

# Коррекция анемии и запоры у беременных: выход из фармакодинамического тупика

Т.В. Смирнова, М.Г. Лебедева, Х.Ю. Симоновская, Н.Л. Артикова

Журнал StatusPraesens #3 [32] / 2016

Каждый акушер-гинеколог в курсе, что женщины в принципе допускают для себя возможность приема сразу нескольких таблеток при одном условии: если назначенные средства не нарушают их самочувствия. Когда же речь заходит о действительно нужных лекарствах, например о препаратах железа, от 40% до 80% всех беременных не выполняют врачебных рекомендаций [1]. Основное препятствие – побочные эффекты, которые при приеме препаратов железа возникают на самом деле нередко. В первую очередь страдает желудочно-кишечный тракт (ЖКТ): женщин часто (и очень часто!) беспокоят тошнота и другие диспептические явления, а также запоры. И это, к слову, неплохо отражено в инструкциях, каждая из которых всегда содержит довольно внушительный перечень нежелательных явлений. Однако, и в акушерстве это очень важно, нигде не указано одно чрезвычайно тревожное «нежелательное воздействие» – увеличение риска выкидыша или преждевременных родов, напрямую обусловленное запорами и синдромом раздраженного кишечника [2]. Назначаем препарат железа для лечения анемии или коррекции железодефицита – и повышаем риск досрочного завершения гестации полностью ятрогенного свойства. Ситуация патологическая: лечить нельзя не лечить. Поставим запятую?

Акушер-гинеколог, безусловно, вполне может обойтись без информации, почему во время беременности так часты различные диспептические расстройства и запоры, и переадресовать вопрос (и женщину!) гастроэнтерологу. Однако специалист, назначающий препараты железа, должен хорошо помнить о том, что если у его подопечной на фоне медикаментозной коррекции анемии случится выкидыш или произойдут преждевременные роды, то в этом, возможно, будет и ятрогенная компонента [3].

Чем же обусловлена такая очевидно негативная связь запоров и досрочного завершения гестации?

## Меж показаний и рисков

О том, что железодефицитный фон беременности крайне неблагоприятен для плода, практикующим врачам известно хорошо – наиболее очевиден патогенез нарушений, связанных с кислородотранспортной функцией крови.

Однако за последние годы заметно возросло число научных публикаций, посвященных детализации этих нежелательных исходов: дело не единственно в синдроме гипоксии плода, поскольку железо входит в состав не только гема, но и многих других ферментов и биологически активных соединений.

Взаимосвязь между нарушениями поступления железа и нейродегенеративными заболеваниями у взрослых четко доказана [7, 8], и на формирующуюся ЦНС плода недостаточность этого эссенциального элемента влияет еще более значимо. В частности, у доношенных младенцев с латентным недостатком железа (обусловленным железодефи-

цитной анемией матери в период беременности) достоверно снижена проводимость по слуховым нервам в сравнении со здоровыми детьми [9] – есть все основания полагать, что у этих детей нарушена миелинизация всех нервных волокон.

В китайском когортном исследовании (n=850) годовалые, полуторагодовалые и двухлетние дети с ЖДА, перенесенной матерью в III триместре, демонстрируют достоверно более низкий индекс интеллектуального развития, чем сверстники без ЖДА [10]. Интересно, что у детей с ЖДА, в раннем возрасте получавших препараты железа и фолиевой кислоты, к обсуждаемым контрольным срокам достоверных различий в уровне неврологического развития со здоровыми детьми обнаружено не было.

Данные 2010 года иллюстрируют отдаленные исходы ситуаций, когда потребность в коррекции железодефицита своевременно не была удовлетворена: 185 человек, имевших дефицит железа на первом году жизни, достоверно уступали сверстникам по различным показателям когнитивных способностей и интеллектуального развития все последующие 19 лет наблюдения [11]. Дети, перенесшие железодефицит внутриутробно либо в период младенчества:

- имеют более низкие показатели психического и психомоторного развития;
- менее обучаемы;
- получают более низкие оценки по результатам арифметических тестов и письменной речи;
- более тревожны, подвержены депрессии, апатии;
- чаще демонстрируют отклоняющееся от нормы поведение (в частности, синдром дефицита внимания в сочетании с гиперактивностью).

