

НЕКОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИКРОДОЗИРОВАННОГО ФОЛАТСОДЕРЖАЩЕГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВА

У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

В статье приведена оценка эффективности применения фолатсодержащего орального контрацептива (Джес® Плюс), содержащего гестаген с антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием, который кроме предупреждения нежелательной беременности нивелирует симптомы первичной дисменореи, а также имеет зарегистрированные показания для лечения акне.

Ключевые слова: фолатсодержащие оральные контрацептивы, дроспиренон, дисменорея, акне / гиперандрогенные дерматии.

T.M. SOKOLOVA, K.Yu. MAKAROV, T.V. KISELEVA, A.V. YAKIMOVA

Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Obstetrics and Gynaecology Department, Novosibirsk, Russia
NON-CONTRACEPTIVE EFFECTS OF MICRODOSE FOLATE-CONTAINING ORAL CONTRACEPTIVE IN PATIENTS OF CHILD BEARING AGE
The article provides a summary of the evaluation of efficacy of folate-containing oral contraceptive (Yaz® plus) containing gestagen with antiandrogenic and antimineralocorticoid effect, which, neutralizes the symptoms of primary dysmenorrhea in addition to preventing unwanted pregnancies, and also has registered indications for the treatment of acne.

Keywords: folate-containing oral contraceptives, drospirenone, dysmenorrhea, acne / hyperandrogenic dermatopathy.

Основными причинами, по которым молодые девушки обращаются к гинекологу, являются предупреждение нежелательной беременности (подбор метода контрацепции), болезненные менструации, гиперандрогенные дерматии, которые проявляются гирсутизмом, акне и/или себореей [1, 2].

По данным различных исследователей, частота первичной дисменореи колеблется от 40 до 50%, при этом зачастую статистически учитываются только те случаи дисменореи, которые снижают нормальный уровень активности или требуют медицинского вмешательства. Около 15% пациенток, испытывающих дисменорею, не трудоспособны в течение 1–5 дней ежемесячно [3].

Для молодых женщин, живущих регулярной половой жизнью, препаратами выбора для контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [4]. Кроме того, КОК обладают лечебным эффектом при первичной дисменорее за счет подавления гормональной функции яичников, которая приводит к ановуляции, в результате чего снижается уровень простагландинов, окситоцина, вазопрессина, и, как следствие, симптомы дисменореи исчезают или становятся менее выраженными. Вместе с тем гормональные контрацептивы, имеющие в своем составе гестагенный компонент (в частности, дроспиренон), уменьшают объем менструальной кровопотери за счет торможения пролиферации эндометрия, снижают

порог возбудимости гладкомышечной клетки, способствуют уменьшению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений мышц матки, что также приводит к устранению болезненных симптомов при менструации [5].

Помимо первичной дисменореи серьезной проблемой в жизни молодой девушки могут стать гиперандрогенные дерматии, проявляющиеся гирсутизмом, акне и/или себореей. Женщины с акне отмечают увеличение количества невоспалительных и воспалительных высыпаний во II фазу менструального цикла (за 10–12 дней до начала менструального кровотечения). Это является следствием микроотека кожи (сужением устья сально-волосяного фолликула (СВФ)), отягощением ключевого звена патогенеза акне – фолликулярного гиперкератоза и, как результат, усугублением оттока кожного сала. Первоначальные изменения кожи при акне представлены открытыми и закрытыми комедонами (по уровню обтурации протока СВФ). Присоединение воспалительной реакции в окружности комедона приводит к его разрушению и последующему формированию папулы, а затем пустулы. Развитие воспалительной реакции в дерме ведет к образованию узлов, а при их нагнаивании – кист. Несмотря на то, что акне воспринимается врачами в основном как косметический дефект, это состояние может приводить к психозомоциональному расстройству, например, депрессия, тревога, агрессия [6].

Исходя из основ этиологии и патогенеза акне, для лечения этого заболевания у женщин адекватными и патогенетически обоснованными являются вещества, оказывающие супрессивное действие на состояния гиперандрогении.

