

Ю.В. Давыдова

Фолиеводефицитные состояния и роль их коррекции в профилактике акушерских и перинатальных осложнений

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):63-68; doi 10.15574/PP.2018.73.63

Роль периконцепционной профилактики фолиеводефицитных состояний намного шире, чем профилактика только врожденных пороков развития, однако необходим дифференцированный подход к выбору препаратов и длительности их применения. С целью профилактики дефицитных состояний у планирующих беременность, беременных и кормящих грудью женщин могут применяться только витаминно-минеральные комплексы, зарегистрированные в статусе лекарственного средства, с доказанной эффективностью и высоким уровнем безопасности. Перечисленным требованиям в полной мере соответствует современный витаминно-минеральный комплекс Элевит® Пронаталь.

Ключевые слова: беременность, фолиевая кислота, профилактика дефицитных состояний, витаминно-минеральный комплекс.

Folate deficiency and the role of its correction in prevention of obstetric and perinatal complications

Yu. V. Davydova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The role of preconceptional prevention of folate deficiency is much more than the prevention of congenital malformations only, however, a differentiated approach to the choice of drugs and the duration of their use is necessary. For the prevention of deficiency in women who are planning pregnancy, pregnant and those who breast-feed can only use vitamin-mineral complexes registered as therapeutic pharmaceutical agent with proven efficiency and a high safety profile. The modern vitamin-mineral complex Elevit® Pronatal fully complies with these requirements.

Key words: pregnancy, folic acid, prevention of deficiency, vitamin-mineral complex.

Фолієводефіцитні стани і роль їх корекції у профілактиці акушерських та перинатальних ускладнень

Ю.В. Давидова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Роль периконцепційної профілактики фолієводефіцитних станів набагато більша за профілактику лише природжених вад розвитку, однак необхідний диференційований підхід до вибору препаратів та тривалості їх застосування. З метою профілактики дефіцитних станів у жінок, що планують вагітність, вагітних та тих, що годують грудьми, можуть застосовуватися лише вітамінно-мінеральні комплекси, зареєстровані у статусі лікарського засобу, з доведеною ефективністю та високим рівнем безпеки. Цим вимогам цілком відповідає сучасний вітамінно-мінеральний комплекс Елевит® Пронаталь.

Ключові слова: вагітність, фолієва кислота, профілактика дефіцитних станів, вітамінно-мінеральний комплекс.

За последние годы получены дополнительные данные о фундаментальной роли метилирования ДНК в функционировании эпигенетического механизма, стартового в эмбриогенезе и определяющего здоровье взрослого человека. Адекватное метилирование может обеспечить только соответствующий метаболизм фолатов, включающий метаболизм аминокислот, биосинтез пурина и пиримидина, как строительных блоков для синтеза ДНК и РНК, а также образование первичного метилирующего агента S-аденозилметионина (SAM), являющегося универсальным донором для ДНК, гистонов, белков и липидов. Для обеспечения адекватного фолатного обмена во время беременности необходимо поступление надлежащего количества фолиевой кислоты в прекоцепционном периоде и в ранней гестации. Это создает максимально благоприятные условия для раннего развития плода, значительно снижает риски врожденных пороков развития, что доказано рядом масштабных эпидемиологических исследований.

При рассмотрении биологических эффектов фолиевой кислоты следует отметить, что сама

по себе фолиевая кислота — синтетическая диетическая добавка, которая присутствует в искусственно обогащенных пищевых продуктах и фармацевтических витаминах. Термин «фолат» (витамин B₉, один из 13 эссенциальных витаминов) обычно используется в качестве общего названия для группы химически родственных соединений на основе структуры фолиевой кислоты. Витамин B₉ не может быть синтезирован *de novo* организмом и должен поступить либо из пищевых продуктов, либо из диетических добавок, при этом ни фолат, ни фолиевая кислота не являются метаболически активными и должны быть метаболизированы в 1–5-метилтетрагидрофолат (1-метилфолат), являющийся преобладающей микронутриентной формой, которая циркулирует в плазме и участвует в биологических процессах.

