

Контрацепция с фолатами и клиническая практика

В.Н. Прилепская[✉], Л.Л. Бостанджян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]v_prilepskaya@oparina4.ru

Аннотация

Со времен «первой таблетки» произошла значительная эволюция гормональной контрацепции: появились низко- и микродозированные препараты, созданы препараты с компонентами, максимально приближенными к эндогенным гормонам, появились новые режимы дозирования и пути введения контрацептивов. Современные комбинированные оральные контрацептивы не только применяются для предотвращения нежелательной беременности, но и широко используются для лечения ряда гинекологических и негинекологических заболеваний. В последние годы разработаны два новых комбинированных оральных контрацептива с добавлением фолатов. Основная цель добавления фолатов в контрацептивы – профилактика пороков развития плода, которая обеспечивается повышением уровня фолатов в организме женщин репродуктивного возраста на фоне контрацепции и после ее отмены.

Ключевые слова: контрацепция, дроспиренон, фолаты, профилактика дефектов нервной трубки.

Для цитирования: Прилепская В.Н., Бостанджян Л.Л. Контрацепция с фолатами и клиническая практика. Гинекология. 2020; 22 (6): 101–107. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200585

Expert Lecture

Folate contraception and clinical practice

Vera N. Prilepskaya[✉], Lana L. Bostandzhian

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

[✉]v_prilepskaya@oparina4.ru

Abstract

Since the "first pill", there has been a significant evolution of hormonal contraception: low- and micro-dose drugs have appeared, drugs with components as close as possible to endogenous hormones have been developed, new dosage regimens and routes of contraceptive administration have been created. Modern combined oral contraceptives are not only used to prevent unwanted pregnancies, but are also widely used to treat a number of gynecological and non-gynecological diseases. In recent years, two new combined oral contraceptives with folate supplementation have been developed. The main purpose of adding folate to contraceptives is the prevention of fetal malformations, which is ensured by an increase in the level of folate in the body of women of reproductive age against the background of contraception and after its withdrawal.

Key words: contraception, drospirenone, folates, prevention of neural tube defects.

For citation: Prilepskaya V.N., Bostandzhian L.L. Folate contraception and clinical practice. Gynecology. 2020; 22 (6): 101–107. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200585

Гормональные контрацептивы, содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются самым эффективным и популярным методом предохранения от нежелательной беременности. Создание и разработка все более современных методов гормональной контрацепции является важным шагом в развитии репродуктивной медицины. Более 100 млн женщин в мире используют гормональную контрацепцию в настоящее время. В последние годы число женщин, желающих использовать современные методы контрацепции, растет, однако остается много людей, которые не имеют доступа к информации о существующих методах и правилах их применения. Отказ от использования гормональных контрацептивов зачастую обусловлен боязнью развития побочных эффектов и наличием существующих мифов.

Из истории контрацепции известно, что в 1957 г. Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США – FDA одобрен первый комбинированный оральный контрацептив (КОК) Enovid для лечения невынашивания беременности и нарушений менструального цикла. Затем, в 1960 г., FDA впервые одобрило применение его для контрацепции. Уже с начала 1970-х годов КОК эмпирически использовались не только с целью предохранения от нежелательной беременности, но и входили в схемы лечения таких состояний, как акне, тяжелые формы предменструального синдрома (ПМС) и др. [1].

Со времен «первой таблетки» произошла значительная эволюция гормональной контрацепции: появились низко- и микродозированные препараты, созданы препараты с компонентами, максимально приближенными к эндогенным гормонам, появились новые режимы дозирования и пути введения контрацептивов. Все это привело к значительному уменьшению частоты побочных эффектов и существенно повысило использование гормональной контрацепции.

В последние годы разработаны новые КОК с добавлением фолатов.

Добавление фолатов в состав КОК – инновационная, актуальная во всем мире идея для ликвидации относительного дефицита фолатов, который у российских женщин наблюдается в 85% случаев [2].

Фолаты – это собирательное название группы веществ как натурального, так и синтетического происхождения, к которым относятся фолиевая кислота и ее химические производные. При поступлении в организм фолиевая кислота и другие фолаты выполняют одинаковые функции, превращаясь в биологически активные вещества – дигидрофолат и тетрагидрофолат, которые участвуют в обмене веществ. К сожалению, даже в развитых странах 90% женщин репродуктивного возраста имеют недостаточный уровень фолатов. Это не только риск развития дефектов нервной трубки (ДНТ) у плода во время беременности, но и ряд других негативных эффектов, которые могут в конечном итоге привести к развитию или хронизации ряда заболеваний. Одним из таких эффектов является повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) [1].

