий секрет хворої жінки містить у 1 мл рідини в середньому 10^9 - 10^{11} полімікробної мікрофлори – *Gardnerella vaginalis*, бактерії родів *Prevotella*, *Porphyromans*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Fusobacterium*, *Clostridiales* тощо.

Основним збудником БВ вважається *G. vaginalis* (складає 90% біоплівки, 10% – *Atopobium vaginae*). У 2010-2013 рр. Д. Собел зробив висновок про те, що *G. vaginalis* є ініціатором БВ, який ґрунтувався на вивченні факторів вірулентності у всіх бактерій, асоційованих із БВ: міцність адгезії на бактеріальних клітинах; здатність утворювати БП; цитотоксичність (за рахунок продукції сіалідази).

Саме при БВ найбільше проявляється вірулентність *G. vaginalis* порівняно з її коменсальним філотипом. Адгезія гарднерел до епітелію піхви є дуже високою, сягає максимуму при рН 5,4, оскільки чим більш лужним є середовище, тим комфортнішими є умови для розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів [11, 18].

Ще один значущий фактор ризику розвитку акушерських ускладнень – вагінальний кандидоз (ВК), який серед патологічних змін вагінального біотопу за частотою посідає 2 місце після БВ. Основним дріжджовим патогеном є *C. albicans*, однак останніми роками зростає роль *C. glabrata*, *C. tropicalis* та *C. crusei*.

C. albicans відома як безпечний коменсал вагіни, однак встановлено, що збільшення колонізації *C. albicans* на 20% підвищує частоту клінічної маніфестації ВК на 6,3%. *C. albicans* має більшу здатність до адгезії на клітинах епітелію піхви порівняно з іншими видами грибів та здатна формувати БП. Зрілі БП є більш стійкими до дії антифунгальних засобів та факторів імунного захисту порівняно із дріжджовим планктоном, а складна архітектура, здатність до елімінації лікарських препаратів та метаболічна пластичність дозволяє БП тривалий час персистувати на слизових оболонках. Їм притаманна також значна вірулентність, що сприяє дисемінації інфекції. Основним регулятором дисемінації *C. albicans* є білок теплового шоку Hsp 90, який також необхідний для підтримання резистентності БП до антимікотиків [4, 11].

ВК можуть також спричинити: підвищений рівень естрогенів у невласивий для цього період життя жінки (під час вагітності, прийому оральних контрацептивів, лютеїнової фази циклу), безсистемне та необґрунтоване застосування антибіотиків, імуносупресія, цукровий діабет тощо.

В акушерській практиці ВК виявляється у 20-30% жінок та асоціюється з такими ускладненнями вагітності, як: загроза переривання вагітності, самовільний викидень, передчасні пологи, дистрес плода, затримка внутрішньоутробного розвитку, внутрішньоутробне інфікування плода, гнійно-септичні ускладнення.

Сучасні методи діагностики БВ/ВК включають: мікроскопічні (виявлення збудників у піхвовому мазку, в осаді сечі за методом професора Свідзинського, Німеччина);



І.А. Жабченко

молекулярні (полімеразна ланцюгова реакція); рН-метрія вагінального вмісту (індикаторні тест-смужки) [2, 7, 9].

Виявлені дисбіотичні/інфекційні зміни у вагінальному біотопі потребують корекції за сучасними принципами – лікування має проводитися в 2 етапи; бути патогенетично обґрунтованим, із застосуванням дозволених при вагітності препаратів; для відновлення нормального біоценозу піхви слід призначати специфічні селективні пробіотики.

При лікуванні БВ штами лактобацил у складі пробіотиків повинні відповідати сучасним вимогам, а саме: мати виражену адгезивну активність, здатність зменшувати або запобігати «прилипанню» патогенів; здатність виживати та розмножуватися у вагінальному середовищі, синтезувати органічні кислоти, перекис водню, бактеріоцини, проявляти стійкість до вагінальних бактерицидних засобів, у тому числі сперміцидів; не чинити токсичної дії на вагінальний біотоп, натомість мати властивість коагредувати з ендogenous бактеріями, утворюючи колонії (Г. Рейд, Е. Брюс, 1980).

Таким вимогам повною мірою відповідають пробіотичні штами *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14*.

У 2001 р. опубліковано дані щодо високої ефективності цієї комбінації штамів лактобацил як перорального пробіотика, що має взаємно доповнюючі властивості відносно вагінального біотопу:

- *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* – виражений антагонізм відносно грамнегативної кокової флори; стійкий відносно сперміцидів;
- *Lactobacillus reuteri RC-14* – виражений антагонізм відносно грампозитивної кокової флори; продукує перекис водню.

Ефективність пробіотичних штамів *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14* підтверджують результати численних досліджень (Г. Рейд, Е. Брюс, 1973-1980-2015; G. Marelli et al., 2004; A. Cianci et al., 2008; G. Vujic, 2013).

У тому випадку, коли йдеться про ефективність *Lactobacillus rhamnosus* та *Lactobacillus reuteri*, слід керуватися практичними рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO, 2008), у яких йдеться про те, що:

- конкретний ефект може бути описаний тільки штаму (штамам), але не видам і не цілій групі бактеріальних мікроорганізмів або іншим пробіотикам;
- на кожний специфічний штам має бути документація, що підтверджує його позитивні ефекти для здоров'я;
- результати досліджень та оглядові статті стосовно специфічних штамів не можуть бути використані як доказ ефективності інших недосліджених штамів;

• результати дослідження, що показали ефективність певного штаму в певній дозі, не можуть слугувати доказом його ефективності в іншій дозі;

• деякі ефекти не можуть бути відтворені при використанні іншого носія/наповнювача, наприклад, за рахунок зменшення життєздатності штаму (розділ «Пробіотики та пребіотики», стаття 1.4 «Клас, види та штами»).

Таким чином, доказову базу, що стосується конкретних штамів *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14*, не можна автоматично переносити на інші, не досліджені повною мірою штами зазначених мікроорганізмів та використовувати як рекомендації щодо їх застосування у лікуванні.

Що стосується добре вивчених штамів *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14*, то вони входять до складу препарату Вагісан («Ядран-Галенська лабораторія д.д.», Хорватія) та рекомендовані до застосування на II етапі лікування БВ/БК. У вагінальній формі препарату містяться пробіотичні штами *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14™* по 50 мг у сумарній кількості не менше 2×10^9 живих бактерій, фруктоолігосахариди (ФОС) – 210,53 мг та молочна кислота – 4,5 мг. Пероральна форма препарату Вагісан містить ті самі штами лактобактерій, але у сумарній кількості не менше 10^9 живих бактерій у вигляді желатинової капсули, що розсмоктується в кишечнику.

Зазначений склад вагінальної форми препарату сприяє швидкому збільшенню кількості лактобактерій у піхві, що нормалізує вагінальну мікрофлору. Пробіотичні

штами *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14™* відновлюють природне кисле середовище у піхві (рН 3,8-4,5), здатні продукувати бактеріоцини, перекис водню, їм притаманна антиграмнегативна та антигрампозитивна активність, вони здатні пригнічувати ріст і адгезію патогенних мікроорганізмів, грибів, руйнувати їх БП. Активну життєдіяльність лактобактерій підтримують ФОС, які являють собою поживний субстрат для них, а молочна кислота знижує рівень рН піхви, що пригнічує ріст та адгезію патогенних бактерій та сприяє відновленню нормоценозу вагінального біотопу. Показано застосування цього препарату для запуску процесів нормалізації вагінальної мікрофлори протягом 7-10 днів із наступним переходом на пероральну форму з метою тривалого підтримання нормоценозу.

Багаторічний досвід застосування цієї комбінації штамів лактобактерій у складі препарату Вагісан при різних видах акушерської патології у пацієнток відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» дозволяє рекомендувати його також при порушенні дозрівання ШМ перед пологами на тлі дисбіотичних змін вагінального біотопу як основну складову II етапу санації пологових шляхів [3-8]. Отримані нами дані щодо ефективності препарату Вагісан підтверджують й інші фахівці, зокрема доведено доцільність його застосування у комбінації з флуконазолом при вульвовагінальних кандидозах [18, 19].

Підсумовуючи викладене, зауважимо, що зсув рН піхви у лужний бік затримує підготовку ШМ до пологів за рахунок

порушення імунних процесів та дозрівання колагену на тлі дисбіотичних змін.

БВ та БК можна розглядати як важливі чинники ризику переносування вагітності, що потребує розроблення алгоритму дій із санації піхви та підготовки ШМ до початку адекватної пологової діяльності.

Застосування селективного пробіотика з доведеною ефективністю на основі штамів *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* та *Lactobacillus reuteri RC-14* (Вагісан) сприяє швидшому відновленню біоценозу пологових шляхів та дозріванню ШМ.

Література

1. Богдельников И.В. Дисбактериоз – желаемое и действительное // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 6. – С. 2-3.
2. Диагностика, лікування та профілактика патології слизових оболонок у жінок: нові відповіді на одвічні запитання (Матеріали II Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Патологія слизових оболонок у жінок. Нове в діагностиці, лікуванні, профілактиці», 23 жовтня 2014 р., м. Київ) // Український медичний часопис. – 2014. – № 6 (104) – X/XII. – С. 28-29.
3. Дисбиоз половых путей у беременных: причины, механизмы развития и современные методы коррекции (обзор литературы) / Жабченко И.А. и соавт. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 124-128.
4. Жабченко И.А., Черненко Т.С., Шевель Т.Г. Дисбиотичні зміни біотопів статевих шляхів та кишечника у вагітних з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз // Перинатологія і педіатрія. – 2009. – № 3 (39). – С. 35-38.
5. Жабченко И.А. Профилактика и реабилитация у пациенток с измененным профилем бактериальной микрофлоры кишечника в перинатальном периоде // Новости медицины и фармации в Украине. Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2012. – № 435. – С. 5-7.
6. Жабченко И.А., Похитун М.В., Невишна Ю.В. Спосіб відновлення складу біотопів кишечника та статевих шляхів у вагітних з дисбіотичними станами / Інформаційний лист. – № 10. – Вип. 8. – Київ, 2012. – 3 с.
7. Жабченко И.А., Ліщенко І.С., Коваленко Т.М. Оцінка визначення готовності шийки матки до пологів при
8. Жабченко И.А., Яремко А.Е., Коваленко Т.Н. Современный взгляд на перенашивание и пролонгирование беременности // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія (тематичний номер). – 2014. – № 2. – С. 16-17.
9. Застосування швидких тестів в акушерсько-гінекологічній практиці (методичні рекомендації) / проф. В.В. Камінський, проф. С.І. Жук, проф. О.П. Гнатко. – Київ, 2009. – 34 с.
10. Использование показателей цитокинов при дисбиотических состояниях во время беременности / Макаров И.О., Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. и др. // Тезисы Международного междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (14-17 ноября 2012 г., г. Москва). – С. 53-55.
11. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед? / проф. В.Е. Радзинский, проф. М.Б. Хамошина, Л.А. Кайгородова и др. // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 4 (18). – С. 92-100.
12. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 906 про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції». – К., 2006. – 12 с.
13. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. – К., 2011. – 196 с.
14. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины». Информационный бюллетень / под. ред. проф. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 24 с.
15. Посисеева Л.В., Кулида Л.В., Сытова Л.А. Сравнительный цитологический анализ мазков из половых путей женщин при подготовке шейки матки к родам // Тезисы Международного междисциплинарного форума «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (14-17 ноября 2012 года, г. Москва). – С. 72-74.
16. Савичева О.М., Балан В.Е., Роговская С.И. Вагинальная микробиота: лента новостей. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 4 (79). – С. 47-52.
17. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.
18. Reid G., Bruce A.W., Taylor M. Instillation of *Lactobacillus* and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections // Microecol. Ther. 23 (1995) 32-45.
19. Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection // Am. J. Clin. Nutrition 73 (Suppl.) (2001) 437S-443S.

37

Вагісан®

ІНТИМНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

щоденна інтимна гігієна

підтримання

спеціальна інтимна гігієна при сухості

швидке відновлення мікрофлори піхви

відновлення унікальні штами, виділені з уrogenітального тракту здорових жінок

грунтовне відновлення та підтримка вагінальної мікрофлори

«Ядран – Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Московська, буд. 43/11. Тел. (044) 377-54-16. Вагісан® капсули вагінальні Свідоцтво про державну реєстрацію № 12898 від 16.08.2013 р. Виріб медичного призначення. Вагісан® дієтична добавка Висновок державної сан.-епід. експертизи № 05.03.02-03/86802 від 25.09.2013 р. Вагісан® засіб для інтимної гігієни Висновок державної сан.-епід. експертизи № 05.03.02-03/79757 від 03.09.2013 р. Вагісан® зволожуючий гель для інтимної гігієни Висновок державної сан.-епід. експертизи № 05.03.02-03/108530 від 06.11.2012 р. Не є лікарськими засобами. Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

www.vagisan.com.ua

Порівняльна характеристика ефективності дигрогестерону і прогестерону в підтримці лютеїнової фази: систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Жовте тіло відіграє провідну роль у підтриманні ранньої вагітності до лютеїно-плацентарного зсуву між 7-м і 8-м тижнями вагітності. У жінок, які отримують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), часто застосовують контрольовану стимуляцію яєчників для розвитку багатьох фолікулів. Відповідно, після аспірації яйцеклітини формуються кілька жовтих тіл. Надфізіологічні рівні естрадіолу, зумовлені стимуляцією яєчників, за механізмом негативного зворотного зв'язку діють на гіпофіз, що сприяє передчасному лізису жовтих тіл і зниженню рівня прогестерону в лютеїновій фазі.

Доведено, що підтримка лютеїнової фази (ПЛФ) прогестероном, хоріонічним гонадотропіном людини (ХГЛ) або агоністом гонадотропін-рилізінг-гормона (ГнРГ) покращує репродуктивні результати у жінок, які отримують ДРТ. Оскільки застосування ХГЛ асоціюється з підвищеним ризиком синдрому гіперстимуляції яєчників, а агоністи ГнРГ досліджували тільки у поєднанні з прогестероном, найкращим варіантом для ПЛФ сьогодні вважають прогестерон.

Прогестерон можна призначати перорально, внутрішньом'язово, вагінально або ректально з подібною ефективністю. Проте після перорального прийому прогестерон зазнає значного ефекту першого проходження, що зумовлює низьку біодоступність (<10%), через це пероральну форму прогестерону використовують приблизно 1% репродуктивних клінік. Прогестерон для внутрішньом'язового і вагінального застосування часто асоціюється з побічними ефектами. Основними проблемами, пов'язаними із внутрішньом'язовим введенням прогестерону, є біль, викликаний шоденними ін'єкціями, запальна відповідь і локальні абсцеси. У разі призначення вагінальної форми прогестерону побічні ефекти спостерігаються рідше, проте цей шлях введення супроводжується подразненням піхви, виділеннями і кровотечею. Крім того, після призначення прогестерону в формі вагінального гелю рекомендовано протягом кількох годин утримуватися від статевого акту, оскільки це може спричинити зміни абсорбції прогестерону.

Дидрогестерон – синтетичний прогестерон із покращеною біодоступністю при пероральному прийомі, що дозволяє вирішити зазначені проблеми. Препарат має доведену ефективність в лікуванні репродуктивних розладів, таких як загроза викидня, і є раціональною альтернативою прогестерону для ПЛФ. Основними перевагами дидрогестерону порівняно з прогестероном є простота застосування, нижча вартість терапії, а також менша кількість побічних ефектів і більша задоволеність пацієнток лікуванням, що покращує комплаєнс.

Мета цього систематичного огляду і метааналізу – ідентифікація, оцінка і підбиття підсумків рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали ефективність, безпечність і переносимість пероральної форми дидрогестерону порівняно з прогестероном для ПЛФ у жінок, які отримують ДРТ.

Методи

Пошук публікацій, проведений у жовтні 2015 р. у базах даних Cochrane CENTRAL, PubMed, Scopus, Web of Science, ClinicalTrial.gov, ISRCTN Registry і WHO ICTRP, виявив загалом 343 публікації про застосування прогестагенів із метою запобігання репродуктивним втратам. Для метааналізу відібрано 8 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких порівнювали ефективність пероральної форми дидрогестерону і прогестерону (вагінальні капсули або вагінальний

гель) у ПЛФ у жінок, котрі отримували ДРТ (перенесення свіжого або замороженого ембріона після запліднення *in vitro* або інтраплазматичної ін'єкції сперматозоїдів). Загалом у них було включено 3809 жінок: 1523 отримували дидрогестерон, 1388 – вагінальну форму прогестерону (капсули) і 898 – вагінальну форму прогестерону (гель). В усіх 8 дослідженнях здійснювалась оцінка ефективності застосування пероральної форми дидрогестерону в дозах від 20 до 40 мг/добу. У 6 з них порівнювали ефективність пероральної форми дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у вигляді капсул у дозах від 600 до 800 мг/добу. У дослідженні Томіс і співавт. (2015) порівнювали ефективність застосування дидрогестерону і вагінального гелю прогестерону в дозі 90 мг/добу. У дослідженні Ganesh і співавт. (2011) порівнювали ефективність застосування пероральної форми дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у вигляді капсул або гелю.

Первинна кінцева точка, що характеризувала ефективність досліджуваних засобів, – частота живонароджень; як первинну кінцеву точку, що відображає небажані події, прийнято незадоволеність лікуванням. Крім того, оцінювали частоту триваючої вагітності (серцева активність плода за даними ультразвукографії після 10-12 тижнів гестації), клінічної вагітності, викиднів на одну клінічну вагітність і наявність будь-яких побічних ефектів.

Результати

Результати окремих досліджень, а також узагальнені дані схематично представлені на рисунках 1-3.

Триваюча вагітність

За показником триваючої вагітності статистично значимої різниці ефективності застосування пероральної форми дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у підтриманні ЛФ не зафіксовано (відносний ризик – ВР – 1,04; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,92-1,18). Інакше кажучи, враховуючи частоту триваючої вагітності 24% у жінок, які отримували вагінальну форму прогестерону, у разі застосування дидрогестерону цей показник перебуває в межах 22-28%. Аналіз чутливості, з якого було виключено 4 дослідження з високим ризиком систематичної помилки, не вплинув на цей результат (ВР 1,02; 95% ДІ 0,84-1,25; 3 РКД, 2274 жінки).

Результати аналізу по підгрупах, в якому враховано порівняльні дослідження ефективності дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у вигляді капсул, показали ВР 1,19 (95% ДІ 0,99-1,42; 6 РКД, 1821 жінка) (табл.). У жінок, які отримували вагінальну форму прогестерону, частота триваючої вагітності склала 21%, тоді як при застосуванні дидрогестерону цей показник становив 21-30%. У дослідженнях, в яких порівнювали ефективність дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у вигляді гелю, ВР дорівнював 0,97 (95% ДІ 0,83-1,13; 2 РКД, 1735 жінок)

(табл.). Для прогестерону частота триваючої вагітності становила 27%, для дидрогестерону – 23-31%.

Клінічна вагітність

Показники частоти клінічної вагітності при застосуванні дидрогестерону або вагінальної форми прогестерону статистично не відрізнялися (ВР 1,07; 95% ДІ 0,93-1,23) (рис. 2).

Результати аналізу по підгрупах, у який включено порівняльні дослідження ефективності дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у вигляді капсул, встановили ВР 1,19 (95% ДІ 1,04-1,36; 7 РКД, 2496 жінок). У жінок, які отримували вагінальну форму прогестерону, частота триваючої вагітності склала 21%, тоді як при застосуванні дидрогестерону цей показник становив 21-30%. У дослідженнях, в яких застосовували вагінальну форму прогестерону у вигляді гелю як препарат порівняння, ВР склав 0,95 (95% ДІ 0,82-1,09; 2 РКД, 1735 жінок) (табл.).

Викидень

За частотою викидня пероральна форма дидрогестерону і вагінальна форма прогестерону статистично не відрізнялися (ВР 0,77; 95% ДІ 0,53-1,10; 7 РКД, 906 клінічних вагітностей). Аналіз досліджень із вагінальною формою прогестерону у вигляді капсул показав ВР 0,73 (95% ДІ 0,48-1,11; 6 РКД, 504 клінічні вагітності), з вагінальною формою прогестерону у вигляді гелю – 0,81 (95% ДІ 0,48-1,35; 2 РКД, 523 клінічні вагітності).

Побічні ефекти

Два РКД, в яких оцінювали наявність побічних ефектів, мали значну гетерогенність (>50%), тому їх об'єднаний аналіз не проводили. У дослідженні за участю

Таблиця. Рандомізовані контрольовані дослідження, в яких порівнювали ефективність пероральної форми дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону для ПЛФ у жінок, які отримують ДРТ

Показники	Абсолютний ризик, %*	Абсолютний ризик, % (95% ДІ)†	NNT (95% ДІ)	Відносний ризик (95% ДІ)	Пацієнтки/дослідження, n/n	Інтерпретація	Рівень доказів
	Прогестерон капсули	Дидрогестерон					
Триваюча вагітність	21	25 (21-30)	–	1,19 (0,99-1,42)	1821/6	Дидрогестерон краще або клінічно значима різниця відсутня	Середній
Клінічна вагітність	28	33 (29-37)	20 (11-100)	1,19 (1,04-1,36)	2496/7	Дидрогестерон краще або клінічно значима різниця відсутня	Середній
Кількість викиднів на 1 клінічну вагітність	21	15 (10-23)	–	0,73 (0,48-1,11)	504/6	Дидрогестерон краще або клінічно значима різниця відсутня	Низький
Незадоволеність лікуванням†	В одному дослідженні було встановлено перевагу дидрогестерону (ВР 0,10; 95% ДІ 0,02-0,39), і ще в одному дослідженні різниця між групами була несуттєвою (ВР 1,19; 95% ДІ 0,46-3,04).						
	Прогестерон гель	Дидрогестерон					
Триваюча вагітність	27	27 (23-31)	–	0,97 (0,83-1,13)	1735/2	Клінічно значима різниця відсутня	Високий
Клінічна вагітність	31	29 (25-34)	–	0,95 (0,82-1,09)	1735/2	Клінічно значима різниця відсутня	Високий
Кількість викиднів на 1 клінічну вагітність	11	9 (5-15)	–	0,81 (0,48-1,35)	523/2	Неточні дані для висновку	Низький
Незадоволеність лікуванням†	18	5 (3-8)	8 (7-10)	0,26 (0,16-0,42)	822/1	Дидрогестерон краще	Високий

Примітка: NNT (number needed to treat) – кількість жінок, яким необхідно призначити дидрогестерон замість вагінального прогестерону, щоб отримати 1 додатковий позитивний результат або запобігти 1 негативному результату.

* Абсолютний ризик, визначений за середнім ризиком.

† Абсолютний ризик (95% довірчий інтервал), визначений за відносним ризиком.

‡ Два дослідження для цього показника не було включено в аналіз через гетерогенність, отже, наведено окремі результати кожного дослідження.

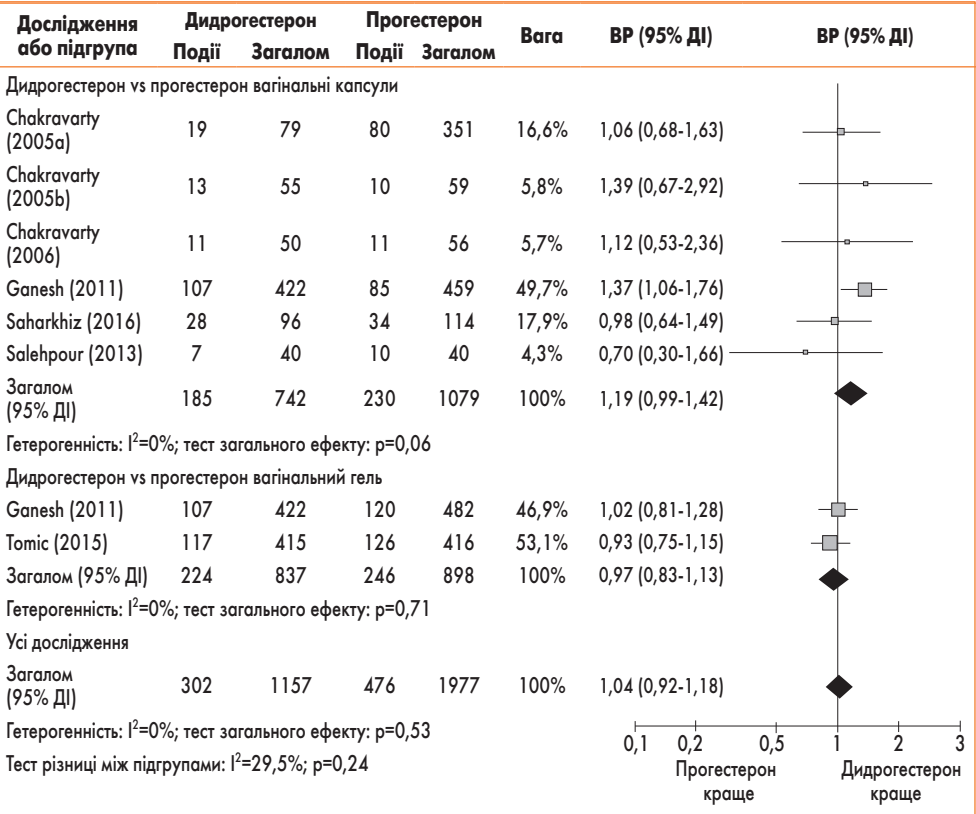


Рис. 1. Відносний ризик триваючої вагітності при застосуванні дидрогестерону або прогестерону для ПЛФ у жінок, які отримували ДРТ

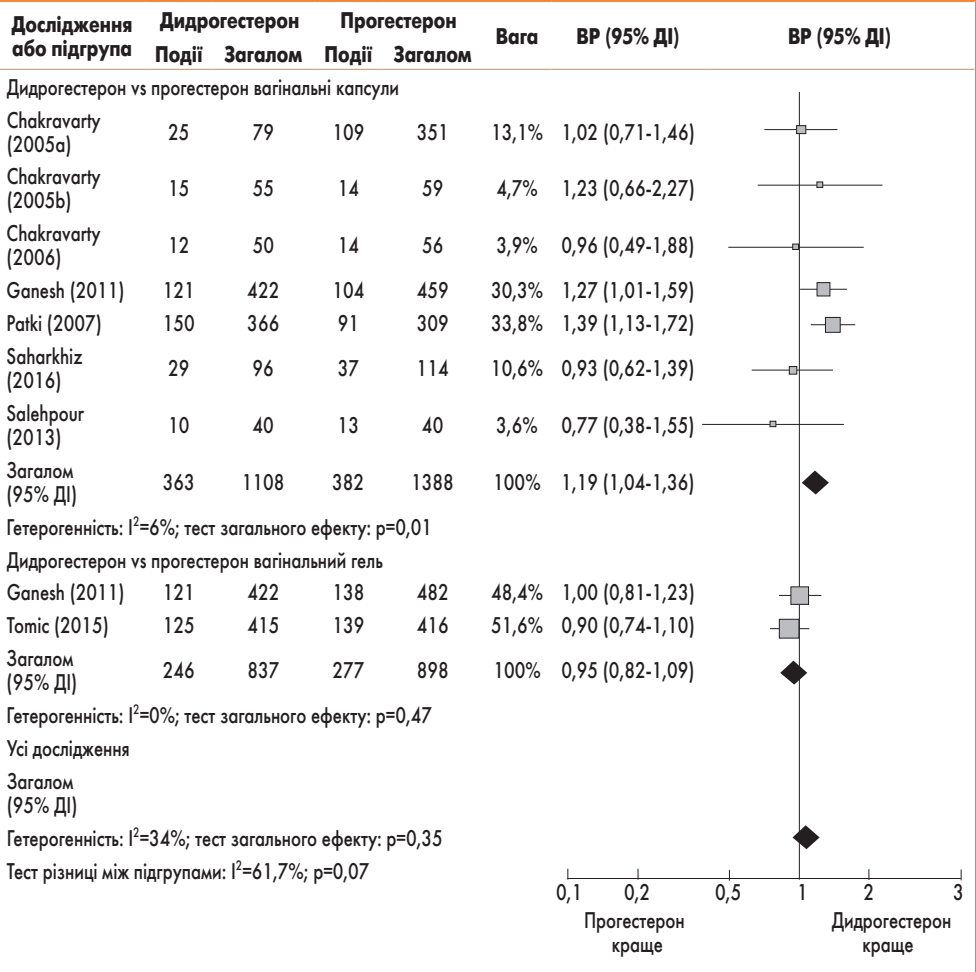


Рис. 2. Відносний ризик клінічної вагітності при застосуванні дидрогестерону або прогестерону для ПЛФ у жінок, які отримували ДРТ

80 жінок прийом пероральної форми дидрогестерону і застосування вагінальної форми прогестерону у вигляді гелю не відрізнялися за частотою випадків болю в животі. В іншому дослідженні (n=822) біль у животі, подразнення промежини, виділення з піхви і їх негативний вплив на статеве життя спостерігалися рідше у групі дидрогестерону порівняно з групою пацієнток, які отримували вагінальну форму прогестерону у вигляді гелю. Частота інших побічних ефектів (вагінальної кровотечі, нудоти, головного болю, запаморочення, сонливості, здуття живота і відчуття важкості у грудях) була подібною в обох групах.

Незадоволеність лікуванням

Його оцінювали в 3 дослідженнях. Chakravarty і співавт. та Saharkhiz і співавт. порівнювали ефективність дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у вигляді капсул, а Tomic і співавт. — дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у вигляді гелю. Через значну гетерогенність між РКД (I²=82%), навіть між 2 дослідженнями,

в яких застосовували прогестерон у вигляді капсул (I²=91%), об'єднаний аналіз цих даних не проводили (рис. 3). Saharkhiz і співавт. не виявили різниці у незадоволеності лікуванням між групою дидрогестерону і групою пацієнток, які приймали вагінальну форму прогестерону у вигляді капсул (8 vs 7% відповідно; BP 1,19; 95% ДІ 0,46-3,04). Це дослідження було оцінено як таке, що має високий ризик систематичної помилки. В інших двох дослідженнях було продемонстровано значну перевагу дидрогестерону у зменшенні незадоволеності лікуванням. Chakravarty і співавт., порівнюючи ефективність дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у вигляді капсул, виявили незадоволеність у 3% жінок групи дидрогестерону vs 26% жінок групи прогестерону (BP 0,10; 95% ДІ 0,02-0,39; 430 жінок). Tomic і співавт. повідомили про незадоволеність лікуванням у 5% пацієнток, які приймали пероральну форму дидрогестерону, і у 18% тих, котрі отримували вагінальну форму прогестерону у вигляді гелю (BP 0,26; 95% ДІ 0,16-0,42; 822 жінки).

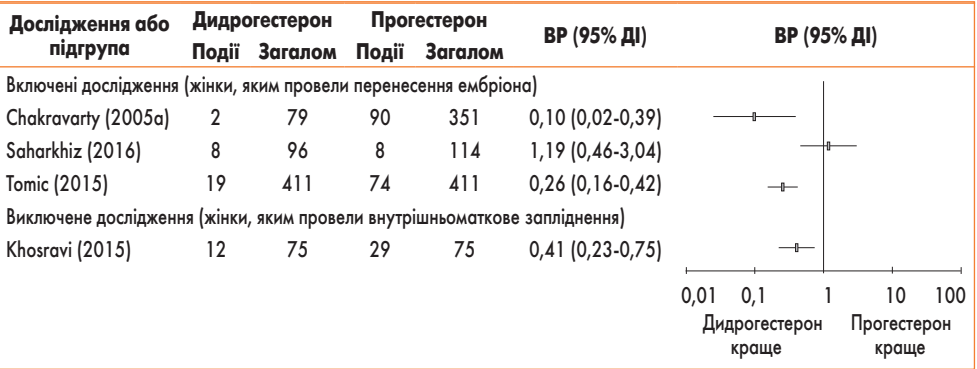


Рис. 3. Відносний ризик незадоволеності лікуванням при застосуванні дидрогестерону або прогестерону для підтримання ЛФ у жінок, які отримували ДРТ

Ще в одному дослідженні, яке не включено в цей огляд, також спостерігали нижчу незадоволеність лікуванням у групі дидрогестерону. Її висловили 12/75 (16%) жінок, які приймали пероральну форму дидрогестерону (10 мг двічі на день), і 29/75 (39%) пацієнток, що отримували вагінальну форму прогестерону у вигляді капсул у дозі 400 мг 1 раз на день (BP 0,41; 95% ДІ 0,23-0,75). Автори цього дослідження встановили подібну частоту вагітностей в обох групах терапії, проте відзначили тенденцію до нижчої частоти викидня у групі дидрогестерону.

Обговорення

У порівняльний аналіз ефективності дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону включено 8 досліджень. У 6 РКД порівнювали ефективність дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у вигляді капсул, в одному РКД — дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону у вигляді гелю, і ще в одному РКД застосовували обидві форми прогестерону (табл.). Загалом застосування пероральної форми дидрогестерону забезпечувало таку саму ефективність у ПЛФ, як і вагінальна форма прогестерону, та асоціювалося з нижчою частотою незадоволеності лікуванням у пацієнток. Враховуючи відмінності в системах доставки прогестерону, було проведено аналіз по підгрупах, в результаті якого отримано важливі результати. Пероральна форма прогестерону забезпечувала вищу частоту клінічної вагітності порівняно з вагінальною формою прогестерону у вигляді капсул і не відрізнялася за цим показником від вагінального гелю прогестерону. Також дидрогестерон асоціювався з нижчою частотою викидня, проте невеликий обсяг даних не дозволяє зробити остаточний висновок. Незадоволеність лікуванням була первинною кінцевою точкою, що характеризувала небажані події. Оцінку цього показника проводили в 3 РКД: у 2 дослідженнях показано значну перевагу дидрогестерону, тоді як у третьому показники у групах істотно не відрізнялися. В одному з цих 3 досліджень, яке було розцінено як таке, що має низький ризик систематичної помилки, встановлено значне і статистично достовірне зменшення частоти незадоволеності лікуванням у групі пацієнток, які приймали пероральну форму дидрогестерону, порівняно з групою тих, котрі застосовували вагінальну форму прогестерону у вигляді гелю. У дослідженні Khosravi і співавт. (2015), яке не увійшло в цей огляд, також показано значне зниження незадоволеності лікуванням у тих жінок, котрі отримували дидрогестерон. Дидрогестерон має унікальну стійку ретроструктуру, що забезпечує дуже високу селективність дії (зв'язування майже виключно з рецепторами прогестерону). На відміну від інших прогестогенів дидрогестерон позбавлений естрогенної, андрогенної та глюкокортикоїдної активності. Завдяки кращій біодоступності та прогестагенній активності основних метаболітів дидрогестерон можна призначати у значно нижчій (у 10-20 разів) дозі порівняно з пероральним мікронізованим прогестероном. У цей огляд увійшли лише 2 РКД, в яких оцінювали побічні ефекти дидрогестерону; нещодавно опублікований систематичний огляд, в якому йшлося про використання дидрогестерону для запобігання викидню,

включив 13 досліджень, в яких повідомлялося про побічні ефекти. Загалом наявні дані свідчать про те, що застосування дидрогестерону асоціюється з мінімальними побічними ефектами. Результати проведеного огляду узгоджуються з висновками недавнього Кокранівського огляду стосовно ПЛФ, згідно з якими синтетичний прогестерон має значні переваги порівняно з натуральним прогестероном (van der Linden et al., 2015). У нього увійшли 4 порівняльних дослідження, з яких 3 РКД також включено в наш огляд. Четверте ж дослідження не було включено, оскільки в ньому порівнювали ефективність перорального хлормадинону і внутрішньом'язового прогестерону. Проте в наш огляд додано ще 5 РКД, в яких порівнювали ефективність пероральної форми дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону після переносу ембріона; крім того, проаналізовано ще одне порівняльне дослідження дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону після внутрішньоматкового запліднення. Тож ми вважаємо, що отримані нами результати краще репрезентують наявну доказову базу порівняння ефективності застосування пероральної форми дидрогестерону і вагінальної форми прогестерону для ПЛФ у жінок, які отримують ДРТ. У 2007 р. S. van Dulmen і співавт. встановили, що комплаєнс і задоволеність пацієнток лікуванням безпосередньо залежать від спрощення режиму терапії. Жінки, які отримують вагінальний прогестерон для ПЛФ, можуть скаржитися на вагінальний дискомфорт, який проявляється подразненням, запаленням, свербіжем, сухістю і болем. Усі ці фактори можуть негативно впливати на комплаєнс. Іншими важливими характеристиками дидрогестерону, що дозволяють покращити комплаєнс, є нижча вартість порівняно з вагінальними лікарськими формами прогестерону. Краща прихильність до лікування при ПЛФ може пояснювати вищу частоту триваючої та клінічної вагітності, яка спостерігалася при застосуванні дидрогестерону порівняно з вагінальною формою прогестерону у вигляді капсул. Крім того, фізичний і психологічний дистрес, пов'язаний з використанням вагінальної форми прогестерону, міг сприяти достроковому припиненню лікування і, відповідно, зменшенню шансів завагітніти. Отже, пероральна форма дидрогестерону ймовірно є оптимальним варіантом для ПЛФ завдяки кращому комплаєнсу, який, своєю чергою, може реалізуватися у вищій кумулятивній частоті вагітності.

Висновки

У циклах ДРТ пероральна форма дидрогестерону, який застосовують для ПЛФ, забезпечує ефективність, порівнянну з вагінальною формою прогестерону. На нашу думку, пероральна форма дидрогестерону — це раціональний вибір для клінічної практики, оскільки дозволяє отримати такі самі результати за умови нижчої вартості та меншої незадоволеності лікуванням.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Barbosa M.W.P., Silva L.P., Navarro P.A. et al. *Didrogestone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 161-170.

Переклав з англ. Олексій Терещенко



www.tivortin.com



Тівортін. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/8954/01/01 до 13.09.2018.
Тівортін аспартат. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/9941/01/01 до 29.07.2019.

ТІВОРТІН®
аспартат

Створений для фізіологічного
перебігу вагітності!



**Фізіологічний перебіг вагітності –
ключ до народження
здорової дитини**

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях та для розповсюдження на семінарах і конференціях з медичної тематики. Інформацію приведено в скороченому вигляді. Перед призначенням необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування. Тівортін. **Склад:** 1 мл містить 42 мг L-arginini hydrochloridum. Розчин для інфузій 100 мл. Тівортін аспартат. 1 мл розчину містить L-аргініну аспартату 200 мг. Розчин оральний по 100 мл, 200 мл у флаконі. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, міокардіопатія, гострі та хронічні гепатити різної етіології, гіперамоніємія, гіпоксичні стани, астеничні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань, метаболічний алкалоз, зниження функції вилочкової залози, затримка розвитку плода і прееклампсія та ін. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. **Побічні реакції.** гіпертермія, сухість у роті, нудота, реакції гіперчутливості, головний біль, запаморочення, слабкість, частіше при перевищенні швидкості введення, гіперкаліємія та ін.

Покращення репродуктивних результатів: можливості L-аргініну

L-аргінін: загальні відомості

- Аргінін (δ -гуанідин- α -аміновалеріанова кислота, скорочення Arg, Arg, R) – основна α -амінокислота, L-форма якої входить до 20 амінокислот, що кодуються генетичним кодом і становлять основу білків.
- Для людини L-аргінін є напівнезамінною амінокислотою: біохімічні шляхи для її біосинтезу існують, проте в певні періоди життя, зокрема інтенсивного росту та розвитку, а також під час деяких захворювань вони не можуть забезпечувати достатньої кількості цієї сполуки, через що вона має потрапляти в організм із їжею або у вигляді фармацевтичних препаратів.
- У багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях продемонстровано, що екзогенний пероральний L-аргінін знижує ризик кардіоваскулярних захворювань, покращує

- імунитет, знижує рівні «маркерів старіння» (асиметричного диметиларгініну, гомоцистеїну і малонового діальдегіду), захищає гастроінтестинальний тракт, сприяє відновленню пошкоджених тканин, підвищує чутливість тканин до інсуліну, покращує когнітивну функцію.
- Відіграє важливу роль у поділі клітин, загоєнні ран, імунній функції, вивільненні гормонів, видаленні аміаку з організму.
- Безпосередній субстрат для синтезу оксиду азоту (NO).
- Попередник сечовини, орнітину, агматину; необхідний для синтезу креатину.
- Прискорює відновлення пошкоджених тканин.
- Нормалізує підвищений артеріальний тиск.
- Потужний агоніст протеїнкінази mTOR, яка регулює ріст і метаболізм на рівні клітин і організму.

L-аргінін – єдине джерело для синтезу оксиду азоту (NO), необхідного для нормального функціонування судин всіх органів



Інтегративна роль L-аргініну у репродукції людини

L-аргінін



Запліднення

- Коригує недостатність лютеїнової фази
- Сприяє імплантації ембріона
- Покращує кровопостачання ендометрію



Сексуальне здоров'я і фертильність

- Сповільнює старіння
- Підвищує рівень тестостерону в чоловіків
- Знижує ризик ендометріозу, СПКЯ, запальних захворювань органів малого таза в жінок
- Модулює дозрівання яйцеклітин і стероїдогенез
- Модулює овуляцію



Нормальна вагітність

- Покращує показники виживання ембріону і плода
- Покращує ріст матки і плаценти
- Покращує функцію плаценти
- Покращує ріст плода
- Знижує ризик прееклампсії
- Покращує оцінку Апгар



Ускладнена вагітність

- Підвищує частоту живонародження, масу тіла дитини при народженні і пролонгує вагітність у разі затримки внутрішньоутробного розвитку
- Покращує оцінку Апгар у разі прееклампсії
- Знижує артеріальний тиск у жінок із гестаційною гіпертензією



Неонатальний період

- Знижує частоту некротизуючого ентероколіту, інфекцій і хронічної хвороби легень у недоношених новонароджених



Пологи

- У разі передчасних пологів коригує фетоплацентарний кровообіг, зменшує частоту та інтенсивність скорочень матки



Фертильність і роль L-аргініну

- ! У чоловіків з еректильною дисфункцією L-аргінін може підвищувати рівень тестостерону, у чоловіків з гіпогонадизмом діє синергічно з тестостероном.

- ! L-аргінін є перспективним препаратом у комплексному лікуванні і профілактиці рецидивів ендометріозу, СПКЯ, запальних захворювань органів малого таза.

- ! У жінок з СПКЯ комплексна терапія з включенням L-аргініну 1600 мг/добу сприяла відновленню гонадної функції, ймовірно, за рахунок покращення чутливості до інсуліну (A. Masha et al., 2009).

Допоміжні репродуктивні технології

- Оптимізує традиційну схему лікування прогестероном недостатності лютеїнової фази.
- Діє синергічно з гестагенами.
- У жінок – «поганих респондерів» – покращує відповідь яєчників, рецептивність ендометрію і частоту вагітностей.

Ад'ювантна терапія L-аргініном при заплідненні *in vitro*

У жінок із низькою оваріальною відповіддю в анамнезі пероральний L-аргінін може покращувати відповідь яєчників, матковий кровоток, рецептивність ендометрію і частоту вагітностей.

Метою дослідження Battaglia і співавт. було вивчити роль L-аргініну в покращенні маткового кровотоку та оваріальної відповіді на гонадотропін у жінок – «поганих респондерів» – з неуспішним заплідненням *in vitro* в анамнезі. Пацієнок розділили на дві групи залежно від протоколу стимуляції: аналог гонадотропін-рилізуючого гормону (ГнРГ) трипторелін 0,1 мг підшкірно починаючи з 1-го дня менструального циклу + очищений фолікулостимулюючий гормон (ФСГ; 450 МО внутрішньом'язово в перші 3 дні менструального циклу, далі в індивідуальних дозах) або трипторелін + ФСГ + L-аргінін 16 г перорально. За наявності принаймні 1 фолікула >17 мм у діаметрі трипторелін ФСГ і L-аргінін скасовували і призначали хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) 10 000 МО.

