

Дровеліс: унікальний метаболізм естетролу в печінці та нові можливості в безпеці гормональної контрацепції

О. А. Ночвіна

ТОВ «Інномед — пологовий будинок»

Резюме

Естетрол є природним естрогеном з унікальними метаболічними шляхами, що забезпечує його високий профіль безпеки. Однією з основних переваг естетролу є відсутність проміжних метаболітів, що позитивно впливає на його метаболізм в печінці. Він не спричиняє утворення активних білків, а це дозволяє знизити ризики тромбозів, поліпшити безпеку препарату і робить його перспективним варіантом для гормональної контрацепції, зокрема у складі препарату Дровеліс. Контроль безпеки лікарських засобів, у т.ч. й естетролу, є важливим аспектом, що включає національний фармакологічний нагляд, який оцінює ризики і переваги на всіх етапах життєвого циклу препарату — від розробки до моніторингу побічних ефектів. Постійний моніторинг допомагає оперативно коригувати рекомендації та забезпечує ефективну профілактику можливих ризиків для пацієнтів.

Ключові слова: естетрол, метаболізм, печінка, безпека, канцерогенез, тромбоз, відсутність метаболітів, контрацепція, Дровеліс, фармакологічний нагляд, побічні ефекти, регуляторні рішення.

DROVELIS: THE UNIQUE ESTETROL METABOLISM IN THE LIVER AND NEW POSSIBILITIES FOR HORMONAL CONTRACEPTION SAFETY

О. А. Nochvina

LLC "Innomed — Maternity Hospital"

Summary

Estetrol (E4) is a natural estrogen with unique metabolic pathways that contribute to its high safety profile. One of the key advantages of estetrol is the absence of intermediate metabolites, which positively impacts its metabolism in the liver. It does not lead to the formation of active proteins, thus reducing thrombotic risks and enhancing the safety of the drug, making it a promising option for hormonal contraception, particularly in the formulation of Drovelis. The safety control of drugs, including estetrol, is a crucial aspect of national pharmacovigilance, which evaluates risks and benefits at all stages of a drug's lifecycle — from development to monitoring of side effects. Continuous monitoring helps to promptly adjust recommendations and ensures effective prevention of potential risks to patients.

Key words: estetrol, metabolism, liver, safety, carcinogenesis, thrombosis, absence of metabolites, contraception, Drovelis, pharmacovigilance, side effects, regulatory decisions.

Безпека лікарських засобів є ключовим аспектом загальної безпеки пацієнтів. Глобальна система фармакологічного нагляду ґрунтується на ефективних національних механізмах контролю, які охоплюють всі етапи життєвого циклу лікарського засобу — від розробки та оцінки якості до моніторингу побічних реакцій та надання достовірної інформації щодо безпечного застосування. Протягом усього періоду існування препарату здійснюється ретельний аналіз його ризиків і переваг. Він по-

чинається ще на етапі доклінічних досліджень і триває навіть після широкого впровадження в клінічну практику. Регулярний обмін даними про небажані ефекти між країнами посилює контроль за безпекою ліків і сприяє оперативному прийняттю необхідних регуляторних рішень з метою запобігання ризикам для здоров'я пацієнтів. Жоден лікарський засіб не є абсолютно безпечним — кожен препарат має певний рівень ризику. Побічні ефекти можуть варіювати від легких до потен-

ційно летальних. Однак, значну частину (у деяких випадках до 60 %) небажаних реакцій можна попередити шляхом раціонального використання ліків та своєчасного коригування терапії.

Печінка як головний орган біотрансформації лікарських засобів

Печінка відіграє провідну роль у метаболізмі лікарських засобів, здій-



снюючи їх біотрансформацію. Вона є першим органом, що зазнає впливу токсичних метаболітів і потенційно шкідливих ефектів медикаментів. Саме тому гепатотоксичність є важливою проблемою фармакології та клінічної медицини.

