Фолиевая кислота. Правильная доза в нужное время

А.Д. Макацария,
акушер-гинеколог,
профессор, член-корреспондент РАН

В.О. Бицадзе,
акушер-гинеколог,
д. м. н., профессор

Национальные и международные рекомендации объясняют необходимость применения фолиевой кислоты тем, что это наиболее действенный способ предупреждения многих серьезных пороков развития плода[1]. Поэтому препараты фолиевой кислоты сегодня являются обязательной составляющей медикаментозной поддержки здоровья женщины при подготовке к запланированной беременности, а также в первом ее триместре[2]. Но проводиться такая профилактика должна только по назначению и под наблюдением врача, так как необоснованное применение фолиевой кислоты может привести к нежелательным последствиям для здоровья ребенка.

ОПАСНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА

Впервые о влиянии фолиевой кислоты на организм плода и течение беременности заговорили во второй половине XX века. Проведенные исследования показали, что от количества фолиевой кислоты в организме женщины на момент зачатия, а также в первые 12 недель беременности напрямую зависит правильное развитие внутренних органов будущего ребенка[1].

Это обусловлено биологической ролью фолиевой кислоты, которая принимает участие в синтезе нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), используемых в процессах клеточного деления и образования тканей эмбриона. Особенно активно в первые недели беременности происходит развитие будущей нервной системы, которая на начальном этапе представляет собой так называемую нервную трубку. Поэтому даже кратковременный дефицит фолиевой кислоты в этот момент может в дальнейшем привести к серьезным нарушениям – от гидроцефалии и задержки умственного развития ребенка до анэнцефалии (врожденного недоразвития головного мозга) и дефекта «spina bifida» (врожденная грыжа спинного мозга, образующаяся из-за расщепления тел позвонков).

Кроме того, недостаток фолиевой кислоты приводит к тому, что в крови растет уровень гомоцистеина – вещества, образующегося из метионина (незаменимой аминокислоты). Избыток гомоцистеина оказывает выраженное токсическое действие на клетки нервной ткани и создает условия для формирования серьезных пороков развития.

Большое количество фолиевой кислоты в начале беременности требуется и женскому организму – для развития тканей плаценты и кровеносных микрососудов, связывающих систему кровообращения матери и ребенка. Дефицит фолиевой кислоты, а также возникшая в результате гипергомоцистеинемия нарушает эти важные процессы, в результате чего резко повышается риск преждевременного прерывания беременности.

Дефицит фолиевой кислоты – один из самых распространенных сегодня вариантов гиповитаминоза среди беременных женщин, новорожденных и детей первых лет жизни[3]. Его основными причинами считаются нерациональное питание, дисбактериоз, хронические заболевания ЖКТ, прием некоторых лекарственных препаратов. Восполнить недостаток фолиевой кислоты диетическими мерами очень сложно, так как большая часть этого витамина разрушается при термической обработке и хранении продуктов.

ДОЗИРОВКА – ЭТО ВАЖНО!

Полностью компенсировать последствия дефицита фолиевой кислоты практически невозможно, даже в наиболее легких случаях умственное и физическое развитие ребенка неизбежно страдает, и только своевременная профилактика позволяет не допустить возникновения этой проблемы[2]. Начинать профилактический прием фолиевой кислоты желательно не дожидаясь наступления беременности, так как ее дефицит наиболее опасен в первые недели после зачатия. Поэтому ВОЗ рекомендует всем женщинам в период подготовки к запланированной беременности принимать препараты фолиевой кислоты в дозировке 400 мкг в сутки[4].

Особо стоит отметить, что соблюдение рекомендованной дозировки крайне важно, так как избыток фолиевой кислоты не менее опасен, чем ее дефицит. Так, несколько лет назад в Испании было проведено исследование, результаты анализа показали, что у детей, матери которых во время беременности получали высокие дозы фолиевой кислоты (более 5000 мкг в сутки), отмечалась значительная задержка психомоторного развития[5]. Также в последнее время появилась информация о том, что злоупотребление фолиевой кислотой способствует увеличению массы тела ребенка, а в дальнейшем повышает риск развития у него ожирения и сахарного диабета, увеличивает склонность к иммунным заболеваниям (бронхиальной астме, аллергиям)[6].

Вместе с тем окончательный вывод из этой новой информации пока делать рано, но и сейчас можно предположить, что принимать препараты фолиевой кислоты в количествах, превышающих суточные потребности организма, как минимум не имеет смысла.

СИМПТОМЫ ПЕРЕДОЗИРОВКИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

- Горький или металлический привкус во рту
- Повышенная нервная возбудимость и раздражительность
- Тошнота, болезненные спазмы в животе, диарея
- Кожная сыпь
- Мышечные судороги

ЧТО ВЫБРАТЬ?

Препаратов и биологически активных добавок, в состав которых входит фолиевая кислота, в настоящее время выпускается очень много, но не все из них могут быть рекомендованы для профилактического использования при подготовке или во время беременности. И дело не только в дозировке, которая не всегда соответствует рекомендациям, но и в составе. Так, в составе некоторых препаратов содержится не сама фолиевая кислота, а один из ее дериватов (производных), например – метилфолат и т. д., в отношении которых сегодня нет серьезной доказательной базы, а потому они не могут быть рекомендованы для профилактики врожденных пороков развития. Более предпочтительным считается применение комбинированных препаратов, где фолиевая кислота сочетается с витамином B_{12} (цианокобаламином), так как такое сочетание действует эффективнее по сравнению с монопрепаратами фолиевой кислоты[7].

Это обусловлено тем, что спровоцировать формирование дефектов нервной трубки способен не только дефицит фолиевой кислоты, роль которой была известна уже давно, но и недостаток витамина B_{12}, необходимый для реметилирования (восстановления) гомоцистеина в метионин. То есть дефицит витамина B_{12} может стать причиной гипергомоцистеинемии, хотя в крови концентрация фолатов (соединений фолиевой кислоты) может быть нормальной или даже повышенной. Такой феномен известен как «ловушка метил-фолатов»[8].

Наиболее чувствительна к дефициту витамина B_{12} нервная ткань. Обменные процессы с участием гомоцистеина протекают в мозге менее активно, чем в других тканях. И единственная возможность утилизировать накапливающийся в нервных клетках гомоцистеин – это восстановить его до метионина с помощью внутриклеточного фермента метионин-синтазы. А для протекания реакций с участием метионин-синтазы мозгу необходим кобаламин. В случае инактивации метионин-синтазы концентрация гомоцистеина в мозге возрастает в несколько раз[8].

Как показало исследование, в крови матерей, дети которых родились с дефектом нервной трубки («spina bifida»), средние концентрации витамина B_{12} были на 21% меньше по сравнению с результатами контрольной группы. Снижение концентрации витамина B_{12} в материнской сыворотке крови менее 185 пмоль/л связано с 3,5-кратным увеличением риска рождения ребенка с дефектами нервной системы[8].

Кроме того, назначение монопрепаратов фолиевой кислоты может маскировать дефицит витамина B_{12}, так как в этом случае исчезают характерные для этого гиповитаминоза симптомы мегалобластной анемии. В то же время изолированный дефицит витамина B_{12} может стать причиной не только развития дефектов нервной трубки, но и выраженных неврологических нарушений[8].

Поэтому в настоящее время, согласно международным стандартам и инструкциям по применению препаратов, для профилактики врожденных пороков развития у плода женщинам репродуктивного возраста рекомендуется применение фиксированных комбинаций фолиевой кислоты в дозировке 400 мкг и цианокобаламина в дозировке 2 мкг[7]. Это так называемая преграви дарная подготовка, в которую не включаются другие поливитаминные препараты (только комбинация фолиевой кислоты и цианокобаламина), чтобы избежать неоправданной лекарственной нагрузки и риска негативного влияния на плод на этапе закладки внутренних органов.

Если профилактика препаратами фолиевой кислоты и кобаламина не была начата до зачатия и уровень гомоцистеина остается высоким в течение первого триместра беременности, это может привести к формированию пороков сердца, мочевыводящих путей, конечностей, а также к образованию «заячьей губы» и «волчьей пасти»[8].

Особенно важна преграви дарная подготовка для группы риска по дефициту фолатов и витаминов В, которую составляют пациентки, длительное время получавшие гормональную контрацепцию, а также курящие, злоупотребляющие кофе (больше 5 чашек в день) и, конечно, пациентки с генетической предрасположенностью или рождением в прошлом ребенка с дефектом нервной трубки[8].

Применение сбалансированной комбинации фолиевой кислоты и витамина B_{12} рекомендуется не только как подготовка к запланированной беременности, но и для всех женщин детородного возраста, не использующих пероральную контрацепцию. Это позволит избежать развития многих врожденных пороков у ребенка даже в том случае, если о своей беременности будущая мама узнает только к концу первого триместра (12 недель или позже).

[1] Жученко Л.А. Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития // Российский вестник акушера-гинеколога, 2003, т. 3, № 1: 64–69.
[2] Васильева И.Ю. Периконцепционная профилактика врожденной патологии // РМЖ, 2005, т. 13, № 1: 22–24.
[3] Коровина Н.А., Подзолкова Н.М., Захарова И.Н. Влияние витаминов и микроэлементов на состояние здоровья беременной женщины и плода // Лечащий врач, 2004; 12: 1–3.
[4] http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/weekly_iron_folicacid.pdf
[5] Valera-Gran D., García de la Hera M., Navarrete-Muñoz E. et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. JAMA Pediatr., 2014; 168 (11): e142611.
[6] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851649
[7] March of Dimes CDC-Alanta – Spina Bifida Assotiation Public Health Service; Reino Unido Junta de Sanidad y Consumo de Espana, 2001.
[8] Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2008.