NB! За визначенням ESHRE (Європейського товариства репродуктології і ембріології людини), жінки – «погані респондери» – це жінки, які мають принаймні два фактори з таких трьох: 1) старший вік матері або будь-який інший фактор ризику низької відповіді яєчників; 2) попередня слабка відповідь яєчників і 3) патологічні результати тесту на фолікулярний резерв яєчників.

У дослідженні були отримані такі результати:

- ✓ відсутність значних побічних ефектів у групі L-аргініну;
- ✓ значно менша частота припинення протоколу стимуляції в групі L-аргініну порівняно з контролем (11 vs 76%; $p < 0,001$);
- ✓ відсутність вагітностей у контрольній групі і 17% вагітностей у групі L-аргініну;
- ✓ у групі L-аргініну спостерігалися значно вищі плазмові концентрації естрадіолу і гормону росту в день введення ХГЛ;
- ✓ концентрація L-аргініну в плазмі позитивно корелювала з кількістю розвинених фолікулів і негативно – з РІ маткової і перифолікулярної артерій (чим нижче РІ, тим краще матковий кровоток і перфузія тканин);
- ✓ у групі L-аргініну спостерігали більшу товщину ендометрію (0,95 vs 0,75 мм), більшу кількість зібраних фолікулів (4,1 vs 1,6) і перенесених ембріонів (2,4 vs 1,0).

Эндотелиальная дисфункция в клинике экстрагенитальной патологии: новый взгляд на решение проблемы

Как известно, нарушения сердечно-сосудистой системы (ССС) относятся к наиболее значимым проблемам в клинике экстрагенитальной патологии (ЭГП), и на сегодняшний день частота их встречаемости по-прежнему высока. В группе женщин, решивших реализовать свои репродуктивные планы в зрелом возрасте, отмечается существенное увеличение распространенности заболеваний ССС (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия). При этом их наличие не только в полной мере сказывается на качестве жизни женщины, но и ассоциируется с высоким риском материнской и перинатальной смертности в случае беременности. Определяя оптимальный подход к ведению беременных с ЭГП, в частности, с нарушениями ССС, всегда следует учитывать ключевые механизмы развития данных состояний. Понимание особенностей патогенеза ЭГП, которая сопутствует беременности, обеспечивает возможность воздействовать на основные факторы ее развития, и тем самым позволяет значительно снизить вероятность возникновения осложнений, сохранить жизнь матери и ребенку.

Чтобы получить ответы на самые частые вопросы о механизмах развития, диагностике, методах профилактики и лечения беременных с ЭГП, мы провели беседу с член-корреспондентом НАМН Украины, заведующим отделением внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктором медицинских наук, профессором Владимиром Исааковичем Медведем и заслуженным врачом Украины, профессором кафедры акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктором медицинских наук Светланой Ивановной Жук.

В ходе интервью подробно рассматривались наиболее актуальные проблемы, касающиеся ЭГП у беременных, при этом особое внимание было уделено профилактике состояний, лежащих в основе данных нарушений. Предлагаем нашим читателям ознакомиться с этой информацией. Итак, по порядку...

Своим клиническим опытом и особенностями ведения пациенток с ЭГП поделился доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь.

Уважаемый Владимир Исаакович, расскажите нашим читателям, с какими последствиями ассоциировано наличие ЭГП у женщин во время беременности.

— Известно, что ЭГП — это многочисленная группа отмечающихся у беременных женщин болезней, синдромов и патологических состояний, объединенных лишь тем, что они не являются гинекологическими заболеваниями или классическими акушерскими осложнениями беременности.

Следует учитывать, что наличие ЭГП может привести к ухудшению исхода беременности как для матери, так и для плода, повышению частоты осложнений беременности, родов и послеродового периода, а также определяет необходимость в особом способе родоразрешения. Тем не менее основной опасностью при ЭГП все еще остается высокий риск материнской смертности. Так, в нозологической структуре ЭГП наиболее распространенными причинами смерти матери являются: заболевания ССС — 40,3%, инфекционная патология — 24,7%, новообразования — 14,7%, другие заболевания — 20,3% случаев.

Какое место в клинике ЭГП беременных занимают сердечная недостаточность и артериальная гипертензия (АГ)? Что является непосредственным предиктором этих состояний?

— По официальным данным Государственной службы статистики Украины «Распространенность заболеваний системы кровообращения у беременных» за 2015 год, заболевания ССС были зарегистрированы у 6,9% женщин, при этом у многих из них диагностирована сердечная недостаточность.

В большинстве случаев предсуществующая сердечная недостаточность после наступления беременности может прогрессировать, тем самым повышая функциональный класс данной патологии, и поэтому требует усиленного контроля со стороны врача.

Наряду с сердечной недостаточностью к наиболее распространенным нарушениям ССС у беременных женщин также относятся различные варианты гипертензивных расстройств, составляющие 12-15% в общей структуре заболеваемости. При этом 5% занимает предсуществующая артериальная гипертензия (зарегистрированная в анамнезе до беременности), а 6-7% — гипертензия *de novo* (возникшая на фоне беременности).

Эндотелиальная дисфункция является одним из основных факторов развития этих нарушений, ее прямые клинические проявления — гестационная гипертензия и преэклампсия. Учитывая высокую распространенность у беременных женщин гипертензивных расстройств, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция, возрастает необходимость в разработке и широком применении наиболее информативных методов диагностики и своевременном ее проведении.

Какие методы диагностики, по Вашему мнению, являются наиболее информативными на сегодняшний день? Какую диагностическую ценность при этом представляет собой циркулирующий фактор роста эндотелия сосудов?

— Определение циркулирующего фактора роста эндотелия сосудов имеет существенное значение для диагностики нарушений ССС, в частности, гипертензивных расстройств и сердечной недостаточности. Однако в Украине этот метод пока что не нашел широкого применения в рутинной акушерской практике. На сегодняшний день такие нарушения ССС, как артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, определяются в первую очередь по клиническим проявлениям и уровню оксида азота (NO) в крови.

В чем заключается роль NO и какие существуют способы поддержания его на достаточном уровне?

— При дефиците NO существует высокий риск развития у беременных ряда нарушений ССС, в том числе и эндотелиальной дисфункции, наиболее распространенным осложнением которой может стать внутриутробная задержка развития плода.

В физиологических условиях NO синтезируется из условно незаменимой аминокислоты L-аргинина при помощи ферментов NO-синтетаз, поэтому наиболее частыми причинами дефицита азота являются недостаточность ферментов и нехватка самой аминокислоты. При этом восстановление синтеза необходимого количества NO-синтез является сложной задачей, в то время как для восполнения полноценного запаса L-аргинина достаточно проведения медикаментозной терапии с применением препаратов донаторов NO.

Как Вы считаете, каким препаратам L-аргинина следует отдавать предпочтение на сегодняшний день и почему?

— Одним из наиболее качественных представителей данного класса препаратов на фармацевтическом рынке Украины является отечественный препарат Тивортин. Его преимущество заключается в наличии двух лекарственных форм: внутривенной, с которой при необходимости быстрого наступления терапевтического эффекта и следует начинать лечение, и пероральной, на которую можно перевести пациентку в дальнейшем (по принципу ступенчатой терапии). Целесообразность назначения пероральных форм препарата Тивортин обусловлена несколькими факторами: во-первых, пероральный путь введения менее травматичен; во-вторых, такая форма применения не требует присутствия квалифицированного персонала, обязательного посещения пациенткой медицинского учреждения или ее помещения в стационар.

Владимир Исаакович, учитывая Ваш клинический опыт, какова наиболее эффективная схема назначения препарата Тивортин?

— В нашей клинической практике на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии

НАМН Украины» применяется схема назначения, описанная в большинстве научных исследований, посвященных препарату Тивортин. Согласно этой схеме, лечение начинается с внутривенного введения аргинина гидрохлорида в течение 10-14 дней с последующим переходом на 30-дневный курс приема аргинина аспартата перорально. Для таких хронических заболеваний, как артериальная или легочная гипертензия и сердечная недостаточность, не существует установленного курса лечения, и если у таких пациенток наблюдается терапевтический эффект от применения аргинина, то терапия продолжается в непрерывном режиме.

Какое место в Вашей клинической практике занимает Тивортин и каковы перспективы его включения в современные схемы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у беременных?

— Тивортин в обязательном порядке следует назначать при гипертензивных расстройствах или легочной гипертензии. Также, опираясь на положительный опыт применения этого препарата в кардиологии при лечении сердечной недостаточности на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», мы планируем расширять показания к его применению в клинике ЭГП. Тивортин целесообразно назначать в качестве своевременной профилактики женщинам, составляющим группу риска развития дистресс-синдрома плода и синдрома внутриутробной задержки развития плода.

Таким образом, появляется возможность если и не предотвратить развитие этих патологических состояний, то как минимум выиграть время для более позднего родоразрешения, что очень важно.

Более подробно о механизмах развития эндотелиальной дисфункции, методах ее диагностики, профилактики и лечения мы поговорили с доктором медицинских наук, профессором Светланой Ивановной Жук.

Уважаемая Светлана Ивановна, расскажите, пожалуйста, какое место занимает преэклампсия в статистике всех осложнений беременности и с какими рисками связано ее наличие.

— Преэклампсия — это одно из наиболее распространенных и опасных осложнений беременности. Ее наличие значительно повышает риск материнской и перинатальной смертности, а развившаяся на ее фоне плацентарная недостаточность, в свою очередь, чревата такими последствиями, как задержка внутриутробного развития плода. По сути, преэклампсия, как и все другие патологические состояния в акушерской практике, тесно связана с нарушением функции микроциркуляторного русла, сопровождающимся повреждением эндотелия сосудов, а значит, и эндотелиальной дисфункцией.

Существует мнение, что за последние 20 лет концепция контроля эндотелиальной дисфункции как фактора развития основных проявлений преэклампсии — гипертензии и протеинурии — не претерпела никаких



В.И. Медведь



С.И. Жук

изменений. На сегодняшний день, кроме назначения различных способов контроля гипертензии, не существует определенного подхода к ее лечению. Так ли это?

— К сожалению, в действительности так и есть. Поэтому самым эффективным подходом к ведению беременных пациенток, составляющих группу риска развития эндотелиальной дисфункции, является своевременная и качественная диагностика с правильно спланированным курсом профилактических мероприятий.

Сегодня существует большое количество работ как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных определению эндотелиальной дисфункции по наличию ряда специфических маркеров.

? Какие диагностические критерии, в частности специфические маркеры, следует учитывать при определении группы риска?

— Наиболее информативным методом диагностики эндотелиальной дисфункции на сегодняшний день является оценка коагулограммы. По результатам коагулограммы при учете таких специфических маркеров, как провоспалительные цитокины (интерлейкины -1β, -8; фактор некроза опухоли), система тромбоксан-простациклин, уровень NO, можно косвенно судить о наличии повреждения эндотелия. Помимо этого, состояние микроциркуляторного русла на самых ранних сроках беременности можно также оценить и при помощи инструментальных методов (инвазивных и неинвазивных). Для врача акушера-гинеколога чрезвычайно важно оценить состояние кровообращения пациентки на как можно более ранних сроках беременности, поэтому особый интерес с точки зрения диагностики представляет трофобластический кровоток, поскольку он развивается уже на 5-6 неделе гестации.

? Как Вы считаете, какие основные меры профилактики будут наиболее эффективны в данном случае? Чем объясняется целесообразность проведения профилактики в прекоцепционном периоде?

— Чем раньше будет определено нарушение функции эндотелия, тем раньше можно говорить о назначении профилактических мероприятий. После наступления беременности коррекция нарушений уже сформированного трофобластического кровотока представляет

собой трудную задачу. Поэтому так важна концепция прегравидарной подготовки. Именно на этом этапе профилактические и лечебные мероприятия характеризуются большей эффективностью, их проведение позволяет обеспечить хорошие показатели микроциркуляции во время беременности. Кроме того, нельзя забывать о необходимости определения и устранения первопричины развития эндотелиальной дисфункции, а именно: гормональных нарушений, заболеваний инфекционной природы, любой ЭГП, а также привычного невынашивания беременности неясной этиологии как на ранних, так и на поздних сроках в анамнезе. Так или иначе, но всем женщинам, у которых было обнаружено одно из вышеперечисленных патологических состояний, в обязательном порядке следует проводить профилактику эндотелиальной дисфункции.

? Какая роль в профилактике данной патологии отведена донаторам оксида азота?

— Поддержание нормальной функции эндотелия во многом зависит от достаточной продукции NO, который принимает активное участие в вазодилатации и поддержании базального тонуса сосудов. Поэтому на сегодняшний день единственным хорошо зарекомендовавшим себя методом профилактики патологических состояний, связанных с нарушением микроциркуляторного русла, является назначение донаторов NO — препаратов L-аргинина. Таким препаратом, разработанным специально для применения в акушерстве, является Тивортин. Его можно назначать как с целью профилактики на этапе прегравидарной подготовки, так и для лечения нарушений функции эндотелия, обусловленных низким уровнем NO на любых сроках беременности, поскольку потребность в указанном элементе в этот период значительно возрастает.

? Светлана Ивановна, какое место занимает Тивортин в Вашей клинической практике?

— Согласно существующей практике, альтернативы препарату Тивортин в качестве средства профилактики патологических состояний, связанных с нарушениями микроциркуляторного русла, в акушерстве не существует. Большое число препаратов, улучшающих реологию крови, не только не рекомендованы к применению,

но и, я бы даже сказала, запрещены в акушерской практике, поэтому они были изъяты из протоколов и руководств. Соответственно, в своей клинической практике препарат Тивортин я назначаю практически каждой третьей пациентке. Кроме того, я бы рекомендовала применять этот препарат не только в акушерстве, но и в гинекологии. К примеру, рутинное лечение такой распространенной патологии, как синдром хронической тазовой боли, при которой также имеет место эндотелиальная дисфункция, как правило, не дает положительного результата, в то время как включение препарата Тивортин в стандартные схемы лечения позволяет значительно улучшить клинический эффект терапии при данном синдроме.

? Как Вы считаете, каковы перспективы включения препарата Тивортин в современные схемы профилактики преэклампсии и других возможных осложнений, возникающих на фоне эндотелиальной дисфункции?

— Современные подходы к разработке протоколов и руководств имеют некоторые особенности. Прежде всего, данные нормативные документы носят рекомендательный характер и в отличие от таковых, применяемых во всем мире в рамках страховой медицины, не учитывают рекомендации к применению конкретных препаратов. Кроме того, любой протокол или руководство по оказанию медицинской помощи в Украине предусматривает назначение препаратов off label, которые не имеют показаний к применению при определенной патологии, но в то же время характеризуются клинической эффективностью в ее отношении, что подтверждено рядом исследований.

Хоть на данный момент и не существует возможности прописать в национальных рекомендациях применение препарата Тивортин в качестве стандартного средства профилактики и лечения эндотелиальных нарушений, он также и не относится к группе препаратов off label, поскольку имеет патогенетически обоснованное влияние на сосудистое русло при таких патологических состояниях. Поэтому можно сделать вывод о том, что перспективы включения этого препарата в нормативную документацию очень хорошие.

Подготовили **Антон Вовчек** и **Марина Титомир**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. А. ШУПИКА
МІЖНАРОДНА ПРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я СУСПІЛЬСТВА»

ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Конференцію внесено до офіційного Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводяться у 2017 році

До участі запрошуються практикуючі лікарі первинної медичної допомоги (лікарі загальної практики — сімейні лікарі, лікарі-педіатри, лікарі-терапевти), лікарі інших спеціальностей та фахівці з питань організації і забезпечення лікувально-профілактичної допомоги в загальній практиці — сімейній медицині

У ході конференції порушуватимуться практичні питання, будуть обговорені ключові нововведення з практики сімейних лікарів

Всі учасники отримають сертифікати. Матеріали конференції будуть опубліковані в журналі «Здоров'я суспільства»

З питань щодо участі прохання звертатися за тел./факсом: (044) 469-11-40 або електронною поштою: info@prostirua.com

19 травня 2017 року м. Київ

Media.med

Шановні колеги!
Запрошуємо вас на науково-практичну конференцію з міжнародною участю
«Жіноче здоров'я XXI століття. Стратегія та тактика рішень міждисциплінарних проблем естетичної гінекології»

25-26 травня 2017 року
Місце проведення:
Конференц-зала фізико-хімічного корпусу НМУ ім. О. О. Богомольця, м. Київ, просп. Перемоги, 34

Організатор:
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України.
Куратори: **Василь Олексійович Бенюк**, завідувач кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
Михайло Васильович Макаренко, завідувач кафедри акушерства і гінекології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук, заслужений лікар України

Програма заходу:
1. Відновлення жіночої сексуальності, інтимна пластика (відновлення краси, молодості зовнішніх жіночих СО, конфігурація вагіни) – важливо для жінок літнього віку і молодих після пологів
2. Генітальний пролапс і інконтиненція
3. Сексуальність жінки в різні вікові періоди
4. Варикозна хвороба в акушерстві і гінекології
5. Пластика молочної залози
6. Проблема ендометріозу
7. Внутрішньоматкова патологія

До участі у роботі конференції запрошуються: гінекологи, акушери, імунологи, терапевти, мікробіологи, лікарі лабораторної діагностики, керівники структурних підрозділів та закладів охорони здоров'я з регіонів, науковці з провідних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН.

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, наукових семінарів і пленумів на 2017 рік. Докладніше про програму роботи, місце проведення та реєстрацію відвідувачів – на офіційному сайті співорганізатора заходу
ТОВ «МЕДІАМЕД»
ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ
+38 (044) 374-50-65 info@mediamed.com.ua mediamed.com.ua

Вульвовагинальная патология. Терапевтические стратегии

1 декабря 2016 года в г. Киеве при поддержке Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика состоялась научно-практическая конференция «Вульвовагинальная патология. Терапевтические стратегии». Благодаря формату телемоста в обсуждении наиболее актуальных вопросов, касающихся лечения и профилактики вульвовагинальной патологии, приняли участие специалисты из пяти городов Украины: Киева, Харькова, Львова, Днепра и Одессы. В рамках конференции было отмечено, что успех лечения вульвовагинальных заболеваний во многом зависит от рациональной антибиотикотерапии, направленной на элиминацию бактериального возбудителя и восстановление нормального микробиома влагалища. Кроме того, устранение нарушений качественного и количественного состава микробиома в комплексе со стимуляцией процессов заживления (репарации тканей) позволяет не только значительно сократить длительность лечения, но и снизить риск рецидива заболевания и его осложнений.

Открыла работу конференции член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.



— В Украине вульвовагинальная патология входит в десятку самых распространенных заболеваний, диагностируемых на приеме у врача-гинеколога (MDM Украина, 2015). Для лучшего понимания проблемы и поиска путей ее решения вульвовагинальную патологию следует рассматривать как нарушение, возникающее в эпителиальной ткани по ряду причин, из которых главными являются воспалительный процесс (бактериального или вирусного генеза) и травма.

Поскольку эпителий представляет собой плотно сомкнутые клетки с крайне малым количеством межклеточного вещества и отсутствием сосудов, его нормальное функционирование во многом зависит от подлежащей соединительной ткани (питание эпителиоцитов осуществляется диффузно, через базальную мембрану). А в случае вагинального эпителия особая роль принадлежит самому распространенному виду соединительной ткани — рыхлой волокнистой соединительной ткани, которая участвует в таких важных процессах, как обмен веществ, выработка антител, процесс регенерации.

Процесс репарации (заживления) тканей можно разделить на несколько этапов: I фаза — дегенерации и воспаления (1-5-й день); II фаза — экссудации и пролиферации (3-14-й день); III фаза — регенерации и эпителизации (от 15 дней до 6 мес).

При наличии бактериального агента, как правило, происходит нарушение процесса заживления. Данный патологический механизм имеет некоторые особенности. Выделяемые патогенной микрофлорой эндотоксины стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, матричных металлопротеиназ, интерлейкина-1). В свою очередь, свободные радикалы способствуют увеличению дисбаланса между матричными металлопротеиназами и их ингибиторами, в результате чего происходит уменьшение и/или замедление образования и созревания фибробластов, дезорганизация коллагена и, как следствие, — замедление процесса эпителизации.

Исходя из этого, наиболее целесообразный подход к улучшению процесса репарации тканей должен быть направлен на сокращение длительности I (применение антибиотиков/антисептиков/пробиотиков с целью препятствия колонизации инфекционного агента) и II фазы заживления (стимуляция пролиферации фибробластов).

В качестве наиболее эффективного средства в отношении стимуляции процессов регенерации/реэпителизации тканей следует рассмотреть экстракт *Triticum vulgare* (пшеницы обыкновенной), который также обладает и противовоспалительным действием.

Доказано, что экстракт *Triticum vulgare* обеспечивает значительное увеличение (в 7 раз) концентрации фибробластов в культуре клеток (Z. Farinella, M. Morale, 1986). Как было показано в исследовании

U. Scapagnini (1980), достоверного увеличения количества фибробластов при использовании экстракта *Triticum vulgare* можно достичь уже на 4-е сутки лечения.

Экстракт *Triticum vulgare* в комбинации с 2-феноксиэтанолом, входящие в состав препарата Фемхил, позволяют достичь уникального воздействия на процесс регенерации тканей, а именно оказать противовоспалительное и местное антисептическое действие (эффективен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*), а также стимулировать процессы регенерации/репарации тканей. В исследовании M. Amico Roxas (1980) было отмечено, что применение препарата Фемхил позволило значительно увеличить индекс фибробластов (TFI) в основной группе (154%) в сравнении с группой плацебо (100%) уже на 5-й день терапии.

Как показало исследование L. Rovali и соавт. (1989), полное заживление ран при их обработке препаратом Фемхил наблюдалось уже на 17-й день терапии, в то время как в группе контроля процесс заживления превысил 23 дня.

Целесообразность назначения препарата Фемхил объясняется его активностью в отношении сокращения длительности первых двух фаз процесса репарации.

I фаза: антисептическое действие (препятствие колонизации инфекционного агента и стимуляция местного/клеточного иммунитета) и, как следствие, значительное ускорение элиминации возбудителя.

II фаза: активация пролиферации, миграции и созревания фибробластов (синтез коллагена, эластина, протеогликанов и стимуляция неоангиогенеза), активация эпителизации.

В комплексном лечении неспецифических вульвовагинитов препарат Фемхил рекомендуется назначать с 6-8-го дня (после местной антибиотикотерапии) по 1 суппозиторию на ночь в течение 12 дней при остром процессе и с 1-го дня по 1 суппозиторию на ночь в течение 12 дней при хроническом. В случае атрофических и дистрофических заболеваний шейки матки и влагалища Фемхил следует назначать по 1 суппозиторию на ночь в течение 18-24 дней (в зависимости от тяжести течения), а далее по 1 суппозиторию на ночь 2 раза в неделю. С целью восстановления слизистой влагалища и шейки матки после хирургического лечения — со 2-го дня после оперативного вмешательства по 1 суппозиторию на ночь в течение 18-24 дней.



В своем выступлении роль вагинального микробиома при вагинальных инфекциях рассмотрела заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины» Зинаида Михайловна Дубоссарская.

— Три последних десятилетия характеризуются существенным повышением частоты инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, связанных не только с инфекциями, передающимися

половым путем (ИППП). На общем фоне роста ИППП наблюдается увеличение частоты встречаемости инфекций влагалища, в течении которых принимают участие микроорганизмы, входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища. Очевидно, что представители нормальной микрофлоры половых органов при определенных условиях становятся возбудителями целого ряда заболеваний бактериальной этиологии.

Нормальная микрофлора влагалища играет очень важную роль, так как обеспечивает колонизационную резистентность половых путей, выполняет витаминообразующую, ферментативную, защитную и многие другие функции. Нормальной микрофлоре половых путей женщины на сегодняшний день уделяется большое внимание. Это связано с тем, что на фоне урбанизации человеческого общества и нарастающих экологических проблем в эру антибиотиков и в условиях действия множества техногенных факторов происходят значительные изменения в эволюционно сложившихся микробиоценозах макроорганизма.

В организме женщины одним из важных микробиологических локусов, значимых для поддержания в физиологическом состоянии репродуктивного тракта и всего организма, является вагинальный биотоп, в котором обитает около 10% аутофлоры. Состав и свойства влагалищного микробиоценоза находятся в динамическом равновесии с общебиологическими особенностями данного биотопа и взаимосвязаны с анатомическим строением влагалища, гистологической структурой его слизистой оболочки, спецификой локального кровообращения, лимфооттока и иннервации (Д.С. Никовский, 2007). Кроме того, нельзя забывать о биологических и химических характеристиках влагалищного секрета, состоянии иммунной и эндокринной систем, общего микробиома организма, а также об экзогенных воздействиях на организм женщины.

Как известно, нормоценоз влагалища в климактерическом периоде отличается от других этапов репродуктивного возраста женщины. При наступлении менопаузы снижается продукция эстрогенов, концентрация гликогена и лактобактерий, истончается вагинальный эпителий, доминирует условно-патогенная микрофлора и pH влагалища повышается до 6 и более.

Что же касается экзогенных факторов, влияющих на вагинальный микробиом, то к стрессовым воздействиям следует отнести следующие: лечение антибиотиками (местное или системное), гормонами или цитостатиками, проведение рентгенотерапии. Отдельным пунктом следует выделить эндокринопатию (сахарный диабет), анемию, врожденные пороки развития половых органов, использование контрацептивов, а также другие состояния, ведущие к нарушению иммунного статуса.

Нарушение количественного соотношения бактериальных видов приводит к клиническим проявлениям инфекционного процесса во влагалище (вагинит), дисбиоза влагалища (вагиноз). Вытеснение одним условно-патогенным видом других членов микробного сообщества приводит к развитию клинической симптоматики вагинита с выраженной местной лейкоцитарной реакцией и другими признаками воспаления. При полимикробной этиологии, большом количестве облигатно-анаэробных бактерий и резком снижении содержания лактобацилл или их отсутствии во влагалище развивается бактериальный вагиноз, который не сопровождается признаками воспаления.

Препараты для коррекции вагинальной микрофлоры должны соответствовать следующим требованиям:

- адекватные дозы действующих компонентов;
- отсутствие влияния на нормальную микрофлору влагалища и его pH;
- минимальная системная абсорбция (отсутствие системного влияния на организм и лекарственного взаимодействия, минимальный риск побочных реакций);
- высокий комплайенс (простота и удобство применения, частота применения 1 р/сут, наличие нескольких действующих веществ);
- возможность применения у пациенток с экстрагенитальной патологией, в период беременности и лактации.

Всегда нужно помнить о том, что рецидивы бактериального вагиноза и хронические вагиниты являются кофакторами развития папилломавируса человека и способствуют реализации интраэпителиальной неоплазии, что является актуальной проблемой для клинициста.

Вагинит и цервицит являются наиболее распространенной гинекологической патологией, которая встречается более чем у половины женщин репродуктивного возраста, и представляют собой комплексную проблему.

В связи с этим стоит обратить внимание на применение фитостимуляторов и биостимуляторов растительного происхождения, получаемых путем экстрагирования из злаковых, в частности из *Triticum vulgare*. К таким средствам относится препарат Фемхил, который благодаря входящему в его состав экстракту *Triticum vulgare* способен стимулировать синтез матричной РНК и ДНК в фибробластах и активировать процесс реэпителизации в тканях.

В исследовании De Punzio и соавт. (1991) был проведен анализ эффективности препарата Фемхил в форме суппозитория для вагинального применения при лечении синдрома цервикально-вагинальной дистрофии у пациенток постменопаузального возраста. В результате авторы пришли к выводу о том, что препарат Фемхил оказывает модулирующее воздействие на ключевые фазы регенерации, а именно: сокращает длительность воспалительной фазы регенерации (стимулирует миграцию и инвазию лейкоцитов, усиливает фагоцитоз в области поражения); сокращает длительность фазы пролиферации — реэпителизации (стимулирует пролиферацию, созревание и миграцию фибробластов посредством повышенного образования фактора роста фибробластов); увеличивает синтез и высвобождение коллагена и эластина; стимулирует синтез глюкозамингликанов (гиалуроновой и хондроитинсерной кислоты, глюкозамина и галактозамина); стимулирует неоангиогенез (специфическое влияние на эндотелиальные клетки). Таким образом, на основании использования суппозитория Фемхил было доказано, что препарат ускоряет процесс регенерации слизистой оболочки, обладает противовоспалительным действием, оказывает выраженный бактерицидный эффект, а также быстро облегчает такие симптомы, как лимфорея, зуд и жжение.



О фоновых процессах в эктоцервиксе и путях оптимизации процесса регенерации рассказала декан педиатрического факультета Харьковской академии последипломного образования, профессор кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, доктор медицинских наук Ольга Валентиновна Грищенко.

— Согласно данным Национального канцер-регистра Украины в 2014 г. было

зарегистровано 4987 случаев рака шейки матки (РШМ), из которых 105 были выявлены впервые. Практически 3 из 4 пациентов, которым поставлен диагноз РШМ, находятся в репродуктивном возрасте.

В Европе и Северной Америке, несмотря на значительные успехи в совершенствовании методов диагностики, в частности цервикального скрининга, РШМ является второй после рака молочной железы причиной смерти женщин в возрасте 15-44 лет. Тем не менее, согласно резолюции, принятой на конгрессе «Цервикальная патология и кольпоскопия» (Австралия, 1990), РШМ следует рассматривать как потенциально предотвратимое заболевание, если оно было выявлено на стадии предрака (A. Jemal et al., 2005).

К основным факторам риска развития фоновых процессов шейки матки относятся:

- ранний половой дебют (до 16 лет): до 16 лет многослойный эпителий истончен, легко ранимый, и ранняя травматизация может привести к развитию онкологического процесса;

- ранняя первая беременность и первые роды в возрасте до 16 лет;

- частая смена сексуальных партнеров, учитывая теорию о канцерогенном действии спермы на эпителий шейки матки (существует мнение о канцерогенном действии белков гестона и протамина, содержащихся в сперме);

- воспалительные и венерические заболевания (эндоцервициты, кольпиты);

- травматизация эпителия во время аборт, родов, выскабливаний;

- курение (существует прямая зависимость);

- основная причина – вирусы: вирус герпеса (2-й серотип) и ВИЧ (10, 16, 18 генотипы).

Лечение фоновых заболеваний шейки матки должно проводиться в несколько этапов (приказ МЗ Украины от 31.12.2004 № 676). На первом (подготовительном) этапе лечение должно быть направлено на устранение сопутствующих заболеваний и дисгормональных нарушений. На втором этапе (непосредственного лечения) необходимо осуществить ликвидацию патологического очага посредством химической коагуляции, криодеструкции, лазерной вапоризации, электрокоагуляции или электрокоагуляции. Третий этап заключается в проведении мероприятий послеоперационной реабилитации (восстановление многослойного плоского эпителия, восстановление гормонального гомеостаза). Именно на последнем этапе очень важно создать условия эффективной эпителизации: нивелировать риск инфекционных осложнений, обеспечить наличие достаточного потенциала репаративно-регенераторных способностей эктоцервикса.

Для обеспечения этих условий следует рассмотреть возможность назначения средств, обладающих репаративной активностью. Одним из таких препаратов является Фемхил – комбинация экстракта *Triticum vulgare* (ростков пшеницы), 2-феноксиэтанол и макрогала (полиэтиленгликоль 400, 1200, 1500), различная молекулярная масса которого обеспечивает равномерное высвобождение лекарственного вещества из суппозитория и его всасывание.

Терапевтический эффект препарата Фемхил осуществляется за счет влияния основного компонента (экстракта *Triticum vulgare*) на фибробласты – основные клетки, обеспечивающие заживление ран и восстановление тканей. Фемхил значительно увеличивает ТГФ, стимулирует синтез РНК и ДНК в фибробластах и лимфоцитах (I. Vianj et al., 1978), а также увеличивает включение пролина в тканях (Z. Farinella et al., 1986).

С целью определения эффективности препарата Фемхил в отношении ускорения тканевой регенерации шейки матки у пациенток после проведения химической и диатермодеструкции нами было проведено соответствующее исследование. Как показали результаты, у 85% пациенток в первые 3 суток применения препарата Фемхил

(1 суппозиторий на ночь) значительно уменьшились боль и дискомфорт во влагалище. Через 10 дней лечения вагинальными суппозиториями Фемхил отмечалось ускорение эпителизации места деструкции, более полная и быстрая эпителизация эктоцервикса в сравнении с контрольной группой, получавшей метилурацил. В соответствии с полученными данными мы считаем, что Фемхил следует назначать пациенткам на 5-7-й день после химической деструкции или диатермоэксцизии по 1 влагалищному суппозиторию на ночь в течение 10 дней. После наступления менструации терапия может быть продолжена.

Таким образом, женщины обязательно должны проходить регулярные осмотры шейки матки со взятием мазка на цитологическое обследование. При наличии воспалительного процесса во влагалище требуется безотлагательное назначение лечения. При возникновении фоновой патологии шейки матки, которая не была устранена после проведения противовоспалительной терапии, следует прибегнуть к хирургическому методу. В послеоперационном периоде для оптимизации процессов заживления необходимо использовать репаративный Фемхил.



В завершение работы конференции с докладом, посвященным профилактике эктопии шейки матки у женщин с дисбиозом влагалища, выступила заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Вера Ивановна Пирогова.

– Раневой процесс следует рассматривать как сложный комплекс общих и местных реакций организма в ответ на повреждение, обеспечивающий заживление. Общие закономерности заживления ран не зависят от этиологии, локализации раны, вида организма, однако эти особенности накладывают некоторый отпечаток на течение раневого процесса.

Заживление – это многоуровневый, упорядоченный процесс, который состоит из воспаления, регенерации, миграции и пролиферации, синтеза белков внеклеточного матрикса, ремоделирования соединительнотканых и паренхиматозных компонентов, коллагенизации и обретения прочности.

Непосредственная цель заживления состоит в достижении целостности ткани, восстановлении гомеостаза. При этом основные три фазы заживления – воспаление, формирование ткани (репарация) и ремоделирование ткани – накладываются одна на другую во времени и пространстве.

Воспаление – микросреда высокой прооксидантной активности. Лейкоциты, особенно нейтрофилы, являются богатым источником различных активных форм кислорода (супероксид анион, гидроксил радикал, синглетный кислород, перекись водорода).

Эндотелиоциты и фибробласты, особенно стареющие, также являются потенциальными источниками продуктов перекисного окисления липидов. Основным субстратом свободнорадикальных процессов являются фосфолипиды мембран клеток и клеточных органелл.

Ключом к решению этой проблемы, по нашему мнению, может быть создание микросреды, в которой хроническая воспалительная фаза переключится на пролиферативную фазу, а впоследствии – на фазу ремоделирования.

Главным же инструментом в создании микросреды могут быть метаболические препараты, способные наладить межклеточные взаимоотношения и восстановить местный гомеостаз.

Экстракт зародышей пшеницы (*Triticum vulgare*) является эффективным средством

регенерации, который содержит каротиноиды, токоферолы и антиоксиданты.

Лечебные свойства основаны на уникальном наборе ценнейших витаминов и аминокислот, содержащихся в зародыше пшеницы: природные витамины (E, B₂, B₃, B₆, B₁₅, P), β-каротин (провитамин A), эргостерин, пантотеновая и фолиевая кислота, незаменимые жирные кислоты (линоленовая, линолевая, олеиновая и др.), а также значительного количества микро- и макроэлементов.

Активные компоненты определяют заметное ускорение процессов репарации, стимулируют хемотаксис и созревание фибробластов, а также значительно увеличивают фибробластический индекс, что имеет решающее значение для процессов заживления.

Препарат Фемхил (*Triticum vulgare* + 2-феноксиэтанол) стимулирует инвазию лейкоцитов и фагоцитарную активность в области поражения, увеличивает митотическую активность и инвазию фибробластов, активируя процесс грануляции, увеличивает образование и высвобождение коллагена и глюкозамингликанов, а также усиливает эпителизацию, способствует более быстрому сокращению размера области поражения.

Широкий спектр антибактериальной активности препарата Фемхил в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов: *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *S. aureus*, *Str. faecalis*, *A. niger*, *Candida albicans*. Кроме того, в отличие от антибиотиков, не ухудшает состояния микробиома влагалища и не провоцирует развитие кандидоза.

По данным исследования О.Т. Solorzano и соавт. (2001), скорость реэпителизации у пациенток с хроническим эрозивным цервицитом в группе Фемхила (основной) была в 2 раза выше, чем в группе плацебо. Полная реэпителизация в основной группе начала проявляться с 16-го дня от момента начала терапии, тогда как в группе плацебо

она отсутствовала до 32-го дня. К концу периода наблюдения в основной группе отмечалась полная реэпителизация у 78% пациенток, в группе плацебо – только у 48% пациенток. Также было зафиксировано значительное уменьшение области поражения (на 56%) в группе Фемхила на 16-й день лечения (по 1 свече на ночь в течение 14 дней) в сравнении с группой плацебо. Кроме того, авторы указывают на то, что Фемхил быстро купировал крайне неприятный для пациенток симптом патологических выделений, а входящий в состав препарата монофениловый эфир этиленгликоля (2-феноксиэтанол) оказывал выраженное антибактериальное действие.

Эффективность препарата Фемхил была изучена в мультицентровом рандомизированном открытом контролируемом исследовании F. Boselli и соавт. (2012) с участием 192 пациенток с бактериальным вагинозом. В итоге было отмечено снижение pH у 96% участниц, редукция субъективного дискомфорта – у 97,6%, нормализация вагинальных мазков – у 98,8% пациенток.

Кроме того, существуют определенные перспективы в более широком применении препаратов на основе экстракта ростков пшеницы. Примером тому служит исследование возможностей топического применения экстрактов *Triticum vulgare* для лечения воспаления слизистой рта в детской онкологии (E. Munoz Lopez et al., 2015) или оценка эффективности и переносимости местного применения водного экстракта *Triticum vulgare* в виде крема, геля в лечении трофических язв при осложненной варикозной болезни нижних конечностей (M. Ramanelli et al., 2015).

Следует отметить, что экстракт *Triticum vulgare* является компонентом, который активно изучается при решении задач, связанных с повторной эпителизацией или регенерацией тканей (L. Sanguigno et al., 2015).

Подготовил **Антон Вовчек**



ФЕМХІЛ
Органічне відновлення
слизової оболонки

- ✦ Прискорює регенерацію слизової оболонки піхви
- ✦ Захищає пошкоджені тканини від інфекування
- ✦ Швидко полегшує такі симптоми, як лімфорея, свербіж і печіння

Будь ласка, обов'язково ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату. Перед застосуванням проконсультуйтеся з вашим лікарем.
Представництво компанії «Лупін Лімітед» в Україні: 02121, м. Київ, Харківське шосе, 201-203 / 2А,
тел./факс: +38 0 44 569-62-20. www.lupin.com.ua, www.lupinworld.com.

ЛУПІН

Моє життя – мій вибір!



Мальтофер[®] Фол

Заліза (III) гідроксиду полімальтозат, фолієва кислота



Комплексна турбота про здоров'я мам та малюка

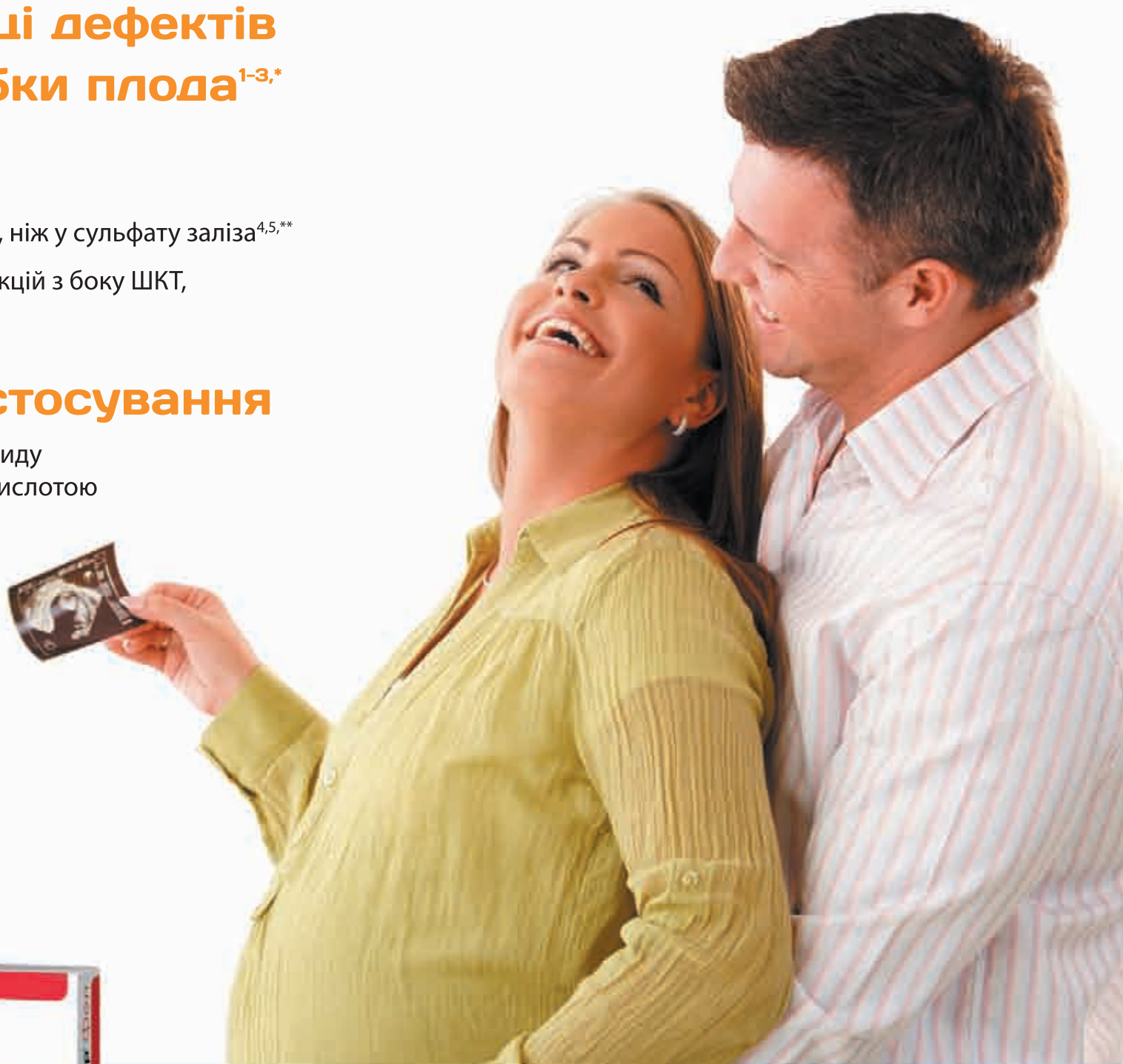
● Доведена ефективність у профілактиці дефектів нервової трубки плода^{1-3,*}

● Безпека

- Токсичність у 10 разів нижча, ніж у сульфату заліза^{4,5,**}
- Низька частота побічних реакцій з боку ШКТ, менше відмов від терапії^{6,7}

● Зручність застосування

- Комбінація заліза (III) гідроксиду полімальтозату з фолієвою кислотою в одній таблетці^{2,3,8}



* мається на увазі ефект від застосування фолієвої кислоти, ** дослідження токсичності проводилися на лабораторних щурах

Література: 1. <http://www.future-science.com/doi/pdf/10.4155/fsoa-2015-0015> 2. Geisser P et al. Schweiz Apoth Ztg 1987;125:393–398. 3. Elmacioglu F et al. Is adequate and balanced nutrition during pregnancy more effective than iron and folic acid supplements? Cent Eur J Med 2010;5:235–242. 4. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Drug Research 2007. 5. P. Geisser. Safety and Efficacy of Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex. A review of over 25 years experience. Drug Research (2007); 57(6a): 439–452. 6. Ortiz R., Toblli JE, Romero JD, et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Epub ahead of print. 7. Jacobs, P., Wood, I., and Bird A.R. (2000) Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology, Vol. 5: 77–83. 8. Інструкція для медичного застосування препарату Мальтофер[®] Фол. UA/XMP/0417/0024

МАЛЬТОФЕР[®] ФОЛ (MALTOFER[®] FOL) Р.П. UA/5870/01/01 від 11.05.2012. Діюча речовина: 1 таблетка МАЛЬТОФЕР[®] ФОЛ містить: 357 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозат, що еквівалентно 100 мг заліза, фолієвої кислоти 0,35 мг.
Лікарська форма. Таблетки жувальні. **Фармакотерапевтична група.** МАЛЬТОФЕР[®] ФОЛ: антианемічний засіб. Комплексні препарати, що містять залізо і фолієву кислоту. Код АТС B03A D04. **Показання.** МАЛЬТОФЕР[®] ФОЛ: лікування латентного дефіциту заліза (ЛДЗ) та клінічно вираженого дефіциту заліза (залізодефіцитна анемія — ЗДА). Профілактика дефіциту заліза та фолієвої кислоти до вагітності, під час вагітності або у період годування груддю. **Побічні реакції.** Дуже рідко (< 1/10000): біль у животі, нудота, запор, метеоризм, діарея, біль в епігастральній ділянці, диспепсія, блювання, анафілаксія, кропив'янка, висип, екзантема, свербіж. На фоні лікування можливий темний колір випорожнень, зумовлений виділенням заліза, що не всмокталося. Це не має клінічного значення. **Фармакологічні властивості.** Препарат містить залізо у вигляді полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III). Цей макромолекулярний комплекс стабільний і не виділяє залізо у вигляді вільних іонів у шлунково-кишковий тракт. Структура препарату схожа з природною сполукою заліза — феритином. Завдяки такій подібності залізо (III) потрапляє з кишечнику в кров шляхом активного всмоктування. Залізо, що всмокталося, зв'язується з феритином і зберігається в організмі, переважно у печінці. Пізніше у кістковому мозку воно включається до складу гемоглобіну. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Віфор С. А., Швейцарія для Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або подати скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390 0909.**

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г. Тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929. www.takeda.ua



Х.Н. Мусса, С. Хоссейні Насаб, З.А. Хайдар, Ш.С. Блеквел, Б.М. Сібай, відділення медицини матері і плода, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Університет Техаського центру медицини, м. Х'юстон, США

Фолієва кислота: що нового? Фетальні, акушерські та віддалені ризики і користь

Взаємозв'язок між прийомом фолієвої кислоти (ФК) перед зачаттям і/або під час вагітності та результатами вагітності був предметом вивчення у численних дослідженнях. Глобальною рекомендацією є призначення ФК у дозі принаймні 0,4 мг/добу всім жінкам репродуктивного віку і 4-5 мг жінкам із високим ризиком. Наявні докази свідчать, що ФК може знижувати ризик не лише дефектів нервової трубки (ДНТ), а й інших негативних результатів вагітності, таких як епілептичні розлади, прееклампсія, анемія, затримка росту плода й аутизм. У цьому огляді наведено міжнародні та національні рекомендації з дозування ФК під час вагітності, переваги прийому ФК стосовно попередження різноманітних ускладнень вагітності й потенційні ризики такого прийому.