Медикаментозне ураження печінки

Медикаментозне ураження печінки (МУП) — це патологічні зміни печінкової тканини, що виникають унаслідок застосування лікарських препаратів або їх неправильного дозування. Морфологічна картина МУП може бути надзвичайно варіабельною та включати: фокальний некроз гепатоцитів, гранулематоз, мононуклеарно-еозинофільну інфільтрацію, холестаза, ураження мітохондрій.

За механізмом розвитку виділяють такі основні типи медикаментозного ураження печінки:

- цитолітичне — характеризується ушкодженням гепатоцитів із підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ);
- холестатичне — зумовлене порушенням жовчовиділення, що супроводжується підвищенням рівня лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ);
- фібротичне — пов'язане з прогресуючим накопиченням сполучної тканини в печінці;
- судинне — виникає внаслідок порушення мікроциркуляції, що може призводити до ішемії печінкової тканини;
- мітохондріальне (Mitochondrial Drug-Induced Liver Injury, mDILI) — негативний вплив на мітохондрії з порушенням їхньої функції. Мітохондріальне ураження печінки може розвиватися без підвищення рівнів АЛТ і АСТ на початкових етапах. Це пов'язано з адаптаційними механізмами клітин та компенсаторними процесами, які можуть маскувати початкову дисфункцію мітохондрій (Clinical Practice Guide, Journal of Hepatology, 2019).

Крім того, можливі інші морфологічні прояви, такі як гранулематозні реакції, накопичення пігментів та розвиток вторинного фіброзу.

Оцінка біохімічних маркерів та гістопатологічних змін при медикаментозному ураженні печінки

Специфічних гістологічних змін, характерних виключно для медикаментозного ураження печінки, не існує. Однак, важливими діагностичними критеріями можуть бути: диспропорція між вираженістю структурних змін у печінці та відносно задовільним загальним станом пацієнта, відсутність вірусних маркерів гепатиту у сироватці крові, виключення інших причин холестаза (наприклад, жовчнокам'яної хвороби чи новоутворень), швидке покращення стану після відміни підозрюваного лікарського засобу.

Основним методом встановлення діагнозу залишається детальний аналіз анамнезу пацієнта та оцінка змін лабораторних показників функції печінки. Біопсія проводиться рідко, а дані щодо морфологічних особливостей медикаментозного ураження печінки залишаються фрагментарними.

Значення ферментних маркерів у діагностиці гепатотоксичності

Різні типи уражень печінки характеризуються специфічними змінами біохімічних показників:

- аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза — основні маркери гепатоцелюлярного ушкодження. Їх підвищення вказує на руйнування гепатоцитів, але не дозволяє оцінити ступінь ушкодження;
- гамма-глутамілтранспептидаза — використовується для діагностики гепатобілярних уражень, зокрема холестаза;
- мітохондріальні ураження можуть розвиватися навіть при нормальному рівні АЛТ, АСТ і ГГТ. У таких випадках зміни відбуваються на рівні глутаматдегідрогенази, лактату та орнітин-карбамоїлтрансферази, які в стандартних лабораторних дослідженнях зазвичай не визначаються.

Нормальні рівні традиційних біохімічних маркерів не завжди виключають медикаментозне ураження печінки, особливо якщо йдеться про ушкодження мітохондрій або ультраструктурні зміни.

Гістопатологічні та ультраструктурні зміни у печінці

Гістопатологічні дослідження є найважливішими методами оцінки медикаментозного ураження печінки. Вони дозволяють виявити структурні зміни ще до появи значного підвищення біохімічних показників.

Основні гістологічні ознаки медикаментозної гепатотоксичності включають:

- вакуолізацію та набухання гепатоцитів — рання ознака токсичного впливу на клітини печінки;
- мітохондріальні зміни — свідчать про порушення клітинного дихання, що може призвести до енергетичного дефіциту в гепатоцитах;
- накопичення лікарських засобів або їхніх метаболітів — індикатор порушень процесів біотрансформації та екскреції;
- зміни в ультраструктурі клітинних органел — можуть передувати біохімічним порушенням та мати віддалені наслідки у вигляді хронічної дисфункції печінки.