Необходимо учитывать, что уровень фолатов в сыворотке крови не отражает действительный фолатный статус. Содержание фолатов в сыворотке показывает недавнее поступление фолатов в организм, концентрация изменяется сразу после приема фолатов. Содержание фолатов в эритроцитах изменяется медленно, так как фолаты поступают в эритроциты во время гемопоза и циркулируют в организме около 120 дней. Дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В, а также дефекты в генах фолатного обмена, обуславливающие сниженную активность соответствующих ферментов, приводят к избыточному накоплению ГЦ в крови и нарушению процесса метилирования в клетке.

ГЦ – это серосодержащая аминокислота, не входящая в состав белка и не поступающая в организм с пищей,

а образующаяся как промежуточный продукт обмена метионина (аминокислоты в составе животных продуктов), который повреждает эндотелий сосудов. ГЦ входит в число 8 незаменимых аминокислот, необходимых организму человека для синтеза белка. ГЦ постоянно образуется, но его избыток может обратно превратиться в метионин. Метаболизм ГЦ (рис. 1) происходит внутри клеток при участии нескольких ферментов (метилентетрагидрофолатредуктазы – МТГФР, метионинсинтазы, метилтрансферазы, цистатионсинтазы и др.) и их кофакторов – витаминов В₁, В₆, В₁₂, фолиевой кислоты [3].

ГЦ обладает выраженным токсическим действием, есть сведения о том, что повышение уровня ГЦ в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект, поскольку ведет к повреждению эндотелия, обнажению субэндотелиального матрикса и гладкомышечных клеток, что в конечном итоге способствует развитию атеросклероза сосудов и тромбоза [4]. Гипергомоцистеинемия может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, в высоких концентрациях ГЦ оказывает токсическое действие на клетки трофобласта, из которых формируется плацента, вызывая их гибель. По результатам многоцентрового международного исследования, применение фолатов снижает уровень ГЦ в сыворотке крови примерно на 25%.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2015 г.) нормализация уровня ГЦ возможна при достижении уровня фолатов выше 14 нг/мл в сыворотке крови и 906 нмоль/л в эритроцитах [1].

Фолаты играют ключевую роль в профилактике ДНТ у эмбриона/плода. Процесс нейруляции завершается через 24–28 дней после зачатия, что соответствует акушерским срокам беременности 5/6 недель [5].

Женщины в России часто игнорируют прегравидарную подготовку. Они становятся на учет по беременности в женские консультации или медицинские центры, где получают витаминные комплексы, но в сроки, когда аномалии нервной трубки уже могли сформироваться. Консультирование в отношении КОК с фолатами позволяет повысить осведомленность женщин, нуждающихся в контрацепции, о необходимости приема фолатов до зачатия как важной составляющей прекоцепционной подготовки.

ДНТ – это группа врожденных пороков развития плода, формирующихся в течение первых недель эмбрионального развития. ДНТ формируются, когда нервная трубка не закрывается полностью в течение первых 28 дней после зачатия, т.е. когда женщина еще не знает, что она беременна.

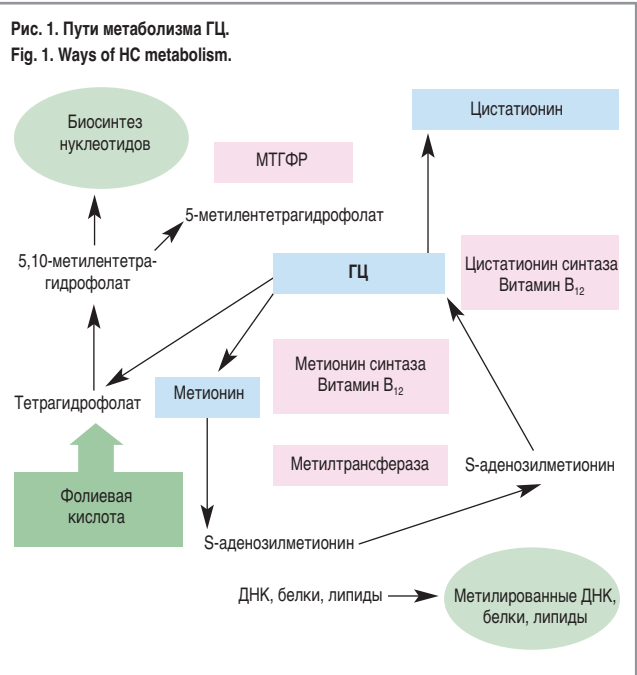
В мире ежегодно более 300 тыс. детей рождаются с расщелиной позвоночника и анэнцефалией. ДНТ являются наиболее распространенными врожденными дефектами, уступая только врожденным сердечным аномалиям, и одной из причин как заболеваемости, так и смертности новорожденных [6, 7].

Закономерно возникает вопрос: как снизить заболеваемость ДНТ?

Установлено, что применение фолатных добавок в период зачатия в значительной степени снижает риск развития ДНТ. Доказано, что риск возникновения ДНТ снижается при повышении концентрации фолатов в крови. Так как фолаты участвуют в реализации ряда незаменимых функций организма, они способствуют нормальному развитию и внутриутробному росту плода. Риск беременности, осложненной ДНТ, снижается при повышении уровня фолатов в эритроцитах. Концентрация фолатов в эритроцитах 906 нмоль/л и более (400 нг/мл) ассоциирована с очень низким риском ДНТ (0,8 на 1 тыс. новорожденных); рис. 2 [8, 9].

Рекомендации по использованию фолатных добавок в период до зачатия

Многие организации здравоохранения рекомендуют использовать фолатные добавки до и во время беременности. В США, согласно существующим рекомендациям, все женщины, планирующие беременность или способные забере-



менеть, должны принимать добавки фолиевой кислоты в дозе 400–800 мкг. Прием добавок фолиевой кислоты следует начинать за 1 мес и более до зачатия и продолжать ежедневно на протяжении первых 2–3 мес беременности [10]. Государственные органы стран Европы и/или национальные общества рекомендуют использование добавок фолиевой кислоты в период зачатия в дозе 400 мкг ежедневно на протяжении 1 мес и более до зачатия и в течение первых 3 мес беременности [11]. В 2006 г. Y. Lamers и соавт. предложили увеличить рекомендованный период применения добавок фолиевой кислоты с 4 до 12 нед и более с целью достижения максимального снижения риска ДНТ [12]. В США и большинстве стран Европы государственные органы рекомендуют прием добавок фолиевой кислоты в дозе 4–5 мг/сут женщинам, имеющим беременность с ДНТ в анамнезе [11, 13].

Вместе с тем почти во всех европейских странах, за исключением Нидерландов, обнаружено, что лишь минимальное количество женщин принимают пищевые добавки с фолиевой кислотой в течение всего рекомендованного периода до и после зачатия. Самый высокий уровень применения фолатов до и после зачатия отмечен в Нидерландах, Швейцарии, Венгрии и Норвегии (30–51% женщин). Чрезвычайно низкий уровень применения – менее 10% – во Франции, Германии и Италии (специальный отчет EUROCAT, 2009).

Лишь незначительная часть россиян готовы принимать витаминные добавки (рис. 3). По некоторым данным, только 3% россиян регулярно употребляют биологически

Рис. 3. Население, регулярно употребляющее БАД (%) [14, 15].
Fig. 3. Population which regularly consume DS (%) [14, 15].



Рис. 4. Снижение риска развития ДНТ в зависимости от концентрации фолатов в эритроцитах.
Fig. 4. Reducing the risk for NTD development depending on the concentration of folate in erythrocytes.

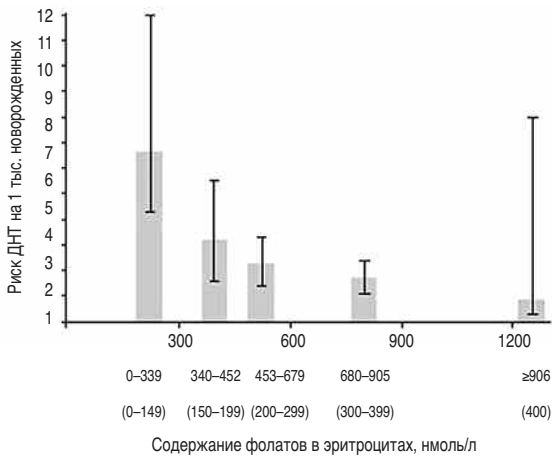
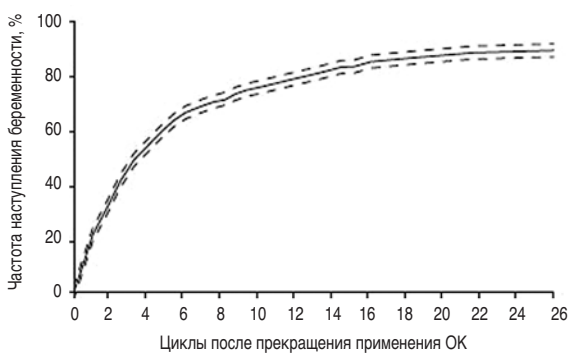


Рис. 5. Частота наступления беременности после прекращения применения КОК.
Fig. 5. Rate of pregnancy after withdrawal of COC.