Фолієва кислота і дефекти нервової трубки

Дефекти нервової трубки — вроджені аномалії головного мозку та хребта, які асоціюються з високими показниками захворюваності і смертності. У США щороку реєструється близько 3000 вагітностей із ДНТ. Третина цих вагітностей переривається спонтанно або заплановано.

Молекулярні потреби для закриття нервової трубки є комплексними. Розвиток нервової системи починається на ранніх стадіях ембріогенезу (на 6-му тижні вагітності), коли більшість жінок іще не знають, що вагітні. Крім того, 50% вагітностей у США є незапланованими.

Фолієва кислота — водорозчинний вітамін (В₉), необхідний для закриття нервової трубки через його вплив на проліферацію клітин. Це есенціальний кофактор фолат-опосередкованого одновуглецевого метаболізму й епігенетичної регуляції транскрипції генів, які контролюють закриття нервової трубки.

Захисний ефект ФК є високим у разі прекоцепційного прийому, починаючи з 1 міс перед зачаттям і до кінця I триместру. Жінки репродуктивного віку можуть отримувати користь від дієти, багатой на фолати, проте однієї дієти недостатньо для підвищення сироваткового рівня фолатів, тому необхідно призначати препарати ФК.

Згідно з результатами рандомізованого подвійного сліпого контрольованого дослідження, проведеного 1991 року у Великій Британії за участю 1195 вагітних, прекоцепційний прийом ФК знижував ризик розвитку ДНТ на 72%. 1992 року Служба охорони здоров'я США (PHS) рекомендувала всім жінкам, які здатні завагітніти, приймати 400 мкг ФК щоденно для профілактики ДНТ.

Дослідження показали, що дієти американок репродуктивного віку не містять продуктів, багатих на ФК, і надходження ФК з їжею в цій групі є недостатнім. На цій підставі 1998 року було впроваджено обов'язкову фортificaцію зернових продуктів 140 мкг ФК на 100 г продукту. У перші роки після впровадження було зафіксовано значне зниження частоти ДНТ. Центри з контролю і профілактики захворювань США (CDC) повідомили про зниження частоти *spina bifida* і аненцефалії на 21-35%.

Крім того, 2007 року на підставі даних дослідження NHANES за 1999-2004 рр. CDC повідомили про істотне зниження сироваткових рівнів фолатів, що, імовірно, пояснювалося двома основними факторами: зниженням рівня фортificaції та поширеністю низьковуглеводних і безжирених дієт. Слід зазначити, що обов'язкова фортificaція борошна ФК, впроваджена в США, не є звичайною практикою в інших частинах світу, у тому числі в Європі. 2009 року оновлене керівництво Робочої групи профілактичних служб США (USPSTF) рекомендувало жінкам, які планують вагітність, приймати 0,4-0,8 мг (400-800 мкг) ФК щоденно.

Проведений 2001 року аналіз 13 досліджень показав, що призначення 0,4 мг ФК на добу знижує ризик розвитку ДНТ на 36%, 1 мг — на 57% і 5 мг — на 85%. Грунтуючись на цих даних, автори рекомендували збільшити прийом ФК жінкам, які планують завагітніти, з 0,4 до 0,5 мг.

Сучасні рекомендації Американської колегії акушерів і гінекологів (ACOG), Королівської колегії акушерів і гінекологів (RCOG) і Товариства акушерів і гінекологів Канади (SOGC) подано в таблицях 1, 2 і 3 відповідно.

Крім ДНТ, додатковий прийом ФК може позитивно впливати на інші результати вагітності, про що йтиметься нижче.

Таблиця 1. Профілактичні дози ФК та інші заходи під час вагітності, рекомендовані міжнародним керівництвом Американської колегії акушерів і гінекологів (ACOG)

Рівень доказів*	Клінічна ситуація	Рекомендація
A	Жінки з низьким ризиком	ФК 400 мкг/добу
	Жінки з високим ризиком	ФК 400 мкг/добу
	Усі вагітні жінки	Визначення сироваткового рівня α-фетопроєїну як ефективний тест для скринінгу ДНТ
B	Жінки з підвищеним сироватковим рівнем α-фетопроєїну	Спеціалізоване ультразвукове обстеження для подальшої оцінки ризику розвитку ДНТ
	Плід із ДНТ	Пологи у закладі, персонал якого має досвід і можливості ведення всіх неонатальних ускладнень
C	Жінки, які можуть завагітніти	ФК 400 мкг/добу

* A — рекомендації ґрунтуються на достатніх і послідовних наукових доказах; B — рекомендації ґрунтуються на обмежених або непослідовних наукових доказах; C — рекомендації ґрунтуються переважно на консенсусі або думці експертів.

Таблиця 2. Рекомендації Королівської колегії акушерів і гінекологів (RCOG)

Категорія	Доза ФК
Усі вагітні	400 мкг/добу від прекоцепційної підготовки до 12 тижнів вагітності
Вагітні з високим ризиком*	5 мг/добу

* Ознаки високого ризику: ДНТ у попередніх вагітностях; ДНТ в анамнезі у вагітної або її партнера; лікування деякими протипілептичними препаратами; діабет; целіакія; індекс маси тіла ≥30 кг/м²; серповидноклітинна анемія; таласемія.

Таблиця 3. Рекомендації Товариства акушерів і гінекологів Канади (SOGC)

Категорія	Рекомендація
Низький ризик: жінки та їх партнери чоловічої статі, у яких в персональному і сімейному анамнезі відсутні фактори ризику вроджених дефектів, пов'язаних із дефіцитом ФК	0,4 мг/добу: почати принаймні за 2-3 міс до зачаття, продовжувати під час вагітності і потім 4-6 тижнів після пологів або так довго, як триває грудне вигодовування
Середній ризик: жінки з факторами ризику* 1-5 і/або їх партнери чоловічої статі з факторами ризику* 1-2	1 мг/добу: почати принаймні за 3 міс до зачаття, продовжувати до 12-го тижня вагітності. З 12-го тижня до завершення вагітності, протягом 4-6 тижнів після пологів або так довго, як триває грудне вигодовування, рекомендований прийом мультивітамінних комплексів, які містять 0,4-1,0 мг ФК
Високий ризик: жінки і/або їх партнери чоловічої статі з ДНТ у персональному анамнезі; ДНТ у попередній вагітності	4 мг/добу: почати принаймні за 3 міс до зачаття, продовжувати до 12-го тижня вагітності, протягом 4-6 тижнів після пологів або так довго, як триває грудне вигодовування, рекомендований прийом мультивітамінних комплексів, які містять 0,4-1 мг ФК

* Фактори ризику
1. Інші (крім ДНТ) вроджені аномалії, пов'язані з дефіцитом ФК, у персональному або сімейному анамнезі (специфічні аномалії серця, кінцівок, сечового тракту, вовча паша, вроджена гідроцефалопатія).
2. ДНТ у родича першої або другої лінії.
3. Цукровий діабет 1 або 2 типу з вторинним тератогенним ризиком для плода.
4. Тератогенні препарати з вторинними тератогенними ефектами через інгібування фолату: антиконвульсанти (карбамазепін, вальпроєва кислота, фенітоїн, примідон, фенобарбітал), метформін, метотрексат, сульфасалазин, триамтерен, триметоприм, триметоприм/сульфаметоксозол, холестирамін.
5. Гастроінтестинальні розлади з мальабсорбцією: хвороба Крона, активна целіакія, операція шунтування шлунка, хвороба печінки пізньої стадії, нирковий діаліз, зловживання алкоголем.

Фолієва кислота і протиепілептичні препарати під час вагітності

У США частота епілептичних нападів під час вагітності становить 3-5 на 1000 пологів на рік. Протиепілептичні препарати (ПЕП) мають тератогенні ефекти. Частота тератогенезу при застосуванні фенітоїну становить 0,7-7% (патогномонічним є фетальний гідантоїновий синдром). Карбамазепін асоціюється з ризиком тератогенності 2-6%; найчастіше спостерігаються мальформації серця. Вальпроєва кислота має найвищий тератогенний потенціал (7-12%) і підвищує ризик ДНТ на 1-2%.

Прийом ФК є важливою складовою ведення вагітних з епілепсією, зважаючи на негативний вплив ПЕП на метаболізм фолату. Сучасні міжнародні рекомендації щодо дозування ФК у таких жінок наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. Міжнародні рекомендації з прийому ФК у вагітних з епілепсією

Організація	Рекомендація
ACOG	4 мг/добу
NICE	5 мг/добу
SOGC	5 мг/добу

Фолієва кислота і прееклампсія

У 2008 р. Wen і співавт. описали взаємозв'язок між прийомом мультивітамінних комплексів, що містять ФК, у II триместрі вагітності і зниженим ризиком прееклампсії. Вважається, що захисний ефект ФК стосовно прееклампсії забезпечується через її вплив на обмін гомоцистеїну. Останній є незалежним фактором ризику гестаційної гіпертензії та прееклампсії. ФК може коригувати гіпергомоцистеїнемію шляхом оптимізації метаболізму гомоцистеїну і таким чином знижувати частоту цих ускладнень.

Гестаційна фолатдефіцитна анемія

Анемія є одним з найчастіших ускладнень вагітності. Найбільш поширеним типом анемії є залізодефіцитна анемія, а потім мегалобластна анемія внаслідок дефіциту ФК. Останній може викликатися різними факторами, як-от: недостатнє надходження з їжею, порушена абсорбція і підвищена потреба через материнський еритропоез і ріст плода, і виникає зазвичай у III триместрі, особливо в тих жінок, які не приймали препаратів ФК.

Залежно від етіології гестаційної фолатдефіцитної анемії жінки можуть отримувати користь від терапевтичних ефектів ФК до зачаття, протягом вагітності і під час лактації. Як правило, клініцисти визначають тривалість лікування ФК за допомогою регулярного спостереження і лабораторних досліджень.

Фолатдефіцитну анемію необхідно диференціювати від перніціозної (викликаной дефіцитом вітаміну В₁₂), яка має такі самі симптоми. Крім того, прийом препаратів ФК може маскувати симптоми дефіциту вітаміну В₁₂.

Вплив фолатдефіцитної анемії на плід вивчений недостатньо. Плід здатний захоплювати ФК з материнського кровотоку навіть за наявності дефіциту фолату у матері і завдяки цьому підтримувати стабільні концентрації гемоглобіну і фолату. Незважаючи на це, у дослідженнях було встановлено затримку росту плода і зменшення об'єму крові в результаті мегалобластної анемії. Лікування включає призначення ФК перорально, хоча доза може варіювати. Наприклад, в одному дослідженні адекватною терапевтичною дозою визнано 0,5-1 мг 2-3 рази на добу, в іншому — 5 мг на добу протягом 4 міс.

ACOG зазначає, що здорова дієта з додатковим прийомом заліза і ФК є рекомендованим лікуванням гестаційного дефіциту фолату. Типовою дозою для отримання терапевтичної відповіді є 1 мг на добу.

Продовження на стор. 34.

Фолієва кислота: що нового? Фетальні, акушерські та віддалені ризики і користь

Продовження. Початок на стор. 33.

Фолієва кислота і затримка росту плода

Розвиток плода залежить від харчування матері переважно у прекоцепційному періоді і на ранніх стадіях вагітності. Фолат необхідний для синтезу білку, ДНК і ліпідів шляхом метаболізму гомоцистеїну і є есенціальним фактором для епігенетичних механізмів. Зі збільшенням терміну вагітності зростає потреба у фолаті і прискорюється його метаболізм унаслідок росту плаценти й плода.

Кокранівській огляд, опублікований 2013 року, містить інформацію про позитивний взаємозв'язок між прийомом ФК і покращенням середньої маси тіла при народженні. Подібний дозозалежний ефект також відзначався у систематичному огляді Fekete і співавт. (2012). Дослідження Generation R, проведене в Нідерландах в 2002–2006 рр., показало, що прекоцепційний прийом ФК (0,4–5 мг/добу) збільшує вагу при народженні і вагу плаценти. Крім того, у жінок, які приймали ФК, більш ніж удвічі знижувався ризик народження дитини з низькою масою тіла.

У дослідженні Hodgetts і співавт. (2015) взяли участь 11736 жінок, які народили одну здорову дитину без вроджених аномалій. Прекоцепційний прийом ФК значно знижував ризик народження дитини з масою тіла, низькою для гестаційного віку, тоді як післякоцепційний прийом такого ефекту не мав. ФК у цьому дослідженні застосовувалась у дозах до 5 мг/добу.

Фолієва кислота і аутизм

Розлади спектра аутизму (РСА) – порушення розвитку нервової системи, які характеризуються соціальним дефіцитом, труднощами у спілкуванні і повторюваною або стереотипною поведінкою. Поширеність РСА серед дітей становить близько 1%. Вважається, що РСА розвиваються внаслідок поєднання генетичних і зовнішніх факторів.

У недавніх дослідженнях, в яких вивчали взаємозв'язок між прийомом ФК і РСА, оптимальний захисний ефект ФК у профілактиці аутизму спостерігався в разі її прийому перед зачаттям і на ранньому терміні вагітності, оскільки цей період є критичним для розвитку головного мозку.

Roth і співавт. (2011) у проспективному дослідженні МоВа, яке проводилось у Норвегії, визначили, що прекоцепційний прийом ФК (за 4 тижні до і 8 тижнів після зачаття) асоціюється зі зниженням ризику тяжкої затримки мовлення у дітей 3-річного віку.

Suren і співавт. (2013) відібрали дані 85176 дітей – учасників дослідження МоВа, які народились у період 2002–2008 рр. і перебували під спостереженням до 2012 р. Середній вік дітей наприкінці періоду спостереження становив 6,4 року, аутизм був діагностований у 114 дітей. Аналіз показав, що ФК в дозах 200–400 мкг/добу (а саме такі дози містяться в широко застосовуваних мультивітамінних комплексах для вагітних у Норвегії) знижує ризик розвитку РСА.

Christian і співавт. спостерігали 676 дітей віком 7–9 років, матері яких раніше брали участь у рандомізованому контрольованому дослідженні до- і післяпологового прийому мікронутрієнтів. Дослідження проводилось у сільській місцевості Непалу, де часто відзначається залізодефіцит. У результаті було встановлено позитивну кореляцію між пренатальним прийомом заліза/ФК і різними аспектами інтелектуальної функції в дітей, включаючи пам'ять, інгібіторний контроль та тонкі рухи. Доза ФК становила 400 мкг/добу.

Schmidt і співавт. здійснили велике популяційне дослідження типу «випадок – контроль» CHARGE. З 2003 до 2009 року в нього включали родини з дітьми, які мали діагноз РСА або затримки розвитку. Взаємозв'язок між ФК і зниженням ризиком РСА був більш значущим у матерів і дітей із поліморфізмом гена метилентетрагідрофолатредуктази MTHFR 677 C>T (цей поліморфізм асоціюється з високим рівнем гомоцистеїну й істотно збільшеними потребами у фолаті для внутрішньоутробного

розвитку нервової системи). Дозування ФК у дослідженні CHARGE становило 0–800 мкг/добу. Результати показали, що прийом ФК в середній дозі ≥ 600 мкг/добу порівняно з дозою < 600 мкг/добу супроводжується зниженням ризиком розвитку РСА (відносний ризик 0,62; $p=0,02$).

Заслуговує на увагу також дослідження NEAD, у якому оцінювали когнітивні результати у 309 парах «мати–дитина», що зазнали впливу монотерапії ПЕП (карбамазепіном, ламотриджином, фенітоїном або вальпроатом). Первинною кінцевою точкою був показник IQ у 6 років із поправкою на IQ матері, тип і стандартизовану дозу ПЕП, гестаційний вік і прекоцепційний прийом ФК. Після 3 і 6 років спостереження показник IQ в групі вальпроату був значно нижчим порівняно з групами інших трьох ПЕП. Негативні ефекти вальпроату на IQ, вербальні і невербальні здібності, пам'ять і виконавчі функції були дозозалежними, хоча небезпечними були навіть найнижчі застосовувані дози. Прекоцепційний прийом ФК із будь-яким ПЕП асоціювався з кращою оцінкою IQ в групі того ж ПЕП, що підкреслює важливість раннього призначення ФК.

Час призначення

Своєчасність призначення ФК є дуже важливою. Захисні ефекти ФК залежно від часу призначення наведено в таблиці 5.

Таблиця 5. Захисні ефекти ФК залежно від часу призначення				
Ускладнення	Час призначення ФК			
	Перед зачаттям	I триместр	II триместр	III триместр
Дефекти нервової трубки	+++	+++	0	0
Преeklampсія	+	+	+++	+
Анемія	+	+	+	+
Затримка росту плода	+++	+++	+	+
Аутизм	+	+	0	0

Примітка: + – захисний ефект; +++ – значний захисний ефект; 0 – ефект відсутній.

Потенційні побічні ефекти і ризики

Фолієва кислота вважається загалом безпечним препаратом. Її токсичність і побічні ефекти є добре вивченими в широкому діапазоні дозувань і в різних популяціях. В оглядовій статті, у якій були підсумовані дані літератури з 1986 по 1994 рік, перелічені такі потенційні побічні ефекти ФК: труднощі з виключенням дефіциту вітаміну B₁₂; взаємодія з препаратами, які інгібують метаболізм фолату; зниження абсорбції цинку; реакції гіперчутливості; нейротоксичність; епілептогенні ефекти і підвищена схильність до малярії. Проте більшість досліджень, включених в аналіз, проводились не у вагітних, а в інших популяціях. Слід зазначити, що клінічні прояви вагітності з нормальним перебігом є дуже варіабельними і деякі вищевказані побічні ефекти ФК, наприклад диспепсія і реакції гіперчутливості, можуть бути викликані власне вагітністю.

Haberg і співавт. (2009) визначили, що прийом ФК у I триместрі може підвищувати відносний ризик інфекцій нижніх дихальних шляхів і свистячого дихання у дітей віком 6–18 міс. За даними Withrow і співавт. (2009), прийом ФК в III триместрі підвищує ризик розвитку астми у дітей віком 3,5 року. Dunstan і співавт. (2012) показали, що прийом ФК в дозі > 500 мкг/добу асоціюється з підвищенням ризику розвитку алергічних захворювань на 85% порівняно з дозою 200 мкг/добу. Проте у багатьох інших досліджень вищевказані результати не підтвердилися, і на сьогодні зв'язок між прийомом ФК і алергією є недоведеним.

У рандомізованому дослідженні, яке проводилось у 1980–1996 рр. в Угорщині, пре- і післякоцепційний прийом ФК у дозі 0,8 мг асоціювався з підвищенням частоти багатоплідної вагітності на 40%. Проте в когортному дослідженні, яке проводилось в Китаї за участю майже чверті мільйона жінок, частота багатоплідної вагітності не відрізнялась у групі прекоцепційного прийому ФК в дозі 0,4 мг і в контрольній групі. Отже, переконливі докази впливу ФК на багатоплідну вагітність відсутні.

Висновки

Ефекти ФК у попередженні ДНТ є дуже переконливими, і міжнародні керівництва рекомендують її прекоцепційний прийом у різних дозах залежно від вихідного ризику. Позитивний вплив ФК на результати вагітності, переважно в разі вагітностей, ускладнених епілептичними розладами, прееклампсією, анемією і затримкою росту плода, а також роль ФК у модуляції фетальних причин аутизму є предметом дискусій. Проте загальна користь від прийому ФК переважає теоретичні ризики, і ці ризики не доведені. Використання ФК з метою профілактики не лише ДНТ, а й інших негативних результатів вагітності становить великий науковий інтерес і заслуговує на подальше вивчення в майбутніх дослідженнях.

Ключові положення

- Фолієва кислота відіграє позитивну роль під час вагітності, і взаємозв'язок між її прийомом і позитивними фетальними результатами є добре вивченим.
- Наявні докази свідчать, що прийом ФК може знижувати ризик негативних результатів вагітності, таких як епілептичні напади у жінок з епілепсією або епілептичними розладами, прееклампсією, гестаційною анемією, аутизмом, затримкою росту плода, передчасні пологи, ДНТ та інші вроджені дефекти.
- Профілактичний прийом ФК з метою запобігання ДНТ є дуже важливим, і більшість міжнародних керівництв рекомендують прекоцепційний прийом ФК.
- Прийом ФК є важливою складовою пренатального ведення жінок з епілепсією, переважно через негативний вплив протиепілептичних препаратів на метаболізм фолату.
- ФК може коригувати гіпергомоцистеїнемію шляхом оптимізації обміну гомоцистеїну і таким чином знижувати частоту гестаційної гіпертензії та прееклампсії.
- Залежно від етіології гестаційної фолатдефіцитної анемії жінки можуть отримувати користь від терапевтичних ефектів ФК до зачаття, протягом вагітності і під час лактації. Американська колегія акушерів і гінекологів зазначає, що здорову дієту й додатковий прийом ФК і заліза слід рекомендувати жінкам для лікування гестаційного дефіциту ФК. У більшості випадків адекватний терапевтичний ефект досягається при пероральному прийомі ФК в дозі 1 мг/добу.
- Вивчається роль прийому ФК у зниженні ризику розвитку аутизму, особливо на ранніх термінах вагітності, у періоді, критичному для розвитку головного мозку, і попередженні неврологічної патології, такої як ДНТ.
- ФК вважається загалом безпечним препаратом.
- Прийом ФК з метою попередження не лише ДНТ, а й інших негативних результатів вагітності становить великий науковий інтерес.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Moussa H.N., Hosseini Nasab S., Haidar A.A. et al. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. Future Sci OA. 2016 Jun; 2 (2): FSO116.

Переклав з англ. Олексій Терещенко



Актуальность новых методов наружной и местной антисептики

Асептика и антисептика (от греч. *a* – отрицание, *anti* – против, *sepsis* – гниение) являются неотъемлемой частью современной медицины, в частности акушерства и гинекологии. В данном случае их исключительное значение обусловлено высокими рисками бактериальной инфекции как во время родов, так и в послеродовом периоде, не говоря уже о возможности бактериального обсеменения при проведении рутинных манипуляций во время планового осмотра у врача-гинеколога.

Как известно, даже при нормальном течении родов во влагалище и на шейке матки могут образовываться области нарушения целостности слизистой оболочки (микротрещины, ссадины и т.д.), которые являются входными воротами для проникновения инфекции. В свою очередь, нарушение основных правил асептики и антисептики не только увеличивает риск инфицирования, но и является главной причиной развития тяжелых осложнений.

В акушерстве и гинекологии основные возбудители септической инфекции – патогенные и условно-патогенные штаммы рода *Staphylococcus*, реже – рода *Escherichia* (*Escherichia coli*), *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, крайне редко – *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*, вирусная инфекция и др.

Кроме этого, следует помнить о том, что причиной бактериальной инфекции могут быть как эндогенные, обитающие в организме человека, так и экзогенные микроорганизмы, попадающие в него из окружающей среды. Именно поэтому в условиях амбулатории и стационара особенно важно соблюдать основные правила асептики (по сути, стерилизация инструментов, шприцев, перчаток, а также операционного белья, халатов медперсонала и всевозможного хирургического инвентаря) и антисептики (ликвидация непосредственно инфекционного агента). Следует отметить, что вещества, используемые для достижения последнего, должны максимально соответствовать следующим требованиям: эффективности в отношении возбудителя и безопасности для тканей человеческого организма.

Средства для антисептики принято разделять на 2 группы в зависимости от происхождения: химические и биологические. В настоящий момент одним из самых распространенных химических средств, применяемых не только в гинекологии и акушерстве, но и в хирургии, стоматологии и т.д., является хлоргексидин.

Хлоргексидин – это антисептический препарат, который уже на протяжении 60 лет применяется в качестве надежного средства наружной и местной антисептики, а также дезинфицирующего средства.

За счет механизма своего действия, а именно взаимодействия с фосфатными группами на поверхности клетки микроорганизма с последующим нарушением осмотического баланса, целостности и, как результат, ее гибели, хлоргексидин проявляет хорошую активность в отношении большинства представителей грамположительной и грамотрицательной микрофлоры и, что немаловажно, возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (сифилиса, гонореи, трихомоноза и пр.).

В связи с этим препарат нашел широкое применение в качестве основного антисептического средства для обработки операционного поля, рук, дезинфекции хирургического инструментария, промывки операционных ран, а также для профилактики таких венерических заболеваний, как гонорея, сифилис, трихомоноз и генитальный герпес. Кроме того, в соответствии с руководствами ВОЗ в акушерстве для снижения риска инфицирования новорожденных пуповину рекомендовано обрабатывать 7% раствором хлоргексидина.

Несмотря на богатый опыт применения хлоргексидина в клинической практике во всем мире, существуют определенные подводные камни, связанные с его использованием. Их крайне важно учитывать, особенно в клинике «Матери и плода».

Так, в 2011 г. тайландские исследователи А. Apisarnthanarak и L.M. Mundy сообщили о высокой частоте кожных аллергических реакций, ассоциированных с применением водных растворов хлоргексидина, среди медицинского персонала. В соответствии с предоставленными данными, сыпь появилась после

воздействия 2% и 4% раствора хлоргексидина глюконата. Большинство медицинских работников, у которых была отмечена данная аллергическая реакция, имели такие сопутствующие заболевания, как дерматит или аллергию на пыль. Авторы, несмотря на то, что обоснованно не объяснили вызванную хлоргексидином реакцию, пришли к выводу о том, что она может быть связана с генетическими факторами или с увеличением числа антител (иммуноглобулина Е и G) к хлоргексидину. Результаты исследования подчеркивают необходимость мониторинга реакций кожи медперсонала на применяемые антисептические средства, в частности хлоргексидин. Данное наблюдение имеет важное значение также в отношении пациентов с сопутствующими заболеваниями кожи и аллергией.

В британском исследовании А. Nakonechna, Р. Dore и соавт. (2012) сообщалось об увеличении частоты случаев развития гиперчувствительности к хлоргексидину. Опубликованные сведения указывают на хлоргексидин как потенциально аллергенное вещество, которое может быть ассоциировано с развитием тяжелых реакций гиперчувствительности. В подтверждение этому авторы приводят данные о 6 пациентах 3 разных клинических центров Великобритании, в которых были зарегистрированы случаи анафилактического шока, связанные с применением хлоргексидина (в форме геля, на марлевых тампонах, при обработке катетеров) во время хирургических вмешательств. Для определения истинной причины таких тяжелых аллергических реакций были проведены детальный анализ анамнеза, записок из карты пациентов, а также тесты на определение специфических антител к хлоргексидину (иммуноглобулина Е), триптазы, тучных клеток и кожные прик-тесты. В результате у 5 из 6 пациентов были отмечены повторные аллергические реакции на воздействие хлоргексидина, у 4 – кожный прик-тест был положительным и у всех 6 зарегистрирован повышенный уровень иммуноглобулина Е. Авторы предположили, что хотя немедленная гиперчувствительность к хлоргексидину имеет высокую распространенность по всему миру, в Великобритании, вероятно, эти показатели значительно занижены, что обуславливает необходимость включения специфических тестов на аллергию к хлоргексидину в обычные схемы определения аллергических реакций во время проведения анестезии и хирургических вмешательств в специализированных центрах.

В 2016 г. Американское общество микробиологии (AMS) опубликовало данные, свидетельствующие о том, что некоторые микроорганизмы, в частности *Klebsiella pneumoniae*, вырабатывают резистентность к большинству антибиотиков, в том числе и к колистину, при воздействии на них дезинфицирующих средств, содержащих хлоргексидин.

Как отметил один из авторов указанных лабораторных изысканий, научный руководитель Национальной службы по инфекциям Общественного здравоохранения Англии (г. Солсбери, Великобритания), профессор J. Mark Sutton: «Хлоргексидин является важной частью современных методов борьбы с инфекционными заболеваниями, и повышение резистентности к этому соединению потенциально может повлиять на нашу способность предотвращать их развитие не только в рутинной клинической практике, но и при оказании неотложной специализированной помощи или во время госпитализации».

Результаты этого исследования, как и других проведенных в лаборатории профессора J. Mark Sutton, показывают, что многие бактериальные патогены могут иметь одинаковые или похожие метаболические

процессы. Конкретное селективное давление антисептика, такого как хлоргексидин, может привести к аналогичным мутациям, что и является основной причиной развития повышенной устойчивости к антибиотикотерапии различных штаммов бактерий.

«Если такая же ситуация наблюдается и в медицинских учреждениях (клиниках, госпиталях и т.п.), это означает, что нам необходимо переосмыслить, каким образом и в каких случаях следует использовать некоторые критические дезинфицирующие средства или антисептики в клинической практике», – подчеркнул профессор J. Mark Sutton.

В начале 2017 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в связи с увеличением в последнее время числа редких, но серьезных аллергических реакций при использовании антисептических средств наружного применения, содержащих хлоргексидина глюконат, лишило данное вещество статуса безопасного антисептика. В результате FDA обязало производителей безрецептурных антисептических продуктов, содержащих хлоргексидина глюконат, добавить соответствующее предупреждение в текст этикеток.

Впервые «Уведомление о здравоохранении», в котором FDA предупреждало медицинское сообщество о риске развития серьезных аллергических реакций при использовании хлоргексидина глюконата (в качестве раствора для проведения наружной антисептики, для обработки различного медицинского оборудования, хирургического инвентаря), было опубликовано еще в 1998 г. Всего за 46 лет – с января 1969 до июня 2015 г. – FDA получило сообщения о 43 случаях тяжелых аллергических реакций на хлоргексидин во всем мире, 2 из которых стали причиной смертельного исхода. При этом более половины из них были зарегистрированы после уведомления FDA 1998 г. и после 2010 г. Следует отметить, что при определении количества эпизодов серьезных аллергических реакций учитывались только предоставленные в FDA отчеты, поэтому существует высокая вероятность большего количества случаев, о которых никто не знает. Данные относительно 8 случаев анафилактического шока были опубликованы в медицинской литературе в период между 1971 и 2015 гг., одного – выявлены в американской базе данных Национальной электронной системы наблюдения за травматизмом США и Кооперативного мониторинга нежелательных лекарственных явлений (NEISS-CADES) в период 2004–2013 гг.

Декаметоксин – современное дезинфицирующее и антисептическое средство, для которого отсутствуют сообщения о развитии тяжелых аллергических реакций. Он является поверхностно активным веществом группы бисчетвертичных аммониевых соединений, механизм действия которого несколько отличается от хлоргексидина и заключается в нарушении целостности клеточной мембраны микроорганизма посредством разрушения коротких липидных цепочек, из которых она состоит. Особенность этого вещества заключается в том, что его способность быстро разрушать целостность клеточной мембраны не оказывает какого-либо воздействия на клетки человеческого организма, поскольку их оболочка состоит из длинных липидных цепочек. Кроме того, антисептическое средство на основе декаметоксина обладает дополнительным противовоспалительным, десенсибилизирующим и спазмолитическим действием.

Учитывая высокую эффективность в отношении бактериальной и грибковой инфекции и широкое применение в качестве средства обработки раневых поверхностей, а также для профилактики рецидивирующих инфекционных заболеваний и спячной болезни, декаметоксин можно считать надежным средством в арсенале современного врача-клинициста.

Подготовил **Антон Вовчек**



Вульвовагінальний кандидоз: оригінальний клотримазол — надійний помічник у рутинній практиці лікаря-гінеколога

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) — це опортуністичне грибкове інфекційне захворювання, основним збудником якого є *Candida albicans*, яка уражає близько 75% здорових жінок репродуктивного віку принаймні один раз у житті. Крім того, у 5-10% жінок реєструються випадки повторного захворювання з трьома або більше епізодами ВВК на рік. Висока поширеність цієї патології пояснюється низкою факторів, які сприяють її розвитку фактично в кожній сучасній жінці: використанням пероральних контрацептивів з високим вмістом естрогенів, прийомом препаратів для замісної гормональної терапії, частим застосуванням антибіотиків, неконтрольованим сахарним діабетом тощо.



О.П. Кононець

Тим не менш більшість випадків ВВК розвиваються як ідіоматичні епізоди, тобто без певних сприятливих чинників. Такі симптоми, як свербіж, печіння й почервоніння вульви і слизової оболонки піхви, що супроводжуються білими виділеннями, характерні як для вперше діагностованого епізоду захворювання, так і для рецидивної його форми. Попри те що наразі більшість класичних методів лікування й досі мають високі показники ефективності щодо зменшення грибкового навантаження та основних проявів захворювання, значна поширеність рецидивного перебігу потребує призначення підтримувальних схем терапії із застосуванням протигрибкових засобів (J.D. Sobel, 1992; 1997). Усе зазначене поряд зі зростаючими витратами на систему охорони здоров'я глибоко впливає на якість життя жінок в Україні і всьому світі. Саме тому для лікаря-клініциста дуже важливо не тільки вчасно діагностувати вульвовагінальний кандидоз і призначити лікування, але й бути впевненим в ефективності й безпечності засобу для проведення протигрибкової терапії.

Оскільки з проблемою ВВК у своїй клінічній практиці стикався фактично кожен лікар-гінеколог, то й шукати відповіді на запитання щодо раціональних підходів до діагностики, профілактики та лікування потрібно «на передовій». З цією метою ми звернулися до асистента кафедри акушерства та гінекології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кандидата медичних наук Олександра Павловича Кононця.

Олександр Павловичу, як часто у вашій клінічній практиці зустрічається така патологія, як вульвовагінальний кандидоз?

— Вульвовагінальний кандидоз — дуже поширена патологія в гінекологічній практиці. Вона зустрічається приблизно в кожній десятої жінки, яка приходить до лікаря-гінеколога на консультацію, та майже у третини пацієнток із запальними захворюваннями зовнішніх геніталій.

У жінок яких вікових груп найчастіше діагностують вульвовагінальний кандидоз? Які супутні захворювання сприяють розвитку, прогресуванню чи рецидивному перебігу цієї патології?

— Найчастіше ВВК діагностується в жінок репродуктивного віку (20-40 років), які ведуть активне статеве життя. Крім того, підвищений ризик розвитку захворювання зумовлює наявність у пацієнтки ендокринних захворювань (цукровий діабет, гіперкортицизм, гіпотиреоз, гіпопаратиреоз); хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються дисбактеріозом; імунodefіцитних захворювань (лейкемія, лімфома, ВІЛ). Ще одним чинником, що сприяє розвитку ВВК, є прийом антибактеріальних засобів, цитостатиків, кортикостероїдів та оральних контрацептивів. Вважається також, що ВВК виникає через носіння тісної білизни зі штучних тканин, використання гігієнічних прокладок та сперміцидів, роботу в умовах підвищеної температури й вологості чи внаслідок орального сексу. Але не слід забувати, що ризик розвитку цієї патології значно підвищується і при такому фізіологічному стані жінки, як вагітність.

Які ускладнення можуть розвинути, якщо ВВК не лікувати взагалі або лікувати неналежним чином?

— За відсутності лікування або в разі його неадекватності інфекція може поширитися на інші органи та системи, внаслідок чого виникає висока ймовірність

розвитку генералізованих форм кандидозу. Дуже важливо, що такий сценарій під час вагітності загрожує ризиком передчасного її переривання, внутрішньоутробного

Продовження на стор. 38.

ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ¹
ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

- Докази ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ оприлюднені у понад 265 наукових ПУБЛІКАЦІЯХ
- РЕКОМЕНДОВАНИЙ Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я²
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі³

1. 2011 EUROPEAN (IUSTI/WHO) GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE. AUTHORS: JACKIE SHERRISRO, GILBERT DONDERS, DAVID WHITE. LEAD EDITOR: JORGEN SKOV JENSEN.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT FOR THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. WWW.WHO.INT/PUB/STI/PUB6/EN/ACCESSED 9 APRIL 2013.
3. PHILLIS R, SAWYER R.N, BROGDEN R.M, PINDER T.M, SPEIGHT AND C.S. AVERY "CLOTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS ANTIFUNGAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC EFFICACY". DRUGS 9: 424-447(1975).
Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
Детальна інформація щодо препарату міститься в інструкції до застосування. Відпускається без рецепта.
Регістраційні посвідчення № UA/3588/03/01, UA/3588/03/03.
L.UK.MKT.CC.10.2016.0142

Вульвовагінальний кандидоз: оригінальний клотримазол — надійний помічник у рутинній практиці лікаря-гінеколога

Продовження. Початок на стор. 37.

інфікування плода, розвитку кандидозу в новонародженого і, як наслідок, сепсису й загибелі дитини.

? Якими методами діагностики ВВК Ви користуєтесь у своїй клінічній практиці? Чи потрібно застосовувати такі спеціалізовані методики, як культуральне або серологічне дослідження, чи в більшості випадків лікування слід призначати емпірично?

— Перш за все емпіричне лікування не є правильним, бо схожі симптоми можуть реєструватися і за наявності інших збудників вульвовагініту бактеріальної природи. Саме тому важливо підтвердити участь грибової флори в запальному процесі. Найчастіше використовують такі методи діагностики, як мазок на ступінь чистоти і флору. Водночас культуральне дослідження виправдане лише в разі негативного результату мікроскопії, за наявності типової клінічної картини та для видової ідентифікації з визначенням чутливості до антимікотичних препаратів, особливо після попереднього неефективного лікування стандартними препаратами.

? Яка основна мета терапії пацієнток з ВВК?

— Лікування пацієнток з ВВК перш за все має бути спрямоване на елімінацію збудника з вогнища запалення та зняття гострих запальних явищ.

? Розкажіть, будь ласка, які групи місцевих і системних препаратів слід використовувати при лікуванні пацієнток з ВВК.

— Для лікування хворих з гострим ВВК використовуються препарати місцевої дії, а саме — представники імідазольної групи (клотримазол, кетоназол, еконазол, міконазол, сертаконазол) та полієни (ністатин, натаміцин, леворин, амфотерицин В). За повторних

епізодів інфекції проводять пролонговану місцеву протигрибкову терапію або доповнюють її одноразовим прийомом системних антимікотиків, до яких належать препарати групи тріазолу (флуконазол, ітраконазол). При цьому профілактику рецидивів слід проводити за наявності факторів, які сприяють розвитку ВВК або провокують його. У першому випадку перевага віддається місцевим антимікотикам у пролонгованому режимі (вагінальні форми при цукровому діабеті), у другому — превентивній терапії системними антимікотиками (флуконазол на тлі прийому антибіотиків). При хронічній формі ВВК профілактика рецидивів є невід’ємною складовою лікування.

? Як часто наразі використовуються антимікотичні препарати групи імідазолів, зокрема клотримазол?

— Попри тривалу історію використання клотримазолу він і досі зберігає високу ефективність щодо найпоширеніших збудників ВВК, а тому є дуже затребуваним на сьогоднішній день.

? Які переваги мають препарати клотримазолу, зокрема у формі вагінальних таблеток (Канестен)?

— По-перше, безумовною перевагою таких форм препарату Канестен є можливість варіювати схеми та режими лікування, оскільки він випускається у двох різних дозах: 100 та 500 мг. Другою безперечною перевагою є особливість форми випуску, а саме — наявність аплікатора, що значно полегшує самостійне застосування препарату Канестен пацієнткою.

? Зважаючи на Ваш клінічний досвід, яка найбільш ефективна схема призначення препарату Канестен?

— У моїй практиці найбільш ефективною схемою було застосування препарату Канестен 100 мг по одній вагінальній таблетці 1 раз на добу ввечері курсом 6 днів.

? Чи є якісь особливості використання цього препарату в період вагітності або годування груддю?

— Особливість полягає в тому, що під час вагітності препарат Канестен слід використовувати без аплікатора, оскільки існує ризик ушкодити плідну оболонку. Оптимальною дозою на пізніх строках вагітності є Канестен 100 мг. Щодо прийому цього препарату в період лактації, то, відповідно до інструкції, від годування груддю впродовж усього курсу лікування я б радив відмовитися.

? Олександр Павловичу, які основні рекомендації щодо профілактики ВВК Ви даєте своїм пацієнткам під час консультації?

— Перш за все потрібно розуміти, що ВВК — це захворювання, яке характеризується високим ризиком розвитку рецидивів. Тому зазвичай я раджу своїм пацієнткам уникати чинників, які провокують виникнення та сприяють розвитку цієї патології. Не менш важливим є вчасне й адекватне лікування соматичної патології, а також підтримання біоценозу організму та його природних захисних сил.

? Як Ви вважаєте, які перспективи застосування препарату Канестен у комплексному лікуванні хворих з ВВК не тільки грибової, але й бактеріальної та змішаної етіології?

— Я вважаю, що у препараті Канестен дуже добрі перспективи. Це можна пояснити особливостями спектру дії клотримазолу, який входить до його складу, а саме — його високою активністю щодо мікроорганізмів роду *Trichomonas*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella*, які часто утворюють асоціації і виступають у ролі основного чинника розвитку вульвовагініту. Слід підкреслити, що важливою й безперечною перевагою препарату Канестен є те, що попри його високу антибактеріальну та антимікотичну дію на більшу частину збудників вульвовагініту він не має згубного впливу на лактобактерії — дуже важливі для повноцінного мікробіоценозу піхви мікроорганізми.

Підготував **Антон Вовчек**

39

Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Гинекология, акушерство, репродуктология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Гинекология, акушерство, репродуктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Гинекология, акушерство, репродуктология»?

