

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-10

Применение Кокарнит у пациенток с ишемической болезнью плаценты в послеродовом периоде

Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джахадзе

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь плаценты, которая включает в себя такие нозологические единицы, как преэклампсия, задержка роста плода и отслойка плаценты, часто является причиной преждевременного родоразрешения, что делает ее актуальной медико-биологической проблемой. Для повышения эффективности профилактических мероприятий перспективным представляется применение метаболической терапии, подразумевающей непосредственное воздействие на обменные процессы на тканевом и клеточном уровнях. Антиоксидантный эффект препаратов метаболического действия позволяет уменьшить образование в крови и тканях активных форм кислорода и перекисных радикалов, предотвратить повреждение клеточных структур. Авторами представлен собственный опыт применения метаболического препарата Кокарнит®, в состав которого входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид, в комплексной терапии в позднем послеродовом периоде у пациенток с ишемической болезнью плаценты. Применение данного препарата улучшает контроль гемодинамических показателей, нормализует углеводный обмен, в комплексе с препаратами железа способствует быстрому восстановлению уровня гемоглобина и в целом более мягкой и быстрой реабилитации пациенток данной группы, повышая вероятность благоприятного исхода будущей беременности. Следует отметить, что полученные авторами предварительные результаты требуют проведения дальнейших рандомизированных сравнительных клинических исследований на больших выборках.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, ишемическая болезнь плаценты, послеродовый период, гибель плода, Кокарнит, трифосаденин, кокарбоксилаза, никотинамид, цианокобаламин, метаболическая терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Джахадзе Л.С. Применение Кокарнит у пациенток с ишемической болезнью плаценты в послеродовом периоде. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(4):385–390. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-10.

Cocarnit in female patients with ischemic placental disease in the postpartum period

Yu.E. Dobrokhotova, L.S. Dzhokhadze

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Ischemic placental disease, which includes such nosological entities as preeclampsia, fetal growth retardation and placental abruption, is commonly the cause of premature labor, which makes it an urgent medical and biological problem. To increase the efficacy of preventive measures, it seems promising to use metabolic therapy, which implies a direct effect on metabolic processes at the tissue and cellular levels. The antioxidant effect of metabolic drugs can reduce the formation of reactive oxygen species and peroxy radicals in the blood and tissues, and prevent cellular damage. The authors present their experience concerning the use of Cocarnit® metabolic drug, which includes triphosadenine, cocarboxylase, cyanocobalamin and nicotinamide, in complex therapy in the late postpartum period in patients with ischemic placental disease. The use of this drug improves the hemodynamic parameter control, normalizes carbohydrate metabolism, contributes to the rapid restoration of hemoglobin levels in combination with iron preparations, as well as to a softer and faster rehabilitation of female patients in this group, increasing the probability of a favorable outcome in future pregnancy. It should be noted that the preliminary results obtained by the authors require further randomized comparative clinical trials on large samples.

KEYWORDS: pregnancy, ischemic placental disease, postpartum period, fetal death, Cocarnit, triphosadenine, cocarboxylase, nicotinamide, cyanocobalamin, metabolic therapy.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S. Cocarnit in female patients with ischemic placental disease in the postpartum period. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(4):385–390 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-10.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ишемическая болезнь плаценты часто является причиной преждевременного родоразрешения, что делает ее актуальной медико-биологической проблемой, имеющей тенденцию повторяться в последующих беременностях. Ишемическая болезнь плаценты включает в себя такие нозологические единицы, как преэклампсия, задержка ро-

ста плода (ЗРП) и отслойка плаценты [1, 2]. Несмотря на то, что эти осложнения беременности имеют различные фенотипические проявления, они схожи по этиологии, факторам риска, а в их основе лежат единые патофизиологические механизмы.

Точная патофизиология плацентарно опосредованных осложнений беременности остается неизвестной, вероят-

но, неадекватное ремоделирование спиральных артерий на ранних сроках беременности, приводящее к патологической плацентации и ишемии плаценты, лежит в основе развития материнских и перинатальных осложнений, наблюдающихся во второй половине беременности [3]. Генерализованный вазоспазм, нарушение ангиогенеза и микроциркуляции, патологическая коагуляция, увеличение провоспалительного потенциала — все это приводит к развитию эндотелиоза и является признаками ишемической болезни плаценты.