Для лечения акне легкой и средней степени тяжести адекватными и обоснованными являются антиандрогенные препараты, которые являются препаратами выбора в международных протоколах [7]. Среди препаратов, влияющих на выраженность андрогенизации, наиболее применяемыми являются КОК [8, 9]. Оптимальным сочетанием является наличие эстрогенов в минимальной концентрации, которые поддерживают пролиферацию эндометрия и обеспечивают контроль цикла (отсутствие промежуточных кровотечений при приеме КОК), и гестагена, обладающего прогестагенной, антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью.

Дроспиренон (ДРСП) значительно отличается от других прогестинов. Это производное 17 α -спиронолактона, представитель прогестинов IV поколения. ДРСП не влияет на метаболизм, характеризуется высокой селективностью к прогестероновым рецепторам, не имеет андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного действия [10], а также не содержит в своей структуре этинильного радикала [10]. ДРСП максимально близок по своим характеристикам к натуральному прогестерону, но при этом ряд благоприятных эффектов (антиминералокортикоидного и антиандрогенного) выше, чем у прогестерона (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джес® Плюс, версия от 23.01.2018 г.).

Фармакологический профиль КОК, содержащих ДРСП, во многом связан с отсутствием его влияния на массу тела [11]. Благодаря антиминералокортикоидному действию ДРСП не происходит задержка натрия и воды в организме, а следовательно, уменьшаются побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела (Инструкция по медицинскому применению препарата Джес Плюс, версия от 23.01.2018 г.).

Для лечения акне легкой и средней степени тяжести адекватными и обоснованными являются антиандрогенные препараты, которые являются препаратами выбора в международных протоколах. Среди препаратов, влияющих на выраженность андрогенизации, наиболее применяемыми являются КОК

Значительная роль в физиологии человеческого организма отведена фолатам [1, 12, 13]. Согласно обновленному метаанализу 2012 г., объединившему результаты 26 рандомизированных клинических исследований с участием 58 804 пациентов, прием фолатов снижает риск инсульта [14]. По данным других исследователей, фолаты уменьшают вероятность парезов, параличей и заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [14]. Дефицит фолатов ведет к ухудшению регенеративной функции

кожи и слизистых, поседению и поредению волос, ломкости ногтей, нарушению пигментации [15]. Воздействие ультрафиолетового облучения в высоких дозах оказывает негативное влияние на течение угревой болезни. Фолаты участвуют в синтезе α -кератина, основного белка ногтей, кожи и волос. Они способствуют формированию коллагена и улучшению эластичности и текстуры кожи [15]. Установлена ключевая роль фолатов в процессах репарации ДНК кератиноцитов и фибробластов кожи, в частности после фотоллиза, индуцированного ультрафиолетовым излучением [15].

Фолаты снижают уровень крайне токсичного гомоцистеина, способствующего повышению концентрации арахидоновой кислоты и простагландинов, в свою очередь, иницирующих состояние хронического воспаления и структурные нарушения нервной ткани

Фолаты играют ключевую роль в нормальном функционировании ЦНС, включая синтез ДНК и важнейших аминокислот, метаболизм жирных кислот в мембране нейронов/нейроглии и нейротрансмиттеров, в т. ч. участвующих в передаче болевых импульсов [16, 17].

Фолаты снижают уровень крайне токсичного гомоцистеина, способствующего повышению концентрации арахидоновой кислоты и простагландинов, в свою очередь, иницирующих состояние хронического воспаления и структурные нарушения нервной ткани [18, 19].

Показано, что лица с дефицитом фолатов склонны к психоэмоциональным нарушениям, особенно к депрессии, включая апатию, усталость, бессонницу, раздражительность, трудности с концентрацией и др. Быстрое купирование этих проявлений после приема фолатов представляется убедительным доказательством взаимосвязи между нарушениями настроения и обменом этих веществ в организме [16, 18, 20, 21].

Прекоцепционное и гестационное использование фолатов достоверно сокращает частоту таких серьезных осложнений беременности, как преэклампсия, а также снижает вероятность рождения детей с пороками развития нервной системы [1, 22, 23]. Исследования показали, что после 24 нед. ежедневного приема фолатсодержащего КОК у значительной части женщин в течение 20 нед. поддерживается медленное высвобождение фолата в плазме [24].

