

Клинико-экономическое обоснование применения витаминно-минеральных препаратов при невынашивании беременности

Н.А.Курмачева^{✉1}, Е.В.Верижникова², Г.Ю.Чернышова³, Ю.В.Черненко⁴, О.М.Харитонов¹

¹ГУЗ «Саратовский областной центр охраны здоровья семьи и репродукции». 410056, Россия, Саратов, ул. Вавилова, д. 13;

²Саратовский медицинский университет «Реавиз», филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз». 410004, Россия, Саратов, ул. Верхний Рынок, к. 10;

³Саратовский социально-экономический институт (филиал) ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В.Плеханова». 410003, Россия, Саратов, ул. Радищева, д. 89;

⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Цель: провести фармакоэкономический анализ двух схем применения витаминно-минеральных препаратов (ВМП) в перигестационном периоде у женщин с привычным невынашиванием беременности и полиморфизмами генов фолатного цикла, родивших доношенных детей.

Материалы и методы. Проведен расчет показателя эффективности затрат применения ВМП в 2 группах женщин. Пациентки 1-й группы (n=60) получали прегравидарно и во время беременности витаминно-минеральный комплекс, содержащий в 1 таблетке метафолин, другие витамины группы В, витамины С, Е, РР и йод (150 мкг) в физиологических дозировках, а также 200 мг докозагексаеновой кислоты в капсуле, предназначенной для приема с 13-й недели и до окончания беременности. Женщины 2-й группы (n=54) принимали в течение прегравидарной подготовки и гестационного периода высокие дозы синтетической фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ в составе 2 ВМП. Во время беременности пациентки обеих групп дополнительно ежедневно принимали 100 мкг калия йодида.

Результаты. У пациенток 1-й группы показатель эффективности затрат был в 1,6 раза ниже, а клиническая эффективность – достоверно выше по сравнению с женщинами 2-й группы и заключалась в достоверном снижении частоты преэклампсии, плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии плода, осложнений во время родов, а также заболеваний у их детей в раннем неонатальном периоде (в 1,5–3,9 раза; $p<0,05$).

Заключение. Применение витаминно-минерального комплекса, содержащего физиологические дозировки витаминов, в том числе метафоллина, а также докозагексаеновой кислоты в перигестационном периоде у женщин с привычным невынашиванием беременности имеет ощутимые клинико-экономические преимущества по сравнению с назначением высоких доз фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ без учета персонализированных показаний.

Ключевые слова: невынашивание беременности, полиморфизмы генов фолатного цикла, метафолин, фолиевая кислота, докозагексаеновая кислота, фармакоэкономическая эффективность.

✉ kurmna@mail.ru

Для цитирования: Курмачева Н.А., Вержникова Е.В., Чернышова Г.Ю. и др. Клинико-экономическое обоснование применения витаминно-минеральных препаратов при невынашивании беременности. Гинекология. 2017; 19 (6): 4–10. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.4-10

Clinical and economic feasibility study of the use of vitamin and mineral complexes in case of miscarriage

N.A.Kurmacheva^{✉1}, E.V.Verizhnikova², G.Yu.Chernyshova³, Yu.V.Chernenkov⁴, O.M.Kharitonova¹

¹Saratov Regional Center for Family Health and Reproduction. 410056, Russian Federation, Saratov, ul. Vavilova, d. 13;

²Saratov Medical University "Reaviz", branch of the Medical University "Reaviz". 410004, Russian Federation, Saratov, ul. Verkhniy Rynok, k. 10;

³Saratov Social and Economic Institute, branch of G.V.Plekhanov Russian Economic University. 410003, Russian Federation, Saratov, ul. Radishcheva, d. 89;

⁴V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

The purpose: to conduct a pharmacoeconomic analysis of two schemes of vitamin-mineral drugs in the peri-gestation period in women with habitual miscarriage and polymorphisms of folate cycle genes, giving birth to full-term children.

Materials and methods: the cost-effectiveness of vitamin-mineral preparations in two groups of women was calculated. Patients of the 1st group (n=60) received pregravid and during pregnancy a vitamin-mineral complex containing in one tablet metafolin, other vitamins of group B, vitamins C, E, PP and iodine (150 mcg) in physiological dosages, and also 200 mg of docosahexaenoic acid in a capsule intended for use from the 13th week until the end of pregnancy. Women of the 2nd group (n=54) took high doses of synthetic folic acid, vitamins В₆ and В₁₂ as part of two vitamin and mineral preparations during the pregravid preparation and gestational period. During pregnancy, the patients of both groups received an additional 100 mcg of potassium iodide daily.