Как преэклампсия, так и ЗРП имеют тенденцию рецидивировать в следующую беременность и часто сочетаются, увеличивая риски материнских и перинатальных осложнений. Отслойка плаценты, ЗРП даже без артериальной гипертонии в анамнезе были связаны с развитием гипертонических расстройств и ЗРП в последующих беременностях [4]. Самыми частыми осложнениями считаются преждевременные роды, выраженное маловодие, дистресс и антенатальная гибель плода [5–7]. На сегодняшний день ишемическая болезнь плаценты рассматривается в качестве предопределяющего фактора неинфекционных неблагоприятных отдаленных осложнений как у матери, так и у ее потомства, увеличивающего риски сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и коморбидных состояний, что в итоге сокращает продолжительность жизни [1, 3, 4].

В послеродовом периоде пациенткам с ишемической болезнью плаценты обычно проводится симптоматическая терапия, включающая антигипертензивные препараты, и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. С целью снижения рисков осложнений при следующей беременности рекомендуется проводить тщательную прегравидарную подготовку и профилактический прием аспирина, однако клинический результат такого подхода сильно варьирует и часто бывает неэффективным [8].

Для повышения эффективности профилактических мероприятий при ишемической болезни плаценты перспективным представляется метаболическая терапия, подразумевающая непосредственное воздействие на обменные процессы на тканевом и клеточном уровнях, оптимизацию использования кислорода клетками в условиях ишемии. Для метаболической терапии применяются препараты, действующие на внутриклеточный метаболизм и обладающие цитопротективными свойствами. Антиоксидантный эффект, свойственный большинству представителей этого класса, позволяет уменьшить образование в крови и тканях активных форм кислорода и перекисных радикалов, предотвратить повреждение клеточных структур. Одним из лекарственных средств высокой метаболической активности является Кокарнит®, который активизирует процессы окисления глюкозы, а также оказывает регулирующее влияние на процессы окисления жирных кислот.

В последние годы опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных применению препарата Кокарнит® в комплексной терапии диабетической полинейропатии, артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, глазного ишемического синдрома, хронической фетоплацентарной недостаточности. Эти исследования продемонстрировали положительные метабо-

лические эффекты, цитокинмодулирующую способность препарата Кокарнит® и его эффективность в активации противовоспалительных агентов, улучшении тканевого дыхания и микроциркуляции ишемизированных органов и тканей, улучшении плацентарного кровотока и трофической функции плаценты, а также достоверное антиаггеническое действие [9–21].

Кокарнит® — это лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения («Уорлд Медицин Илч Сан. Ве Тидж. А.Ш.», Турция), представляет собой рационально подобранный комплекс метаболических веществ и витаминов, благодаря чему препарат оказывает комплексное системное воздействие [9–21]¹.

В состав препарата входят:

1. *Трифосаденин (производное аденозина)*. После парентерального введения трифосаденина динатрия тригидрат проникает в клетки органов, где расщепляется на аденозин и неорганический фосфат с высвобождением энергии. В дальнейшем продукты распада включаются в ресинтез аденозинтрифосфата (АТФ). Основными фармакологическими эффектами АТФ являются стимуляция метаболических процессов, улучшение энергообеспечения тканей, расслабление гладкой мускулатуры, улучшение проведения нервных импульсов, вазодилатации в ишемизированных участках ткани, гипотензивное и антиаритмическое действие. Под влиянием АТФ происходит снижение артериального давления, расслабление гладкой мускулатуры, усиление коронарного и мозгового кровообращения. АТФ участвует в передаче нервного возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, улучшает проведение нервных импульсов, облегчает проведение возбуждения в вегетативных узлах.
2. *Кокарбоксилаза* — кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамин (витамин В₁), который опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы и улучшению трофики нервной ткани вследствие улучшения ее энергетического баланса. Участвует в переносе кислорода и стимулирует энергетические процессы за счет увеличения его накопления. Модулирует передачу нервного импульса, регулирует перенос натрия через нейрональную мембрану.
3. *Цианокобаламин (витамин В₁₂)*, который является регулятором реакций образования карнитина из метионина, предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот, обеспечивая, таким образом, уменьшение удельного веса процессов β-окисления жирных кислот в условиях гипоксии. Кроме того, цианокобаламин активизирует процессы нормобластного кроветворения в костном мозге, повышает способность тканей к регенерации, предупреждает гемолиз эритроцитов, участвует в метаболизме гомоцистеина, пиримидиновых и пуриновых оснований, в углеводном, липидном и аминокислотном обмене, кроветворении, биосинтезе ацетилхолина, а также в миелинизации нервных волокон.

¹ Кокарнит®, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения (Электронный песчуп). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%B8%D1%82&m=TradeName> (дата обращения: 17.09.2023).

4. *Никотинамид (одна из форм витамина PP — никотиновой кислоты)*, который участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание, участвует в обмене липидов, является жизненно важным для синтеза половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона), а также гормонов, вырабатываемых корой надпочечников (кортизон), щитовидной железой (тироксин), и инсулина. Никотинамид восстанавливает трофику нервной и других ишемизированных тканей, обладая сосудорасширяющим действием на уровне мелких сосудов и капилляров, но в отличие от никотиновой кислоты не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, поэтому при его применении не возникает покраснения кожных покровов и чувства прилива к голове. Никотинамид оказывает мягкое седативное действие, применяется при лечении эмоциональных и нервно-психических расстройств, таких как тревожность, депрессия, снижение внимания.

Учитывая вышесказанное, нами проведена оценка эффективности применения препарата Кокарнит® в составе комплексной терапии в позднем послеродовом периоде у пациенток с ишемической болезнью плаценты.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КОКАРНИТ®

Исследование проводилось на базе Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» с 2020 по 2021 г. Было обследовано 26 беременных с ишемической болезнью плаценты с антенатальной или интранатальной гибелью плода в сроках 26–32 нед. гестации. Пациентки подписали информированное согласие, препарат Кокарнит® назначался по решению консилиума.

Методом простой рандомизации беременные были распределены в 2 группы: 1-ю группу составили 14 (53,8%) родильниц, в позднем послеродовом периоде получавших стандартную комплексную терапию, включающую Кокарнит®; 2-ю группу составили 12 (46,2%) родильниц, получавших только стандартную комплексную терапию в течение 42 дней послеродового периода.

Кокарнит® применялся в 1-й группе пациенток после подписания ими информированного согласия по следующей схеме: по 1 ампуле, начиная с 5-го дня послеродового периода, в ягодичную мышцу по 2 инъекции в неделю с общим курсом 10 инъекций.

Критериями включения в исследование были: диагностированная ишемическая болезнь плаценты (преэклампсия, ЗРП, отслойка плаценты) с антенатальной или интранатальной гибелью плода.

У всех родильниц была подавлена лактация с применением бромкриптина или каберголина. Всем пациенткам было рекомендовано обследование по окончании послеродового периода, включающее диагностику антифосфолипидного синдрома, в случае артериальной гипертензии было проведено суточное мониторирование артериального давления и консультация кардиолога, женщинам с нарушением углеводного обмена был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) и консультация эндокринолога.

Все пациентки, включенные в исследование, консультированы перинатальным психологом и прошли курс психо-

логической реабилитации. Всем родильницам была рекомендована нормализация индекса массы тела, коррекция дефицита витамина D и железа, контроль артериального давления, антигипертензивная терапия и профилактика венозных тромбозомболических осложнений по показаниям, дообследование по окончании послеродового периода.

Было проведено гистологическое исследование плацент от 26 родильниц, патологоанатомическое вскрытие плодов, проанализировано течение беременности, родов и послеродового периода.

Психологический статус пациенток оценивали с помощью шкалы (опросника) депрессии Бека, выраженность астении — по шкале MFI-20.

Обработку данных осуществляли с применением современных пакетов прикладных программ математико-статистического анализа Statistica 10. Характер распределения количественных признаков оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова. Если показатель имел нормальное распределение, то данные представляли в виде средней арифметической (M) и ее стандартного отклонения (Sd). Проводили расчет показателей структуры (в процентах). Определение значимости различий между категориальными переменными проводили с помощью критерия χ^2 , для малых групп — χ^2 с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОК

Пациентки обеих групп, включенных в исследование, были сопоставимы по возрасту, социальному положению, соматическому и гинекологическому статусу, а также по акушерскому анамнезу.