В 2012 г. на фармацевтическом рынке появились модифицированные формы дроспиренонсодержащего микродозированного КОК – Джес® Плюс (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Германия). В отличие от своих предшественников, в состав каждой таблетки (включая 4 таблетки плацебо), помимо этинилэстрадиола 20 мкг и ДРСП 3 мг, введен Метафолин® в дозе 451 мкг – стабильная и метаболически активная кальциевая соль фолатов. Левомефолат кальция (Метафолин®) устраняет дефицит фолатов в крови, тем самым снижая риск возникновения дефектов нервной трубки плода, что является особенно важным для женщин репродуктивного возраста [5].

Целью исследования явилось изучение клинических и лабораторных показателей у пациенток репродуктивного возраста, ведущих регулярную половую жизнь, имеющих проявления акне и первичной дисменореи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в период 2015–2017 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии «Медицинский консультативный центр» ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Вид исследования – проспективное наблюдение 44 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся первично с жалобами на первичную дисменорею и гиперандрогенные дерматопатии, которые проявлялись разной степенью выраженности акне, себореи или гирсутизмом. С целью дифференциальной диагностики у всех пациенток были исключены заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия, при клинической схожей симптоматике синдром Кушинга и др. Также в 100% случаев был назначен микродозированный монофазный оральные контрацептив – комбинация 20 мкг этинилэстрадиола с 3 мг ДРСП и левомефолатом кальция (Джес® Плюс).

Стандартное для всех пациенток обследование включало: общеклиническое, гинекологическое обследование, липидограмму, гематологический анализ, УЗИ молочных желез на 5–10-й день менструального цикла, РАР-тест, оценку гормонального профиля сыворотки крови. Комплексное обследование гормонального фона проводили на 2–3-й день менструального цикла. Основные гормоны, которые определяли до начала приема КОК и в процессе их использования через 12 мес., были общий тестостерон (обТ), свободный тестостерон (свТ), глобулины, связывающие половые стероиды (ГСПС), а также антимюллеров гормон (АМГ). Выбор контрацептива обоснован наличием антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффекта препарата. Джес® Плюс назначали в непрерывном режиме согласно инструкции.

На фоне приема Джес® Плюс к концу 12-го мес. состояние клинического излечения (симптомы первичной дисменореи и акне) удалось достичь у 30 (68,2%) пациенток

Все пациентки вели дневник на протяжении первых 12 мес. приема КОК Джес® Плюс, в котором отмечали общее состояние; менструальноподобную реакцию, степень ее болезненности, а также появление новых элементов акне и/или их исчезновение и наличие и/или отсутствие проявлений гирсутизма и себореи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было обследовано 44 молодых женщины в возрасте от 16 до 24 лет (средний возраст составил $17,2 \pm 2,2$ года), ведущих регулярную половую жизнь. Средний возраст начала половой жизни в группе

Таблица. Уровень гормональных показателей в группе обследованных

Показатель	Исходные данные	После 12 мес. лечения
Общий тестостерон, нмоль/л	$2,2 \pm 0,38$	$1,61 \pm 0,23$
Свободный тестостерон, нмоль/л	$0,16 \pm 0,07$	$0,063 \pm 0,04$
ГСПС, нмоль/л	$23,2 \pm 2,14$	$42,5 \pm 0,32$
ИСТ (расчетный) *	$12,5 \pm 1,34$	$4,2 \pm 0,89$

* ИСТ – индекс свободного тестостерона

обследованных составил $17,2 \pm 1,3$ года. Средние статистические показатели составили: ИМТ – $21,6 \pm 0,5$; возраст менархе – $11,9 \pm 1,1$ года; продолжительность менструального цикла – $26,3 \pm 1,6$ дня. У 7 (15,9%) женщин в анамнезе отмечена беременность, завершившаяся медицинским аборт, причем у 4 (9,1%) был медикаментозный аборт. Все пациентки не имели сопутствующей патологии и противопоказаний для приема КОК.

