

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

**НВ!**

Одним из важнейших событий российского фармацевтического рынка 2012 г. стала разработка принципиально нового поколения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – комбинации современного дроспиренонсодержащего контрацептива с метафолином (активным метаболитом фолиевой кислоты – 5-метилтетрагидрофолатом). Это событие знаменует начало нового этапа как в гормональной контрацепции, так и в витаминпрофилактике: отныне стало возможным не только предупреждение нежелательной беременности и гормонально-зависимых заболеваний у женщины, но и снижение риска врожденных пороков у ее детей и осложнений гестации в будущем.

## МЕТАФОЛИН В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ – ИНВЕСТИЦИЯ В РЕПРОДУКТИВНОЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ\*

МИРОВЫЕ НОВОСТИ: СОВРЕМЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

**Т.В. ГАЛИНА**

кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, г. Москва

**СТРАТЕГИЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ. ИННОВАЦИОННЫЕ КОМБИНАЦИИ КОК И ФОЛАТОВ**

Проблему дефицита фолатов во всем мире пытаются решить не только на медицинском, но и на государственном уровне. Не вызывает сомнений важность разработки дополнительных стратегий, обеспечивающих достаточный уровень потребления фолатов женщинами репродуктивного возраста с целью снижения дефектов нервной трубки (ДНТ) и других ассоциированных с фолиеводефицитом патологических состояний. На совещании Комитета по надзору за препаратами для репродуктивного здоровья Агентства по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в 2003 г. было выдвинуто предположение о том, что КОК могут служить обоснованным методом доставки фолатных добавок в организм женщин детородного возраста [18, 19]. Соответствующее предложение было единогласно принято, и с этого момента началась разработка КОК с добавлением активной формы фолиевой кислоты.

Использование высококомплаентного лекарственного средства в качестве «промотора» для профилактического вещества обеспечивает достаточное содержание фолатов в организме матери на ранних сроках беременности в тех случаях, когда беременность наступает вскоре после отмены контрацептивов или на фоне их приема (вследствие недостаточной компетентности, пропуска одной или нескольких таблеток). Данные проспективного контролируемого неинтервенционного долговременного когортного исследования INAS [59], изучавшего реальную контрацептивную надежность различных КОК у большого количества женщин (52 218 жительниц США), показали, что при использовании КОК в режиме «21 + 7» у 14% участниц наступила незапланированная беременность, а на фоне гормональной контрацепции в режиме «24 + 4» – почти на 50% меньше. В любом случае,

идеального контрацептива не существует, и возможность наступления беременности у здоровой пациентки репродуктивного возраста сложно исключить полностью. Подсчитано, что в первом же менструальном цикле после прекращения приема КОК беременность наступает у 21,1% женщин, а через три цикла этот показатель возрастает до 45,7% [20], и удовлетворительный фолатный статус пациентки в этот период значительно повышает вероятность благополучного развития беременности и рождения здорового ребенка.

В европейском наблюдательном исследовании 56% женщин прекратили прием контрацептивов без предгравидарной консультации со своим лечащим врачом [37]. Даже планируя беременность, пациентки далеко не всегда вспоминают о фолатах вовремя. В дополнительном международном наблюдательном исследовании лечащие врачи сообщали, что лишь 49% пациенток проинформировали их о планировании беременности [38].

Значительное число женщин недостаточно мотивированы для того, чтобы регулярно принимать фолиевую кислоту до беременности [3], многие пациентки, даже участвуя в программе предгравидарной подготовки, забывают регулярно принимать назначенные врачом витаминные препараты [21].

Данные о соблюдении режима приема КОК выглядят совершенно иначе: в большинстве случаев приверженность схеме использования у женщин хорошая [22]. Из этих предпосылок был сделан вывод о том, что добавление активной формы фолата к рецептуре КОК обеспечит регулярное поступление витаминов в необходимых дозах [19].

**ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Основная цель нового направления контрацепции – профилактика фолатзависимых

\*Продолжение. Начало в № 2 (10) 2013

пороков развития плода, в первую очередь – ДНТ. Реализовать эту задачу можно, если обеспечить достаточное содержание уровня фолатов в организме женщин репродуктивного возраста к моменту планируемого зачатия.

Применение КОК Ярина Плюс и Джес Плюс способствует значительному росту содержания фолатов в эритроцитах и плазме крови. После 24 нед. применения данных контрацептивов у 95% женщин концентрация фолатов в эритроцитах достигла 906 нмоль/л, именно такие показатели обеспечивают низкий риск ДНТ плода [6, 32, 37].

В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с параллельными группами и активным контролем, завершившегося в США в 2012 г., были изучены фолатный статус и концентрация гомоцистеина в плазме крови пациенток в течение 24-недельного приема КОК с метафолином [20]. Установлено, что у здоровых женщин, нуждающихся в контрацепции, применение КОК с метафолином клинически значимо повышает содержание фолатов в крови до  $63,7 \pm 24,3$  нмоль/л уже на 8-й неделе. Одновременно снижается уровень гомоцистеина в плазме крови с  $7,2 \pm 1,1$  до  $6,9 \pm 1,1$  мкг/л.

Препарат хорошо переносится. Отмена препарата в связи с нежелательными явлениями потребовалась лишь у 3,7% участниц, тогда как в других исследованиях, изучающих эффекты этинилэстрадиола в комбинации с дроспиреноном, данный показатель был несколько выше – 5,9–7,5% [55]. Регулярный прием комбинации КОК с метафолином обеспечивает благоприятный для нейруляции уровень фолатов на протяжении 6–8 нед. даже после отмены препарата [42].

