



Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов, фортифицированных левомефолатом кальция

Г. Б. Дикке, М. Г. Лебедева

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель обзора: обобщение современных данных о неконтрацептивных эффектах комбинированных оральных контрацептивов (КОК), фортифицированных левомефолатом кальция.

Основные положения. Приведены сведения о роли фолиевой кислоты (ФК) в обменных процессах организма человека. Показано протективное влияние ФК на сердечно-сосудистую систему при синдроме поликистозных яичников (за счет снижения уровня гомоцистеинемии). КОК, имеющие в составе ФК, оказывают более выраженное действие на кожу, уменьшая акне в большей степени (ФК защищает от фотосенсибилизации), и на клинические проявления при предменструальном синдроме (ПМС) и депрессии (ФК оказывает нейропротективное влияние) по сравнению с КОК без левомефолата. То есть ФК оказывает потенцирующее действие на неконтрацептивные эффекты дроспиренона (ДРСП), обусловленные его антиандрогенной и антимицералокортикоидной активностью.

Заключение. Фортификация КОК, содержащих ДРСП, левомефолатом кальция не только способствует профилактике формирования дефектов нервной трубки у плода, но и обеспечивает дополнительное протективное действие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, повышает терапевтическую эффективность при ПМС, депрессии, акне, улучшает состояние кожи, ногтей и волос.

Ключевые слова: фолиевая кислота, фолаты, левомефолат кальция, дроспиренон, гомоцистеин, комбинированные оральные контрацептивы, неконтрацептивные эффекты.



Non-Contraceptive Effects of Combined Oral Contraceptives Fortified with Calcium Levomefolate

G. B. Dikke, M. G. Lebedeva

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To summarize currently available data about the non-contraceptive effects of combined oral contraceptives (COC) fortified with calcium levomefolate.

Key Points: The paper includes information on the role of folic acid (FA) in human metabolism and its protective cardiovascular effects (through reducing blood homocysteine levels) in patients with polycystic ovary syndrome. Compared to COC without calcium levomefolate, COC containing FA have greater effects on the skin, reducing acne more significantly and providing FA protection against photosensitization. COC with FA have also more marked effects than COC without calcium levomefolate on clinical manifestations of premenstrual syndrome and depression (FA has a neuroprotective effect). Thus, FA potentiates the noncontraceptive effects of drospirenone, resulting from its anti-androgenic and antiminerocorticoid activity.

Conclusion: Fortification of drospirenone-containing COC with calcium levomefolate not only helps to prevent neural tube defects, but also provides additional protection against cardiovascular disorders, increases therapeutic effectiveness as a treatment for PMS, depression, and acne, and improves the health of skin, nails, and hair.

Keywords: folic acid, folates, calcium levomefolate, drospirenone, homocysteine, combined oral contraceptives, non-contraceptive effects.

История изучения биологического действия фолиевой кислоты (ФК) и ее солей фолатов (от лат. *folium* — лист) на организм человека насчитывает 85 лет. В 1931 г. британская исследовательница Л. Уиллс установила, что дрожжевой экстракт помогает устранить анемию беременных, в 1941 г. ФК была выделена из листьев шпината, а в 1945 г. группой биохимиков из Японии под руководством Й. Суббарао была синтезирована химическим путем [1].

ФК — это неактивное соединение, которое для реализации биологического эффекта должно пройти ряд превращений и стать активным метаболитом. Самый важный из них — 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) — обеспечивает более 90% всех фолатных влияний в организме человека. Именно с его участием происходят метаболизм белков и синтез ДНК [2].

Фолаты крайне необходимы для многих жизненно важных процессов: эритропоэза, нормального развития плода, регенерации мышечной ткани, защиты организма от повреждающих факторов [3]. Роль ФК не ограничивается лишь

профилактикой дефектов нервной трубки (ДНТ) у плода, но имеет значение и для нормального функционирования организма в целом. Именно поэтому фортификация (обогащение) продуктов ФК в 1999 г. стала национальной программой в США и Канаде, а затем и в других странах (в настоящее время в 57) [4].

На совещании Надзорного комитета по препаратам для репродуктивного здоровья Food and Drug Administration (FDA) в 2003 г. было выдвинуто предположение о том, что контрацептивы для перорального применения могут служить хорошим средством доставки фолатных добавок в организм женщины, поскольку таблетка принимается ежедневно [4]. По замыслу, такая разработка позволила бы стабильно насыщать женский организм фолатами (необходимо 16 недель перед зачатием) и сократить риск ДНТ на уровне популяции. Однако если учесть, что вследствие полиморфизма гена 5-МТГФ в популяции фолаты адекватно усваиваются только у половины женщин, актуальной становится дотация 5-МТГФ — активного метаболита ФК со 100%-ной

Дикке Галина Борисовна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: galadikke@yandex.ru

Лебедева Марина Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: lebedeva1108@rambler.ru

биологической доступностью. Поэтому в качестве оптимальной формы фолатов был выбран левомефолат кальция (5-МТГФ) [5].

Первым контрацептивным средством, обогащенным фолатами и одобренным FDA США (2011), был Beyaz (на российском фармацевтическом рынке — Джес Плюс) — комбинация современного дроспиренон-содержащего контрацептива с левомефолатом кальция — наиболее стабильной природной формой фолата [6], которая в отличие от ФК биологически активна.

Согласно результатам исследования INAS-SCORE (98 стран, 50 203 пользователя, 105 761 женщин-лет), опубликованным в 2017 г., уже через один цикл после отмены контрацептива беременность наступает у 14,2–17,3% женщин и далее в течение одного года — у 67,3–77,1% [7]. Таким образом, КОК, фортифицированным фолатом, удается решать одну из важнейших задач акушерства — насыщение организма женщины ФК в период подготовки к беременности.

Однако обогащение КОК фолатами и введение их в препараты Джес и Ярина дало качественно новые возможности не только для прегравидарной подготовки женщин (в показаниях — контрацепция, дефицит витамина B₉), но и для использования непротивопоказанных преимуществ КОК. Поэтому другими показаниями для использования КОК с метафолином являются контрацепция у женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС) и умеренной формы акне [8].

В литературе описано несколько доказанных непротивопоказанных преимуществ КОК, фортифицированных фолатом.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) встречается у 12–21% женщин репродуктивного возраста и сопровождается репродуктивными, метаболическими и психологическими нарушениями [9].

Известно, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гипертония, сахарный диабет, ожирение, характерны для женщин с СПКЯ. Заболевание сопровождается гиперандрогенизмом и инсулинорезистентностью, которые вносят большой вклад в метаболические расстройства при СПКЯ [10]. Значимость компонентов СПКЯ в формировании кардиометаболических расстройств относит эту эндокринопатию в разряд заболеваний, обеспечивающих высокий риск сердечно-сосудистых событий [11, 12].

Существующие на сегодняшний день представления о патогенезе СПКЯ позволяют считать средством терапии первой линии КОК, действие которых направлено на главное патогенетическое звено заболевания — яичниковую гиперандрогению [13]. Коррекцию гиперандрогении в составе КОК обеспечивают антиандрогенные прогестины, однако, улучшая гормональный профиль больной с СПКЯ, они далеко не всегда оказывают благоприятное действие на метаболический компонент заболевания. Концепция профилактики кардиометаболического риска у пациенток с СПКЯ должна предусматривать не только коррекцию гиперандрогении как ведущую причину ановуляции и накопления висцерального жира, но и предотвращение избыточной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также раннее начало профилактических мероприятий, учитывая прогрессирующее развитие метаболических нарушений с течением времени [10, 13].

Решение поставленной задачи заключается в назначении КОК, прогестагенный компонент которого обладает не только антиандрогенной, но и клинически значимой антиминералокортикоидной активностью. Единственный из прогестинов, отвечающий этим требованиям, — дроспиренон (ДРСП).