При анализе жалоб и объективном исследовании у всех женщин наблюдались клинические проявления гиперандрогении (гипертрихоз, акне, себорея) и первичная дисменорея. Олигоменорея выявлена у 16 (36,4%) пациенток, аномальные маточные кровотечения (АМК) – у 8 (18,2%) женщин.

Анализ гормонального фона показал, что уровень обТ и свТ превышал нормальные показатели у 37 (84,1%) женщин. У 7 (15,9%) пациенток тестостерон был в пределах нормы, что не исключает наличие у них клинических проявлений.

По результатам представленных 44 дневников были сделаны следующие выводы: общее состояние на фоне приема Джес® Плюс улучшилось в разной степени у всех обследованных женщин. На фоне приема Джес® Плюс к концу 12-го мес. состояние клинического излечения (симптомы первичной дисменореи и акне) удалось достичь у 30 (68,2%) пациенток. Одновременно с этим 28 пациенток (63,6%) отметили благоприятное влияние Джес® Плюс в виде уменьшения жирности кожи и сальности волос.

На фоне приема Джес® Плюс только симптомы дисменореи нивелировались у всех 44 (100%) пациенток.

На фоне продолжения приема Джес® Плюс после 12 мес. использования также были определены гормональные показатели. Данные исходного уровня гормонов в плазме крови и полученные нами соответствующие результаты на фоне приема КОК в течение 12 мес. представлены в *таблице*.

Анализ полученных данных показал, что на фоне приема Джес® Плюс достоверно снизился уровень обТ и свТ в 39,4% и 73,2% случаев ($p < 0,05$). При этом расчетный индекс свТ снизился на 34,3%: с $12,25 \pm 1,34$ до $4,2 \pm 0,92$.

Показатели липидного обмена и гематологических параметров через 12 мес. приема Джес® Плюс статистически значимо не отличались от показателей до начала приема препарата ($p > 0,01$).

За период наблюдения также не было отмечено достоверного изменения массы тела и ИМТ – $22,4 \pm 1,32$ ($p > 0,01$). За время приема побочные явления не проявлялись. Ни у одной из пациенток не было зафиксировано наступление беременности. В целом все наблюдаемые пациентки дали положительную оценку применяемому препарату и выразили желание продолжать его прием и в последующем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При регулярной половой жизни пациенткам репродуктивного возраста, нуждающимся в контрацепции и страдающим от первичной дисменореи и гиперандрогенных дермопатий (акне), а также при отсутствии противопоказаний назначение КОК можно считать необходимым.

Применение фолатсодержащего орального контрацептива (Джес® Плюс), содержащего гестаген с антиандрогенным и антиминокортикоидным действием, эффективно способствует не только предупреждению нежелательной беременности, но и уменьшению клинических проявлений акне и первичной дисменореи. Фолатный компонент способствует формированию коллагена, улучшению текстуры кожи, что оказывает дополнительное положительное влияние на течение акне.