Results: in the 1st group, the cost-effectiveness ratio was 1.6 times lower and the clinical efficacy was significantly higher than in the 2nd group and consisted in a significant decrease in the incidence of preeclampsia, placental insufficiency, intrauterine fetal hypoxia, complications in the time of delivery, as well as the diseases in their children in the early neonatal period (1.5–3.9 times, $p<0.05$).

Conclusion: the use of a vitamin-mineral complex containing physiological dosages of vitamins, including metafolin, as well as docosahexaenoic acid in the peri-gestation period in women with habitual miscarriages, has tangible clinical and economic advantages in comparison with the administration of high doses of folic acid, В₆ and В₁₂ vitamins, readings.

Key words: miscarriage, polymorphisms of folate cycle genes, metafolin, folic acid, docosahexaenoic acid, pharmacoeconomic efficiency.

✉ kurmna@mail.ru

For citation: Kurmacheva N.A., Verizhnikova E.V., Chernyshova G.Yu. et al. Clinical and economic feasibility study of the use of vitamin and mineral complexes in case of miscarriage. Gynecology. 2017; 19 (6): 4–10. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.4-10

Предметом жарких дискуссий среди специалистов в области репродуктивной медицины в течение последних лет являются рациональная прегравидар-

ная подготовка и бережное наблюдение беременных женщин с минимизацией назначения лекарственных препаратов [1].

Дотация витаминов и микроэлементов является одним из обязательных компонентов прегравидарной подготовки и ведения беременных женщин [2, 3]. Не вызывает сомнения тот факт, что с профилактической целью при планировании беременности и во время нее следует использовать препараты, эффективность которых в предотвращении гестационных осложнений обоснована с позиций доказательной медицины. Наиболее солидную доказательную базу в профилактике ряда значимых акушерских и перинатальных осложнений, безусловно, имеет применение препаратов фолиевой кислоты (ФК) и йода, которые положено принимать всем беременным женщинам (приказ Минздрава России №572н от 01.11.2012).

Дополнительный прием йодосодержащих препаратов в перигестационном периоде снижает риски неонатальной и младенческой смертности, улучшает когнитивное и психомоторное развитие детей [4, 5]. Нормы суточного потребления йода для женщин во время прегравидарной подготовки – 150–200 мкг, во время беременности – 250 мкг [4, 6].

Препараты ФК необходимы для профилактики дефектов нервной трубки (ДНТ) и других фолатзависимых пороков развития плода [7, 8]. Дефицит фолатов повышает риск гиперомоцистеинемии и ассоциированных с ней невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии, преждевременных родов, задержки роста плода [9–12]. Физиологическая потребность в фолатах для взрослых, в том числе для женщин репродуктивного возраста, согласно нормам Российской Федерации, составляет 400 мкг/сут, во второй половине беременности увеличивается до 600 мкг/сут, верхний допустимый уровень потребления – 1000 мкг/сут [13]. При планировании беременности женщинам с низким риском ДНТ рекомендован прием ФК в дозе 400 мкг/сут как минимум на протяжении 30 дней до зачатия и в течение всего I триместра [14]. Сочетание ФК с другими витаминами группы В (особенно В₆ и В₁₂) позволяет снизить риск ДНТ на 92%, а назначение монопрепаратов ФК – на 70%, поэтому целесообразно использование фолатов в составе мультивитаминного комплекса [2, 8, 15]. Оптимальным режимом приема фолатов в настоящее время признано их назначение по крайней мере за 2–3 мес до зачатия, в течение всей беременности и 4–6 нед после родов или до окончания кормления грудью. Максимальная суточная доза фолатов в группах умеренного риска ДНТ не должна превышать 1000 мкг. Женщинам с высоким риском ДНТ плода (у которых один или более плодов уже имели ДНТ) рекомендовано принимать 4,0 мг ФК за 3 мес до зачатия и до 12 нед гестации. С 12 нед и до конца беременности, а также в период кормления грудью женщинам с умеренным и высоким риском ДНТ рекомендован прием поливитаминов, содержащих 0,4–1,0 мг ФК [8].

Длительный прием высоких доз фолатов (более 1000 мкг/сут) женщинами с низким риском ДНТ приводит к формированию избытка синтетической ФК в организме, что связано с повышением риска у будущего ребенка онкологической патологии, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и когнитивных нарушений [2].