На какую тему?

Является ли наше издание эффективным для повышения
вашей врачебной квалификации?

Новые неблагоприятные акушерские исходы, ассоциированные с эндометриозом: данные ретроспективного когортного исследования

Итальянские ученые завершили ретроспективное когортное исследование, в ходе которого с января 2009 г. по декабрь 2014 г. сравнивали акушерские исходы у беременных с эндометриозом и без данной гинекологической патологии. Беременные пациентки с эндометриозом (n=262) были разделены на следующие подгруппы: пациентки с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ) и пациентки без ГИЭ; пациентки с одноплодной беременностью и спонтанным зачатием (подгруппа А) и пациентки с многоплодной беременностью и/или пациентки, забеременевшие благодаря использованию вспомогательных репродуктивных технологий (подгруппа В). Контрольную группу составили 524 беременные без эндометриоза.

Анализ полученных результатов показал, что у беременных с эндометриозом отмечалось значимое повышение риска таких акушерских осложнений, как предлежание плаценты (p<0,05), внутрипеченочный холестаз (p<0,01), необходимость в индукции родов (p<0,01) и преждевременные роды (p<0,01). У пациенток с ГИЭ отмечалось только значимое повышение процента преждевременных родов (p<0,01), тогда как в подгруппе пациенток без ГИЭ повышалась частота всех акушерских осложнений, кроме предлежания плаценты: этот показатель не отличался от такового в контрольной группе. У беременных с эндометриозом из подгруппы А отмечалась статистически достоверно более высокая частота предлежания плаценты (p<0,01), внутрипеченочного холестаза (p<0,01), индукции родов (p<0,01) и преждевременных родов (p<0,01) по сравнению с контрольной группой. Не отмечалось достоверного различия в структуре осложнений беременности между беременными из подгруппы В и контрольной группы. Как заключают авторы, полученные ими результаты впервые продемонстрировали, что женщины с эндометриозом подвержены более высокому риску развития внутрипеченочного холестаза и у них чаще возникает необходимость в индукции родов.

[L. Mannini et al., Arch Gynecol Obstet. 2016 Oct 21. \[Epub ahead of print\]](#)

Факторы риска развития послеродового кровотечения после вакуум-экстракции плода

Израильские акушеры провели ретроспективное исследование с целью выявления факторов риска развития послеродового кровотечения (ПРК) у родильниц, к которым применялся метод вакуум-экстракции плода в родах. В него было включено 1154 женщины с одноплодной беременностью, которым в условиях специализированного акушерского стационара проводилась вакуум-экстракция плода в ходе вагинальных родов в период 2012-2014 гг. ПРК определялось при наличии любого из следующих критериев: объем кровопотери после родов ≥500 мл, снижение содержания гемоглобина более чем на ≥3 г/дл (различие между уровнями гемоглобина до и после вакуум-экстракции) и необходимость в переливании препаратов крови. Характеристики пациенток с ПРК после вакуум-экстракции плода сравнивали с таковыми у женщин без ПРК после использования данного метода.

Как показал анализ полученных результатов, после вакуум-экстракции плода ПРК развилось у 295 (25,6%) родильниц. Женщины в группе ПРК в большинстве своем были ранее нерожавшими (83,1 vs 70,5%, p=0,001) и имели более высокую распространенность гипертензивных расстройств (4,4 vs 1,4%, p=0,001). Также в группе ПРК была выше частота выполнения эпизиотомии (87,8 vs 81,6%, p=0,01). При выполнении многофакторного анализа было продемонстрировано, что факторами риска развития ПРК являлись гипертензивные расстройства (относительный риск – ОР – 2,4; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,03-5,58; p=0,04), индукция родов (ОР 1,42; ДИ 1,01-2,1; p=0,04) и более длительные второй (ОР 1,003; 95% ДИ 1,001-1,006; p=0,03) и третий (ОР 1,02; 95% ДИ 1,01-1,04; p=0,004) периоды родов. По мнению авторов исследования, указанные факторы риска развития ПРК после вагинальных родов с использованием вакуум-экстракции плода необходимо выявлять и принимать во внимание при ведении пациенток в раннем послеродовом периоде.

[L. Hirsch et al., Arch Gynecol Obstet. 2016 Sep 29. \[Epub ahead of print\]](#)

Частота выполнения, показания, индикаторы риска и исходы неотложной гистерэктомии в течение 6 недель после родов: данные метаанализа

Голландские ученые выполнили масштабный метаанализ с целью сравнения частоты выполнения, показаний и исходов неотложной гистерэктомии в течение 6 недель после родов в странах с различным уровнем доходов населения. Поиск релевантных клинических исследований проводился до 30 марта 2015 г. в базах данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, ClinicalTrials.gov, а также Кокрановской библиотеки. В итоге для включения в метаанализ было отобрано 128 клинических исследований с участием в целом 7858 женщин, которым проводилась неотложная гистерэктомия в течение 6 недель после родов (87% из них – повторнородящие). Частота выполнения неотложной гистерэктомии составила 1 случай на 1000 родов (диапазон – от 0,2 до 10,1). Этот показатель значительно варьировал между более бедными странами (с низкими и ниже среднего доходами населения) и более богатыми (с доходами высокими и выше среднего): 2,8 в сравнении с 0,7 на 1000 родов соответственно (ОР 4,2; 95% ДИ 4-4,5). Наиболее частые показания к выполнению данного оперативного вмешательства включали патологию плаценты (38%), атонию матки (27%) и разрыв матки (26%). Индикаторами риска выступали кесарево сечение во время данной беременности (ОР 11,38; 95% ДИ 9,28-13,97), предшествующее кесарево сечение (ОР 7,5; 95% ДИ 5,1-11), более старший возраст (среднее различие – 6,6 года между женщинами, которым была выполнена неотложная гистерэктомия, и женщинами контрольной группы, 95% ДИ 4,4-8,9) и большее количество предыдущих родов (среднее различие 1,4; 95% ДИ 0,7-2,2). Протективный эффект оказывало антенатальное наблюдение в условиях специализированных центров (ОР 0,12; 95% ДИ 0,06-0,25). Только 3% пациенток была проведена артериальная эмболизация во избежание гистерэктомии. Средний объем кровопотери составлял 3,7 л; смертность – 5,2 случая на 100 гистерэктомий (диапазон 0-59,1) и была выше в более бедных странах: 11,9 vs 2,5 случая на 100 гистерэктомий (ОР 4,8; 95% ДИ 3,9-5,9).

Таким образом, неотложная гистерэктомия в течение 6 недель после родов ассоциирована с высокими показателями смертности и чаще выполняется в странах с низким уровнем доходов населения, где она сопряжена с высоким риском летального исхода. Кесарево сечение (как при данной, так и при предшествующих беременностях) ассоциировано с более высоким риском выполнения этой неотложной хирургической операции.

[T. van den Akker et al., Obstet Gynecol. 2016 Dec; 128\(6\): 1281-1294.](#)

Частота и факторы риска развития венозных тромбозов в послеродовом периоде: данные скандинавского популяционного когортного исследования

От осведомленности акушеров-гинекологов о частоте и возможных сроках развития венозных тромбозов (ВТЭ) в послеродовом периоде зависит, насколько эффективной и правильной будет тромбопрофилактика. Ученые из Швеции и Финляндии недавно завершили популяционное контролируемое когортное исследование, в ходе которого оценили частоту ВТЭ после родов

и смертность от данного осложнения в течение 180 дней после родоразрешения, а также выявили ассоциированные с ним факторы риска. С этой целью они объединили и затем проанализировали информацию из 4 крупных регистров за 10 лет (с 2001 по 2011 г.).

Из 634 292 женщин, данные о которых были включены в анализ, у 1169 через 0-180 дней после родоразрешения развились ВТЭ. При этом частота ВТЭ была максимальной в первую неделю после родоразрешения: в этот период она в 37 раз превышала таковую в контрольной группе небеременных женщин (в целом после родов ВТЭ диагностировались в 4 раза чаще, чем вне беременности). Почти половина всех случаев ВТЭ развились в период с 43-го по 180-й день после родоразрешения; у 3 женщин ВТЭ стали непосредственной причиной летального исхода. С повышенным риском ВТЭ в послеродовом периоде ассоциировались следующие факторы:

- зрелый возраст;
- более высокий индекс массы тела;
- тромбофилия;
- многоплодная беременность;
- гестационный сахарный диабет;
- анемия;
- хориоамнионит;
- угроза преждевременных родов;
- наступление беременности в результате экстракорпорального оплодотворения, которое осложнялось развитием синдрома гиперстимуляции яичников;
- первые роды;
- кесарево сечение;
- заболевания сердца и почек;
- варикозное расширение вен.

Риск ВТЭ оставался повышенным в течение всех 180 дней после родоразрешения у женщин с тромбофилией, многоплодной беременностью, варикозным расширением вен, а также у пациенток, перенесших кесарево сечение. Таким образом, в этом исследовании были получены важные данные о том, что риск ВТЭ остается значимо повышенным не только в течение «классического» 6-недельного послеродового периода, а гораздо дольше. Несомненно, его результаты помогут врачам оптимизировать отбор женщин, которые нуждаются в тромбопрофилактике после родоразрешения.

[P.J. Galambosi et al., Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Mar 30.](#)

Исходы, ассоциированные с индукцией родов: результаты австрийского популяционного исследования

Австрийские ученые опубликовали результаты недавно завершеного ими ретроспективного популяционного когортного исследования, в котором оценили исходы индукции родов в зависимости от срока гестации. Всего были проанализированы данные о 402 960 одноплодных беременностях из Австрийского перинатального регистра. Как показал анализ полученных результатов, индукция родов ассоциировалась с повышенным риском необходимости проведения кесарева сечения (скорректированный относительный риск – ОР – 1,53; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,45-1,60), оперативных вагинальных родов (ОР 1,21; 95% ДИ 1,15-1,27), эпидуральной аналгезии (ОР 2,12; 95% ДИ 2,03-2,22), анализа крови, взятой из кожи головы плода (ОР 1,40; 95% ДИ 1,28-1,52), оценки по шкале Апгар через 5 мин после рождения <7 баллов (ОР 1,55; 95% ДИ 1,27-1,89) и значения pH пуповинной артериальной крови <7,1 (ОР 1,26; 95% ДИ 1,15-1,38), а также риском задержки отделения плаценты (ОР 1,32; 95% ДИ 1,22-1,41) и госпитализации новорожденного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОР 1,41; 95% ДИ 1,31-1,51). В подгруппе женщин, которым индукция родов проводилась по такому показанию, как переношенная беременность, профиль неблагоприятных исходов у матерей и новорожденных был аналогичным.

[C. Zenzmaier et al., Arch Gynecol Obstet. 2017 May; 295\(5\): 1175-1183 \[Epub 2017 Mar 29\].](#)

Наличие эндометриоза повышает риск невынашивания беременности у пациенток, которым было проведено ЭКО или ICSI

Немецкие акушеры-гинекологи оценили значимость факторов риска невынашивания в первых двух триместрах беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или внутрицитоплазматического введения сперматозоида (ICSI). С этой целью они выполнили ретроспективное исследование, включавшее 588 циклов с переносом свежих эмбрионов и 150 циклов с переносом размороженных эмбрионов. Как показал анализ полученных результатов, частота прерывания беременности, наступившей в результате переноса свежих эмбрионов, была достоверно выше при наличии эндометриоза (p=0,02); также на этот показатель значимое влияние оказывали возраст пациентки на момент забора ооцитов (p<0,01) и сыровоточный уровень тестостерона (p=0,02). Таким образом, эндометриоз существенно снижает шансы женщины забеременеть даже при применении современных вспомогательных репродуктивных технологий.

[C. Pallacks et al., Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Apr 5; 213: 33-38 \[Epub ahead of print\]](#)

Сроки антенатального введения кортикостероидов и выживаемость глубоко недоношенных младенцев: данные шведского популяционного проспективного когортного исследования

Акушеры-гинекологи из Швеции опубликовали результаты исследования, в котором ими была изучена ассоциация между временем антенатального введения кортикостероидов (КС) и выживаемостью глубоко недоношенных младенцев. В анализ были включены данные обо всех новорожденных (n=707), появившихся на свет живыми на сроке гестации 22-26 недель. Антенатальное введение КС было проведено 84% беременных. В качестве основных критериев оценки исхода использовались выживаемость в периоде новорожденности (0-27 дней после рождения) и в младенчестве (0-365 дней), а также выживаемость без тяжелой неонатальной патологии (внутрижелудочковое кровоизлияние ≥3 степени, ретинопатия недоношенных ≥3 стадии, перивентрикулярная лейкомаляция, некротизирующий энтероколит или тяжелая бронхолегочная дисплазия). Анализ полученных результатов продемонстрировал, что выживаемость была ниже у младенцев, матери которых не получали КС до родов (ОР 0,26; 95% ДИ 0,15-0,43), а также у младенцев, матерям которых антенатальное введение КС проводилось менее чем за 24 ч до родов (ОР 0,53; 95% ДИ 0,33-0,87) или более чем за 7 суток до родов (ОР 0,56; 95% ДИ 0,32-0,97). Показатель выживаемости без формирования тяжелой неонатальной патологии в условиях отсутствия антенатального введения КС составлял лишь 14%, в то время как в группах антенатального введения КС – 30-39%, что свидетельствует о ценности данной профилактической стратегии. По заключению авторов исследования, введение КС за 1-7 суток до преждевременных родов (при сроке гестации 22-26 недель) ассоциировано со статистически значимым повышением выживаемости младенцев по сравнению с теми новорожденными, матерям которых КС вообще не вводились либо вводились в другие временные отрезки.

[H. Norberg et al., BJOG. 2017 Mar 15 \[Epub ahead of print\]](#)

Подготовила **Елена Терещенко**



Лютеїна
Мікронізований прогестерон

**Сучасні форми мікронізованого
натурального прогестерону**



**Ранні та пізні
терміни^{1,2}**

Доказова медицина

**Сублінгвальна форма
швидкий ефект¹**

♥ Ефект вже через
30 хвилин

**Вагінальна форма
тривалий ефект²**

Ефект протягом 24 годин ♥
Інноваційна форма 200 мг ♥

**ШВИДКА ТА МАКСИМАЛЬНА БІОДОСТУПНІСТЬ
ПРИ БУДЬ-ЯКОМУ СПОСОБІ ЗАСТОСУВАННЯ¹**



ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 20, 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг, 100 мг та 200 мг з аплікатором. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозові викидні, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містить прогестерон, ідентичний ендogenous гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01, UA/5244/01/02, UA/5244/01/03.

ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30. Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендogenous дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, передменструального синдрому, функціональних маткових кровотеч, при штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеїновою недостатністю, звичному невиношуванні та загрози мимовільного аборту при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, при гормональній замісній терапії). Побічні реакції: у поодиноких випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування груддю, підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Пабяницький фармацевтичний завод
Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ «АДАМЕД»,
Польща. Представництво в Україні:
01015, м. Київ, вул. Редутна, 10.
Тел./факс: (044) 280-57-16, 280-57-84

1. Хомяк Н.В. Мамчур В.И. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровье женщины. – 2014. – № 4(90).
2. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.

*Коротка інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

Препараты прогестерона в современной репродуктологии: новые лекарственные формы — новые возможности

23-24 марта 2017 года в г. Днепре состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине», организаторами которой выступили Министерство здравоохранения (МЗ) Украины, ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». Значительный интерес участников этого масштабного форума закономерно вызвали доклады, в которых рассматривались различные аспекты фармакотерапии в современной репродуктологии, в частности применение препаратов прогестерона. Без этих лекарственных средств сегодня невозможно представить адекватное ведение пациенток с нарушениями репродуктивной функции, патологией беременности, гинекологическими и эндокринными заболеваниями. При этом с учетом разнообразия данных препаратов и их лекарственных форм каждому акушеру-гинекологу необходимо досконально разбираться во всех практических нюансах их клинического применения.



Современные данные о роли прогестерона в сохранении беременности вниманию участников конференции представил академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Григорьевич Резников.

— Прогестерон является ключевым гормоном беременности, без которого невозможна имплантация эмбриона и развитие беременности. Прогестерон оказывает антипролиферативный эффект на эндометрий и эпителий влагалища, вызывает сгущение цервикальной слизи и релаксацию миометрия (токолитическое действие). Прогестерон стимулирует митотическую активность в эпителии долек молочных желез, а также оказывает антиандрогенный, натрийуретический и иммуномодулирующий эффекты. Интересным свойством прогестерона является его анксиолитическое действие. Индуцированный прогестероном блокирующий фактор, изменяющий активность Т-хелперов 1 и 2 типа в сторону преобладания активности последних, играет решающую роль в предотвращении иммунного конфликта между организмами матери и плода. Известно, что прогестерон подавляет выработку медиаторов воспаления, в частности провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-8). Крайне разнообразны механизмы токолитического действия прогестерона: они включают воздействие его метаболитов на центральную нервную систему (ЦНС), прямое воздействие на миометрий посредством гиперполяризации мембраны и закрытия кальциевых каналов, а также антагонизм с эстрогенами и окситоцином. Прогестерон регулирует маточно-плацентарный кровоток, снижая тонус маточных артерий и индекс сопротивления спиральных артерий, а также ускоряя кровоток в маточной и пупочной артериях.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлен широкий спектр препаратов прогестерона: масляный раствор, капсулы для перорального и вагинального применения, крем/гель для вагинального применения, гель для местного нанесения на кожу молочных желез, таблетки для вагинального и сублингвального применения. Все эти лекарственные формы имеют свои фармакокинетические особенности. Так, для сублингвальной формы микронизированного прогестерона характерны быстрое всасывание (15-30 мин), высокая биодоступность, отсутствие эффекта первого прохождения через печень и удобство приема. Основными преимуществами вагинальной формы микронизированного прогестерона являются высокая биодоступность, стабильность концентрации препарата в крови, «адресная доставка» препарата в матку и возможность применения при патологии ЖКТ и раннем гестозе.



Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов рассмотрел в своем докладе различные патогенетические варианты гормоночувствительных и гормонорезистентных форм гиперплазии эндометрия (ГЭ), а также подходы к их терапии.

— Сегодня в мировой гинекологии достигнут консенсус в отношении ведения пациенток с ГЭ: при ГЭ без атипии основным терапевтическим подходом является назначение гестагенов, а при наличии атипии независимо от возраста пациентки прибегают к гистерэктомии. В ходе проведенного сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии клинического исследования, целью которого явилась оценка эффективности 6-месячного курса различных гестагенов (МПА, гидрогестерон, дезогестрел, микронизированный прогестерон) в лечении ГЭ без атипии, было обследовано 147 пациенток в возрасте от 37 до 46 лет с гистологически подтвержденным диагнозом. Морфологический мониторинг состояния эндометрия осуществлялся через 3 и 6 мес от начала лечения. Через 3 мес терапии гестагенами положительный результат в виде регрессии ГЭ (нормальный эндометрий) был

отмечен у 78% пациенток, у 15% гистологическая картина не изменилась, а у 7% было констатировано прогрессирование ГЭ независимо от вида используемого гестагена. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о том, почему терапия ГЭ гестагенами не всегда приводит к положительному клиническому эффекту и связано ли это с особенностями антипролиферативных свойств, присущих разным гестагенам в отношении эндометрия, и разным профилем их безопасности.

Для исследования механизмов влияния гестагенов на активность митозов клеток эндометрия (желез и стромы) мы провели иммуногистохимическое исследование и оценку индекса клеточной пролиферации Ki-67, являющегося общепризнанным маркером клеток, которые из состояния покоя (G) перешли в стадию подготовки к митозу (S1). Результаты показали, что уровень Ki-67, который до лечения был значительно повышен, практически не изменился под влиянием гестагенов именно у тех пациенток, у которых наблюдалось прогрессирование или рецидив ГЭ на протяжении 3-6 мес наблюдения. Заслуживает внимания тот факт, что в половине случаев у пациенток данной группы экспрессия прогестероновых рецепторов была значительно снижена или вообще отсутствовала, что позволяет усомниться в эффективности и целесообразности терапии ГЭ гестагенами у данного контингента пациенток ввиду отсутствия молекулярных точек фармакологического воздействия производных прогестерона на клеточный цикл. Это позволяет нам заявить о существовании гормонорезистентных форм гиперплазии эндометрия, в патогенезе которых участвует сигнальный путь пролиферации, в котором ведущими промоторами ГЭ выступают не гормоны, а провоспалительные цитокины. По нашим данным, такой патогенез ГЭ может быть характерен для пациенток с хроническим эндометритом, который при анализе 570 гистологических препаратов с морфологией ГЭ встречался в 16,4% случаев, а по результатам иммуногистохимического исследования в клетках эндометрия циклооксигеназы-2 — значительно чаще (в 25,3% случаев). Очевидно, что к терапии гормонорезистентных форм ГЭ без атипии необходимы новые подходы с учетом данных современных исследований молекулярных механизмов клеточной пролиферации.

Принято считать, что положительный эффект гестагенов при ГЭ в основном связан с блокадой ядерных эстрогеновых рецепторов и снижением их экспрессии, вследствие чего происходит ограничение промоторного влияния эстрогенов на гены, активирующие клеточный цикл деления. Однако в представленном исследовании, в котором 45 пациенток с ГЭ без атипии с положительной морфологической динамикой эндометрия после непрерывного лечения в течение 6 мес микронизированным прогестероном (200 мг/сут) в сублингвальной форме (Лютеина), этот феномен не был продемонстрирован и прогестерон существенно не повлиял на экспрессию эстрогеновых рецепторов. Как правило, у этой когорты пациенток были констатированы наиболее высокие уровни экспрессии прогестероновых рецепторов, таким образом, положительный эффект гестагенов у данной группы женщин являлся ожидаемым. В группе пациенток с регрессией ГЭ через 3 (в 64,4% случаев) и 6 мес (100% случаев) лечения препаратом Лютеина нами отмечено достоверное снижение уровня Ki-67 в железах и строме эндометрия, что свидетельствует о достаточном антипролиферативном эффекте микронизированного прогестерона, который, как ранее считалось, уступает в этом отношении синтетическим гестагенам. Полученные данные свидетельствуют о том, что антипролиферативный эффект натурального прогестерона может быть связан с его физиологической ролью стимулятора генов конечной дифференцировки клеток, вследствие которой утрачивается способность клетки к дальнейшему делению. Исследования в этой области молекулярной эпигенетики эндометриальной клетки нами продолжаются.

Полученные результаты позволили сделать важный вывод о том, что при решении вопроса о назначении препаратов прогестерона пациенткам с ГЭ необходимо проведение исследования экспрессии рецепторов прогестерона в клетках эндометрия для уточнения точек их возможного фармакологического приложения. Важно также понимать, что для достижения позитивного клинико-морфологического результата оптимальная продолжительность терапии ГЭ с использованием микронизированного прогестерона, в частности препарата Лютеина, у женщин с высоким уровнем экспрессии прогестероновых рецепторов должна составлять не менее 6 мес.



Заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор кафедры акушерства, гинекологии и факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Зинаида Михайловна Дубоссарская рассмотрела в своем выступлении принципы тромбопрофилактики у пациенток с индуцированной беременностью.

— Проблема тромбопрофилактики при индуцированной беременности с каждым годом становится все более актуальной. Известно, что стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении, и в результате воздействия экзогенных гормонов формируется состояние гиперкоагуляции. Также стимуляция овуляции ассоциируется с увеличением акцелератора-глобулина, фибриногена, фактора фон Виллебранда. Одновременно выявляется повышение маркеров активации системы гемостаза — фрагментов F1+2 и D-димера, нарушение функций эндогенной антикоагулянтной системы, что проявляется снижением уровней АТ III и протеина S. Особый риск тромбоэмболических осложнений наблюдается у пациенток с мутацией фактора Лейдена и антифосфолипидным синдромом (АФС). В большей степени эти изменения гемостаза развиваются при синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Клиническая картина венозных тромбоэмболий (ВТЭ) редко развивается до введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). После назначения ХГЧ происходит повышение уровней факторов свертывания крови: фактора I (фибриногена), фактора II (протромбина), фактора V (проакцелерина), фактора VII (проконвертина), фактора VIII (антигемофильного глобулина А) и фактора IX (антигемофильного глобулина В, или фактора Кристмаса). Вслед за такой активацией прокоагулянтных механизмов с задержкой на 2 дня запускаются фибринолитические механизмы, пик активности которых достигается через 8 дней. При использовании очищенного фолликулостимулирующего гормона мочевого происхождения, который содержит ХГЧ, наблюдается снижение уровней протеина С и антитромбина, в то время как для рекомбинантного ФСГ эти изменения нехарактерны.

В настоящее время необходимо придерживаться следующих рекомендаций по профилактике тромбозов у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО):

- индивидуальные процедуры ЭКО;
- дифференцированный подход к пациенткам с низким и нормальным/высоким овариальным резервом (для этого необходимо определение уровней антимюллерова гормона и количества антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании — УЗИ);
- введение ХГЧ только при приемлемом уровне эстрадиола;
- применение в лютеиновую фазу микронизированного прогестерона (Лютеина), а не ХГЧ;
- применение агонистов гонадотропин-рилизинг-факторов;
- более широкая практика использования трансфера крио-эмбрионов (особенно у пациенток с тромбофилией).

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии и происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевого фактора и снижение уровней тканевого и урокиназного активаторов плазминогена (t-PA, u-PA), а также металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Это направлено на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта (А.Д. Макацария, 2016).

Как известно, в I триместре беременности прогестерон снижает порог возбудимости мышечных волокон, что в совокупности с повышением тонуса гладкомышечных волокон шейки матки способствует вынашиванию беременности. В II и III триместрах уровень прогестерона тормозит сократительную активность матки благодаря β-адренорецепторному ингибирующему эффекту, который приводит к угнетению спонтанной и индуцированной активности миометрия. Прогестерон обеспечивает «покой» миометрия посредством снижения его чувствительности к окситоцину (так называемый «эффект поддержания беременности»), контролирует концентрацию эстрогенов в миометрии. Достаточный уровень прогестерона модифицирует ультраструктурную организацию миометрия путем ингибирования появления межклеточных щелевых соединений. Таким образом, микронизированный прогестерон (Лютеина) ингибирует организацию синцития в миометрии, который способен передавать электрическую стимуляцию и отвечать координированным сокращением матки.

С целью профилактики тромбозов у включенных в программу ЭКО пациенток с СГЯ в анамнезе, тромбофилией и многократными неудачными попытками ЭКО целесообразно использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ), обладающие антикоагулянтным и противовоспалительным эффектом. У этой

Продолжение на стр. 42.

Препараты прогестерона в современной репродуктологии: новые лекарственные формы — новые возможности

Продолжение. Начало на стр. 41.

категории пациенток нужно тщательно изучить семейный и личный тромботический анамнез, а также провести обследование на тромбофилию. Риск многоплодной беременности у них нивелируют путем трансфера только одного эмбриона.

Тактика оценки тромботических осложнений перед началом программы ЭКО предусматривает выявление женщин, относящихся к группам высокого риска развития СГЯ (молодой возраст, синдром поликистозных яичников, неадекватный предыдущий ответ на стимуляцию, сниженный уровень антимюллерова гормона), артериальных тромбозов (отягощенный личный и семейный анамнез, курение, дислипидемия, мигрень, сахарный диабет, АФС) и венозных тромбозов (личный анамнез ВТЭ, семейный анамнез ВТЭ у родственников первой степени родства моложе 50 лет, тромбофилии, возраст старше 35 лет, ожирение, иммобилизация). При артериальном тромбозе в анамнезе ЭКО противопоказано, при ВТЭ в анамнезе и/или тромбофилии необходима профилактика с применением НМГ.

Синдром гиперстимуляции яичников представляет собой жизнеугрожающее состояние, симптомы которого колеблются от легкого недомогания до развития острого респираторного дистресс-синдрома, почечной недостаточности и тромбозов. СГЯ развивается при ЭКО у 1-10% женщин; тромбоэмболические осложнения при СГЯ развиваются в 0,04% случаев.

К общим факторам риска развития СГЯ относятся:

- молодой возраст пациентки (до 35 лет);
- низкая масса тела;
- СГЯ в анамнезе;
- синдром поликистозных яичников;
- использование высоких доз гонадотропинов для стимуляции;
- применение ХГЧ, а не прогестерона для поддержки лютеиновой фазы;
- большое количество антральных фолликулов в яичниках по данным УЗИ до начала стимуляции овуляции;
- быстрый рост концентрации эстрадиола (>2500 пг/мл);
- большое количество полученных ооцитов (>20);
- наступление беременности.

Синдром гиперстимуляции яичников развивается примерно через 20 дней (от 5 до 45 дней) после индукции суперовуляции. Выделяют раннее начало СГЯ (развивается через 3-5 дней после назначения овуляторной дозы ХГЧ) и позднее начало СГЯ в результате нарастания уровня ХГЧ в условиях наступившей беременности. При легком СГЯ клинически отмечается вздутие живота, боль в животе, увеличение яичников до размера <8 см. При СГЯ средней тяжести — боль в животе, тошнота, может быть рвота, увеличение яичников до 8-12 см, признаки асцита по данным УЗИ. При тяжелом СГЯ асцит клинически выражен, в ряде случаев имеет место и плевральный выпот. Отмечается олигурия, гемоконцентрация (гематокрит >45%), лейкоцитоз >15000, гипопротеинемия, увеличение яичников >12 см. Критический СГЯ характеризуется развитием напряженного асцита или массивного плеврального выпота, гемоконцентрацией (гематокрит >55%), лейкоцитозом >25000, олигурией/анурией, тромбоэмболическими осложнениями и острым респираторным дистресс-синдромом.

В целях профилактики СГЯ перед проведением ЭКО или цикла стимуляции овуляции рекомендовано выполнение исследования системы гемостаза. Введение ХГЧ осуществляется только при приемлемом уровне эстрадиола; в лютеиновую фазу необходимо применять прогестерон (Лютеина), а не ХГЧ. При выявлении у пациентки врожденных или приобретенных форм тромбофилии за 3-4 недели до ЭКО рекомендовано профилактическое введение НМГ под контролем маркеров тромбоинемии. Целесообразно проводить скрининг на наличие генетических форм тромбофилии и АФС, особенно у женщин с СГЯ, а также осуществлять профилактическое применение НМГ. При высоком риске тромбозов и повышении маркеров тромбофилии у пациенток с наследственными формами тромбофилии с целью профилактики акушерских и тромботических осложнений уже на этапе прегравидарной подготовки вводят НМГ или нефракционированный гепарин в средних профилактических дозах подкожно. При гиперомоцистемии рекомендуется прием фолиевой кислоты, витаминов группы В, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и L-аргинина. При подтвержденном дефиците прогестерона назначается микронизированный прогестерон (Лютеина) в дозах 200-600 мг/сут — начиная с этапа прегравидарной подготовки и вплоть до 36-й недели беременности. Для профилактики преэклампсии целесообразно принимать аспирин вечером по 75 мг с 12-й недели беременности и до родов, а также препараты кальция по 1 г/сут с 16-й недели беременности и до родов. При отслойке хориона рекомендован прием транексамовой кислоты.

Руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Жабченко рассмотрела современное состояние проблемы фиброзно-кистозной болезни молочных желез (ФКБМЖ) у беременных.

— Согласно определению ВОЗ (1984) ФКБМЖ представляет собой комплекс процессов, которые характеризуются широким



спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ с формированием различных соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в МЖ изменений фиброзного, кистозного и пролиферативного характера.

Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез является одним из факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ), который занимает 1-е место в Украине среди онкологических

причин смертности женского населения. Частота выявления РМЖ у беременных и матерей, которые кормят грудным молоком, составляет от 3 до 17,8%. До 7,3% женщин с РМЖ в возрасте моложе 45 лет — беременны или находятся в периоде лактации. Около 3% всех случаев РМЖ диагностируют во время беременности.

В настоящее время известны следующие факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочных желез:

- наследственный фактор;
- предшествующие гинекологические заболевания;
- нейроэндокринные нарушения;
- возраст старше 40 лет;
- аборт;
- ожирение;
- длительный психический стресс;
- поздняя первая беременность и роды;
- отсутствие, короткий или очень длительный период грудного вскармливания;
- раннее менархе и поздняя менопауза;
- гиперомоцистемия (является одним из патогенетических звеньев развития предопухолевых и онкологических заболеваний за счет нарушения реакций метилирования в опухолевых клетках наряду с высокой скоростью их пролиферации).

Кроме общеизвестных гормональных изменений (увеличение соотношения эстрогенов/прогестерона, изменения уровня пролактина, гормонов щитовидной железы, надпочечников) на риск развития ФКБМЖ влияют нарушение функции печени и метаболизма эссенциальных жирных кислот, нарушение функции и биоценоза кишечника, а также психоэмоциональные факторы.

Частота ФКБМЖ в общей популяции составляет 12-25%, у беременных — 12-18% (по архивным данным клиник ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» за 2001-2006 гг.). У 65,5% беременных из групп риска ФКБМЖ была впервые выявлена во время данной беременности; у части женщин во время беременности отмечалось усугубление клинического течения патологии молочных желез. Для женщин с ФКБМЖ характерны такие осложнения во время беременности, как угроза прерывания беременности на сроке до 22 недель (80-100%), угроза преждевременных родов (8,7-13,3%), анемия (17,4-32%), преэклампсия (8,7-16%), плацентарная дисфункция (16,7-28%), дистресс плода (15-28%). У них чаще отмечается слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод, острый дистресс плода, преждевременная отслойка плаценты, травмы мягких тканей родового канала.

Лечебно-профилактические мероприятия при выявлении ФКБМЖ во время беременности предусматривают нормализацию образа жизни и питания (в частности, снижение доли животных жиров в рационе, употребление фолиевой кислоты, витаминов и микроэлементов), санацию очагов инфекции, оптимизацию состояния микрофлоры кишечника и влагалища. Патогенетической терапией коррекции гормональных нарушений у беременных с ФКБМЖ является назначение препаратов прогестерона, например натурального микронизированного прогестерона Лютеина. Этот препарат доступен в виде сублингвальных и вагинальных таблеток — обе лекарственные формы характеризуются высокой биодоступностью, отсутствием эффекта первого прохождения через печень и быстрым наступлением клинического эффекта. Следует отметить, что сублингвальная форма препарата Лютеина особо востребована в тех случаях, когда необходимо провести санацию влагалища местными препаратами, не прерывая терапии микронизированным прогестероном.

Предложенный нами комплекс мер по оптимизации ведения женщин с ФКБМЖ во время беременности и родов позволил снизить частоту выполнения кесарева сечения (с 22,4% до 14,8%) и частоту развития осложнений (угрозы прерывания беременности — на 10,2%, анемии — на 11,1%, плацентарной дисфункции — на 9,6%, многоводия — в 2 раза, дистресса плода в родах — на 10,2%). Также было отмечено улучшение состояния молочных желез по данным УЗИ: у значительной части пациенток был констатирован переход от кистозно-узловых форм ФКБМЖ к диффузным формам, а у 6,5% — полный регресс явлений ФКБМЖ.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия», доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур рассмотрел особенности применения сублингвальной лекарственной формы прогестерона с фармакологических позиций.



— В организме женщины прогестерон действует через специфические рецепторы, расположенные в матке, МЖ, ЦНС и коре надпочечников. Прогестерон облегчает овуляцию путем протеолиза стенки граафова фолликула, вызывает секреторную трансформацию эндометрия (обеспечивая возможность имплантации оплодотворенной яйцеклетки), тормозит чрезмерную гиперплазию эндометрия под действием эстрогенов, вызывает циклические изменения эпителия маточных труб, шейки матки и влагалища,

а также оказывает влияние на структуру и функцию МЖ. Прогестерон необходим для вынашивания беременности на протяжении всего ее срока: он угнетает иммунологический ответ матки на антигены плода, выступает субстратом для продукции глюко- и минералокортикоидов плода, инициирует роды и устраняет самостоятельную сократительную активность матки во время беременности.

Количество научных публикаций, посвященных прогестерону и его препаратам, растет с каждым годом. Это касается и сублингвальной формы прогестерона (32 новые публикации в 2016 г.), которая в 2013 г. была зарегистрирована в Украине компанией «Адамед» (Польша) под торговым названием Лютеина (таблетки сублингвальные 50 мг). С точки зрения клинической фармакологии, сублингвальная форма прогестерона (Лютеина) имеет ряд неоспоримых преимуществ. Во-первых, сублингвальный путь введения микронизированного прогестерона позволяет быстро создать высокую его концентрацию в сыноворотке крови, достаточную для нормализации состояния эндометрия и сохранения беременности. При приеме под язык прогестерон быстро всасывается; после сублингвального введения 100 мг прогестерона концентрация гормона в плазме крови достигает эффективного уровня примерно через 30-60 мин. Во-вторых, сублингвальный прием позволяет избежать воздействия на препарат пищеварительных ферментов и эффекта первого прохождения препарата через печень, т. е. для достижения его эффективных концентраций в крови требуются меньшие дозы. В-третьих, сублингвальные таблетки Лютеина очень удобны в применении с учетом темпа жизни современных женщин (их можно быстро принять, например, в дороге или на работе), что имеет немаловажное значение для обеспечения высокого комплаенса.

Эффективность и безопасность сублингвальной формы микронизированного прогестерона (Лютеина) доказаны в ходе клинических исследований. Так, при применении натурального микронизированного прогестерона Лютеина (сублингвально 100 мг утром и 100 мг днем + вагинально 100 мг на ночь) в комплексной терапии угрозы выкидыша у 60 женщин с ожирением и метаболическим синдромом эффективность лечения составила 95%; при этом препарат не оказывал отрицательного влияния на углеводный и жировой обмен (Е.Н. Гопчук и соавт., 2014). Назначение сублингвальных таблеток Лютеина беременным с угрозой выкидыша на фоне лейомиомы матки (по 100 мг 3 раза в сутки) обеспечивало достижение высокой концентрации прогестерона в плазме крови на третьи сутки лечения, регресс признаков угрозы выкидыша по данным УЗИ, а также сокращение длительности пребывания пациенток в стационаре (Н.Я. Скрипниченко, В.Г. Тиха, 2014). Согласно данным зарубежных исследований сублингвальный микронизированный прогестерон может использоваться в комбинации с эстрогенами в программах донорства ооцитов и характеризуется эффективностью, сопоставимой с таковой при внутримышечном введении (D.W. Stowall et al., 1996). Значительный интерес в акушерской практике представляют доказанные нейротропный и анксиолитический эффекты прогестерона — его метаболиты 5α-прегнанолон и аллопрегнанолон воздействуют на ГАМК-эргические структуры головного мозга, защищая нейроны от повреждения и физиологическим путем обеспечивая эмоциональную стабильность при воздействии стрессовых факторов. Несомненно, этот эффект прогестерона, наиболее ярко проявляющийся при его сублингвальном приеме (ввиду отсутствия эффекта пресистемного метаболизма препарата в печени), стоит взять на вооружение в акушерско-гинекологической практике, в особенности при ведении пациенток с угрозой выкидыша и привычным невынашиванием беременности.

Таким образом, на сегодняшний день лекарственная форма является важнейшим фактором, который определяет удобство использования препарата и сохранность действующего вещества, обеспечивает оптимальные условия для его высвобождения и всасывания, а также реализацию фармакотерапевтического эффекта при минимальном риске нежелательных реакций. Появление в арсенале украинских врачей доступного по цене натурального микронизированного прогестерона в форме сублингвальных таблеток с модифицированным высвобождением (Лютеина), несомненно, позволит максимально раскрыть его фармакологические и клинические преимущества.

Подготовила Елена Терещенко



Анализ взаимосвязи между уровнем магния, цинка, кальция, меди и железа в сыворотке крови и симптомами депрессии у женщин в постменопаузальном периоде

Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о наличии возможной связи между содержанием в организме магния (Mg), цинка (Zn), железа (Fe), кальция (Ca), меди (Cu) и частотой возникновения симптомов депрессии у женщин в постменопаузальном периоде. Известно, что депрессия в 2-3 раза чаще развивается у женщин, чем у мужчин, и особенно уязвимы в этом отношении женщины в различных фазах менопаузы.

Польские клиницисты провели клиническое исследование, в ходе которого оценили выраженность симптомов депрессии у женщин в постменопаузальном периоде в зависимости от уровней в их крови Mg, Zn, Ca, Cu и Fe. В него было включено 198 здоровых женщин, средний возраст которых составил $56,26 \pm 5,55$ лет. В 1-й части исследования были использованы такие стандартизированные инструменты, как Руководство по оценке психических расстройств в общемедицинской практике (PRIME-MD) и Шкала оценки депрессии Бека (BDI). Во 2-й части проводился биохимический анализ уровней Mg, Zn, Ca, Cu и Fe в сыворотке крови участниц. После статистической обработки результатов исследователи получили весьма интересные результаты:

- минимальные уровни Cu наблюдались у женщин без симптомов депрессии ($1,07 \pm 0,22$ мг/л), а максимальные – у женщин с тяжелыми депрессивными симптомами ($1,19 \pm 0,17$ мг/л, $p \leq 0,05$);
- минимальные уровни Mg были зафиксированы у женщин с симптомами депрессии ($14,28 \pm 2,13$ мг/л), а максимальные – у женщин без депрессии ($16,30 \pm 3,51$ мг/л, $p \leq 0,05$).

Таким образом, полученные результаты позволяют выделить группу женщин, которые в постменопаузальном периоде наиболее подвержены депрессии, – это женщины с низким содержанием Mg и высокой концентрацией Cu в сыворотке крови.

M. Szkup et al., Biol Trace Elem Res.
2017 Mar; 176(1): 56-63.

Влияние потребления эссенциальных жирных кислот, витаминов группы В, витамина С, магния и цинка на уровень стресса у женщин: данные систематического обзора

В связи с тем что в современном обществе женщины обычно выполняют сразу несколько социальных ролей, они все чаще испытывают стресс. Популярной рекомендацией в этом случае является прием различных витаминов, минералов и эссенциальных жирных кислот (ЭЖК). Для того чтобы оценить эффективность употребления данных микронутриентов в снижении уровня стресса и тревожности у женщин в различные возрастные периоды, ученые из Австралии выполнили систематический обзор 14 рандомизированных и псевдорандомизированных клинических исследований, участие в которых приняли женщины в возрасте старше 18 лет.

Как показал анализ полученных результатов, во время беременности ЭЖК эффективно снижали индивидуальный уровень восприятия стресса и концентрации кортизола в слюне, а у женщин в пременопаузальном периоде – уменьшали степень тревожности (при условии отсутствия депрессии). Сочетанное применение магния и витамина B₆ с целью восполнения их дефицита также уменьшало тревожность у женщин в предменструальном периоде; тем не менее при употреблении этих микронутриентов по отдельности этот эффект отсутствовал. У женщин пожилого возраста тревожность уменьшалась на фоне приема витамина B₆. Высокие дозы витамина С в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением эффективно ослабляли тревожность и выраженность повышения артериального давления в ответ на стресс.

D. McCabe et al., JBI Database System Rev Implement Rep.
2017 Feb; 15(2): 402-453.

Проблема выпадения волос у женщин в периоде менопаузы: значение коррекции рациона

Ввиду изменений гормонального статуса в менопаузальном периоде одной из наиболее частых проблем, которые беспокоят женщин, является выпадение волос.

Принимая во внимание тот факт, что различные пищевые ингредиенты оказывают прямое влияние на структуру и рост волос, а также на сохранение волосяных луковиц в кожном покрове, вполне обоснованным является применение у женщин в этом возрастном периоде методов диетотерапии.

Возможностям диетотерапии, а также применения различных витаминов и минералов в коррекции проблемы выпадения волос у женщин в периоде менопаузы посвящен недавно опубликованный интересный обзор польских ученых. В частности, в нем подчеркивается, что в структуру белков входят серосодержащие аминокислоты цистеин и метионин, которые выступают в качестве предшественников в процессе синтеза кератина. Незаменимым веществом, оказывающим влияние на сохранение волосяных луковиц в кожном покрове волосистой части головы, является экзогенный L-лизин – он обнаруживается преимущественно во внутренней части корня волоса, определяющей форму волос и их объем. Поступающие с пищей жиры принимают участие в синтезе стероидных гормонов (из холестерина), также

оказывая непосредственное влияние на состояние волосяных луковиц.

Рацион женщин в менопаузальном периоде обязательно должен включать продукты, содержащие сложные углеводы и имеющие низкий гликемический индекс, пищевые волокна, способствующие регуляции углеводного и жирового обмена. На состояние волос оказывают положительное влияние витамины группы В, витамин С и витамин А. Рост волос стимулируют такие минералы, как цинк (Zn), железо (Fe), медь (Cu), селен (Se), кремний (Si), магний (Mg) и кальций (Ca). Авторы обзора также рекомендуют врачам особо пристальное внимание уделять коррекции рациона женщин в менопаузальном периоде, которые, помимо собственно влияния гормональных изменений, подвергаются также дополнительному воздействию хронического стресса и неправильно проводят косметические процедуры по уходу за волосами.

Z.S. Goluch-Koniuszy et al., Prz Menopauzalny.
2016 Mar; 15(1): 56-61.

Подготовила Елена Терещенко

Менопейс
ОРИДЖИНАЛ

ПОТРІЙНА ФОРМУЛА

з фітоестрогенами,
бором,
вітамінами та мінералами

при припливах

при бурі емоцій

при перепадах тиску

при поганому сні

30 таблеток Vitabiotics
Менопейс
original
Мінеральний Склад

Системний стандарт
для лікування клімактеричної
менопаузи.
на 10 літературних
баланс гормональної
активності

Збалансована формула
з 22 активними
інгредієнтами

по 1
таб/добу

VITABIOTICS
LONDON, ENGLAND

Включення заліза до щоденного раціону дівчат-підлітків, невагітних жінок і породіль: рекомендації ВООЗ (2016)

Анемія – зниження рівня гемоглобіну в еритроцитах, що негативно впливає на здатність крові постачати кисень тканинам для задоволення фізіологічних потреб людського організму. Анемію можуть спричинити крововтрата, дефіцит заліза та інших мікронутрієнтів (вітаміну А, фолатів, вітаміну В₁₂ і рибофлавіну), вроджені гемоглобінопатії (серповидноклітинна анемія, таласемія), паразитарні інфекції, а також інші гострі та хронічні інфекції, які супроводжуються запаленням. Дефіцит заліза часто передуює анемії і вважається однією з найпоширеніших форм нутритивної анемії.

Актуальність проблеми

Доведено, що додаткове надходження заліза (у вигляді лікарських препаратів, дієтичних добавок або фортифікованих продуктів харчування) ефективно підвищує концентрацію гемоглобіну у вагітних і невагітних жінок. Його забезпечення рекомендовано як універсальний підхід для поліпшення здоров'я матері та дитини різних вікових груп. У деяких жінок пероральний прийом заліза може супроводжуватися побічними ефектами з боку гастроінтестинальної системи, такими як діарея, запор, нудота і блювання. Вираженість цих симптомів зазвичай посилюється зі збільшенням дози елементарного заліза і в разі прийому препарату заліза натще.

Станом на 2011 р. кожна третя невагітна жінка у світі (а це майже 500 млн жінок) мала анемію. Принаймні половина випадків анемії пов'язана з дефіцитом заліза, хоча ця пропорція може суттєво варіювати залежно від контексту. Залізодефіцит розвивається внаслідок тривалого негативного балансу заліза, головними причинами якого є недостатнє надходження з їжею (через нестачу біодоступного заліза в раціоні або знижену абсорбцію заліза), підвищена потреба в залізі (наприклад, у періоди росту) і хронічна крововтрата (внаслідок тяжкої нематодної інвазії або менструальної кровотечі).

У період від менархе до менопаузи жінки мають високий ризик розвитку залізодефіциту через менструальні крововтрати. У дівчат-підлітків він пов'язаний також зі швидким фізіологічним розвитком, оскільки цей період життя характеризується експансією еритроцитарної маси і підвищеною потребою тканин у залізі. Це робить їх більш вразливими до дефіциту заліза порівняно з однолітками чоловічої статі.

Заходи охорони здоров'я, спрямовані на популяризацію заліза у суспільстві, включають: інформування населення про важливість урізноманітнення раціону і додавання до нього продуктів, які поліпшують абсорбцію заліза; фортифікацію основних продуктів харчування залізом; фортифікацію окремих продуктів багатами мікронутрієнтами, у тому числі залізом; усунення причин втрати заліза, яким можна запобігти (наприклад, шляхом лікування нематодних інвазій); призначення препаратів заліза.

Порівняно з вагітністю у післяпологовому періоді – у перші 6 тижнів після народження дитини – потреба жіночого організму в залізі зазвичай знижується. Проте цей період можна використати для поновлення запасів заліза, втраченого під час вагітності і пологів. Один із найпотужніших предикторів післяпологової анемії – анемія під час вагітності. У таких випадках спостерігається тенденція збереження запасів заліза на низькому рівні протягом тривалого часу, особливо в разі значної пологової крововтрати і надходження додаткового заліза у недостатній кількості.

Сьогодні проблема глобальної поширеності післяпологової анемії є ще недостатньо вивченою. Що стосується розвинених країн, то повідомлялося про 10-30% випадків. Наявні дані щодо всіх жінок репродуктивного віку і вагітних свідчать, що анемія є дуже поширеною проблемою в усьому світі і рівень захворюваності на анемію в породіль може бути вищим у країнах із низьким або середнім рівнем доходу порівняно з більш розвиненими країнами.

Залізодефіцит і анемія в післяпологовому періоді можуть мати довгострокові негативні наслідки для здоров'я матері та дитини. Жінки з низькими запасами заліза на момент пологів можуть страждати на загальну слабкість і швидко втомлюваність, порушення когнітивної функції та депресію. Ці емоційні та когнітивні розлади, своєю чергою, можуть негативно позначитися на здоров'ї матері і дитини – на їх взаємодії, поведінці та розвитку дитини. Якщо жінка не відновить запасів заліза одразу після народження дитини, негативні наслідки післяпологового дефіциту заліза та анемії можуть проявлятися в неї протягом наступних стадій репродуктивного циклу. Це особливо актуально для жінок, які проживають у регіонах із високою поширеністю анемії, а також тих, які дотримуються дієти з низьким вмістом

біодоступного заліза або мають короткі інтервали між вагітностями (менше 18 міс).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ та Продовольчої і сільськогосподарської організації ООН (FAO), добова потреба в залізі у жінок, які годують груддю, становить 10-30 мг залежно від біодоступності заліза в раціоні. Абсорбція заліза залежить від його типу. Негемове залізо – основна його форма, що надходить із їжею і міститься у багатьох овочах. На його абсорбцію впливають індивідуальний статус заліза і багато дієтичних факторів, у тому числі фітати, залізов'язувальні фенольні сполуки та кальцій, які знижують абсорбцію, а також аскорбінова кислота, яка її підвищує. На противагу цьому абсорбція гемового заліза, наявного лише в м'ясі та рибі, меншою мірою залежить від дієтичних факторів, вона регулюється статусом заліза і загальною кількістю гемового заліза в раціоні.

Дівчата-підлітки і невагітні жінки зі збереженою менструальною функцією

У 2001 р. ВООЗ рекомендувала невагітним жінкам репродуктивного віку профілактичний прийом заліза у кількості 60 мг/добу протягом 3 міс у тих регіонах, де поширеність анемії перевищує 40%. Оновлені рекомендації стосуються дівчат-підлітків і дорослих жінок зі збереженою менструальною функцією.

Огляд наявних доказів

Рекомендації було розроблено на підставі систематичного аналізу досліджень, в яких доцільність щоденного додаткового включення заліза до раціону оцінювалась у жінок і дівчат-підлітків від менархе до менопаузи, які не були вагітними, не годували груддю і не мали захворювань або станів, здатних призводити до порушень менструального циклу. В аналіз не включено дослідження за участю пацієнток зі станами, що впливають на метаболізм або абсорбцію заліза, з надмірною крововтратою, запальними захворюваннями кишечника, раком, хронічною застійною серцевою недостатністю, хронічною нирковою недостатністю, хронічною печінковою недостатністю, хронічними інфекційними захворюваннями, а також госпіталізованих або тяжко хворих.

В огляд включено рандомізовані контрольовані дослідження, в яких щоденний прийом заліза (у вигляді монопрепарату або в комбінації з іншими нутрієнтами, наприклад фолієвою кислотою або вітаміном С) порівнювався з плацебо або прийомом препарату, що не містить заліза. Щоденне включення заліза до раціону визначалося як його прийом принаймні 5 днів на тиждень.

Докази знайшли у вересні 2014 р. у базах даних Cochrane CENTRAL, Ovid MEDLINE, Embase, CINAHL, CPCI-S та ін. Загалом було проаналізовано 62 дослідження, в яких узяли участь 7523 невагітні жінки репродуктивного віку (3951 – у інтервенційній групі та 3572 – у контрольній). Ці дослідження проводилися в 24 країнах із різним рівнем доходу на душу населення. Кількість пацієнток в окремих із них коливалася від 10 до 1390; у 96% досліджень цей показник становив <400.

У дівчат-підлітків і дорослих жінок зі збереженою менструальною функцією, які щоденно отримували залізо, значно знижувався ризик анемії (відносний ризик – ВР – 0,34; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,20-0,57; 9 досліджень, n=2905) і залізодефіциту (ВР 0,61; 95% ДІ 0,47-0,77; 6 досліджень, n=1033) порівняно з таким ризиком в аналогічній популяції, яка отримувала плацебо або препарати, що не містять заліза.

Рівень гемоглобіну був значно вищим у разі прийому препаратів заліза порівняно із прийомом плацебо або препаратів, які не містять заліза (середня різниця – СР – 5,61 г/л; 95% ДІ 4,44-6,79; 48 досліджень, n=6390). Цей ефект статистично не залежав від добової дози заліза (<30 мг, 31-60 мг або >60 мг; p=0,72) або тривалості прийому залізовмісних препаратів (<1 міс, 1-3 міс або >3 міс; p=0,13).

Результати досліджень, в яких повідомлялись показники частоти будь-яких побічних ефектів, не показали

статистично значимої різниці в підвищенні ризику побічних ефектів між групою «заліза» і контрольною групою (ВР 2,11; 95% ДІ 0,87-5,11; 6 досліджень, n=534; дуже низький рівень доказовості). Утім, спостерігався підвищений ризик будь-яких гастроінтестинальних побічних ефектів (ВР 1,99; 95% ДІ 1,26-3,12; n=521; низький рівень доказовості).

Рекомендації

Щоденне включення заліза до раціону рекомендовано (на рівні суспільної охорони здоров'я) дорослим жінкам зі збереженою менструальною функцією і дівчатам-підліткам, які мешкають у регіонах із високою поширеністю анемії, з метою профілактики останньої, а також залізодефіциту (сильна рекомендація, середній рівень доказовості). Рекомендовану схему щоденного включення заліза до раціону в цій популяції наведено в таблиці.

Таблиця. Рекомендована схема щоденного включення заліза до раціону дорослих жінок зі збереженою менструальною функцією і дівчат-підлітків	
Цільова група	Дорослі жінки зі збереженою менструальною функцією і дівчата-підлітки (невагітні жінки репродуктивного віку)
Добова доза	30-60 мг елементарного заліза*
Форма	Таблетки
Періодичність	Щоденно
Тривалість	3 міс поспіль на рік
Умови	У регіонах, в яких поширеність анемії у невагітних жінок репродуктивного віку становить 40% або вище**
* 30-60 мг елементарного заліза еквівалентні 150-300 мг заліза сульфату гептагідрату, 90-180 мг заліза фумарату або 250-500 мг заліза глюконату. ** За відсутності даних щодо поширеності анемії в цій популяції слід керуватися непрямими ознаками високого ризику.	

Примітки

- Щоденне включення заліза до раціону є профілактичною стратегією на популяційному рівні. Оцінюючи необхідність призначення препаратів заліза невагітним жінкам репродуктивного віку з діагностованою анемією, необхідно керуватися національними рекомендаціями з ведення анемії.

- При визначенні дози, тривалості та періодичності прийому препаратів заліза слід враховувати регіональну поширеність анемії. Якщо цей показник становить <40%, то можливе використання інших профілактичних стратегій, наприклад, інтермітуючих схем прийому препаратів заліза.

- Добову дозу препарату заліза слід визначати з урахуванням інших джерел надходження заліза (фортифікованих продуктів харчування, мультівітамінних комплексів, дієтичних добавок на основі ліпідів).

- Усі жінки від моменту планування вагітності до 12-го тижня гестації повинні приймати фолієву кислоту. Щоденний прийом заліза і фолієвої кислоти є невід'ємною складовою рутинного антенатального ведення. Його слід розпочинати якомога раніше і продовжувати протягом усієї вагітності. У регіонах із високою поширеністю анемії серед вагітних (>40%) породіллі мають додатково приймати залізо ще 3 міс після пологів.

Задля того, щоб з'ясувати, чи можуть пероральні препарати заліза (у монотерапії або в комбінації з фолієвою кислотою і/або іншими вітамінами і мінералами), які призначають породіллям, безпечно поліпшувати здоров'я матері та дитини, було здійснено Кокранівський систематичний огляд. До нього увійшли 3 дослідження (n=320 жінок), проведені в Китаї, Мексиці та Туреччині. В усіх розмір вибірки був невеликим і коливався в межах від 83 до 168. У дослідженнях брали участь жінки з анемією або без неї. Прийом препаратів заліза вони розпочинали в ранньому післяпологовому періоді (від 1,5 до 4 тижнів після пологів). Тривалість прийому варіювала від 6 тижнів до 6 міс. У 2 дослідженнях порівнювали монопрепарат заліза із плацебо, у 3-му – два вітамінно-мінеральні комплекси, один з яких містив залізо. У 2 дослідженнях використовували сульфат заліза, і в одному дослідженні тип сполуки заліза не вказано. Добова доза варіювала від 18 до 195 мг елементарного заліза. У дослідженні, в якому застосовувалися вітамінно-мінеральні комплекси, останні включали 400 мкг (0,4 мг) фолієвої кислоти і 18 мг елементарного заліза (добова доза).

В одному дослідженні оцінювали частоту анемії у матері, у двох інших — частоту залізодефіциту та залізодефіцитної анемії у матері. У жінок, які отримували 65 мг елементарного заліза у формі сульфату заліза 3 р/день протягом 6 тижнів, анемія на фінальних етапах спостереження визначалася значно рідше порівняно з жінками, які отримували плацебо (ВР 0,35; 95% ДІ 0,18-0,6; 1 дослідження, n=122; низький рівень доказовості).

Прийом монопрепарату заліза (80 мг елементарного заліза 1 р/день або 65 мг елементарного заліза 3 р/день) також асоціювався зі зниженням частоти залізодефіциту порівняно із прийомом плацебо (ВР 0,30; 95% ДІ 0,13-0,67; 2 дослідження, n=254; низький рівень доказовості). У жінок, які після пологів приймали монопрепарат заліза (80 мг елементарного заліза) або вітамінно-мінеральний комплекс, що містив 18 мг заліза і 400 мкг (0,4 мг) фолієвої кислоти, анемія на фінальних етапах спостереження визначалася рідше порівняно з контролем, проте різниця не була статистично значимою (ВР 0,29; 95% ДІ 0,07-1,12; 2 дослідження, n=198; дуже низький рівень доказовості).

В усіх трьох дослідженнях оцінювали концентрації гемоглобіну в крові у матері, але лише у 2 дослідженнях визначали середній рівень гемоглобіну в інтервенційній групі. У 3-му дослідженні концентрацію гемоглобіну представляли як медіану для обох груп (інтервенційної та плацебо) з приміткою, що значення цього показника не відрізнялось у всіх групах. У 2 дослідженнях різниця в концентраціях гемоглобіну між інтервенційною та контрольною групами була несуттєвою (СР 3,84 г/л; 95% ДІ від -0,06 до 7,75; 2 дослідження, n=154; дуже низький рівень доказовості). Концентрації феритину також оцінювали в усіх трьох дослідженнях, але середній рівень феритину в матері визначали лише в одному дослідженні. Отримані дані свідчать про відсутність значимої різниці в концентраціях феритину в жінок, які отримували 80 мг елементарного заліза, порівняно з жінками, які отримували плацебо (СР-1,03 мкг/л; 95% ДІ від 14,69 до 12,63; 1 дослідження, n=132; дуже низький рівень доказовості).

Побічні ефекти у матері оцінювали у 2 дослідженнях, але лише в одному представлено дані, які можна оцінити. Не було виявлено статистично значимої різниці в тих жінок, які отримували монопрепарат заліза vs плацебо і повідомляли про запор (ВР 0,82; 95% ДІ 0,36-1,89; n=132), біль у животі (ВР 2,13; 95% ДІ 0,58-7,89; n=132), пігментацію зубів або випорожнень (ВР 8,23; 95% ДІ 0,45-149,85; n=132), нудоту (ВР 0,46; 95% ДІ 0,04-4,91; n=132), блювання (ВР 0,91; 95% ДІ 0,06-14,29; n=132) або діарею (ВР 2,74; 95% ДІ 0,11-66,13; n=132). За сумарною частотою всіх гастроінтестинальних побічних ефектів групи заліза і плацебо також статистично не відрізнялися (ВР 1,31; 95% ДІ 0,77-2,25; n=132, дуже низький рівень доказовості). У 2-му дослідженні побічні ефекти реєстрували, але лише повідомлялося про відсутність різниці між групами (65 мг елементарного заліза 3 р/день vs плацебо) за частотою нудоти, блювання і запору. Через незначну кількість досліджень запланований аналіз підгруп, сформованих за загальною тривалістю лікування, схемою (лише залізо або залізо в комбінації з іншими мікронутрієнтами) або практикою грудного вигодовування, не проводили.

Оскільки доказова база призначення препаратів заліза в післяпологовому періоді є досить обмеженою, під час обговорення взяли до уваги непрямі докази щодо доцільності застосування заліза у вагітних і в жінок зі збереженою менструальною функцією.

Сьогодні ВООЗ рекомендує вагітним щоденний прийом заліза і фолієвої кислоти як складову антенатального

догляду з метою зниження ризику народження дитини з низькою вагою, анемії та залізодефіциту в матері. Ця рекомендація ґрунтується на результатах систематичного огляду, в якому оцінювали користь і ризики препаратів заліза у здорових вагітних. В огляді щоденний прийом заліза (у вигляді монопрепарату або в комбінації з фолієвою кислотою або іншими мікронутрієнтами) порівнювали з відсутністю такого прийому, з прийомом плацебо або інших вітамінно-мінеральних комплексів (але без заліза) у вагітних. Щоденний прийом заліза знижував ризик анемії в матері на момент пологів на 70% (ВР 0,30; 95% ДІ 0,19-0,46; 14 досліджень, n=2199; середній рівень доказовості) і залізодефіциту на 57% (ВР 0,43; 95% ДІ 0,27-0,66, 7 досліджень, n=1256; середній рівень доказовості) без підвищення ризику інфекцій (у тому числі інфекцій сечового тракту та ін.) під час вагітності (ВР 1,16; 95% ДІ 0,83-1,63; 2 дослідження, n=1321; низький рівень доказовості). Жінки, які отримували препарати заліза, частіше повідомляли про будь-які побічні ефекти, ніж жінки, які приймали плацебо або вітамінно-мінеральні комплекси, що не містять заліза (ВР 2,36; 95% ДІ 0,96-5,82; 11 досліджень, n=4418; дуже низький рівень доказовості).

У вагітних без анемії, які мешкають у регіонах із поширеністю гестаційної анемії <20%, як альтернативу щоденному прийому можна застосовувати інтермітуючий прийом заліза і фолієвої кислоти з метою профілактики анемії та поліпшення результатів вагітності. Ця рекомендація ґрунтується на результатах систематичного огляду, в якому оцінювали користь і ризики інтермітуючої пероральної терапії залізом під час вагітності. В огляді інтермітуючий прийом заліза (у вигляді монопрепарату або в комбінації з фолієвою кислотою чи іншими мікронутрієнтами) порівнювали з щоденним прийомом тих самих препаратів. Не було встановлено різниці між жінками, які отримували залізо в інтермітуючому або щоденному режимі, за частотою анемії (ВР 1,22; 95% ДІ 0,84-1,80; 4 дослідження, n=676; дуже низький рівень доказовості) і залізодефіцитної анемії в матері в день пологів (ВР 0,71; 95% ДІ 0,08-6,63; 1 дослідження, n=156; дуже низький рівень доказовості). Інтермітуючий прийом асоціювався з нижчою частотою будь-яких побічних ефектів порівняно з щоденним прийомом (ВР 0,56; 95% ДІ 0,37-0,84; 11 досліджень, n=1777; дуже низький рівень доказовості).

Крім призначення прийому заліза і фолієвої кислоти під час вагітності, ВООЗ рекомендує приймати їх жінкам зі збереженою менструальною функцією, які мешкають у регіонах з поширеністю анемії серед невагітних жінок репродуктивного віку ≥20%. Ця рекомендація ґрунтується на результатах систематичного аналізу, в якому оцінювали користь і ризики інтермітуючої пероральної терапії залізом для зниження анемії та асоційованих порушень у жінок зі збереженою менструальною функцією. У дослідженнях, включених в огляд, інтермітуючий прийом препаратів заліза окремо або в комбінації з фолієвою кислотою чи іншими мікронутрієнтами порівнювали з щоденним прийомом тих самих препаратів, плацебо або відсутністю лікування в дівчат-підлітків і дорослих жінок зі збереженою менструальною функцією. У жінок, які використовували препарати заліза в інтермітуючому режимі, анемія розвивалася рідше порівняно з жінками, які не застосовували будь-які препарати або приймали плацебо (ВР 0,73; 95% ДІ 0,56-0,95; 10 досліджень, n=2996; низький рівень доказовості). За іншими показниками, такими як залізодефіцит (ВР 0,50; 95% ДІ 0,24-1,04; 3 дослідження, n=624), залізодефіцитна анемія (ВР 0,07; 95% ДІ 0-1,16;

одне дослідження, n=193), загальна смертність (ВР 1,12; 95% ДІ 0,82-1,52; одне дослідження, n=119) і наявність побічних ефектів (ВР 1,98; 95% ДІ 0,31-12,72; 3 дослідження, n=630), ці групи суттєво не відрізнялися.

Рекомендації

Пероральний прийом препаратів заліза (як монотерапія або в комбінації з фолієвою кислотою) може бути призначено жінкам протягом 6-12 тижнів після пологів із метою зниження ризику анемії в тих регіонах, де гестаційна анемія є проблемою охорони здоров'я (умовна рекомендація, низький рівень доказовості).

Примітки

- Ця рекомендація стосується всіх породіль незалежно від того, чи годують вони груддю.
- Для поліпшення комплаєнсу і збереження безперервності догляду прийом препаратів заліза слід починати якомога раніше після пологів і за тією ж схемою (доза, періодичність прийому), що й під час вагітності.
- Жінок необхідно консультувати, навіщо і як приймати препарати заліза і фолієвої кислоти, а також інформувати про основні побічні ефекти і способи запобігання їм (наприклад, прийом препарату з їжею або перед сном).

• Після нормалізації менструального циклу жінка має отримувати препарати заліза і фолієвої кислоти відповідно до національних рекомендацій або керівництва ВООЗ.

• У разі діагностування анемії лікування слід проводити відповідно до національних рекомендацій або керівництва ВООЗ (120 мг елементарного заліза + 400 мкг фолієвої кислоти щоденно до нормалізації концентрацій гемоглобіну).

• В ідеалі програма прийому заліза і фолієвої кислоти має бути невід'ємною складовою інтегрованої програми післяпологового догляду і повинна популяризувати ексклюзивне грудне вигодовування в перші 6 міс з продовженням годування груддю в подальшому, скринінг усіх жінок на наявність анемії під час післяпологових візитів, проведення допоміжних заходів профілактики та контролю анемії та направлення до спеціаліста для ведення пацієнток з тяжкою анемією. Особливу увагу слід приділяти ідентифікації потенційних перешкод для надання рівноправної допомоги, у тому числі в післяпологовому догляді, вразливим відносно дефіциту заліза і залізодефіцитної анемії популяціям (наприклад, жінкам, які мешкають у сільській місцевості, з низьким рівнем доходу та ін.).

• Пероральні препарати заліза доступні у формі капсул або таблеток. Перевагу слід віддавати тим, які вирізняються з-поміж інших потужним контролем якості — гарантією того, що продукт виробляють, пакують і зберігають у контрольованому і неконтамінованому середовищі. Дистриб'ютори і самі жінки мають здійснювати моніторинг терміну придатності препарату.

• Препарати заліза виробляють із використанням різних солей, переважно сполук двохвалентного заліза (фумарат, глюконат, сульфат), які краще абсорбуються порівняно із трьохвалентним залізом. У Переліку життєво необхідних лікарських засобів ВООЗ (WHO Essential Medicines List) вказано, що препарати заліза повинні містити двохвалентну сіль заліза.

• Матері, які годують груддю, мають харчуватися належним чином. Задля цього їм слід дотримуватися збалансованої дієти, яка включає м'ясо, рибу і бобові тощо.

Підготував **Олексій Терещенко**



Сорбіфер Дурулес

Препарат заліза №1 в Україні*

- **Рекомендований для лікування та профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують^{1, 2, 4, 5}**
- **Краще переноситься завдяки технології повільного вивільнення^{2, 3, 5}**



Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії АСТРАЗЕНКА, Швеція. Р.П. № UA(0498/01/01. Умови відпуску. За рецептом.

Лікарська форма: таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (еквівалент 100 мг Fe II), 60 мг аскорбінової кислоти. **Фармакотерапевтична група:** антианемічні засоби, препарати заліза, різні комбінації. ВООЗ А10. **Показання:** профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність та інші. **Побічні реакції.** Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

* За даними Моріон — лідер в упаковках та грошовому вимірі в АТС В03 А у 2010-2015 рр.
¹ С. В. Хаскіна, І. Г. Юрдінова. Залізодефіцитні анемії та вагітність // Здоров'я жінки. — № 4. — 2010.
² Ю. В. Марушко. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі // Здоров'я України. — 2010. — № 1 (Педіатрія. Акusherство. Гінекологія).
³ Ю. В. Давидова. Профілактика і лікування залізодефіцитної анемії препаратом Сорбіфер Дурулес у вагітних та жінок з порушеннями тиреоїдного гомеостазу // Здоров'я жінки. — 2009. — № 6.
⁴ Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 709 від 02.11.2015.
⁵ Інструкція для медичного застосування препарату Сорбіфер Дурулес.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛ ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Ю.В. Давыдова, д. мед. н. профессор, руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

К вопросу о росте частоты выполнения кесарева сечения и влиянии на материнские и неонатальные исходы

В связи с увеличением частоты выполнения абдоминального родоразрешения во всех развитых странах мира возникает вопрос: возможно, эта тенденция обусловлена возрастающей потребностью в проведении кесарева сечения (КС)? Наиболее частым показанием к выполнению КС, согласно статистическим данным, была диспропорция размеров головки плода и таза матери, а также отсутствие прогресса в родах. Вряд ли у женщин размеры таза уменьшились за последние 30-40 лет, но, вполне вероятно, увеличились размеры плода. Так, за последние 20 лет частота рождения крупного плода возросла. Кроме того, согласно данным доказательной медицины, за этот период увеличилась частота случаев ожирения у женщин, так же, как и повышенного набора массы тела во время беременности, что закономерно привело к увеличению частоты КС.

В ряде стран показанием к КС является настоятельное требование матери (CDMR, cesarean delivery on maternal request). Поскольку оно отсутствует в МКБ-9, невозможно правильно подсчитать частоту КС во всем мире именно по данному показанию. В исследовании 2011 г. отмечено, что в США CDMR выполнено у 4% рожениц. Такая практика более распространена в Бразилии, Тайване, Чили. В этих странах частота КС в частных клиниках превышает 40%, в муниципальных составляет >20%; частота CDMR в частных клиниках регистрировалась в 8% случаев, в муниципальных — в 11%, а подавляющее большинство женщин были настроены на роды через естественные родовые пути. Таким образом, однозначный ответ на вопрос о влиянии CDMR на общую статистику числа КС пока не получен.

Существует также другой, не менее важный фактор — медико-правовые соображения и давление на женщин общепринятых культурных воззрений и норм. В одном из исследований сообщалось, что к выполнению КС более склонялись те врачи, которых ранее привлекали к судебным разбирательствам или которые часто думали о вероятности последних.

В США в 2014 г. выполнено 1,3 млн КС (32,3%), что на 7% меньше показателей, характерных для пика 2009 г. Только за 13 лет частота КС возросла на 50% в сравнении с 20,8% в 1997 г. и 23,7% в 1987 г. В нашей стране в аналогичный период такого резкого увеличения частоты выполнения КС на популяционном уровне не наблюдалось.

Следует отметить, что мы не рассматриваем частоту КС в перинатальных центрах 3а, 3б и 3с уровня, так как в таких клиниках проводится родоразрешение пациентов крайне высокого риска. Такие роженицы часто требуют досрочного родоразрешения по состоянию их здоровья, в те сроки, когда достичь зрелости родовых путей в короткие сроки не представляется возможным, а в ряде случаев родовывывание, даже с регионарной анестезией, является энергетически истощающим для них и может привести к ряду осложнений. В таких центрах проводятся фетальные хирургические интервенции, что также увеличивает риск КС.

Для того чтобы выяснить, в какой степени увеличение частоты КС может быть предотвращено, важно понимать причины выполнения КС. В популяционном исследовании, проведенном в 2011 г., отмечено, что наиболее распространенными показаниями к первичной операции КС были: отсутствие прогресса родовой деятельности, нарушение (невосстанавливаемое) сердечного ритма плода, неголовное предлежание плода, многоплодная беременность, вероятность рождения крупного плода. На первые два показания приходится более половины всех выполненных КС в популяции. Поэтому авторы отметили, что в современных условиях прогресс родовой деятельности, возможно, является более медленным в сравнении с его течением, описанным в классических исторических трудах. Для оценки сердечной деятельности плода должны быть введены стандартизованные подходы. Кроме того, ими рекомендовано такие методики, как наружный поворот на головку при тазовом предлежании и ведение родов через естественные родовые пути, если при беременности двойней первый плод находится в головном предлежании.

Итак, рассмотрим данные о прогрессе родов в современном акушерстве. Начиная с 1950-х гг., после опубликования работы Friedman, первый период родов

принято разделять на латентную и активную фазы. При этом латентная фаза начинается с восприятия женщиной сокращений матки (весьма субъективный показатель), пролонгированная латентная фаза определялась, как превышающая 20 ч у первородящих и 14 ч у повторнородящих женщин. А вот активная фаза определялась как точка отсчета, с которой скорость изменения шейки матки (ШМ) значительно увеличивается. Затягивание активной фазы, по Фридману, определялось как менее 1,2 см/ч у первородящих и 1,5 см/ч у повторнородящих. Отсутствие прогресса (арест родовой деятельности) традиционно определялся как отсутствие изменений ШМ в течение 2 ч при адекватной силе маточных сокращений и раскрытии ШМ >4 см.

В гораздо более позднем исследовании Консорциума по безопасности родов (2010), проведенном в 19 родо-вспомогательных учреждениях с участием 62415 женщин, при стандартизации точки отсчета нахождения плода и степени раскрытия ШМ при условии благоприятного перинатального исхода выяснилось, что скорость раскрытия ШМ колеблется в пределах 0,5-0,7 см/ч для первородящих и 0,5-1,3 см/ч для повторнородящих (табл. 1).

В этом исследовании также отмечено, что при раскрытии ШМ 4-6 см у первородящих и повторнородящих скорость раскрытия была медленнее, чем было описано в исторических трудах Фридмана. А вот на этапе раскрытия ШМ от 6 см у повторнородящих скорость раскрытия была значительно выше. Поэтому в данном исследовании было предложено не ставить диагноз «отсутствие прогресса в родах» или «остановка родовой деятельности» при раскрытии ШМ <6 см.

Поэтому Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG, 2014) разработала следующие рекомендации по снижению частоты выполнения первого КС (табл. 2).

Оценка рисков возможных осложнений при абдоминальном родоразрешении и родах через естественные родовые пути представлена в таблице 3.

Совместная комиссия (независимая, некоммерческая организация, которая аккредитует и сертифицирует около 21 тыс. организаций и программ в области здравоохранения в США) в 2010 г. выразила обеспокоенность по поводу роста числа КС в стране. В ее решении отмечено, что повышение частоты выполнения данной операции не привело к заметному улучшению соответствующих показателей.

Также в документе отмечено, что проведение КС не бывает без последствий, данная операция является более дорогостоящей опцией для системы здравоохранения, связана с повышенным риском для здоровья матери и ребенка и характеризуется тенденцией к возникновению проблем в последующих беременностях. Кроме того, сказано, что такие осложнения, как разрыв матки и аномалии прикрепления плаценты (placenta accreta и percreta), которые ранее были чрезвычайно редки, сейчас становятся все более распространенными.

Данное заключение основано на результатах серьезного исследования, которые доказывают, что разрыв матки происходит вдоль линии рубцевания предшествующего КС и восприимчивость к этому, как полагают, является результатом относительной слабости стенки матки в полосе рубцевания. Вростание или прорастание плаценты, как правило, отмечаются в зоне рубцевания или рядом, при этом вторжение плацентарных структур



Ю.В. Давыдова

в миометрий происходит аномально глубоко вследствие менее надежного кровоснабжения и аномальной структуры рубцовых тканей на клеточном и тканевом уровнях. Последствия этих осложнений могут быть крайне тяжелыми — это и смерть плода, и экстренная гистерэктомия, и повышенный риск материнской инвалидизации и смертности.

После глубокого изучения этой проблемы изменились ориентиры по снижению частоты КС в США. Если в программе «Здоровье 2000» целью было снижение частоты КС до 15% от общего количества всех родов, в программе «Здоровье 2010» — до 15% у тех женщин, у которых не было предыдущего КС, то в программе «Здоровье 2020» новая цель для проведения КС в группе низкого перинатального риска при первой доношенной беременности одним плодом в головном предлежании — 23,9% (NTSV — nulliparous, term, singleton, vertex).

Изменение целей отражает определенную амбивалентность в отношении уверенности в оптимальных результатах материнской и младенческой заболеваемости и смертности, а также в том, что реализация определенных стратегий может безопасно уменьшить частоту КС.

Анализ частоты проведения КС за предыдущие 10 лет выявил устойчивые факторы, наиболее повлиявшие на ее рост:

- изменения реимбурсации за родо-вспоможение, которые благоприятствуют проведению КС;
- увеличение количества претензий и частоты случаев привлечения медицинских работников к юридической ответственности, если перинатальные исходы не оправдывают ожиданий получателей медицинских услуг;
- изменения отношения получателей медицинских услуг, в том числе уменьшение страха или сожаления о проведенном КС;
- низкая психосоциальная или эмоциональная оценка опыта родов через естественные родовые пути;
- страх родового травматизма при тазовом предлежании плода и последствий вагинальных родов в отношении несостоятельности мышц тазового дна;
- настойчивое желание беременных в большей мере контролировать сроки и обстоятельства рождения ребенка, такие как просьба матери об избирательной индукции родов по ее выбору в отношении сроков родоразрешения.

Совокупность перечисленных факторов не позволила реализовать в США поставленные цели — 15% частоты проведения КС.

Ряд ведущих акушеров-гинекологов мира пришли к выводу о том, что именно устранение жесткого контроля и давления, препятствовавших выполнению КС, привело к значительному увеличению его частоты

Таблица 1. Прогресс спонтанных родов с учетом раскрытия ШМ и количества родов в анамнезе

Раскрытие ШМ (см)	Медиана затраченного времени (ч)		
	Родов 0 (95 перцентиль)	Роды 1 (95 перцентиль)	Родов ≥2 (95 перцентиль)
3-4	1,8 (8,1)	—	—
4-5	1,3 (6,4)	1,4 (7,3)	1,4 (7)
5-6	0,8 (3,2)	0,8 (3,4)	0,8 (3,4)
6-7	0,6 (2,2)	0,5 (1,9)	0,5 (1,8)
7-8	0,5 (1,6)	0,4 (1,3)	0,4 (1,2)
8-9	0,5 (1,4)	0,3 (1)	0,3 (0,9)
9-10	0,5 (1,8)	0,3 (0,9)	0,3 (0,8)

Таблица 2. Рекомендации по безопасному предотвращению первичного КС	
Рекомендация	Уровень доказательности
<i>Первый период родов</i>	
Пролонгированная латентная фаза родов (>20 ч у первородящих и >14 ч у повторнородящих) не является показанием к КС	1B
Медленное, но прогрессирующее течение родов не является показанием к КС	1B
Активная фаза родов расценивается при раскрытии ШМ ≥ 6 см. До достижения 6 см стандарты оценки эффективности активной фазы родов не применяются	1B
КС при остановке родовой деятельности в активной фазе родов показано для женщин с ≥6 см раскрытия ШМ при отхождении околоплодных вод, с отсутствием прогресса родовой деятельности в течение 4 ч адекватной сократительной деятельности матки или, по крайней мере, при 6 ч введения окситоцина, с неадекватной сократительной деятельностью матки или с отсутствием раскрытия ШМ	1B
<i>Второй период родов</i>	
До сих пор не установлен максимальный временной промежуток продолжительности второго периода родов, в пределах которого необходимо выполнение КС	1C
Перед установлением диагноза «слабость родовой деятельности» во втором периоде родов, если позволяет состояние матери и плода, возможно: - по крайней мере 2 ч потужной деятельности для повторнородящих (1B) - по крайней мере 3 ч для первородящих (1B) Более длительный период может рассматриваться на индивидуальной основе (эпидуральная анестезия, неправильная позиция плода), пока регистрируется прогресс родов (1B)	1B
Во втором периоде родов оперативные вагинальные роды, проводимые опытным и прошедшим специальную подготовку персоналом, должны рассматриваться как безопасная, приемлемая альтернатива КС. Необходимо осуществлять подготовку персонала к проведению таких вмешательств	1B
Ручной поворот предлежащей головки плода при неправильном ее предлежании является целесообразным вмешательством перед принятием решения о проведении оперативных вагинальных родов или КС. Для того чтобы безопасно предотвратить выполнение КС при неправильном предлежании головки плода, необходимо правильно оценить позицию плода во втором периоде родов, особенно если нарушено продвижение головки по родовым путям	1B
<i>Мониторинг сердцебиения плода</i>	
Амниоинфузия при повторных вариабельных децелерациях сердечного ритма плода может безопасно снижать частоту КС	1A
В качестве средства оценки кислотно-основного состояния плода при ненормальном или неопределенном (неулучшающихся) видах сердечной деятельности плода (например, минимальная вариабельность) может использоваться проба из скальпа плода, что является безопасной альтернативой КС	1C
<i>Индукция родов</i>	
До срока 41 0/7 недель гестации индукция родов в основном не должна проводиться по показаниям со стороны матери и плода. Индукцию родов в 41 0/7 недель гестации проводят для снижения риска КС и перинатальной заболеваемости и смертности	1A
Методы подготовки ШМ к родам должны использоваться в том случае, когда индукция родов показана женщинам с незрелой шейкой	1B
Если позволяет состояние матери и плода, необходимо избегать выполнения КС вследствие родовывызвания без эффекта в латентной фазе родов, давая возможность ее удлинить (до ≥24 ч) и требуя, чтобы окситоцин вводился через 12-18 ч после разрыва плодных оболочек перед установлением диагноза «родовывызвание без эффекта»	1B
<i>Неголовное предлежание плода</i>	
Предлежание плода должно быть оценено и задокументировано в 36 0/7 недель беременности для того, чтобы предложить выполнение наружного поворота на головку	1C
<i>Предполагаемый крупный плод</i>	
Для предотвращения родовой травмы КС необходимо выполнять при предполагаемой массе плода 5000 г у женщин без диабета и при 4500 г у женщин с диабетом. Рождение детей с массой ≥5000 г случается достаточно редко. Следует предупреждать пациентку о неточности высчитывания массы плода в позднем сроке гестации	2C
<i>Избыточная масса тела матери</i>	
Всем женщинам необходимо рекомендовать мероприятия по профилактике набора лишней массы тела	1B
<i>Двойня</i>	
КС не улучшает перинатальные исходы при двойне, если первый плод – в головном предлежании. Женщинам с двойней и предлежанием плодов головное/головное и головное/неголовное следует рекомендовать вагинальные роды	1B

в государственных и частных клиниках. В США в одних частных госпиталях она достигает 50%, а в Бразилии, по данным прошлого года, – 80-90%. В то же время в США в других госпиталях частота КС составляет 15-20% при вполне оптимистичных материнских и перинатальных исходах. Особое внимание уделено группе NTSV, поскольку именно в данной когорте отмечается вариабельность до 60% в выполнении КС, что связано с принятыми рекомендациями по индукции родов и разницей в концентрации преждевременных родов.

Во многих исследованиях, в том числе и в известной работе Alfırevic и др., доказано, что именно врачебный фактор, а не индивидуальные особенности пациентки или акушерский диагноз являются основными факторами, влияющими на частоту КС и стратегию по ее снижению в разных госпиталях. Контроль руководства госпиталя за проведением КС также имеет большое значение, например, только в Калифорнии показатели частоты КС в отдельном госпитале и в целом по штату отличаются в 3-5 раз.

Прогнозы относительно частоты проведения КС имеют неоднозначный характер. Они не слишком оптимистичны, поскольку исследователи отмечают прямую

корреляцию частоты КС со смещением возраста матери при первых родах в сторону увеличения, а также неуклонное повышение индекса массы тела, нарастание частоты различной материнской сопутствующей патологии, а также использование вспомогательных репродуктивных технологий и увеличение числа случаев многоплодной беременности. При этом не уделяется должного внимания научным исследованиям, посвященным разработке стратегий по сокращению числа КС.

Заслуживает особого внимания изучение подходов для содействия попыткам вагинальных родов после КС (VBAC). Систематические обзоры, посвященные изучению эффективности вмешательств VBAC, содержат информацию об увеличении числа вагинальных родов у женщин с предыдущим КС от 6 до 70%.

В настоящий момент полные представления о состоянии общих знаний, а также фактические данные об эффективности подходов для снижения частоты КС отсутствуют.

Тем не менее после совместного решения ACOG и Общества материнско-плодовой медицины (MFM), опубликованного в марте 2014 г., в одной из ведущих клиник была сделана попытка уменьшить частоту КС

Таблица 3. Частота осложнений при различных видах родоразрешения		
Осложнения	Вид родоразрешения	
<i>Материнские</i>	<i>Роды через естественные родовые пути</i>	<i>Абдоминальное родоразрешение (КС)</i>
	Частота общей тяжелой материнской заболеваемости и смертности	Частота общей тяжелой материнской заболеваемости и смертности
	8,6%	9,2%
Материнская смертность	0,9%	2,7%
	3,6:100,000	13,3:100,000
	Эмболия околоплодными водами	15,8:100,000
Разрывы промежности 3 и 4 степени (по классификации, принятой в США. – Прим. ред.)	1-3%	Нет при плановом родоразрешении
	Повышается, если ранее выполнялось КС, по сравнению с предыдущими вагинальными родами. Риск возрастает с каждым последующим КС	
	Недержание мочи	
Послеродовая депрессия	Существенной разницы между КС и вагинальными родами через 2 года не существует	
	Существенной разницы между КС и вагинальными родами не существует	
<i>Неонатальные</i>	<i>Роды через естественные родовые пути</i>	<i>КС</i>
	Нет данных	1-2%
	Нарушения респираторной системы	1-4% (без родовой деятельности)
Дистония плечиков	<1%	0%
	1-2%	

в группе NTSV. Исходный уровень КС в 2013 г. составил 35%. Были разработаны и внедрены рекомендации по ведению 1-го и 2-го периода родов с учетом рекомендаций ACOG и MFM. Также установлены принципы индукции родов между 39 0/7 недель и 41 0/7 недель у женщин с оценкой зрелости ШМ >8 баллов по шкале Бишопа. На ежеквартальной основе осуществлялась оценка медицинской документации и соответствия группе NTSV. В течение I квартала частота КС снизилась с 35 до 29,4%, во II – до 28,7%. В ходе проведения данного исследования удалось добиться снижения частоты КС на 6% в течение одного года, но проект еще не завершен: проводятся регулярная оценка выполнения процедур, обучение врачей и пр.

