

Контрацепция и фолаты: новые возможности профилактики и лечения

В.Н.Прилепская[✉], Е.Г.Назаренко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье отражены последние сведения о новых контрацептивных препаратах, содержащих фолиевую кислоту в виде левомефолата кальция, которые кроме контрацептивных свойств обладают новыми возможностями как для подготовки к будущей беременности и профилактики пороков развития нервной трубки у плода, так и для лечения косметических дефектов, таких как акне вульгарис легкой и средней тяжести, депрессивных расстройств, задержки жидкости в организме.

Ключевые слова: контрацепция, фолаты, беременность, пороки развития плода.

[✉]Vprilepskaya@mail.ru

Для цитирования: Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Контрацепция и фолаты: новые возможности профилактики и лечения. Гинекология. 2018; 20 (1): 47–49.

DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.47-49

Contraception and folates: new opportunities for prevention and treatment

V.N.Prilepskaia, E.G.Nazarenko

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article presents the latest information on new contraceptive drugs containing folic acid in the form of levomefolate calcium, which have not only contraceptive properties, but also have new capabilities for preparing for a future pregnancy and preventing neural tube defects in the fetus, as well as treating cosmetic defects such as mild and moderate acne vulgaris, depressive disorders, fluid retention in the body.

Key words: contraception, folates, pregnancy, fetal malformations.

[✉]Vprilepskaya@mail.ru

For citation: Prilepskaia V.N., Nazarenko E.G. Contraception and folates: new opportunities for prevention and treatment. Gynecology. 2018; 20 (1): 47–49.

DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.47-49

В первую очередь хотелось бы обратиться к историческим фактам. В 1957 г. первый гормональный препарат Эновид был одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) для лечения невынашивания беременности и нарушений менструального цикла, и только в 1960 г. он стал применяться как средство гормональной контрацепции. В дальнейшем были синтезированы новые контрацептивные таблетированные препараты (комбинированные оральные контрацептивы – КОК), которые весьма быстро стали внедряться в клиническую практику. В настоящее время в России зарегистрировано более 40 разных видов контрацептивных средств. Как было доказано впоследствии, КОК обладают не только контрацептивным, но и лечебным эффектом. В этой связи КОК в дальнейшем стали широко применяться не только с контрацептивной, но и лечебной целью, что открыло новые возможности для профилактики и лечения разных гинекологических заболеваний.

В настоящее время в Европе и России особое место занимают средства современной контрацепции, содержащие дроспиренон, ввиду их эффективности, инновационных профилактических и лечебных возможностей. Это связано с тем, что дроспиренон (производное спиронолактона) обладает гестагенным, антиандрогенным, антигонадотропным и антиминералокортикоидным эффектами. В этой связи помимо контрацептивных свойств препараты, содержащие дроспиренон, используют для лечения ряда заболеваний, что нашло отражение в инструкциях по их применению.

На современном этапе созданы препараты, содержащие дроспиренон: Ярина® Плюс и Джес® Плюс. Их отличительной особенностью является наличие в составе метафолина (фолата) – производного фолиевой кислоты (рис. 1). С созданием этих препаратов открылись новые возможности контрацепции. Одной из них является профилактика пороков развития плода, так как их прием обеспечивает повышение уровня фолатов в организме женщин репродуктивного возраста не только в процессе контрацепции, но и в течение месяца после ее отмены. Это связано с тем, что в составе препаратов содержится метафолин в дозах, кото-

рые достаточны для восполнения дефицита фолатов, что необходимо для профилактики развития патологии дефектов нервной трубки (ДНТ) у плода, на фоне приема и в течение месяца после их отмены.

Какие пороки развития плода можно предупредить? Это пороки развития нервной трубки, которые формируются в течение первых недель эмбрионального развития. Они формируются, когда нервная трубка еще не закрыта полностью, т.е. в течение 28 дней после зачатия. В этот период женщина, как правило, еще не знает, что она беременна.

При приеме контрацептивных средств у женщины может измениться ситуация, связанная с продолжительностью приема препаратов и изменением ее репродуктивных планов. После отмены КОК беременность наступает быстро (в течение 1–2 мес после отмены). Как известно, в систему подготовки к беременности должны быть включены фолаты. Если женщина применяла КОК с фолатами, то она на время будет обеспечена необходимым для профилактики ДНТ количеством фолатов.

Рис. 1. Состав некоторых КОК.

В составе КОК содержатся:

Джес® Плюс:

- ✓ этинилэстрадиол 20 мкг
 - ✓ дроспиренон 3 мг
 - ✓ метафолин (левомефолат кальция) 451 мкг
- Применяется в режиме 24/4

Ярина® Плюс:

- ✓ этинилэстрадиол 30 мкг
 - ✓ дроспиренон 3 мг
 - ✓ метафолин 451 мкг
- Применяется в режиме 21/7

По данным литературы, ежегодно в мире около 300 тыс. детей рождаются с расщелиной позвоночника или анэнцефалией, что является причиной не только заболеваемости, но и смертности. Исходы ДНТ варьируют в зависимости от типа дефекта. Если при анэнцефалии плод, как правило, погибает или внутриутробно, или сразу после рождения, то в противоположность этому дети с расщелиной позвоночника, как правило, выживают. Выжившие дети становятся инвалидами (нарушается контроль функции мочевого пузыря и кишечника, развивается гидроцефалия, нарушается способность к обучению). Проблемы со здоровьем значительно нарушают качество жизни у лиц с расщелиной позвоночника, требуют длительного лечения, иногда безуспешного.

Ученые в течение многих лет работают над тем, чтобы снизить уровень ДНТ. С этой целью было предложено добавление фолатов в пищу, однако внедрение этой программы в США не привело к значительному снижению ДНТ. В этой связи возникла необходимость в разработках новых возможностей для повышения уровня фолатов в организме женщины. В частности, на совещании FDA в 2003 г. было выдвинуто предположение, что КОК с добавлением фолатов могут служить обоснованным методом доставки фолатных добавок женщинам репродуктивного возраста.

Международные исследования показали, что беременность может наступить вскоре после отмены КОК, поэтому добавление к КОК метафолина способно снизить риск ДНТ в связи с повышением уровня фолатов в организме и снижением уровня гомоцистеина в плазме крови на 23,7–31,4%. Следует подчеркнуть, что после отмены КОК с фолатами необходимый уровень фолиевой кислоты сохраняется в течение нескольких недель, т.е. в период формирования нервной трубки. Это одно из направлений профилактического действия фолатов.

Другой аспект лечебного свойства препаратов Джес® Плюс и Ярина® Плюс – это их антиандрогенное действие. В частности, это определяет возможность применения препаратов при таком заболевании, как акне, которое широко распространено среди подростков, причем как женского, так и мужского пола. Им страдают от 59% до 95% молодых девушек. Как правило, на первом 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 волосные фолликулы и сальные железы, индуцируют продукцию кожного сала, которое затем может инфицироваться и колонизироваться в комедонах бактериями, вследствие чего возникает воспалительная реакция в коже. Происходит нарушение процесса кератинизации, закупорка сальных желез. Могут произойти разрыв комедона и воспаление.

Антиандрогенные гестагены входят в состав препаратов Джес® и Джес® Плюс, а также Ярина® и Ярина® Плюс (рис. 2). В инструкции по применению препаратов Джес® и Джес® Плюс сказано, что показанием к применению являются контрацепция и лечение умеренной формы acne vulgaris. В исследовании, проведенном 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. Для подростков их внешний вид чрезвычайно важен, поэтому прием препаратов с антиандрогенным эффектом – это одно из решений проблемы (рис. 3).

Дерматологи подчеркивают, что ультрафиолетовое (УФ)-излучение и влажность, кроме того что вызывают преждевременное старение кожи, ухудшают течение акне, так как при этом повышается комедогенная активность кожного сала, снижается местный иммунитет, происходит фотодинамическое повреждение структурных элементов кожи. КОК, содержащие фолаты, могут нивелировать негативное влия-

Рис. 2. Прогестагены с антиандрогенным эффектом.

- ✓ Ципротерона ацетат
- ✓ Диеногест
- ✓ Дроспиренон
- ✓ Хлормадинона ацетат



Рис. 3. Регресс акне при применении препаратов Джес® и Джес® Плюс [4].

В исследовании принимали участие 67 женщин в возрасте от 16 до 32 лет с акне 2–3-й степени тяжести, принимавшие препараты Джес® (n=43) и Джес® Плюс (n=24)



Больная М., 18 лет. Состояние до лечения и спустя 3 мес терапии акне КОК Джес® Плюс

- 45% пациенток – полное клиническое излечение
- 37% пациенток – значительное улучшение
- 18% пациенток – улучшение

ние воздействия УФ-излучения. Эстрогены повышают чувствительность кожи к ультрафиолету, и в ответ на УФ-излучение потребность в фолатах увеличивается. КОК, содержащие фолаты, нивелируют это отрицательное воздействие УФ.

Известно, что гипергомоцистеинемия повышает сосудистые риски, так как гомоцистеин приводит к активации XII и V факторов свертываемости крови, экспрессии тканевого фактора, что, в свою очередь, снижает высвобождение антиагрегантов. Кроме того, происходят инициация перекисного окисления липидов, усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, обнажение субэндотелиального матрикса, что приводит к атеросклерозу и атеротромбозу сосудов. Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. При применении фолатов, по результатам многоцентрового международного исследования, происходит снижение гомоцистеина в сыворотке крови примерно на 25%. Это обуславливает снижение риска ишемической болезни сердца на 11%, а риска инсульта – на 19%. Доказано, что использование КОК с фолатами может оказывать дополнительное положительное влияние при гипергомоцистеинемии у женщин с синдромом поликистозных яичников. В последние годы использование КОК с антиандрогенным эффектом является одним из ведущих методов лечения синдрома поликистозных яичников. Поэтому у женщин с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний целесообразно назначать препараты, содержащие метафолин.

Следует отметить, что дефицит фолатов приводит к развитию депрессии у женщин и снижению когнитивных функций организма. Кроме того, дефицит фолатов часто обнаруживается у пациентов с психоневрологическими расстройствами и эпилепсией. У 15–38% людей с выраженной депрессией был выявлен дефицит фолатов. В связи с этим назначение КОК с фолатами в этих случаях наиболее предпочтительно. Влияние дефицита фолатов на нервную систему в 1961 г. подтвердил в эксперименте американский гематолог Виктор Герберт (1927–2002), который в течение нескольких месяцев использовал диету, не содержащую фолиевую кислоту. В конце эксперимента у него начались депрессия, бессонница, раздражительность, утомляемость, невнимательность, которые прекратились уже через 48 ч после употребления препаратов фолиевой кислоты.

Известно, что негативное действие альдостерона, который связывается с рецепторами в почках, приводит к задержке натрия и воды в организме, экскреции калия, нагрубанию молочных желез, отекам, вздутию живота, мышечной слабости. Но дроспиренон блокирует связывание альдостерона с рецепторами в почках, так как является производным спиронолактона, обладающего мочегонным действием.

В этой связи препараты КОК, содержащие фолаты, согласно инструкции для применения (2012 г.), в первую очередь показаны женщинам с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме, а также в качестве контрацепции для лечения умеренной формы акне вульгарис и женщинам с дефицитом фолатов или в тех случаях, когда женщине необходимо добавление фолатов при возможном планировании беременности.

В настоящее время одним из перспективных направлений развития контрацепции является дальнейшее совершенствование препаратов для женщин с разными гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями для их лечения и профилактики.

Литература/References

1. Корсуновская ИМ, Дворяникова ЕВ. Преимущества терапии акне оральными контрацептивами. *Мед. совет.* 2017; 11: 3–6. /Korsunovskaia IM, Dvoriankova EV. Preimushchestva terapii akne oralnymi kontratseptivami. *Med. sovet.* 2017; 11: 3–6. [in Russian]
2. Самцов АВ. Клинические особенности течения акне у женщин. *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2012; 6: 60–2. /Samstov AV. Klinicheskie osobennosti techeniia akne u zhenshchin. *Vestn. dermatologii i venerologii.* 2012; 6: 60–2. [in Russian]
3. Thiboutot D. Overview of acne and its treatment. *Cutis* 2008; 81 (S1): 3–7.
4. Монахов СА. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология.* 2016; 18 (4): 54–8. /Monakhov SA. Folate-containing antiandrogen oral contraceptives: dermatological aspects. *Gynecology.* 2016; 18 (4): 54–8. [in Russian]
5. Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология.* 2014; 16 (4): 17–23. /Kuznetsova IV, Konovalov VA. Folic acid and its role in female reproduction. *Gynecology.* 2014; 16 (4): 17–23. [in Russian]
6. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception* 2016; 94: 328–39.
7. Радзинский ВЕ, Рябинкина ТС, Раевская ОА. Прием синтетических фолатов: за и против. *StatusPraesens.* 2017; 5 (42). /Radzinskii VE, Riabinkina TS, Raevskaya OA. Priem sinteticheskikh folatov: za i protiv. *StatusPraesens.* 2017; 5 (42). [in Russian]
8. Wang ZM, Zhou B, Nie ZL et al. Folate and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22 (10): 890–9.
9. Peng Y, Dong B, Wang Z. Serum folate concentrations and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: A cohort study based on 1999–2010 National health and nutrition examination survey (NHANES). *Int J Cardiol* 2016; 219: 136–42.
10. Schroecksnadel K, Frick B, Fiegl M et al. Hyperhomocysteinaemia and immune activation in patients with cancer. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45 (1): 47–53.
11. 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.
12. Ginsburg HJ, Mendez RV, Haskar-Zohnierek KB. Cautionary note about magnitude of decline in neural tube birth defects following folic acid fortification in the United States. *Int J Vitam Nutr Res* 2017; p. 1–3.
13. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr* 2012; 3 (1): 21–38.
14. Ahmed T, Fellus I, Gaudet J et al. Effect of folic acid on human trophoblast health and function in vitro. *Placenta* 2016; 37: 7–15.
15. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto)* 2017; 57 (5): 142–9.
16. Practice Bulletin №187 Summary: neural tube defects. *Obstet Gynecol* 2017; 130 (6): 1394–6.
17. Демикова НС, Лапина АС, Подольная МА и др. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2015; 2: 72–7. /Demikova NS, Lapina AS, Podolnaya MA et al. Dinamika chastyoty vrozhdennykh porokov razvitiia v RF (po dannym federalnoi bazy monitoringa VPR za 2006–2012 gg.). *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii.* 2015; 2: 72–7. [in Russian]
18. Wilson RD, Genetics Committee, Special Contributors. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37 (6): 534–52.
19. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Авт.-разраб. ВЕ.Радзинский и др. М.: StatusPraesens, 2016. /Pregravidarnaiia podgotovka. Klinicheski protokol. Avt.-razrab. VE.Radzinskii i dr. M.: StatusPraesens, 2016. [in Russian]
20. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Луцишчына ЕЮ. Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития. *Consilium Medicum.* 2012; 4 (6): 34–40. /Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK, Lutsyshchyna EYu. Sistematicheskii analiz vzaimosvazi defitsita vitaminov i vrozhdennykh porokov razvitiia. *Consilium Medicum.* 2012; 4 (6): 34–40. [in Russian]
21. Shere M, Bapat P, Nickel C et al. Association between use of oral contraceptives and folate status: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37 (5): 430–8.
22. Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Hum Reprod* 2017; 32 (8): 1743–50.
23. Micle O, Muresan M, Antal L et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J Med Life* 2012; 5 (1): 68–73.
24. Kim MW, Hong SC, Choi JS et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32 (6): 520–4.
25. Gomes S, Lopes C, Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr* 2016; 19 (1): 176–89.
26. Caulley S, McCartney D, Woodside JV et al. Optimization of folic acid supplementation in the prevention of neural tube defects. *J Public Health (Oxf)* 2017; p. 1–8.
27. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International active surveillance study of women taking oral contraceptives. *Contraception* 2014; 89 (4): 253–63.
28. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7.
29. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. и соавт. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. /Kulakov VI, Prilepskaia VN, Radzinskii VE. i soavt. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
30. Юренева С.В., Прилепская В.Н., Ледина А.В. Предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. 3-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 895–907. /Iureneva SV, Prilepskaia VN, Ledina AV. Predmenstrualnyi sindrom i predmenstrualnoe disforicheskoe rasstroistvo. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. 3-e izd., pererab. M.: GEOTAR-Media, 2016; s. 895–907. [in Russian]
31. Татильская НИ, Глушакова Р.И. Пролонгированный режим комбинированного орального контрацептива: фокус на профилактику воспалительных заболеваний органов малого таза. *Гинекология.* 2017; 19 (1): 2–7. /Tatilskaia NI, Glushakova RI. Prolonged treatment of combined oral contraceptive: a focus on the prevention of inflammatory diseases of the pelvic organs. *Gynecology.* 2017; 19 (1): 2–7. [in Russian]
32. Касян В.Н. Комбинированные гормональные контрацептивы с фолатами: преимущество в лечении акне. *Акушерство и гинекология.* 2017; 10: /Kasian VN. Kombinirovannye gormonalnye kontratseptivy s folatami: preimushchestvo v lechenii akne. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 10. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: Vprilepskaia@mail.ru

Назаренко Елена Григорьевна – канд. мед. наук, врач НПО ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: elennazar@yandex.ru