Мутации гена 5-метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) увеличивают риск снижения уровня фолатов в эритроцитах матери и возникновения ДНТ у плода. В России каждая вторая женщина является носителем мутаций генов фолатного цикла, что затрудняет образование активного фолата – метафолина или [6S]-5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) [16]. У таких пациенток нарушаются метилирование ДНК, синтез нуклеотидов, повышен риск гиперомоцистеинемии и прерывания беременности [17]. По данным одного из российских исследований последних лет, у 762 пациенток с невынашиванием беременности было выявлено увеличение частоты полиморфизмов гена MTHFR-677C>T до 49,6% и MTHFR-1298A>C до 54,8%, что превышает популяционные частоты. Средний уровень гомоцистеина в крови у пациенток с полиморфизмами гена MTHFR (7,51 мкмоль/л) по сравнению с женщинами, не имевшими мутаций генов фолатного цикла (5,96 мкмоль/л), был на 25% выше, а частота постановки диагноза «привычное невынашивание беременности» оказа-

лась на 76% выше. На основании полученных данных всем пациенткам с невынашиванием беременности авторы рекомендовали профилактику нарушений фолатного обмена путем замены синтетической ФК на метафолин для компенсации ферментопатии MTHFR и замещения недостатка эндогенных фолатов [18]. Действительно, метафолин, являясь биологически активной формой фолатов, легко усваивается организмом, обеспечивая их достаточную концентрацию в тканях независимо от активности ферментных систем [19, 20]. Поэтому пациенткам с полиморфизмами генов фолатного цикла для эффективной профилактики врожденных пороков развития плода предпочтителен прием метафолина [21–23].

В последние годы активно обсуждается высокая эффективность дополнительного приема омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК), в частности докозагексаеновой кислоты (ДГК) для профилактики привычного невынашивания беременности и преждевременных родов. Назначение ДГК в дозировке 200–300 мг/сут в прегравидарном и гестационном периодах позволяет снизить риски осложненного течения беременности и положительно влияет на формирование головного мозга, иммунной системы и органа зрения плода. Между омега-3 ПНЖК, активными фолатами и витаминами группы В существует фармакодинамический синергизм, поэтому их совместное применение способствует снижению уровня гомоцистеина, восстановлению метилирования ДНК, положительно влияет на процессы роста и дифференцировки клеток плаценты и плода [22, 24].

Таким образом, только количество профилактических препаратов, которые желательно назначить с целью прегравидарной подготовки практически всем или большинству женщин, составляет не менее трех, а в гестационном периоде зачастую достигает 5–6 и более наименований. У пациенток с невынашиванием беременности список необходимых для прегравидарного этапа препаратов расширяется, как минимум, за счет рутинного применения прогестерона [25]. Поэтому профилактическое назначение витаминно-минеральных препаратов (ВМП) в схемах прегравидарной подготовки и ведения беременных женщин требует соблюдения принципа «оптимального минимума» лекарственной нагрузки.

Рациональным вариантом сочетания трех основных профилактических веществ (фолатов, йода и ДГК) в одном препарате является витаминно-минеральный комплекс (ВМК) Фемибийон® Наталкер. В 1 таблетке (суточной дозе) Фемибийон® Наталкер I содержится две формы фолатов: 200 мкг ФК и 208 мкг метафолина (суммарная доза фолатов эквивалентна физиологической потребности для большинства беременных женщин, равной 400 мкг). Кроме того, Фемибийон® I включает другие витамины группы В, а также витамины С, Е, РР и йод (150 мкг) в физиологических дозировках и, согласно инструкции, рекомендован для прегравидарной подготовки и в первые 12 нед беременности. Фемибийон® II дополнительно содержит рекомендуемое беременным количество ДГК (200 мг) и предназначен для приема с 13-й недели до окончания беременности, а также на период грудного вскармливания.

Для объективизации клинико-экономической обоснованности правильности выбора метода терапии или профилактики целесообразно проводить фармакоэкономические расчеты. Клинико-экономический анализ – методология сравнительной оценки качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение для определения экономической целесообразности их использования. Анализ «затраты – эффективность» применяют для сравнительной оценки результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах, например, число предотвращенных осложнений [26, 27].

Целью исследования был фармакоэкономический анализ двух схем применения ВМП в перигестационном периоде у женщин с привычным невынашиванием беремен-

Таблица 1. Режим дозирования и длительность приема базовых профилактических препаратов у пациенток 1-й группы							
Препарат	Суточная доза	Длительность приема препарата, недель/дней					Количество таблеток/капсул на курс
		прегравидарно	I триместр	II триместр	III триместр	всего	
Фемибион® I	1 таблетка	12/84	12/84	–	–	24/168	168
Фемибион® II	1 таблетка + 1 капсула	–	1/7	14/98	12/84	27/189	189
Йодомарин® 100	1 таблетка	–	9/63	14/98	12/84	35/245	245

Таблица 2. Режим дозирования и длительность приема базовых профилактических препаратов у пациенток 2-й группы							
Препарат	Суточная доза	Длительность приема препарата, недель/дней					Количество таблеток/капсул на курс
		прегравидарно	I триместр	II триместр	III триместр	всего	
Ангиовит®	1 таблетка	12/84	13/91	14/98	–	39/273	273
Витрум® Пренатал Форте	1 таблетка	12/84	13/91	14/98	12/84	51/357	357
Йодомарин® 100	1 таблетка	–	9/63	14/98	12/84	35/245	245

Таблица 3. Частота осложнений беременности, родов и заболеваний новорожденных у женщин сравниваемых групп, %				
Показатели	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=54)	p	
Презеклампсия	11,7	29,6	0,0187	
Фетоплацентарная недостаточность	10,0	38,9	0,0003	
Хроническая гипоксия плода	25,0	66,7	0,00001	
Аномалии родовой деятельности	48,3	72,2	0,0107	
Заболевания у детей в раннем неонатальном периоде	18,3	38,9	0,0163	

ности и полиморфизмами генов фолатного цикла, родивших доношенных детей.

Материалы и методы

Объектом исследования были 114 пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и полиморфизмами генов фолатного цикла, родившие в 2013–2014 гг. доношенных детей.

Диагностика генетических полиморфизмов фолатного цикла всем женщинам была проведена в клинико-диагностической лаборатории ГУЗ «Саратовский областной центр охраны здоровья семьи и репродукции» методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови (амплификатор «ДТ prime 5» и комплект реагентов «Генетика метаболизма фолатов» производства ООО «НПО ДНК-Технология», РФ). У большинства пациенток имелся полиморфизм гена MTHFR-677C>T (гомозиготная форма у 23,7%, гетерозиготная – у 57,9%), у остальных 18,4% были выявлены иные полиморфизмы генов фолатного цикла. Критериями исключения пациенток из исследования было наличие других генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбозов, а также ожирения, сахарного диабета, эпилепсии и прочих хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Все пациентки до зачатия прошли обследование, регламентированное при привычном невынашивании беременности приказом Минздрава России №572-н от 01.11.2012, а также получили необходимое лечение в зависимости от выявленной патологии.

Пациентки были разделены на две группы, сформированные в зависимости от видов профилактических препаратов и дозировок ФК, которые они получали до и во время беременности. Группы пациенток были стратифицированы таким образом, чтобы они не отличались по средним показателям возраста, индекса массы тела в прегестационном периоде, числа предшествовавших невыношенных беременностей, срокам родов и частоте хронических заболеваний.

Женщины 1-й группы (60 пациенток), наблюдавшиеся в ГУЗ СОЦОЗСиР, не менее 3 мес прегравидарной подготовки и в течение первых 12 нед беременности получали ВМК Фемибион® Наталкер I по 1 таблетке в день. С 13-й недели и до конца беременности женщины 1-й группы со-

гласно официальной инструкции принимали Фемибион® Наталкер II.

Во 2-ю группу были включены 54 пациентки, которым врачи женских консультаций с прегравидарного этапа и до 28 нед беременности рутинно назначали поливитаминный препарат Ангиовит®, содержащий мега-дозу ФК (5 мг), витамины В₆ (4 мг) и В₁₂ (6 мкг), а также ВМК Витрум® Пренатал Форте с продолжением приема препарата до конца беременности.

С момента констатации и до окончания беременности (медиана начала приема препарата – 4 нед гестации) пациентки обеих групп дополнительно ежедневно принимали 100 мкг калия йодида (1 таблетку Йодомарина 100) с учетом повышения потребности в йоде в гестационном периоде до 250 мкг/сут [6].

Женщины обеих групп с прегравидарного этапа и в первой половине беременности (в основном до 20-й недели гестации) получали препараты прогестерона (дидрогестерон перорально или микронизированный прогестерон вагинально) в стандартных дозировках.

В качестве основных биохимических показателей эффективности использовавшихся препаратов и суточных доз ФК были выбраны уровни гомоцистеина и фибриногена в плазме крови, поскольку они неоднократно исследовались у всех пациенток до планирования очередной беременности и в гестационном периоде. Уровень гомоцистеина определяли на приборе IMMULITE-1000 (США) с использованием реактивов компании Siemens (США). Концентрацию фибриногена определяли на аппарате ACL-200 (IL, США) с использованием реактивов компании Helena Biosciences Europe.

С целью количественной оценки эффективности анализируемых схем применения профилактических препаратов сравнивали долю женщин в обеих группах, у которых не наблюдалось ассоциированных с дефицитом микронутриентов осложнений беременности и родов, нарушений состояния плода и здоровья новорожденных.

Фармакоэкономический анализ проведен из расчета минимального срока (12 нед) прегравидарной подготовки, а также средних величин длительности беременности (медиана – 39 нед у женщин обеих групп). Поскольку длительность приема препаратов была различной, учитывали только курсовую стоимость профилактического вмешательства. Показатель «затраты–эффективность» (cost-effec-

Таблица 5. Расчет затрат на курс приема базовой профилактической схемы препаратов у пациенток 2-й группы						
Препарат	Форма выпуска	Суточная доза препарата	Стоимость упаковки, руб.*	Длительность курса приема препарата, дней	Количество таблеток/капсул на курс	Стоимость курса приема препарата, руб.
Ангиовит®	таблетки №60	1 таблетка	234	273	273	1064,7
Витрум® Пренатал Форте	таблетки №30	1 таблетка	630	357	357	7497
Йодомарин® 100	таблетки №100	1 таблетка	140	245	245	343
Общие затраты на курс						8904,7
*По данным Саратовского медико-фармацевтического вестника, на 1.06. 2017, сайт apteka.ru, Саратов						

Таблица 6. Результаты анализа эффективности затрат применения ВМП у женщин сравниваемых групп		
Показатели	1-я группа	2-я группа
Суммарные затраты, руб.	8457,4	8904,7
Эффективность достижения клинических результатов (Е), %	77,33	50,74
CER, руб.	109,4	175,5

Таблица 4. Расчет затрат на курс приема базовой профилактической схемы препаратов у пациенток 1-й группы						
Препарат	Форма выпуска	Суточная доза препарата	Стоимость упаковки, руб.*	Длительность курса приема препарата, дней	Количество таблеток/капсул на курс	Стоимость курса приема препарата, руб.
Фембион® I	таблетки №30	1 таблетка	423	168	168	2368,8
Фембион® II	таблетки №30 + капсулы №30	1 таблетка + 1 капсула	912	189	189	5745,6
Йодомарин® 100	таблетки №100	1 таблетка	140	245	245	343
Общие затраты на курс						8457,4
*По данным Саратовского медико-фармацевтического вестника, на 1.06. 2017, сайт apteka.ru, Саратов						

tiveness ratio, CER) вычисляли согласно стандартной формуле [26]: $CER = C / Ef$, где C – затраты на ведение одного пациента, Ef – эффективность, выраженная в достижении клинических результатов.

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.0. С учетом ограниченной выборки пациенток использовали методы непараметрической статистики. Для непрерывных независимых данных был использован U-критерий Манна–Уитни. Для дихотомических независимых показателей применен критерий χ^2 с поправкой Йетса. Данные в тексте и таблицах для признаков, принимающих непрерывные значения, представлены в виде Me [25; 75], где Me – медиана, [25; 75] – интерквартильный размах. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее или равно 0,05.

Результаты и обсуждение

Режим дозирования и длительность приема базовых профилактических препаратов у пациенток сравниваемых групп представлены в табл. 1, 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что пациентки 2-й группы прегравидарно, а также в течение I и II триместров беременности принимали по назначению врачей женских консультаций одновременно 2 препарата: Ангиовит® и Витрум® Пренатал Форте. В результате достаточно длительный срок (39 нед) они получали мега-дозы ФК (суммарно 5,8 мг/сут) и существенно превышающие потребности дозировки витаминов B₆ (14 мг/сут) и B₁₂ (18 мкг/сут). Физиологическая потребность в витамине B₆ для взрослых – 2,0 мг/сут, в витамине B₁₂ – 3 мкг/сут. Дополнительные суточные потребности для женщин во второй половине беременности и в период кормления ребенка в витамине B₆ – 0,3 мг, в витамине B₁₂ – 0,5 мкг [13].

Несмотря на наличие полиморфизмов генов фолатного цикла, оснований для назначения высокодозной витами-

нотерапии включенным в исследование пациенткам не было, так как на прегравидарном этапе у женщин сравниваемых групп уровни гомоцистеина в плазме крови были в пределах нормы и без достоверных различий. Во всех триместрах беременности концентрации гомоцистеина и фибриногена у женщин 1-й группы, получавших физиологические дозировки витаминов в составе ВМК Фембион® Наталкер, оказались достоверно ниже, чем у пациенток 2-й группы.

При сравнении клинической эффективности анализируемых режимов приема профилактических препаратов оказалось, что у женщин 1-й группы преэклампсия возникла в 2,5 раза реже, частота фетоплацентарной недостаточности была в 3,9 раза ниже, а аномалии родовой деятельности – в 1,5 раза реже, чем у пациенток 2-й группы. Хроническую внутриутробную гипоксию плода, заболевания в раннем неонатальном периоде у детей от матерей 1-й группы также регистрировали значительно реже: в 2,7 и 2,1 раза (табл. 3).

Существенно лучшие показатели течения беременности, родов, а также состояния новорожденных у пациенток 1-й группы можно связать как с длительным приемом метафолина, так и с дополнительными положительными эффектами потребления оптимального количества ДГК в составе препарата Фембион® Наталкер II [22–24].

Поливитаминный препарат Ангиовит®, согласно инструкции, предназначен для применения «у взрослых в комплексной терапии ишемической болезни сердца, недостаточности мозгового кровообращения атеросклеротического генеза, диабетической ангиопатии». Единственным показанием, с которым возможно было бы связать назначение этого препарата беременным, является гипергомоцистеинемия. Итак, поскольку ни у одной из женщин 2-й группы, длительно получавших Ангиовит®, не было гипергомоцистеинемии и заболеваний, перечисленных в показаниях к его приему, следует признать, что данный препарат им был назначен необоснованно.

Напротив, хорошо известный акушерам-гинекологам ВМК Витрум® Пренатал Форте положительно зарекомендовал себя в профилактике гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ у беременных женщин, снижении числа гестационных осложнений и улучшении перинатальных исходов [28]. Однако практические врачи продолжают стереотипно назначать пациенткам с привычным невынашиванием беременности и полиморфизмами генов фолатного цикла мега-дозы ФК, нерационально используют комбинации поливитаминов и ВМП без учета персонализированных показаний для высокодозной витаминотерапии.

Затраты на курс приема базовой профилактической схемы препаратов у пациенток сравнимых групп оказались сопоставимыми: 8457,4 руб. для женщин 1-й группы и 8904,7 руб. для женщин 2-й группы (табл. 4, 5).

Для получения интегрального показателя эффективности достижения клинических результатов *E* было использовано среднее значение отдельных показателей:

$$E = \left(1 - \frac{\sum F_i}{n} \right) \times 100\%,$$

где *n* – общее количество осложнений беременности и родов, нарушений состояния новорожденных, включенных в интегральный показатель, *F*₁ – процент осложнений беременности и родов, нарушений состояния новорожденных у женщин в каждой группе.

В данном случае *F*₁ – процент женщин с преэклампсией, *F*₂ – процент женщин с фетоплацентарной недостаточностью, *F*₃ – процент женщин с внутриутробной гипоксией плода, *F*₄ – процент женщин, у которых наблюдались аномалии родовой деятельности, *F*₅ – процент женщин в группе, у которых наблюдались заболевания новорожденных.

С учетом указанных в табл. 3 значений для 1-й группы показатель эффективности достижения клинических результатов *E* вычисляется следующим образом:

$$E = \left(1 - \frac{29,6 + 38,9 + 66,7 + 72,2 + 38,8}{5} \right) \times 100\% = 77,34\%.$$

Для 2-й группы показатель эффективности достижения клинических результатов *E* будет иметь следующее значение:

$$E = \left(1 - \frac{11,7 + 10,5 + 25,1 + 48,3 + 18,3}{5} \right) \times 100\% = 50,74\%.$$

Значение показателя эффективности затрат CER для пациенток 1-й группы оказалось в 1,6 раза меньше, чем для женщин 2-й группы (табл. 6).

Заключение

У пациенток с полиморфизмами генов фолатного цикла, получавших в периоды прегравидарной подготовки и беременности в качестве базового профилактического препарата ВМК Фемибион® Наталкер, показатель эффективности затрат был в 1,6 раза ниже, а клиническая эффективность – достоверно выше по сравнению с женщинами, принимавшими высокие дозы ФК и других витаминов группы В, и заключалась в достоверном снижении частоты преэклампсии, плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии плода, осложнений во время родов, а также заболеваний у их детей в раннем неонатальном периоде (в 1,5–3,9 раза; *p* < 0,05).

Таким образом, применение ВМК Фемибион® Наталкер, содержащего физиологические дозировки витаминов, в том числе метафолина, а также ДГК в прегравидарном и гестационном периодах у женщин с привычным невынашиванием беременности имеет ощутимые клинико-экономические преимущества по сравнению с нерациональным назначением мега-доз синтетической ФК, витаминов В₆ и В₁₂ без учета персонализированных показаний.

Литература/References

1. Радзинский ВЕ. Акушерская агрессия в 2.0. М.: StatusPraesens, 2016. / Radzinski V.E. Akusberskaia agressiia v. 2.0. M.: StatusPraesens, 2016. [in Russian]
2. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамины и минералы – между Сциллой и Харибдой. О мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО, 2013. / Gromova OA, Torsbin IYu. Vitaminy i mineraly – mezhdu Sitsilloj i Kharibdoi. O miskonceptsiakh i drugikh chudovishchakh. M.: MTsNMO, 2013. [in Russian]
3. Darnon-Hill I, Meparu UC. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. *Nutrients* 2015; 7 (3): 1744–68.
4. Трошина ЕА, Платонова НМ, Абдулхабиброва ФМ, Герасимов ГА. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. Под ред. ИИДедова, ГАМельниченко. М.: ОАО «Конти Принт», 2012. / Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. Iododefitsitnye zabolevaniia v Rossiiskoi Federatsii: vremia priniatiia reshenii. Pod red. IIdedova, GAMelnichenko. M.: ОАО «Konti Print», 2012. [in Russian]
5. Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J et al. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. *J Trace Elements Med Biol* 2013; 27 (3): 174–83.
6. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusion and recommendations of the Technical Consultations. *Public Health Nutrition* 2007; 10 (12A): 1606–11.
7. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4 (2): 52–9.
8. Wilson RD, Audibert F, Brock JA et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defect and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37 (6): 534–52.
9. Hogeveen M, Blom HJ, den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95 (1): 130–6.
10. Kim MW, Hong SC, Choi JS et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32 (6): 520–4.
11. Bodnar LM, Himes KP, Venkataramanan R et al. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. *Am J Clin Nutr* 2010; 92 (4): 864–71.
12. Пустотина ОА, Ахмедова АЭ. Роль фолатов в развитии осложнений беременности. Эффективная фармакотерапия. 2014; 35 (3): 66–74. / Pustotina OA, Akhmedova AE. Rol' folatov v razvitiu oslozhenii beremennosti. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2014; 35 (3): 66–74. [in Russian]
13. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. / Normy fiziologicheskikh potrebnosti v energii i pishchevykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii. МР 2.3.1.2432-08. [in Russian]
14. Best practice in maternal-fetal medicine. FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 128: 80–2.
15. Цейтсель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? Гинекология. 2012; 14 (5): 38–46. / Tseitse E. Primary prophylaxis of birth defects: poly-vitamins or folic acids? *Gynecology*. 2012; 14 (5): 38–46. [in Russian]
16. Галина Т.В., Добрецова Т.А. Беременная XXI века: трудно как никогда. Почему необходимо заботиться об оптимальном фолатном статусе беременной? Информационный бюллетень. Под ред. ВЕ.Радзинского. М.: StatusPraesens, 2015. / Galina TV, Dobretsova TA. Beremennaia XXI veka: trudno kak nikogda. Pochemu neobkobodimo zabolit'sia ob optimal'nom folatnom statuse beremennoi? *Informatsionnyi biulleten'*. Pod red. VE.Radzinskogo. M.: StatusPraesens, 2015. [in Russian]
17. Puri M, Kaur L, Walia GK et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J Perinat Med* 2013; 41 (5): 549–54.
18. Щелочков АМ, Величко ХА, Гребенскова КС, Базитова АА. Оптимизация профилактики врожденных пороков развития плода и невынашивания беременности в ассоциации с полиморфизмами гена MTHFR. Молекулярная диагностика. Сб. трудов. Под ред. В.И.Покровского. Т. 2. Тамбов: ООО фирма «Юликс», 2017; с. 119–20. / Shchelochkov AM, Velichko KhA, Grebenskova KS, Bazitova AA. Optimizatsiia profilaktiki vrozhdennykh porokov razvitiia ploda i невынашивания беременности в ассоциации с полиморфизмами гена MTHFR. *Молекулярная диагностика. Сб. трудов*. Под ред. В.И.Покровского. Т. 2. Тамбов: ООО фирма «Юликс», 2017; с. 119–20. / Shchelochkov AM, Velichko KhA, Grebenskova KS, Bazi-

- tova AA. Optimizatsiia profilaktiki vrozhdennykh porokov razvitiia ploda i neynashivaniia beremennosti v assotsiatsii s polimorfizmami gena MTHFR. Molekuliarnaya diagnostika. Sb. trudov. Pod red. V.I. Pokrovskogo. T. 2. Tambov: OOO firma «Iulis», 2017; s. 119–20. [in Russian]
19. Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (8): 535–48.
 20. Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Tobolski O et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol* 2009; 158 (8): 2014–21.
 21. Тотчиев Г.Ф. Профилактика врожденных пороков развития плода: реалии и возможности. Доктор.Ру. 2014; 89 (1): 73–6. / Totchiev G.F. Profilaktika vrozhdennykh porokov razvitiia ploda: realii i vozmozhnosti. *Doktor.Ru*. 2014; 89 (1): 73–6. [in Russian]
 22. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития (литературный обзор). *Гинекология*. 2013; 15 (2): 71–7. / Gromova OA, Torsbin IYu, Limanova OA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and active folates: the prospects of integrated use for pregnancy's nutritional support and malformations prevention (literature review). *Gynecology*. 2013; 15 (2): 71–7. [in Russian]
 23. Ших Е.В., Махова АА. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин. *Трудный пациент*. 2013; 11 (8–9): 26–31. / Shikh E.V., Makbova AA. Preimushchestva provedeniia korrektsii folatnogo statusa s ispol'zovaniem vitaminno-mineral'nogo kompleksa, soderzhashego metafolin. *Trudnyi patsient*. 2013; 11 (8–9): 26–31. [in Russian]
 24. Татильская Н.И., Гайдуков С.Н. Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия* 2013; 36 (4): 12–22. / Tatilskaia N.I., Gaidukov S.N. Otsenka znachimosti vospolneniia defitsita folatov i polinenasyshchennykh zhirnykh kislot vo vremia beremennosti i laktatsii: dannye dokazatel'noi meditsiny. *Effektivnaia farmakoterapiia* 2013; 36 (4): 12–22. [in Russian]
 25. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10. Art. N CD003511.
 26. Хабриев Р.У., Куликов АЮ, Арипина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина, 2011. / Khabriev R.U., Kulikov AYU, Arina E.E. Metodologicheskie osnovy farmakoeconomicheskogo analiza. M.: Meditsina, 2011. [in Russian]
 27. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Petrov V.I. Klinicheskaia farmakologiya i farmakoterapiia v real'noi vrachebnoi praktike: master-klass. Uchebnik. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
 28. Прилепская В.Н., Кутуева Ф.Р., Кулешов В.М. и др. Результаты Российской неинтервенционной (наблюдательной) программы по назначению витаминно-минерального комплекса для профилактики гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ «ПРОГНОСТИК» у беременных женщин. *Гинекология*. 2016; 18 (4): 5–12. / Prilepskaia V.N., Kutueva F.R., Kuleshov V.M. i dr. The results of the Russian non-interventional (observational) data monitoring program for the drug recommendation and prevention of hypovitaminosis and mineral deficiency "PROGNOSTIC" in pregnant women. *Gynecology*. 2016; 18 (4): 5–12. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Курмачева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием профилактики заболеваний репродуктивной системы ГУЗ СОЦОЗСиР. E-mail: kurmna@mail.ru
Веринникова Евгения Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармации и фармакологии Саратовского медицинского университета «Ревиз». E-mail: ever@mail.ru
Чернышова Галина Юрьевна – канд. экон. наук, доц. каф. информационных систем в экономике ССЭИ ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова». E-mail: cherny111@mail.ru
Черненко Юрий Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: meduniv@sgmu.ru
Харитонов Ольга Михайловна – зав. отд-нием репродукции ГУЗ СОЦОЗСиР. E-mail: sar.cpsir@mail.ru