Кроме того, восполнение дефицита фолатов играет важную роль в снижении риска развития врожденных дефектов нервной трубки плода.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология*, 2016, 18(4): 54-8. /Monakhov SA. Folate-containing antiandrogen oral contraceptives: dermatological aspects. *Ginekologiya*, 2016, 18 (4): 54-8.
2. Ледина А.В. Дроспиренонсодержащий контрацептив: лечебные и профилактические аспекты применения. *Гинекология*, 2015, 1: 25-9. /Ledina AV. Drospirenone contraceptive: therapeutic and preventive aspects of use. *Ginekologiya*, 2015, 1: 25-9.
3. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *J Obstet Gynecol*. 2006 Aug;108(2):428-41.
4. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Артикова Н.Л., Добрецова Т.А., Радзинский В.Е., ред. Управление менструальным циклом: новые возможности. Инновации в контрацепции – гибкий пролонгированный режим и цифровые технологии дозирования: информационный бюллетень. М.: редакция журнала Status Praesens, 2016. /Khamoshina MB, Lebedeva MG, Artikova NL, Dobretsova TA, Radzinsky VE, ed. Managing the menstrual cycle: new opportunities. Innovations in contraception: flexible prolonged mode and digital dosing technologies: newsletter. М.: Editorial office of the Journal of Status Praesens, 2016.
5. Мгерян А.Н., Прилепская В.Н. Контрацепция с фолатами – новые грани проблемы. *Медицинский совет*, 2018, 7: 28-31. /Mgeryan AN, Prilepskaya VN. Contraception with folates: new facets of the problem. *Medititsinskyi Sovet*, 2018, 7: 28-31.
6. Katzman M1, Logan AC. Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae. *Med Hypotheses*. 2007;69(5):1080-4. Epub 2007 Apr 19.
7. Park JH, Bienenfeld A, Orlow SJ, Nagler AR. The use of hormonal antiandrogen therapy in female patients with acne: a 10-year retrospective study. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(3): 449-455.
8. Hernadi L, Marr J, Trummer D et al. Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenon 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in 24/4 – day regimen. *Contraception*, 2009, 80: 18-24. doi: 10.1016/j.contraception.2009.01.016.
9. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. 22 с. / Polycystic ovary syndrome in the child bearing age (modern approaches to diagnosis and treatment): clinical guidelines (treatment regimen). М., 2015. 22 p.
10. Oelkers W. Drospirenone – a new progestogen with antiminerocorticoid activity, resembling natural progesterone. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2000, 5(3): 17-24.
11. 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.
12. Krikke GG, Grooten IJ, VrijKotte TGM, van Eijsden M, Roseboom TJ, Painter RC. Vitamin B12 and folate status in early pregnancy and cardiometabolic risk factors in the offspring at age 5–6 years: findings from the ABCD multi-ethnic birth cohort. *BJOG*, 2016, 123(3): 384-392. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13574>.
13. Wang H, Mueller NT, Li J, Sun N, Huo Y, Ren F, Wang X. Association of maternal plasma folate and cardiometabolic risk factors in pregnancy with elevated blood pressure of offspring in childhood. *Am J Hypertens*, 2017, 30(5): 532-40. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx003>.
14. Smelt AF, Gussekloot J, Bermingham LW. The effect of vitamin B12 and folic acid supplementation on routine haematological parameters in older people: an individual data meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72(6): 785-795.
15. Williams JD, Jacobson EL, Kim H, Kim M, Jacobson MK. Folate in skin cancer prevention. *Subcell Biochem*, 2012, 56: 181-97.
16. Field MS, Kamynina E, Chon J, Stover PJ. Nuclear folate metabolism. *Annu Rev Nutr*, 2018, 38: 219-243.
17. Balashova OA, Visina O, Borodinsky LN. Folate action in nervous system development and disease. *Dev Neurobiol*, 2018 Apr, 78(4): 391-402.
18. Endermani A., Zarghami M., Darvishi-Khezri H. The effects and potential mechanisms of folic acid on cognitive function: a comprehensive review. *Neurol Sci*, 2018.
19. Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review. *J Clin Neurol*, 2014; 10(4): 281-288.
20. Lazarou Ch, Kapsou M. The role of folic acid in prevention and treatment of depression: An overview of existing evidence and implications for practice. *Complement Ther Clin Pract*, 2010, 16: 161-166.
21. Beydoun MA, Shroff MR, Beydoun HA, Zonderman AB. Serum folate, vitamin B-12 and homocysteine and their association with depressive symptoms among US adults. *Psychosom Med*, 2010, 72(9): 862-873.
22. Кузнецова И.В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Акушерство и гинекология*, 2016, 6: 108-14. / Kuznetsova IV. Metabolic effects of combined hormonal contraception and the risk of thrombotic complications. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, 6: 108-14.
23. Фолаты в XXI веке вне беременности. Только доказательные факты. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Status Praesens, 2014. / Folates in the 21st century in the non-pregnant state. Only evidence. Under the editorship of Radzinsky VE. М.: Status Praesens, 2014.
24. Diefenbach K, Trummer D, Ebert F et al. Changes in folate levels following cessation of Yasmin and levomefolate calcium 0,451 mg or folic acid 400 mcg co-administration (abstract and poster). *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2010, 15 (s1): 157-8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Соколова Татьяна Михайловна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск
Макаров Константин Юрьевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск
Киселева Татьяна Вячеславовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск
Якимова Анна Валентиновна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск