

# КОНТРАЦЕПЦИЯ С ФОЛАТАМИ –

## НОВЫЕ ГРАНИ ПРОБЛЕМЫ

В последнее время весьма актуальным является применение дроспиренон-содержащих микродозированных гормональных контрацептивов, имеющих в своем составе фолаты. Широкое применение этих контрацептивов связано не только с их высокой эффективностью и приемлемостью, но и с положительным влиянием на симптомы предменструального синдрома, что опосредовано путем влияния на ЦНС. Известно также, что дроспиренон-содержащие КОК приводят к снижению показателей экскреции кожного сала, что позволяет применить их в терапии акне. Метафолин в составе микродозированного гормонального контрацептива Джес® плюс в известной мере восполняет концентрацию фолатов, необходимую для предупреждения дефектов развития нервной трубки у плода в 27–30 дней беременности. Следовательно, применение дроспиренон-содержащих гормональных контрацептивов с фолатами обеспечивает не только контрацептивный, но и лечебный эффект при задержке жидкости в организме. Таким образом, препарат Джес® плюс показан для применения не только с контрацептивной, но и с лечебной целью, что обозначено в инструкции к его применению.

**Ключевые слова:** дроспиренон, Джес® плюс, фолаты, гормональная контрацепция, дефекты нервной трубки.

A.N. MGERYAN, PhD in medicine, V.N. PRILEPSKAYA, MD, Prof.

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

### CONTRACEPTION WITH FOLATES: NEW ASPECTS OF THE PROBLEM

Recently, the use of drospirenone-containing microdosed hormonal contraceptives containing folates has come at an opportune time. The common use of these contraceptives is associated with not only high efficacy and acceptability, but also with a positive effect on the symptoms of premenstrual syndrome, which is mediated by impact on the central nervous system. Drospirenone-containing COCs are also known as products leading to a reduction in sebum excretion rates, which makes it possible to use them in acne therapy. Metafolin as part of microdosed hormonal contraceptive Yaz® plus compensates for the folate concentration required to prevent neural tube defects in the fetus in 27–30 days of pregnancy to some extent. Consequently, the use of drospirenone-containing hormonal contraceptives with folates provides not only a contraceptive, but also a therapeutic effect when fluid is retained in the body tissues. Thus, Yaz® plus product is indicated for use not only for contraceptive, but also for therapeutic purposes, as indicated in the patient information leaflet.

**Keywords:** drospirenone, Yaz® plus, folate, hormonal contraception, neural tube defects.



Фолиевая кислота – это водорастворимый витамин группы В, который играет важную роль в синтезе белка, обменных процессах организма, пролиферации клеток. По данным литературы, более 80 врожденных пороков развития (трисомия 13 и 18, а также аутосомные рецессивные синдромы, такие как Меккель – Грубера), в т. ч. дефекты нервной трубки (ДНТ) [1], связаны с низким уровнем фолиевой кислоты в организме. Ежегодно во всем мире выявляются 4 300 000 новых случаев ДНТ, в результате которых происходит 41 000 случаев летальных исходов в год [2].

ДНТ, к которым относятся анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, являются врожденными пороками развития, возникающими при структурном развитии нервной системы, которое завершается в течение 28 дней после зачатия. Анэнцефалия – порок развития нервной трубки, несовместимый с жизнью, чаще всего приводящий к мертворождению. Энцефалоцеле и расщепление позвоночника (*spina bifida*) могут быть причиной тяжелой неврологической патологии (паралич нижних конечностей, недержание мочи, судороги и частые инфекции центральной нервной системы (ЦНС)), а также привести к постнатальной гибели плода.

Согласно имеющимся данным, [3] ДНТ составляет 1/10 часть неонатальной смертности, 10% всей врожденной патологии и занимает третье место среди врожденных пороков развития, уступая врожденным порокам сердца и синдрому Дауна [4].

Одним из основных факторов риска возникновения ДНТ, кроме наследственной предрасположенности, является, в частности, дефицит фолиевой кислоты на момент зачатия [5]. Подтверждением данного факта являются многочисленные исследования, показывающие высокую частоту встречаемости ДНТ в тех странах, где чаще всего население придерживается диеты с низким содержанием фолатов [6, 7].

Также известно, что существует определенный полиморфизм генов, ответственных за обмен фолатов в организме, который обуславливает низкий уровень абсорбции фолиевой кислоты, что должно быть скомпенсировано назначением ее высоких доз. Одним из изученных является ген метил-тетрагидрофолат-редуктазы (МТГФР) и растворенного вещества – носителя семьи 19 (транспортер фолатов), 1 (SLC19A1) ген [8]. Наличие генетических вариаций МТГФР и SLC19A1, а также диета с низким содержанием фолатов predispose к высокому риску развития ДНТ [9, 10].

**Фолатами** называют водорастворимый комплекс витаминов группы В, представляющий собой кофакторы в переносе одноуглеродных соединений в процессе цикла метилирования, ответственный за синтез ДНК, нейромедиаторов и экспрессию генов [11].

Известно также, что фолаты играют важную роль в синтезе белка, участвуют в обмене веществ, процессах размножения клеток и роста тканей [12].

Дефицит фолатов у взрослого человека может привести к развитию мегалобластной анемии, характеризующейся аномально большими эритроцитами в костном мозге и большим количеством эритроцитов в периферической крови.

Для синтеза метионина (аминокислота) необходимо метилирование гомоцистеина, которое происходит посредством 5-метилена-тетрагидрофолата (5-МТГФ). Фолаты метаболизируются до 5-МТГФ при прохождении через слизистую стенки кишки. При дефиците фолиевой кислоты гомоцистеин накапливается в сыворотке крови, что может привести к высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний [13], осложнениям во время беременности (преэклампсия) [14, 15], а также к нарушениям формирования нервной трубки у плода [16].

За последние десятилетия отмечается снижение частоты ДНТ у новорожденных, что, по мнению ученых, связано с обязательным проведением скрининга во II триместре беременности, прерыванием беременности по медицинским показаниям (в связи с установлением ДНТ) и, безусловно, в связи с назначением фолиевой кислоты всем беременным женщинам [17].

В 1983–1991 гг. учеными из британского Совета по медицинским исследованиям (MRC) было проведено многоцентровое многонациональное рандомизированное исследование, где впервые были показаны последствия дефицита фолиевой кислоты [18]. В исследование были включены 1817 женщин, в анамнезе которых было рождение детей с ДНТ и которые планировали повторную беременность. Все женщины были разделены на равнозначные группы.

Первой группе было назначено 4000 мкг фолиевой кислоты, второй группе – поливитамины, которые содержали 4000 мкг фолиевой кислоты, пациентки третьей группы не получали какую-либо терапию, четвертой группе были назначены витамины без фолиевой кислоты. Результаты исследования показали, что применение фолиевой кислоты снижает риск возникновения ДНТ у детей на 71%. Также было установлено, что подобной эффективности можно достичь в случае, когда фолиевая кислота назначается до оплодотворения и на протяжении первых 3-х мес. беременности.

В 1992 г. было проведено еще одно крупное исследование в Венгрии. В нем фолиевую кислоту назначали женщинам без отягощенного анамнеза (не было детей с ДНТ). Результаты данного исследования показали, что применение витаминного комплекса, содержащего 800 мкг фолиевой кислоты, предотвращает развитие пороков развития у детей [19].

Недавний Кохрановский обзор, включающий в себя данные пяти исследований, был основан на обследо-

вании 6105 женщин: 1949 женщин, у которых есть в семье ребенок с ДНТ, и 4156 женщин без отягощенного анамнеза. Результаты анализа данного обзора показали высокую эффективность (до 72%) ежедневного применения фолиевой кислоты в дозах от 360 до 4000 мкг в день до 12 нед. беременности [20].

Анализируя данные всех исследований, Организация по управлению за качеством продуктов питания США (FDA) протестировала и рекомендовала применение комбинированных пероральных контрацептивов с содержанием фолатов. Такое решение было принято в связи с частым наступлением беременностей у женщин сразу после отмены контрацепции, без предварительной консультации. Таким образом, к моменту зачатия в организме женщины будет содержаться достаточное количество фолатов [2].

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФОЛАТСОДЕРЖАЩИХ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

В 2010 г. FDA одобрила комбинированный оральный контрацептив (КОК) Джес® Плюс, содержащий 20 мкг этилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона, а также фолат (451 мкг левомефолата кальция).