Важливо розуміти, що гістопатологічні зміни можуть з'являтися раніше, ніж підвищення рівня АЛТ, АСТ та ГГТ. Тому, при оцінці гепатотоксичності препаратів необхідний комплексний підхід із урахуванням як клінічних, так і лабораторних даних.

Система класифікації гепатотоксичності лікарських засобів

Для оцінки потенційного ризику медикаментозного ураження печінки лікарські засоби класифікуються відповідно до їх гепатотоксичного класу (від 1 до 4):

- клас 1 (максимальний ризик) — високий потенціал гепатотоксичності, можливість розвитку важких уражень печінки, зокрема фульмінантного гепатиту або цирозу;
- клас 2 — помірна гепатотоксичність, зазвичай супроводжується підвищенням ферментів печінки без значного клінічного впливу;
- клас 3 — низький ризик токсичності, рідко викликає клінічно значущі ураження;
- клас 4 (мінімальний ризик) — практично не асоціюється з ушкодженням печінки.



Ця система класифікації є важливим інструментом для лікарів, оскільки дозволяє заздалегідь оцінити потенційний ризик препарату та розробити тактику моніторингу його безпеки.

Практичне значення оцінки гепатотоксичності

Лікарі в клінічній практиці зазвичай користуються вже встановленими даними щодо гепатотоксичності лікарських засобів, орієнтуючись на відповідний клас препарату. При цьому:

- наявність підвищення АЛТ та АСТ підтверджує вплив препарату на печінку, і залежно від класу гепатотоксичності можуть бути рекомендовані різні заходи — від спостереження до повної відміни препарату;
- нормальні біохімічні показники не виключають токсичного впливу на клітинному рівні, особливо якщо препарат належить до високого гепатотоксичного класу;
- гістологічні дослідження є важливим інструментом оцінки гепатотоксичності в наукових дослідженнях і при виявленні незрозумілих випадків у клінічній практиці.

Правильна інтерпретація біохімічних, гістопатологічних та ультраструктурних змін дозволяє своєчасно виявити медикаментозне ураження печінки, оцінити ризики конкретного препарату та розробити оптимальну стратегію ведення пацієнта. Контроль за фармакотерапією, уважний моніторинг побічних ефектів та індивідуалізований підхід до лікування можуть значно знизити ризики гепатотоксичних ускладнень.

Механізми проникнення, виведення та метаболізму лікарських засобів у печінці

Лікарські засоби та їх метаболіти потрапляють у печінку переважно шляхом пасивної дифузії з синусоїдів через мембрану гепатоцитів. Однак їхній зворотний вихід із клітин значно ускладнений через зв'язування зі специфічними внутрішньоклітинними білками. Ці білки відіграють важливу роль у транспортуванні лікарських засобів до ендоплазматичного ретикулу, де відбуваються основні етапи їхньої біотрансформації.

Ефективність **виведення** препаратів печінкою залежить від кількох ключових чинників:

- активності ферментних систем, що відповідають за метаболічне перетворення та детоксикацію ліків;
- печінкового кліренсу, який визначає швидкість очищення крові від препарату;
- швидкості печінкового кровотоку, що впливає на надходження лікарських речовин у гепатоцити;
- ступеня зв'язування з білками плазми, що визначає доступність препарату для метаболізму.

Метаболізм лікарських речовин у печінці є багатоступеневим процесом, що включає три основні фази; усі вони відіграють важливу роль у трансформції лікарських засобів, забезпечуючи їхню детоксикацію та екскрецію з організму.

• Перша фаза — окиснення та утворення активних метаболітів:

на початковому етапі метаболізму відбуваються окислювальні реакції, у результаті яких утворюються проміжні гепатотоксичні метаболіти. Ці сполуки часто є більш активними, ніж сам лікарський засіб, і можуть спричинити ушкодження клітин печінки. Основним ферментним комплексом, що регулює ці процеси, є цитохром P-450 — система ферментів, здатна метаболізувати широкий спектр лікарських препаратів. Реактивні метаболіти можуть зв'язуватися з білками клітинної структури, змінюючи їхню конфігурацію та надаючи їм імуногенних властивостей. У таких випадках можливий розвиток аутоімунних реакцій, що призводять до запалення, дистрофічних змін і некрозу гепатоцитів.

