

Дебати про фолати: погляд фармаколога та акушера-гінеколога

7-8 червня в Києві відбувся 3-й Національний конгрес із міжнародною участю під гаслом «Планування сім'ї – збереження репродуктивного здоров'я нації». Один із модулів заходу під назвою «Дебати про фолати» був присвячений висвітленню питання щодо ролі фолатів у репродуктивному здоров'ї жінки.



Першу доповідь циклу представила завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко.

Фолієва кислота (ФК) – це водорозчинний вітамін В₉, який необхідний для створення та нормального функціонування нових клітин та тих, що знаходяться у стані поділу. Тому її надходження особливо

важливе у періоди швидкого розвитку організму – на стадії раннього внутрішньоутробного періоду і в ранньому дитинстві. Більшість фолатних рецепторів знаходяться в плаценті та в організмі плода, що свідчить про роль ФК у процесах клітинної проліферації та росту.

Фізіологічна роль фолатів в організмі полягає у синтезі нуклеїнових кислот для ДНК і РНК, у стимуляції гемопоєзу та синтезу метіоніну з гомоцистеїну. Дефіцит надходження й порушення метаболізму фолатів – це високі репродуктивні ризики, що можуть спричинитися до таких наслідків:

- безпліддя у результаті дефекту імплантації плідного яйця;
- невиношування вагітності;
- фетоплацентарна дисфункція;
- розвиток гестозу;
- розвиток антифосфоліпідного синдрому (АФС);
- затримка внутрішньоутробного розвитку, вади розвитку плода;
- аутизм, підвищений ризик онкопатології у дитини в майбутньому.

Доповідач наголосила, що значно зменшити ризик виникнення таких станів допомагає прекоцепційне і гестаційне застосування фолатів. Оскільки останні в організмі синтезуються в мізерній кількості, надходження їх можливе лише ззовні. Так, природними джерелами фолатів є шпинат, брокколі, спаржа, бобові, томати, горіхи, м'ясо, нирки тощо. Проте сучасні агротехнології призводять до різкого зниження вмісту фолатів у рослинних продуктах, а при їх тепловій обробці втрачається 35-90% ФК. Натомість фортифікація (збагачення продуктів харчування ФК) не є безпечним методом усунення дефіциту фолатів через підвищений ризик їх передозування.

Ще однією вагомою причиною, яка може призвести до недостатнього надходження ФК в організм, є тривалий прийом лікарських засобів, таких як:

- метотрексат;
- комбіновані оральні контрацептиви (КОК);
- сульфаніламід;
- метформін;
- глюкокортикостероїди;
- антациди (алюмінійвмісні).

Використовуючи препарати ФК для усунення проблем її дефіциту, потрібно пам'ятати, що остання відноситься до проліків, засвоєння яких можливе лише після ферментативного перетворення з утворенням активного метаболіту, у даному випадку – 5-метилтетрагідрофолату (5-МТГФ). Сучасна медицина виявила той факт, що у більш ніж 50% популяції присутні генні поліморфізми, внаслідок яких проявляється дефіцит ферментів фолатного циклу, і синтетична фолієва кислота не може засвоїтися повністю.

Доповідач зазначила, що на сьогодні відомий інноваційний фолатний комплекс для вагітних Фемібіон, який містить метафолін (L-метилфолат кальцію або левомефолат кальцію) і має здатність одразу засвоюватися в організмі, без участі ферментної системи. Метафолін (виробництва компанії «Мерк», Німеччина) має високу спорідненість із фолатними рецепторами за рахунок наявності лівообертального ізомера та є більш активним порівняно з ФК. Ця речовина в організмі розщеплюється на активний метаболіт ФК – L-5-МТГФ і кальцій. Він забезпечує оптимальне насичення організму жінки фолатами не лише у період вагітності, а й під час лактації.