Примечание. Данные представлены в виде точечной оценки (сплошная линия) с верхним и нижним 95% доверительным интервалом (пунктирная линия) и относятся к женщинам, которые точно отменили прием КОК в связи с планированием беременности (n=2064).

Note. Data are presented as a point estimate (solid line) with upper and lower 95% confidence intervals (dashed line) and refer to women who accurately discontinued COCs due to pregnancy planning (n=2064).

активные добавки (БАД) [14]. Следовательно, эта стратегия нормализации уровня фолатов в организме не является путем к успеху в достижении оптимального уровня фолатов в организме женщин репродуктивного возраста.

Восполнить дефицит фолатов могли бы обогащенные (фортифицированные) пищевые продукты, в состав которых дополнительно вводятся эти вещества в повышенном количестве. Такие продукты должны быть безопасны и обладать оздоровительным эффектом, поэтому нормы добавок строго регламентированы. В случае с массовым питанием в одной усредненной порции должно содержаться от 15 до 50% суточной потребности в веществах, которыми обогащен продукт. Фортифицируют в основном продукцию ежедневного потребления – хлеб, выпечку, напитки. В ряде стран фортификация продуктов предпринимается на государственном уровне. Однако оценить успех такой стратегии довольно трудно в силу целого ряда причин. Это весьма разнообразные условия жизни женщин, отличия в пищевом поведении женщин, не желающих употреблять большое количество мучных продуктов, и многое другое [16].

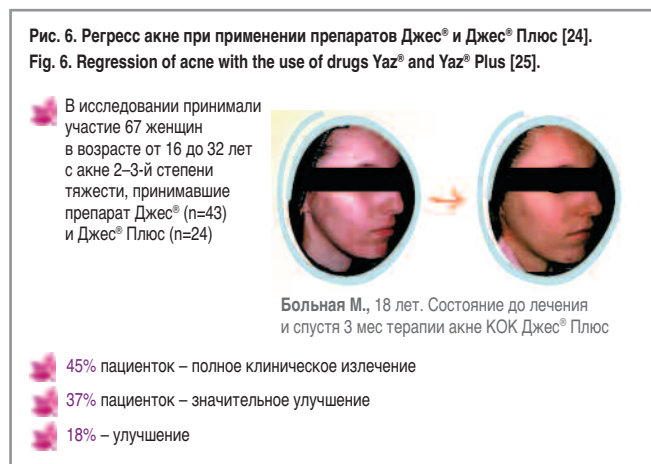
Таким образом, несмотря на внедрение в последние годы методов повышения уровня фолатов в период зачатия – употребление пищи, богатой фолатами, обогащение продуктов питания и использование фолатных добавок, – значительного снижения частоты возникновения ДНТ не произошло.

Эти данные подтвердили необходимость создания дополнительных стратегий, которые обеспечили бы достаточный уровень потребления фолатов у женщин репродуктивного возраста с целью снижения ДНТ [7, 13, 17].

На совещании FDA в 2003 г. выдвинуто предположение, что КОК могут служить обоснованным методом доставки фолатных добавок женщинам детородного возраста [18–21].

Согласно результатам международного исследования прием ОК с Метафолином способен снизить частоту ДНТ на 23,7–31,4% по сравнению с приемом обычных ОК. Поскольку беременность может наступить на фоне приема ОК или вскоре после их отмены, добавление в препарат Метафолина способно снизить риск ДНТ у плода (American Society for Reproductive Medicine, 2010, Denver). В результате другого международного исследования у здоровых женщин, нуждающихся в контрацепции, прием этинилэстрадиола (20 мкг), или дроспиренона (3 мг), или левомефолата кальция (0,451 мг) обеспечивает клинически значимое повышение фолатов в организме, снижение уровня ГЦ в плазме, хорошо переносится [22]. Однако дело не только в профилактике ДНТ. Достаточный уровень фолатов в организме необходим для поддержания нормогомоцистеинемии. Повышение ГЦ способствует увеличению коагуляционного потенциала и несет, таким образом, риски для соматического здоровья. Кроме того, высокий уровень ГЦ повышает инсулинорезистентность и риск развития сахарного диабета 2-го типа.

