

Назначение КОК

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Л.Ю. КАРАХАЛИС, Г.А. ПЕНЖОЯН, М.Н. КАРАХАЛИС

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Информация об авторах:

Карахалис Людмила Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (988) 244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru

Пенжоян Григорий Артемович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (861) 222-01-63; e-mail: Pga05@mail.ru

Карахалис Марк Николаевич – студент 6-го курса лечебного факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (918) 957-32-89; e-mail: mark_karakhalis@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Сегодня назначение комбинированных оральных контрацептивов с фолатами рассматривается не только как надежная контрацепция, но и как лечение гиперандрогенных дермопатий и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: КОК, фолаты, СПЯ, гиперандрогения, ССЗ

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Карахалис М.Н. Назначение КОК для снижения риска сердечно-сосудистой патологии. *Медицинский совет.* 2019; 6: 126-128. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-126-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COC's application

FOR DECREASING CARDIOVASCULAR RISKS

Lyudmila YU. KARAKHALIS, Grigory A. PENZHoyAN, Mark N. KARAKHALIS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 350063, Russia, Krasnodar, Mitrofana Sedina St., 4

Author credentials:

Karakhalis Lyudmila Yuryevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (988) 244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru

Penzhoyan Grigory Artemovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (861) 222-01-63; e-mail: Pga05@mail.ru

Karakhalis Mark Nikolaevich – 6th year student, General Medicine Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (918) 957-32-89; e-mail: mark_karakhalis@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Nowadays application of combined oral contraceptives with folates is considered not only as effective contraception, but also as treatment of hyperandrogenic dermatopathy and prophylaxis of cardiovascular diseases.

Keywords: COC, folates, PCOS, hyperandrogenia, cardiovascular diseases

For citing: Karakhalis L.Yu., Penzhoyan G.A., Karakhalis M.N. COC's application for decreasing cardiovascular risks. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 6: 126-128. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-126-128>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – распространенное заболевание, поражающее около 10–15% женщин репродуктивного возраста с широкой распространенностью ановуляторных циклов [1, 2]. СПЯ приводит к развитию метаболического синдрома с клиническим вовлечением сердечно-сосудистой системы (ССС), что развивается вследствие нарушенного метаболизма липидов и глюкозы, сопутствующей гипертензии, системного воспалительного ответа [3]. Диастолическая дисфункция при СПЯ сочетается с высоким уровнем гомоцистеина у худых пациенток и с ожирением, и все это сопровождается инсулинорезистентностью [4–7]. Системный обзор и метаанализ ряда публикаций показал, что у пациенток с СПЯ существует 2-кратный риск развития артериальной патологии, при этом индекс массы тела (ИМТ) не влиял на повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний при СПЯ [8–12]. СПЯ – это независимый маркер долгосрочного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия комбинированными оральными контрацептивами (КОК) является терапией первой линии при долгосрочном управлении СПЯ, терапия КОК может восстанавливать менструальный цикл, улучшать гиперандрогению и, обеспечивая надежную контрацепцию, защищать эндометрий, препятствуя развитию злокачественных процессов эндометрия, при этом использование КОК оказывает больше пользы, чем вреда [13]. Назначение препаратов КОК, способствующих нормализации биохимических нарушений и клинических проявлений гиперандрогении, содержащих метаболически нейтральный гестаген, является актуальной задачей. К таким гестагенам относится дроспиренон (ДРСП). Учитывая, что повышенный уровень гомоцистеина сопровождается СПЯ, назначение КОК, содержащих фолаты, способствует профилактике сердечно-сосудистой патологии. Нами проведено исследование, направленное на изучение влияния дроспиренон-содержащего контрацептива с фолатами (метафолин) на клиническую картину гиперандрогении, объем яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и уровень гомоцистеина с фолатами [14]. При назначении ДРСП/ЭЭ мы руководствовались дифференцированным выбором комбинированных оральных контрацептивов (КОК), соответствующим нашим исследованиям 2006 г. [15].

Цель исследования – определить влияние дроспиренон-содержащего контрацептива с фолатами (метафолин) на уровень гомоцистеина как маркера сердечно-сосудистой патологии у пациенток с СПЯ.