Таким образом, проблема железодефицита у беременных и новорожденных слишком глобальна и серьезна, чтобы за ее счет пытаться решить проблему гестационных запоров (в том числе ятрогенных): назначать меньше железосодержащих препаратов – не выход. Необходимо искать другие пути, в том числе альтернативные лекарственные формы и соединения.

## Обратная связь с чрезмерной отдачей

Современная статистика говорит о том, что в мире не менее 40% женщин в тот или иной момент беременности страдают от запоров (констипации) [4], а в реалиях нашей страны показатель может достигать 50–93% [5].

Столь значимая распространенность обусловлена физиологическими изменениями в нервной и эндокринной регуляции желудочно-кишечного тракта при беременности. Прогестерон, прекрасно предотвращая избыточные сокращения матки путем глобального расслабления гладкой мускулатуры, одновременно снижает моторику кишечника, замедляет пассаж пищи, меняет тонус сфинктеров ЖКТ [6].

Причина того – общность иннервации матки и толстой кишки. Чтобы обеспечить «сократительный покой» миомерию, на тот же уровень активности организму приходится переводить и гладкие миоциты стенки кишечника. Гуморальная часть регуляции также малоизбирательна: при затруднениях дефекации обкладочные клетки толстой кишки выбрасывают большое количество серотонина, а рецепторы к этому медиатору расположены не только в слизистой оболочке вышеуказанного отдела кишечника, но и в миомерии.

Таким образом, при запоре возбудимость матки существенно возрастает; зачастую серотонин напрямую провоцирует сократительную активность матки [6, 12]. Аналогичным эффектом обладают и простагландины, поскольку их концентрация при запорах также увеличивается.

Кстати, акушерам старой школы хорошо известен «народный» метод запуска маточных сокращений в обход главенства прогестерона – путем применения касторового масла внутрь, между прочим, известного слабительного средства. До сих пор случается, что при слабости родовой деятельности акушерки дают роженице «касторки» – и это в ряде случаев результативно сказывается на сократительной активности матки.

### Нелинейная зависимость

Раньше было принято считать, что по мере увеличения срока беременности склонность к запорам также линейно нарастает, однако, хотя до определенного момента гестации это утверждение вполне соответствует действительности, зависимость имеет не столь линейный характер.

Постепенные, по мере прогрессирования беременности, растяжение связочного аппарата и расхождение лонного сочленения в сочетании с увеличением внутрибрюшного давления за счет быстро растущей матки вызывают изменения структуры тазового дна [13] – это один из факторов констипации. Если добавить малоподвижный образ жизни, несбалансированную диету и потребность в желездефицитных препаратах, также способных провоцировать запор, становится понятным, почему практически половина беременных ощущают проблемы со своевременностью и ритмичностью опорожнения кишечника.

Тем не менее в публикациях 2014–2015 годов [4, 14] собрана статистика о том, что в III триместре выраженность констипации у большинства женщин ощутимо падает по сравнению с I и II триместрами (соотношение 3:1) и наиболее заметен этот эффект за несколько недель до родов. Объяснить это просто: в ходе подготовки к родоразрешению плавно снижается концентрация прогестерона в крови, нарастает сократимость гладкой мускулатуры, что сопровождается тренировочными схватками.

### Чем опасны запоры у беременных

Таким образом, единство эмбрионального происхождения и нервно-эндокринной регуляции гладкой мускулатуры репродуктивной и пищеварительной систем позволяет взглянуть на проблему запоров у беременных под другим углом: гипотоническое состояние кишечника беременных следует трактовать как настоящую защитную реакцию, при незначительном превышении физиологических границ способную сформировать симптомы констипации.

Тем не менее, хотя запоры при беременности вполне объяснимы, не следует относиться к ним, как к нормальному явлению. Данные научных исследований [3] позволили выявить четкую связь запоров и многих серьезных осложнений беременности, среди которых особенно нужно выделить следующие.

- Невынашивание беременности и преждевременные роды (чрезмерная сократительная активность матки).
- Неразвивающаяся беременность (следствие транслокации инфекта через стенки смежных органов – кишечника и матки – и избыточной активации иммунной системы).
- Внутриутробное инфицирование плода.
- Задержка роста плода (результат избыточного тонуса матки и хронических нарушений кровотока в плацентарном бассейне).
- Увеличение риска родовых травм промежности и шейки матки (вследствие нарушения влагалищного биотопа).
- Гнойно-септические заболевания послеродового периода.