Представляется целесообразным персонифицированный подход к каждому акушеру-гинекологу, вовлеченному в оказание помощи в родах. Определенное снижение частоты КС может быть достигнуто путем реализации образовательных программ для клиницистов, устранения стимулирования к снижению КС в стационарах, изменения подходов на государственном уровне. Кроме того, большое значение имеет и разработка своевременных взвешенных рекомендаций с учетом современных позиций, включающих и наружный поворот на головку при тазовом предлежании плода, и рекомендаций по мануальному изменению заднего вида затылочного предлежания, и изменение подходов к оценке активной фазы родов.

При этом следует принять во внимание выводы зарубежных коллег о том, что у клиницистов мало стимулов для изменения диагноза активной фазы родов, попыток делать наружный поворот или мануальное вращение, поскольку каждая из этих манипуляций требует дополнительных расходов клинического времени. В отличие от специалистов многих других областей здравоохранения, врачи, оказывающие помощь беременным, не получают материального вознаграждения за то, что проводят с пациенткой больше времени во время родоразрешения. Исходя из этих реалий, в ряде стран предлагается разработать стимулы для надлежащего возмещения трудозатрат тем врачам, которые проводят физиологические роды, что, по мнению авторов, будет способствовать преодолению тенденции к стремительному нарастанию числа абдоминальных родоразрешений.

це мій дім!



**Рецидивуючий кандидоз?
Зверніть увагу на кишечник!**



swiss standard

В.В. Бобрицкая, к. мед. н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования



В.В. Бобрицкая

Эффективность применения йодсодержащего препарата у пациенток с неспецифическим вагинитом и его безопасность при заболеваниях щитовидной железы

Проведено исследование клинической эффективности препарата Бетайод-Фармекс (пессарии) у 42 пациенток с неспецифическим вагинитом. При этом осуществлялся бактериологический контроль перед началом терапии, а также через 7 и 14 дней лечения. Кроме того, проводилось определение уровня гормонов щитовидной железы (ЩЖ) и контроль ее органических изменений. Исходя из полученных результатов установлено, что кратковременный прием йодсодержащего препарата не оказывает значимого влияния на функцию ЩЖ и не приводит к ее органическим изменениям.

В настоящее время известно, что микробные ассоциации, вызывающие воспалительный процесс, существуют в виде особой пленки, устойчивой к действию химиопрепаратов и являющейся одной из основных причин развития рецидива заболевания в будущем [1-3]. В процессе поиска патогенетически обоснованного препарата, который обладал бы свойством поддерживать постоянную концентрацию активного вещества, способного разрушить бактериальные ассоциации, был создан препарат Бетайод-Фармекс (пессарии), в состав которого входит повидон-йод – комплекс йода и полимера поливинилпирролидона [4-6]. Полимер поддерживает постоянную концентрацию йода на пораженных поверхностях, что обеспечивает быстрое разрушение бактериальной пленки.

Препарат Бетайод-Фармекс, исходя из его патогенетического действия, был выбран нами для лечения неспецифических воспалительных заболеваний нижних отделов женской репродуктивной системы – вагинитов. Клинический интерес также имеет подтверждение безопасности его применения для функции щитовидной железы (ЩЖ).

Цель исследования – оптимизация терапии неспецифических вагинитов, а также анализ безопасности применения йодсодержащего препарата в лечении пациенток с заболеваниями ЩЖ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 45 женщин в возрасте 28-35 лет с клиническими признаками вагинита. Пациентки предъявляли аналогичные жалобы: жжение, зуд, боли в области влагалища – 32 (71,1%); обильные выделения из половых путей были зарегистрированы у 39 женщин (86,6%), умеренные – у 6 (13,3%). Специфический запах отмечали 26 (58,8%) пациенток, на диспареунию жаловались 29 женщин (64,4%). У 27 (60%) из них течение вагинита имело рецидивирующий характер. У 23 (51,1%) пациенток был диагностирован цервицит, у 12 (26,7%) – дисплазия шейки матки 1-й степени и у 5 (11,1%) – 2-й степени (по результатам кольпоскопического исследования).

У всех пациенток взяли мазок на бактериологический посев из влагалища и цервикального канала с последующей ПЦР-диагностикой (полимеразная цепная реакция), чтобы обследовать их на наличие инфекций, передающихся половым путем.

У 23 из 45 пациенток (51,1%) были выявлены различные клинические формы патологии ЩЖ: в 2 случаях – гипертиреоз с умеренной гиперплазией ЩЖ, в 5 – гипотиреоз (из них в 2 случаях с наличием единичных узлов диаметром до 0,5 см). У остальных женщин – гиперплазия ЩЖ 1-й степени с эутиреоидным статусом. Три пациентки с гипотиреозом получали L-тироксин в дозировке 50 мг и две – 100 мг. По результатам консультации с эндокринологом относительно возможности кратковременного лечения йодсодержащим препаратом было получено заключение об отсутствии абсолютных противопоказаний к его назначению.

С целью контроля возможного влияния йодсодержащего препарата на функцию ЩЖ всем пациенткам до начала применения препарата и после 14 дней терапии проводили исследование уровня гормонов ЩЖ в крови: определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т₃ общий, Т₃ свободный, Т₄ общий, Т₄ свободный), наличие антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и тиреопероксидазе (АТ-ТПО).

Оценка динамики органических изменений ЩЖ производилась по результатам ультразвукового исследования (УЗИ). Контрольными считались результаты предварительного УЗИ (до начала терапии). После курса лечения препаратом Бетайод-Фармекс через 2-4 недели было проведено УЗИ ЩЖ для выявления возможных и оценки динамики уже имеющихся органических изменений.

Препарат назначали по 1 пессарию на ночь в течение 7 дней, при повторных положительных результатах бактериологического исследования прием продолжали до 14 дней.

Результаты исследования. У всех наблюдаемых пациенток в результате проведенного до начала терапии бактериологического исследования был обнаружен широкий спектр патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

По окончании базового курса терапии пациентки с остаточными проявлениями клинических симптомов вагинита, обнаруженными в результате повторного бактериологического исследования, продолжали прием препарата до 14 дней по 1 пессарию в день, после чего проводилось повторное лабораторное исследование.

В результате терапии препаратом Бетайод-Фармекс у 38 пациенток (64,4%), по данным кольпоскопического исследования, было установлено полное отсутствие клинических проявлений вагинита, цервицита, а также уменьшение диспластических изменений шейки матки. Достаточно высокими оставались показатели наличия герпетической инфекции, что свидетельствовало о необходимости назначения противовирусных препаратов.

Спектр выделенных у исследуемых пациенток возбудителей неспецифического вагинита до начала терапии, через 7 и 14 дней лечения представлен в таблице 1.

Результаты определения основных фракций гормонов ЩЖ, а также наличия антител к АТ-ТГ и АТ-ТПО приведены в таблице 2.

Из представленных данных отчетливо видно, что после кратковременного курса терапии йодсодержащим препаратом уровень гормонов в крови практически не изменился. В случаях гипотиреоза наблюдалась незначительная тенденция к нормализации их уровня.

Отсутствие повышения уровня антител свидетельствует о возможности назначения препарата Бетайод-Фармекс (короткими курсами и в минимальной дозировке) пациенткам с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. УЗ контроль не выявил отрицательной динамики заболеваний ЩЖ, так же, как и нарушений ее функций у здоровых женщин.

Выводы. Препарат Бетайод-Фармекс является эффективным, патогенетически обоснованным лекарственным средством для терапии воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы, демонстрирующим положительные результаты даже при минимальном 7-дневном курсе лечения.

Бетайод-Фармекс не оказывает выраженного влияния на функцию ЩЖ и не влечет за собой органических изменений ЩЖ, поэтому его можно назначать пациенткам с легкими формами заболеваний ЩЖ.



Таблица 1. Спектр выделенных возбудителей неспецифического вагинита до начала и в результате терапии пессариями препарата Бетайод-Фармекс			
Возбудитель	n=45		
	до лечения, чел./%	через 7 дней лечения, чел./%	через 14 дней лечения, чел./%
St. haemolyticus	33/73,3	2/4,4	–
Str. faecalis	29/64,4	–	–
Enterococcus	28/62,2	–	–
E. coli	27/60	2/4,4	–
Str. viridans	17/37,8	2/4,4	1/2,2
Proteus vulgaris	5/11,1	1/2,2	–
Klebsiella	9/20	2/4,4	–
Gardnerella vaginalis	15/33,3	–	–
Clostridium	2/4,4	–	–
Candida non-albicans	34/75,5	12/26,6	4/8,8
Trichomonas	7/15,5	2/4,4	1/2,2
Mycoplasma	10/22,2	3/6,7	1/2,2
Ureaplasma	17/37,8	4/8,8	3/6,7
Herpes simplex	35/77,8	27/60	19/42,2

Таблица 2. Уровень гормонов ЩЖ и антител к ТГ и ТПО у исследуемых пациенток до начала терапии и по окончании курса						
Показатель, единицы измерения	До терапии препаратом Бетайод-Фармекс			После терапии препаратом Бетайод-Фармекс		
	Пациентки с эутиреозом	Пациентки с гипотиреозом	Пациентки с гипертиреозом	Пациентки с эутиреозом	Пациентки с гипотиреозом	Пациентки с гипертиреозом
ТТГ, мЕд/л N 0,47-4,15	1,62±2,17	6,7±1,5	0,15±0,7	1,57±1,25	6,5±1,45	0,17±0,8
Т ₃ общий нмоль/л N 1,06-3,14	2,01±0,05	4,5±1,05	1,3±1,8	2,07±1,04	4,7±1,25	1,03±1,25
Т ₃ свободный нмоль/л N 2,62-5,77	2,62-5,77	4,9±1,24	6,61±1,77	3,55±1,25	3,42±1,25	6,65±1,8
Т ₄ общий нмоль/л N 71,23-142,25	72,23±5,25	88,5±12,5	102,25±20,5	74,45±5,57	69,25±2,12	99,55±23,05
Т ₄ свободный нмоль/л N 9,56-22,3	8,56±2,35	7,25±1,2	15,5±5,6	9,55±3,65	6,55±5,58	14,23±3,35
АТ-ТГ, N <1:10	1:5(±1,25)	1:30(±20,5)	1:4(±1)	1:5(±1,2)	1:25(±20,5)	1:5(±50,5)
АТ-ТПО, Ед/мл N <5,67	2,65	10,56±10,5	2,45±0,05	3,45±0,5	9,60±8,55	2,7±0,05

ЄДИНИЙ ВИРОБНИК НАЙШИРШОЇ ЛІНІЙКИ ПРЕПАРАТІВ
У ФОРМІ ПЕСАРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНИХ
ІНФЕКЦІЙ ТА МІКОЗІВ У ЖІНОК

• ЕФЕКТИВНІСТЬ • БЕЗПЕКА • ЗРУЧНІСТЬ

Сила йоду для жіночого здоров'я!

Бетайод-Фармекс
povidone-iodine
7 pessariae
Протимікробний та антисептичний засіб, що застосовується в гінекології

1 пессарій містить 200 мг повідон-йоду

Легісент-Фармекс
хлоргексидину
10 pessariae
Протимікробний засіб, що застосовується в гінекології

Сучасний препарат хлоргексидину для надійного вирішення інтимних проблем

1 пессарій містить хлоргексидину біглюконату 20 % розчин, що відповідає хлоргексидину 16 мг

Кетоконазол-Фармекс
ketconazole
5 pessariae
Пігулки для лікування вагінального кандидозу

Ефективна місцева терапія хронічного рецидивуючого вагінального мікозу

1 пессарій містить кетоконазолу 400 мг

Сертаконазол-Фармекс
sertaconazole
1 pessaria
Протимікробний засіб, що застосовується в гінекології

Безпечне лікування вагінального кандидозу у вагітних

1 пессарій містить сертаконазолу нітрату 300 мг

ГСПР "Фармекс-Груп" Україна м. Львів, вул. Шевченка, 10/8
Сербія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Београд, вул. Караджича, 10/8
Мексика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Мехіко, вул. Каррера, 10/8
Бразилія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Паулу, вул. Каррера, 10/8
Аргентина: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Буенос-Айрес, вул. Каррера, 10/8
Чилі: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сантьяго, вул. Каррера, 10/8
Перу: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Ліма, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Колумбія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Богота, вул. Каррера, 10/8
Панама: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Панама, вул. Каррера, 10/8
Гватемала: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Гватемала, вул. Каррера, 10/8
Гондурас: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Тегусігальпа, вул. Каррера, 10/8
Сальвадор: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Сальвадор, вул. Каррера, 10/8
Нікарагуа: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Манагуа, вул. Каррера, 10/8
Коста-Рика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Хосе, вул. Каррера, 10/8
Парагвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Асунсьйон, вул. Каррера, 10/8
Уругвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Монтевідео, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Бразилія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Паулу, вул. Каррера, 10/8
Аргентина: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Буенос-Айрес, вул. Каррера, 10/8
Чилі: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сантьяго, вул. Каррера, 10/8
Перу: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Ліма, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Колумбія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Богота, вул. Каррера, 10/8
Панама: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Панама, вул. Каррера, 10/8
Гватемала: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Гватемала, вул. Каррера, 10/8
Гондурас: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Тегусігальпа, вул. Каррера, 10/8
Сальвадор: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Сальвадор, вул. Каррера, 10/8
Нікарагуа: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Манагуа, вул. Каррера, 10/8
Коста-Рика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Хосе, вул. Каррера, 10/8
Парагвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Асунсьйон, вул. Каррера, 10/8
Уругвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Монтевідео, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Бразилія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Паулу, вул. Каррера, 10/8
Аргентина: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Буенос-Айрес, вул. Каррера, 10/8
Чилі: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сантьяго, вул. Каррера, 10/8
Перу: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Ліма, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Колумбія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Богота, вул. Каррера, 10/8
Панама: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Панама, вул. Каррера, 10/8
Гватемала: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Гватемала, вул. Каррера, 10/8
Гондурас: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Тегусігальпа, вул. Каррера, 10/8
Сальвадор: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Сальвадор, вул. Каррера, 10/8
Нікарагуа: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Манагуа, вул. Каррера, 10/8
Коста-Рика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Хосе, вул. Каррера, 10/8
Парагвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Асунсьйон, вул. Каррера, 10/8
Уругвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Монтевідео, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Бразилія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Паулу, вул. Каррера, 10/8
Аргентина: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Буенос-Айрес, вул. Каррера, 10/8
Чилі: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сантьяго, вул. Каррера, 10/8
Перу: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Ліма, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Колумбія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Богота, вул. Каррера, 10/8
Панама: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Панама, вул. Каррера, 10/8
Гватемала: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Гватемала, вул. Каррера, 10/8
Гондурас: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Тегусігальпа, вул. Каррера, 10/8
Сальвадор: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Сальвадор, вул. Каррера, 10/8
Нікарагуа: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Манагуа, вул. Каррера, 10/8
Коста-Рика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Хосе, вул. Каррера, 10/8
Парагвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Асунсьйон, вул. Каррера, 10/8
Уругвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Монтевідео, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Бразилія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Паулу, вул. Каррера, 10/8
Аргентина: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Буенос-Айрес, вул. Каррера, 10/8
Чилі: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сантьяго, вул. Каррера, 10/8
Перу: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Ліма, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Колумбія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Богота, вул. Каррера, 10/8
Панама: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Панама, вул. Каррера, 10/8
Гватемала: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Гватемала, вул. Каррера, 10/8
Гондурас: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Тегусігальпа, вул. Каррера, 10/8
Сальвадор: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Сальвадор, вул. Каррера, 10/8
Нікарагуа: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Манагуа, вул. Каррера, 10/8
Коста-Рика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Хосе, вул. Каррера, 10/8
Парагвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Асунсьйон, вул. Каррера, 10/8
Уругвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Монтевідео, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Бразилія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Паулу, вул. Каррера, 10/8
Аргентина: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Буенос-Айрес, вул. Каррера, 10/8
Чилі: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сантьяго, вул. Каррера, 10/8
Перу: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Ліма, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Колумбія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Богота, вул. Каррера, 10/8
Панама: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Панама, вул. Каррера, 10/8
Гватемала: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Гватемала, вул. Каррера, 10/8
Гондурас: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Тегусігальпа, вул. Каррера, 10/8
Сальвадор: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Сальвадор, вул. Каррера, 10/8
Нікарагуа: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Манагуа, вул. Каррера, 10/8
Коста-Рика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Хосе, вул. Каррера, 10/8
Парагвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Асунсьйон, вул. Каррера, 10/8
Уругвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Монтевідео, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Бразилія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Паулу, вул. Каррера, 10/8
Аргентина: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Буенос-Айрес, вул. Каррера, 10/8
Чилі: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сантьяго, вул. Каррера, 10/8
Перу: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Ліма, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Колумбія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Богота, вул. Каррера, 10/8
Панама: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Панама, вул. Каррера, 10/8
Гватемала: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Гватемала, вул. Каррера, 10/8
Гондурас: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Тегусігальпа, вул. Каррера, 10/8
Сальвадор: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Сальвадор, вул. Каррера, 10/8
Нікарагуа: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Манагуа, вул. Каррера, 10/8
Коста-Рика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Хосе, вул. Каррера, 10/8
Парагвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Асунсьйон, вул. Каррера, 10/8
Уругвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Монтевідео, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Бразилія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Паулу, вул. Каррера, 10/8
Аргентина: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Буенос-Айрес, вул. Каррера, 10/8
Чилі: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сантьяго, вул. Каррера, 10/8
Перу: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Ліма, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Колумбія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Богота, вул. Каррера, 10/8
Панама: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Панама, вул. Каррера, 10/8
Гватемала: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Гватемала, вул. Каррера, 10/8
Гондурас: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Тегусігальпа, вул. Каррера, 10/8
Сальвадор: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Сальвадор, вул. Каррера, 10/8
Нікарагуа: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Манагуа, вул. Каррера, 10/8
Коста-Рика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Хосе, вул. Каррера, 10/8
Парагвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Асунсьйон, вул. Каррера, 10/8
Уругвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Монтевідео, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Бразилія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Паулу, вул. Каррера, 10/8
Аргентина: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Буенос-Айрес, вул. Каррера, 10/8
Чилі: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сантьяго, вул. Каррера, 10/8
Перу: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Ліма, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Колумбія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Богота, вул. Каррера, 10/8
Панама: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Панама, вул. Каррера, 10/8
Гватемала: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Гватемала, вул. Каррера, 10/8
Гондурас: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Тегусігальпа, вул. Каррера, 10/8
Сальвадор: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Сальвадор, вул. Каррера, 10/8
Нікарагуа: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Манагуа, вул. Каррера, 10/8
Коста-Рика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Хосе, вул. Каррера, 10/8
Парагвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Асунсьйон, вул. Каррера, 10/8
Уругвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Монтевідео, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Бразилія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Паулу, вул. Каррера, 10/8
Аргентина: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Буенос-Айрес, вул. Каррера, 10/8
Чилі: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сантьяго, вул. Каррера, 10/8
Перу: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Ліма, вул. Каррера, 10/8
Венесуела: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Каракас, вул. Каррера, 10/8
Колумбія: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Богота, вул. Каррера, 10/8
Панама: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Панама, вул. Каррера, 10/8
Гватемала: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Гватемала, вул. Каррера, 10/8
Гондурас: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Тегусігальпа, вул. Каррера, 10/8
Сальвадор: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Сальвадор, вул. Каррера, 10/8
Нікарагуа: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Манагуа, вул. Каррера, 10/8
Коста-Рика: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Сан-Хосе, вул. Каррера, 10/8
Парагвай: Фармекс-Груп, ГСПР "Фармекс-Груп" м. Асунсьйон, вул. Каррера, 10/8
Уруг

Фемібіон®: раціональна корекція дефіциту фолієвої та омега-3-поліненасичених жирних кислот у жіночому організмі для народження здорової дитини

10 березня 2017 р. за підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у м. Києві відбулася міждисциплінарна конференція «Зміщення парадигми в питаннях ранньої профілактики вроджених вад розвитку для народження здорових дітей» із залученням вітчизняних та іноземних науковців з одночасними телемостами в 9 містах України: у Дніпрі, Харкові, Запоріжжі, Одесі, Львові, Вінниці, Рівному, Чернівцях та Маріуполі. З вітальним словом до учасників звернулася модератор заходу, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук. Вона зазначила, що ініціатива проведення заходу належить директору інституту, академіку НАМН України, президенту Асоціації педіатрів України, доктору медичних наук, професору Юрію Геннадійовичу Антипкіну, а також подякувала компанії Dr. Reddy's за допомогу в його організації та проведенні (відеотрансляцію конференції, залучення широкої аудиторії тощо).

Захід розпочали з обговорення змін парадигми в питаннях ранньої профілактики вроджених вад розвитку (ВВР) для народження здорових дітей. У своїх виступах професійну точку зору в контексті міждисциплінарного підходу висловили завідувач відділу медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології», доктор медичних наук, професор Ірина Юріївна Гордієнко та завідувач відділу хірургічної корекції вроджених вад розвитку у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології», доктор медичних наук, професор Олексій Костянтинович Слєпов.

Актуальність цього питання підтверджується нещодавно оприлюдненою ЮНІСЕФ інформацією: за рівнем неонатальної та материнської смертності Україна лідирує серед інших європейських держав, перевищуючи їх середні показники в кілька разів. Тому вирішення проблеми народження дітей із ВВР і генетичними дефектами та запобігання загибелі плода — це пріоритет держави й нагальне завдання медичної спільноти. Дбати про здоров'я нації необхідно ще з часу перебування плода в утробі матері. Новітній підхід — ставлення до плода як до пацієнта — основа забезпечення якісною медичною допомогою цієї вразливої категорії населення.

Головне місце у структурі причин неонатальної смертності посідають ВВР (16,9%). Тільки за 2015 р. зареєстровано 43 694 таких випадки, тобто кожний 11-й новонароджений мав вади розвитку.

Про прекоцептуальну профілактику ВВР плода шляхом призначення препаратів фолієвої кислоти (ФК) розповів дитячий кардіолог, головний лікар Університетської клініки Св. Луки, професор Католицького університету Лувена (Бельгія) Стефан Моніотте.



Член-кореспондент НАМН України Т.Ф. Татарчук



Професор І.Ю. Гордієнко



— Вважається, що зовнішні фактори, у тому числі культура харчування, впливають на розвиток вроджених дефектів. Так, нестача фолатів у жіночому організмі тісно пов'язана з численними вадами розвитку та генетичними захворюваннями плода. До ВВР, асоційованих з дефіцитом ФК, належать, насамперед, вроджені вади серця, які посідають перше місце серед ВВР, дефекти нервової трубки (ДНТ), незрошення верхньої губи та зіву, дефекти кінцівок і вади сечостатевої системи, синдром Дауна.

На поширеність дефіциту ФК значно впливають генетичні фактори: за рахунок поліморфізму генів, які кодують ферменти фолатного циклу, порушується нормальне перетворення ФК на активний метаболіт 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ). Таке генетичне порушення зустрічається майже в 50% здорових жінок, тобто в кожній другій жінки ФК не може метаболізуватися, тому не працює.

Задля вирішення цієї проблеми синтезовано унікальну молекулу — Метафолін® — стабільну кальцієву сіль L-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти. Ця речовина є аналогом 5-МТГФ — кінцевим продуктом перетворення синтетичної ФК.

Після прийому Метафолін® розкладається на 5-МТГФ та іони кальцію і практично повністю всмоктується. При його застосуванні в дозі 400 мкг на добу протягом 8-12 тижнів до вагітності спостерігається стрімке підвищення концентрації фолатів в еритроцитах, що забезпечує якісну прекоцепційну профілактику вроджених дефектів плода, у тому числі вад серця, нервової, сечостатевої системи тощо.

«Вроджені вади розвитку та генетичні захворювання посідають друге місце у структурі причин малюкової смертності,



і тільки незначну частину випадків патології діагностують до народження дитини», — з такої сумної констатації розпочала свій виступ член-кореспондент НАМН України, голова Проблемної комісії МОЗ та НАМН України з медичної генетики, голова комісії з питань боротьби із лженаукою та фальсифікацією наукових досліджень при Президії НАМН України, доктор медичних наук, професор Світлана Борисівна Арбузова.

— Основні причини ВВР — недостатня ефективність первинної та вторинної профілактики й низький рівень пренатальної діагностики. До того ж про актуальність цієї проблеми свідчить стабільна динаміка збільшення кількості випадків «сторожової» патології, наприклад синдрому Дауна та ДНТ, для діагностування яких встановлено чіткі та достовірні критерії. У той час як у розвинених країнах вдалося істотно знизити поширеність цих нозологій шляхом коректного призначення препаратів ФК, удосконалення методів скринінгової пренатальної діагностики та впровадження програм фортифікації продуктів харчування, в Україні починаючи з 2011 р. не спостерігається жодних позитивних змін.

Згідно зі статистичними даними МОЗ України, у 2011 р. на 502 611 живонароджень було зареєстровано 440 випадків синдрому Дауна та 118 — ДНТ (spina bifida), а у 2015 р. на 399 313 народжених дітей зафіксовано 342 та 96 випадків відповідно. Каменем спотикання на шляху вирішення проблеми високої частоти народження дітей із ВВР та генетичними захворюваннями є низький рівень пренатального скринінгового обстеження плода та первинної профілактики.

Сучасний підхід до профілактики ВВР представлений і у вітчизняних нормативних документах, зокрема

в наказі МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

Так, лікар повинен надати вагітній рекомендації стосовно необхідності прийому ФК у дозі 400 мкг до 12 тижнів гестації.

Якщо в її анамнезі були випадки ВВР, зокрема ДНТ у плода або в народженої дитини, добову дозу ФК слід збільшити до 800 мкг (додаток 19).

Таким чином, запровадження єдиної концепції комплексної пренатальної діагностики та дотримання жінками рекомендацій лікаря дасть змогу поліпшити ситуацію щодо народження здорових дітей в Україні.



Доповідь про «еволюцію» ФК до препарату Метафолін® представила завідувач кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків), доктор медичних наук, професор Анна Володимирівна Зайченко.

— Прогрес у медицині тісно пов'язаний із застосуванням сучасних фармацевтичних препаратів. У XXI столітті уявлення про фундаментальні медичні принципи стрімко змінюються. Сьогодні знання лікарів про нові можливості фармакотерапії постійно оновлюються. У цьому невинному процесі не є винятком еволюція загальновідомих сполук — фолатів та ФК. Ці речовини не синтезуються в людському організмі, що є основною причиною їх дефіциту в населенні більшості країн світу.

Для утворення повноцінного й корисного нутрієнта ФК має пройти непростий процес метаболізму: шляхом складних ферментативних реакцій утворюється активна форма ФК – L-5-МТГФ. Однак, згідно з даними сучасних досліджень, утворення активної форми ФК природним шляхом є неможливим через значну поширеність (більш ніж у 50% жінок) нелетальних мутацій і поліморфізму генів, які проявляються істотним погіршенням засвоєння ФК. Тобто в кожній другій жінки ФК не засвоюється.

У свою чергу неможливість отримувати необхідну кількість ФК з їжею і самостійно синтезувати активні метаболіти призводить до порушень важливих фізіологічних процесів, а саме: гемопоєзу, синтезу нуклеотидів для ДНК та РНК, перетворення токсичного гомоцистеїну на метіонін.

Таким чином, включення у стандартні схеми корекції дефіциту ФК засобів, створених на основі L-5-МТГФ, дозволяє суттєво знизити частоту виникнення цих ускладнень.

Враховуючи останні досягнення фармакогенетики, при розробленні засобу для раціональної корекції дефіциту ФК необхідно враховувати такі критерії:

- застосування активних метаболітів ФК, які не потребують подальшого перетворення;
- підвищення селективності, біодоступності лікарського засобу для поліпшення фармакокінетичного профілю.

Усім зазначеним критеріям відповідає інноваційний фолат зі 100% біодоступністю – Метафолін®, молекула якого представлена кальцієвою сіллю L-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти. Цей аналог не потребує ензимозалежного перетворення, забезпечує оптимальний вміст та необхідну кількість фолатів протягом усього періоду вагітності та лактації.

Професор Зайченко представила Фемібіон® – сучасний фолатний комплекс для вагітних № 1 в Європі, розроблений компанією MERCK (Австрія), який містить у своєму складі Метафолін® та відповідає всім вимогам для досягнення максимальної ефективності у профілактиці ВВР та генетичних захворювань.

Фемібіон® має дві форми випуску:

- **Фемібіон® Наталкер І** – фолатний комплекс у формі таблеток, який призначають з моменту планування вагітності й до терміну 12 тижнів. Його мета – захист від розвитку ВВР.
- **Фемібіон® Наталкер ІІ** – фолатний комплекс у формі таблеток із капсулами докозагексаєнової кислоти (ДГК), який призначають жінкам на терміні вагітності від 13 тижнів та породіллям протягом усього періоду лактації. Основне його завдання – сприяння нормальному розвитку центральної нервової системи та органів зору дитини.



На значенні омега-3-поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) для народження здорової та розумної дитини наголосила у своїй доповіді професор кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Галина Анатоліївна Анохіна.

– Важливу роль у процесі формування центральної нервової системи плода відіграють омега-3-ПНЖК, передусім ДГК, яка входить до складу головного мозку та сітківки ока.

ДГК акумулюється в центральній нервовій системі починаючи із 13-го тижня вагітності та має важливе значення для нормального розвитку мозку, нервової системи й органів зору дитини.

Згідно з результатами досліджень, які вивчали вплив ДГК на гостроту зору дитини, встановлено, що чим довше вагітна приймала ДГК, тим краще розвивався зір у її дитини в перший рік життя. Нестача ДГК може спричинити зміну структури клітинних мембран та їх рецепторів. Клінічно

це може проявлятися наявністю різних симптомів мозкової дисфункції, погіршенням пам'яті та здатності до навчання, зниженням концентрації уваги, порушенням поведінки й моторики, депресією.

Відповідно до заяви Міжнародного консенсусу, добова доза ДГК має становити 200 мг протягом усього періоду вагітності і грудного вигодовування.

В умовах дефіциту ФК та ДГК існує нагальна потреба в додатковому їх надходженні до організму дитини. Ці життєво необхідні сполуки є основними складовими вітамінно-мінерального комплексу

Фемібіон® Наталкер ІІ – оригінального фолатного комплексу з ДГК для вагітних і тих, хто годує груддю.

Таким чином, збалансоване поєднання компонентів в обох формах випуску фолатного комплексу **Фемібіон®** та їх доведена ефективність є вагомою підставою для широкого застосування жінками, що хочуть відчувати щастя материнства.

Фемібіон® – засіб ХХІ століття для профілактики ВВР. Більше ніж у 20 європейських країнах **Фемібіон®** є препаратом № 1 для майбутніх матерів. Його щоденний прийом – запорука народження здорової та розумної дитини!

Підготувала Ілона Цюпа

3

Эффекты экстракта цимицифуги кистевидной Ze 450 (Симидона) в лечении климактерической симптоматики — обсервационное исследование

На сегодняшний день изучению терапевтических эффектов цимицифуги кистевидной (*Cimicifugae rhizome*), в частности ее экстракта (Ze 450), посвящено большое количество научных работ. Эффективность экстракта Ze 450 в качестве фармакологически активного компонента терапии климактерических симптомов была подтверждена в монографиях Европейского научного объединения по фитотерапии (ESCOP, 2003) и Комитета по растительным препаратам Европейского агентства лекарственных средств (HMPC of EMA, 2010). Кроме того, клинически значимый терапевтический эффект экстрактов цимицифуги у женщин с климактерическим синдромом был отмечен в ряде клинических исследований (Stoll, 1987; Liske et al., 2002; Wuttke et al., 2003; Osmer et al., 2005; Bai et al., 2007).

В ранее опубликованном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (РКИ) Schellenberg и соавт. (2012) было впервые продемонстрировано дозозависимое улучшение симптоматики и качества жизни у пациенток с выраженной климактерической симптоматикой после 12-недельного лечения экстрактом Ze 450 двумя различными дозами (6,5 и 13 мг/сут). При этом для минимизации влияния сопутствующих факторов во избежание потенциальных погрешностей в результатах и повышения внутренней обоснованности (Mitchel and Jolley, 2010) из исследования были исключены пациентки с сопутствующими заболеваниями, несоответствующими демографическими характеристиками, или проходящие курс медикаментозной терапии другими лекарственными средствами. Однако для оценки терапевтического эффекта в повседневной клинической практике при отсутствии возможности постоянного контроля назначенной схемы лечения, верификации сопутствующих заболеваний и учета принимаемых пациентом дополнительных медикаментозных средств следует использовать наблюдательный дизайн. Такой подход позволяет получить реальную картину эффективности назначаемого лечения и, следовательно, более высокую внешнюю обоснованность результатов исследования (Cochrane, 1965).

В связи с этим в данном открытом проспективном наблюдательном исследовании в амбулаторных условиях был изучен терапевтический эффект низких и высоких доз (НД и ВД) экстракта Ze 450 (6,5 и 13 мг/сут соответственно) у 442 женщин в периоде менопаузы. Специальные критерии отбора (состояние здоровья, сопутствующая медикаментозная терапия и пр.) отсутствовали. Пациентки, ранее проходившие курс заместительной гормональной терапии (ЗГТ), также могли участвовать в исследовании.

Целью исследования являлась оценка выраженности климактерических симптомов при ежедневном приеме ВД экстракта Ze 450 в условиях амбулаторной клинической практики на протяжении 12 недель. Поскольку климактерический синдром требует длительного лечения, а большинство работ по изучению экстракта цимицифуги проводились в течение краткосрочного периода (6-12 недель), было принято решение о проведении исследования с увеличенной длительностью. Таким образом, появилась возможность оценить терапевтический эффект ВД (13 мг/день) экстракта

Ze 450 как в течение дополнительных 6 мес, так и при переводе пациенток на НД (6,5 мг/день) в этом периоде.

Материалы и методы

В этом исследовании применяли стандартизированный экстракт Ze 450, изготовленный из высушенных корневищ и корней цимицифуги кистевидной (производство Max Zeller Soehne AG, Romanshorn, Швейцария) и представленный в Украине компанией Амакса Украина (Амаха Pharma) под торговыми названиями Симидона Уно (6,5 мг) и Симидона форте (13 мг).

Врачам, принимавшим участие в исследовании, для лечения пациенток была предоставлена возможность самостоятельно определять назначаемую дозу препаратов, однако схема терапии должна была заключаться в следующем: ВД препарата назначались на протяжении 3 мес (фаза 1) от первого до второго посещения; после чего в течение 6 мес после второго посещения (фаза 2) следовало либо продолжить лечение ВД, либо перевести пациентку на НД.

При скрининге и включении в исследование (первое посещение) были зафиксированы демографические данные и данные анамнеза пациенток. Тяжесть симптомов менопаузы оценивалась при помощи модифицированного общего индекса Куппермана — МИК (Kupperman et al., 1959) во время первого посещения, затем через 3 мес (второе посещение) и 6 мес (третье посещение). Пациентки заполняли анкету с 10 вопросами по отдельным симптомам с баллами от 0 до 3 (0 — симптомы отсутствуют, 1 — легкие симптомы, 2 — умеренные, 3 — тяжелые). Эти баллы умножались на коэффициент, соответствующий каждому из выявленных симптомов: приливы (×4), потливость (×2), бессонница (×2), нервозность (×2), меланхолия (×1), головокружения (×1), астения/слабость (×1), суставная и мышечная боль (×1), головная боль (×1) и учащенное сердцебиение (×1). Общий МИК равен сумме всех баллов, умноженных на соответствующий коэффициент (максимальное значение — 48). Степень тяжести симптомов по классификации Куппермана: легкая (≤19 баллов), средняя (20-34 балла) и тяжелая (≥35 баллов).

Демографические параметры, параметры безопасности и начальный МИК были оценены у каждой пациентки, включенной в исследование. Эффективность лечения определялась только у пациенток, которые принимали ВД экстракта Ze 450 в течение фазы 1, после чего продолжили прием ВД в течение фазы 2 либо были переведены

на НД. Другие режимы дозировки экстракта Ze 450 были проанализированы только описательно. Пациентки, прекратившие прием экстракта Ze 450 или проходившие курс ЗГТ во время / вместо лечения НД или ВД, были исключены из исследования.

Результаты

Данное исследование проводилось с 17 февраля 2008 г. до 23 декабря 2009 г. с привлечением 51 гинеколога (221 пациентка), 42 врачей общей практики (208 пациенток), 1 хирурга (5 пациенток), 1 онколога (2 пациентки) и 2 врачей других специальностей (6 пациенток) в Швейцарии. В целом в исследование было включено 442 пациентки. Средний возраст составил 52,3 (38-79) года, рост — 164,7 (148-182) см и вес — 67,6 (47-110) кг. До включения в исследование 158 пациенток получали 175 различных видов терапии климактерической симптоматики: 92 (53,8%) — ЗГТ, 6 (3,5%) — фитоэстрогены, 35 (20,5%) — препараты цимицифуги, 28 (16,4%) — ВД или НД Ze 450, 14 (8,2%) — тиболон и 22 (12,9%) — другие препараты. Одна пациентка (0,6%) принимала антидепрессант (венлафаксин), одна (0,6%) — растительное снотворное (экстракт хмеля) и одна (0,6%) — витамины.

Только у 4 пациенток (0,9%) были зарегистрированы сопутствующие заболевания печени, у 20 (4,5%) — рак груди и у 9 (2%) — другая форма рака. Многие пациентки получали сопутствующее медикаментозное лечение: 51 (34,9%) — антигипертензивные средства; 18 (12,3%) — антидепрессанты (из которых 12 использовали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, 3 — трициклические антидепрессанты, 2 — венлафаксин, 1 — неопределенный антидепрессант); 14 (9,6%) — L-тироксин, 13 (8,9%) — минералы, 13 (8,9%) — противодиабетические средства; 13 (8,9%) — антидислипидемические препараты; 13 (8,9%) — седативные препараты; 11 (6,4%) — противораковые препараты; 10 (5,8%) — нестероидные противовоспалительные средства и 9 (5,3%) женщин — витамины. Первоначальная оценка тяжести симптомов (n=442) показала в целом среднюю степень (МИК 24,4±7,9). По классификации Куппермана 117 (26,6%) пациенток имели легкую, 287 (65,2%) — среднюю и 35 (8,2%) — тяжелую степень выраженности климактерической симптоматики. У 154 женщин, не получавших лечение, наблюдалась тенденция к увеличению общего МИК, однако это не является статистически значимым (p=0,196, двусторонний критерий Манна — Уитни).

Фаза лечения 1

Большинство пациенток, принявших участие в исследовании (n=442), изначально принимали ВД (n=372; 87,9%), 27 (6,4%) — НД, а 23 (5,4%) — двойную ВД. Продолжительность лечения в группе ВД составила 3,11 мес, в группе НД — 3,28 и в группе двойной ВД — 3,09 мес.

После лечения ВД (n=372) тяжесть симптомов, по оценке общего МИК, значительно снизилась (p<0,0001): с 24,67 при включении до 13,94 при втором посещении. Кроме того, значительно снизился каждый балл симптомов МИК (p<0,0001). Врачи были удовлетворены эффективностью лечения и оценили его как «очень хорошо» или «хорошо» у 309 (83,1%) пациенток, в то время как эффективность лечения самими пациентками в 303 (81,5%) случаях была оценена как «очень хорошо» или «хорошо». У 357 (96%) пациенток переносимость лечения была оценена врачами как «очень хорошая» или «хорошая».

В результате лечения НД (n=27) общий МИК значительно снизился (p<0,0001): со в среднем 20,93 при первом посещении до 11,56 при втором. Статистически значимо снизились все баллы симптомов, за исключением мышечно-суставной боли и сердцебиения. Лечение по схеме двойной ВД (n=23) также значительно снизило общий МИК со в среднем 22,87 при первом посещении до 14,87 при втором. Кроме того, во всех случаях было отмечено снижение баллов каждого из симптомов (p<0,0001).

Фаза лечения 2

Продолжение лечения ВД значительно снизило общий МИК и балл каждого из симптомов (p<0,0001).

Переключение на НД в фазе расширения также значительно снизило общий МИК (p<0,0001). Однако, в отличие от продолжения лечения ВД, статистически значимое улучшение наблюдалось только для психологических/вегетативных симптомов (бессонница, нервозность, меланхолия и астения). Соответственно доля пациенток, у которых улучшился общий МИК во время продления лечения, была значительно выше (p=0,011) в группе ВД (89%), чем в группе НД (78,4%).

В подгруппе, получавшей только ВД во всех фазах лечения, уменьшение общего МИК в течение всего периода лечения (9 мес) обратно коррелировало с показателями, полученными в начале исследования (p<0,001), то есть чем больше был исходный МИК, тем на большую величину он снизился за период лечения.

Терапия экстрактом Ze 450 хорошо переносилась в обеих фазах лечения. Из всех 442 пациенток у 18 женщин (16 из которых получали терапию ВД и 2 — НД) были отмечены 24 случая нежелательных явлений, большинство из них — со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея (2), метеоризм (2),

боль в животе (1), напряжение в желудке (1), боль в желудке (1), дискомфорт в желудке (1), запор (2), тошнота (2). Среди других нежелательных явлений были отмечены усталость (3), увеличение массы тела (4), головокружение (1), сонливость (1), расстройства сна (1), кошмары (1), усугубление акне (1).

Обсуждение

В данном проспективном наблюдательном исследовании был оценен клинический терапевтический эффект экстракта Ze 450 при приеме в течение 12 недель в условиях рутинной практики. Единственным критерием исключения пациенток из анализа эффективности являлся прием ЗГТ. Данное исследование подтвердило результаты предыдущего РКИ (R. Schellenberg et al., 2012), где спустя 12 недель лечения ВД общий МИК значительно снизился с исходных 28,44 до 11,44 балла (с 24,67 до 13,94 балла в текущем). Кроме того, в обоих исследованиях было продемонстрировано значительное улучшение каждого симптома по оценке МИК. В настоящем исследовании продление лечения ВД в фазе 2 на дополнительные 6 мес значительно улучшило общий МИК и каждый его подпункт. При переключении на НД во время фазы 2 наблюдался более слабый эффект. Это согласуется с дозозависимой фармакологической эффективностью, которая наблюдалась в предыдущем исследовании, и расширяет результаты данного исследования в том смысле, что лечение продолжительностью свыше 9 мес более эффективно и очень хорошо переносится пациентками.

Стоит отметить, что, отступая от изначальных рекомендаций, врачи назначили 23 пациенткам в фазе 1 и 12 пациенткам в фазе 2 увеличенную в два раза ВД. Однако назначение по системе off-label (использование лекарственных средств по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению. — *Ред.*) не улучшило эффект лечения (по сравнению с ВД). Тем не менее ни у одной из этих пациенток не наблюдались нежелательные явления. Это означает, что увеличение дозы экстракта Ze 450 >13 мг/день не усиливает терапевтический эффект и, следовательно, не рекомендуется.

Из 440 пациенток в общей выборке 10 женщин либо получали ЗГТ, либо были переведены на нее с ВД или НД экстракта Ze 450. Эффективность лечения этих пациенток нельзя было оценить точно, так как на нее мог повлиять сочетанный эффект ЗГТ и терапии экстрактом Ze 450. Исходный общий МИК у этих пациенток был незначительно выше. Но поскольку исключение данных пациенток не вызывало значительного смещения в результатах исследования, они были исключены из анализа эффективности, но не из анализа безопасности.

Как уже отмечалось, в качестве инструмента оценки тяжести симптомов в данном исследовании использовался МИК. Одним из недостатков этого индекса является то, что он не учитывает частоту урогенитальных симптомов, которая оценивается по Шкале оценки менопаузы — MRS. С другой стороны, МИК дает более точную оценку вазомоторных и нейровегетативных симптомов.

Одной из целей данного исследования было сравнение терапевтического эффекта Ze 450 при приеме в условиях

рутинной клинической практики и РКИ. Так как в более раннем исследовании для лучшего сравнения был использован МИК, было принято решение об аналогичном подходе в этом проспективном наблюдательном исследовании.

В исследовании R. Schellenberg и соавт. (2012) в определенной субпопуляции женщин с климаксом было показано дозозависимое снижение тяжести симптомов и повышение качества жизни. Несмотря на существенные различия между обоими типами исследований, они показывают схожие результаты в отношении качества терапевтического эффекта и переносимости экстракта Ze 450. Кроме того, другие авторы продемонстрировали,

что РКИ и наблюдательные исследования могут привести к согласующимся результатам. Существует 4 метаанализа, сравнивающих РКИ и наблюдательные исследования эффективности применения экстракта Ze 450, в которых не отмечаются большие различия.

Хотя РКИ и наблюдательные исследования могут отличаться по результатам терапевтического эффекта экстракта Ze 450, последние способны предоставить дополнительные данные, особенно в отношении безопасности лечения в условиях ежедневной практики.

Таким образом, результаты данного исследования показывают, что лечение обоими дозировками Ze 450 (НД 6,5 и ВД 13 мг) хорошо переносится

пациентками и имеет дополнительный положительный эффект при продлении терапии на 9 мес с дальнейшим снижением общего МИК. Однако только продление лечения ВД значительно улучшило каждый из подпунктов МИК, в то время как продление лечения НД не позволило дополнительно снизить тяжесть некоторых симптомов (приливы, потливость, головокружение, суставная и мышечная боль, головная боль и сердцебиение).

Drewea J., Zimmermann C., Zahner C.
The effect of a Cimicifuga racemosa extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. Phytomedicine 2013; 20: 659-666.

Перевел с англ. **Антон Вовчек**



Префемін

екстракт прутняка звичайного Ze 440
20 мг

При порушеннях циклу та ПМС
1 таблетка на добу

- ✓ Мастопатія, масталгія, головний біль, психологічна лабільність та ін.¹⁻⁴
- ✓ Поліменорея, олігоменорея, аменорея та інші порушення менструального циклу⁵
- ✓ Дисменорея, гіперменорея та дисфункціональні кровотечі⁵
- ✓ Оптимальне дозування, рекомендоване ЕМА^{6,7}
- ✓ Добре переноситься при довготривалому використанні¹⁻⁴

КОМПЛЕКСНА НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Сімідона

екстракт цимицифуги Ze 450
6,5 мг/13 мг

При клімаксі
1 таблетка на добу

- ✓ Ефективна та безпечна альтернатива ЗГТ^{9,11,12}
- ✓ Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення при клімаксі^{9,10}
- ✓ Унікально високе дозування екстракту^{8,9}
- ✓ Індивідуальне дозування в залежності від важкості симптомів^{9,10}
- ✓ Рекомендований для довготривалого використання та добре переноситься^{9,10}

Витяг із інструкції для медичного застосування Префемін. Фармакологічні властивості: Препарат є рослинним лікарським засобом для лікування передменструального синдрому та порушень менструального циклу. Показання: Передменструальний синдром (психологічна лабільність, головний біль або мігрень, запор, мастодія (припухлість молочних залоз), яка часто супроводжується болем (масталгія), спазми та біль у животі та інше). Порушення менструального циклу. Протипоказання: Підвищена чутливість до плодів прутняка звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. Особливості застосування: Плоди прутняка звичайного можуть чинити позитивний вплив на жіночу фертильність шляхом регулювання менструального циклу. Спосіб застосування та дози: Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Таблетки вкриті оболонкою, слід ковтати, не розжовуючи, з достатньою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на період менструації. Навіть після покращання стану слід продовжити лікування ще протягом кількох тижнів. Якщо симптоми не минають після прийому препарату протягом 3 місяців, слід звернутися за консультацією до лікаря. Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14671/01/01 від 25.09.2015 р. Витяг із інструкції для медичного застосування Сімідона уно/форте. Фармакологічні властивості: Застосування препарату сприяє послабленню або повному зникненню симптомів недуги у пременопаузний та клімактеричний періоди. Сімідона уно/форте також виявляє седативні властивості та позитивно впливає на вегетативну нервову систему і психічний статус. Показання для застосування: Вегетативно-судинні та психічні розлади в періоді пременопаузи, менопаузи і постменопаузи, такі як приливи, підвищена пітливість, порушення сну, нервозність, депресивний емоційний стан (клімактеричний синдром). Протипоказання: Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Естрогензалежні пухлини. Не слід застосовувати Сімідона уно/форте при вагітності та у період годування груддю. Спосіб застосування та дози: Якщо лікар не призначив інше, препарат приймають по 1 таблетці один раз на день, бажано в один і той самий час (ввечері). Таблетки слід ковтати не розжовуючи і запивати достатньою кількістю рідини. Не слід приймати подвійну дозу, якщо Ви пропустили один прийом. Терапевтичний ефект настає поступово і проявляється приблизно через 2 тижні від початку прийому препарату. Мінімальна тривалість прийому 6 тижнів. Не слід застосовувати препарат понад 6 місяців без консультації лікаря. Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14581/01/01 та UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р. Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 322(7279):134-137. Schellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 19(14):1325-31. Falch B S et al. (2003) Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS). Eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus-castus-Extrakt Ze 440. Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie 3(2). Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 264:150-153. Elbogen R (2015) Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities. Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 25 (2): 10-15. Community herbal monograph on Vitex agnus-castus L. fruit: EMA/HMPC/144006/2009. European Medicines Agency – Європейська Медична Агенція. Drewe J et al. (2013) The effect of a Cimicifuga racemosa extract Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. Phytomedicine [Epub ahead of print]. Schellenberg R et al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-based complementary and alternative medicine Epub 2012 Dec 23. Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden – Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemiluno. Medizin für die Frau. Journal für Menopause 02/2007. Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism. 16(5):214-221. Garita-Hernandez M (2007) The growth inhibitory activity of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways. Planta medica. 72(4):317-323. Інформація надана в скороченому вигляді: більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медиків та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Здоров'я України

55

Альтернативный подход к антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей у беременных

На сегодняшний день применение препаратов растительного происхождения привлекает все больше внимания врачей разных специальностей. Однако в этой статье речь пойдет о роли фитопрепаратов в лечении инфекционных заболеваний в акушерской практике. Эти вопросы были рассмотрены в докладе «Современный взгляд на профилактику и лечение инфекций мочевыводящих путей у беременных», представленном на конференции «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине» доктором медицинских наук, профессором ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» Ириной Анатольевной Жабченко.



И.А. Жабченко

— В популяции женщин репродуктивного возраста частота инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) составляет 2-15%. При этом у беременных ИМВП является наиболее частым осложнением и встречается в 4-18% случаев. ИМВП увеличивают риск преждевременных родов, плацентарной дисфункции, преждевременного разрыва околоплодных оболочек и хориоамнионита, а также риск развития инфекционных осложнений в послеродовом или послеоперационном периоде. Кроме того, не следует забывать о высоком риске рождения недоношенных или функционально незрелых детей, а также детей с синдромом внутриутробной задержки развития и признаками внутриутробного инфицирования. В последние десятилетия было доказано, что ИМВП во время беременности являются одной из основных причин возникновения у детей гипертонических расстройств, врожденных пороков, задержки интеллектуального развития и детского церебрального паралича.

Основным источником ИМВП является проявление аутоагрессии собственной микробной среды: микрофлоры, которая колонизирует периуретральный участок. Возбудители ИМВП преимущественно принадлежат к семействам энтеробактерий — *E. coli* (~80%) и коагулазонегативных стафилококков. Второе место занимает *Staphylococcus saprophyticus* (≤10%), значительно реже встречается *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp. и грамположительная флора (стрептококки групп В и D, *Staphylococcus epidermidis*).

Стоит отметить, что беременность является фактором развития или активации как неосложненных, так и осложненных инфекций, к которым относится бессимптомная бактериурия (ББУ) — самое распространенное проявление ИМВП. Как следует из определения, ББУ характеризуется бактериальной колонизацией МВП без выраженной клинической симптоматики и во время беременности ассоциируется с высоким риском развития пиелонефрита (28% vs 1,4% у небеременных).

Основным критерием диагностики данного заболевания является наличие какого-либо микроорганизма в количестве $>10^5$ единиц в 1 мл мочи (исследование проводят с интервалом ≥ 24 ч). При этом только у 1-2% беременных, у которых был диагностирован отрицательный результат бактериологического исследования мочи во время первого визита к гинекологу, в дальнейшем развилась острая ИМВП.

Своевременное эффективное лечение ББУ является безоговорочной необходимостью для снижения риска развития осложненных форм ИМВП, а на ранних сроках беременности позволяет предупредить не только развитие пиелонефрита в 70-80% случаев, но и в 5-19% — невынашивание беременности.

Отдельным пунктом следует выделить роль иммунологического фактора в хронизации инфекционных процессов в МВП, особенностями которой являются:

- ИМВП могут активизировать процесс аутоенсибилизации;
- возможны перекрестные реакции *E. coli* и антигенов ткани почек при пиелонефрите;
- при латеральном течении хронического пиелонефрита наблюдаются значительные нарушения иммунореактивности (количественный и качественный дефицит Т-клеточного звена иммунитета).

Поскольку беременность сама по себе является иммунодефицитным состоянием, она может способствовать усугублению вышеописанных нарушений и активных проявлений ИМВП.

Немаловажной остается проблема резистентности возбудителей данной патологии к лекарственным препаратам. Так, в США ежегодно регистрируется до 2 млн случаев заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий, что дополнительно увеличивает материальные затраты на обеспечение медицинской помощи примерно до 20 млрд долларов. В Европе ежегодно около 25 тыс. смертей связаны с инфекциями, вызванными антибиотикорезистентными штаммами бактерий, а общие затраты на лечение составляют около 1,5 млрд евро (Европейское агентство лекарственных средств — ЕМА; Европейский центр профилактики и контроля заболеваний — ECDC, 2014). И это при том, что количество новых антибактериальных препаратов, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, неуклонно уменьшается. В связи с этим следует помнить, что в ряде случаев при неосложненных формах ИМВП достаточно устранить выраженное воспаление и предоставить возможность организму самому справиться с инфекцией.

Одним из основных механизмов развития антибиотикорезистентности является

способность бактерий формировать биопленки — очаг инфекции, состоящий как из одного вида бактерий, так и из сообщества разных видов, которые имеют свою структуру, принципы жизнедеятельности и жизнеобеспечения, а также системы защиты от организма хозяина и антимикробных средств. К примеру, *E. coli* в исследованиях *in vitro* в 63% случаев демонстрировала способность формировать биопленки (P. Subrmarian et al., 2012). Основная проблема биопленок заключается в том, что в их глубоких слоях микроорганизмы могут выдерживать дозы антибиотиков, в десятки и сотни раз превышающие терапевтические концентрации. Что касается *E. coli*, то данный штамм способен отделяться от биопленки, увеличивая гидрофильность своей поверхности и тем самым уменьшая чувствительность к антибактериальным средствам.

Развитие резистентности имеет множество механизмов, среди которых следует выделить следующие:

- генетические: приобретение новой генетической информации, изменение экспрессии собственных генов;
- биохимические: модификация мишени воздействия, инактивация антибиотика, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс), нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки, формирование метаболического «шунта».

Локализация кодирующих генов также лежит в основе формирования резистентности и определяет ее эпидемиологию:

- плазмидная — быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности;
- хромосомная — распространение резистентного клона.

В свою очередь биопленки способствуют образованию резистентности посредством:

- феномена кворумной сигнализации (quorum sensing);
- разных видов миграции: пульсирования, вращения по поверхности, выкидывания бактерий или потока из биопленки, а также отщепление части сформированной биопленки.

Также следует отметить, что *E. coli* является не только самым распространенным возбудителем ИМВП, но и одним из наиболее приспособленных к развитию антибиотикорезистентности. Данный микроорганизм в отличие от остальных лучше приспособлен к размножению в мочевом пузыре, оперативно экспрессируя ряд генов, индуцируемых мочей. Прикрепление *E. coli* к уроэпителию осуществляется благодаря адгезинам, оформленным в виде ворсинок (фимбрий/пилей 1-го типа). При взаимодействии с маноными радикалами уроплакинов (мукозальных гликопротеинов мочевого пузыря) фимбрии 1-го типа инициируют внутриэпителиальную инвазию бактерий,

**НАТУРАЛЬНЫЙ УРОСЕПТИК,
ДЕЙСТВУЮЩИЙ НА ВСЕ ЗВЕНЬЯ
ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЙ
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ**

TUTUKON®

ТУТУКОН
Гидролат, Раствор оральный
Флакон 300 мл, 600 мл

Состав лекарственного средства: 100 мл водного экстракта (2:1), состоящего из активных веществ лекарственных растений: **Хвоща полевого стебля** (*Equisetum arvense*) 570 мг, **Торичника красного растения** (*Spergularia rubra*) 330 мг, **Болдо листьев** (*Peumus boldus*) 280 мг, **Опунции** (кактус) **инжирной цветка** (*Opuntia ficus-indica*) 170 мг, **Железницы узколистной цветка** (*Sideritis angustifolia*) 170 мг, **Розмарина аптечного листьев** (*Rosmarinus officinalis*) 170 мг, **Пальчатника** (бермудская трава) **корня** (*Cynodon dactylon*) 170 мг, **Мелиссы аптечной листьев** (*Meliss Officinalis*) 170 мг, **вспомогательные вещества:** натрия бензоат (Е211), калия сорбат, кислота лимонная безводная, вода очищенная.

Показания. В комплексной терапии: при уролитоэзии (ураты, оксалаты, фосфаты, карбонаты), циститах, уретритах, спазмах мочевыводящих путей, синдроме раздраженного кишечника; для профилактики уролитоэзии после литотрипсии.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы. Препарат применяют перорально 3 раза в сутки за 30 минут до еды. Взрослые и дети старше 12 лет — по 45 мл 3 раза в сутки. Дети в возрасте 7–12 лет — по 15 мл 3 раза в сутки. Дети в возрасте 5–7 лет — по 5–10 мл 3 раза в сутки. Беременные и кормящие грудью — по 20 мл 3 раза в сутки. Курс лечения обычно составляет 2–4 недели.

Заявитель. Гранд Медикал Групп АГ, Корнмаркт 10, СН-6004, Люцерн, Швейцария.

Производитель. Мигуель и Гаррига С.А., Хоакин Коста, 18, 1а, 08390, Монтгат, Барселона, Испания.

Категория отпуска. Без рецепта.

Рег. свидетельство в Украине №UA/13218/01/01

что способствует персистенции *E. coli* и, как следствие, частым рецидивам инфекции.

При определении особенности инфекционных процессов в МВП следует помнить, что к ним присоединяются органы и системы, в норме неимеющие микрофлоры. В этом случае, в отличие от органов, где присутствует микрофлора и существует возможность коррекции ее состава без применения антибиотиков, проведение антибиотикотерапии является обязательным.

В свете последних достижений в области диагностики ИМВП появились сведения, что уринарная микробиота, как и моча, не всегда является стерильной. Так, при трехкратном бактериологическом исследовании мочи у здоровых женщин и мужчин различные вариации аэробно-анаэробных ассоциаций микроорганизмов были выявлены в 100% случаев (М.И. Коган и соавт., 2014). Это открытие свидетельствует об изменении концепции стерильности мочи и обуславливает необходимость внедрения новых методов выявления микроорганизмов, таких как генные технологии, основанные на определении последовательности нуклеотидов у ДНК/РНК бактерий (Н. Siddiqui et al., 2011). Таким образом, знание о наличии уринарной микробиоты открывает новые возможности усовершенствования понятий «норма» и «патология» МВП.

При назначении лечения в клинической практике врача акушера-гинеколога часто встречаются случаи, когда по результатам диагностики раз за разом выявляется значительно меньшее количество

микроорганизмов, чем этого требуют показания для назначения антибиотикотерапии, ее проведение противопоказано, либо пациентка отказывается от приема антибиотиков. В таком случае чрезвычайно необходимо искать альтернативные подходы к лечению ИМВП, в частности ББУ. С уверенностью можно сказать, что таким подходом является назначение гидролата восьми лекарственных трав (стебля хвоща полевого — *Equisetum arvense*, торичника красного — *Spergularia rubra*, листьев болдо — *Peumus boldus*, цветов опунции инжирной — *Opuntia ficus-indica* и железницы узколистной — *Sideritis angustifolia*, листьев розмарина аптечного — *Rosmarinus officinalis*, корней пальчатника — *Cynodon dactylon*, листьев мелиссы аптечной — *Meliss Officinalis*) производства компании «Мигуэль и Гаррига С.А.», известным на фармацевтическом рынке Украины под названием «Тутукон». Благодаря своему сбалансированному составу комбинированный фитопрепарат Тутукон влияет на все звенья патогенеза мочекаменной болезни и ИМВП, а также оказывает диуретическое, спазмолитическое, литолитическое, противовоспалительное, антиоксидантное и антибактериальное воздействие.

Исключительными преимуществами Тутукона, в том числе и в отношении влияния на факторы вирулентности *E. coli*, являются:

- полисахариды (болдо, хвощ) повышают уровень мукополисахаридов (продукции гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата), которые покрывают стенки мочевого пузыря, препятствуя адгезии микроорганизмов;

- эфирные масла расширяют кровеносные сосуды почек, стимулируют кровообращение в эпителии почек, ускоряют скорость клубочковой фильтрации, воздействуют на функцию эпителия почечных канальцев, снижают реабсорбцию натрия и восстанавливают диурез;

- *E. coli*, столкнувшись с молекулой D-манозы, прикрепляется к ней за счет фимбрий 1-го типа и легко выводится из организма при мочеиспускании (препятствует интраэпителиальной инвазии бактерий);

- флавоиды, флавоноиды, фенилкарбоновая кислота и эфирные масла нарушают функциональную и структурную целостность мембран микробных клеток, в результате чего изменяется их клеточный гомеостаз и угнетаются процессы дыхания в фазе роста бактерии, то есть в момент деления;

- органические кислоты (аконитовая, яблочная, щавелевая) изменяют pH мочи, тем самым косвенно оказывают бактерицидный эффект;

- дубильные вещества уплотняют эпителий и не позволяют патогенным микроорганизмам проникать в почечную ткань;

- противовоспалительные свойства Тутукона обуславливаются благодаря розмариновой кислоте в отношении медиаторов воспаления: блокируется неспецифическая активация комплемента и липоксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов.

Эффективность применения Тутукона у беременных с ББУ была изучена в нашем исследовании на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». После 10-дневного

курса лечения Тутуконом у пациенток определялись только *St. Epidermalis* и *Str. Faecalis* в диагностически незначительных концентрациях ($\leq 10^3$) у 25% обследованных в виде моноинфекции. У остальных женщин удалось достичь полной элиминации возбудителей ББУ без назначения дополнительной антибиотикотерапии. После лечения было отмечено изменение pH влагалища в кислую сторону у 65% беременных, что также свидетельствует о нормализации состава данного биотопа. Выраженные спазмолитический и седативный эффекты Тутукона позволили улучшить состояние здоровья женщин с высоким риском прерывания беременности, что расширяет его терапевтический диапазон в акушерской практике, одновременно снижая необходимость в назначении большого количества препаратов.

Таким образом, компромиссом между антибактериальной терапией и простым наблюдением за течением ББУ у беременных, когда концентрация возбудителя в моче составляет $< 10^5$ колоний в 1 мл мочи, а в анамнезе женщины есть указания на какие-либо нарушения со стороны функции МВП, должна выступать фитотерапия. Такой подход позволит предупредить переход ББУ в стадию, при которой в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ Украины необходимо назначение антибиотиков, а также нивелировать некоторое психическое напряжение у той категории женщин, которые крайне негативно относятся к использованию данной категории препаратов во время беременности.

Подготовил **Антон Вовчек**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 270 грн;
- на 6 місяців – 540 грн;
- на 12 місяців – 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – 37635
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – 37633
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – 37631
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – 86683
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – 49291
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

НАША АДРЕСА: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Оцінка безпеки й ефективності препарату Гавіскон® м'ятна суспензія в лікуванні печії у вагітних

Симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), такі як печія і регургітація, спостерігаються у 40-80% вагітних і чинять істотний негативний вплив на якість життя майбутніх матерів. Вони часто розвиваються наприкінці I триместру вагітності, зберігаються протягом II триместру та стають частішими і набувають більш тяжкого характеру в III триместрі. Печія і регургітація здебільшого виникають після прийому їжі та вночі.

Лікування ГЕРХ під час вагітності починають із рекомендації щодо зміни способу життя (наприклад, уникати пізніх вечірніх прийомів їжі, вживати її невеликими порціями). Як першу лінію фармакотерапії призначають альгірати або антациди завдяки локальній (несистемній) дії цих препаратів.

Гавіскон® м'ятна суспензія («Рекітт Бенкізер», Велика Британія; далі — Гавіскон) — препарат на основі альгірату, дозволений для лікування печії та ре-

гургітації в період вагітності. У цій роботі наведено клінічні дані багатоцентрового відкритого дослідження лікування вагітних із ГЕРХ, які приймали Гавіскон протягом принаймні 4 тижнів, з оцінкою ефективності препарату протягом вагітності.

Методи

У відкритому проспективному дослідженні Гавіскону в лікуванні печії у вагітних узяли участь

8 клінічних центрів Великої Британії та Південно-Африканської Республіки. У нього включали вагітних (≤ 38 тижнів гестації) віком від 18 до 40 років із симптомами печії і/або рефлюксу, які потребували лікування.

Гавіскон призначали перорально в дозі 10-20 мл за потребою для полегшення симптомів (максимальна добова доза — 80 мл) упродовж 4 тижнів. За бажанням пацієнток і за відсутності протипоказань термін терапії міг бути продовжений.

Критерії виключення: гастроінтестинальні розлади; ішемічна хвороба серця; неконтрольована клінічно значуща дисфункція центральної нервової системи, печінки або нирок, метаболічне або системне захворювання; гіпофосфатемія, фенілкетонурія або потреба в дієті з низьким вмістом натрію.

У рамках дослідження було заплановано 2 візити (до початку і після 4 тижнів лікування), але жінок також обстежували між рутинними антенатальними візитами та після пологів.

Аналіз даних здійснювали для популяції, в якій оцінювалася безпека (усі пацієнтки, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату), в ІТТ-популяції (усі пацієнтки, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату і мали дані щодо ефективності) і РР-популяції (пацієнтки, які дотримувалися протоколу дослідження).

Результати

У дослідженні взяли участь 144 пацієнтки — 54 з Великої Британії і 90 з Південно-Африканської Республіки. На заключний візит з'явилася 131 пацієнтка (91%), післяпологові дані були наявні щодо 130 жінок (90%).

Популяцію для оцінки безпеки склали 142 пацієнтки (2 не прийняли жодної дози досліджуваного препарату), ІТТ-популяцію — 135 жінок і РР-популяцію — 97 пацієнток.

Середній вік вагітних становив $28,9 \pm 5,4$ року, середній термін вагітності на момент включення в дослідження — 29,1 тижня (від 10 до 37 тижнів; 57% — у III триместрі, 42% — у II триместрі,

Гавіскон® – швидке полегшення печії, яке ви відчуваєте!

Гавіскон® м'ятна суспензія

Гавіскон® м'ятні таблетки

Гавіскон® Полуничні таблетки

Гавіскон® Форте м'ятна суспензія

- Препарат **натурального** походження — на основі водоростей *Laminaria Hyperborea*
- Дозволений **протягом усіх триместрів** вагітності²
- Відчутне **полегшення печії вже з 3-ї хвилини**, що триває до 4-х годин^{2,3}
- Препарат **не всмоктується**²
- Унікальний механізм дії, який **не чинить системної дії**²



1. Monika A. Kwiatek, Sabine Roman, et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid®) can eliminate the postprandial "acid pocket" in symptomatic GERD patients. — Aliment Pharmacol Ther. 2011 July; 34(1): 59 – 66. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу: Гавіскон® Форте м'ятна суспензія, Р.П. №UA/6865/01/01. Дата останнього перегляду 04.01.2013. Гавіскон® м'ятна суспензія, Р.П. №UA/6865/01/02. Дата останнього перегляду 05.10.2012. Гавіскон® м'ятні таблетки, Р.П. №UA/6865/02/01. Дата останнього перегляду 08.02.2014. Гавіскон® Полуничні таблетки, Р.П. №UA/9210/01/01. Дата останнього перегляду 15.01.2015. 3. Strugala V. Et al. A Randomized, Controlled, Crossover Trial to Investigate Times to Onset of the Perception of Soothing and Cooling by Over-the-Counter Heartburn Treatments. The journal of International Medical Research, 2010;38:449-457. 4. Nagargoje S., Mulgund S. Gastro-esophageal reflux disease (GERD) and raft technology. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, July-August 2013; Vol.1(4): 35-44. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування та проконсультуйтеся з лікарем. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0-800-300-338. Дата друку: 03.2017

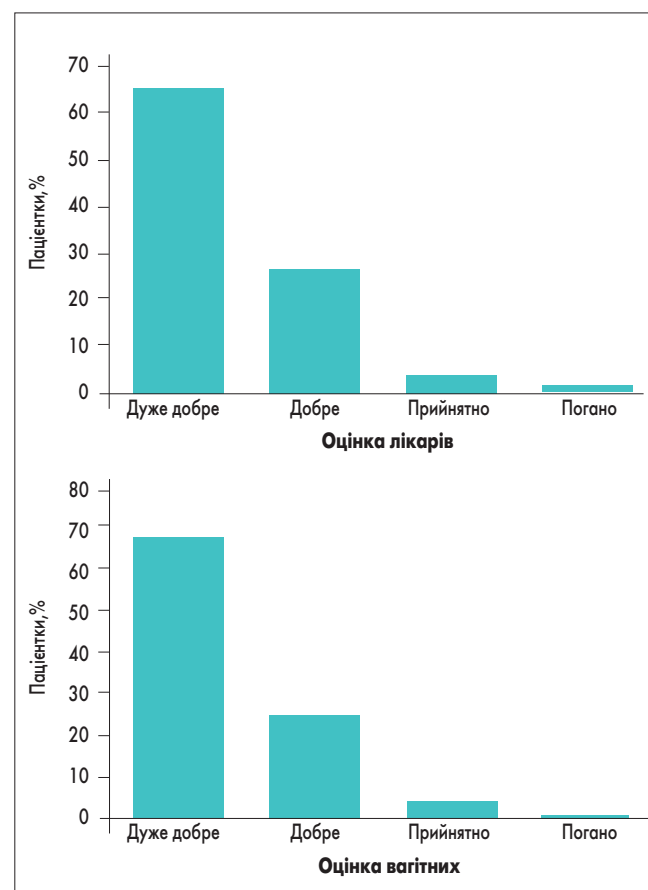


Рис. 1. Ефективність препарату Гавіскон® в лікуванні печії за оцінкою лікарів і вагітних

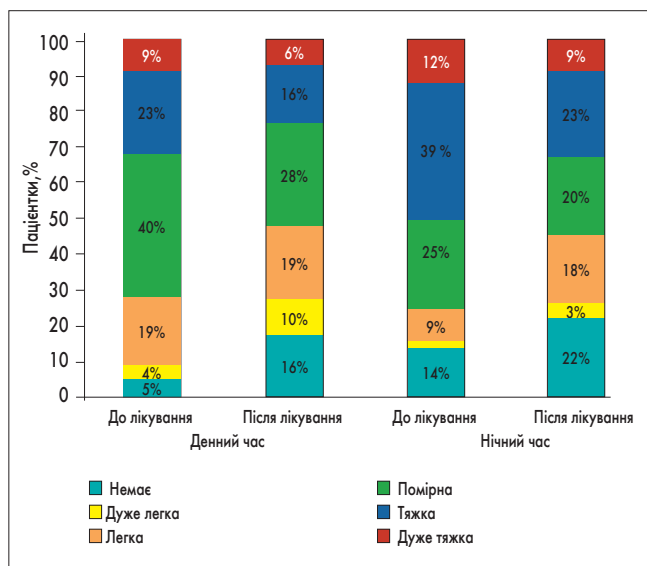


Рис. 2. Тяжкість печії у денний та нічний час у вагітних до і після лікування препаратом Гавіскон®

1 пацієнтка – в I триместрі). В анамнезі більшості жінок була одна вагітність, яка завершилася вчасними пологами.

Симптоми печії розвивались у середньому на 21-му тижні вагітності (від 4 до 36). Із 627 досліджуваних і рутинних антенатальних візитів ці симптоми були наявні в попередні 72 год в 93% випадків.

У ІТТ-популяції, за оцінкою лікарів, терапія була успішною (відповідь – «добре» або «дуже добре») у 91% пацієнток; за оцінкою жінок, цей показник становив 90% (рис. 1). У РР-популяції успішне лікування було констатоване в 96 і 95% випадків, на думку лікарів і пацієнток відповідно.

У більшості вагітних тяжка печія спостерігалася вночі, тоді як удень вона переважно мала помірний характер. До лікування 51% жінок страждали від тяжкої або дуже тяжкої «нічної» печії; після 4 тижнів терапії цей показник знизився до 32%. Схоже поліпшення проявів печії спостерігалось в денний час. На рисунку 2 проілюстровано, як залежно від симптомів змінився розподіл пацієнток після 4 тижнів лікування.

Більшість пацієнток (91%) відмічали полегшення симптомів у межах 20 хв після прийому препарату, у тому числі 67% – у межах 10 хв.

Пацієнтки приймали в середньому $1,8 \pm 1,1$ дози препарату на день (від 0,2 до 5,5), найчастіше об'єм однієї дози становив 20 мл (37%). Середній добовий об'єм препарату на 1 пацієнтку становив $34,6 \pm 29,7$ мл.

Більшість пацієнток (78%) продовжили застосовувати Гавіскон після 4 тижнів запланованого періоду дослідження. Середній термін лікування склав $8,8 \pm 5,7$ тижнів, найдовше препарат застосовували протягом 25 тижнів.

Обговорення і висновки

Печія під час вагітності залишається дуже поширеним явищем, при цьому лікування має бути безпечним як для майбутньої матері, так і для плода. Гавіскон має несистемний механізм дії. На поверхні вмісту шлунка він формує альгінатний бар'єр та перешкоджає гастроєзофагеальному рефлюксу. Такий механізм дії не має викликати жодних побіжовань щодо його безпеки для матері або плода незалежно від фізіологічних змін під час вагітності.

У цьому відкритому проспективному клінічному дослідженні оцінювали безпеку й ефективність Гавіскону в лікуванні печії у вагітних, використовуючи стандартне дозування за потребою (до 80 мл на добу). Хоча з формального погляду оцінка ефективності мала тривати 4 тижні, протокол дослідження дозволяв пацієнткам продовжувати лікування за бажанням (чим скористалися більшість жінок), що точніше відобразило реальну клінічну практику та дало змогу оцінити безпеку тривалішого застосування препарату порівняно з фіксованим короткочасним дослідженням.

Ефективність препарату Гавіскон в лікуванні печії у вагітних оцінювали лікарі та самі вагітні через 4 тижні. Успіх лікування (відповідь – «добре» або «дуже добре») відмітили 91% лікарів і 90% пацієнток.

Це свідчить про те, що Гавіскон є високоефективним у цій популяції і відповідає попереднім результатам ретроспективних досліджень Nutt і співавт. (98%), а також Uzen і співавт. (72%). Ефективність цього препарату у вагітних (88%) і в загальній популяції (84%) також є подібною.

Дослідження проводилось у Великій Британії та Південно-Африканській Республіці, і несприятливі події для матері, плода й дитини відповідають популяційним нормам у цих країнах. Слід підкреслити, що у вагітних не спостерігалось жодних порушень сироваткових рівнів натрію в результаті додаткового надходження натрію з препаратом. Це важливо, оскільки гіпертензія, прееклампсія і набряки є небезпечними ускладненнями вагітності.

Гавіскон дозволений до застосування під час вагітності для лікування симптомів печії та рефлюксу, які є досить поширеними в цій популяції та можуть чинити істотний негативний вплив на якість життя жінок. Лікування слід починати з дієти й рекомендацій щодо зміни способу життя з наступним призначенням засобів локальної дії (антацидів або альгінатів у формі суспензії). Ефективність і безпека альгінатів у формі суспензії (Гавіскон) були продемонстровані в цьому і попередніх дослідженнях, отже, якщо зміна способу життя не допомагає, Гавіскон може бути першим препаратом вибору в цій чутливій популяції.

Таким чином, проведене відкрите проспективне дослідження за участю великої кількості вагітних із Великої Британії та Південно-Африканської Республіки свідчить про те, що Гавіскон м'ягко суспензія, застосовуваний по 10-20 мл за потребою, є безпечним і високоефективним у лікуванні печії та інших симптомів ГЕРХ, які часто зустрічаються і є досить обтяжливими під час вагітності. Не спостерігалось жодних застережень щодо безпеки застосування Гавіскону для вагітної або плода, так само, як і стосовно рівнів натрію в сироватці.

Загалом 129 пологів завершилися народженням 130 малюків (1 пара близнят); дані щодо 17 жінок відсутні. Більшість пологів (95%) відбулись у термін від 36 до 44 тижнів; 5% пологів були передчасними. Оцінка за шкалою Апгар, отримана в середньому через 1 хв після народження, варіювала від 2 до 10 балів (у середньому 9 балів) і дорівнювала або перевищувала 7 балів у 92% новонароджених.

Упродовж дослідження здійснювали моніторинг сироваткових рівнів натрію та калію, урахувавши додаткове надходження натрію з препаратом і потенційний вплив на артеріальний тиск або затримку рідини у вагітних. До лікування середні рівні натрію у сироватці становили $137,7 \pm 2,9$ ммоль/л, після 4 тижнів лікування вони не змінилися ($137,8 \pm 2,78$ ммоль/л). Сироваткові рівні калію також не змінювались і становили $4,0 \pm 0,37$ ммоль/л до і після лікування. Жодного випадку клінічно значущого відхилення електролітів сироватки не було зафіксовано.

Загалом 86 пацієнток повідомили про 237 несприятливих подій, серед яких переважали розлади жіночої репродуктивної системи (29%), гастроінтестинальні порушення (16%) і загальні розлади. Більшість несприятливих подій були спричинені вагітністю або посилювалися у зв'язку з нею (наприклад, кесарів розтин, гіпертензія, анемія). З 27 тяжких несприятливих подій у пацієнток лише 3 були розцінені як потенційно пов'язані з досліджуваним препаратом (гіпертензія, діарея і нудота). Щодо фетальних або неонатальних несприятливих подій жодна з них не була пов'язана з досліджуваним препаратом.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується у скороченні.

Strugala V., Bassin J., Swales V.S. et al. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2012; Article ID481870.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**

НОВИНИ

Інфекція *H. pylori* – предиктор тяжести рвоти при вагітності і неблагоприятного исхода родов

Такие симптомы, как тошнота и периодическая рвота, достаточно часто отмечаются на ранних сроках беременности. Причины их возникновения до конца не изучены: природа данных патологических состояний считается мультифакторальной, а возможности лечения ограничиваются симптоматическими мероприятиями. В свете появляющихся данных о том, что определенную роль в возникновении этих симптомов может играть хеликобактерная инфекция, ученые из Нидерландов провели проспективное популяционное когортное исследование с участием 5549 беременных, которым во втором триместре беременности были проведены серологические тесты на наличие антител к *H. pylori*. Всех участниц опрашивали об эпизодах рвоты в каждом из трех триместров беременности, а также оценивали динамику массы тела. Данные об исходах беременности получали из медицинских карт. В целом об отдельных эпизодах рвоты во время беременности сообщили 1932 (34,8%) участницы исследования, а о ежедневно возникавшей рвоте – 601 (10,8%). Рвота во время беременности чаще возникала у женщин с положительным результатом анализа на *H. pylori* ($n=2363$; скорректированный ОР 1,44; 95% ДИ 1,16-1,78). *H. pylori*-положительный статус также был ассоциирован с замедлением темпов прибавки массы тела у беременных с ежедневной рвотой (скорректированное различие -2,1 кг; 95% ДИ от -2,7 до -1,5). Статистический анализ показал, что у младенцев, матери которых были инфицированы *H. pylori* и страдали от ежедневной рвоты во время беременности, отмечался повышенный риск гипотрофии новорожденного (скорректированный ОР 1,49; 95% ДИ 1,04-2,14). Однако наличие у матери инфекции *H. pylori* и ежедневной рвоты не оказывало какого-либо достоверного влияния на частоту преждевременных родов. На основании полученных результатов авторы исследования пришли к выводу о том, что инфекция *H. pylori* является независимым фактором риска рвоты во время беременности, а влияние эрадикационной терапии, проведенной до наступления запланированной беременности, на частоту возникновения и степень тяжести тошноты и рвоты у беременных представляет собой интересную цель для дальнейших исследований.

I.G. Grooten et al., *Am J Obstet Gynecol* 2017 Feb 7
[Epub ahead of print]

Употребление беременными рыбы и морепродуктов не влияет на риск развития бронхиальной астмы и аллергического ринита у будущих детей: данные объединенного анализа 18 когортных исследований

Ранее некоторыми учеными высказывалось предположение о том, что пренатальное воздействие длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в морской рыбе и морепродуктах, может оказывать протективный эффект в отношении развития бронхиальной астмы и другой аллергической патологии у детей. Однако научных данных, четко подтверждающих этот эффект и степень его выраженности, было недостаточно, что побудило международную группу ученых объективно оценить, как употребление в пищу рыбы и морепродуктов во время беременности отражается на показателях частоты развития у будущих детей эпизодов свистящего дыхания (wheezing), бронхиальной астмы и аллергического ринита. С этой целью они провели объединенный анализ данных о 60774 парах «мать – ребенок», которые принимали участие в 18 европейских и американских когортных исследованиях. Информацию об эпизодах свистящего дыхания, о диагностировании бронхиальной астмы и аллергического ринита в младенчестве (до 2 лет), дошкольном (3-4 года) и школьном возрасте (5-8 лет) собирали с использованием специальных валидированных опросников. Медиана частоты употребления в пищу рыбы во время беременности варьировала от 0,44 до 4,46 раза в неделю в Нидерландах и Испании соответственно. Как показал анализ полученных результатов, употребление беременными рыбы не было ассоциировано у будущих детей ни с возникновением эпизодов свистящего дыхания (в любой возрастной группе), ни с риском развития бронхиальной астмы (скорректированный относительный риск – ОР – при употреблении рыбы 1 раз в неделю – 1,01; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,97-1,05) или аллергического ринита в школьном возрасте (ОР 1,01; 95% ДИ 0,99-1,03). Эти результаты были стабильными и не зависели от того, какие именно типы рыбы и морепродуктов употребляли беременные. Таким образом, гипотеза о возможном протективном влиянии употребления во время беременности рыбы и морепродуктов на риск развития аллергической патологии у будущих детей пока не получает научного подтверждения.

N. Stratakis et al., *Int J Epidemiol*. 2017 Feb 27
[Epub ahead of print]

Підготувала **Елена Терещенко**

Применение препаратов белладонны для лечения менопаузального синдрома: Климапин® как одна из лучших альтернатив

«Сегодня наблюдается тенденция ставить под вопрос целесообразность применения гормонов для борьбы с менопаузальным синдромом. По нашему мнению, эстрогеновой терапии отводится определенное место, но она не должна назначаться всем подряд без особой необходимости. L.J. Harris представил данные о том, что дисбаланс вегетативной нервной системы служит основной причиной появления симптомов, и терапия должна быть направлена главным образом на эту систему».

A. Bernstein



А.В. Савустьяненко

Естественная менопауза является физиологическим периодом жизни женщины, который наступает вследствие яичниковой недостаточности и означает окончание репродуктивного возраста. Средний возраст наступления менопаузы – 51 год. В 1960 г. мировая популяция женщин в возрасте старше 60 лет насчитывала менее 250 млн. Ожидается, что к 2030 г. 1 млрд женщин будет находиться в возрасте пери- или постменопаузы и их количество будет ежегодно увеличиваться на 4,7 млн. «Среднестатистическая» женщина в развитом мире проводит примерно одну треть жизни в состоянии постменопаузы [1].

С точки зрения физиологии женского организма менопауза представляет собой естественный процесс, который начинается незадолго до последнего менструального цикла – в среднем в 47,5 года. Последний менструальный цикл отмечается в среднем в 50 лет, а непосредственно менопауза (12 месяцев аменореи) – в 51 год [2].

Развивающийся менопаузальный синдром требует коррекции многих нарушений. Однако основными из них являются вазомоторные симптомы (так называемые приливы). Они распространены у 79% женщин в перименопаузе и 65% – в постменопаузе. Вазомоторные симптомы затрагивают обычно лицо и остальную часть головы, шею, грудь и характеризуются приступообразным покраснением кожи, ощущением жара, потоотделением. Кроме того, часто возникает сердцебиение и чувство тревоги. Приступы могут заканчиваться ознобом (табл. 1) [2].

По состоянию на сегодняшний день, наиболее широкое распространение в борьбе с вазомоторными симптомами получила заместительная гормональная терапия препаратами эстрогенов и/или прогестинов [3]. Однако не все исследователи согласны с правомерностью подобного подхода.

По мнению L.J. Harris, снижение овариальной функции при менопаузе – нормальный физиологический процесс. Лечение эстрогенами, направленное на поддержание более высокого уровня этого гормона в крови женщины, является противоестественной, искусственной и временами вредной или даже опасной практикой. Намного более логично лечить дисбаланс гиперчувствительной вегетативной нервной системы, которая неспособна справиться со стрессом, вызванным изменением овариальной активности, нежели концентрироваться на терапии железистого аппарата, который правильно функционирует и переключается в фазу пониженной активности [4].

Еще одним аргументом против применения заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов и/или прогестинов является тот факт, что данные средства увеличивают риск развития рака молочной железы [3].

В связи с вышеизложенным целью настоящего обзора сводилась к тому, чтобы привлечь внимание врачей к одному

из наиболее мощных средств, влияющих на работу вегетативной нервной системы, – алкалоидам белладонны. Около 70 лет комбинированные препараты на основе белладонны успешно применяются для лечения вазомоторных симптомов при менопаузальном синдроме. Не так давно украинская фармацевтическая компания «Червона зірка» выпустила новую настойку на основе алкалоидов белладонны под торговым названием Климапин®. Позитивные отзывы об эффективности препарата и высокая безопасность делают его одним из оптимальных средств для терапии климактерических расстройств.

Настойка Климапин® – комплексный препарат на основе белладонны с улучшенной безопасностью

В течение многих десятилетий на мировом и отечественном фармацевтических рынках в состав комбинированных препаратов на основе белладонны включали также эрготамин и фенотарбитал. Неудивительно, что такие лекарства вызывали много побочных эффектов и в ряде стран были полностью запрещены [5]. Однако нельзя игнорировать тот факт, что для многих женщин подобное лечение было действительно спасением от изнуряющих менопаузальных нарушений.

Украинские фармацевты предложили оптимальную комбинацию белладонны с рядом других растительных средств в виде настойки Климапин®. Вместо фенотарбитала седативный эффект достигается за счет плодов боярышника, шишек хмеля и травы пустырника [6]. Таким образом, была сохранена эффективность препарата и одновременно улучшена его безопасность. Более подробно состав настойки Климапин® и роль отдельных ее компонентов будут рассмотрены ниже.

Опыт западных стран

В 1970-1980-х гг. для лечения климактерических расстройств широко использовалась комбинация белладонны, эрготамина и фенотарбитала. Позднее в некоторых странах данный препарат был запрещен (например, в США, торговое название Bellergal-S), а в ряде стран продолжает использоваться до сих пор (например, в Канаде, Bellergal Spacetabs) [5, 7, 8].