Дроспиренон представляет собой производное спиронолактона, обладающее выраженным гестагенным, антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом. Дроспиренон не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и кортикостероид-связывающим глобулином, метаболизируется в 4,5-дегидродроспиренон-3-сульфат, не обладающий фармакологической активностью. В современной медицине дроспиренон используется в сочетании с ЭЭ и входит в состав комбинированных оральных контрацептивов (КОК – 30 мкг ЭЭ / 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЭЭ / 3 мг дроспиренона). Одной из основных функций дроспиренона в комбинации с ЭЭ является противодействие влиянию ЭЭ на синтез ангиотензиногена в печени, в результате чего снижается синтез альдостерона в почках [21]. Также благодаря своему антиминералокортикоидному эффекту дроспиренон является антагонистом альдостерона, что позволяет достаточно широко применять его в составе КОК при предменструальном синдроме [22, 23].

Кроме того, показано, что дроспиренон в сочетании с ЭЭ оказывает положительное влияние на массу тела. В 6-месячном сравнительном исследовании Foidart et al. показали, что в группе женщин, принимающих КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ / 3 мг дроспиренона, отмечено снижение массы тела >2 кг. В группе женщин, принимающих КОК с 30 мкг ЭЭ / 3 мг дезогестрела, наоборот, была отмечена прибавка в весе >2 кг.

Аналогичные данные были получены в другом широкомасштабном исследовании, проводимом на протяжении 13 циклов [24].

На сегодняшний день достаточно широко используется микродозированный КОК, содержащий 3 мг дроспире-

нона 20 мкг этинилэстрадиола, в монофазном 24-дневном режиме. Новая комбинация КОК позволяет уменьшить нежелательные явления, связанные с высоким содержанием ЭЭ. Большое количество исследований относительно препарата Джес® свидетельствует о благоприятном профиле эффективности и приемлемости, что оказывает положительное влияние на регуляцию менструального цикла [25, 26].

В противовес низкодозированным КОК, которые принимаются на протяжении 21 дня с последующим 7-дневным перерывом, Джес® назначается в непрерывном (28-дневном) режиме. В 1 упаковке препарата Джес® содержатся 24 активных (гормонсодержащих) таблетки и 4 таблетки плацебо. Уменьшение свободного, безгормонального интервала (от 7 до 4) приема КОК приводит к более выраженному подавлению функции яичников, а следовательно, способствует уменьшению гормональных колебаний и связанных с этим нежелательных явлений [27].

Благодаря фармакологическим эффектам дроспиренона Джес® рекомендован не только для применения в качестве эффективной контрацепции, но и для лечения симптомов предменструального синдрома и при угревой сыпи [28].

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) является тяжелой формой предменструального синдрома, встречающегося у 3–8% женщин репродуктивного возраста. Его основными клиническими проявлениями являются физический и эмоциональный дискомфорт различной степени выраженности, проявляющийся за неделю до менструации. Применение микродозированного КОК, содержащего дроспиренон, в режиме 24/4 для лечения ПМДР, по мнению некоторых исследователей, более оправданно и эффективно, что связано именно с укорочением безгормонального промежутка и, соответственно, с уменьшением гормональных колебаний [29–31].

Кроме того, дроспиренон оказывает положительное влияние при таких симптомах ПМДР, как вздутие живота, масталгия, депрессия и раздражительность, что опосредовано влиянием на ЦНС [32, 33]. Высокий профиль эффективности препарата Джес® в терапии акне связан со снижением показателей экскреции кожного сала и, соответственно, снижением риска возникновения угревой сыпи.

В 2007 г. были проведены 2 крупных (431 и 458 женщин соответственно) двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследования на протяжении 6 менструальных циклов. Исследователи показали высокий профиль эффективности препарата Джес® в терапии угревой сыпи [32, 34].

Появление препарата Джес® плюс, в составе которого 20 мкг ЭЭ / 3 мг дроспиренона и 451 мкг левомефолата кальция, дает возможность еще больше усилить лечебные и профилактические свойства препарата Джес®. Добавление 451 мкг левомефолата кальция в микродозированный КОК позволяет увеличить концентрацию фолиевой кислоты в крови, что особенно важно для женщин, планирующих беременность.

В 2010 г. A.J. Marr et al. было проведено рандомизированное двойное слепое исследование в 8 научных центрах США [35]. В исследование были включены 262 здоровые женщины в возрасте 18–40 лет, нуждающиеся в контрацепции. Всем женщинам на протяжении 6 менструальных циклов был назначен контрацептивный препарат, содержащий 20 мкг ЭЭ / 3 мг дроспиренона и левомефолат кальция, на протяжении 4-х дней. Каждые 4 нед. в периферической крови определялись уровни фолиевой кислоты в эритроцитах и в плазме крови. Авторы показали, что к концу наблюдения (на 24-й нед.) концентрация фолиевой кислоты увеличилась на 40% от исходного уровня и к концу наблюдения составляла  $1406 \pm 440$  нмоль/л. Максимальное увеличение уровня фолиевой кислоты в эритроцитах было достигнуто на 16-й нед. исследования и составило приблизительно 1400 нмоль/л. Что касается уровня фолатов в плазме крови, то было установлено увеличение концентрации с  $45,0 \pm 17,6$  до  $60,8 \pm 19,9$  нмоль/л к концу наблюдения. Его максимальное повышение отмечалось с 4–8-й нед. от начала исследования. В последующем концентрация фолатов оставалась стабильной на уровне 60 нмоль/л. Уровень гомоцистеина снижался к 4-й нед. от начала приема контрацептива и оставался стабильным до конца исследования.

В группе женщин, принимавших КОК, содержащий ЭЭ 20 мкг и 3 мг дроспиренона, без дополнительного приема фолиевой кислоты уровни фолатов (как эритроцитарный, так и плазменный) оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения.

Аналогичные результаты были получены K. Diefenbach et al. [36]. В исследование были включены 172 здоровые женщины в возрасте 18–40 лет, которым был назначен 451 мкг левомефолат кальция или 400 мкг фолиевой кислоты в комбинации с КОК, содержащим 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона. Одним из критериев включения явилось отсутствие фолатсодержащих продуктов питания в диете у пациенток, а также фолатных препаратов.

На протяжении 24 нед. оценивалась концентрация фолатов в плазме крови и эритроцитах. Авторы пришли к выводу, что фолатсодержащие КОК восполняют необходимый уровень фолатов крови (в плазме и эритроцитах).

В том же году было проведено еще одно многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, куда были включены 379 здоровых женщин 18–40 лет, придерживающихся диеты, обогащенной фолатами. Исследование проводилось на протяжении 24 нед. и касалось сравнительной эффективности КОК, содержащего 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона + 451 мкг левомефолата кальция, и того же препарата без содержания фолатов [37].

Каждые 2 нед. определялись уровни фолатов в периферической крови, а также их концентрация в эритроцитах крови. Исследователи показали, что у женщин, применяющих фолатсодержащие КОК, отмечаются значительно более высокие значения фолиевой кислоты ( $15,8$  нмоль/л) по сравнению с женщинами, принимающими КОК без фолатов ( $2,2 \pm 14,6$  нмоль/л). Существенные различия также были отмечены в показателях среднего

уровня фолатов в эритроцитах. В группе женщин с фолат-содержащим КОК его уровень составил  $419,9 \pm 347$  нмоль/л, в контрольной группе –  $34,3$  нмоль/л.

Таким образом, микродозированный комбинированный оральные гормональный контрацептив, содержащий 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в сочетании с 451 мкг левомефолатом кальция, – Джес® плюс обеспечивает

значительное увеличение уровня фолиевой кислоты в эритроцитах и плазме крови, достигая тех нормативных значений, которые способствуют защите плода от риска возникновения ДНТ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bale J, Stoll B, Lucas A et al. Reducing Birth Defects: Meeting the Challenge in the Developing World. Washington, DC: The National Academies Press, 2003.
- Zohra S Lassi, Zulfiqar A Bhutta. *International Journal of Women's Health*, 2012, 4: 185–190.
- Finan A, Clarke TA, Matthews TG et al. Strategies for reduction of neonatal mortality. *Ir J Med Sci*, 1999, 168(4): 265–267.
- World Health Organisation. The global burden of disease: 2004 update. 2008. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf). Accessed on December 15, 2011.
- Van der Linden IJM, Afman LA, Heil SG, Blom HJ. Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk. *Proc Nutr Soc*, 2006, 65(02): 204–215.
- Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S et al. Socioeconomic status, neighbourhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health*, 1998, 88(11): 1674–1680.
- Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JES. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child*, 2000, 82(5): 349–352.
- Chango A, Emery-Fillon N, de Courcy GP et al. A polymorphism (80G>A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *Mol Genet Metab*, 2000, 70(4): 310–315.
- Van Beynum IM, Kapusta L, Den Heijer M, et al. Maternal MTHFR 677C>T is a risk factor for congenital heart defects: effect modification by periconceptional folate supplementation. *Eur Heart J*, 2006, 27(8): 981–987.
- Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C*, 2004; 125C: 12–21.
- Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr*. 2007, 85(1): 285–288.
- De Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull*, 2008, 29(Suppl 2): 238–244.
- Refsum H, Smith AD. Are we ready for mandatory fortification with vitamin B-12? *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(2): 253–254.
- Patrick TE, Powers RW, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. Homocysteine and folic acid are inversely related in black women with pre-eclampsia. *Hypertension*, 2004, 43(6): 1279–1282.
- Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(5): 993–1016.
- De Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull*, 2008, 29(Suppl 2): 238–244.
- Morris J.K., Wald N.J. Prevalence of neural tube defect pregnancies in England and Wales from 1964 to 2004. *J Med Screen*, 2007, 14(2): 55–59.
- Wald N, Sneddon J, Densem J et al. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, 1991, 338(8760): 131–137.
- Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*, 1992, 327(26): 1832–1835.
- De-Régil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Sys Reviews*, 2010.
- Oelkers W. Drospirenone – a new progestogen with antimineralocorticoid activity, resembling natural progesterone. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 2000, 5(Suppl. 3): 17–24.
- Fruzzetti F, Lello S, Lazzarini V et al. The oral contraceptive containing 30 µg of ethinylestradiol plus 3 mg of drospirenone is able to antagonize the increase of extracellular water occurring in healthy young women during the luteal phase of the menstrual cycle: an observational study. *Contraception*, 2007, 75: 199–203.
- Fruzzetti F, Lazzarini V, Ricci C et al. Effect of an oral contraceptive containing 30 µg ethinylestradiol plus 3 mg drospirenone on body composition of young women affected by premenstrual syndrome with symptoms of water retention. *Contraception*, 2007, 76: 190–194.
- Huber J, Foidart JM, Wuttke W et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 2000, 5: 25–34.
- Anttila L, Kunz M, Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3 mg + ethinyl estradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg + ethinyl estradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptive. *Contraception*, 2009, 80: 445–451.
- Hernadi L, Marr J, Trummer D. et al. Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen. *Contraception*, 2009, 80: 18–24.
- Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM et al. Greater inhibition of the pituitary–ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception*, 2006, 74: 100–103.
- Rapkin AJ, Shelley N, Sorger NS et al. Drospirenone/ethinylestradiol. *Drugs Today (Barc)*, 2008, 44: 133–145.
- Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Reprod. Med*, 2008, 53(Suppl. 9): 729–741.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB et al. Efficacy of a new low dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.*, 2005, 106: 492–501.
- Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В. Влияние фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов на уровень гомоцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Проблемы репродукции*, 2014, 2: 27–31. / Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV. Effect of folate-containing combined oral contraceptives on homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome. *Problemy Reproduktsii*, 2014, 2: 27–31.
- Fenton C, Wellington K, Moen MD, Robinson DM. Drospirenone/ethinylestradiol 3 mg/20 µg (24/4 day regimen): a review of its use in contraception, premenstrual dysphoric disorder and moderate acne vulgaris. *Drugs*, 2007, 67: 1749–1765.
- Руководство по контрацепции. Под редакцией проф. В.Н. Прилепской. 4-е издание, 2017. / Contraceptive guide. Edited by Prof. Prilepskaya VN. 4th edition, 2017.
- Maloney JM, Kunz M, Lee-Sugh S et al. Drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 20 µgCOC in the treatment of acne vulgaris: lesion count, ISGA. Presented at: 55th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynaecologists. San Diego, CA, USA, 5–9 May, 2007.
- Marr AJ, Sampson-Landers C, Diefenbach K, Trummer D, Bart S, Blode H. Folate and homocysteine levels after 24 weeks administration of Yaz + levomefolate calcium 451 mg. Presented at: The 11th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health. The Hague, The Netherlands, 19–22 May 2010 (Abstract P178).
- Diefenbach K, Trummer D, Ebert F, Lissy M, Rohde B, Blode H. Changes in folate levels following cessation of Yasmin and levomefolate calcium 0.451 mg or folic acid 400 mcg co-administration. Presented at: The 11th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health. The Hague, The Netherlands, 19–22 May 2010 (Abstract P176).
- Bart SS, Marr J, Diefenbach K et al. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study. *Contraception*, 2010, 85(1): 42–50.