Таким образом, крайне важно, чтобы ослабление кишечной перистальтики на ранних сроках гестации не привело к хроническому запору, представляющему для матери и плода серьезную опасность.

К сожалению, эту проблему не обсуждают достаточно широко, и даже специалисты зачастую заблуждаются, полагая, что запоры лишь причиняют некоторые неудобства женщинам или просто несколько ухудшают качество их жизни. Рациональному практику важно помнить о том, что препараты железа следует назначать с оглядкой – выбирая среди средств те, что в минимальной степени повлияют на ситуацию и не вызовут ятрогенных осложнений гестации. Ведь без препаратов железа проблему желездефицитных анемий при беременности (и связанных с ней осложнений) не решить.

Прием пероральных таблетированных форм железа провоцирует запоры более чем у 40% беременных [15], чаще – на фоне хронических заболеваний ЖКТ. Патогенез нарушений обусловлен тем, что железо связывает в кишечнике сероводород, в норме выполняющий функцию физиологического стимулятора перистальтики, а также участвует в образовании нерастворимого сульфида железа, оседающего на слизистой оболочке и нарушающего восприимчивость кишечной стенки к биологически активным веществам [16].

Таким образом, усугубление «физиологических» запоров, свойственное беременным, на фоне приема препаратов железа – клиническая реальность. Может ли врач что-то с этим сделать? Да – выбирая для пациенток, особенно склонных к запорам (а таких среди беременных не меньше половины), средства, в меньшей степени влияющие на моторику кишечника. В обсуждаемом контексте интересен опыт клинического применения питьевого раствора глюконата железа с микроэлементами («Тотема»). Значительное снижение частоты запоров у беременных с желездефицитом на фоне приема препарата может быть обусловлено как собственно жидкой лекарственной формой, так и содержащимся в составе средства глицеролом [15, 16]. Как известно, в толстой кишке глицерол оказывает локальное мягкое слабительное действие, самостоятельно модулируя эвакуационную перистальтику.

Проф. кафедры госпитальной терапии РУДН Николай Игоревич Стуклов опубликовал мета-анализ, в рамках которого изучил данные более 30 исследований (1077 пациентов), содержащих информацию о безопасности и переносимости питьевой формы глюконата железа. Исследование продемонстрировало высокую комплаентность пациенток к терапии; немногим более 1% беременных были вынуждены отказаться от дальнейшего приема препарата [16]. Частота возникновения запоров на фоне лечения была изучена на основании 24 исследований (n=841) и составила всего 0,83% (p<0,005) –

практически в 10 раз реже, чем при использовании полимальтозного комплекса железа, и в 19 раз реже – чем сульфата железа [16].

### Радикальная защита

Отдельно необходимо остановиться на способности железа повреждать слизистую оболочку желудка. Ионы железа активируют образование свободных радикалов, что можно считать весьма положительным фактом: например, реакция образования свободных радикалов, протекающая при непосредственном участии железа и перекиси водорода, обеспечивает фагоцитам возможность справиться с чужеродными агентами. Однако полезной для биологической системы эта реакция будет ровно до того момента, пока свободные радикалы оказываются под контролем системы антиоксидантов. К наиболее значимым антиоксидантам клеточного уровня можно отнести Cu, Zn-супероксиддисмутазу, Mn-супероксиддисмутазу, каталазу, глутатион, токоферолы и β-каротин. В то же время церулоплазмин, в состав которого входит 6–8 ионов меди, вместе с трансферрином обеспечивает антиоксидантную систему сыворотки крови [16].

Таким образом, оставаясь без должной антиоксидантной защиты, организму нечего противопоставить избыточному накоплению свободных радикалов и их повреждающему действию на клетки. Именно поэтому поддержка активных центров супероксиддисмутаз дополнительной дотацией меди и марганца – своеобразный вклад в укрепление системы защиты организма от свободных радикалов.

### Маневры в «коридоре безопасности»

Еще одна клиническая сложность: даже если выбор железосодержащего средства врачом безукоризнен (эффективность + безопасность в отношении запоров), но приверженность пациентки выполнению назначений невелика, результата – ожидаемой и столь важной коррекции железодефицитной анемии – все равно не будет. Важно не упускать из виду еще один параметр: переносимость терапии.

В одном из отечественных исследований, результаты которого были опубликованы в текущем году, показано, что в течение первого месяца приема питьевого раствора глюконата железа наблюдали достоверное повышение гематологических показателей. Так, средний уровень гемоглобина до начала лечения составлял 98,6 г/л, а по прошествии месяца – 119,4, сывороточное железо «показало динамику» от 9,2 до 14,9 мкмоль/л. Относительно исходного уровня выросли и показатели содержания эритроцитов, цветовой показатель, гематокрит [17]. При этом лишь 4% пациенток отметили незначительные диспептические симптомы, что в целом характеризует хорошую переносимость терапии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., Palacios S. et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review // *Current. Med. Research & Opinion.* – 2013. – Vol. 29. – № 4. – P. 291–303. [pMID: 23252877]
2. Khashan A.S., Quigley E.M., McNamee R. Increased Risk of Miscarriage and Ectopic Pregnancy Among Women With Irritable Bowel Syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10, № 8. – P. 902–909. [PMID: 22373726]
3. American college of gastroenterology Pregnancy in Gastrointestinal Disorders. 2nd ed. 2011. – URL: <http://gi.org/wp-content/uploads/2011/07/institute-PregnancyMonograph.pdf>.
4. Shin G.H., Toto E.L., Schey R. Pregnancy and postpartum bowel

Доказано, что столь частые при назначении препаратов железа нежелательные диспептические явления в виде тошноты и боли в эпигастральной области зависят от дозы препарата, именно поэтому сгладить дискомфорт на начальном этапе терапии можно, титруя дозу или увеличивая промежутки времени [15]. Побочные эффекты менее выражены, если препарат поступает с пищей, однако такая тактика снижает результативность терапии (всасываемость микроэлемента) более чем на 50% [18].

Запоры или диарея дозозависимы, однако персонализировать терапию железом, особенно при персистенции желудочно-кишечных симптомов у конкретной пациентки, врачу помогают жидкие лекарственные формы. Помимо более быстрого возникновения эффекта за счет высокой скорости всасывания, жидкая лекарственная форма обеспечивает также равномерное распределение препарата по слизистой оболочке, создавая меньшие локальные концентрации железа, что значительно улучшает переносимость [16].

В терапевтическом арсенале современного врача есть действенные жидкие лекарственные формы – сульфат и глюконат железа, однако сульфат по содержанию железа на 100 мл раствора относится к педиатрическому формуляру. В то же время использование таблетированных форм сульфата железа чаще, чем в случае с жидкими, провоцирует диспептические явления вследствие выраженного раздражающего действия на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ и угнетения продукции защитной слизи в желудке [19, 20].

Именно поэтому приверженность терапии сульфатом железа у беременных невысока – прием препарата часто провоцирует тошноту и боль в эпигастральной области. В то же время беременные хорошо переносят питьевой раствор глюконата железа с медью и марганцем («Тотема») благодаря возможности титрования дозы от профилактической (50 мг железа – 1 ампула в сутки) до лечебной (100–200 мг железа – от 2 до 4 ампул в сутки в зависимости от степени тяжести анемии) [15].

В 1976 году Саккетт (Sackett) и Хайнес (Haynes) определили комплаентность как степень совпадения поступков человека (с точки зрения режима приема лекарств, соблюдения диеты или установок по изменению образа жизни) и рекомендаций врача [21]. Из 12 факторов, влияющих на успех терапии, к числу наиболее значимых сегодня причислена вероятность возникновения и выраженность побочных эффектов [22].

Поскольку медикаментозная коррекция железодефицитных состояний у беременных требует длительного приема, высокие показатели безопасности и убедительная комплаентность при назначении терапии – наиболее значимые характеристики с клинической точки зрения. Даже самые высокоэффективные средства окажутся бесполезны в том случае, если пациентка попросту откажется их принимать.