В настоящее время в Европе и России средства современной контрацепции, содержащие дроспиренон, занимают особое место ввиду их эффективности, инновационных, профилактических и лечебных возможностей. Это связано с тем, что дроспиренон (производное спиронолактона) обладает гестагенным, антиандрогенным, антиминералокортикоидным эффектами. В этой связи помимо контрацептивных свойств препараты, содержащие дроспиренон, используют для лечения ряда заболеваний, что нашло отражение в инструкциях по их применению. В частности, антиандрогенный эффект определяет возможность применения препаратов при таком заболевании, как акне, которое широко распространено среди подростков. Им страдают от 59 до 95% молодых девушек. Как правило, на I этапе заболевания на коже появляются так называемые комедоны, которые затем превращаются в папуло-пустулезные образования с наличием невоспалительных и воспалительных элементов. Следующим его этапом является образование узелков, болезненных при пальпации. В последующем, как осложнение процесса, могут формироваться экссудативные свищевые ходы. Ключевую роль в развитии акне, как известно, играют андрогены, в частности гиперандрогения. Андрогены, воздействуя на волосяные фолликулы и



сальные железы, индуцируют продукцию кожного сала, которое затем может инфицироваться и колонизироваться в камедонах бактериями, вследствие чего возникает воспалительная реакция на коже. Происходит нарушение процесса кератинизации, закупорка сальных желез. Могут произойти разрыв камедона и воспаление [23].

По результатам исследования, проведенного у 67 женщин в возрасте от 16 до 32 лет с акне 1–2-й степени тяжести, применявших Джес® (43 человека) и Джес® Плюс (24 человека) в течение 3 циклов, показано, что полное клиническое излечение наблюдалось у 45% женщин, значительное улучшение – у 37%, и у 18% пациенток улучшилось состояние кожи (рис. 6) [24].

Для женщин, а тем более подростков их внешний вид чрезвычайно важен, поэтому прием препаратов с антиандрогенным эффектом – это один из вариантов решения проблемы. Распространенность акне среди взрослого населения растет и наблюдается уже у 54% женщин старше 25 лет. Заболевание является хроническим, рецидивирующим и требует длительного комплексного воздействия. Современный тип питания женщин оказывает дополнительное неблагоприятное воздействие, способствует увеличению распространенности акне. Предпочтительно выбирать методы контрацепции, способные оказывать комплексное влияние на механизм развития акне. Уровень фолатов может иметь значение при лечении акне. Со стороны кожи фолатная недостаточность ведет к снижению регенеративной функции кожи и слизистых, поседению и поредению волос, ломкости ногтей, нарушению пигментации [25].

Кроме того, КОК, содержащие дроспиренон, демонстрируют благоприятный профиль эффективности при отечной форме ПМС и предменструального дисфорического расстройства. ПМС характеризуется проявлением физических и психоэмоциональных симптомов, которые начинают проявляться за 2 нед до наступления очередной менструации. По разным данным, 50–80% женщин репродуктивного возраста отмечают те или иные предменструальные симптомы. У 20% из них проявления могут быть достаточно серьезными и существенно ухудшать общее самочувствие и качество жизни, что позволяет поставить диагноз ПМС [26]. Самые тяжелые проявления, как правило, эмоциональные и поведенческие: раздражительность, лабильность настроения, подавленность или, наоборот, беспокойство, импульсивность, агрессия, чувство «потери контроля над собой», повышенная утомляемость, невозможность сосредоточиться и снижение концентрации. Физические проявления: вздутие живота, боли в молочных железах, мышцах, суставах и изменение пищевого поведения (повышение аппетита и особые вкусовые пристрастия). У конкретной женщины могут отмечаться один выраженный симптом или комбинация нескольких симптомов, но их характер обычно устойчив в течение большинства менструальных циклов. Тяжелые формы ПМС получили название «предменструально-дисфорический синдром», кото-

рый встречается у 3–8% женщин репродуктивного возраста [27].

Решающее значение в генезе симптомов ПМС принадлежит не уровню половых гормонов, который не отличается от такового у здоровых женщин, а гормональным колебаниям в течение менструального цикла и повышенной чувствительности к прогестерону, что обусловлено нарушением функции важнейших нейротрансмиттеров, особенно γ -аминомасляной кислоты и серотонина. Наряду с этим важное место в объяснении патогенеза ПМС занимает нарушение водно-солевого обмена, который, в частности, регулируется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. В средней лютеиновой фазе, когда симптомы наиболее выражены, отмечается достаточно высокий уровень как эстрогенов, так и прогестерона, оказывающих значительное модулирующее влияние на эту систему. Эндогенные эстрогены стимулируют синтез ангиотензиногена в печени, в результате чего увеличивается уровень ангиотензина II, который, в свою очередь, усиливает выработку альдостерона в коре надпочечников, а значит, реабсорбцию натрия в почках, потерю калия и, как результат, задержку воды у предрасположенных к таким нарушениям женщин. Однако благодаря механизму отрицательной обратной связи у здоровых молодых женщин это приводит к снижению секреции ренина в почках, поэтому повышение ангиотензина II и альдостерона незначительно.

Кроме того, в норме эндогенный прогестерон действует как антагонист рецепторов альдостерона в почках и тем самым снижает минералокортикоидный эффект эндогенных эстрогенов. Нарушение регуляции этих процессов у пациенток с ПМС приводит к появлению в середине лютеиновой фазы симптомов, обусловленных задержкой жидкости: отечности лица, кистей рук, голеней и стоп; вздутию живота (метеоризму), запорам; нагрубанию и болезненности молочных желез; некоторому повышению уровня артериального давления, обусловленному увеличением объема циркулирующей крови. Дроспиренон блокирует связывание альдостерона с рецепторами в почках, препятствует задержке натрия и воды в организме и предотвращает такие эффекты, вызванные эстрогенами, как увеличение массы тела, нагрубание молочных желез.

Джес® и Джес® Плюс – пероральные контрацептивы с зарегистрированным лечебным показанием «контрацепция и лечение тяжелой формы ПМС». Помимо того что препараты содержат дроспиренон с антиминералокортикоидным и антиандрогенным свойствами и длительным периодом полувыведения, они принимаются в режиме 24/4. В отличие от других низкодозированных КОК с традиционным режимом приема 21/7, когда симптомы ПМС во время перерыва рецидивируют, эти препараты благодаря режиму приема 24/4 способствуют более значительному подавлению функции яичников и снижению эндогенных колебаний уровней гормонов [28]. Благоприятный профиль эффективности препаратов для лечения ПМС/предменструального дисфорического расстройства подтвержден в достаточно крупных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [29, 30]. Выявлено, что у женщин с высоким потреблением витаминов группы В риск развития ПМС снижается на 25–35%. В связи с этим появление дроспиренонсодержащего КОК с добавлением Метафолина трудно переоценить.

Фолаты играют важную роль в обеспечении благополучия в психоэмоциональной сфере. У людей с дефицитом фолатов возможно развитие симптомов, характерных для депрессии. Влияние дефицита фолатов на нервную систему еще в 1961 г. в эксперименте подтвердил американский гематолог Виктор Герберт, который в течение нескольких месяцев испытал диету, не содержащую фолиевую кислоту. В конце эксперимента у него развились депрессия, бессонница, раздражительность, утомляемость, невнимательность, которые прекратились уже через 48 ч после употребления препаратов фолиевой кислоты [31, 32]. Исходя из крайне негативного влияния дефицита фолатов на эмоции и настроение,



ДЖЕС® ПЛЮС: контрацепция с заботой о здоровье женщины и ее будущих детях



Надежная контрацепция (даже при пропуске приема таблетки*)³, а также:

- Лечение акне средней степени тяжести²
- Лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- В каждой таблетке – рекомендованная суточная доза фолатов для женщин репродуктивного возраста^{2,4}

Плюс 451 мкг Метафолина¹ каждый день



Джес® Плюс
Лекарственная форма: набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Каждая таблетка с комбинацией действующих веществ содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микронизированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол (микронизированный) 0,020 мг; кальция левомефолат [Метафолин®] (микронизированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®] (микронизированный) 0,451 мг. **Показания к применению.** Контрацепция, предохраняющая, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение угревой сыпи (акне vulgaris) средней степени тяжести; контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания.** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения – в настоящее время или в анамнезе; состояния, включающие резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность; тяжелые острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); совместное применение с противоязвенными препаратами прямого действия (ПППД), содержащими омепразол, пантопразол, дасабунол или комбинацию этих веществ; тяжелая (или острая) почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона, этинилэстрадиола, кальция левомефолата или любого из вспомогательных веществ препарата Джес® Плюс. **Препарат Джес® Плюс** содержит прогестаген, поэтому противопоказан пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С осторожностью.** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий; курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, несложные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбоз, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников); **Другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения:** сахарный диабет (с сосудистыми осложнениями), системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен, наследственный ангионевротический отек, гипертриглицеридемия; заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха или зуд, связанные с холестазом, холестаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама), послеродовой период. **Способ применения:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие.** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (циклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неясного генеза. Также часто отмечались: перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения.

Реклама

АО «БАЙЕР»
 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
 Тел.: +7(495)234-20-00
 www.bayer.ru
 PP-YZP-RU-0128-1

* Если опоздание в приеме розовой таблетки составило менее 24 часов.
 1. Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck KGaA, Швейцария. Метафолин® зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джес® Плюс, версия от 10.03.2020 г. (При правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). 3. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception, 2008 Jul;78(1):16-25. Plus erratum Contraception 2008, 78: 350. 4. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptual Folic Acid Supplementation in Europe, December 2009.

способного усугублять состояние женщин с предменструальными расстройствами, можно предположить у них положительный эффект от приема КОК, содержащих фолаты.

Таким образом, в противоположность подходу, связанному с обогащением продуктов питания, который охватывает всю популяцию, добавление фолатов в КОК представляет собой более целенаправленный подход. Обогащение фолатами КОК дает лечащим врачам уникальную возможность консультирования, позволяя подчеркнуть пользу применения фолатов у женщин, которые пока не планируют беременность или которые не осведомлены о пользе фолатов [33, 34]. Восполнение дефицита фолатов за счет суточной дозы Метафолина в составе КОК может способствовать снижению проявления психоэмоциональных симптомов ПМС и тем самым создавать дополнительные преимущества при выборе КОК.

Немаловажно, что у 21,1% обследованных женщин из тех, кто раньше использовал КОК, беременность наступала уже в 1-м цикле после прекращения использования КОК, у 45,7% – в 3-м цикле отмены КОК [33, 34]. При этом фолатный статус в организме женщины сохраняется на оптимальном уровне в течение ближайших 3 мес [18, 19].

Таким образом, в настоящее время, принимая только контрацептивы с фолатами, без других фолатных добавок, женщина может получать достаточную дозу фолатов для сохранения собственного здоровья, а также последующего зачатия здорового ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Rogers LM, Cordero AM, Pfeiffer C et al. Global folate status in women of reproductive age: a systematic review with emphasis on methodological issues. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1431 (1): 35–57.
- Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 5–15. [Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S. et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014; 13 (2): 5–15 (in Russian).]
- Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Озолиня Л.А. Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложненной беременности. М., 2006. [Makarov O.V., Kerchelaeva S.B., Ozolinia L.A. Acquired and hereditary factors of thrombophilia in the development of pregnancy complications. Moscow, 2006 (in Russian).]
- Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Клин. медицина*. 2001; 6: 7–14. [Mukhin N.A., Moiseev S.V., Fomin V.V. Gipergomotsisteinemiia kak faktor riska razvitiia zabolevaniĭ serdечно-sosudistoi sistemy. *Klin. meditsina*. 2001; 6: 7–14 (in Russian).]
- Liu H, Huang GW, Zhang XM et al. Folic Acid supplementation stimulates notch signaling and cell proliferation in embryonic neural stem cells. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 47 (2): 174–80.
- Botto LD et al. *N Engl J Med* 1999; 341 (20): 1509–19.
- Arya R et al. *J Neonatol* 2006; 20 (4): 316–26.
- Brown J. *Nutrition through the life cycle*. 3rd ed. 2008.
- Daly LE et al. *JAMA* 1995; 274: 1698–1702.
- USPSTF. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 626–31.
- EUROCAT. <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-IIA.pdf>
- Lamers Y et al. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (1): 156–61.
- Cheschier N. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83 (1): 123–33.
- Джиландзе Н.М., Иванова Л.А. Использование биологически активных добавок студентами вузов. *Медицина. Гигиена. Физиология. Биохимия*. 2015; 1: 5–9. [Dzhilandze N.M., Ivanova L.A. Ispol'zovanie biologicheskii aktivnykh dobavok studentami vuzov. *Meditsina. Gigiena. Fiziologiya. Biokhimiia*. 2015; 1: 5–9 (in Russian).]
- Bailey RL et al. *Dietary supplement use in the Unites States, 2003–2006*. *J Nutr* 2011; 141 (2): 261–6.
- Centeno Tablante E, Pachón H, Guetterman HM, Finkelstein JL. Fortification of wheat and maize flour with folic acid for population health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 7: CD012150. DOI: 10.1002/14651858.CD012150.pub2
- Прилепская В.Н., Иванова Е.В., Бостанджан Л.Л. Контрацепция с фолатами – новые возможности профилактики пороков развития плода. *Гинекология*. 2013; 15 (1): 21–4. [Prilepskaya V.N., Ivanova E.I., Bostandjan L.L. Contraceptives with folate – new possibilities for prophylaxis of fetal congenital abnormalities. *Gynecology*. 2013; 15 (1): 21–4 (in Russian).]
- De-Regil LM et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007950.
- MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53 (17): 362–5.
- Busby A et al. *BMJ* 2005; 330 (7491): 574–5.
- Food & Drug Administration. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/minutes/4002M1_Final.pdf
- Bart SS et al. *Contraception* 2012; 85: 42–50.
- Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Контрацепция и фолаты: новые возможности профилактики и лечения. *Гинекология*. 2018; 20 (1). [Prilepskaya V.N., Nazarenko E.G. Contraception and folates: new opportunities for prevention and treatment. *Gynecology*. 2018; 20 (1) (in Russian).]
- Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология*. 2016; 18 (4): 57–8. [Monakhov S.A. Folate-containing antiandrogen oral contraceptives: dermatological aspects. *Gynecology*. 2016; 18 (4): 57–8 (in Russian).]
- Монахов С.А., Иванов О.Л. Эстроген-гестагенные препараты в дерматологической практике (методическое пособие для врачей). М.: Чай Принт, 2014. [Monakhov S.A., Ivanov O. L. Estrogen-progestational drugs in dermatological practice (methodological guide for doctors). Moscow: Chai Print, 2014 (in Russian).]
- Halbreich U, Backstrom T, Eriksson E et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecol. Endocrinol* 2007; 23 (3): 123–30.
- Halbreich U, Borenstein J et al. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl. 3): 1–23.
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72 (6): 414–21.
- Pearlstein T, Yonkers KA, Fayyad R, Gillespie J. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord* 2005; 85 (3): 275–82.
- Koltun W, Maloney JM, Marr J, Kunz M. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155 (2): 171–5.
- Halsted CH, Herbert V. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (4): 757–9.
- Прилепская В.Н. Контрацепция с фолатами и реальная клиническая практика. Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя». Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2018; 3–4. [Prilepskaya V.N. Kontratsepsiia s folatami i real'naia klinicheskaiia praktika. Vserossiiskii nauchno-obrazovatel'nyi forum "Mat' i ditia". *Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 3–4 (in Russian).]
- Osterhues A et al. *Lancet* 2009; 374 (9694): 959–61.
- Ravin CR. *AWHONN Lifelines* 2004; 8 (1): 12–3.
- De Jong-Van, den Berg LT et al. *Am J Gynaecol Obstet* 2005; 192 (1): 121–8.
- Von Stenglin A et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (s1): 111–2.
- Von Stenglin A et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (s1): 37–8.
- Von Stenglin A et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (s1): 112–3.
- Cronin M et al. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (3): 616–22.
- Diefenbach K et al. *Eur Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 (s1): 111–2.
- Thomson Wadsworth: 109–110. Daly LE et al. *JAMA* 1995; 274: 1698–702.

42. De Batlle J et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2014; 107 (1): 367.
43. Yang J et al. Interactions between serum folate and human papillomavirus with cervical intraepithelial neoplasia risk in a Chinese population-based study. *Am J Clin Nutr* 2018; 108 (5): 1034–42.
44. Faruk Abike et al. Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 209–14.
45. Dietary reference intake for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington DC: National Academy Press, 1998.
46. Debowska R, Vincent C, Kruszewski M. The Repair Effect of Folicin Reducing Skin Damage Due to Radiotherapy 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology.
47. Yang YM, Zhang TT, Yuan L, Ren Y. The association between the C677T polymorphism in MTHFR gene and the risk of thyroid cancer: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (15): 2097–101.
48. Tio M, Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 (2): 250–8.
49. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A et al. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131 (4): 1271–81.
50. Tavani A, Malerba S, Pelucchi C et al. Dietary folates and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol* 2012; 23 (10): 2737–42.
51. Тапильская Н.И. Контрацепция с фолатами и реальная клиническая практика. Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя». Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2018; 3–4. [Tapil'skaia N.I. Kontratsepsiia s folatami i real'naia klinicheskaia praktika. Vserossiiskii nauchno-obrazovatel'nyi forum "Mat' i ditia". Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya. 2018; 3–4 (in Russian).]
52. Мальшикина А.И., Фетисова И.Н., Фетисов Н.С., Гордеева А.В. Роль фолатов в репродукции. Медицинский форум. <https://www.umedp.ru/upload/iblock/e6a/e6a0a475db32ece27d7bba0185557a52.pdf> [Malyshkina A.I., Fetisova I.N., Fetisov N.S., Gordeeva A.V. Rol' folatov v reprodukcii. Meditsinskii forum. <https://www.umedp.ru/upload/iblock/e6a/e6a0a475db32ece27d7bba0185557a52.pdf> (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деятель науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Бостанджян Лана Лаврентьевна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Lana-bos@mail.ru

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Lana L. Bostandzhian – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Lana-bos@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020