Материалы и методы. Обследовано 33 пациентки с СПЯ, подтвержденным данными УЗИ, которое проводили на 5–7-й день самостоятельного или индуцированного менструального цикла (МЦ). Проводилось определение объема яичников, оценивали клинические признаки гиперандрогении (наличие акне, себореи, гирсутизма и др.). Гирсутное число подсчитывали по шкале Ферримена и Гэллвея, больше или равное 6 баллам считали выше нормы. Комплексную оценку типов кожи и волос проводили с помощью опроса, осмотра и себутап-анализа. Нами также определялся уровень фолиевой кислоты и

гомоцистеина до назначения КОК. УЗИ проводили на аппарате HD15 (США), биохимические анализы делали на биохимическом автоматическом анализаторе VitaLit 1000 (Италия). Статистическое исследование проводилось в среде пакета Statistica с. Рассчитывались числовые характеристики вариационного ряда: число женщин (n), среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), достоверность выборок (p) по t -критерию Стьюдента. Тенденцию к статистически значимым различиям принимали при $p \leq 0,05$. Рассчитывали ранговые корреляции Спирмена [16].

Результаты. Средний возраст обследованных пациенток составил $29,121 \pm 3,008$ года. Индекс массы тела (ИМТ) был $24,47 \pm 2,585$ кг/м² ($18,3$ – $28,8$ кг/м²). Длительность МЦ была $32,455 \pm 2,526$ дня (28 – 36 дня) при менструации длиной в $3,333 \pm 0,736$ дня (2 – 4 дня), при этом болезненность во время месячных отсутствовала, не было и обильных менструаций. Менархе у обследованных пациенток наступило в $13,788 \pm 0,927$ года (11 – 15 лет). Нерегулярные менструации были у подавляющего числа обследованных: $84,85\%$ (24 пациентки). Беременность была только у 1 пациентки, закончившаяся самопроизвольным прерыванием ее в I триместре. Для всех пациенток характерным было наличие акне (100%), при этом обнаружена сильная статистическая связь сочетания СПЯ и акне ($R = 0,756$). Себорея была у $69,7\%$ (23 пациентки), при наличии умеренной статистически значимой взаимосвязи ($R = 0,46$).

Определение уровня фолиевой кислоты и гомоцистеина проводилось накануне назначения КОК и через 12 месяцев приема ДРСП/ЭЭ (табл. 1).

Уровень гомоцистеина до приема КОК находится выше верхней границы нормальных его значений. Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте контрацептива, содержащего фолаты: нормализация уровня гомоцистеина ведет к профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ), что особенно актуально при гиперандрогении (как известно, повышенный уровень андрогенов также ведет к рискам возникновения ССЗ).

● **Таблица 1.** Изменение уровня фолиевой кислоты и гомоцистеина на фоне КОК

● **Table 1.** Changes in folic acid and homocysteine status due to combined oral contraceptive therapy

Показатель	До использования КОК $n = 33$ $M \pm m$, Ме, [25–75%]	Через 12 мес. приема КОК $n = 33$ $M \pm m$, Ме, [25–75%]	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	$17,139 \pm 4,846$ 16,6 [13,1–21,6]	$5,343 \pm 1,0$ 5,3 [4,5–5,8]	$<0,0001$
Фолиевая кислота, нмоль/л	$11,294 \pm 2,619$ 11,9 [8,9–12,9]	$16,137 \pm 2,362$ 16,7 [15,8–17,1]	$<0,001$

● **Таблица 2.** Изменение объема яичников (см³) на фоне приема КОК

● **Table 2.** Changes in the ovarian volume (cm³) due to combined oral contraceptive therapy

Показатель	До использования КОК n = 33	Через 12 мес. приема КОК n = 33	p
	M ± m, Me, [25–75%]	M ± m, Me, [25–75%]	
Объем правого яичника	37,064 ± 3,049 37,1 [34,5–38,8]	25,06 ± 4,067 24,9 [22,3–26,8]	<0,001
Объем левого яичника	41,4 ± 4,824 40,7 [37,9–44,8]	29,149 ± 3,92 27,4 [25,3–29,935]	<0,001


При анализе данных УЗИ учитывался объем яичников (табл. 2).

За 12 месяцев приема КОК, содержащих дроспиренон и фолаты, произошло достоверное изменение объема и правого, и левого яичников, что подтверждает эффективность использования КОК для лечения СПЯ.

Гирсутное число до назначения КОК было повышено у 7 пациенток (21,2%). Жирный тип кожи отмечен у 9 пациенток (27,3%); смешанный тип кожи (нормальная-жирная) у 24 пациенток (72,7%). Угревая сыпь зафиксирована у 100% обследованных до начала приема КОК.