Лечебные свойства этинилэстрадиола/ДРСП (ЭЭ/ДРСП) у больных с СПКЯ в равной степени связаны с антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью и подтверждены клиническими исследованиями и врачебной практикой. ДРСП способен нивелировать негативное действие альдостерона, поскольку блокирует связывание его с рецепторами в почках [10]. Благодаря антиминералокортикоидному действию ДРСП препараты Джес и Ярина препятствуют задержке натрия и воды в организме, уменьшая связанные с ней побочные эффекты, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела, вследствие чего улучшаются переносимость препарата и возможность его длительного использования.

Профилактические эффекты ДРСП и содержащих его препаратов могут еще реализоваться в противодействии метаболическим эффектам гиперандрогении и органоповреждающим эффектам избытка альдостерона, значимым с позиций функционирования сердечно-сосудистой системы. Ранее использование ЭЭ/ДРСП в группах риска при необходимости предохранения от беременности может расцениваться как первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, хотя для подтверждения этого положения требуются долговременные исследования [13].

Эндотелиальная дисфункция является общей чертой сосудистых заболеваний. Гомоцистеин как неутрализованный промежуточный компонент дефицитного фолатного цикла разрушает стенки сосудов, приводя к атеросклеротическим поражениям, а также неблагоприятно воздействует на свертывание крови, артериальную вазодилатацию и утолщение стенок артерий [14].

Исследованиями в течение последних 15 лет установлено, что гомоцистеин является ранжированным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний — инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоземболии, атеросклероза [15]. Полагают, что гипергомоцистеинемия — более информативный показатель развития болезней сердечно-сосудистой системы, чем холестерин [16]. Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов на 80% у женщин и на 60% у мужчин, а при увеличении его содержания в плазме на 2,5 мкмоль/л риск инфаркта миокарда возрастает на 10%, а риск инсульта — на 20%. Повышенный уровень гомоцистеина служит серьезным предиктором смертности людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями или выявленными другими факторами риска [16].

D. Djuric и соавт. в 2008 г. установили, что регулярный прием ФК (в дозе около 200 мкг/сут) значительно снижает содержание в крови гомоцистеина и сокращает ежегодную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [17].

В ретроспективном когортном исследовании у 5056 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) был проанализирован уровень фолатов в крови в период с 1970 по 1985 г. Всего за 15 лет произошли 195 смертей от инфаркта миокарда, причем чем ниже был уровень фолатов в сыворотке крови, тем более высоким оказывался риск. Вероятность коронарной катастрофы при минимальной концентрации в крови фолатов (менее 6,8 нмоль/л) была выше на 69% по сравнению с группой больных ИБС, в крови которых содержание фолатов превышало 13,6 нмоль/л

(OR = 1,69; 95%-й ДИ: 1,10–2,61). Исследование позволило выявить достоверную корреляцию между дефицитом фолатов в рационе и смертностью от ИБС [18].

Согласно обновленному метаанализу 2012 г., объединившему результаты 26 рандомизированных клинических исследований с участием 58 804 пациентов, прием ФК снижает риск инсульта [19]. По данным других исследователей, прием фолатов уменьшает вероятность парезов, параличей и заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной стадией почечной недостаточности и сочетанием хронических заболеваний почек с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий [20–22].

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ДЕПРЕССИЯ

ПМС — патологический симптомокомплекс, возникающий за 2–10 дней до начала менструации и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Распространенность его составляет около 20–40% среди всех девочек-подростков и женщин [23]. Тяжелые и преимущественно психологические расстройства определяют вариант ПМС, называемый предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР). Есть мнение, что ПМС — результат овуляции и, возможно, повышенной чувствительности к прогестерону [23].

В ряде исследований отмечается положительное влияние КОК, содержащих ДРСП, на симптомы ПМС [24, 25], ПМДР [26], психологическое состояние [27]. Было показано улучшение настроения к 6-му циклу приема [28], уменьшение симптомов депрессии и повышение качества жизни [29, 30].

В Кокрановском обзоре проанализированы пять исследований с участием 1920 женщин с ПМДР или тяжелой формой ПМС. Два исследования сравнивали 20ЕЕ/ДРСП и плацебо. После трех месяцев применения наблюдалось существенное снижение частоты и тяжести симптомов (MD = –7,92; 95%-й ДИ: –11,16 — –4,67) [31].

Фолатный дефицит ассоциирован и с рядом психических нарушений — очевидно, функции нейроглии тоже требуют быстрого клеточного обновления, что невозможно в условиях недостатка ФК. Возможно, именно поэтому одним из прямых этиологических факторов в генезе эндогенной депрессии считают нарушение обмена этого эссенциального вещества. Указанная взаимосвязь была выявлена еще в 1960-х годах, когда в практику внедрили большое количество лабораторных методов определения содержания фолатов в крови. В 1967 г. E. Reynolds заметил, что назначение фолатных добавок больным эпилепсией заметно улучшает их настроение [32]. Позже он обнаружил, что у 24% пациентов с депрессией снижен уровень фолатов плазмы. Исследователь предположил, что дефицит фолатов в плазме может быть как следствием нарушения диеты, характерного для больных депрессией, так и этиопатогенетическим фактором, который необходимо изучать дальше.

В последующем сведения об уменьшении концентрации фолатов плазмы при депрессии были получены и в других работах. По наблюдениям V. A. Wesson и соавт., тяжесть депрессии обратно коррелирует с уровнем фолатов в эритроцитах, и пациенты с низким содержанием фолатов плазмы крови чаще оказываются резистентными при лечении антидепрессантами по сравнению с теми, у кого изначально этот показатель выше [33].

Многочисленные испытания были посвящены изучению взаимосвязи недостаточной концентрации фолатов и риска

депрессии на уровне общей популяции [34, 35]. Согласно ряду работ, фортификация пищи фолатами снижает распространенность депрессии в популяции, что может стать веским аргументом в пользу обогащения национальной диеты ФК не только для профилактики ДНТ и сердечно-сосудистых заболеваний, но и с целью профилактики депрессии [36].

ГИПЕРАНДРОГЕННАЯ ДЕРМОПАТИЯ

Исходя из основ этиологии и патогенеза акне, для патогенетически обоснованного лечения данного заболевания у женщин требуются вещества, оказывающие супрессивное действие на состояние гиперандрогенизма, то есть антиандрогены, которые заняли прочные позиции в международных и отечественных алгоритмах ведения женщин с акне как в режиме монотерапии, так и в комбинации с наружными противоугревыми препаратами [13].

В исследовании, посвященном оценке косметических аспектов приема антиандрогенного КОК на основе ДРСП, к концу 6-го месяца терапии было продемонстрировано уменьшение себореи (на 71%), акне (на 75%) и гипертрихоза (показатель Ферримана — Галлвея — на 43%), повышение гидратации эпидермиса (на 26%) и снижение трансэпидермальной потери жидкости (на 35%) [37].

Хроническая фолатная недостаточность ведет к ухудшению регенеративной функции кожи и слизистых, поседению и поредению волос, ломкости ногтей, нарушению пигментации [1]. Фолаты входят в состав α -кератина, основного белка ногтей, кожи и волос. Они способствуют формированию коллагена и улучшению эластичности и текстуры кожи [2].

Установлена ключевая роль ФК в процессах репарации ДНК кератиноцитов и фибробластов кожи, в частности после фотоллиза, индуцированного ультрафиолетовым излучением. Активное ультрафиолетовое облучение (УФО) и высокая влажность усиливают повреждающее действие сквалена, входящего в состав кожного сала, переводя его в окисленную форму с более высокой комедоногенной активностью. Воздействие УФО в высоких эритемных дозах вызывает резкое снижение местной иммунной защиты и, следовательно, ухудшение течения угревой болезни. Повышенное содержание порфиринов в секрете сальных желез лица в сочетании с рядом других причин приводит к фотодинамическому поражению структурных элементов кожи [37].

Особенно ценно использование препаратов Ярина Плюс и Джес Плюс в качестве средств контрацепции у женщин детородного периода, получающих терапию по поводу тяжелых форм акне системным изотретиноином [37] на протяжении всего срока лечения и 1–2 месяца по его окончании.