Фемібіон включає в себе 400 мкг фолатів (200 мкг ФК та 200 мкг метафоліну), що є ідеальним балансом між покриттям їх дефіциту та уникненням передозування. Крім того, препарат містить 9 життєво важливих вітамінів – активаторів фолатного циклу (вітамін С, нікотинамід, пантотенова кислота, вітаміни Е, В₁, В₂, В₆, В₁₂ та біотин) та 150 мкг йоду. Фемібіон І слід приймати по 1 таблетці на добу жінкам, які планують вагітність, і вагітним до кінця 12-го тижня гестації, Фемібіон ІІ – з 13-го тижня вагітності й до кінця періоду лактації.



Продовжуючи тему фолатів, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Наталя Юрївна Педаченко розглянула у своїй доповіді значення ФК та її активних метаболітів для різних сфер здоров'я людини. Адже доведено, що фолати:

- беруть участь у синтезі ДНК, серотоніну та гліцину;
- відповідають за поділ клітин;

- входять до складу А-кератину;
- сприяють еритропоєзу;
- запобігають жировій інфільтрації печінки;
- покращують еластичність шкіри;
- підтримують нормальний стан імунної системи

Однією з найважливіших фолатозалежних реакцій є перетворення гомоцистеїну на метіонін. Останній є донором металевих груп, і без його участі біосинтез білка унеможливується. Дефіцит фолатів веде до накопичення гомоцистеїну в клітинах і до збільшення його рівня у плазмі крові, а це призводить до реалізації токсичної, атерогенної та тромбофілітичної дії останнього. Усе це може спричинити виникнення ускладнень під час вагітності й до того ж є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (Molecular Diversity Preservation International, Feb.17, 2019).

Відповідно до даних, отриманих у ході Фремінгемського дослідження, підвищений рівень гомоцистеїну >14 ммоль/л підвищує ризик виникнення хвороби Альцгеймера у 2 рази (Longstreth, Katz R. et al., 2004). Пороговим значенням для оцінки підвищеного рівня гомоцистеїну прийнято вважати 16 ммоль/л.

Недостатність фолатів може призвести до розвитку мегалобластної анемії. Даний стан зустрічається у 5,5% людей з популяції й викликає порушення реакції утворення тимидилового нуклеотиду з 5-МТГФ, що є необхідним для нормального процесу репарації та реплікації ДНК.

Важливою також є роль фолатів у процесі підтримання здоров'я шкіри. Клінічні й лабораторні дослідження показали, що фолат впливає на ріст та поділ фібробластів, сприяє формуванню колагену й покращує еластичність шкіри. ФК має репаративні властивості та відновлює кератиноцити після УФ-опромінення.

Фолат обов'язково має бути призначений жінкам, які готуються до зачаття, курсом не менше 3 міс до прекоцептивного періоду і, як мінімум, протягом I-го триместру гестації в дозі 400-800 мкг/добу (рівень доказовості А).

При підготовці до вагітності адекватним рішенням є застосування КОК із вмістом левомефолату кальцію. Ця речовина має унікальну здатність розщеплюватися на активний метаболіт ФК – L-5-МТГФ і кальцій. Саме 5-МТГФ є основною формою фолату у плазмі крові, що легко засвоюється й забезпечує нормальний рівень фолатного статусу в жінок репродуктивного віку.

Джаз Плюс – комбінований оральний контрацептив, що містить етинілестрадіол, дроспіренон та левомефолат кальцію. До переваг препарату відносяться:

- надійна контрацепція;
- лікування акне;
- пригнічення надлишку андрогенів;
- зменшення об'єму менструальних кровотеч;
- підготовка до вагітності;
- зниження затримки рідини в організмі;
- підвищення вірогідності завагітніти після відміни препарату.

Левомефолат кальцію, що входить до складу препарату Джаз Плюс у дозі 451 мкг, забезпечує підготовку до вагітності за рахунок поповнення запасів фолату в організмі жінки. Дроспіренон, аналог спіронолактону, чинить антимінералокортикоїдний та антиандрогенний ефекти й зменшує затримку рідини в організмі, а відтак – набряки й пастозність. Етинілестрадіол у дозі 0,02 мг відповідає за естрогенний компонент препарату. Після відміни Джаз Плюс доцільно призначити метилфолат кальцію у дозі 400 мкг на добу.