ITALFARMACO

«ИТАЛФАРМАКО», основанная в 1938 году, ярко выделяется на фоне ведущих итальянских фармпроизводителей инновационным портфелем, сертифицированным по стандартам GMP и FDA. Более 2,2 тысяч сотрудников «ИТАЛФАРМАКО» обеспечивают высочайшее качество обслуживания клиентов в Италии, России, Швейцарии, Испании, Португалии, Греции, Турции, Чили, Перу, Марокко, США и Бразилии.

Деятельность «ИТАЛФАРМАКО», со штаб-квартирой в Милане, направлена на решение социально значимых вызовов в сердечно-сосудистой, иммуно-онкологической, гинекологической, дерматологической, ортопедической и неврологической областях медицины. Амбициозные задачи развития существующего портфеля и лонча новых продуктов успешно решает российская команда в условиях новых реалий фармрынка.

ФОЛИБЕР

фолиевая кислота 0,4 мг +
цианокобаламин (витамин B_{12}) 0,002 мг

Верный путь к беременности

Краткая инструкция по применению ФОЛИБЕР
Регистрационный номер: ЛС-000209 от 04.06.2010. **Лекарственная форма:** таблетки. Состав: активные вещества – фолиевая кислота – 0,4 мг; цианокобаламин (Витамин B12) – 0,002 мг **Фармакологическое действие.** Недостаточность фолиевой кислоты вызывает нарушенный синтез ДНК в клетке, готовящейся к репликации хромосом и делению. Механизм действия обусловлен участием фолиевой кислоты в форме тетрагидрофолата в синтезе нуклеиновых кислот при делении клеток, а также участием в качестве экзина в синтезе пуринов и пиримидинов, что делает ее решающим фактором в формированиии ЦНС плода, формирующейся на 19–28 день после оплодотворения. Превращение 5-метилтетрагидрофолата в тетрагидрофолат происходит в результате присоединения метильной группы к гомоцистеину с образованием метионина под действием метионинсинтетазы. В этом процессе витамин B12 участвует в качестве лимитирующего кофактора, поэтому недостаточность витамина B12 аналогична по эффектам дефициту фолиевой кислоты; кроме того, витамин B12 участвует в захвате фолиевой кислоты клетками, поэтому в случае дефицита витамина B12 клетки испытывают дефицит и фолата. Действие препарата Фолибер заключается в преодолении метаболической блокады, наблюдающейся у матерей детей с дефектами нервной трубки. Природа метаболической блокады заключается в метаболизме незаменимой аминокислоты метионина, при котором фолат и витамин B12 являются ключевыми элементами, ответственными за повторное метилирование гомоцистеина в метионин. 400 микрограмм фолиевой кислоты является минимальной эффективной суточной дозой, рекомендованной центрами по профилактике заболеваний (США). Великобритания и Австралия: здоровым женщинам в качестве дополнительного суточного потребления в целях предупреждения развития дефектов нервной трубки у плода. Рекомендованная суточная норма потребления витамина B12 составляет 2 микрограмма. **Фармакокинетика:** фолиевая кислота быстро всасывается в тонкой кишке, подвергаясь восстановлению и метилированию до 5-метилтетрагидрофолата. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 30–40 минут. Средний период полувыведения витамина B12 составляет около 6 дней. Кроме того, витамин B12 проникает через плаценту и присутствует в материнском молоке. **Показания к применению.** Профилактика дефицита фолиевой кислоты и витамина B12 (цианокобаламина) у женщин детородного возраста на этапах планирования беременности (не менее 1 месяца до зачатия), и в I триместре беременности, для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. **С осторожностью.** Таблетка содержит 23 мг лактозы, которые необходимо учитывать пациентам с галактоземией, с недостаточностью лактазы, с нарушением всасывания глюкозы или галактозы. **Способ применения и дозы.** По 1 таблетке в день, до еды. **Побочное действие.** Возможны аллергические реакции. **Особые указания.** Фолибер не влияет на способность управлять автомобилем и механизмами. **Форма выпуска.** По 28 таблеток в блистере. Каждый блистер с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Срок годности** 2 года. **Условия хранения.** В сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта.

Производитель:
«ИТАЛФАРМАКО С.п.А.», Италия 20126, Милан, Виале Фульвио Тести, 330.
Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ»,
115432, Москва, Проспект Андропова 18, корп. 6, офис 4-01. Тел.: (495) 933-14-58, факс: (495) 926-56-58, www.italfarmaco.ru

ITALFARMACO

сентябрь
2015 (14)

Lady Vita

Коллега, с которой приятно дружить

Фолиевая кислота. Правильная доза в нужное время

А.Д. Макацария, акушер-гинеколог, профессор, член-корреспондент РАН

В.О. Бицадзе, акушер-гинеколог, д. м. н., профессор