Через 6 месяцев приема ДРСП/ЭЭ отмечено снижение жирности кожи, волос, полное исчезновение или значительное уменьшение угревой сыпи. К 12-му месяцу приема КОК пациентки отметили следующие косметические эффекты: угревая сыпь перестала беспокоить 96,97%; гирсутное число 6 баллов и больше выявлено только у 3 пациенток (9,1%); жирный тип кожи не выявлен, а смешанный (нормальная-жирная) был только у 4 пациенток (12,12%), у остальных 29 пациенток (87,8%) был нормальный тип кожи.

Таким образом, назначение КОК с фолатами нормализует уровень гомоцистеина за счет повышения уровня фолиевой кислоты, что ведет к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме этого, отмечена положительная тенденция в уменьшении объема яичников у пациенток с СПЯ. На фоне приема ДРСП/ЭЭ с фолатами исчезли проявления гиперандрогении, также предиктора ССЗ, у подавляющего числа обследованных: угревая сыпь прекратила беспокоить 96,97%; жирный тип кожи вовсе исчез, а смешанный остался только у 12,12%; повышенное гирсутное число через 12 месяцев приема КОК было только у 9,1% пациенток.

Назначая КОК с фолатами у пациенток с СПЯ, мы нормализуем показатели гомоцистеина, нивелируем клинику гиперандрогении, тем самым проводя профилактику возникновения ССЗ, метаболического синдрома. Назначение ДРСП/ЭЭ с фолатами, кроме контрацептивного эффекта, оказывает лечебное и профилактическое действие. 

Поступила/Received 13.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barry J.A., Azizia M.M., Hardiman P.J. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):748–58. doi: 10.1093/humupd/dmu012.
- Nalliah S., Ganesalingam M., Jegasothy R. Simultaneous Presence of Pelvic Endometriosis and Polycystic Ovary Syndrome. *leSME*. 2008;2(2):27–29.
- Scicchitano P., Dentamaro I., Carbonara R., Bulzis G., Dachille A., Caputo P., et al. Cardiovascular Risk in Women With PCOS. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(4):611–8. doi: 10.5812/ijem.4020.
- Clarke R., Daly L., Robinson K., Naughten E., Cahalane S., Fowler B., et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1149–55.
- Yarali H., Yildirim A., Aybar F., Kabakci G., Bukulmez O., Akgul E., et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001;76(3):511–6.
- Schachter M., Raziel A., Friedler S., Strassburger D., Bern O., Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod*. 2003;18(4):721–7.
- Loverro G., Lorusso F., Mei L., Depalo R., Cormio G., Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53(3):157–62.
- Kao Y.H., Chiu W.C., Hsu M.I., Chen Y.J. Endothelial progenitor cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: implications for the genesis of cardiovascular diseases. *Int J Fertil Steril*. 2013;6(4):208–213.
- Abbott D.H., Levine J.E., Dumesic D.A. Translation insight into polycystic ovary syndrome (PCOS) from female monkeys with PCOS-like traits. *Curr Pharm Des*. 2016;22(3):5625–5633.
- Asik M., Altinbas K., Eroglu M., Karaahmet E., Erbag G., Ertekin H., Sen H. Evaluation of affective temperament and anxiety-depression levels of patients with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord*. 2015;185:214–218.
- Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Legro R.S., Lizneva D., Natterson-Horowitz B., Teede H.J., Yildiz B.O. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057.
- Bozdag G., Mutusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841–2855. doi: 10.1093/humrep/dew218.
- Yildiz B.O. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:794–802.
- Карахалис Л.Ю., Пономарев В.В., Безруков А.Г., Пенжоян Г.А., Донченко Е.А. Ведение пациенток с синдромом поликистозных яичников в интергенетическом интервале. *Проблемы репродукции*. 2017;5:61–64. [Karakhalis L.Yu., Ponomarev V.V., Bezrukov A.G., Penzhoyan G.A., Donchenko E.A. Management of patients with polycystic ovary syndrome in intergenetic interval. *Problemy Reproduktsii*. 2017;5:61–64.] (In Russ).
- Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Дифференцированное применение комбинированных пероральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2006;6:51–53. [Karakhalis L.Yu., Fedorovich O.K. Differentsirovannoe primeneniye kombinirovannykh peroral'nykh kontratsiptivov. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2006;6:51–53.] (In Russ).
- Халафян А.А. *Статистика 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей*. Учебник. М.: БИНОМ. 2010;496. [Khalafyan A.A. *Statistika 6. Matematicheskaya statistika s ehlementami teorii veroyatnostej*. Uchebnik. M.: BINOM. 2010;496.] (In Russ).