



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО ЖЕЛЕЗА (III) – ГИДРОКСИД ПОЛИМАЛЬТОЗНОГО КОМПЛЕКСА ПО СРАВНЕНИЮ С СУЛЬФАТОМ ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*

RICARDO ORTIZ¹
**JORGE EDUARDO
TOBLLI²**

**JUAN DIEGO
ROMERO³**

**BEATRIZ
MONTERROSA³**

CRISTINA FRER²

EUGENIA MACAGNO²

**CHRISTIAN
BREYMANN⁴**

¹ Локальный госпиталь Норте,
Букараманга, Колумбия

² Госпиталь Алеман, Буэнос-Айрес,
Аргентина

³ Центр неотложной медицинской
помощи, Госпиталь Виста Гермоза,
Богота, Колумбия

⁴ Университетский госпиталь
Цюриха, Клиника акушерства,
Группа исследований плода
и матери, Отделение акушерских
исследований, Цюрих, Швейцария

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит железа является наиболее частым алиментарным расстройством в мире [1], и он широко распространен среди беременных женщин. Анемия – не прямой показатель дефицита железа, исходя из которого можно рассчитать, что у большинства беременных в развивающихся странах и не менее, чем у 30–40% беременных в промышленно развитых странах имеется дефицит железа [1]. Как минимум, у 50% беременных может отмечаться анемия [1]. Имеются данные о том, что приблизительно 75% всех диагностированных случаев анемии обусловлены дефицитом железа [1].

Дефицит железа оказывает значительное влияние на здоровье как матерей, так и новорожденных, повышает материнскую смертность, пре- и перинатальную смертность, а также частоту невынашиваемости беременности [1–3]. У матерей с анемией вероятность

благоприятного исхода беременности меньше на 30–45%, а у их новорожденных детей запасы железа в организме снижены почти вдвое по сравнению с нормой [1].

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рекомендациях по профилактике и лечению железодефицитной анемии (ЖДА), разработанных ВОЗ, Детским фондом ООН (бывший Международный чрезвычайный фонд помощи детям при ООН – UNICEF) и Международной консультативной группой по алиментарной анемии (INACG), отмечается, что беременные женщины должны в плановом порядке дополнительно принимать препарат железа [1]. Соли железа (такие как сульфат железа (II) и многоядерные комплексы гидроксида железа (III), в частности железа (III)-гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК), – наиболее часто применяемые пероральные препараты железа в данной ситуации.

* Статья опубликована в Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2011, 1-6.

Имеющиеся данные согласованно свидетельствуют о том, что железа (III)-ГПК обладает такой же эффективностью в повышении уровня гемоглобина (Hb), что и сульфат железа (II), что также было подтверждено при недавно проведенном мета-анализе [4]. Несмотря на то, что биодоступность железа, высвобождаемого из сульфата железа и железа (III)-ГПК, примерно одинаковая [5, 6], стабильная структура железа (III)-ГПК обуславливает несколько иной характер абсорбции, чем у солей железа (II) [7]. Как результат, железо, не связанное с трансферрином, которое может появляться в сыворотке после приема солей железа (II), не обнаруживается после приема эквивалентной дозы железа в составе железа (III)-ГПК [8, 9]. Железо, не связанное с трансферрином, вызывает окислительный стресс, приводящий к местным реакциям в ЖКТ и таким симптомам, как рвота, диспепсия, диарея и изжога [10], системным нежелательным реакциям, включающим тошноту, боль в животе и в пояснице, а также к появлению металлического привкуса во рту [11]. Было показано, что переносимость железа (III)-ГПК со стороны желудочно-кишечного тракта лучше, чем сульфата железа [4, 12].

Тем не менее, на сегодняшний день недостаточно сравнительных данных по применению железа (III)-ГПК, по отношению к сульфату железа, у беременных [6, 13–15], и в проведенных сравнительных исследованиях использовали относительно низкую поддерживающую дозу препарата (100 мг железа в сутки). Ни в одном из рандомизированных исследований у беременных с ЖДА не назначали рекомендуемую в настоящее время дозу железа (III)-ГПК (200–300 мг железа в сутки) [16].

Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности железа (III)-ГПК и сульфата железа в лечении анемии у беременных с дефицитом железа, получающих препараты в рекомендуемых дозах. Исследование по дизайну является поисковым, открытым, контролируемым, рандомизированным, многоцентровым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отбор пациенток проводили в 3 центрах в Колумбии и 2 – в Аргентине в период с декабря 2005 по июль 2006 года. Критериями включения в исследование были: возраст 16 лет и старше, беременность от 18 до 26 недель, наличие ЖДА (определяли как уровень Hb \leq 10,5 г/дл, ферритин сыворотки \leq 15 нг/мл и средний объем эритроцита $<$ 80 фл).

Пороговое значение Hb было выбрано в соответствии с рекомендациями Центров по контролю над заболеваниями (Centers of Disease Control, США), которые основываются на наличии наименьшего значения Hb и определяют анемию как уровень Hb $<$ 11,0 г/дл на сроках с 1-й по 12-ю или с 29-й по 40-ю недели беременности, либо $<$ 10,5 г/дл в период с 13-й по 28-ю неделю беременности [1]. В исследование не включали женщин с перегрузкой организма железом, нарушениями утилизации железа, анемией в связи с другими причинами, помимо дефицита железа, либо другим значимым клиническим заболеванием (в том числе преэклампсией, инфекционным, тяжелым соматическим или психическим заболеваниями).

Все пациентки прекратили прием железосодержащих препаратов (включая мультивитаминные комплексы, содержащие железо) за 14 дней до приема первой дозы. Женщины, подходившие для исследования, были рандо-

мизированы на одинаковые по числу участниц группы лечения и разделены на подгруппы в зависимости от гестационного возраста на момент включения (18–20 недель, 21–23 недели и 24–26 недель).

Женщины получали препарат железа 2 раза в сутки во время или после еды в течение 90 дней в составе железа (III)-ГПК (Мальтофер, Vifor International Inc., Санкт-Галлен, Швейцария), который предоставляли в однодозовых контейнерах (в клиниках Колумбии), либо в таблетках, покрытых оболочкой (в клиниках Аргентины), содержащих 100 мг железа, либо таблеток непатентованных препаратов сульфата железа (коммерчески доступных, содержащих 100 мг железа). Обследование проводили через 30, 60, 90 дней и после родов.

Первичным критерием эффективности являлось изменение Hb от исходного значения через 60 и 90 дней. Вторичными критериями эффективности служили: изменение Hb от исходного через 30 дней и изменение ферритина сыворотки, степени насыщения трансферрина железом (СНТЖ), уровней железа сыворотки, гематокрита, среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците и средней концентрации гемоглобина в эритроците. Критерии эффективности у пациенток, получавших железа (III)-ГПК в однодозовых контейнерах или таблетках, покрытых оболочкой, сравнивали методами описательной статистики. Лабораторные тесты проводили в центральной лаборатории в каждой стране.

Безопасность оценивали на основании сообщений о нежелательных явлениях, измерениях витальных параметров (температура, артериальное давление и частота сердечных сокращений) и массы тела, проведения физикального осмотра. Обследование после родов включало регистрацию гестационного возраста, числа новорожденных детей, типа родов, исхода, характеристик новорожденного (пол, масса тела, окружность головы, длина тела), вычисленной потери крови и длительности госпитализации.

Статистические тесты проводили с двухсторонними критериями t и уровнем значимости 5% (0,05).

Различия между группами лечения по приверженности к лечению и нежелательным явлениям проверяли на каждом визите и для всего периода с помощью критерия 2 после подсчета числа возвращенных таблеток/контейнеров, используя следующие категории: 0, 1–5, 6–10, $>$ 10. Данные приводятся в виде средних значений (стандартного отклонения).

Все пациентки предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Популяция пациенток

Всего в исследование было рандомизировано 80 женщин. Они составили группы для оценки безопасности и анализа в зависимости от назначенного лечения (рисунок 1). Значимых отклонений от протокола не было.

Группы лечения были похожими по исходным характеристикам, в том числе возрасту (средний возраст: 26,8 (6,2) лет в группе железа (III)-ГПК и 27,2 (5,8) лет в группе сульфата железа) и массе тела (60,4 (8,8) кг в группе железа (III)-ГПК и 60,1 (9,0) кг в группе сульфата железа). Средний гестационный возраст на момент включения в исследование составил 20,1 (2,7) недель в группе железа (III)-ГПК и 19,6 (2,3) недель в группе сульфата железа ($p = 0,06$).

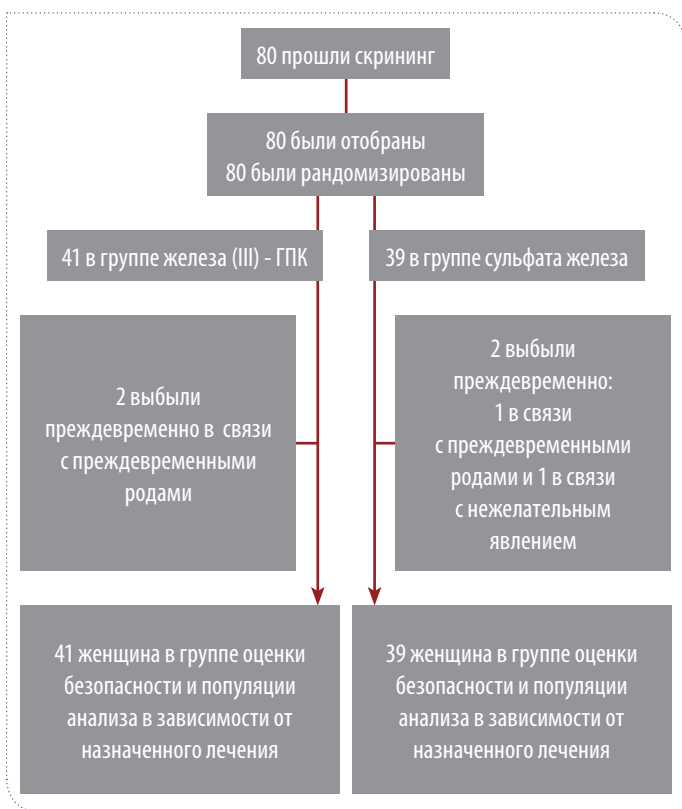


РИСУНОК 1. СХЕМА ДВИЖЕНИЯ ПАЦИЕНТОК В ИССЛЕДОВАНИИ

возвращенных таблеток/контейнеров в группе железа (III)-ГПК было достоверно меньше, чем среднее число возвращенных таблеток в группе сульфата железа (1,53 против 2,97, соответственно; $p = 0,015$).

Гемоглобин и гематокрит

Уровень Hb был одинаковым в обеих группах лечения на исходном этапе, при этом значимых различий между группами по его изменению через 60 и 90 дней не было. Среднее изменение от исходного уровня через 90 дней составило 2,16 (0,67) г/дл в группе железа (III)-ГПК и 1,93 (0,97) г/дл в группе сульфата железа (таблица 2). Через 90 дней у женщин в обеих группах лечения был достигнут средний уровень Hb, близкий к диапазону нормы (11,89 г/дл в группе железа (III)-ГПК и 11,70 г/дл в группе сульфата железа; $p = 0,056$). Аналогично, исходные значения гематокрита и его изменения от исходного уровня через 30, 60 и 90 дней были сопоставимыми между группами лечения, кроме достоверно более высокого гематокрита в группе железа (III)-ГПК через 90 дней (таблица 2).

Параметры статуса железа в организме

Средний уровень ферритина в сыворотке на исходном этапе составил 113 (26) нг/мл в группе железа (III)-ГПК и 112 (29) нг/мл в группе сульфата железа. Отмечалось небольшое увеличение ферритина в сыворотке до 179 (38) нг/мл в группе железа (III)-ГПК и 157 (34) нг/мл в группе сульфата железа ($p = 0,014$); различие по изменению от исходного уровня было статистически значимым ($p = 0,004$) (таблица 3). Также отмечалось небольшое увеличение НТЖ (насыще-

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕНЩИН, НЕ СОБЛЮДАВШИХ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ*

Возвращенные таблетки/контейнеры	Железа (III)-ГПК (n = 41)	Сульфат железа (n = 39)	Значение p
День 30			
0	30 (73,2)	16 (41)	$< 0,001$
1–5	7 (17,1)	16 (41)	
6–10	2 (4,9)	3 (7,7)	
11–20	1 (2,4)	3 (7,7)	
> 20	1 (2,4)	1 (2,6)	
День 60			
0	27 (65,9)	16 (41)	$< 0,001$
1–5	9 (22)	17 (43,6)	
6–10	4 (9,8)	4 (10,3)	
11–20	1 (2,4)	2 (5,1)	
> 20	0	0	
День 90			
0	27 (65,9)	18 (46,2)	$< 0,001$
1–5	7 (17,1)	13 (33,3)	
6–10	4 (9,8)	4 (10,3)	
11–20	0	2 (5,1)	
> 20	1 (2,4)	1 (2,6)	

*данные приводятся в виде среднего значения (статистическое отклонение)

Лечение

В группе железа (III)-ГПК 66–73% женщин на каждом визите возвращали пустые контейнеры. В группе сульфата железа только 41–46% женщин на каждом визите возвращали пустые контейнеры. Число женщин, не соблюдавших назначенное лечение, было достоверно меньше в группе железа (III)-ГПК через 30, 60 и 90 дней (таблица 1). Через 90 дней среднее число

ние трансферрина железом) в ходе исследования, при этом значимых различий между группами не было. Уровень железа в сыворотке был достоверно выше в группе железа (III)-ГПК как через 60, так и через 90 дней, при этом средние значения через 90 дней составили 11,4 (3,5) мкмоль/л и 9,8 (2,9) мкмоль/л в группах железа (III)-ГПК и сульфата железа, соответственно ($p = 0,022$).

ТАБЛИЦА 2. ГЕМОГЛОБИН И ГЕМАТОКРИТ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЧЕРЕЗ 30, 60 И 90 ДНЕЙ*

	Железа (III)-ГПК (n = 41)	Сульфат железа (n = 39)	Значение p
Гемоглобин (г/дл)			
Исходно	9,64 (0,89)	9,79 (0,64)	0,35
Через 30 дней	10,30 (0,70)	10,45 (0,58)	0,72
Изменение от исходного	0,66 (0,43)	0,66 (0,48)	0,88
Через 60 дней	11,05 (0,75)	11,06 (0,70)	0,40
Изменение от исходного	1,41 (0,38)	1,27 (0,73)	0,41
Через 90 дней	11,89 (0,53)	11,70 (0,76)	0,056
Изменение от исходного	2,16 (0,67)	1,93 (0,97)	0,25
Гематокрит (%)			
Исходно	29,08 (2,36)	29,26 (2,29)	0,71
Через 30 дней	31,03 (2,26)	31,34 (2,49)	0,88
Изменение от исходного	1,95 (1,41)	2,08 (1,51)	0,66
Через 60 дней	33,50 (2,38)	33,04 (2,42)	0,14
Изменение от исходного	4,42 (1,85)	3,77 (1,84)	0,08
Через 90 дней	35,83 (2,05)	35,03 (2,38)	0,009
Изменение от исходного	6,62 (2,04)	5,81 (2,4)	0,07

*данные приводятся в виде абсолютного значения (процента).

Достоверные различия по величине p выделены жирным шрифтом

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ СТАТУСА ЖЕЛЕЗА*

	Железа (III)-ГПК (n = 41)	Сульфат железа (n = 39)	Значение p
Ферритин сыворотки (нг/мл)			
Исходно	113 (26)	112 (29)	0,98
Через 30 дней	121 (23)	122 (28)	0,61
Изменение от исходного	9 (12)	9 (17)	0,63
Через 60 дней	145 (31)	133 (38)	0,11
Изменение от исходного	32 (26)	20 (31)	0,04
Через 90 дней	179 (39)	157 (34)	0,014
Изменение от исходного	64 (40)	41 (28)	0,004
Насыщение трансферрина (%)			
Исходно	15,4 (4,7)	15,6 (5,1)	0,88
Через 30 дней	17,1 (4,7)	16,3 (4,0)	0,22
Изменение от исходного	1,8 (3,6)	0,7 (2,7)	0,21
Через 60 дней	18,7 (4,2)	18,1 (4,7)	0,08
Изменение от исходного	3,3 (3,9)	2,5 (3,9)	0,31
Через 90 дней	21,3 (4,6)	19,4 (6,4)	0,01
Изменение от исходного	6,1 (5,5)	3,9 (6,8)	0,21
Железо сыворотки (мкмоль/л)			
Исходно	5,8 (1,3)	5,7 (2,0)	0,52
Через 30 дней	7,4 (1,2)	7,0 (2,3)	0,66
Изменение от исходного	1,6 (1,6)	1,6 (1,2)	0,28
Через 60 дней	9,6 (3,2)	8,2 (2,4)	0,04
Изменение от исходного	3,8 (3,3)	2,5 (1,9)	0,15
Через 90 дней	11,4 (3,5)	9,8 (2,9)	0,022
Изменение от исходного	5,6 (3,9)	4,3 (2,3)	0,10

*данные приводятся в виде среднего значения (статистическое отклонение).

Достоверные различия по величине p выделены жирным шрифтом

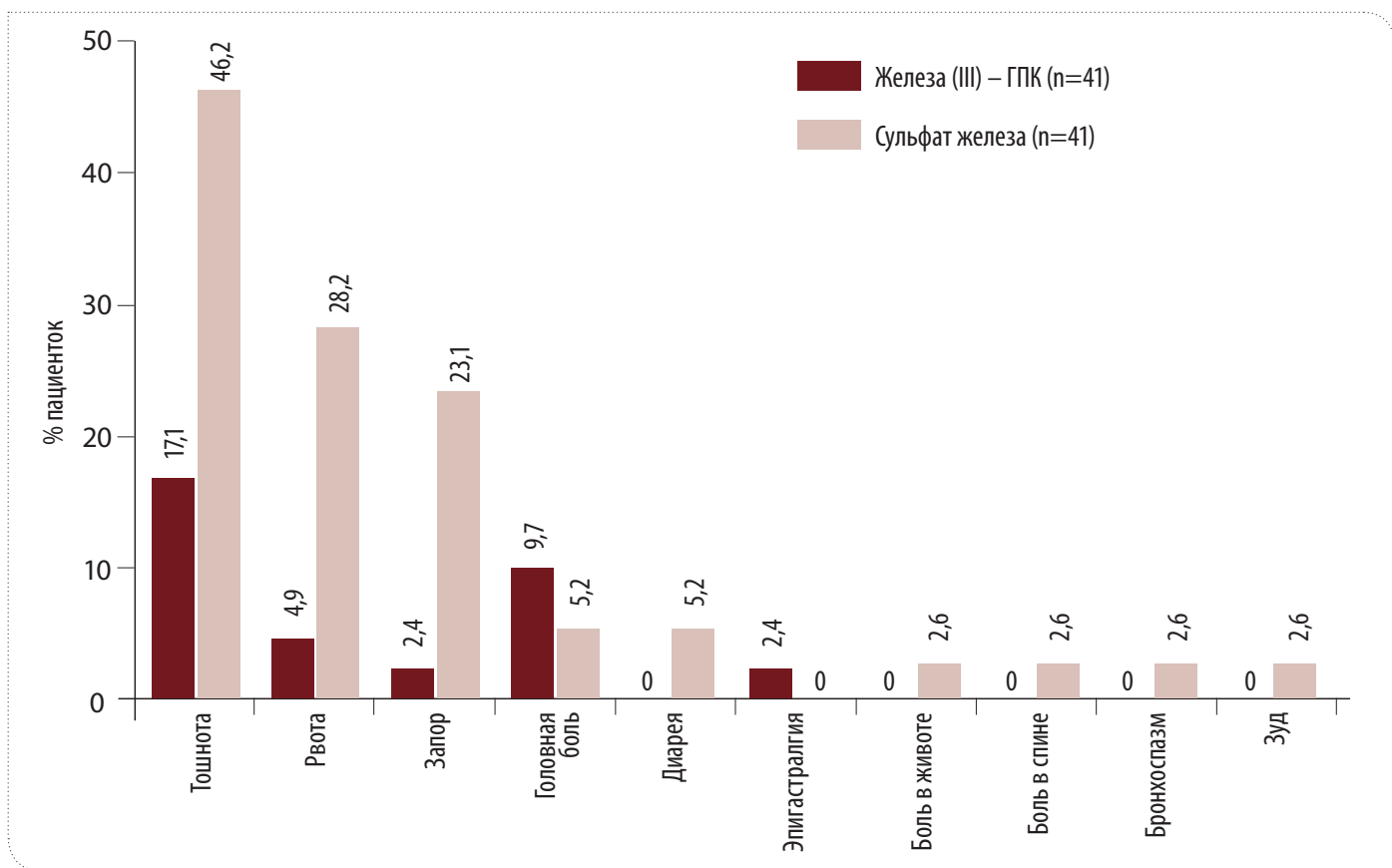


РИСУНОК 2.

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ. НИ У КОГО ИЗ ПАЦИЕНТОК НЕ ОТМЕЧАЛОСЬ ОДНОГО И ТОГО ЖЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ЯВЛЕНИЯ ДВАЖДЫ

Эритроцитарные индексы

Средний объем эритроцита (МСН), среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСНС) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСV) достоверно не различались между группами лечения на исходном этапе и в любой временной точке в периоде исследования. Средние значения этих показателей МСН, МСНС и МСV у пациентов, рандомизированных на прием железа (III)-ГПК, составили на исходном этапе 26,1 (8,8) пг, 31,6 (2,9) г/дл и 75,0 (8,5) фл, а через 90 дней – 27,7 (1,5) пг, 33,0 (1,0) г/дл и 82,2 (3,2) фл. Что касается группы сульфата железа, исходные значения составили – 25,1 (2,3) пг, 31,5 (2,7) г/дл и 75,9 (3,4) фл, а значения через 90 дней составили – 27,6 (2,1) пг, 32,6 (1,7) г/дл и 80,9 (3,5) фл соответственно.

Безопасность

Нежелательные явления отмечались у 34 женщин: 12/41 (29,3%) в группе железа (III)-ГПК и 22/39 (56,4%) в группе сульфата железа (p = 0,015). Наиболее частыми были тошнота, рвота и запор, все они возникали достоверно чаще в группе сульфата железа (рисунок 2). Все нежелательные явления в группе железа (III)-ГПК были легкими. В группе сульфата железа отмечались умеренно тяжелые случаи тошноты, рвоты и запора. У одной женщины в группе сульфата железа возникла тяжелая рвота, что привело к выведению женщины из исследования. Серьезных нежелательных явлений ни в одной группе лечения не возникало.

Во всех случаях тошнота, рвота и запор были расценены как возможно или вероятно связанные с приемом изучаемого препарата.

Эпизод умеренного зуда в группе сульфата железа был расценен как определенно связанный с приемом изучаемого

препарата. Все случаи головной боли, боли в спине и бронхоспазма считались маловероятно связанными или не связанными с приемом изучаемого препарата.

Практически во всех случаях нежелательные явления разрешились без применения дополнительных препаратов, на фоне приема симптоматических средств или после временной остановки лечения, и без последствий.

Средние значения артериального давления (АД), ЧСС и температуры тела находились в ожидаемом диапазоне и были одинаковыми в обеих группах лечения на исходном этапе во всей популяции: среднее систолическое АД составило 106 мм рт. ст., диастолическое АД – 66 мм рт. ст., ЧСС – 84 уд./мин, а температура – 36,8° С (0,4). Артериальное давление несколько увеличилось в обеих группах в периоде исследования, при этом в общей популяции исследования через 90 дней среднее систолическое АД составило 115 мм рт. ст., а среднее диастолическое АД – 73 мм рт. ст. Средняя ЧСС и температура оставались стабильными через 90 дней в общей популяции (84 уд./мин и 36,7° С, соответственно). Спорадическое выявление статистически значимых различий между группами лечения по температуре и ЧСС в ходе исследования не считали клинически значимым.

Исходы беременности

Данные по исходам беременности были получены для 43 женщин (22 – в группе железа (III)-ГПК и 21 – в группе сульфата железа), все из них родили живых детей. Средний гестационный возраст на момент родов составил 37,6 (1,6) недель в группе железа (III)-ГПК и 37,9 (1,3) недель в группе сульфата железа. Значимых различий между группами по среднему гестационному возрасту на момент родов (в

целом 37,8 недель) или типу родов (в целом у 70% – вагинальные роды, у 30% – кесарево сечение) не было. Общая средняя продолжительность пребывания в госпитале составила 2,3 дня. Никому из женщин не потребовалось переливание крови. Различий между группами лечения по характеристикам новорожденных не было, распределение по полу было одинаковым (в целом 56% мальчиков), так же, как и средняя масса и длина тела при рождении (в целом 3 038 г и 49 см) и средняя окружность головы (в целом 35 см).

Лекарственная форма железа (III)-полимальтозного комплекса

На исходном этапе демографические и клинические характеристики были одинаковыми в группах пациенток, получавших железа (III)-ГПК в виде однократного контейнера ($n = 20$, Колумбия) или таблеток, покрытых оболочкой ($n = 21$, Аргентина), за исключением небольшого снижения средних уровней Hb у женщин, получавших препарат в однократном контейнере (9,3 [1,0] г/дл), по сравнению с теми, кто получал таблетки, покрытые оболочкой (9,9 [0,5] г/дл).

Приверженность к лечению была выше в Колумбии, где пациентки, рандомизированные на прием железа (III)-ГПК, получали препарат в однократном контейнере, по сравнению с Аргентиной, где женщинам давали таблетки, покрытые оболочкой. Через 30, 60 и 90 дней среднее число возвращенных таблеток/контейнеров составило, соответственно, 0,5 (1,1), 0,6 (1,7) и 3,3 (11,4) в Колумбии и 4,8 (7,0), 3,9 (4,1) и 3,2 (3,9) в Аргентине (раздельные данные для железа (III)-ГПК и сульфата железа недоступны). Среднее изменение уровня Hb от исходного значения через 90 дней составило 2,7 (0,9) г/дл у женщин, получавших препарат в однократном контейнере, по сравнению с 1,9 (0,5) г/дл у женщин, получавших препарат в виде таблеток, покрытых оболочкой.

Среднее изменение уровня ферритина сыворотки от исходного значения через 90 дней составило в группах с приемом препарата в однократном контейнере и в виде таблеток, покрытых оболочкой, 30 (42) нг/мл и 83 (31) нг/мл, соответственно; среднее изменение НТЖ составило 10,3% (4,8) и 2,7% (3,4), соответственно. Эти различия считались, возможно, связанными с разной приверженностью к лечению и, вероятно, более низким уровнем Hb на исходном этапе у женщин, получавших железа (III)-ГПК в однократных контейнерах.

Клинически значимых различий по характеристикам безопасности между двумя формами железа (III)-ГПК не было.

Как пероральный железа (III)-ГПК, так и пероральный сульфат железа продемонстрировали хорошую эффективность при лечении ЖДА во время беременности и приводили к клинически значимому увеличению уровня Hb в течение 90-дневного периода. Хотя в ряде исследований было показано, что железа (III)-ГПК проявляет терапевтический ответ незначительно медленнее, чем сульфат железа [17, 18], в нашем исследовании не было различия между группами лечения по скорости ответа на изменение уровня Hb. Это может быть связано с тем фактом, что изучаемый препарат принимали во время или после еды, что, как было показано, улучшает поступление железа из железа (III)-ГПК [19]. Каких-либо данных, свидетельствующих о различиях по эффективности между двумя формами железа (III)-ГПК – в однократном контейнере или в таблетках, покрытых оболочкой, – получено не было.

Эти результаты согласуются с предыдущими опытными данными, подтверждающими эквивалентную эффективность железа (III)-ГПК и сульфата железа во всем диапазоне не категорий пациентов [4].

Относительную эффективность этих двух препаратов у беременных ранее уже изучали в двух сравнительных исследованиях [7, 13]. Каждое из них продемонстрировало похожую эффективность в реакции Hb при назначении в суточной дозе 100 мг железа в сутки (для железа (III)-ГПК) и 100–120 мг железа в сутки (для сульфата железа).

Тем не менее, в работе Jacobs et al. в популяции взрослых доноров крови, получавших железа (III)-ГПК, было показано, что доза 200 мг железа в сутки ассоциируется с достоверно большей эффективностью, чем доза 100 мг железа в сутки [6]. В настоящем исследовании мы подтвердили, что реакция Hb оставалась сопоставимой при назначении железа (III)-ГПК или сульфата железа в более высокой рекомендуемой дозе (200 мг железа в сутки) в каждой группе лечения. В группе приема железа (III)-ГПК через 90 дней отмечалось достоверно большее увеличение уровней ферритина в сыворотке (маркер уровня депонированного железа), чем в группе сульфата железа, что также подтверждается в других работах в популяции беременных [13]. В отличие от этого, НТЖ (уровень маркера доступности железа для эритропоэза) достоверно не различался между группами. В этой группе пациентов с тяжелым дефицитом железа (ферритин сыворотки ≤ 15 нг/мл на момент включения в исследование) утилизация железа эритроцитами должна быть выше; более длительное лечение, очевидно, привело бы к восполнению железа в большей степени.

Исходя из данных литературы, мы не предполагали обнаружить различие по уровням железа в сыворотке между пациентками, получавшими железа (III)-ГПК и сульфат железа [4, 5, 12, 13]. Тем не менее, железо сыворотки не считается надежным маркером эффективности [20], и низкая скорость высвобождения железа из железа (III)-ГПК [7] препятствует образованию железа, не связанного с трансферрином, о чем свидетельствует выявленная в данном исследовании более низкая частота нежелательных явлений, по сравнению с группой сульфата железа. Как и ожидалось, ни один из препаратов не влиял на эритроцитарные индексы.

По данным наблюдения в других популяциях пациентов [4], препарат железа (III)-ГПК лучше переносился, чем сульфат железа. Желудочно-кишечные побочные эффекты в группе железа (III)-ГПК возникали реже и были менее выраженными, а в группе сульфата железа лишь одна пациентка выбыла преждевременно в связи с нежелательным явлением. Желудочно-кишечные побочные эффекты (включая тошноту, рвоту, запор и диарею), широко распространенные при лечении пероральными препаратами железа (II) [1], могут приводить к низкой приверженности к лечению: это частая проблема у беременных, которым были назначены препараты железа [21]. Хотя соли железа (II) обычно рекомендуют принимать с пищей (как в настоящем исследовании), такой режим позволяет уменьшить частоту развития указанных нежелательных явлений, однако также приводит к снижению биодоступности.

Препарат железа (III)-ГПК оказался более безопасным, о чем свидетельствовала лучшая приверженность к лечению, которую оценивали путем подсчета возвращенных таблеток или контейнеров. Ранее уже сообщалось о снижении приверженности к лечению при назначении сульфата железа [22], и, вероятно, величина снижения будет более выраженной в условиях реальной жизни, т. е. вне исследования, в котором соблюдение режима лечения поощряли и контролировали. Это особенно важно у пациенток с тяжелой анемией, поскольку дефицит железа может иметь место в ходе последующей беременности. А если анемию не лечить эффективно во время беременности, она может оказать тяжелое влияние на исход беременности (в том числе увеличить материнскую смертность, пре- и перинатальную смертность детей и частоту преждевременных родов) [23–25]. Младенцы также могут пострадать от дефицита железа, который может, в свою очередь, привести к нарушению развития. Таким образом, достоверно более высокая приверженность к лечению препаратом железа (III)-ГПК является значимым клиническим преимуществом.

В исследовании не было выявлено различий между группами лечения по исходам беременности, о чем свидетельствует одинаковая эффективность этих препаратов у новорожденных. Тем не менее, число пациенток, наблюдавшихся после родов, было небольшим.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- DeMaeyer, E. Adiels-Tegman, M.
«The prevalence of anaemia in the world.» World Health Stat Q, 38(1985):302-316.
- «The prevalence of anaemia in women. A tabulation of available information.» Geneva, World Health Organization (1992) (WHO/MCH/MSM/92.2).
- Zavaleta, N. Berlanga, R. Lonnerdal, B. Brown, K.H.
«Prevalence and determinants of iron deficiency anaemia in a representative sample of pregnant women in Lima, Peru. Final report presented to the Pan American Health Organization.» Washington DC: Pan American Health Organization (1993).
- Toblli, J.E. Brignoli, R.
«Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and metaanalysis.» Arzneimittelforschung, 57(2007):431-438.
- Geisser, P. Hohl, H. Muller, A.
«Clinical effectiveness of three different iron preparations in pregnant women.» Schweiz Apoth Ztg, 125(1987):393-398.
- Jacobs, P. Fransman, D. Coghlan, P.
«Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors.» J Clin Apher, 8(1993):89-95.
- Geisser, P. Muller, A.
«Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes.» Arzneimittelforschung, 37(1987):100-104.
- Dresow, B. Petersen, D. Fischer, R. Nielsen, P.
«Nontransferrin-bound iron in plasma following administration of oral iron drugs.» Biometals, 21(2008):273-276.
- Tuomainen, T.P. Nyyssonen, K. Porkkala-Sarataho, E. Salonen, R. Baumgartner, J.A. Geisser, P. Salonen, J.T.
«Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation.» Nutr Res, 19(1999):1121-1132.
- Macdougall IC.
Strategies for iron supplementation: Oral versus intravenous. Kidney Int Suppl 1999;69:S61–S66.
- Chandler, G. Harchowal, J. Macdougall, I.C.
«Intravenous iron sucrose: Establishing a safe dose.» Am J Kidney Dis, 38(2001):988-991.
- Jacobs, P. Wood, L. Bird, A.R.
«Erythrocytes: better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous Sulphate in the treatment of Anaemia.» Hematology, 5(2000):77-83.
- Saha, L. Pandhi, P. Gopalan, S. Malhotra, S. Saha, P.K.
«Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women.» MedGenMed, 9(2007):1.
- Hajnaczkzy, K. Demeter, J. Szokely, P. Udvardi, E.
«Our experiences gained in the tolerability study of MaltoferR chewing tablet in the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnancy.» Magyar Noorvosok Lapja, 65(2002):1-5.
- Khalafallah, A. Dennis, A. Bates, J. Bates, G. Robertson, I.K. Smith, L. Ball, M.J. et al.
«A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy.» J Intern Med, 268(2010):286-295.
- MaltoferR Prescribing Information. Vifor (International) Inc., St Gallen, Switzerland. Last updated September (2004).
- Geisser, P.
«Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex / a review of over 25 years experience.» Arzneimittelforschung, 57(2007):439-452.
- Langstaff, R.J. Geisser, P. Heil, W.G. Bowdler, M.A.
«Treatment of iron-deficiency anemia: A lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulfate.» Brit Journal of Clin Research, 4(1993):191-198.
- Kaltwasser, J.P. Werner, E. Niechzial, M.
«Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations.» Arzneimittelforschung, 37(1987):122-129.

С полной версией статьи можно ознакомиться по ссылке:

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14767058.2011.599080?journalCode=jm>

20. Geisser, P. Philipp, E.

«True iron bioavailability, iron pharmacokinetics and clinically silent side effects.» Nutrition, Immunity and Health, 1(2009):3-11.

21. Melamed, N. Ben-Haroush, A. Kaplan, B. Yogev, Y.

«Iron supplementation in pregnancy – does the preparation matter?» Arch Gynecol Obstet, 276(2007):601-604.

22. Schmidt, B.J. Morais, M.B. Fisberg, M. Martins, A. Machado, N.L.

«Therapeutic comparison between ferrous sulfate and trivalent iron, in form of polymaltosed ferric hydroxide complex, in treatment of iron deficiency.» Folha Med, 90(1985):225-229.

23. Macgregor, M.W.

«Maternal anaemia as a factor in prematurity and perinatal mortality.» Scottish Medical Journal, 8(1963):134.

24. Schorr, T.O. Hediger, M.L.

«Anemia and iron-deficiency anemia: Compilation of data on pregnancy outcome.» Am J Clin Nutr, 59(1994): 492S-501S.

25. Allen, L.H.

«Anaemia and iron deficiency: Effects on pregnancy outcome.» Am J Clin Nutr, 71(2000):1280S-1284S.

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАЛІЗА (III)- ГІДРОКСИД ПОЛІМАЛЬТОЗНОГО КОМПЛЕКСУ ПОРІВНЯНО ЗІ СУЛЬФАТОМ ЗАЛІЗА У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ: БАГАТОЦЕНТРОВЕ РАНДОМІЗОВАНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ricardo Ortiz, Локальний госпіталь Норте, Букараманга, Колумбія

Jorge Eduardo Toblli, Cristina Frer, Eugenia Macagno, Лікарня Алеман, Буенос-Айрес, Аргентина

Juan Diego Romero, Beatriz Monterrosa, Центр невідкладної медичної допомоги, Лікарня Віста Гермоза, Богота, Колумбія

Christian Breymann, Університетський госпіталь Цюріха, Клініка акушерства, Група досліджень плоду і матері, відділення акушерських досліджень, Цюріх, Швейцарія

Метою дослідження було вивчення ефективності та безпечності заліза(III)-гідроксид полімальтозного комплексу (препарат Мальтофер) порівняно зі сульфатом заліза (II) у вагітних з дефіцитом заліза, які отримують препарати в рекомендованих дозах.

Методи: ми провели пошукове, відкрите, рандомізоване, контрольоване, багатоцентрове дослідження за участю 80 вагітних жінок із залізодефіцитною анемією (гемоглобін $\leq 10,5$ г/дл, феритин сироватки крові < 15 нг/мл і середній обсяг еритроциту < 80 фл). Пацієнтки були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на пероральний прийом заліза (III)-гідроксид полімальтозного комплексу (ГПК) або сульфату заліза (II): кожен препарат призначали в дозі по 100 мг заліза 2 рази на добу протягом 90 днів.

Результати: достовірних відмінностей між групами по первинній кінцевій точці – зміні рівня гемоглобіну через 60 і 90 днів порівняно з вихідним рівнем – не було. Середня зміна (і стандартне відхилення) рівня гемоглобіну через 90 днів склала 2,16 (0,67) г/дл у групі заліза(III)-ГПК і 1,93 (0,97) г/дл у групі сульфату заліза. Середній рівень феритину сироватки через 90 днів склав 179 (38) нг/мл в групі заліза (III)-ГПК і 157 (34) нг/мл в групі сульфату заліза ($p = 0,014$). Небажані явища виникали достовірно рідше у групі заліза (III)-ГПК (12/41 пацієнтка [29,3%]), ніж у групі сульфату заліза (22/39 [56,4%]) ($p = 0,015$).

Висновки: при лікуванні залізодефіцитної анемії у вагітних пероральне залізо (III)-ГПК володіє як мінімум такою ж ефективністю, як і сульфат заліза, але має сприятливіші характеристики безпечності.

Ключові слова: анемія, дефіцит, залізо (II), гідроксид полімальтозний комплекс заліза (III), вагітність, вагітна, залізо, сульфат.

EFFICACY AND SAFETY OF ORAL IRON(III) POLYMALTOSE COMPLEX VERSUS FERROUS SULFATE IN PREGNANT WOMEN WITH IRON-DEFICIENCY ANEMIA: A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY

Ricardo Ortiz, Hospital Local del Norte, Bucaramanga, Colombia

Jorge Eduardo Toblli, Cristina Frer, Eugenia Macagno, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

Juan Diego Romero, Beatriz Monterrosa, Centro de Atención Médica Inmediata Vista Hermosa, Bogotá, Colombia

Christian Breymann, Universitäts Spital Zürich, Klinik für Geburtshilfe, Feto Maternal Research Group, Obstetric Research, Zurich, Switzerland

Objective: To evaluate the efficacy and safety of iron (III) polymaltose complex (Maltofer) versus ferrous sulfate in iron-deficient pregnant women using recommended doses.

Methods: An exploratory, open-label, randomized, controlled, multicenter study was undertaken in 80 pregnant women with iron-deficiency anemia (hemoglobin $\leq 10,5$ g/dL, serum ferritin ≤ 15 ng/mL and mean corpuscular volume < 80 fL). Patients were randomized 1:1 to oral iron(III) polymaltose complex or ferrous sulfate (each 100 mg iron twice daily) for 90 days.

Results: The primary endpoint, change in hemoglobin from baseline to days 60 and 90, did not differ significantly between treatment groups. The mean change to day 90 was 2,16 (0,67) g/dL in the iron (III) polymaltose complex group and 1,93 (0,97) g/dL in the ferrous sulfate group. Mean serum ferritin at day 90 was 179 (38) ng/mL and 157 (34) ng/mL with iron (III) polymaltose complex and ferrous sulfate, respectively ($p = 0,014$). Adverse events were significantly less frequent in the iron (III) polymaltose group, occurring in 12/41 (29,3%) patients, than in the ferrous sulfate group (22/39 [56,4%]) ($p = 0,015$).

Conclusions: Oral iron (III) polymaltose complex offers at least equivalent efficacy and a superior safety profile compared to ferrous sulfate for the treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy.

Key words: anemia, deficiency, ferrous, IPC, pregnancy, pregnant, iron, sulfate.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСИ В РЕДАКЦИЮ

1.1. Заявку на публикацию статьи необходимо направить в редакцию (бланк заявки находится на сайте www.reproduct-endo.com.ua в разделе «Для авторов/Заявка») и текст статьи по электронной почте: rep.end.2014@gmail.com

1.2. Заявка на публикацию должна содержать: фамилию, имя, отчество автора(ов); указание ученой степени, ученого звания; должности; наименование организации, которую представляет автор; адрес организации; контактный телефон (с указанием кода города); e-mail; предполагаемый тематический раздел и необходимое количество экземпляров журнала.

1.3. Перед отправкой статьи в редакцию автор берет на себя обязательство в том, что текст статьи является окончательным вариантом, содержит достоверные сведения, касающиеся результатов исследования, и не требует доработки.

1.4. Материалы, отправляемые по электронной почте, следует предоставлять в формате MS Word (с расширением .doc, .rtf). Если размер файла превышает 50 Кбайт, его следует сжать с помощью программы-архиватора (ZIP, RAR).

1.5. Рассылка выпуска производится согласно плана выхода журнала. После выхода номера автору высылаются 1 экземпляр журнала. Выпуск журнала рассылается почтой.

ВАЖНО!!!

В журнал «Репродуктивная Эндокринология» направляются работы, не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении в публикации в других издательских структурах. Ответственность за достоверность информации и оригинальность представленных материалов возлагается на авторов. В процессе редактирования работ редакция сохраняет за собой право изменять стиль, но не содержание статей. Работы, оформленные без соблюдения требований редакции, не регистрируются. В первую очередь (при прочих равных условиях) публикуются работы авторов – подписчиков журнала.

Отказ от публикации может не сопровождаться разъяснением его причины и не может считаться отрицательным выводом о научной и практической ценности работы. Направленные в редакцию работы не возвращаются. После публикации все авторские права принадлежат редакции.

2. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ НАУЧНОЙ СТАТЬИ

2.1. Основные требования к оформлению научной статьи ГАК Украины Рукопись представляется в двух экземплярах и может быть написана на украинском, русском или английском языках. Сначала нужно обязательно указать инициалы и фамилию автора (ов), затем – полное название организации, город и страну, электронный адрес. Следует также указать адрес, телефон, факс и e-mail автора, которому будет направляться корреспонденция. Ниже печатается название статьи (прописными буквами, шрифт – полужирный, кегль – 14 пт). Название статьи должно состоять не более чем из 8 (восьми) слов. После отступа в 1 интервал следует текст:

- набор в текстовом редакторе Microsoft Word;
- шрифт – Times New Roman, кегль – 14 пт;
- формат стр.: А4 (210х297 мм), поля: 20 мм – сверху, 25 мм – снизу, слева и справа;
- выравнивание текста – по ширине;
- новый абзац начинается с красной строки с отступом 1,3–1,5 см;
- объем не менее 5 страниц через полуторный интервал, но не более 15 страниц (в данный объем не входят аннотация (резюме) и ключевые слова);
- выделение какой-либо мысли автора из основного текста статьи возможно только курсивом, дополнительное выделение полужирным шрифтом не допускается;
- сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры при первом их упоминании должны быть полностью расшифрованы (например, аномальные маточные кровотечения – АМК).

Оригинальные и проблемные работы должны быть четко структурированы и разбиты на секции с заголовками: введение; анализ литературных данных и постановка задачи исследования; материалы и методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; выражение признательности; литература.

ВАЖНО!!!

В работах, которые содержат результаты клинических испытаний лекарственных препаратов (включая использование зарегистрированных препаратов иным способом в сравнении с зарегистриро-

ванной лекарственной формой, а также по незарегистрированным (новым) показателям), в разделе МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ должны быть приведены данные о разрешении на клинические испытания, согласно «Порядку проведения клинических випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (Приказ МЗ Украины от 13.02.2006 г. № 66).

2.2. Таблицы должны быть размещены на отдельных страницах и пронумерованы арабскими цифрами в соответствии с их упоминанием в тексте. Графики и диаграммы должны быть представлены в формате Excel, рисунки – как файлы в формате .tif или .jpg с разрешением 300 точек на дюйм (размер рисунка по горизонтали не менее 90 мм). Номера рисунков должны соответствовать порядку размещения их в тексте. Ссылки и примечания к таблицам, подписи к рисункам размещаются непосредственно под ними.

Детальный образец оформления таблиц и рисунков можно скачать на сайте www.reproduct-endo.com.ua в разделе «Авторам».

