

# Обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов с метафолином у юных женщин

**Е.В. Уварова**

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва  
Медицинский совет, № 9, 2014

Сегодня в России сложилась тяжелая ситуация со здоровьем и благополучием подростков и молодежи, обусловленная несостоятельностью взрослых членов семьи и ближайшего окружения передать опыт предыдущих поколений и ответить на специфические вопросы, а также дефицитом здоровьесберегающих социально-педагогических, психологических и медицинских услуг [1].

**Ключевые слова:** анемия, комбинированные оральные контрацептивы, метафолин, фолаты.

Наши дети и молодые люди в большинстве своем остаются малограмотными в вопросах межличностных отношений, семейных ценностей, гендерной физиологии и гигиены, охраны репродуктивного здоровья и ответственного родительства. К сожалению, приходится признать, что рост сексуальной активности молодежи и ориентация на отсроченное оформление семейных отношений и деторождение – это реальность, на которую закрывать глаза категорически неверно [2, 3].

Выборочное обследование репродуктивного здоровья населения России (ВОРЗ-2011) показало, что к 17 годам четверть российских молодых женщин уже имели сексуальный опыт (этот параметр был определен как наличие хотя бы одного полового контакта). Данная доля увеличилась до 42% к 18 годам и до 61% к 19 годам. Добрачные сексуальные отношения оказались явлением весьма распространенным не только в мегаполисах, но и в сельских регионах страны [4].

С другой стороны, подростков, имеющих сексуальные отношения, сегодня нельзя назвать физически и функционально готовыми к полноценному воспроизводству.

Из года в год растет общая заболеваемость детей по всем классам болезней, особенно это заметно по данным статистики в подростковом возрасте. Показатель общей заболеваемости детей подросткового возраста за период с 2008 по 2011 г. вырос на 6,2%, тогда как распространенность функциональных отклонений среди учащихся старших классов повысилась на 70% [1, 5]. Наиболее высокий уровень впервые выявленной патологии был отмечен по следующим классам болезней: болезни крови и кроветворных органов – 32%, прежде всего за счет анемий (33%); болезни эндокринной системы – 31%, в основном за счет болезней щитовидной железы (34%) и ожирения (25%); болезни костно-мышечной системы – 26,5%; болезни системы кровообращения – 24%; болезни органов пищеварения – 24% [2].

Одной из причин анемии у подростков являются нарушения всасывания железа в кишечнике на фоне хронических заболеваний пищеварительного тракта и повсеместного пристрастия к продуктам быстрого питания, сладостям и газированным напиткам. Обусловленные образом жизни современных детей и подростков дефекты всасывания жизненно важных витаминов и минералов приводят к недостаточной секреции белков, ответственных за формирование гемоглобина в эритроцитах [6, 7]. Патология систе-

мы пищеварения и отсутствие сбалансированного питания лежат в основе не менее актуальной для подростков угревой болезни и гипертрихоза на фоне нарушенного соотношения половых стероидов или измененной чувствительности кожных рецепторов к андрогенам [8]. Внешние проявления избытка андрогенов воспринимаются подростками как существенный косметический дефект, приводящий к раздражительности, депрессивным состояниям, снижающий качество социальной и личной жизни [9].

На этом фоне отмечается неуклонное возрастание численности девушек с расстройствами менструаций, предменструальным синдромом (ПМС), дисменореей, мастопатией. Нередко для коррекции неправильного становления менструального цикла и мастопатии у подростков и молодых женщин применяются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в расчете на доказанное благотворное их влияние на эндометрий, проявления ПМС и дисменореи, развитие молочных желез.

В то же время применение КОК в целях предотвращения зачатия при устойчивом и осознанном нежелании отказываться от сексуальных отношений в юном возрасте в нашем обществе до сих пор воспринимается отрицательно.

Естественно, на выбор контрацептивных средств влияют социальные и поведенческие факторы. Недостаточная информированность, мифы об отрицательном влиянии на здоровье, ненадежности и сложности применения противозачаточных средств, собственная психологическая неподготовленность, отсутствие дополнительной мотивации, желание сохранить тайну интимных отношений, заблуждение о наличии достаточных знаний о контрацепции, нетерпимость к любым побочным эффектам являются иногда непреодолимым препятствием к использованию любой контрацепции. В результате имеет место редкое (8,7%) и нерегулярное (61,3%) использование гормональной контрацепции в молодежной среде [4].

Интересно отметить, что в России более половины молодых женщин, перенесших аборт, в дальнейшем продолжают сексуальные контакты без использования надежной контрацепции, что свидетельствует об отсутствии желания самообразования и о слабой просветительной работе медицинского персонала [3].

КОК – это одна из самых эффективных обратимых форм контрацепции из существующих в настоящий момент [10, 11]. Эти препараты были созданы и оптимизируются для сохранения здоровья у здоровых женщин, не желающих иметь беременность в определенный промежуток времени. Однако многие женщины, которым необходима контрацепция, прекращают прием оральных контрацептивов по причине субъективно плохой переносимости (например, нерегулярные межменструальные кровотечения, тошнота, головная боль, болезненность молочных желез, вздутие и отечность), расцениваемой как побочный эффект КОК [12]. Создается впечатление, что это происходит в результате неумения или нежелания внимательно ознакомиться с аннотацией к препарату.

Функциональное состояние репродуктивной системы у женщины, принимающей КОК, можно сравнить с ранними сроками беременности, являющейся, как известно, физиологическим, а не патологическим процессом. В соответствии с этими свойствами КОК некоторое повышение аппетита, изменение настроения, тошноту, болезненность молочных желез и даже сонливость нужно относить к приспособительным, а не побочным реакциям. Описанные ощущения, как и признаки раннего токсикоза беременных, как правило, полностью исчезают в течение I квартала применения КОК.

В то же время не вызывает сомнения высокая эффективность КОК в условиях реальной жизни. С фармакологической точки зрения КОК обладают высочайшей эффективностью, которая стабилизируется при длительном их применении [14]. Ряд заболеваний и состояний, которые могут ограничить использование некоторых методов у взрослых, особенно в позднем репродуктивном периоде жизни женщин, как правило, крайне редко возникают у молодых людей, поэтому не имеют решающего значения [13]. Сегодня мы вправе говорить не только о высокой эффективности, особенно у подростков и молодежи, но и о множестве неконтрацептивных преимуществ КОК. Использование КОК приносит в организм многообразные лечебные действия и является действенной мерой профилактики многих хронических заболеваний и состояний.

Данные анкетирования 450 тыс. женщин в 12 странах Европы с 1975 по 1998 г. свидетельствовали о том, что КОК выбирают женщины, желающие повысить удовлетворенность жизнью, получить или продолжить работу и образование, иметь достаточный уровень дохода, в том числе для приобретения КОК. Более 2/3 женщин выбирают КОК, отметив их контрацептивную надежность, каждый третий респондент обосновал свой выбор хорошей переносимостью и улучшением физического и эмоционального самочувствия, отсутствием нежелательного влияния на массу тела и характер менструаций [12, 14].

Этика создания КОК за более полувековую историю гормональной контрацепции обусловила последовательное появление препаратов с минимальной дозой эстрогенов, с молекулами, имеющими высокую селективность к стероидным рецепторам, с режимом 24+4 или 63+7, с эстрогенами, биоэквивалентными нативному эстрадиолу, прогестинами с улучшенной переносимостью. Использование новых режимов приема делает КОК более надежными с контрацептивной точки зрения, а также снижает риск многих побочных эффектов, в том числе прорывных кровотечений, наиболее часто приводящих к прекращению приема этих средств [15, 16].

Исследования последних лет свидетельствуют, что в течение безгормонального периода у женщин, принимающих современные микродозированные препараты в режиме 21+7, может возникнуть реактивация роста и развития фолликулов, «случайная» овуляция или образоваться функциональная киста яичника. Режим приема 24+4, который предлагается для микродозированного монофазного КОК с дроспиреноном (20 мг ЭЭ/3 мг ДРСП), сглаживает гормональные колебания и позволяет снизить проявления так называемой гормональной абстиненции в течение безгормонального интервала, а также продлевает на три дня уникальные благоприятные эффекты ДРСП в отношении предменструальных симптомов, дисменореи и андрогенной дерматии [17, 18].

Новаторским направлением развития гормональных контрацептивов явилась разработка КОК, в состав которых добавлены витаминные комплексы. Одними из таких современных КОК являются препараты Ярина® Плюс и Джес® Плюс.

В состав каждой гормонально активной таблетки обоих перечисленных монофазных КОК включен этинилэстрадиол, дроспиренон и метафолин. Именно содержанием метафолина эти КОК отличаются от их предшественников с аналогичным торговым названием.

Метафолин в форме левомефолата кальция в настоящее время заменил фолиевую кислоту в некоторых витаминных добавках и лекарственных препаратах, с тем чтобы стало возможным непосредственное использование природной формы фолата [19].

Добавление метафолина было продиктовано желанием компании-разработчика улучшить переносимость имеющихся препаратов с дроспиреноном и устранить риск тромбофилических состояний у женщин, имеющих врожденные дефекты синтеза гомоцистеина. Однако роль фолатов для обеспечения жизнедеятельности организма на этом не исчерпывается, поэтому у КОК с фолатами имеются уникальные возможности компенсировать скрытые и явные проявления фолиевого дефицита.