Возраст пациенток обеих групп достоверно не отличался и в среднем составил в 1-й группе $28,24 \pm 1,08$ года (от 20 до 36 лет) и во 2-й группе — $27,53 \pm 1,22$ года (от 20 до 35 лет). Социальный статус достоверно не отличался. Большинство обследуемых вели малоподвижный образ жизни.

В обследованных группах большинство пациенток не имели вредных привычек (курение). В основной группе курили 4 (28%) пациентки, а в группе сравнения — 3 (25%). Достоверных отличий выявлено не было.

При анализе наследственных заболеваний гипертоническая болезнь у близких родственников одинаково часто встречалась в 1-й и во 2-й группе: у 6 (42,8%) и 5 (41,6%) пациенток соответственно. Отягощенный анамнез по сахарному диабету регистрировался у 4 (28,5%) пациенток 1-й группы и 4 (33,3%) пациенток 2-й группы.

Из 26 обследованных у 18 (69,2%) была выявлена экстрагенитальная патология: до наступления беременности у 8 (30,7%) пациенток диагностирована гипертоническая болезнь, у 16 (61,5%) — ожирение 1-й и 2-й степени, у 5 (19,2%) — хронический пиелонефрит, у 5 (19,2%) — хронический цистит, у 2 (7,7%) — мочекаменная болезнь, у 6 (23%) — гипотиреоз, а у 3 (11,5%) — железодефицитная анемия 1-й степени. Существенных отличий в распространенности экстрагенитальной патологии среди пациенток обеих групп выявлено не было. Сахарного диабета, диагностированного до беременности, антифосфолипидного синдрома, системной красной волчанки у пациенток обследованных групп не выявлено.

В большинстве своем пациентки обследованных групп были первородящими: в 1-й группе таких было 11 (78,5%), во 2-й — 10 (83,3%). При этом данная беремен-

ность была первой у 8 (57,1%) пациенток 1-й группы и 7 (58,3%) пациенток 2-й группы.

При сравнении исходов предыдущих беременностей выявлено, что частота самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, фармакологических абортов достоверно не отличалась у обследуемых пациенток. По 2 пациентки в обеих группах имели в анамнезе своевременные роды. Преждевременные роды в анамнезе в 34 нед. с экстренным родоразрешением путем операции кесарево сечение по поводу дистресса плода были у 1 пациентки 2-й группы. Мертворождения, преэклампсии, ЗРП и отслойки плаценты в анамнезе не было ни у одной пациентки, включенной в исследование.

Все пациентки обеих групп встали на учет в женскую консультацию до 12 нед. беременности и были обследованы в рамках действующих протоколов. Комбинированный скрининг I триместра проведен 25 пациенткам (1 пациентка 2-й группы отказалась от проведения скрининга). Высокий риск преэклампсии и ЗРП был выявлен у 20 (78%) пациенток: у 9 в 1-й и у 11 во 2-й группе. С профилактической целью 13 пациенток с высоким риском преэклампсии и ЗРП принимали 150 мг ацетилсалициловой кислоты перед сном с 12 нед. беременности, 4 пациентки принимали 75 мг ацетилсалициловой кислоты. Остальные пациентки отказались от профилактики.

У 20 (76,9%) пациенток, включенных в исследование, развилась преэклампсия (у 8 из них преэклампсия сочеталась с ЗРП, а у 2 — с отслойкой плаценты), у 6 (23,1%) пациенток диагностирована ЗРП без преэклампсии. У 3 пациенток диагностирован HELLP-синдром. У 9 (34,6%) женщин беременность осложнилась гестационным сахарным диабетом: 8 пациенток были на диетотерапии и лишь 1 — на инсулинотерапии, которая была отменена сразу после родоразрешения.

В обеих группах все роды были преждевременными в сроках 26–32 нед. У 22 (84,6%) пациенток диагностирована антенатальная, а у 4 (15,4%) — интранатальная гибель плода. Путем операции кесарево сечение в срочном и экстренном порядке были родоразрешены 20 (76,9%) пациенток. Показаниями к абдоминальному родоразрешению послужили тяжелая преэклампсия и отслойка плаценты. Родоразрешены естественным путем были 6 (23,1%) пациенток.

Послеродовый период у большинства родильниц протекал на фоне анемии: у 14 (53,8%) пациенток диагностирована анемия 1-й степени, у 7 (26,9%) — анемия 2-й степени. У 2 родильниц диагностирована гематометра и у 1 — серома послеоперационного шва. Достоверных отличий между 1-й и 2-й группами не выявлено.

Все пациентки с преэклампсией получали антигипертензивную, симптоматическую и магnezияльную терапию. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений проводилась всем пациенткам группы высокого риска. Пациентки с анемией получали терапию препаратами железа под контролем клинического анализа крови и сывороточного ферритина.

При гистологическом исследовании плацент от 26 родильниц плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) был меньше нормы и существенно не различался у родильниц 1-й и 2-й групп: в среднем ППК у родильниц 1-й группы составил $0,18 \pm 0,01$, у родильниц 2-й группы — $0,17 \pm 0,02$. Склеротические изменения, инфаркты плаценты, признаки децидуита, патологическая незрелость и дис-

социация хориональных ворсин, признаки гипоплазии плаценты одинаково часто встречались у родильниц обеих групп.

При патологоанатомическом вскрытии пороков развития у плодов не обнаружено.

Все пациентки были выписаны домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача женской консультации. Длительность лечения в послеродовом периоде у беременных с преэклампсией составила $9,74 \pm 0,46$ койко-дня, а у пациенток с изолированной ЗРП — $4,57 \pm 0,22$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КОКАРНИТ® И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток 1-й группы, получавших Кокарнит®, быстрее удалось достичь целевых (ниже 135 мм рт. ст. систолическое АД, ниже 85 мм рт. ст. диастолическое АД) цифр артериального давления (в среднем через 8 ± 2 дня в 1-й группе и 14 ± 3 дня во 2-й группе), а потребность в антигипертензивной терапии и ее длительность были ниже, чем у пациенток 2-й группы. У 3 (25%) пациенток 1-й группы по данным ПГТТ через 42 дня после родов диагностирован сахарный диабет 2 типа, в 1-й группе нарушений углеводного обмена выявлено не было. Анемия после окончания послеродового периода и проведенной антианемической терапии зарегистрирована статистически значимо реже в 1-й группе (у 2 (14,3%) пациенток), чем во 2-й (у 5 (41,6%) пациенток) ($p < 0,05$).

Важно отметить, что в 1-й группе 12 (85,7%) пациенток отмечали улучшение общего самочувствия, в том числе психологического, что существенно чаще, чем во 2-й группе, где улучшение общего самочувствия отметили 5 (41,6%) пациенток (анализ проводился с учетом данных шкалы (опросника) депрессии Бека).

Авторы предшествующих работ на фоне лечения Кокарнитом также наблюдали улучшение эмоционального состояния, повышение повседневной активности, улучшение качества жизни. У пациенток повышались мотивация к изменению образа жизни и приверженность выполнению медицинских рекомендаций, что способствовало существенному снижению всех показателей астении по шкале MFI-20.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь плаценты, особенно преэклампсия, — одна из самых значительных и нерешенных проблем в структуре акушерских осложнений. На протяжении многих лет преэклампсия и ЗРП являются предметом исследований многих ведущих зарубежных и отечественных ученых. До последнего времени не установлены этиология и точный патофизиологический механизм их развития. Огромное количество гипотез, касающихся механизмов развития, возможностей профилактики и лечения, лишь подтверждает отсутствие однозначного мнения и единого подхода к ведению пациенток с преэклампсией и ЗРП, и их реабилитации в послеродовом периоде.

Для научного сообщества выявление этиологических факторов и патогенетических механизмов развития ишемической болезни плаценты представляет огромный интерес, в то время как для практического акушерства наибольшую ценность имеют оптимизация ведения пациенток этой группы и снижение рисков рецидива в следующую беременность.

Применение препарата Кокарнит®, в состав которого входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид, у пациенток с ишемической болезнью плаценты в послеродовом периоде улучшает контроль гемодинамических показателей, нормализует углеводный обмен, в комплексе с препаратами железа способствует быстрому восстановлению уровня гемоглобина и в целом ускоряет реабилитацию пациенток данной группы, повышая вероятность благоприятного исхода будущей беременности. Следует отметить, что полученные нами предварительные результаты требуют проведения дальнейших рандомизированных сравнительных клинических исследований с большими выборками с целью получения более достоверных результатов с оценкой функции эндотелия и анализом исходов последующих беременностей. ▲

Литература / References

- Friedman A.M., Cleary K.L. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol.* 2014;38(3):177–182. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.002. PMID: 24836830.
- Johnson K.M., Smith L., Modest A.M. et al. Angiogenic factors and prediction for ischemic placental disease in future pregnancies. *Pregnancy Hypertens.* 2021;25:12–17. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.05.011.
- Roberts J.M. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol.* 2014;38(3):139–145. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.005.
- Evers A.C., van Rijn B.B., van Rossum M.M., Bruinse H.W. Subsequent pregnancy outcome after first pregnancy with normotensive early-onset intrauterine growth restriction at <34 weeks of gestation. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(1):37–44. DOI: 10.3109/10641955.2010.484080.
- Madzli R., Yuksel M.A., Imamoglu M. et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(1):53–57. DOI: 10.1007/s00404-014-3176-x.
- Haddad B., Deis S., Goffinet F. et al. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1590–1595; discussion 1595–1597. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.03.050.
- Rezk M., Gamal A., Emarat M. Maternal and Fetal Outcome in de Novo Preeclampsia in Comparison to Superimposed Preeclampsia: A Two-Year Observational Study. *Hypertens. Pregnancy.* 2015;34(2):137–144. DOI: 10.3109/10641955.2014.982329.
- Sibai B.M., Koch M.A., Freire S. et al. The impact of prior preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):345.e1–345.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.11.027.
- Литвинова Т.И., Петельский Ю.В., Анацко С.В. Применение кардионейропротектора Кокарнит в комплексном лечении пациентов с артериальной гипертензией 1 степени. В кн.: Тезисы XIV Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений». 2018:66.
[Litvinova T.I., Petel'skiy Yu.V., Anatsko S.V. Application of the cadoneuroprotector Cocarnit in the complex treatment of patients with arterial hypertension of the 1st degree. In: Abstracts of the XIV All-Russian Congress "Arterial Hypertension 2018: at the crossroads of opinions." 2018:66 (in Russ.).]
- Ходжаева У.З., Юсупов А.Ф., Миррахимова С.Ш., Миркомילו Э.М. Оценка клинической эффективности препаратов медотилин и Кокарнит в комплексном лечении глазного ишемического синдрома. *Глаз.* 2015;5(105):27–29.
[Khozdayeva U.Z., Yusupov A.F., Mirrakhimova S.Sh., Mirkomilo E.M. Evaluation of the clinical effectiveness of medotilin and Cocarnit in the complex treatment of ocular ischemic syndrome. *Glaz.* 2015;5(105):27–29 (in Russ.).]
- Котов С.В., Исакова Е.В., Лиждвой В.Ю. и др. Эффективность препарата кокарнит при диабетической нейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(1):37–42. DOI: 10.17116/jnevro20181181137-42.
[Kotov S.V., Isakova E.V., Lizhdvoi V.Iu. et al. The efficacy of cocarnit in diabetic neuropathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(1):37–42 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro20181181137-42.
- Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Кокарнит — высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(10):10–16. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-10-10-16.
[Mkrtyunyan A.M., Oranskaya A.N. Cocarnit — Highly Effective and Safe Approach to the Treatment of Diabetic Neuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022;18(10):10–16 (in Russ.).] DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-10-10-16.
- Пашкова И.Н., Потупчик Т.В., Гацких И.В. и др. Оценка эффективности метаболической терапии в лечении диабетической полинейропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2020;23(10):25–34. DOI: 10.29296/25877313-2020-10-0.
[Pashkova I.N., Potupchik T.V., Gackich I.V. et al. Evaluation of the effectiveness of metabolic therapy in the treatment of diabetic polyneuropathies in patients with type 2 diabetes. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2020;23(10):25–34 (in Russ.).] DOI: 10.29296/25877313-2020-10-04.
- Ханюков А.А., Ягудина Е.Д., Григоренко О.Г., Осипчук И.Н. Клинический опыт использования Кокарнита в комплексном лечении пациентов с ИБС и ХСН. *Кардиология.* 2019;2(447):18–19.
[Khanyukov A.A., Yagudina Ye.D., Grigorenko O.G., Osipchuk I.N. Clinical experience of using Cocarnit in the complex treatment of patients with coronary heart disease and heart failure. *Kardiologiya.* 2019;2(447):18–19 (in Russ.).]
- Ших Е.В., Петунина Н.А., Недосугова Л.В. и др. Спонтанная и индуцированная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы. *Сахарный диабет.* 2020;23(3):210–222. DOI: 10.14341/DM12343.
[Shikh E.V., Petunina N.A., Nedosugova L.V. et al. Spontaneous and induced secretion of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus.* 2020;23(3):210–222 (in Russ.).] DOI: 10.14341/DM12343.
- Можейко Л.Ф., Коршикова Р.Л., Савицкая В.М. и др. Новые возможности лечения фетоплацентарной недостаточности. *Репродуктивное здоровье в Беларуси.* 2010;5:75–81.
[Mozheyko L.F., Korshikova R.L., Savitskaya V.M. et al. New possibilities for the treatment of fetoplacental insufficiency. *Reproduktivnoye zdorov'ye v Belarusi.* 2010;5:75–81 (in Russ.).]
- Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Подачина С.В. Возможность применения препарата Кокарнит при лечении диабетической полинейропатии комплексным препаратом Кокарнит. *Эффективная фармакотерапия.* 2016;4:5:6–10.
[Mkrtyunyan A.M., Markova T.N., Podachina S.V. The Possibility of Using Cocarnit Drug in the Treatment of Diabetic Polyneuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2016;4:5:6–10 (in Russ.).]
- Рачин А.П., Шаров М.Н. Сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией. *РМЖ.* 2017;9:586–590.
[Rachin A.P., Sharov M.N. Comparative opened randomized study on assessment of efficiency and safety of the use of Cocarnit in patients with diabetic polyneuropathy. *RMJ.* 2017;9:586–590 (in Russ.).]
- Парфенов В.А., Головачева В.А., Фадеев В.В. и др. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинарного подхода. *Медицинский совет.* 2017;1S:71–79. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79.
[Parfenov V.A., Golovacheva V.A., Fadeev V.V. et al. Optimization diabetic polyneuropathy patients management using a multidisciplinary approach. *Meditsinskiy sovet.* 2017;1S:71–79 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79.
- Морозова О.Г., Ярошевский А.А., Здыбский В.И., Липинская Я.В. Клинико-патогенетическая взаимосвязь вегетативной и миофасциальной дисфункции (оценка эффективности применения препарата Кокарнит). *Международный неврологический журнал.* 2013;1(55):75–80.
[Morozova O.G., Yaroshevskiy A.A., Zdybskiy V.I., Lipinskaya Ya.V. Clinical and pathogenetic relationship between autonomic and myofascial

dysfunction (evaluation of the effectiveness of the drug Cocarnit). International Neurological Journal. 2013;1(55):75–80 (in Russ.).

21. Терещенко Ю.В., Ахмедов В.А., Лялюков А.В. Диастолическая функция сердца и вегетативная регуляция работы сердечно-сосудистой системы как опорные точки приложения для метаболической поддержки на фоне регулярного тренировочного процесса. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021;3:40–45. DOI: 10.17513/mjpf.13189.

[Tereshchenko YU.V., Akhmedov V.A., Lyalyukov A.V. Diastolic heart function and autonomic regulation of the cardiovascular system as reference points for metabolic support against the background of a regular training process. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2021;3:40–45 (in Russ.). DOI: 10.17513/mjpf.13189.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Джохадзе Лела Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5389-7817.

Контактная информация: Доброхотова Юлия Эдуардовна, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.09.2023.

Поступила после рецензирования 11.10.2023.

Принята в печать 09.11.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yulia E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Lela S. Dzhokhadze — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5389-7817.

Contact information: Yulia E. Dobrokhotova, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 20.09.2023.

Revised 11.10.2023.

Accepted 09.11.2023.

Кокарнит®

Трифосаденин	10 мг	Коккарбоксмилаз [В.]	50 мг
Никотинамид (PP)	20 мг	Цианокобаламин [В.]	500 мкг

КВАДРОЭФФЕКТ КОМПОЗИЦИИ КОКАРНИТ®

Оригинальный метаболический комплекс для структурно функциональной реабилитации нервной ткани с антигипоксантами и нейрометаболическими эффектами

- Улучшении тканевого дыхания и микроциркуляции ишемизированных органов и тканей
- Улучшает контроль гемодинамических показателей и нормализует углеводный обмен
- Уменьшает степень оксидативного стресса
- Оказывает значимое снижение всех показателей астении
- Улучшает качество жизни