Завершуючи «Дебати про фолати», завідувач відділення патології вагітності та пологів Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України, доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Жабченко у своїй доповіді підкреслила важливі моменти, що стосуються ролі фолатів в організмі людини та розповіла про правильний вибір доз останніх.

Згідно із сучасними рекомендаціями ВООЗ, прийом жінками заліза та ФК, починаючи з етапу планування вагітності й упродовж усього її перебігу, є обов'язковим. Застосування



інших мікроелементів та вітамінів під час вагітності має бути обгрунтовано доказами їх дефіциту. Фолати є необхідним компонентом для нормального процесу овуляції. Нестача ФК пов'язана з низьким рівнем естрадіолу впродовж усього менструального циклу, підвищенням концентрації фолікуло-стимулюючого гормону в період очікуваної овуляції, а в лютеїновій фазі – зі зменшеною кількістю прогестерону в крові. Важливим фактом є те, що у жінок із дефіцитом фолатів на 33% підвищена вірогідність спорадичної ановуляції, а це ще раз підтверджує зв'язок ФК із репродуктивними можливостями жінки.

Виникнення гіпергомодистемії внаслідок дефіциту фолатів викликає оксидативний стрес у тканинах матково-плацентарного комплексу. Це призводить до дефектів в імплантації зародка, а в майбутньому – до безпліддя, спорадичного викидня або звичайного невиношування.

Доповідач зауважила, що оскільки фолати є репарантами ДНК і профілактують вроджені вади розвитку у плода, а також гестаційні ускладнення, то застосовувати їх слід не лише до зачаття й у першому триместрі, а й упродовж усього періоду вагітності.

Чому прийом ФК такий важливий під час вагітності?

• Фолати відіграють суттєву роль у процесі нормального росту, розвитку й проліферації тканин, у процесі кривотворення та ембріогенезу.

• Вони забезпечують зростання матки та плаценти.

• ФК впливає на стан ендотелію судин (у тому числі матки й плаценти), а при її дефіциті розвивається плацентарна дисфункція, прееклампсія, інфаркти плаценти та підвищується ризик антенатальної загибелі плода.

Однак, зауважила професор І.А. Жабченко, слід пам'ятати, що надлишок фолатів може бути так само шкідливий, як і їх нестача. Призначення ФК у дозі понад 1000 мкг/добу може призводити до накопичення біологічно неактивної форми ФК у крові, що, у свою чергу, викликає блокаду рецепторів до активних фолатів і призводить до ще більшого фолатного дефіциту. Нестача ФК підвищує ризик виникнення ожиріння, алергії та бронхіальної астми у дітей, а також тягне за собою негативний вплив на психомоторний розвиток.

Згідно з наказом МОЗ України № 417, рекомендовані дози ФК для вагітних складають 400 мкг/добу, а за наявності репродуктивних втрат – 800 мкг/добу. Як альтернативу можна розглядати прийом 2800 мкг ФК на тиждень (ВООЗ, 2017). Додатково мають бути призначені препарати заліза – 30-60 мг на добу або ж 120 мг на тиждень.

Оскільки синтетична ФК є неактивною сполукою, для її активації потрібен фермент МТГФ-редуктаза, що має здатність утворювати з ФК активний метаболіт 5-МТГФ. Однак проблемою XXI століття є те, що у понад 50% жінок наявний поліморфізм генів ферментів фолатного циклу, і, як наслідок, синтетична ФК не може засвоїтися в організмі. Причому збільшення дози препаратів ФК не вирішує проблему. Тобто у кожній другій жінки фолієва кислота не засвоюється повністю, а лише в тому чи іншому ступені.

Метафолін – молекула ФК нового покоління, що складається з одразу активного метаболіту (5-МТГФ) та кальцію. Речовина входить до складу Фемібіону, що являє собою оригінальний фолатний комплекс для жінок, які планують вагітність, для вагітних та тих, які годують грудьми. Слід застосовувати Фемібіон Наталкер І до 12-го тижня гестації та Фемібіон Наталкер ІІ – з 13-го тижня вагітності й до закінчення періоду лактації.