• Друга фаза — кон'югація та утворення нетоксичних сполук:

на цьому етапі проміжні продукти біотрансформації зв'язуються з глутатіоном, сульфатами та глюкуроноювою кислотою, що сприяє утворенню водорозчинних, менш токсичних полярних сполук. Такі кон'югати можуть ефективно виводитися з печінки у кров або жовч. Молекули з масою понад 200 кДа здебільшого екскретуються з жовчю. Низькомолекулярні сполуки переважно виводяться нирками із сечею.

• Третя фаза — транспорт і виведення продуктів метаболізму:

на завершальному етапі відбувається активний транспорт і екскреція біотрансформованих продуктів. Вони виводяться з організму переважно з жовчю або сечею, що залежить від їхньої фізико-хімічної структури.

Фактори, що впливають на активність печінкових ферментів

Метаболічна активність печінкових ферментів може змінюватися під впливом різних зовнішніх і внутрішніх факторів:

- зловживання алкоголем значно підвищує активність системи цитохрому P-450, що може посилювати токсичність деяких препаратів;
- хронічні захворювання печінки (вірусні гепатити, цироз, жировий гепатоз) можуть сповільнювати метаболізм ліків, підвищуючи їх концентрацію в крові та ризик побічних ефектів;
- генетичні особливості ферментних систем впливають на індивідуальну швидкість метаболізму препаратів, що пояснює різну чутливість до ліків серед пацієнтів;
- попередня медикаментозна терапія може спричинити індукцію або інгібування ферментів, змінюючи метаболізм одночасно прийнятих препаратів;
- медикаментозні взаємодії між препаратами можуть значно впливати на їхню ефективність і безпеку, що вимагає уважного підбору лікарських схем.

Знання механізмів проникнення, виведення та метаболізму лікарських засобів у печінці є важливим для оптимізації терапевтичних стратегій, попередження токсичних реакцій та забезпечення безпечного застосування медикаментів.

Метаболізм естрогенів та роль печінки у регуляції біодоступності препаратів

Вплив шляху введення на метаболізм гормонів

Метаболізм і ефективність гормонів значною мірою залежать від



способу їх надходження в організм. На відміну від трансдермального або вагінального введення, при якому гормони безпосередньо проникають у системний кровообіг, пероральне застосування піддає їх складним перетворенням у шлунково-кишковому тракті та печінці. Стан мікробіому та особливості дієти можуть впливати на швидкість всмоктування, метаболічні процеси та ефективність гормональної дії.

Після надходження у травний тракт пероральні естрогени спочатку зазнають інтенсивного метаболізму в печінці — цей феномен називається ефектом першого проходження. Окрім печінкової трансформації, важливу роль відіграє кишковий мікробіом, що сприяє або, навпаки, зменшує рециркуляцію гормонів.

Перший етап метаболізму естрогенів: роль печінки

Печінка є центральним органом метаболізму естрогенів. Основні процеси їх біотрансформації включають:

- кон'югацію з білками — печінка синтезує специфічні транспортні білки, які зв'язують гормони, регулюючи їхню біодоступність;
- стимуляцію гемостатичних факторів — зміни у синтезі факторів згортання крові можуть впливати на ризик тромбоемболії при застосуванні естрогенів;
- взаємодію з ренін-ангіотензиновою системою — можливий вплив на артеріальний тиск і водно-сольовий баланс.

Після первинного метаболізму значна частина гормонів надходить у загальний кровообіг, де вони реалізують свою біологічну дію.

Рециркуляція та повторний метаболізм естрогенів

Кон'юговані метаболіти естрогенів (зв'язані із сульфатами або глюкуроною кислотою) виділяються із жовчю та можуть піддаватися реабсорбції у кишечнику. Цей процес, відомий як *кишково-печінкова рециркуляція*, суттєво впливає на рівень естрогенів у крові.