Фолаты – родовое название множества различных форм водорастворимого витамина, не синтезируемого в организме человека. Они поступают в организм с пищей (субпродукты, бобовые, зеленые растения, яйца, грибы, дрожжи) и под воздействием метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) превращаются в свой активный метаболит тетрагидрофолат. У современных людей имеется выраженный разброс активности МТГФР вследствие широкого полиморфизма экспрессии ее генов-активаторов, что отражается на уровне циркулирующих в крови фолатов и обуславливает возникновение последствий фолиевого дефицита [23, 24].

Фолиевая кислота – синтетическая форма фолатов, которая присутствует лишь в обогащенных продуктах питания, пищевых добавках и лекарственных препаратах. Фолиевая кислота становится биологически активной только после превращения с помощью ферментов в L-5-метилтетрагидрофолат (L-5-метил-ТГФ) во время и после всасывания в кишечнике [19, 22].

Фолаты прямо или косвенно вовлечены в реализацию множества жизненно важных функций организма, включая ускорение здорового роста организма и внутриутробное развитие плода [28, 29]. Являясь активным производным фолиевой кислоты, L-5-метил-ТГФ как кофактор многочисленных ферментов принимает непосредственное участие в синтезе пуриновых оснований, аминокислот и белков, метаболизме ДНК, гомоцистеина, в образовании эритроцитов и в управлении деления клеток [20, 30, 31].

В процессе эритропоэза фолаты включаются в эритроциты. Дефицит фолатов приводит к мегалобластной анемии [21]. С участием фолатов осуществляется синтез глицина, который является предшественником креатина. Креатин участвует в энергетическом обмене в мышечных и нервных клетках и является регулятором силы сокращения сердечной мышцы. Известно, что фолаты принимают активное участие в обмене серотонина – естественного антидепрессанта. Фолаты входят в состав а-кератина, основного белка ногтей, кожи и волос, способствуют формированию коллагена и улучшают эластичность и текстуру кожи. Особую роль фолаты играют в обеспечении правильного формирования нервной трубки эмбриона на этапе нейруляции и стволовых нервных клеток (глии и нейронов) центральной нервной системы. Фолаты участвуют в синтезе серина – аминокислоты, входящей в состав сфинголипидов, которые являются строительным материалом для нейронов [26].

Дефекты нервной трубки (ДНТ) – группа врожденных пороков развития, формирующихся в течение первых недель эмбрионального развития. ДНТ плода ассоциируется со сниженным уровнем фолатов в материнской плазме и эритроцитах.

ДНТ формируется, когда нервная трубка не закрывается полностью в течение первых 28 дней после зачатия, зачастую, когда женщина еще не осознает, что беременна. Ежегодно порядка 300 тыс. новорожденных или более страдают от расщелины позвоночника и анэнцефалии во всем мире. ДНТ является причиной существенной заболеваемости и смертности младенцев. Риск беременности, ассоциированной с ДНТ, заметно снижается при повышении сниженного уровня фолатов независимо от источника его поступления в плазму и эритроциты матери. Притом польза достигается только в том случае, если фолаты принимают до зачатия [25–27].

Повышенное потребление пищи, обычно богатой фолатами, является относительно неэффективным способом повысить уровень фолатов в сравнении с потреблением фолиевой кислоты или обогащенной ею пищи.

Это обусловлено тем, что естественные фолаты пищевых продуктов имеют низкую биодоступность, низкую стабильность в стандартных условиях приготовления пищи и поэтому слабо повышают уровень фолатов, циркулирующих в крови [20, 23, 24, 31].

Метафолин® – стабильная форма натуральных фолатов, присутствующих в продуктах питания (например, фруктах и овощах), и доминирующих фолатов, обнаруживаемых в норме в циркулирующей крови. После приема Метафолин® быстро всасывается и, диссоциируясь на L-5-метил-ТГФ и кальций, включается в фолатный пул организма. В отличие от фолиевой кислоты Метафолин® не нуждается в метаболизации, для того чтобы стать биологически активным. Метафолин® непосредственно используется организмом в неизменном виде, независимо от генетических вариантов фолатпревращающих ферментов, которые контролируют активацию фолиевой кислоты [19].

На совещании консультативного комитета продуктов питания и лекарственных средств FDA в 2003 г. было вы-

двинуто предположение, что КОК могут служить обоснованным способом доставки фолатных добавок у женщин детородного возраста [32].