Уже доказано, что роль фолиевой кислоты в профилактике акушерских и перинатальных осложнений намного больше, чем простая профилактика рождения детей с врожденными пороками развития (табл. 1). Это объясняется тем, что адекватный фолатный обмен — базовая составляющая обеспечения различных

Таблица 2

Оценка факторов риска развития дефектов нервной трубки

Доказанные факторы риска	Относительный риск
Рождение детей с дефектом нервной трубки (ДНТ) в анамнезе	30
Прием препаратов вальпроевой кислоты и кармазепина	10–20
Сахарный диабет у матери до наступления беременности	2–10
Неадекватное обеспечение фолиевой кислотой	2–8
Влияние диоксина на отца ребенка	2
Предположительные факторы риска	относительный риск
Обеспечение матери витамином В ₁₂	3
Диарея у матери	3–4
Ожирение у матери	1,5–3,5
Гипертермия у матери	2

видов обмена, среди которых особую роль играет энергетический. Именно характер энергетического обмена имеет значение для раннего эмбрио- и хориогенеза, в которых важен обмен сигналами плода и материнского организма, регулирующий глубину инвазии ворсинок трофобласта. Адекватный хориогенез — залог успешного плацентогенеза, а значит формирование противoinфекционного барьера для защиты плода, адекватный ангиогенез (отсутствие предпосылок для развития преэклампсии) зависят от самых ранних сроков гестации, что позволяет настоятельно пропагандировать здоровый образ жизни, здоровое питание, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя) не только на этапе планирования беременности, но и на протяжении всего интерконцепционного периода. Результатом этого станет не только улучшение перинатальных исходов беременности, но и сохранение здоровья женщины репродуктивного возраста, как минимум, в отношении предупреждения гипертензивных нарушений и воспалительных осложнений.

Профилактика фолиеводефицитных состояний имеет и бесспорное медико-социальное значение, так как врожденные пороки сердца и центральной нервной системы становятся не только причиной около 50% (соответственно 40% и 10%) смерти детей во всем мире от врожденных аномалий, но и высокой заболеваемости, дистресса и серьезных физических, психологических и социальных нарушений у детей.

Таблица 1

Роль фолиевой кислоты в профилактике ряда акушерских и перинатальных осложнений

Осложнение	Влияние фолиевой кислоты
Врожденные пороки развития нервной трубки, сердечно-сосудистой системы	Контроль процессов инвазии трофобластов, раннего эмбриогенеза и хориогенеза
Преждевременные роды	Обеспечение нормальной функции иммунной системы, клеточного и гуморального иммунитета
Анемия беременных	Витамин В ₉ , В ₁₂ и железо — основные составляющие эффективного эритропоэза
Генетические полиморфизмы фолатного обмена	Обеспечение необходимым количеством фолиевой кислоты пациенток с потенциальным нарушением активности ферментов, участвующих в фолатном цикле, до 30–68%
Фолиеводефицитное состояние вследствие приема препаратов-антагонистов фолиевой кислоты	Обеспечение необходимым количеством фолиевой кислоты — профилактика плацентарных синдромов в данной группе пациенток

Причины врожденных аномалий остаются неизвестными в 50–60% случаев, эпигенетические и многофакторные причины выявляются в 20–25% случаев, хромосомные или генетические с единственной генной мутацией — почти в 15% случаев, эпигенетические, приобретенные и монофакторные под влиянием воздействия окружающей среды (тяжелая патология у матери, инфекции, медикаменты, ионизирующее излучение и алкоголь) — примерно в 10% случаев [8,9]. Среди всех факторов риска, представленных в таблице 2, первые выделенные четыре являются модифицируемыми, то есть высока вероятность снижения интенсивности повреждающего фактора при проведении соответствующих профилактических мероприятий.