Ключові фактори, що визначають інтенсивність рециркуляції [Goldin B. R. et al., 1982]:

- склад мікробіому — мікроорганізми, які продукують β-глюкуронідазу, можуть розщеплювати кон'югати естрогенів, сприяючи їх повторному всмоктуванню;
- раціон харчування — високий вміст клітковини сприяє зв'язуванню естрогенів і їх виведенню, знижуючи рівень гормонів у крові;
- стан кишечника — дисбіоз або запальні процеси можуть змінювати баланс між виведенням та рециркуляцією гормонів.

Роль естробіому у регуляції рівня естрогенів

Особливе значення у метаболізмі естрогенів має *естробіом* — специфічна сукупність кишкових бактерій, що контролюють рециркуляцію естрогенів. Зменшення популяції цих бактерій під впливом дисбіозу або антибактеріальної терапії може призводити до підвищеного виведення кон'югованих гормонів з організму, що, у свою чергу, знижує рівень естрогенів у крові [Plottel C. S., Blaser M. J., 2011].

Індивідуальні особливості метаболізму естрогенів

Біотрансформація гормонів у печінці залежить від ряду індивідуальних факторів:

- генетичних особливостей — варіації ферментів метаболізму можуть змінювати швидкість інактивації естрогенів;
- гормонального фону — рівень інших гормонів може впливати на баланс між активними та неактивними формами естрогенів;
- попереднього медикаментозного впливу — деякі лікарські засоби індукують або пригнічують ферменти, що беруть участь у метаболізмі гормонів.

Ефективність пероральної гормональної терапії визначається не лише дозою препарату, а й особливостями метаболічних шляхів, мікробіому та способу життя пацієнта.

Метаболізм естрогенів у печінці та їхній вплив на органи-мішені

Процеси метаболічної трансформації естрогенів

Метаболізм естрогенів у печінці відіграє вирішальну роль у регуляції їхньої біологічної активності. Основними метаболітами естрогенів (крім естеролу — E4) є 2-гідрокси-, 4-гідрокси- та 16-гідрокси-естрогени, кожен із яких має різний вплив на органи-мішені як до, так і після менопаузи.

- 2-гідрокси-естроген утворюється з естрадіолу або естрону під дією цитохрому P450 1A2. Цей метаболіт проявляє слабку проліферативну дію (близько 48 % активності естрадіолу), тому його висока концентрація асоціюється з меншим ризиком гіперпластичних процесів [Muti P. et al., 2000];
- 16-гідрокси-естрон та 16-гідрокси-естрадіол (естріол) синтезуються під впливом цитохрому P450 3A4. 16-гідрокси-естрон має значно вищу активність порівняно з іншими метаболітами — у 8 разів перевищує дію естрадіолу. Надлишок цього метаболіту може спричинити стан гіперестрогенемії, навіть якщо рівень естрадіолу в крові залишається в межах норми. Це пояснює підвищену частоту гіперпластичних процесів у матці, яєчниках та молочній залозі [Muti P. et al., 2000];
- 4-гідрокси-естрогени, що утворюються під дією цитохрому P450 1B1, мають відносно низьку естрогенну активність (близько 79 % активності естрадіолу), проте відомі своєю генотоксичною дією. Вони можуть ушкоджувати ДНК, викликати мутації та підвищувати ризик злоякісних новоутворень [Rogan E. G. et al., 2003].

Генотоксичний ефект та механізми нейтралізації

Деякі метаболіти естрогенів (2-гідрокси- і 4-гідрокси-сполуки) можуть зазнавати подальших трансформацій у семіквінони, які здатні ушкоджувати генетичний матеріал клітин. Організм має механізм їх нейтралізації — метилювання до 2- і 4-метокси-естрогенів, які є метаболічно нейтральними і не становлять ризику для клітин.



Особливим є метаболізм естетролу (Е4) — природного естрогену, що має унікальні особливості біотрансформації. Він не утворює токсичних метаболітів (2-ОН, 4-ОН або 16-ОН), що робить його безпечним з точки зору потенційних ризиків ДНК-ушкоджень [Jer F, 2022].

Фармакокінетика естетролу та його відмінності від інших естрогенів

Естетрол характеризується унікальним метаболічним профілем:

- не має кишково-печінкової рециркуляції, тому не чинить додаткового впливу на жовчовидільну систему;
- стабільність концентрації в крові, відповідно — прогнозовані ефекти;
- відсутнє залучення ферментів цитохрому Р450 у печінці, що знижує ризик взаємодії з іншими лікарськими засобами;
- без «активних або агресивних метаболітів», які не утворюються через відсутність першої фази окислення;
- не збільшує рівні глобулінів, що зв'язують статеві гормони, що важливо для збереження фізіологічного балансу андрогенів і кортизолу;

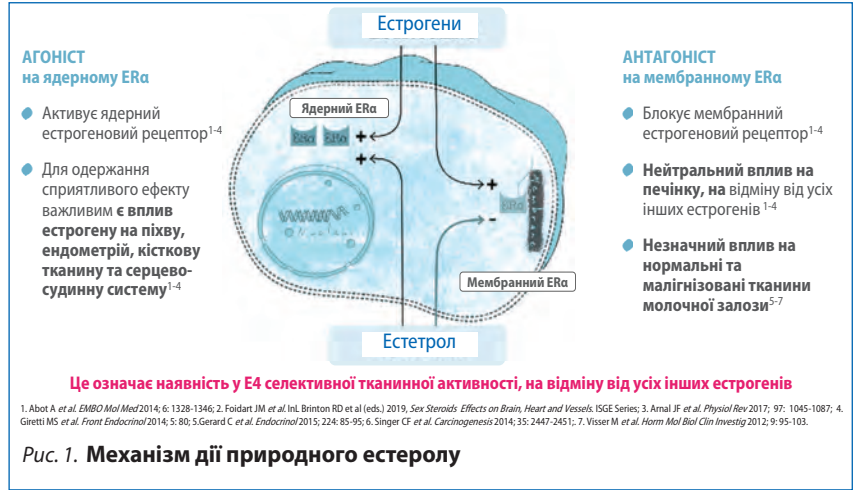


Рис. 1. Механізм дії природного естетролу

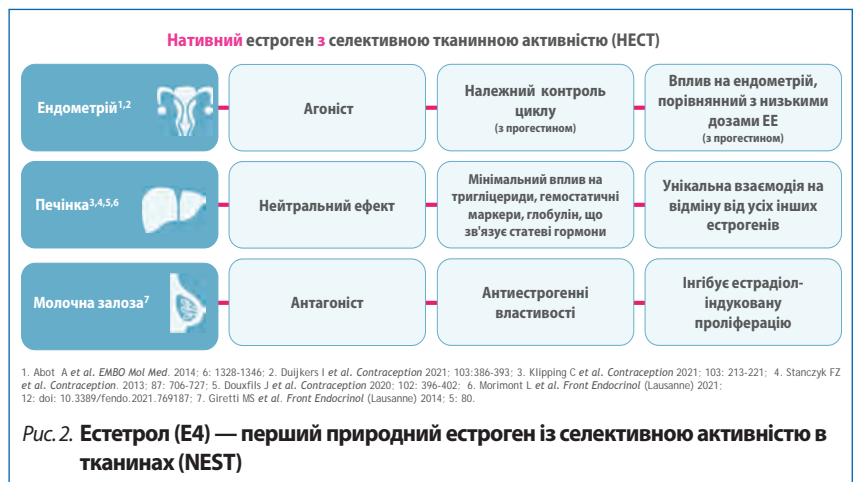


Рис. 2. Естетрол (E4) — перший природний естроген із селективною активністю в тканинах (NEST)



1. Fruzzetti et al. J. Clin. Med. 2021;10:5625.
 2. Gérard et al. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2022;15(2):121-137.
 3. Klipping et al. Contraception. 2021;103:213-221.
 4. Douxfils et al. Contraception. 2020;102:396-402.
 5. Morimont et al. Front Endocrinol. 2021;12:769187.
 6. Chen et al. Contraception. 2022;116:44-50.

КОК — комбіновані оральні контрацептиви; EE — етинілестрадіол; ГЗСГ — глобулін, що зв'язує статеві гормони; ГЗК — глобулін, що зв'язує кортикостероїди; ТЗГ — тироксин-зв'язувальний глобулін; ДРСП — дроспіренон; ВТЕ — венозна тромбоемболія; ЛНГ — левоноргестрел

Рис. 3. Обмежений вплив E4 на печінку

- не чинить стимулюючого впливу на утворення тромбіну, тому має потенційно нижчий ризик тромботичних ускладнень [Суханова А. А., 2023];
- чинить сприятливий вплив на ліпідний обмін — без підвищення рівнів тригліцеридів порівняно з етинілестрадіолом, що важливо в обміні тригліцеридів саме в тканині печінки.

Ці властивості роблять естетрол перспективним компонентом пероральних контрацептивів, таких як Дровеліс, що забезпечує стабільний гормональний контроль із мінімальним впливом на печінковий метаболізм і серцево-судинну систему.

Наявність дроспіренону в складі Дровеліса забезпечує його додаткові переваги. Зокрема, завдяки антимінералокортикоїдному ефекту, спостерігається позитивний вплив при лікуванні передменструального синдрому (особливо при набряковій формі, що супроводжується емоційною лабільністю). Також Дровеліс є ефективним при синдромі полікістозних яєчників, коли необхідна комбінація антиандрогенного та антимінералокортикоїдного ефектів в поєднанні з метаболічною нейтральністю та безпекою.

Надійшла: 25.02.2025

Відомості про автора

Олена Анатоліївна Ночвіна, д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Адреса: ТОВ «Інномед — пологовий будинок», вул. Стрілецька, 7, м. Вінниця

Дровеліс (Естетрол) характеризується унікальними метаболічними шляхами, що сприяє його високій безпеці та передбачуваному фармакологічному профілю, знижуючи ризики канцерогенезу та тромбозів [Суханова А. А., 2023]. Естетрол є першим природним естрогеном із селективною активністю в тканинах — NEST (NATIVE Estrogen with Selective Tissue-activity). Терміни «NATIVE» та «Selective Tissue activity» найкраще відображають фармакологічну та клінічну унікальність естетролу, що підкреслює його природне походження та селективну тканинну активність (рис. 1, 2).

Завдяки нейтральному впливу на печінку, відсутності проміжних метаболітів та утворенню активних білків, застосування естетролу (Дровеліс) розширює можливості гормональної контрацепції, зменшуючи ймовірність тромбозів. Потенціал цього препарату для зниження ризику тромбозів продовжує вивчатися, а також аналізується відповідний профіль безпеки (рис. 2, 3). З часом очікується поява нових результатів досліджень щодо різноманітних ефектів при тривалому застосуванні Дровеліс, що дозволить більш детально оцінити потенціал препарату та його безпечність.

Висновки

Естетролу притаманний суттєво менший ризик розвитку тромбозів завдяки відсутності активних метаболітів і нейтральному впливу на печінку. Це робить його значно безпечнішим для пацієнток, що застосовують гормональну контрацепцію. Відсутність активних метаболітів у печінці дозволяє естетролу уникати утворення активних білків, що знижує навантаження на організм і сприяє нормалізації метаболічних процесів. Завдяки природному походженню та селективній тканинній активності естетрол знижує ризик розвитку канцерогенних метаболітів, що є важливою перевагою порівняно з іншими естрогенами. Препарати на основі естетролу, такі як Дровеліс, відкривають нові можливості для безпечнішої гормональної контрацепції, зменшуючи ризики побічних ефектів і покращуючи профіль безпеки завдяки його впливу на печінку. Глобальна система фармакологічного нагляду, що охоплює ретельний аналіз лікарських засобів на всіх етапах їх життєвого циклу, є критичним елементом забезпечення безпеки пацієнтів. Регулярний обмін даними та своєчасне коригування клінічних рекомендацій дозволяє зменшити ризики для здоров'я та покращити ефективність лікування.

35 Світовий конгрес «Ультразвук в акушерстві та гінекології»

Канкун, Мексика | 14 – 17 вересня 2025

<https://www.isuog.org/events/isuog-world-congress-2025.html>