Это возможно благодаря метаболической нейтральности ДРСП (не вмешиваясь в метаболизм триглицеридов и холестерина, в отличие от прочих гестагенов, входящих в состав КОК, он не потенцирует неизбежное негативное влияние изотретиноина на липидно-холестериновый профиль) и фотопротективному действию молекулы метафолина (лучшая переносимость лечения в весенне-летний период, а также у пациенток со светлым фототипом кожи). Кроме того, антиандрогенное действие ДРСП позволяет нивелировать обострение акне, отмечаемое у большинства пациенток в первые месяцы приема изотретиноина, и тем самым существенно повысить переносимость терапии [1, 37].

Необходимость учета фотопротективного действия метафолина обусловлена фактом риска фотосенсибилизирующего действия эндогенных эстрогенов (особенно у женщин со светлым типом кожи, а также имеющих веснушки)

и ЭЭ, являющегося составляющей КОК. Эти данные позволяют рассматривать фолаты как важный компонент в профилактике фотостарения кожи и меланомы (эндогенный фотопротектор), особенно у потребителей КОК [1, 38].

Средства, содержащие какао, арахисовое, облепиховое, кокосовое и др. масла, окисляясь под влиянием ультрафиолетовых лучей, обладают комедогенным эффектом. Некоторые солнцезащитные вещества (при неправильном использовании) под воздействием ультрафиолетового излучения сами начинают генерировать реактивные формы кислорода, увеличивая общий уровень свободных радикалов [39].

В исследовании, проведенном Монаховым С. А., с участием 67 женщин с акне 2–3-й степени тяжести, получавших лечение ЭЭ/ДРСР-содержащими КОК (Джес и Джес Плюс), было показано, что к концу 3-го месяца наступил регресс невоспалительных элементов на 46%, воспалительных — на 55% по сравнению с исходными показателями. Уровень секреции кожного сала уменьшился на 31%.

К концу 6-го месяца невоспалительные и воспалительные элементы регрессировали на 85% и 89% соответственно, секреция кожного сала снизилась на 56%. Состояния клинического излечения удалось достичь у 30 (44,8%) пациенток, значительного улучшения — у 25 (37,3%), улучше-

ния — у 12 (17,9%). Особо отмечается уменьшение массы тела пациенток на $1,7 \pm 0,3$ кг к концу 6-го месяца терапии, что объясняется антиминокортикоидным действием препаратов.

Большинство женщин в процессе лечения отмечали также улучшение состояния волос на голове, уменьшение роста пушковых волос в зонах, присущих мужчинам, а также исчезновение эмоциональной лабильности [40].

Минимальный курс лечения акне препаратами Джес Плюс и Ярина Плюс составляет 6 месяцев. При необходимости контрацепции, а также для поддержания кожи, волос и ногтей в оптимальном состоянии в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2011, 2015) препараты могут применяться длительное время [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КОК, содержащие дроспиренон и фортифицированные лево-мефоломатом кальция, не только способствуют профилактике формирования дефектов нервной трубки у плода, но и обладают протективным потенциалом в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, повышает эффективность лечения предменструального синдрома, депрессии, акне, улучшают состояние кожи, ногтей и волос.

ЛИТЕРАТУРА

1. Монахов С. А., Иванов О. Л. Эстроген-гестагенные препараты в дерматологической практике (методическое пособие для врачей). М.: Чай Принт; 2014. 31 с. [Monakhov S. A., Ivanov O. L. Estrogen-gestagenyie preparaty v dermatologicheskoi praktike (metodicheskoe posobie dlya vrachei). M.: Chai Print; 2014. 31 s. (in Russian)]
2. Северин Е. С., ред. Биохимия: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 768 с. [Severin E. S., red. Biokhimiya: uchebnik. M.: GEOTAR-Media; 2016. 768 s. (in Russian)]
3. Подзолкова Н. М., Скворцова М. Ю. Гипергомоцистеинемия: миф или скрытая угроза? Доктор.Ру. 2014; 1(89): 7–14. [Podzolkova N. M., Skvortsova M. Yu. Gipergomotsisteinemiya: mif ili skrytaya ugroza? Doktor.Ru. 2014; 1(89): 7–14. (in Russian)]
4. Czeiz A. E., Bártfai Z., Bánhidy F. Primary prevention of neural-tube defects and some other congenital abnormalities by folic acid and multivitamins: history, missed opportunity and tasks. Ther. Adv. Drug Saf. 2011; 2(4): 173–88.
5. Scaglione F., Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. Xenobiotica. 2014; 44(5): 480–8.
6. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet. 2010; 49(8): 535–48.
7. Barnett C., Hagemann C., Dinger J., Do Minh T., Heinemann K. Fertility and combined oral contraceptives — unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use — results from the INAS-SCORE study. Europ. J. Contracep. Reprod. Health Care. 2017; 22(1): 17–23.
8. Инструкция по применению препарата Джес Плюс. <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения — 27.09.2016). [Instruktsiya po primeneniyu preparata Dzhes Plyus. <https://www.rlsnet.ru/> (data obrashcheniya — 27.09.2016). (in Russian)]
9. Boyle J., Teede H. J. Polycystic ovary syndrome. Austral. Family Phys. 2012; 41(1): 752–6.
10. Кузнецова И. В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 108–14. [Kuznetsova I. V. Metabolicheskie effekty kombinirovannoi gormonal'noi kontratsepsii i risk tromboticheskikh oslozhenii. Akusherstvo i ginekologiya. 2016; 6: 108–14. (in Russian)]
11. Macut D., Bačević M., Božić-Antić I., Bjekić-Macut J., Čivčić M., Erceg S. et al. Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: interrelationship of dyslipidemia and arterial blood pressure. Int. J. Endocrin. 2015; 2015: 812610.
12. Глуткина Н. В., Пырочкин В. М. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиологические аспекты. Журн. Гродненского государственного медицинского университета. 2012; 2: 15–9. [Glutkina N. V., Pyrochkin V. M. Metabolicheskii sindrom i serdечно-sosudistye zabolovaniya: patofiziologicheskie aspekty. Zhurn. Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012; 2: 15–9. (in Russian)]
13. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 22 с. [Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu): klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2015. 22 s. (in Russian)]
14. Debrececi B., Debrececi L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. Cardiovasc. Ther. 2014; 32(3): 130–8.
15. Ganguly P., Alam S. F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. Nutr. J. 2015; 14: 6.
16. Clarke R., Bennett D. A., Parish S., Verhoef P., Dötsch-Klerk M., Lathrop M. et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. PLoS Med. 2012; 9(2): e1001177.
17. Djuric D., Jakovljevic V., Rasic-Markovic A., Djuric A., Stanojlovic O. Homocysteine, folic acid and coronary artery disease: possible impact on prognosis and therapy. Ind. J. Chest Dis. Allied Sci. 2008; 50(1):39–48.
18. Morrison I. H., Schaubel D., Desmeules M., Wigle D. T. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. JAMA. 1996; 275(24): 1893–6.
19. Yan H. T., Lee M. M., Hong K. S., Ovbiagele B., Saver J. L. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Eur. J. Intern Med. 2012; 23(8): 745–54.
20. Wang X., Qin X., Demirtas H., Li J., Mao G., Huo Y. et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet. 2007; 369(9576): 1876–82.
21. Huo Y., Qin X., Wang J., Sun N., Zeng Q., Xu X. et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. Int. J. Clin. Pract. 2012; 66(6): 544–51.
22. Qin X., Xu M., Zhang Y., Li J., Xu X., Wang X. et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis. 2012; 222(2): 307–13.

23. Premenstrual syndrome: Overview. Update: June 15, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072449/> (дата обращения — 29.09.2017).
24. 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 StatusPraesens; 2016. 24 с. [Khamoshina M. B., Lebedeva M. G., Artikova N. L., Dobretsova T. A.; Radzinskii V. E., red. Upravlenie menstrual'nym tsiklom: novye vozmozhnosti. Innovatsii v kontratseptsii — gibkii prolongirovannii rezhim i tsifrovye tekhnologii dozirovaniya: informatsionnyi byulleten'. M.: redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2016. 24 s. (in Russian)]
25. Ледина А. В. Дроспиренонсодержащий контрацептив: лечебные и профилактические аспекты применения. Гинекология. 2015; 1: 25–9. [Ledina A. V. Drosiprenonsoderzhashchii kontratseptiv: lechebnye i profilakticheskie aspekty primeneniya. Ginekologiya. 2015; 1: 25–9. (in Russian)]
26. Hantsoo L., Epperson C. N. Premenstrual dysphoric disorder: epidemiology and treatment. *Curr. Psychiatr. Rep.* 2015; 17(11): 87.
27. de Moraes T. L., Giribela C., Nisenbaum M. G., Guerra G., Mello N., Baracat E. et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 182: 113–7.
28. Pearlstein T. Treatment of premenstrual dysphoric disorder: therapeutic challenges. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2016; 9(4): 493–6.
29. Fu Y., Mi W., Li L., Zhang H., Wang J., Cheng W. et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing drospirenone 3 µg and ethinylestradiol 20 µg in the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double blind placebo-controlled study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2014; 49(7): 506–9.
30. Дикке Г. Б. Роль контрацепции в улучшении качества жизни женщин, связанного с ПМС и другими нарушениями менструального цикла. *Мед. совет.* 2016; 12: 132–7. [Dikke G. B. Rol' kontratseptsii v uluchshenii kachestva zhizni zhenshchin, svyazannogo s PMS i drugimi narusheniyami menstrual'nogo tsikla. Med. sovet. 2016; 12: 132–7. (in Russian)]
31. Lopez L. M., Kaptein A. A., Helmerhorst F. M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome (review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD006586.
32. Reynolds E. H. Folic acid, ageing, depression and dementia. *BMJ.* 2002; 324(7352): 1512–5.
33. Wesson V. A., Levitt A. J., Joffe R. T. Change in folate status with antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* 1994; 53(3): 313–22.
34. Narayan S. K., Verma A., Kattimani S., Ananthanarayanan P. H., Adithan C. Plasma homocysteine levels in depression and schizophrenia in South Indian Tamilian population. *Indian J. Psychiatry.* 2014; 56(1): 46–53.
35. Mitchell E. S., Conus N., Kaput J. B vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 47: 307–20.
36. Gilbody S., Lightfoot T., Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J. Epidemiol. Community Health.* 2007; 61(7): 631–7.
37. Монахов С. А. Акне: этиопатогенез, клиника, лечение, изотретиноин (методическое пособие для врачей). М.: Ядран; 2015. 35 с. [Monakhov S. A. Akne: etiopatogenez, klinika, lechenie, izotretinoin (metodicheskoe posobie dlya vrachei). M.: Yadran; 2015. 35 s. (in Russian)]
38. Knott A., Mielke H., Koop U., Wolber R., Burkhardt T., Vietzke J. P. et al. Folic acid: cellular uptake and penetration into human skin. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127(10): 2463–6.
39. Kornhauser A., Coelho S. G., Hearing V. J. Effects of cosmetic formulations containing hydroxyacids on sun-exposed skin: current applications and future developments. *Dermatol. Res. Pract.* 2012; 2012: 710893.
40. Монахов С. А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология.* 2016; 18(4): 54–8. [Monakhov S. A. Folatsoderzhashchie antiandrogennye oral'nye kontratseptivy: dermatologicheskie aspekty. Ginekologiya. 2016; 18(4): 54–8. (in Russian)]
41. Планирование семьи: универсальное руководство для поставщиков услуг / Институт здравоохранения им. Джонса Хопкинса Блумберга, Центр информационных программ и Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ; 2011. 508 с. [Planirovanie sem'i: universal'noe rukovodstvo dlya postavshchikov uslug / Institut zdravookhraneniya im. Dzhonsa Khopkinsa Blyumberga, Tsentr informatsionnykh programm i Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. VOZ; 2011. 508 s. (in Russian)] ■

Библиографическая ссылка:

Дикке Г. Б., Лебедева М. Г. Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов, фортифицированных левомефолатом кальция // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 64–68.

Citation format for this article:

Dikke G. B., Lebedeva M. G. Non-Contraceptive Effects of Combined Oral Contraceptives Fortified with Calcium Levomefolate. *Doctor.Ru.* 2017; 9(138): 64–68.