Степень соблюдения режима при использовании КОК можно рассматривать как высокую, поскольку последствия пропуска одной таблетки могут иметь важное значение. Объединение КОК с рекомендованной суточной дозой фолатов в одной таблетке открывает новые возможности для улучшения фолатного статуса у женщин, использующих КОК, без каких-либо изменений в режиме применения препарата.

Важно отметить, что одновременное применение ЭЭ/дроспиренона/левомефолата кальция (Метафолин®) в виде одной таблетки не влияет на фармакокинетику отдельных компонентов, тогда как уровень фолатов в эритроцитах свидетельствует о стабильной компенсации фолатного статуса и снижении уровня гомоцистеина, сохраняемого как минимум в течение 20 нед после отмены препаратов у половины пользовательниц [33].

Добавление фолатов к КОК гарантирует, что женщины будут получать рекомендованную суточную дозу фолиевой кислоты задолго до возникновения беременности. Женщины могут получить пользу от повышения уровня фолатов, если беременность возникнет во время приема препарата Джес® Плюс или вскоре после его прекращения. Однако поскольку уровни фолатов будут снижаться непрерывно в течение долгого времени после прекращения приема Джес® Плюс, употребление фолатных добавок необходимо продолжить как можно скорее после прекращения приема препарата Джес® Плюс [52]. Объединение КОК с рекомендованной суточной дозой фолата в одной таблетке открывает возможности для улучшения фолатного статуса у сексуально-активных девушек, принимающих КОК, без изменения требований к режиму приема.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный доклад Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 17 ноября 2011 г. «О положении детей в Российской Федерации», 2010.
2. Информационное письмо Минздрава соцразвития России № 15-2/10/2-6334 от 30 июня 2011 г.
3. Молодежь России. Росстат РФ, 2010.
4. Итоговый Отчет Выборочного обследования репродуктивного здоровья населения Российской Федерации (ВОРЗ). – М., 2012. – 58 с.
5. Баранов А.А. Социальная педиатрия, 2012.
6. Куликов А.М. Анемия у подростков. Террамедика нова, 2009, 3: 20–23.
7. Тарасова И.С. Железодифицитные состояния у подростков: частотные характеристики, клинические проявления и возможные причины. И.С. Тарасова, В.М. Чернов, М.В. Красильникова. Гематология и трансфузиология, 2006, 3: 32–37.
8. Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Джобава Э.М., Рагимова З.Э. Андрогензависимая дерматопатия как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. Гинекология, 2006, 5–6(8): 11–13.
9. Кузнецова И.В. Комплексная терапия андрогензависимых дерматопатий у девушек-подростков. МРЖ. 30 января. Мать и дитя, Акушерство и гинекология, 2008, 1: 28–31.
10. Trussell J. Contraceptive efficacy In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F et al, editors. Contraceptive technology. 17th rev. ed. New York: Irvington Publishers, 1998: 779–844.
11. Shvarts S, Besinque K, Atkinson R et al. New advances in contraception. Insights, 2002: 11–22.
12. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. Am J Obstet Gynecol, 1998, 179: 577–582.
13. Contraceptive Choices for Young People Clinical Effectiveness Unit. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Clinical Guidance. March 2010.
14. Dinger J, Minh D, Buttman N, Bardenheuer K. Effectiveness of Oral Contraceptive Pills in a Large U.S. Cohort Comparing Progestogen and Regimen. Obstet Gynecol, 2011, 117: 3–40.
15. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. Contraception, 2006, 74, 2: 100–103.
16. Klipping C, Duljkers I, Trummer D et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception, 2008, 78: 16–25.
17. Guilbert E, Boroditsky R, Black A et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian Consensus Guideline on Continuous and Extended Hormonal Contraception, 2007. J Obstet Gynaecol Can, 2007, 29, 2: 1–32.
18. Sulak P, Scow RD, Preece C et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. Obstet Gynecol, 2000, 95: 261–266.
19. Pietrzik K, Bailey L and Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. ClinPharmacokinet, 2010, 49(8): 535–548.
20. Simpson JL et al. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. J. Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23 (12): 1323–1343.
21. Lamers Y et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. Am J Clin Nutr, 2006, 84(1): 156–161.
22. Prinz-Langenohl R et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wildtype 677C/T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. Br. J. Pharmacol., 2009, 158: 2014–2021.
23. Биохимия: Учеб. для вузов. Под ред. Е.С. Северина. 2003: 494–496.
24. Brown J. Nutrition through the life cycle (Third edition) 2008 Thomson Wadsworth: 109–1102.
25. Busby A et al. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. BMJ, 2005, 330: 574–575.
26. Bhutta ZA and Hasan B. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects: RHL commentary (last revised: 7 January 2002). The WHO Reproductive Health Library, Geneva: World Health Organization.
27. De-Regil LM et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007950.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.