Таким образом, роль фолиевой кислоты, как агента, обеспечивающего адекватность одноуглеродного метаболизма, влияющего на основные ДНК-процессы, бесспорна в отношении эпигенетического влияния, противодействия влиянию генетического полиморфизма, действию приобретенных и монофакторных причин.

Многочисленными исследованиями доказана эффективность дотации фолиевой кислоты в профилактике врожденных пороков развития. Национальный институт здравоохранения США и Институт медицины рекомендуют прием 600 мкг фолиевой кислоты ежедневно в первом триместре беременности и продолжение приема на протяжении всей беременности с последующим уменьшением до 500 мкг во время лактации [4,8,9].

Таблица 3

Рекомендации канадских специалистов по профилактическому приему фолиевой кислоты

Опция	Когорта	Доза фолиевой кислоты	Длительность приема
A	Пациентки без известных персональных рисков, планирование беременности	полноценная диета, прием фолиевой кислоты 0,4–1,0 мг	как минимум, 2–3 месяца до зачатия и в течение беременности, на протяжении всего периода грудного вскармливания
B	Пациентки с известными рисками, семейным анамнезом ДНТ, этнической группы высокого риска	(1) полноценная диета, ежедневный прием 5 мг фолиевой кислоты	(1) 3 месяца до зачатия и 10–12 недель после родов
		(2) ежедневный прием фолиевой кислоты 0,4–1,0 мг	(2) 12 недель после зачатия, в течение всей беременности и 4–6 недель после родов, или на протяжении всего периода грудного вскармливания
C	Пациентки с негативным комплаенсом в отношении приема медикаментов, не принимающие мер по контролю над рождаемостью, принимающие возможные тератогенные субстанции	пища, богатая фолатами, ежедневный прием 5 мг фолиевой кислоты	консультирование в отношении добавок фолиевой кислоты для предотвращения пороков развития плода и в отношении других положительных эффектов для здоровья

В настоящее время рекомендации США включают:

- для женщин с высоким риском наличия ребенка с ДНТ (предыдущий ребенок с ДНТ, семейный и личный анамнез ДНТ, получение препаратов-антагонистов фолиевой кислоты) — 5 мг фолиевой кислоты ежедневно до зачатия;
- для женщин репродуктивного возраста — от 0,4 до 1 мг фолиевой кислоты ежедневно в течение, по меньшей мере, 2–3 месяцев до зачатия, во время беременности и в послеродовом периоде.

Канадские рекомендации представлены в таблице 3 [10].

Среди профилактических мероприятий для улучшения перинатальных исходов одно из ведущих мест занимает профилактики преждевременных родов. Актуальность этой проблемы подтверждается тем, что, несмотря на ряд проведенных когортных исследований в отношении различных медикаментозных и немедикаментозных методов профилактики, на сегодня есть только один перспективный метод с доказанной эффективностью — применение препаратов прогестерона. Однако применение данного метода ограничено когортой женщин с предшествующими преждевременными родами или с короткой шейкой матки, что составляет, соответственно, 3,3% и 1,7% всех беременных, находящихся в группе риска [1,3,6].

Необходимы методы, позволяющие проводить профилактику спонтанных преждевременных родов в больших группах женщин. Рядом исследований доказана связь между более низкими концентрациями фолиевой кислоты и более короткой продолжительностью

беременности. Кроме того, исследования на животных моделях показали, что продолжительность беременности может быть последствием неблагоприятных условий для зачатия и раннего эмбрио- и хориогенеза.

В США проведено исследование FASTER (1999–2002 г.), в которое вошли 34 480 женщин с одноплодной беременностью. Всех испытуемых опрашивали о дозе и продолжительности приема фолиевой кислоты в первом триместре гестации. Доказано, что в группе женщин, принимавших фолатные добавки в течение ≥ 1 года, частота спонтанных преждевременных родов была значительно ниже, чем в группе непринимавших (отношение риска 0,22 для родов в 20–28 недель, 0,45 — для родов в сроке 28–32 недели, 95% ДИ). Основным выводом данного исследования было то, что преконцепционный прием фолата уменьшает риск спонтанных преждевременных родов, и эта ассоциация была сильной, специфической, дозозависимой. Кроме того, продолжительность приема фолиевой кислоты может быть столь же важна, как и доза [1,3,4].