Завдяки вмісту активного фолату Фемібіон забезпечує достатній рівень фолатів навіть у тих вагітних, у яких ФК не засвоюється. Фемібіон ІІ містить також омега-3-поліненасичені жирні кислоти (докозагексаєнова кислота), що вкрай необхідно для розвитку мозку та зору дитини.

Висновки

• Прийом ФК є особливо важливим починаючи з моменту планування вагітності й до завершення лактації, адже дефіцит надходження та порушення метаболізму фолатів – це високі репродуктивні ризики.

• Рекомендовані дози ФК для вагітних складають 400 мкг/добу, а за наявності репродуктивних втрат – 800 мкг/добу. Починати прийом слід за 3 міс до запланованої вагітності й щонайменше протягом I-го триместру гестації.

• Застосовуючи препарати ФК, слід віддавати перевагу активним метаболітам фолатів, а саме 5-метилтетрагідрофолату. Фемібіон – препарат, що забезпечує достатнє надходження фолатів навіть у тих вагітних, у яких ФК не засвоюється, адже у своєму складі містить вже активний метаболіт ФК (5-МТГФ), який не потребує ферментативного перетворення.

• Фемібіон включає в себе 400 мкг фолатів (200 мкг ФК та 200 мкг метафоліну), що є ідеальним балансом між покриттям їх дефіциту та уникненням передозування. Крім того, препарат містить 9 життєво важливих вітамінів та 150 мкг йоду.

Підготувала Іванна Садівська

Подаруйте дитині більше,
ніж просто красиві очі.

Ви можете вплинути на це набагато більше, ніж думаєте!³



femibion®
Наталкер I та II



Оригінальний фолатний комплекс з Німеччини для тих,
хто планує вагітність, вагітних та годуючих жінок²

1. IMS Health дані баз OTCIMS і MIDAS в категорії пренатальних вітамінів у 20-ти європейських країнах за період MAT 12/2015.

2. Інструкція для застосування Фемібіон® Наталкер I та II 3. ДГК – докозагексаєнова кислота, 200 мг входить до складу виключно Фемібіон® Наталкер II (дивіться інструкцію для застосування). Koletzko B et al. Consensus Statement Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. British Journal of Nutrition (2007, р.1-5).

Виробник: Мерк КГаА & Со. Верк Шпیتال, Австрія / Merck KGaA & Co. Werk Spittal, Austria для компанії Мерк Зельбстмедикаціон ГмбХ, Німеччина / Merck Selbstmedikation GmbH, Germany

Не є лікарським засобом. Інформація про дієтичну добавку для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням будь ласка ознайомтесь з висновком державної санітарно-епідеміологічної експертизи.

Фемібіон Наталкер I. 30 таблеток вкритих оболонкою, 1 блистер у картонній упаковці. Фемібіон Наталкер II. По 6 таблеток вкритих оболонкою і по 6 капсул у блистер; по 5 блистерів у картонній упаковці. Висновки державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 3/8-A-1197-62126Е від 05.04.2016. № 3/8-A-1197-62127Е від 05.04.2016. Не є лікарським засобом. Інгредиенты таблеток: Наповнювач: Мікрокристалічна целюлоза; Кальцій L-аскорбінова кислота (Вітамін С); D, L-альфа-токоферолу ацетат (Вітамін Е) (Мальтодекстрин, Модифікований крохмаль); Наповнювач: Гідроксипропілцелюлоза; Нікотинамід; Глазурувачі: Гідроксипропілцелюлоза, Гідроксипропілметилцелюлоза; Кальцій- D-пантотенат; D-Біотин (Мальтодекстрин); Барвник: Титану діоксид; Ціанокобаламін (Вітамін В12) (Мальтодекстрин); Агент, що протидіє злипання: Магнієві солі жирних кислот; Природоксин гідрохлорид (Вітамін В6); Рибофлавін (Вітамін В2); Тіаміну мононотрат (Вітамін В1); Зв'язувач: Пліцерин; Кальцій-L-Метилфолат МЕТАФОЛІН®/ Metafolin®); Фолієва кислота; Калій йодид; Барвник: Заліза оксид. Склад капсули: ДГК (докозагексаєнова к-та) Вітамін Е (α-ТЕ).