

# Трехплодная беременность в современном акушерстве

О.В. Мельник

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В данной статье представлена информация о трехплодной беременности, ее особенностях, рисках и медицинских решениях. По данным различных авторов, многоплодная беременность составляет около 3% всех беременностей. Беременность тройней часто ассоциирована с высоким риском для матери и ребенка и более частым контактом с медицинскими работниками. Таким образом, пациентки с многоплодной беременностью составляют группу высоко-го риска в отношении развития материнских и перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** тройня, многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, интранатальные риски.

Имевшийся еще с древних времен интерес к многоплодной беременности усилился в последние 15–20 лет в связи с лавинообразным ростом многоплодия, связанным с внедрением вспомогательных репродуктивных технологий [1, 28, 29]. До появления вспомогательных репродуктивных технологий и методик эффективного лечения бесплодия, тройни встречались крайне редко, и до эры современной неонатологии их выживаемость была слишком низкой. В этой связи публикации на данную тему стали появляться относительно недавно [2, 3, 11, 12].

Даже при современном развитии медицины перинатальная смертность при беременности тройней в 5 раз выше, чем при одноплодной беременности, внутриутробная гибель плода выше в 4 раза, неонатальная – в 6 раз, перинатальная – в 10 раз. Частота церебрального паралича у детей из тройни выше в 10 раз. Уровень ante- и интранатальных осложнений со стороны матери в 2–10 раз превышает таковой у пациенток с одноплодной беременностью [16, 22, 28, 41].

Тризиготные тройни возникают при оплодотворении трех отдельных яйцеклеток, созревание трех и более яйцеклеток может происходить как в одном яичнике, так и в двух. Тризиготные тройни могут быть как одно-, так и разнополыми. При тризиготной тройне всегда имеют место три самостоятельные плаценты, которые могут соприкасаться, при этом плодотворительница разделены перегородками, состоящими из трех хориальных и трех амниотических оболочек [14, 22, 38].

Одной из основных причин образования тризиготных троен является мощная гормональная стимуляция яичников; высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), вырабатываемого в гипофизе, может вызывать созревание и овуляцию одновременно нескольких фолликулов в одном или обоих яичниках или формирование в одном фолликуле трех яйцеклеток. Чаще всего две яйцеклетки исходят из одного фолликула. Не исключено, что в результате различной чувствительности рецепторов передней доли гипофиза уровень ФСГ может варьировать в широких пределах, временами приводя к одновременному развитию нескольких яйцеклеток. Сходная картина может возникать и при проведении стимуляции овуляции [8, 15, 18].

Предрасположенность к развитию тризиготных троен может наследоваться по материнской линии – так, при нали-

чии в анамнезе монозиготной (однойяцевой) тройни шанс ее повторного развития у той же женщины не больше, чем в общей популяции. Отмечается более высокая частота троен при аномалиях развития матки (двурогая матка, перегородка в матке). При раздвоении матки чаще, чем при нормальном ее строении, происходит созревание одновременно двух и более яйцеклеток, которые могут быть оплодотворены. Тризиготные тройни могут быть одного или разных полов, похожи друг на друга, как братья и сестры [18, 23, 24].

Встречаемость беременности тройней значительно возросла за последние 30 лет. В 2009 году в среднем 16 на 1000 женщин рожали тройню по сравнению с 10 на 1000 в 1980-х [14]. По данным авторов, тройня встречается в 2% всех многоплодных беременностей (беременность, при которой развивается 2 и больше эмбрионов) – такой рост многоплодных беременностей обычно связан с вспомогательными репродуктивными технологиями, включая и оплодотворение *in vitro* (*in vitro fertilization* – IVF), около 24% успешных IVF приводят к многоплодной беременности, в том числе и беременности тройней [22, 23]. Увеличение возраста первородящих в концепции демографии популяции (в связи с иммиграцией) также имеет свой вклад в данном повышении – среди всех беременностей с положительным исходом многоплодные составляют около 3% [14, 22, 23, 26].