2.3. Электронная рукопись предоставляется с обязательным указанием использованного текстового редактора. Не следует разбивать статью на отдельные файлы. Не рекомендуется переносить слова в текстовом редакторе. Знаки, не доступные Вашему текстовому редактору (греческие буквы, математические формулы и т.п.), не следует писать от руки, их необходимо обозначить унифицированным кодом (например альфа, @, # и т.п. для греческой буквы α). Список кодов и ключи к ним обязательно должны прилагаться.

ВАЖНО!!!

Необходимо предоставлять электронный вариант статьи на английском языке (приказ Министерства образования и науки, молодежи и спорта Украины от 17.10.2012 № 1111), который будет размещен на веб-странице журнала. В случае отсутствия электронного варианта статьи на английском языке, статья в редакционную работу журнала не принимается!!!

2.4. Все физические величины и единицы приводятся в СИ, термины – согласно анатомической и гистологической номенклатуре, диагностика – по действующей Международной классификации болезней, лекарственные препараты – по международным названиям, тест-системы, реактивы, оборудование, приборы – с указанием производителя, страны.

2.5. Список использованной литературы составляется в соответствии с «Универсальными требованиями для рукописей, предназначенных для биомедицинских журналов» (см. British Medical Journal 1988; 296: 401–405), с обязательным переводом на английский язык русско- и украиноязычных ссылок. Ссылки выделяются в тексте цифрами, заключенными в квадратные скобки. Нумерация ссылок осуществляется в алфавитном порядке или в порядке упоминания в тексте. Неопубликованные данные и личные сообщения в списке литературы не приводятся. Детальный образец оформления использованной литературы можно скачать на сайте www.reproduct-endo.com.ua в разделе «Авторам». Список используемой литературы должен включать не менее пяти источников.

2.6. Еще одним обязательным требованием к публикации научной статьи является наличие к ней фотографии автора, резюме (аннотации) и ключевых слов.

Фотография должна быть цветной и, желательно, в деловом стиле. Для статьи в соавторстве фото не требуется либо достаточно фотографии основного автора. Резюме представляет собой краткую характеристику тематического содержания статьи. В ней необходимо указать, что нового несет в себе данный материал, четко отразить цель, объект и методы исследования, основные результаты и выводы. Рекомендуемый объем аннотации – 150–250 слов. Ключевые слова должны содержать 8–10 слов и словосочетаний. Резюме и ключевые слова должны быть изложены на трех языках (русском, украинском и английском).

ВАЖНО!!!

При написании статьи необходимо учесть следующие моменты:

- объем научной статьи нормативными документами ГАК Украины не регламентирован, но если статья планируется к публикации в научно-практическом журнале, то следует учитывать, что, с точки зрения психологии, научные статьи больших объемов не читаются, поэтому мы настоятельно рекомендуем авторам придерживаться объема, указанного в п. 2.1. «Основные требования к оформлению научной статьи ВАК»;
- не следует заимствовать значительную часть текста из открытых общеизвестных источников (книги, журналы, Интернет). В тексте могут встречаться отдельные цитаты, но с обязательными ссылками на

источник. Если статья содержит более 15% заимствованного текста, то редакция оставляет за собой право отказать автору в публикации;

- не забывайте о том, что вашу статью прочитают специалисты различных врачебных специальностей. Поэтому в материале необходимо применять стандартизованную терминологию. Нужно избегать употребления малораспространенных терминов или разъяснять их при первом упоминании в тексте;
- не забывайте, что научная статья должна нести элемент научной новизны и в обязательном порядке должна содержать выводы автора.

3. ПРАВИЛА И ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ НАУЧНОЙ СТАТЬИ

3.1. Все статьи, поступающие в редакцию, проходят обязательное рецензирование, согласно «Положению о рецензировании научных статей в журнале «Репродуктивная Эндокринология», утвержденному главным редактором. Размещено на сайте www.reproduct-endo.com.ua в разделе «Авторам».

3.2. Обязательным условием публикации является положительное решение рецензента. При положительной рекомендации, по мере необходимости, статьи редактируются и корректируются (вносятся орфографические, пунктуационные, стилистические правки).

3.3. Если статья возвращается автору на доработку, она должна быть исправлена и отправлена в редакцию в максимально короткие сроки.

3.4. Редакция не согласовывает с авторами изменения и сокращения рукописи, имеющие редакционный характер и не затрагивающие принципиальные вопросы.

4. СТОИМОСТЬ ПУБЛИКАЦИИ НАУЧНОЙ СТАТЬИ

4.1. Для того чтобы опубликовать статью в научно-практическом медицинском журнале «Репродуктивная Эндокринология», необходимо оплатить оргвзнос, который составляет 270 грн за 1 страницу текста статьи.

4.2. Без предварительной оплаты материалы не публикуются.

4.3. В стоимость входит 1 авторский экземпляр журнала вместе с пересылкой. Автор может дополнительно приобрести любое количество экземпляров журнала по цене 45 грн за экземпляр.

4.4. Извлечение прибыли за счет оплаты оргвзноса не является целью журнала, а оплата взимается с авторов для покрытия затрат редакции, связанных с подготовкой и выпуском номеров журнала, в том числе – оплаты труда сотрудников редакции.

ВАЖНО!!!

Статьи аспирантов очной формы обучения публикуются в научно-практическом медицинском журнале «Репродуктивная Эндокринология» бесплатно, после письменного подтверждения аспирантского статуса (справка из учебного заведения, с обязательным указанием сроков и формы обучения, шифра и названия специальности, подписанная проректором по научной работе и заверенная гербовой печатью) и при наличии заключения научного руководителя, в котором должно быть указано, что текст статьи вычитан и одобрен им для публикации в журнале ГАК Украины.

Статьи на бесплатной основе принимаются в ограниченном количестве в порядке очереди. Объем статьи не должен превышать 10 страниц авторского текста, оформленного согласно общим требованиям к публикации. После выхода номера автор имеет доступ к электронной версии журнала, размещенной на сайте в разделе «Архив выпусков». При необходимости автор может получить печатный экземпляр журнала, заказав его в редакции. Стоимость печатного варианта в таком случае будет составлять 45 грн за экземпляр.

Примечание: в журнале при оформлении статьи будет указано, что статья подготовлена аспирантом при участии научного руководителя.

ВАЖНО!!!

Авторам статей, претендующим на бесплатную публикацию, но не подтвердившим статус аспиранта, предлагается опубликовать статью в общем порядке и на общих условиях оплаты.

Редакция научно-практического медицинского журнала «Репродуктивная Эндокринология» приглашает к сотрудничеству украинских и зарубежных авторов, готовых представить к публикации научные статьи, написанные качественным английским языком. Такие статьи печатаются на бесплатной основе, но принимаются в ограниченном количестве в порядке очереди.

Для корреспонденции: rep.end.2014@gmail.com