Положительное воздействие фолиевой кислоты на профилактику преждевременных родов можно объяснить тем, что нормальный обмен фолатов важен для иммунной функции, что, в свою очередь, является необходимым условием для противодействия аномальному воспалительному ответу, как одной из ведущих причин патогенеза преждевременных родов. У людей с фолиодефицитными состояниями имеет место дисфункция клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета, кроме того, снижение фагоцитарных и бактерицидных способностей полиморфноядерных лейко-

цитов приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, в том числе к бессимптомной бактериурии. Получены доказательства, что профилактический прием фолиевой кислоты не только улучшает функцию иммунной системы, но и способствует снижению циркулирующих биомаркеров воспаления, включая α 1-ацидный гликопротеин и С-реактивный белок [1,3,4].

Кроме того, в последнее время обнаружено несколько генетических вариаций в ключевых генах, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты, ответственных за развитие преждевременных родов. Один из таких вариантов включает делецию парной пары (bp) 19 гена в гене DHFR. Делеционный аллель DHFR 19-bp препятствует метаболизму фолата и переносу восстановленного фолата через плаценту.

Другим примером является изменение последовательности генов в гене SHMT1, что приводит к меньшей транскрипционной активности оксиметилтрансферазы-1 серина и связано с повышенным риском спонтанных преждевременных родов [1,3,6,8].

Как известно, во время беременности увеличивается объем циркулирующей крови, в основном за счет плазмы, что приводит к гемодилуции. Кроме того, увеличиваются потребности в железе для обеспечения нужд плода и матери, что приводит к изменениям эритропоэза. Для обеспечения адекватного эритропоэза необходимо наличие достаточных ресурсов трех основных субстанций: фолиевой кислоты, кобаламина (витамина В₁₂) и железа, что обеспечит адекватный перенос метильной группы из 1-метилфолата в гомоцистеин через метилкобаламин для восстановления в метионин. Таким образом, в условиях низкого уровня фолата и/или витамина В₁₂ может возникнуть анемия, что требует приема доз фолиевой кислоты 0,4–0,8 мг и кобаламина на протяжении всей беременности [2,4,6,8].

Генетические вариации в некоторых случаях могут приводить к образованию протеинов с измененной биологической активностью, среди белков, принимающих участие в метаболизме фолатов, идентифицированы такие гены. Наиболее изучены метаболические процессы, действующие донатию метильных групп, которые регулируются ферментом MTHFR (метилтетрагидрофолат редуктаза). Выявлено, что в США до 60% населения гетерозиготные для генетического полиморфизма фермента MTHFR, но до 25% некоторых популяций являются гомозиготными для этих генетиче-

ских вариаций. В той или иной степени, эти полиморфизмы ухудшают превращение фолата в его активную форму 1-метилфолат. Так, у людей с признаками нарушенного метаболизма фолатов имеет место гомозиготность по общему варианту генотипа MTHFR 677C->T. При гомозиготном варианте имеет место нарушение метаболизма фолата и около 30% активности фермента, обнаруженного у пациентов с вариантом дикого типа (CC), а при гетерозиготном типе — 65% активности. При другом варианте полиморфизма MTHFR 1298 A->C гомозиготные индивидуумы могут проявлять каталитическую активность фермента, которая снижается до 68% активности дикого типа. В данных группах пациентов необходима тщательная профилактика фолиеводифицитных состояний [3,6,9,10].

В клинике беременности высокого риска особого внимания заслуживает когорта беременных, в лечении основной экстрагенитальной патологии которых применяются препараты, имеющие антифолатную активность.

Антагонисты фолиевой кислоты используются в лечении ряда заболеваний, включая лечение эпилептических приступов, нарушений настроения и инфекций мочевых путей. Антагонисты фолиевой кислоты можно разделить на две группы: ингибиторы фермента DHFR (сульфаметоксазол-триметоприм) и другие антагонисты фолиевой кислоты, состоящие, в основном, из противосудорожных препаратов (фенобарбитал, фенитоин, примидон и карбамазепин), а также спазмофен (спазмолитический препарат, который содержит низкие дозы фенобарбитала) и холестирамин. Рядом исследований (группа получавших ингибиторы DHFR составила 12546 человек, другие антагонисты фолиевой кислоты — 1565 человек) доказано повышение риска развития преэклампсии, тяжелой преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, задержки роста плода и антенатальной гибели плода (скорректированное отношение шансов, соответственно, 1,52, 1,77, 1,32, 1,22, 1,35). Это объясняется тем, что дефицит фолата может влиять на повышение частоты аномалий имплантации и плацентации, на ранние стадии формирования плаценты, особенно на регулирование инвазии трофобластов, а результаты этих ранних нарушений приводят к развитию плацентарных синдромов [1,3,6,8,9].

Поэтому в группе пациентов, получающих препараты с антифолатным действием для

лечения основного заболевания, необходимо проведение мультидисциплинарного преемственного консультирования, возможно, коррекция терапии и обязательная профилактика дефицита фолатов в период преемственной подготовки.

Итак, ключевыми моментами необходимости профилактики фолиевой кислотой в преемственном периоде и во время беременности являются следующие:

- роль преемственной профилактики фолиеводефицитных состояний намного шире, чем только профилактика врожденных пороков развития;
- необходим дифференцированный подход к дозированию и длительности профилактики фолиеводефицитных состояний;
- у женщин без доказанных нарушений фолатного обмена с профилактической целью преемственно доза фолиевой кислоты составляет 0,4–1,0 мг; Национальный институт здоровья США рекомендует дозу во время гестации 0,6 мг, с последующим переходом на 0,5 во время лактации при условии полноценного питания женщины;
- для профилактики дефицита железа и развития железодефицитной анемии, кроме обеспечения фолиевой кислотой, необходим прием витамина В₁₂, железа и других необходимых организму матери нутриентов — в ходе преемственной подготовки, а также во время беременности и лактации. Чаще всего для этого используют доступные на рынке витаминно-минеральные комплексы (ВМК).

Учитывая серьезность описанных клинических ситуаций, решение о рекомендации таких ВМК должно основываться на четырех критериях ответственного выбора [7]:

1. Данный ВМК имеет регистрационное свидетельство лекарственного средства с полным регистрационным досье, включающим данные клинических исследований эффективности и безопасности препарата.

2. Производство ВМК, отвечающее высокому стандарту качества (подтвержденное сертификатом GMP), промежуточные контроли и методы анализа готовой лекарственной формы в соответствии с международными стандартами.

3. Соответствие состава и суточных доз активных ингредиентов ВМК современным

международным рекомендациям по преемственной подготовке для обеспечения профилактики врожденных пороков развития и анемии.

4. Доказательная база эффективности и безопасности применения готовой лекарственной формы ВМК по зарегистрированным показаниям.

Перечисленным требованиям в полной мере соответствует Элевит® Пронаталь — лекарственное средство, содержащее 12 витаминов, 7 макро- и микроэлементов в оптимальном для беременных количестве (А — 1,2 мг, В₁ — 1,6 мг, В₂ — 1,8 мг, В₆ — 2,6 мг, В₁₂ — 4 мкг, С — 100 мг, D₃ — 12,5 мкг, Е — 15 мг, биотин — 0,2 мг, пантотенат кальция — 10 мг, никотинамид — 19 мг, кальций — 125 мг, магний — 100 мг, фосфор — 125 мг, железо — 60 мг, медь — 1 мг, марганец — 1 мг, цинк — 7,5 мг, фолиевая кислота — 800 мкг).

На сегодняшний день Элевит® Пронаталь — единственный ВМК, предназначенный для беременных и планирующих беременность женщин, с клинически доказанной эффективностью в отношении предупреждения ряда врожденных пороков развития, что продемонстрировано в серии клинических исследований с участием 11 262 женщин [5].

Выводы

1. В когорте планирующих беременность женщин с указанием в анамнезе на рождение детей с врожденными аномалиями, с наличием гипертензивных осложнений в предыдущей гестации, с анемией, наличием хронических заболеваний органов малого таза, с преждевременными родами в анамнезе, невынашиванием, для профилактики дефицитных состояний, а именно фолиеводефицитного состояния, могут применяться только ВМК, зарегистрированные в статусе лекарственного средства.

2. В клинике экстрагенитальной патологии, частота которой имеет тенденцию к повышению и, по данным различных авторов, составляет от 35% до 80%, возможно применение исключительно лекарственных средств с полным регистрационным досье.

3. Всем вышеописанным требованиям отвечает Элевит® Пронаталь — единственный ВМК для беременных и планирующих беременность с высоким уровнем безопасности и эффективности, что доказывают результаты масштабных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Behrman RE, Butler AS (Eds). (2007). Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Institute of Medicine. Washington, DC: The National Academies Press.
2. Bentley S, Hermes A, Phillips D et al. (2011). Comparative effectiveness of a prenatal medical food to prenatal vitamins on hemoglobin levels and adverse outcomes: a retrospective analysis. Clin Therapeut.33:204–210.
3. Bodnar LM, Himes KP, Venkataramanan R et al. (2010). Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. Am J Clin Nutr.92:864–871.
4. Bukowski R, Malone FD, Porter FT et al. (2009). Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. PLoS Med.6:e1000061.
5. Czeizel AE. (2000). Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs.2(6):437–49.
6. De Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP. (2010). Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev. CD007950.
7. Ministry of Health. (2006). Food and Nutrition Guidelines for Healthy Pregnant and Breastfeeding Women. A background paper. Wellington: Ministry of Health, New Zealand.
8. Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. (2012). Periconceptional Folate Deficiency and Implications in Neural Tube Defects. Journal of Pregnancy. 2012. Article ID 295083
9. Talaulikar VS, Arulkumaran S. (2011).Folic acid in obstetric practice: a review, Obstetrical and Gynecological Survey.66.4:240–247.
10. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P et al. (2007). Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Mother-risk Program. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can.29:1003–1026.

Сведения об авторах:

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Статья поступила в редакцию 19.08.2017 г.



Dear Colleagues,

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) invites you to participate in the XXII FIGO World Congress 2018, scheduled to take place in Rio de Janeiro, Brazil, from October 14th to October 19th 2018.

The unique, beautiful city of Rio will undoubtedly attract delegates from all over the world, and allows us to anticipate a successful Congress with over 8,000 delegates expected. The Congress will be held at the Rio Centro, Rio's conveniently located Convention and Exhibition Centre. Designed to securely host a large number of delegates, Rio Centro offers good facilities for all delegates, and is efficiently connected to the city centre and airport by public transport.

The FIGO World Congress is unique, being the only meeting related to the practice of obstetrics and gynaecology exhaustively addressing, during a full week, all aspects of women's health in the world. The scientific programme will cover cutting edge topics in daily practice, the most recent development and management of the rapidly evolving health care requirements, as well as the crucial challenges concerning low resource countries.

The lectures and sessions will be provided by worldwide recognised experts in the field of obstetrics and gynaecology, representatives of universities, private practice, major hospitals and health care institutions from around the globe.

For the industry, this XXII World FIGO Congress in Rio will represent a privileged opportunity to exhibit its developments, dynamics, excellence and expertise, and to share in the success of this most widely attended global meeting.

I look forward to welcoming you all to the FIGO World Congress in October 2018!

Prof CN Purandare
FIGO and 2018 Congress President

<https://figo2018.org>

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



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

*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec;2(6):437-49.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. Повна інформація наведена в інструкції для застосування.
РП №UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б.
В макеті використано графічне (художнє) зображення
L.UK.MKT.CC.02.2017.0231