- changes: Constipation and fecal incontinence // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 110. – P. 521–529. [PMID: 25803402]
5. Зайдиева З.С., Лукьянова Е.В. Профилактика и терапия запора при беременности // *Российский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 18, № 4 (368). – С. 209–212.
6. Гвасалия А.Г. Клиническое значение запоров при беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с.
7. White A.R., Kanninen K.M., Crouch P.J. Editorial: Metals and neurodegeneration: restoring the balance // *Front. Aging Neurosci.* – 2015. – Vol. 7. – P. 127. [PMID: 26191002]
8. Hare D., Ayton S., Bush A. et al. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain // *Front Aging*

- Neurosci. – 2013. – Vol. 18. – № 5. – P. 34. [PMID: 23874300]
9. Amin S.B., Orlando M., Wang H. Latent iron deficiency in utero is associated with abnormal auditory neural myelination in > 35 weeks gestational age infants // J. Pediatr. – 2013. – Vol. 163. – № 5. – P. 1267–1271. [PMID: 23932211]
10. Chang S., Zeng L., Brouwer I.D. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. e755–e763. [PMID: 23400604]
11. Lukowski A.F., Koss M., Burden M.J. et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: Evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory // Nutr. Neurosci. – 2010. – Vol. 13. – № 2. – P. 54–70. [PMID: 20406573]
12. Подзолкова Н.М., Назарова С.В. Клиническое значение запоров в развитии осложнений беременности и послеродового периода // Consilium medicum. – 2010. – № 6. – С. 50–54.
13. Body C., Christie J.A. Gastrointestinal diseases in pregnancy: Nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2016. – Vol. 45, № 2. – P. 267–283. [PMID: 27261898]
14. Rocha de Matos A.S. Constipation in pregnancy – a systematic review: Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Covilhã, maio de, 2014. – 30 p.
15. Schrier S.L., Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. 2016. – URL: <http://www.uptodate.com/contents/tre-at-ment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults>.
16. Стулков Н.И. Мета-анализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат Тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых // Земский врач. – 2012. – № 4 (15). – С. 18–27.
17. Медведова И.Н., Хурасева А.Б. Опыт терапии железодефицитной анемии беременных. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – № 3 (1). – С. 23–25.
18. Brittenham G.M. Pathophysiology of iron homeostasis / Eds. R. Hoffman, E.J. Benz, L.E. Silberstein // Hematology: basic principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. – P. 427–436.
19. Ji H., Yardley J.H. Iron medication-associated gastric mucosal injury // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2004. – Vol. 128, № 7. – P. 821–822. [PMID: 15214838]
20. Souza A.I., Batista Filho M., Bresani C.C. et al. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials // Cad Saude Publica. – 2009. – Vol. 25, № 6. – P. 1225–1233. [PMID: 19503953]
21. Rafii F., Fatemi N.S., Danielson E. Compliance to treatment in patients with chronic illness: A concept exploration // Iran J. Nurs. Midwifery. Res. – 2014. – Vol. 19, № 2. – P. 159–167. [PMID: 24834085]
22. Jin J., Sklar G.E., Min Sen Oh. V. et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective // Ther. Clin. Risk. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 269–286. [PMID: 18728716]

## ТОТЕМА

**Склад лікарського засобу:** 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг. **Показання для застосування.** Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Протипоказання.** Надлишок заліза в організмі. Регулярні гемотрансфузії. Одноразове застосування парентеральних форм заліза. Кишкова непрохідність. Залізорефрактерна анемія. Анемія, пов'язана з недостатністю медулярного кро-

вотворення. Гіперчутливість до компонентів препарату. Спадкова непереносимість фруктози. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, закреп, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випорожнення у чорний колір, що не має клінічного значення та ніяких наслідків для здоров'я. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання. **Спосіб застосування та дози.** Вміст ампули слід розчинити у простій чи підсолодженій воді або в будь-

якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Лікування залізодефіцитної анемії: дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Для лікування залізодефіциту застосовують вдвічі меншу дозу препарату ніж для лікування анемії. Профілактика анемії та залізодефіциту: для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Реєстраційне посвідчення №UA/7854/01/01 Наказ МОЗ № 752 від 23.08.2013

## ПОЛІЖИНАКС

**Склад:** 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксин В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

**Показання.** Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що за-

знала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.