Поскольку развитие климактерических расстройств связано с дисбалансом

автономной (вегетативной) нервной системы и эмоционально-психическими нарушениями, то данная комбинация задумывалась как «эффективный коктейль» для борьбы со всем комплексом перечисленных проявлений. Предполагалось, что белладонна и эрготамин больше повлияют на периферическую нервную систему: алкалоиды белладонны – путем ингибирования парасимпатического отдела (*n. vagus*), эрготамин – за счет подавления работы симпатического отдела. В свою очередь ожидалось, что фенотарбитал проявит седативное действие на центральную нервную систему (ЦНС) [9].

A. Bernstein и соавт. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, позволившее оценить, какой же дополнительный вклад в клинические эффекты фенотарбитала вносят белладонна и эрготамин (табл. 2). В ходе исследования, в которое были включены женщины с вазомоторными симптомами различного происхождения, в том числе и вследствие климактерических расстройств, было выявлено два интересных факта. Во-первых, при назначении монотерапии фенотарбиталом отличные и хорошие результаты лечения были получены в отношении 55% симптомов, в то время как дополнительное назначение белладонны и эрготамина увеличивало этот показатель до 78%. Во-вторых, в подгруппе женщин с климактерическими расстройствами монотерапия фенотарбиталом оказывала

положительное влияние только на сон, и лишь использование комбинации всех трех лекарственных веществ устраняло еще и приливы, потливость. Следовательно, устранение вазомоторных симптомов было в большей мере связано с применением белладонны и эрготамина, нежели фенотарбитала [9].

Другие исследования не преследовали цель выяснить удельный вес эффектов белладонны и эрготамина в дополнение к фенотарбиталу, а просто оценивали клиническую эффективность всей комбинации (табл. 2). В ходе 12-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования T.B. Leberherz и соавт. обнаружили достоверное преимущество применения комбинации белладонна + эрготамин + фенотарбитал в отношении приливов и других сопутствующих симптомов в сравнении с плацебо [10]. В исследовании M.G. Bergmans и соавт. аналогичные различия были обнаружены спустя 2 и 4 недели лечения. Однако спустя 8 недель разница между группой комбинированной терапии и группой контроля (плацебо) перестала быть достоверной [11]. В работе L.J. Harris были описаны две пациентки, которым применение данной комбинации позволило отказаться от заместительной гормонотерапии эстрогенами. Более того, одной пациентке удалось вовсе отказаться от приема лекарственных средств без рецидива менопаузальных нарушений [4].

Интерес также представляет исследование R. Kathleen и соавт., включающее женщин с предменструальным синдромом, поскольку вегетативный дисбаланс характерен и для этой патологии. В ходе данного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого параллельно-группового исследования было выяснено, что применение

Таблица 1. Клиническая характеристика основных вазомоторных и сопутствующих им симптомов [2]

Симптомы	– покраснение кожи – потоотделение – ощущение жара – сердцебиение – тревога – в конце приступа часто озноб
Клиническое течение	Симптомы возникают приступообразно и длятся обычно 1-5 мин Покраснение кожи, потоотделение и ощущение жара наблюдаются обычно на лице, остальной части головы, шее и груди Приступы могут возникать также ночью во время сна, нарушая его
Степень тяжести	Легкая: ощущение жара без потоотделения (обычно не требует лечения) Умеренная: ощущение жара вместе с потоотделением, которое не нарушает повседневную активность, работу и сон Тяжелая: ощущение жара вместе с потоотделением, которое нарушает повседневную активность, работу и сон

Таблица 2. Клиническая эффективность комбинированных препаратов белладонны при менопаузальном синдроме

Исследование	Пациентки	Результаты
T.B. Leberhertz и соавт. [10] двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	72 пациентки с менопаузальным синдромом	Результаты 12-недельного исследования показали, что терапия, направленная на стабилизацию автономной (вегетативной) нервной системы, имеет значительную ценность у женщин в период менопаузы. Стабилизатор автономной системы (белладонна + эрготамин + фенобарбитал; пролонгированная форма)* был более эффективен по сравнению с плацебо в отношении ослабления симптомов климакса, в частности приливов, бессонницы, нервозности, головокружения, повышенной раздражительности
A. Bernstein и соавт. [9] двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	211 пациенток с жалобами на чувство тревоги, сопровождающееся психоэмоциональными реакциями. Многие из женщин имели клинические проявления менопаузального синдрома	В ходе 12-месячного исследования было выяснено, что комбинированный препарат белладонна + эрготамин + фенобарбитал (пролонгированная форма)* хорошо подходил для симптоматической терапии пациентов с вазомоторными симптомами. Анализ всех пациенток показал, что при назначении монотерапии фенобарбиталом отличные и хорошие результаты лечения были достигнуты в отношении 55% симптомов, в то время как дополнительное назначение белладонны и эрготамина увеличивало этот показатель до 78% (плацебо-группа – 17%). В подгруппе женщин с климактерическими расстройствами монотерапия фенобарбиталом оказывала положительное влияние только на сон, и лишь использование комбинации всех трех лекарственных веществ устраняло еще и приливы, потливость
M.G. Bergmans и соавт. [11] двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Пациентки с менопаузальным синдромом (данных о количестве участниц исследования нет)	Спустя 2 и 4 недели лечения комбинированный препарат белладонна + эрготамин + фенобарбитал (пролонгированная форма)* приводил к более выраженному уменьшению климактерических симптомов по сравнению с плацебо. Однако спустя 8 недель различия перестали быть достоверными
L.J. Harris [4] описание отдельных клинических наблюдений	2 пациентки с менопаузальным синдромом	Пациентка А.М., 38 лет. После операции по поводу субтотальной гистерэктомии и билатеральной оофорэктомии появились приливы, приступы головокружения, наблюдается типичный менопаузальный синдром. Эстрогены были эффективны, однако при попытке снижения дозы симптомы тут же возвращались. Назначение комбинации белладонна + эрготамин + фенобарбитал (тип лекарственной формы не был доступен)** позволило постепенно отказаться от эстрогенов без рецидива симптомов Пациентка А.Р., 53 года. Менопауза, длившаяся два года, сопровождалась очень тяжелыми приливами по 20-30 раз в день, ночной потливостью, болью в суставах, головной болью, метеоризмом, нервозностью, депрессией и т. д. Назначение эстрогена вместе с комбинацией белладонна + эрготамин + фенобарбитал (тип лекарственной формы не был доступен)** позволило устранить симптомы, после чего постепенно был отменен эстроген, а затем и сама комбинация. Женщина продолжала чувствовать себя хорошо без какого-либо лечения

* Белладонна + эрготамин + фенобарбитал (пролонгированная форма) = алкалоиды белладонны 0,2 мг, эрготамина тартрат 0,6 мг, фенобарбитал 40 мг.
 ** Белладонна + эрготамин + фенобарбитал (обычная, непродолжительная форма) = алкалоиды белладонны 0,1 мг, эрготамина тартрат 0,3 мг, фенобарбитал 20 мг.

комбинации белладонна + эрготамин + фенотарбитал было достоверно эффективнее плацебо в отношении таких симптомов предменструального синдрома, как утомляемость, болезненность грудных желез, нервозность, раздражительность, сонливость и апатия [12].

Опыт восточных стран

А.А. Al-Eassa и соавт. в период с октября по декабрь 2010 г. провели кросс-секционный (одновременный) опрос на территории Кувейта, направленный на оценку знаний врачей о лечении менопаузального синдрома. В опросе приняло участие 142 врача первичного звена здравоохранения (семейные врачи, врачи общей практики) из всех 5 географических секторов здравоохранения, на которые поделена территория Кувейта (каждый сектор был представлен 2 медицинскими центрами). Исследование проводилось анонимно [1].

Среди прочих вопросов врачам было предложено оценить пригодность комбинации белладонна + эрготамин + фенотербитал для лечения приливов у женщин с менопаузой. При этом авторы опроса заложили правильный ответ как «эффективная». После подсчета результатов опроса выяснилось, что правильный ответ дали 12% респондентов. По нашему

мнению, это довольно хороший показатель, когда столько врачей знают об эффективности комбинированных препаратов белладонны, учитывая отсутствие активной рекламы и обилие других альтернативных средств [1].

Опыт отечественного рынка

На украинском рынке было доступно несколько зарубежных препаратов на основе алкалоидов белладонны, некоторые из них продолжают позиционироваться и сейчас. Алкалоиды белладонны входили в состав препаратов Беллатаминал, Белласпон и Беллоид, а инструкции к ним и врачебные руководства официально рекомендовали их для лечения невротических расстройств в период менопаузы. Краткие сведения о каждом из этих препаратов приведены в таблице 3.

Механизмы развития менопаузального синдрома и эффектов белладонны

Механизм развития вазомоторных симптомов

Точный механизм развития приливов до конца невыяснен. По состоянию на сегодняшний день считается, что появление данных нарушений связано со снижением уровня эстрогенов вследствие менопаузы [13].

Медиальная преоптическая область переднего гипоталамуса содержит терморегуляторное ядро, ответственное за механизмы теплоотдачи. Задача этого ядра — поддерживать температуру ядра тела человека в нормальном диапазоне, называемом терморегуляторной зоной. У женщин с приливами эта зона смещена вниз и сужена

Продолжение на стр. 62.



КЛІМАПІН®

настоянка

- ✓ Долає хвилі жару
- ✓ Дарує упевненість та спокій

При клімактеричному розладі середнього ступеня з вираженими припливами та потовиділенням

БЕЛАДОНА

- Знімає припливи жару та пітливості
- Має спазмолітичний ефект
- Знижує артеріальний тиск

МАТЕРИНКА, ХМІЛЬ та ШАВЛІЯ

- Три фітоестрогени компенсують нестачу власних естрогенів

КРОПИВА, ГЛІД та ПУСТИРНИК

- Стабілізують настрій, усувають тривогу та напруження
- Тонізують серцево-судинну систему
- Мають кровоспинну дію та є джерелом вітамінів





Інформація для фахівців охорони здоров'я та фармацевтичних працівників.
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
"Клімапін" настоянка Р.С. № UA/9641/01/01.

¹ Источники инструкций и справочных материалов, из которых были взяты состав и показания для комбинированных препаратов, содержащих беладаонну: www.piluli.kharkov.ua, www.neboleem.net, www.rlsnet.ru, <http://bellataminal.ru>

²Алкалоиды получены из травы белладонны.

³Радобелин представляет собой сумму алкалоидов из корня белладонны.

⁴Гиосциамин – один из алкалоидов белладонны, представляющий собой левовращающий изомер атропина.

А.В. Савустьяненко, к. мед. н., клинический фармаколог

Применение препаратов белладонны для лечения менопаузального синдрома: Климепин® как одна из лучших альтернатив

Продолжение. Начало на стр. 60.

В последней теории развития менопаузального синдрома снова подчеркивается важность применения именно вегетотропной терапии в борьбе с вазомоторными симптомами.

Механизм действия алкалоидов белладонны

Основные эффекты настойки из листьев белладонны (входит в состав настойки Климепин®) связывают с L-гиосциамином, представляющим собой левовращающий изомер атропина. L-гиосциамин блокирует центральные и периферические М-холинорецепторы. В состав настойки белладонны входят также другие алкалоиды, например атропамин, тропин, скополамин и т.д., однако их

вклад в общий эффект настойки практически не значим [14, 15].

Способность блокады М-холинорецепторов уменьшать выраженность вазомоторных симптомов при менопаузальном синдроме была доказана на более новых и более слабых препаратах (оксипутинин, гоматропин). Однако это доказывает клиническую эффективность более старых и более мощных препаратов на основе белладонны.

В рандомизированное двойное слепое многоцентровое параллельно-групповое исследование было включено 140 женщин с приливами, находящихся в естественной пери- и постменопаузе. Женщины переносили в течение дня в среднем 7 или более умеренных/тяжелых приливов, сопровождающихся потливостью. Все участницы исследования

были распределены случайным образом в две группы. Одной из них (n=70) было назначено лечение пролонгированной формой оксипутинина хлорида (1 таблетка 15 мг ежедневно утром), другой (n=70) – сравнимое плацебо [16].

В ходе исследования было получено два основных результата. Спустя 4 и 12 недель лечения М-холиноблокатор достоверно снижал частоту приливов по сравнению с исходным уровнем (p<0,001), и делал это достоверно лучше по сравнению с плацебо (p<0,001). Кроме того, М-холиноблокатор достоверно уменьшал тяжесть приливов по сравнению с исходным уровнем (p<0,001), и делал это достоверно лучше по сравнению с плацебо (p<0,001). Описанные результаты по истечении 12 недель лечения приведены на рисунках 1 и 2 [16].

Таким образом, в исследовании высокого качества была подтверждена способность М-холиноблокаторов уменьшать частоту и тяжесть приливов у женщин с естественной менопаузой.

Сходные данные были получены и в ряде других работ. В одноцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом с повышающимися дозами плацебо-контролируемом параллельно-групповом исследовании была продемонстрирована эффективность гоматропина (М-холиноблокатор) по сравнению с плацебо в отношении приливов у женщин [17]. На примере отдельных женщин была продемонстрирована эффективность трансдермального патча скополамина (М-холиноблокатор) для эффективной борьбы с приливами [18].

Таким образом, приведенные исследования подтверждают значимость М-холиноблокирующих эффектов алкалоидов белладонны в борьбе с вазомоторными симптомами. Однако требуется более детальное изучение данных фармакологических механизмов. Не вызывает сомнений способность алкалоидов белладонны уменьшать потливость за счет блокады М-холинорецепторов потовых желез. Но остается невыясненным, каким образом М-холиноблокада уменьшает выраженность всех остальных симптомов, таких как покраснение кожи лица, ощущение жара, тревоги и т.д. Ряд исследователей предполагают, что М-холиноблокада способна модулировать гипоталамическую регуляцию температуры тела [8, 17, 19, 20].

Функция дополнительных компонентов, входящих в состав настойки Климепин®

Сотрудниками фармацевтической компании «Червона зірка» был создан уникальный препарат – настойка Климепин® – для борьбы с проявлениями менопаузального синдрома (табл. 4).

Белладонна является старым, хорошо испытанным средством с мощным вегетотропным действием, уменьшающим проявление вазомоторных и сопутствующих им симптомов. Этот эффект усиливается благодаря шалфею, который

способствует снижению потливости. Однако механизмы действия шалфея продолжают изучаться.

В состав настойки Климепин® входят фитоэстрогены из хмеля и душицы обыкновенной. Это позволяет проводить женщинам более мягкую заместительную гормонотерапию по сравнению с препаратами эстрогенов и/или прогестинов. Преимуществом является тот факт, что фитоэстрогены не нарушают физиологический переход организма женщины на гипострогеновый уровень в период менопаузы. Кроме того, они препятствуют развитию рака молочной железы, в отличие от эстрогенов и/или прогестинов, которые увеличивают риск развития данного злокачественного новообразования.

Фитоэстрогены уменьшают все проявления менопаузального синдрома, в том числе атрофию влагалищного эпителия, остеопороз, снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, препятствуют снижению когнитивных функций и т.д. Хмель содержит самые сильные из известных на сегодня фитоэстрогенов – они в 8 раз сильнее, чем фитоэстрогены, выделяемые из всех остальных растений.

Вместо фенобарбитала, входившего в состав более старых препаратов, седативный эффект настойки Климепин® обеспечивают боярышник, хмель и пустырник.

Общеукрепляющее действие крапивы и душицы обыкновенной сводится к стимулированию работы иммунной системы и тонизирующему эффекту на остальные органы и системы.

Таким образом, клиническая эффективность настойки Климепин® у женщин в период менопаузы достигается за счет четырех основных фармакологических эффектов: вегетостабилизации, заместительной гормональной терапии, терапии за счет фитоэстрогенов, седативного и общеукрепляющего действия.

Заключение

В завершение настоящего обзора хотелось бы привести выводы из исследования профессора О.В. Грищенко и соавт. [22], посвященного изучению клинической эффективности настойки Климепин®: «Проведенное исследование и полученные результаты по оценке эффективности настойки Климепин® позволяют рекомендовать ее для широкого применения в качестве эффективного средства для купирования ранних проявлений климактерического синдрома, обусловленных вегетососудистыми и психоэмоциональными симптомами при климактерическом синдроме легкой и средней степени тяжести. Так, клинические проявления вегетососудистых и психоэмоциональных нарушений климактерического синдрома значительно уменьшались после первых принятых доз препарата (на 36-64%).

Таким образом, применение настойки Климепин® при легком и среднетяжелом течении климактерического синдрома позволяет значительно улучшить качество жизни современных женщин, находящихся в перименопаузе, уже после приема первых доз препарата, а также обеспечить стойкий терапевтический эффект в течение первых 3-4 недель приема препарата».

Список литературы находится в редакции.



Таблица 4. Компоненты, входящие в состав настойки Климепин® [6]	
Плоды боярышника	Снижение частоты сердцебиения, седативный эффект
Шишки хмеля	Борьба со всеми проявлениями менопаузального синдрома за счет фитоэстрогенов, седативный эффект
Трава пустырника	Снижение частоты сердцебиения, седативный эффект
Листья крапивы	Общеукрепляющее действие
Листья шалфея	Борьба с вазомоторными и сопутствующими им симптомами. Особенно хорошо снижает потливость (в том числе в ночное время)
Трава душицы обыкновенной	Борьба со всеми проявлениями менопаузального синдрома за счет фитоэстрогенов, общеукрепляющее действие
Листья белладонны	Борьба с вазомоторными и сопутствующими им симптомами

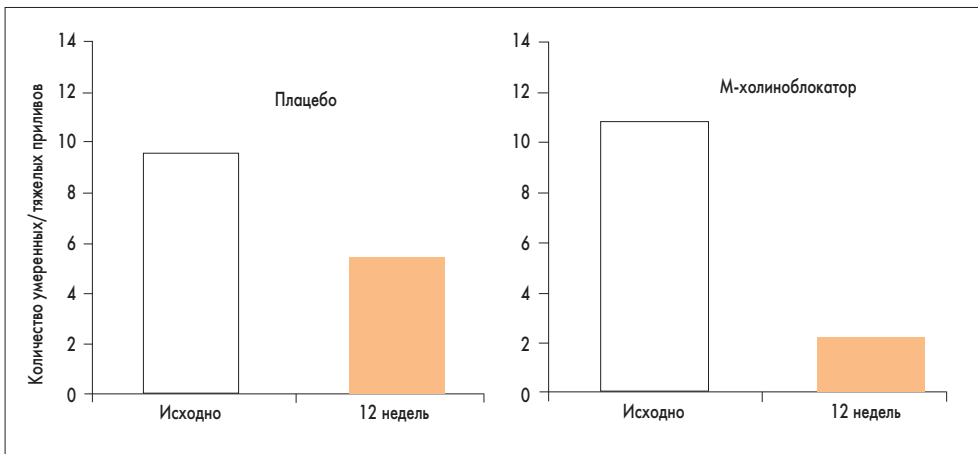


Рис. 1. Влияние плацебо и М-холиноблокатора на количество умеренных/тяжелых приливов в течение 12 недель лечения*

* Данные клинического исследования свидетельствуют о том, что применение М-холиноблокатора уменьшает количество умеренных/тяжелых приливов в достоверно большей степени по сравнению с плацебо (p<0,001; препарат – оксипутинин) [16].

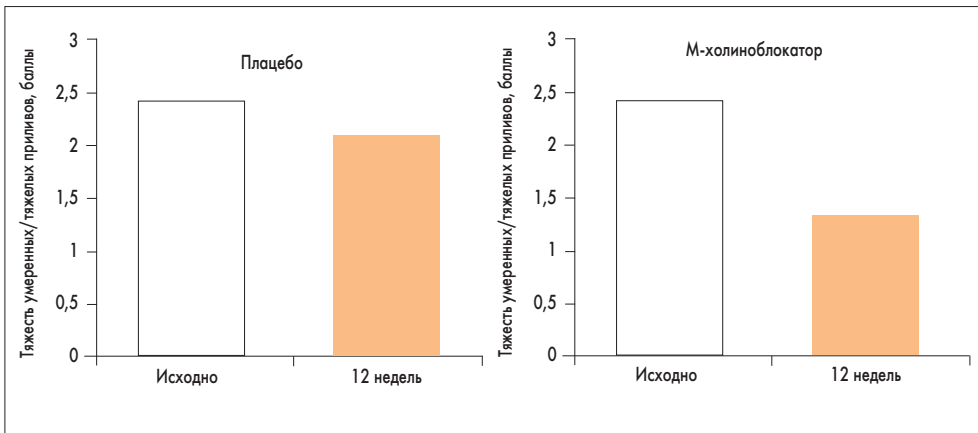


Рис. 2. Влияние плацебо и М-холиноблокатора на тяжесть умеренных/тяжелых приливов в течение 12 недель лечения*

* Данные клинического исследования свидетельствуют о том, что применение М-холиноблокатора уменьшает тяжесть умеренных/тяжелых приливов в достоверно большей степени по сравнению с плацебо (p<0,001; препарат – оксипутинин) [16].

М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова, КУОЗ «Харьковская городская поликлиника № 5»,
О.Л. Черняк, к. мед. н., кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Нитроимидазолы в гинекологии

Exitus acta probat
(«Действие поверяется результатом»)



М.В. Майоров

Велик и многообразен мир микроорганизмов. Значительное число его представителей способны вызывать инфекционно-воспалительные заболевания различных органов, в частности женских гениталий, относящихся к репродуктивной системе и, следовательно, имеющих непосредственное влияние на воспроизводство населения и продолжение человеческого рода.

Особенностью нормальной микрофлоры половых путей у женщин является многообразие видового состава (табл. 1), представленного строгими и факультативными анаэробными микроорганизмами и, значительно в меньшей степени, аэробными и микроаэрофильными (Е.Ф. Кира, 1995).

В настоящее время пересмотрены взгляды на вагинальные инфекции как на «безобидные», сугубо местные патологические процессы, протекающие изолированно и не приводящие к нарушению репродуктивной функции женщины. Получены достоверные доказательства того, что, например, при бактериальном вагинозе в 3-7 раз увеличивается риск развития послеабортного и послеродового эндометрита, а также воспалительных процессов придатков матки, в 3 раза чаще возникают осложнения после гинекологических операций, увеличивается риск развития такой акушерской патологии, как преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, самопроизвольный выкидыш. Состояние микроценоза влагалища может быть «диагностическим зеркалом», отражающим состояние верхнего отдела внутренних гениталий. В публикациях последних лет высказываются предположения о возможной роли инфекций половых путей в генезе гиперплазии эндометрия и неоплазий шейки матки.

Инфекционно-воспалительные заболевания урогенитальной сферы вызывает довольно большая группа бактерий и вирусов. Наряду с трихомонадами, гонококками, хламидиями, микоплазмами, часто обнаруживаются условно-патогенные строгие анаэробные микроорганизмы: бактероиды, пептококки, пептострептококки, фузобактерии, вейллонеллы, а также представители кишечной микрофлоры семейства

Enterobacteriaceae. Подобные полимикробные процессы (так называемые «микст-инфекции») характеризуются тем, что этиологическим фактором является не один какой-либо отдельно взятый микроб, а их ассоциация с присущими только ей биологическими свойствами.

В связи с этим рациональное и эффективное лечение воспалительных заболеваний женских половых органов — довольно непростая задача. Достаточно обширен и разнообразен спектр применяемых антибактериальных средств. Среди них достойное место занимают нитроимидазолы (НИДЗ) — синтетические антимикробные препараты с высокой активностью

в отношении многих анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций (Л.С. Страчунский и соавт., 2000).

НИДЗ оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

Механизм их действия можно продемонстрировать на примере противотрихомонадного эффекта.

Продолжение на стр. 64.

Таблица 1. Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища	
Факультативные микроорганизмы	Анаэробные микроорганизмы
Грамположительные кокки <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus</i> группы D α -гемолитический <i>Streptococcus</i> Другие виды стрептококков	Грамположительные кокки <i>Peptococcus</i> spp. * <i>Peptococcus anaerobius</i> <i>Peptococcus asaccharolyticus</i> <i>Peptococcus prevotii</i> * <i>Peptococcus variabilis</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. * <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
	Грамотрицательные кокки <i>Veillonella</i> spp. <i>Acidominococcus fermentas</i>
Грамположительные палочки <i>Lactobacillus</i> spp. * <i>Corinebacterium</i> spp.	Грамположительные палочки <i>Lactobacillus</i> spp. * <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
Грамотрицательные палочки <i>Echerichia coli</i> * <i>Klebsiella</i> spp. Другие виды семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	Грамотрицательные палочки <i>Bacteroides melaninogenicus</i> * <i>Bacteroides vulgatus</i> * <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium nucleatum</i> * <i>Fusobacterium</i> spp. (группа <i>Sphaerophorus</i>) * <i>Leptotrichia</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. («анаэробные вибрионы»)
* Микроорганизмы, имеющие наибольшее клиническое значение.	

Таблица 2. Препараты группы нитроимидазолов для системного лечения				
Препарат	Состав и формы выпуска	Схемы лечения	Побочные явления	Противопоказания
Метронидазол	Таблетки и капсулы по 0,2-0,25-0,4-0,5 г (200-250-400-500 мг)	а) однократно в дозе 2 г после еды; б) 2 г/сут в 2 приема; в) по 0,25-0,5 г 2 р/сут в течение 10 дней; г) по 0,5 г 4 р/сут в течение 5 дней; д) 1-й день — по 0,75 г 4 р/сут; 2-й день — по 0,5 г 4 р/сут; е) 1-й день — 1,5 г/сут в 3 приема; 2-й день — 1,25 г/сут в 3 приема; 3-й день — 1 г/сут в 2 приема; 4-й день — 0,75 г/сут в 3 приема; 5-й день — 0,5 г/сут в 2 приема; ж) 1-й день — по 0,5 г 2 р/день; 2-й день — по 0,25 г 3 р/день; далее 4 дня подряд по 0,25 г 2 р/день	Тошнота, металлический привкус во рту, анорексия, эпигастральные боли, рвота, диарея, головная боль, головокружение	Повышенная чувствительность к НИДЗ, лактация, беременность (особенно I триместр), тяжелые заболевания ЦНС и системы крови. Не сочетается с приемом алкоголя, непрямыми антикоагулянтами
Метронидазол для внутривенного введения	Ампулы по 20 мл, флаконы по 100 мл 0,5% раствора (1 мл содержит 5 мг метронидазола)	Вводится внутривенно капельно (взрослым и детям старше 13 лет) без разведения, со скоростью 5 мл/мин или с 0,9% раствором хлорида натрия (5% раствором глюкозы) в разовой дозе 7,5 мг/кг, что примерно соответствует 100 мл препарата. Частота введения — каждые 8 ч		При тяжелых инфекциях, опасных для жизни, вышеуказанные противопоказания являются относительными
Тинидазол	Таблетки 0,15-0,3-0,5 г (150-300-500 мг)	а) 2 суток однократно во время еды (или 2 дня подряд); б) по 0,15-0,5 г 2 р/день в течение 5-7 дней; в) по 0,5 г 2 р/день 5 дней		
Орнидазол	Таблетки по 0,5 (500 мг)	а) по 1 таблетке (0,5 г) 2 р/сут после еды в течение 5-10 дней; б) 1-й день — по 0,5 г 3 р/сут; в) в последующие 6 дней — по 0,5 г 2 р/сут; г) первые 2 дня — по 0,5 г 3 р/сут; с 3-го по 14-й день включительно — по 0,5 г 3 р/сут; г) 1,5 г (1500 мг) однократно	Слабо выраженные сонливость, головная боль, тошнота. В отдельных случаях головокружение, тремор, нарушение координации, чувство усталости, извращение вкусовых ощущений. В отличие от других производных нитроимидазола, не является несовместимым с алкоголем	Необходима осторожность при назначении пациентам с эпилепсией, рассеянным склерозом и другими тяжелыми заболеваниями ЦНС. Назначать на ранних сроках беременности и при лактации допустимо только по абсолютным показаниям
Секнидазол	Таблетки по 1 г (1000 мг)	а) однократно 2 г перед едой; б) по 2 г 2 дня подряд; в) по 2 г 2 дня подряд, перерыв 3 дня, повторно 2 дня подряд	Легкая тошнота, металлический привкус во рту, гастралгия, гингивит, стоматит, крапивница	I триместр беременности, лактация, повышенная чувствительность к производным имидазола, заболевания крови в анамнезе. Несовместим с алкоголем
Ниморазол	Таблетки по 0,5 г (500 мг)	а) по 500 мг (0,5) 2 р/сут в течение 6 дней; б) по 1 г трехкратно с интервалом 12 ч; в) однократно 2 г (2000 мг); г) 2 г одномоментно на ночь, 2-й день — по 1 г 2 р/сут; в последующие 5 дней по 0,5 г (500 мг) 2 р/сут	Тошнота, изжога, кожная сыпь, головокружение, сонливость. Эти явления носят умеренный характер и, как правило, не требуют прекращения лечения	Беременность, активные неврологические заболевания, выраженные нарушения со стороны ЦНС. Не совместим с алкоголем
Тенонитразол	Капсулы по 0,25 г (250 мг)	По 1 капсуле 2 р/день во время еды в течение 4-8 дней. При хронических процессах применяются более длительные курсы и дозировка по 0,25 г 3 р/сут. Возможно применение в течение 4 дней и такой же повторный курс с перерывом 4 дня	Тошнота, тяжесть в области желудка, анорексия. Возможно желтоватое окрашивание склер, непереносимость контактных линз	Острая и хроническая печеночная недостаточность. Не совместим с алкоголем. Беременным не противопоказан, однако лучше назначать после 12 недель беременности
Орнидазол для инъекций	Флаконы по 100 мл 0,5% раствора	Вводится внутривенно капельно по 100 мл (500 мг) 2-3 р/сут, на курс 5-10 введений, с переходом на прием внутрь	См. орнидазол	См. орнидазол

М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова, КУОЗ «Харьковская городская поликлиника № 5»,
О.Л. Черняк, к. мед. н., кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования

Нитроимидазолы в гинекологии

Продолжение. Начало на стр. 63.

Для препаратов 5-нитроимидазолов характерно наличие нитрогруппы в 5-й позиции на имидазольном кольце. Так как электронный аффинитет нитрогруппы сильнее, чем у ферроредуксина – фермента анаэробного дыхания трихомонады, нитрогруппа имидазольного кольца лекарственного препарата перехватывает 4-6 электронов из ферроредуксиновой системы «паразита» (И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, 2004). Вследствие этого угнетается анаэробное дыхание: электроны «не доходят» до конца дыхательной цепи, в организме трихомонады окисление продуктов метаболизма приостанавливается, и она «задыхается», так как нарушаются окислительно-восстановительные процессы в клетке (Б.В. Клименко, 1987).

Препараты группы 5-НИДЗ проникают в трихомонаду путем как пассивного, так и активного транспорта, избирательно накапливаясь в клетке. Промежуточные продукты биологической редукции нитрогруппы также имеют трихомонацидный эффект, выраженный не у всех препаратов этой группы (наиболее выражен данный эффект у ниморазола (наксоджин) и орнидазола). Это объясняется необратимым торможением синтеза ДНК.

Однако не только «супротив трихомонады единой» сильны НИДЗ, посему и применяются весьма широко в медицинской практике. Они показаны при анаэробных и смешанных аэробно-анаэробных инфекциях самой различной локализации: нижних дыхательных путей (аспирационная пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого), центральной нервной системы (менингит, абсцесс мозга), интраабдоминальных (включая инфекции малого таза), инфекциях полости рта, псевдомембранозном колите, для периперитонеальной профилактики при интраабдоминальных и гинекологических операциях, протозойных инфекциях (трихомониаз, лямблиоз, балантидиаз, амёбная дизентерия и внекишечный амёбиаз: амёбный гепатит, абсцесс печени, абсцесс мозга, для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни (в сочетании с другими препаратами) и др.

Первым «вышедшим в свет» препаратом группы имидазолов был появившийся в 1959 г. (С. Casar, L. Julou) гидроксид-2-этил-1-метил-2-нитро-5-имидазол, получивший название флагил или метронидазол. В дальнейшем были синтезированы аналогичные

препараты: клион, трихопол, метрогил и другие, получившие признание врачей и пациенток и прочно завоевавшие фармацевтический рынок.

С целью повышения эффективности лечения и уменьшения побочных явлений в последние годы были созданы новые производные НИДЗ: орнидазол, содержащий хлорметилловую группу, тинидазол, включающий этиловую группу, секнидазол, содержащий диметилловую группу, и др.

Метронидазол и его аналоги весьма активны при пероральном приеме: хорошо всасываются и быстро попадают в кровяное русло. Так, после приема дозы в 200 мг концентрация препарата в сыворотке крови достигает максимума (5 мг/л) через 1-2 ч и падает до 1 мг/л через 24 ч [1]. Метронидазол проникает в органы и ткани, проходит через плаценту и гематоэнцефалический барьер, накапливается в печени, выводится с мочой в неизменном виде и лишь частично – в виде метаболитов, нередко окрашивающих мочу в красно-коричневый цвет. Действующее вещество достигает очага возбудителя, не вредит палочке Додерлейна и неактивно по отношению к *Candida albicans*.

Одной из особенностей метронидазола является его способность вызывать сенсibilизацию к спиртам, что ранее иногда использовали в различных схемах лечения хронического алкоголизма. Употребление даже небольших доз алкоголя, содержащего этиловый спирт, на фоне приема некоторых производных НИДЗ вызывает накопление в крови ацетальдегида и, как следствие, – выраженную негативную реакцию у больного по типу «тетурамовой» или «антабус-алкогольной»: покраснение кожи, ощущение жара, затруднение дыхания, рвота, озноб, сердцебиение, чувство страха и т. д.

НИДЗ хорошо сочетаются с антибактериальными средствами других групп, значительно расширяя спектр их антимикробного действия. Наряду с современными данными о значительном снижении эффективности «старых» имидазолов (метронидазол) вследствие высокой резистентности к ним современной микрофлоры, некоторые авторы (В.П. Федотов и соавт., 2004) достаточно убедительно доказывают высокую результативность лечения метронидазолом.

Argumenta non numeranda, sed ponderanda sunt
(лат. «Доказательства определяются не количеством, а весомостью»)

НИДЗ несовместимы с антитромботическими средствами (антагонистами витамина К), препаратами лития, миорелаксантами с периферическим механизмом действия, циметидином: наблюдается взаимное усиление токсичности, фенитоином и фенобарбиталом – снижается действие за счет активации микросомальной системы печени и ускорения метаболизма и элиминации (Л.В. Деримедведь и др., 2002).

Выраженность диспептических явлений, которые отмечаются во время лечения производными НИДЗ, может быть значительно уменьшена при их приеме после еды, а также при одновременном назначении так называемых гепатопротекторов (карсил, ливолин-форте, глутаргин, хофитол, экстракт артишока и др.) и различных желчегонных средств (табл. 2).

Различные фармацевтические фирмы выпускают комбинированные препараты, содержащие в одной таблетке НИДЗ (тинидазол или орнидазол) и фторхинолон (норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, гатифлоксацин). Сочетанное применение этих синергидных средств значительно расширяет спектр антимикробной активности и способствует оптимальному лечебному комплайенсу.

Наряду с системным, препараты НИДЗ в виде суппозиторий, вагинальных таблеток и гелей оказывают выраженное местное антибактериальное действие, в связи с чем широко применяются в гинекологической практике, особенно для лечения урогенитального трихомониаза и бактериального вагиноза (табл. 3).

Generalia praecedunt, specialia sequuntur
(лат. «Общее предшествует, конкретное следует»)

Высокоактивные НИДЗ, успешно применяемые на протяжении многих лет, значительно расширяют возможности антибактериальной терапии при многочисленных инфекциях урогенитального тракта.

Acta probant se ipsa
(лат. «Дела говорят сами за себя»)

Литература

- Бабюк И.А., Савенко Ю.П., Федотов В.П., Айзятупов Р.Ф., Цветков Д.П. Лечение и профилактика трихомоноза. – Донецк, 2002.
- Бочкарев Е.Г., Сергеев Ю.В., Копылов В.М., Рюмин Д.В. Актуальные вопросы диагностики урогенитального трихомониаза // Вісник асоціації акушерів та гінекологів України. – 2003. – № 1 (21). – С. 14-23.
- Башмакова М.А., Савичева А.М. Лабораторная диагностика генитальных инфекций (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. – 2000. – Т. 6. – № 1. – С. 20-24.
- Бутов Ю.С., Горина Е.Ю. Эффективность секнидазола при лечении трихомониаза // ИППП. – 2001. – № 4. – С. 31-33.
- Дунаева Г.И. Лечение трихомониаза повышенными дозами трихопола // Журнал дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 78.
- Дюдон А.Д., Полион Н.Н., Бочурин В.И., Кобзев В.Ф., Довбыш М.А., Дюдон С.А. Эффективность лечения урогенитального трихомониаза мератином // Клиническая антибиотикотерапия. – 2003. – № 6. – С. 18-19.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Санкт-Петербург, 1995.
- Кисина В.И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения // ИППП. – 2001. – № 6. – С. 14-17.
- Кубанова А.А., Аковбян В.А. Эффективность секнидазола при лечении урогенитального трихомониаза // Акушерство и гинекология (г. Москва). – 2001. – № 5. – С. 47.
- Майоров М.В. Нитроимидазолы в акушерско-гинекологической практике // Провизор. – 2005. – № 15. – С. 27-30.
- Майоров М.В. Антибактериальная терапия при беременности и лактации // Провизор. – 2004. – № 1 (январь). – С. 16-18.
- Майоров М.В. Урогенитальный трихомониаз: новое и ...«хорошо не забытое старое» // Провизор. – 2003. – № 1 (январь). – С. 29-33.
- Майоров М.В. Бактериальный вагиноз: «что в имени тебе моем?» // Провизор. – 2002. – № 18. – С. 39-41.
- Самохин В.Л. Морфология *Trichomonas vaginalis* и современные противотрихомонадные средства // ИППП. – 2002. – № 5. – С. 15-18.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – Москва, 2000.
- Федотов В.П., Ющишин М.И., Захаров В.К., Горбунцов В.В., Мамон А.А. Досвід лікування трихополом хворих на трихомоніаз // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 1-2 (7). – С. 156-158.
- Fransis J. Bowden, Geoffrey P. Garnett. *Trichomonas vaginalis* epidemiology: parameterising and analyzing a model of treatment interventions // Sex. Transm. Infect., 2000; 76: 248-256.
- Bowden F.J., Garnett G.P. Why is *Trichomonas vaginalis* ignored? // Sex. Transm. Infect., 1999, 75: 372.
- Rabe L.K., Hiller S.L. Magee Womens Research Inst. and Univ. Pittsburgh, Pittsburgh, PH, USA. Int. J. STD & AIDS, 2001; 12 suppl. 2: 128.
- Richard L., Sweet M.D. Bacterial Vaginosis: Not a Non-Specific Disease 2001-2004, Baylor College of Medicine.

Препарат	Состав и формы выпуска	Схемы лечения	Побочные явления	Противопоказания
Метронидазол	Метронидазол, вагинальные суппозитории по 0,25-0,5 (250-500 мг)	По 1 свече во влагалище на ночь в течение 10 дней	Анорексия, сухость и неприятный привкус во рту, тошнота, рвота, диарея, кожный зуд, головная боль, крапивница	I и II триместр беременности, лактация, нарушения кроветворения, заболевания печени, органические заболевания ЦНС, эпилепсия, повышенная чувствительность к производным имидазола. Не совместим с алкоголем
Комбинированные препараты для местного применения	Комбинированные препараты в одной вагинальной таблетке (суппозитории) содержат следующие ингредиенты в различных сочетаниях и дозировках: 100-750 мг метронидазола, 200 мг тернидазола, 500 мг орнидазола, 100 мг хлорхинальдола, 100-200 мг миконазола нитрата, 80 мг клорамфеникола, 100 мг неомицина, 100 000 ЕД нистатина, 0,5 мг дексаметазона или 3 мг преднизолона	На ночь во влагалище по 1 вагинальной таблетке в течение 7-14 дней. После введения рекомендуется полежать 10-15 мин. Лечение не прерывают во время менструации. При необходимости повторяют курс. Некоторые препараты содержат в комплекте специальные аппликаторы для вагинального введения	Легкое жжение, зуд, раздражение слизистой оболочки, очень редко крапивница, тошнота, горечь во рту, понос, головная боль, головокружение	Индивидуальная непереносимость отдельных компонентов, беременность, лактация, тяжелые заболевания печени и ЦНС, эпилепсия, нарушения кроветворения. Следует избегать приема алкоголя. Некоторые фирмы-производители в связи с низкой абсорбцией и минимальной концентрацией применяемых препаратов в системном кровотоке разрешают использование их при беременности и лактации
Метронидазол вагинальный гель 1%	Вагинальный гель в тубах по 30 мл, содержащий 10 мг метронидазола в 1 мл, со специальным аппликатором	По 1 полному аппликатору (5 мл) 2 р/сут (утром и вечером). Курс лечения – 5 дней. Избегать половых контактов!	Легкое жжение, зуд, раздражение, кожные высыпания, учащение мочеиспускания, металлический привкус во рту, тошнота, снижение аппетита, запоры или поносы, головокружение, головная боль, лейкопения или лейкоцитоз	Следует избегать приема алкоголя



ДИФЛЮКАН®
оригінальний флуконазол



- Дифлюкан® - клінічно і мікологічно доведений ефект як в короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі¹
- Дифлюкан® 150 призначається одноразово для лікування гострого вагінального кандидозу*
- Відсутність взаємодії з компонентами оральних контрацептивів. Годувати груддю можна продовжувати після разового застосування Дифлюкана® 150
- В даний час Дифлюкан® 150 єдиний рекомендований ВОЗ пероральний препарат для лікування вагінального кандидозу²



stop-molochnitsa.com.ua

* - коли місцева терапія не є доречною

Дифлюкан® (флуконазол), капсули 150 мг; 1 капсула в упаковці. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання: Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доречною, кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною. Протипоказання: Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище, одночасне застосування з препаратами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою CYP3A4. Спосіб застосування та дози: Капсули приймають перорально одноразово в дозі 150 мг, капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі. Досвід застосування флуконазолу новонародженим обмежується фармакокінетичними дослідженнями. 12 недоношених дітей із терміном гестації приблизно 28 тижнів. Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу у дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Побічні реакції: Найчастіше (>1/10) спостерігались головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення АЛТ, АСТ та лужної фосфатази крові, висипання. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Одночасне застосування флуконазолу з цизапридом, терфенадином, астемізолом, пімізидом, хінідином, еритроміцином протипоказане. Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу з галофантрином. Інформація щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами детально викладена в інструкції. Особливі застереження: Застосування препарату в період вагітності можливе лише у випадку, якщо користь від застосування перевищує можливий ризик. Годувати груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше. Досліджень впливу препарату Дифлюкан® на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Ефективність та безпеку застосування препарату для лікування генітального кандидозу у дітей не встановлено. Фармакологічні властивості: Флуконазол – потужний селективний інгібітор грибкових

ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Категорія відпуску: Без рецепта. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5970/02/03 от 25.01.2012. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 578 от 04.09.2015

Література:

1. C. De los Reyes, D. Edelman, M. De Bruin. Clinical experience with single-dose fluconazole in vaginal candidiasis. A review of the worldwide database. Int. J. Gynecol. Obstet. 1992. 37:9-15
2. Guidelines for the management of sexually transmitted infections WHO 2005: Management of STIs/RTIs, 103

За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпораційн" в Україні,
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizont Park»
Тел.: (044) 391-60-50

WUKDFL0216031



МАГНЕ-В₆[®]

Коли нам двом потрібен магній



Препарат МАГНЕ-В₆[®]
допомагає
нормалізувати
вміст магнію
в організмі¹

Спосіб застосування та дози¹.

Дорослі: 6–8 таблеток на добу за 2–3 прийоми під час їди.

Максимальна добова доза — 8 таблеток на добу.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В₆[®], таблетки, вкриті оболонкою.
Наказ МОЗ України № 787 від 28.07.2016. Р.П. UA/5476/02/01.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів,
а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua
SAUA.MGP.16.03.0151a

Mg

SANOFI 