Беременность тройней часто ассоциирована с высоким риском как для матери, так и для младенцев. Женщины, беременные тройней, имеют повышенный риск невынашивания, анемии, гипертонических расстройств, кровотечений, необходимости оперативного родоразрешения и постнатальных болезней [28]. Риск преэклампсии у женщин, беременных тройней, в девять раз выше, чем при одноплодной беременности, а смертность, связанная с полиплодной беременностью, в 2,5 раза выше, чем при беременности одним ребенком. Также у женщин, которые вынашивают тройню, гораздо чаще наблюдаются ранние гестозы беременности (например тошнота и рвота), чем у женщин с одноплодной беременностью [17, 28, 35].

В общей статистике число замерших беременностей при вынашивании тройни остается намного выше, чем при одноплодной: в 2009 году число замерших беременностей тройней составляла 31,1 на 1000 по сравнению с 5 на 1000 при одноплодной беременности [14].

Риск преждевременных родов значительно выше при беременности тройней, чем при одноплодной беременности, – 60% при беременности тройней (15% тройняшек рождаются до 32 нед гестации) [28, 29]. Повышенный риск преждевременных родов при беременности тройней ассоциирован с повышенным риском неонатальной и долгосрочной смертности (особенно от несостоятельности нейровегетативных функций и хронических заболеваний легких). На преждевременные роды приходится 65% неонатальных смертей среди беременностей тройней по сравнению с преждевременными родами при одноплодной беременности, которые составляют только 43%. Значительно более высокий показатель преждевременных родов при беременности тройней означа-

ет повышенную потребность ресурсов в неонатальной сфере [29, 30, 43].

Риски для детей частично зависят от количества хорионов и амниотических пузырей при беременности. При беременности тройней могут встречаться разные комбинации разделенных и общих плацент: при монохориальной беременности тройней все три плода прикреплены к одной плаценте, трихориональная тройня характеризуется наличием у каждого эмбриона своей плаценты, при дихориальной тройне два плода имеют одну плаценту, а третий – отдельную [1].

Определение зиготности до родоразрешения возможно только при исследовании ДНК у плодов, полученной в результате проведения амниоцентеза, биопсии хориона или кордоцентеза. Однако на основании зиготности нельзя судить о типе плацентации. Монозиготные двойни могут быть как монохориальными, так и бихориальными. Определение хориальности плодов возможно при проведении УЗИ, во время которого устанавливают количество плацент, пол плодов, наличие амниотической перегородки. Оптимальный срок для диагностики хориальности – 6–9 нед беременности [20, 21, 28].

Иногда риск для детей при беременности тройней ассоциирован частично с общей плацентой, – это фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), который чаще всего проявляется при монохориальной триплодной беременности. ФФТС поражает около 15% монохориальных беременностей, а также является причиной 20% замерших беременностей. Его морфологический субстрат – анастомозирующие сосуды между двумя фетальными системами кровообращения. Это специфическое осложнение для монозиготной тройни с монохориальным типом плацентации. Особую сложность представляют монохориальные моноамниотические тройни, когда беременность осложняется не только ФФТС, но и проблемами с пуповинами плодов. Он также ассоциирован со значительным повышением риска смертности вследствие недоразвитости нейровегетативной системы. Дополнительные осложнения появляются, если помимо монохориальной, беременность является моноамниотичной. Хотя такие беременности достаточно редки (всего 1–2% монохориальных беременностей являются моноамниотичными), они имеют высокий риск закручивания пупочных канатиков, так как отсутствует перегородка, которая разделяет плоды [13, 22, 26, 37, 42].

В течение многих лет диагноз ФФТС устанавливали ретроспективно в неонатальный период. На основании данных ультразвуковой диагностики были разработаны критерии ФФТС, которые используют в практике для определения тактики ведения беременности [20, 30].

Самым распространенным фактором, связанным с антенной неонатальной смертностью и заболеваемостью при беременности тройней, является малая масса плодов при рождении, в подавляющем большинстве случаев низкая масса тела детей обусловлена преждевременными родами [14, 28]. В литературе обсуждаются различные гипотезы угрозы прерывания при многоплодной беременности. Согласно одной из них (преждевременные роды – естественное следствие беременности тройней) основной причиной преждевременного развития родовой деятельности служат перерастяжение мышечных волокон матки, высвобождение простагландинов и сниженный маточно-плацентарный кровоток. В основе другой гипотезы лежат данные Объединенного проекта по перинатологии, свидетельствующие о том, что инфицирование амниотических оболочек способствует их преждевременному разрыву, который наиболее часто приводит к преждевременным родам [1, 3, 43].

Систематический обзор рандомизированных исследований, в которых оценивали эффективность антенатального

скрининга на наличие инфекций нижних половых путей, а также их лечения для уменьшения частоты преждевременных родов и связанной с ними заболеваемости, продемонстрировал высокую эффективность подобных скрининговых программ. Так, в группе вмешательства (2058 женщин) проводили скрининг и лечение бактериального вагиноза, трихомониаза и кандидоза; в контрольной группе (2097 женщин) скрининг не проводили, обследовали только при наличии жалоб или клинических проявлений. Преждевременные роды до 37 нед наблюдались значительно реже в группе вмешательства (3% против 5% в контрольной группе) с относительным риском (ОР) 0,55 (95% ДИ 0,41 – 0,75). Частота рождения детей с низкой массой тела (2500 г и меньше) была на 52% ниже в группе вмешательства (ОР 0,48; 95% ДИ 0,34–0,66), а детей с очень низкой массой тела (1500 г и меньше) – на 6% ниже в группе вмешательства, чем в контрольной группе (ОР 0,34; 95% ДИ 0,15–0,75) [27]. Таким образом, существуют доказательства высокого уровня достоверности, что программы скрининга и лечения вагинальных инфекций у беременных уменьшают частоту преждевременных родов и рождения недоношенных детей с низкой массой тела.

Дополнительным риском для детей является внутриматочное угнетение роста (intrauterine growth restriction – IUGR) и врожденные пороки развития. При многоплодной беременности 66% необъяснимых мертворождений ассоциируют с весом новорожденных меньше третьего центиля, в сравнении с 39% при одноплодной беременности. Основные врожденные пороки развития встречаются на 4,9% чаще при многоплодной беременности, чем при беременности одним плодом [2, 4, 9, 33].

Из-за повышенного риска осложнений женщины, беременные тройней, нуждаются в более тщательном мониторинге и более частом контакте с профессионалами сферы здравоохранения в период беременности, чем женщины с одноплодной беременностью. Обеспокоенность повышенным риском также может иметь значительное психологическое и экономическое влияние на женщин и их семьи, что в свою очередь ведет к еще большей необходимости врачебной помощи [3, 7, 31, 43].

По данным некоторых авторов, физиологическая беременность тройней чаще встречается в семьях, где мать или отец или оба супруга родились в результате многоплодной беременности. При этом наиболее значимую роль играет генотип матери. Существует формула, согласно которой многоплодные беременности встречаются с частотой геометрической прогрессии, образующейся при возведении в степень числа 80: одна двойня встречается на 80 родов, тройня – на 80 родов в квадрате (6400), четверня – на 80 родов в кубе (512 000), пятерня – на 80 родов в четвертой степени (40 960 000) [4, 7, 8].

Интересные данные получены группой авторов, изучавших ассоциированные с полом различия перинатальных осложнений у 16 045 беременных с двойнями. Было выявлено, что повышенный риск преэклампсии имели беременные с тройняшками женского пола, однако после рождения эти дети имели более низкие показатели неонатальной и младенческой смертности, а также более низкий риск дыхательных заболеваний, чем младенцы мужского пола [12, 19, 25].

Эффективного способа профилактики преждевременных родов при беременности тройней не существует. В то же время, в трех крупных рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что прогестерон эффективен как средство профилактики преждевременных родов при одноплодной беременности, относящейся к группе высокого риска. В последние годы раскрыты основные (прежде всего иммунные) механизмы осуществления гестагенами их защитной функции в отношении плода [7, 9, 10, 17, 28].

У пациенток, относящихся к группе высокого риска (наличие преждевременных родов в анамнезе или укорочение шейки матки), применение прогестерона в дородовой период приводило к снижению частоты досрочного завершения беременности на 35% [21, 36].

Примечательно, что уменьшение частоты преждевременных родов при использовании прогестерона не сопровождается существенным улучшением неонатальных исходов и снижением перинатальной смертности. Однако установлено, что дородовое использование прогестерона при одноплодной беременности сопровождается снижением риска развития неонатального сепсиса [8, 11, 28].

Британскими специалистами проведено исследование по оценке значения прогестерона в профилактике преждевременных родов при тройнях (STOPPIT – Study Of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth In Triplets). Были сделаны выводы, что применение прогестерона при тройне не снижает частоту преждевременных родов или внутриутробной гибели плода до 34 нед беременности. Возможно, это связано с недостаточной дозой препаратов прогестерона [43].

В 2010 г. Conde-Agudelo и соавторы обобщили имеющиеся данные точности прогноза спонтанных преждевременных родов при тройне путем измерения длины шейки матки. Они провели систематический обзор и мета-анализ 21 не-

рандомизированного исследования (16 исследований беременных с клиническими признаками возможных преждевременных родов и 5 исследований беременных, не имеющих симптомов угрозы прерывания беременности, всего 3523 женщины). Был сделан вывод, что влагалищная эхоцервикометрия является хорошим диагностическим критерием спонтанных преждевременных родов при отсутствии клинической симптоматики у беременных с тройней в сроке 20–24 нед [9, 10]. Рядом авторов описывается положительный опыт наложения П-образных и циркулярных швов, которые способствуют пролонгированию беременности до рождения жизнеспособных детей при тройнях и даже четверне [10, 29, 34].

Таким образом, пациентки с многоплодной беременностью составляют группу высокого риска в отношении развития материнских и перинатальных осложнений. Это напрямую связано с тем, что эволюционно организм беременной женщины приспособлен для вынашивания одного плода. Залогом успеха вынашивания многоплодных беременностей и выхаживания новорожденных должна явиться преемственность в деятельности всех акушерско-гинекологических подразделений и отделений новорожденных. И, безусловно, дальнейшее углубленное изучение этой проблемы должно быть направлено на снижение перинатальных потерь и сохранение репродуктивного здоровья женщин.

### Вагітність трійнею у сучасному акушерстві О.В. Мельник

У цій статті представлена інформація про триплідну вагітність, її особливості. За даними різних авторів, багатоплідна вагітність складає близько 3% усіх вагітностей. Вагітність трійнею часто асоційована із високим ризиком для матері та дитини і більш частим контактом із медичними працівниками. Отже, пацієнтки з багатоплідною вагітністю складають групу високого ризику щодо розвитку материнських і перинатальних ускладнень.

**Ключові слова:** трійня, багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології, інтранатальні ризики.

### Triplet pregnancies in modern obstetrics O.V. Miller

This article provides information on triplet pregnancies, its features, risks and medical decisions. According to various authors, multiple pregnancy is about 3% of all pregnancies. triplets Pregnancy is often associated with a high risk for the mother and child, and more frequent contact with health professionals. Thus, a patient with a multiple pregnancy is high risk with regard to the development of maternal and perinatal complications.

**Key words:** triplets, multiple pregnancy, assisted reproductive technologies, intrapartum risks.

### Сведения об авторе

**Мельник Оксана Васильевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. Тел.: (067) 401-40-28.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баева И.Ю. Анатометрическая характеристика плодов и новорожденных близнецов при многоплодной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Ю. Баева. – М., 2005. – 23 с.
2. Жарова А.А. Состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы при многоплодной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Жарова. – М., 2011. – 31 с.
3. Юлдашева О.Э. Особенности ведения многоплодной беременности, оценка родов и перинатальных исходов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Э. Юлдашева. – Уфа, 2007. – С. 24.
4. Adams D.M. Perinatal outcome associated with outpatient management of triplet pregnancy / D.M. Adams, J.S. Sholl, E.I. Haney // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2012. – Vol. 178 (4). – P. 843–847.
5. Behr B. Blastocyst-ET and monozygotic twinning / B. Behr, J.D. Fisch, C. Racowsky // J. Assist Reprod Genet. – 2013. – Vol. 17. – P. 349–351.
6. Bernasko J. Is routine prophylactic cervical cerclage associated with significant prolongation of triplet gestation? / J. Bernasko, R. Lee // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2011. – № 19 (9). – P. 575–578.
7. Caritis S.N. Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial / S.N. Caritis, D.J. Rouse, A.M. Preaceman // Obstetrics and Gynecology. – 2009. – № 113 (2 Pt 1). – P. 285–292.
8. Combs C.A. Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: A double-blind, randomized clinical trial / C.A. Combs, T. Garite // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol. 203 (3). – P. 248.
9. Conde-Agudelo A. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 200. – P. 595–609.
10. Conde-Agudelo A. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. Vol. 200. – P. 438–441.
11. D'Amore A. The effect of antenatal corticosteroids on fetal growth, survival, and neurodevelopmental outcome in triplet pregnancies / A. D'Amore, J. Ahluwalia, I. Cheema // American Journal of Perinatology. – 2014. – № 21 (1). – P. 1–8.
12. Daw E. Triplet pregnancy / E. Daw // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 1978. – Vol. 85 (7). – P. 505–509.
13. De Paepe M.E. Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas / M.E. De Paepe, P. DeKoninck // Placenta. – 2015. – Vol. 46 (6). – P. 471–475.
14. Dessolle L. Monozygotic triplet pregnancies after single blastocyst transfer: Two cases and literature review / L. Dessolle, D. Allaoua, T. Fréour // Reprod Biomed Online. – 2010. – № 21. – P. 283–289.
15. Devine P.C. Maternal and neonatal outcome of 100 consecutive triplet pregnancies / P.C. Devine, F.D. Malone // American Journal of Perinatology. – 2011. – Vol. 18 (4). – P. 225–235.
16. Dodd J.M. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour / J.M. Dodd, C.A. Crowther, P. Middleton // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 12. – P. 112–117.

17. Doyle L.W. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L.W. Doyle, C.A. Crowther, P. Middleton // *Cochrane Database Syst. Reviews.* - 2009. - Vol. 16. - P. 114–120.
18. Duyos Mateo I. Fetal complications and early neonatal outcomes on 147 triplets / I. Duyos Mateo M. de la Calle R, Revello // *Ginecol. Obstet. Mex.* - 2013. - Vol. 81 (2). - P. 86–91.
19. Eimian A. Perinatal outcome of triplet gestation: Does prophylactic cerclage make a difference / A. Eimian, R. Figueroa, S. Nigam // *Journal of Maternal-Fetal Medicine.* - 2014. - Vol. 8 (3). - P. 119.
20. Guilherme R. Ultrasound assessment of the prognosis in triplet pregnancies / R. Guilherme, R.C. Le, E. Vuillard // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* - 2009. - Vol. 88 (4). - P. 386–390.
21. Guzman E.R. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in triplet gestations / E.R. Guzman, C. Walters, C. O'ReillyGreen // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* - 2013. - Vol. 183 (5). - P. 1108–1113.
22. Henne M.B. Monochorionic triplet gestation after in vitro fertilization using donor oocytes: Case report and review / M.B. Henne, A.A. Milki, L.M. Westphal // *FertilSteril.* - 2013. - Vol. 83. - P. 742–748.
23. Jain J.K. Monozygotic twins and triplets in association with blastocyst transfer / J.K. Jain, R. Boostnar, M.M. Francis // *J Assist Reprod Genet.* - 2014. - № 21. - P. 103–107.
24. Kaufman G.E. Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy / G.E. Kaufman, F.D. Malone, K.B. Harvey-Wilkes // *Obstetrics and Gynecology.* - 2011. - Vol. 91 (3). - P. 342–348.
25. Khodzhaeva Z. Experience with cervical cerclage in multiple pregnancies / Z. Khodzhaeva, G. Sukhih // *J. Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* - 2009. - Vol. 21. - P. 67–72.
26. Li Y. Dichorionicquadraniotic quadruple gestation with monochorionic triamniotic triplets after two embryos transfer and selective reduction to twin pregnancy: case report / Y. Li, D. Yang, Q. Zhang // *Fertility and Sterility.* - 2009. - Vol. 92 (6). - P. 489–496.
27. Manso P. Chorionicity and perinatal complications in twin pregnancy: a 10 years case series / P. Manso, A. Vaz, A. Tabora // *Acta Med. Port.* - 2011. - Vol. 24 (5). - P. 695–698.
28. Maslovitz S. Cervical length in the early second trimester for detection of triplet pregnancies at risk for preterm birth / S. Maslovitz, J. Hartoov, I. Wolman // *Journal of Ultrasound in Medicine.* - 2014. - № 23 (9). - P. 1187–1191.
29. Mordel N. Elective suture of uterine cervix in triplets / N. Mordel, G. Zajicek, A. Benschushan // *American Journal of Perinatology.* - 2013. - Vol. 10 (1). - P. 14–16.
30. Nicolaidis K. Ультразвуковое исследование беременности в 11–13 недель беременности / K. Nicolaidis. - СПб., 2008.
31. Norman J.E. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis / J.E. Norman, F. Mackenzie, P. Owen // *Lancet.* 2009. - Vol. 373. - P. 2034–2040.
32. Paulson R.J. Pregnancy in the sixth decade of life. Obstetric outcomes in women of advanced reproductive age / R.J. Paulson, R. Boostanfar, R. Saadat // *JAMA.* - 2012. - Vol. 288. - P. 2320–2323.
33. Rebarber A. Prophylactic cerclage in the management of triplet pregnancies / A. Rebarber, A.S. Roman, N. Istwan // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* - 2015. - Vol. 193 (3 Pt 2). - P. 1193–1196.
34. Salat-Baroux J. A case of triple monoamniotic pregnancy combined with a bioamniotic twinning after in vitro fertilization / J. Salat-Baroux, S. Alvarez, J.M. Antonie // *Human Reproduction.* - 2014. - Vol. 9 (2). - P. 374–375.
35. Sanchez Ramos L. Progesterone agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Sanchez Ramos, A.M. Kaunitz, I. Delke // *Obstet. Gynecol.* - 2012. - Vol. 10. - P. 273–279.
36. Schaap A.H. Significance of donor anuria differs between monoamniotic and diamniotic twin-twin transfusion syndrome / A.H. Schaap, J.P. van den Wngaard // *Placenta.* - 2014. - Vol. 28. - P. 523–526.
37. Sebire N. The hidden mortality of monochorionic triplet pregnancies / N. Sebire, R. Snijders, K. Hughes // *Br. J. Obstet. Gynecol.* - 2012. - Vol. 104. - P. 1203–1207.
38. Shek N.W. Single-triplet demise: Pregnancy outcome / N.W. Shek, S.C. Hillman // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* - 2013. - Vol. 3. - P. 132–136.
39. Sills E.S. Human zonapellucida micromanipulation and monozygotic twinning frequency after IVF / E.S. Sills, M. Moomjy, M. Zaninovic // *Hum Reprod.* - 2014. - Vol. 15. - P. 890–895.
40. Steen E.E. Impact of sex on perinatal mortality and morbidity in triplets / E.E. Steen, K. Kallen, K. Marsal // *J. Perinat. Med.* - 2013. - Vol. 12. - P. 10–15.
41. Su L.L. Progesterone agents for treating threatened or established preterm labour / L.L. Su, M. Samuel // *Cochrane Database Syst. Reviews.* - 2010, Issue 1. - P. 19–23.
42. Suzuki S. Characteristics of monochorionic-diamniotic growth-retarded twins during the third trimester / S. Suzuki, S. Okudaria, R. Sawa // *Nippon IkaDaigakuZasshi.* - 2013. - Vol. 66 (5). - P. 300–304.
43. TAMBA. Multiple Failings. Parents of Twins and Triplets Experience of Pre and Post Natal NHS Care (TAMBA Health and Lifestyle Survey 2008) Guildford: Twins and Multiple Births Association; 2009.
44. Vis J.Y. Cost-effectiveness of fibronectin testing in a triage in women with threatened preterm labor: alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in early labor (APOSTEL-I trial) / J.Y. Vis, F.F. Wilms, M.A. Oudijk // *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2009. - Vol. 19. - P. 38.
45. Wadhawan R. Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: association with indometacin therapy and effects on neurodevelopmental outcomes at 18–22 months corrected age / R. Wadhawan, W. Oh, B.R. Vohr // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* - 2013. - Vol. 98 (2). - P. 127–132.
46. Yamasmit W. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy / W. Yamasmit, S. Chaithongwongwatthana, J.E. Tolosa // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2012. - Vol. 12. - P. 32–39.
47. Zork N. Decreasing prematurity in triplet gestations: predicaments and possibilities / N. Zork, J. Biggio, A. Tita // *Obstet. Gynecol.* - 2013. - Vol. 122 (2 Pt 1). P. 375–379.

Статья поступила в редакцию 24.05.2016



німесулід  
**Німесил**®

30 пакетиків з гранулятом  
для приготування суспензії

100 мг німесуліду у кожному  
пакетику, по 100 мг два рази на  
добу

курс лікування до 15 днів

# Нестероїдний протизапальний засіб<sup>1</sup>



низький ризик гастроінтестинальних  
геморагічних ускладнень у порівнянні з  
іншими НПЗП, що широко застосовуються<sup>2,3,4</sup>

висока антиколагеназна активність<sup>5\*</sup>

інгібує IL-1<sup>6\*,\*\*</sup>, IL-6<sup>6\*,\*\*</sup> та субстанцію "P"<sup>7</sup>

додаткове інгібування IL-8 та ФНП- $\alpha$   
(у високих концентраціях)<sup>8\*</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінтний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліморфна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджіанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

<sup>1</sup> Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 10.07.2014 №483.

<sup>2</sup> Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

<sup>3</sup> Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Fiera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

<sup>4</sup> MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.

<sup>5</sup> Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

<sup>6</sup> Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

<sup>7</sup> Bianchi M, Brogginini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

<sup>8</sup> Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

\* Дослідження "in vitro".

\*\* Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,  
20209, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

# diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт  
проти запальної терапії!<sup>1,2</sup>



Збалансований інгібітор ЦОГ<sup>3</sup>\*

Не впливає на метаболізм хряща<sup>6</sup>\*

Достовірно вища ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама<sup>4</sup>

Наявність ін'єкційної форми, таблеток, ретардних капсул та ректальних свічок<sup>7</sup>

Показує однакову гастроінтестинальну переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом<sup>5</sup>

Можливість індивідуального підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>8</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група, Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А В05.

**Склад:**  
Сулозиторії: 1 сулозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;  
Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;  
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);  
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

**Показання.** Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилеоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної колики, болю та набряку після травми і операції (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до ліочної речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III тримістр вагітності. Проктит.

**Спосіб застосування та дози.** Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервалу доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® сулозиторії 100 мг – 1 раз на добу, сулозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

**Побічні реакції.** Біль у грудях, набряк, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жаляві сновидіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® сулозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблеток від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

**Виробник Диклоберл® сулозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард:** Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Плінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Виробник Диклоберл® N 75:** А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л, Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

<sup>1</sup> Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.

<sup>2</sup> Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013, АТС3 М01А. (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

<sup>3</sup> Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

<sup>4</sup> Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumeiou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International ME-LISSA Study Group*. *Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

<sup>5</sup> Dreiser RL, Le Parc JM, Velicetat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm. res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

<sup>6</sup> Biot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

<sup>7</sup> Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® сулозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблеток від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

<sup>8</sup> Lanasa A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Cut* 2006;55:1731-1738.

\* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,  
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**