Таким образом, КОК с добавлением фолата значительно снижает риск ДНТ, если беременность наступает на фоне приема препарата или в течение 6–8 нед. после его отмены. Принимая только контрацептивы с фолатами и не используя никаких дополнительных медикаментов, женщина получает достаточную дозу фолиевой кислоты для профилактики врожденных пороков нервной трубки плода (рис 1).

### ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

В данном разделе собраны доказательные данные о неизвестных ранее профилактических свойствах фолиевой кислоты, в очередной раз подтверждающие, что обогащение фолатами базовых продуктов питания (и регулярно принимаемых лекарственных средств) несет в себе значительный потенциал профилактики заболеваний у женщин репродуктивного возраста, беременных и новорожденных.

Регулярный прием комбинации КОК с метафолином обеспечивает благоприятное для нейруляции содержание фолатов в крови женщины на протяжении 6–8 нед. даже после отмены препарата.

### Аутизм и другие психические расстройства

Аутизм (код по МКБ-10 F84.0) – расстройство, возникающее вследствие нарушения развития головного мозга и характеризующееся выраженным и всесторонним дефицитом социального взаимодействия и общения, а также ограниченными интересами и повторяющимися действиями (стереотипами). До недавнего времени исчерпывающих данных по этиологии этого заболевания не было: равнозначными считались теории наследования и спонтанных мутаций [45], в некоторых наблюдениях отме-



В 1998 г. были опубликованы убедительные данные о том, что потребление матерями витаминно-минеральных комплексов во II триместре беременности уменьшает риск опухолей мозга у детей. В целом на фоне применения физиологических доз фолатов риск многих раковых заболеваний значительно снижается

**Для небеременных женщин, планирующих деторождение**

- Надежное предохранение от беременности в нежелательное время
- Обеспечение физиологического фолатного статуса и профилактика фолиеводефицита (здоровые волосы, ногти, иммунитет, кроветворение; хорошее самочувствие, настроение и память)
- Значительное снижение вероятности фолатзависимых осложнений гестации и пороков развития плода в случае наступления беременности (пропуск таблетки и т.п.)

**Для беременной**

- Значительное снижение вероятности фолатзависимых осложнений гестации — артериальной гипертензии, преэклампсии, макроцитарной анемии, невынашивания беременности и преждевременных родов
- Выраженное (в 3 раза и более) сокращение фолатзависимых пороков развития плода
- Достоверное улучшение фолатного статуса (здоровые волосы, ногти, иммунитет, кроветворение; хорошее самочувствие, настроение и память)

**Для плода и будущего ребенка**

- Снижение риска врожденных пороков развития, в том числе дефектов нервной трубки (расщелина позвоночника и анэнцефалия)
- Сокращение вероятности аутизма и некоторых других психических расстройств в будущем
- Уменьшение вероятности опухолей мозга и новообразований других локализаций
- Оптимальные условия внутриутробного развития (профилактика осложненной гестации у матери)

чали устойчивую ассоциацию заболевания с воздействием тератогенных веществ в период внутриутробного развития [46].

В недавно завершившемся ретроспективном исследовании CHARGE (Childhood Autism

РИС. 1. ПРЕИМУЩЕСТВА КОК С ФОЛАТАМИ

Risks from Genetics and Environment) удалось установить корреляцию между потреблением матерью фолиевой кислоты во время беременности и риском аутизма у ребенка. Среднее потребление фолиевой кислоты было достоверно ниже среди матерей, родивших детей с аутизмом, причем прием 800 мкг вещества в сутки снижает риск аутизма у ребенка на 38% (относительный риск 0,62, 95% доверительный интервал 0,42–0,92,  $p = 0,02$ ) [47]. По всей вероятности, полученные данные значительно изменяют современные представления об этиологии, патогенезе и профилактике данного заболевания, в настоящее время диагностируемого с угнетающей частотой (57 на 10 000 детей младшего возраста [48]). В дальнейших исследованиях планируется изучить, как повлияет на риск развития аутизма у ребенка прием беременной фолатов в суточных дозировках 1 мг и более. Есть основания полагать, что своевременная коррекция фолатной недостаточности способна повлиять на риск первичного возникновения заболеваний аутистического

спектра, в том числе имеющих наследственную природу (синдром Аспергера, синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром хрупкой X-хромосомы и др.). Поскольку роль фолиевой кислоты в метилировании ДНК хорошо изучена, отправной точкой должно стать предположение о том, что дефицит фолатов способен нарушать процессы формирования хромосом в гаметогенезе по типу нерасхождения или повышенной хрупкости хроматиновых структур.

### Злокачественные новообразования

Первым сообщением о роли витаминно-минеральных добавок в отсроченной профилактике злокачественных опухолей в 1998 г. стала публикация результатов плацебо-контролируемого исследования, которое установило, что потребление матерями витаминно-минеральных комплексов во II триместре беременности уменьшает риск опухолей мозга у детей (относительный риск 0,7, 95% доверительный интервал от 0,5 до 0,9) с тенденцией снижения риска при длительном употреблении витаминов ( $p = 0,0007$ ) [49]. Наибольшее снижение риска опухолей мозга у детей, родившихся от женщин, принимавших витамины на протяжении всей беременности, пришлось на возраст до 5 лет (относительный риск 0,5, 95% доверительный интервал от 0,3 до 0,8) [50]. Обнаруженный эффект не имел корреляции с гистологической картиной опухоли.

Лишь в 2012 г. появились новые данные, позволившие предположить, что обнаруженным антиканцерогенным эффектом витаминно-минеральные комплексы обязаны именно наличию в составе фолатных соединений [52]. В ходе внедрения фолатной фортификации в пищевую промышленность стран Евросоюза Управление по пищевой безопасности Евросоюза (EU's European Food Safety) и Всемирный исследовательский фонд по раковым заболеваниям (World Cancer Research fund) опубликовали заключение о том, что на фоне применения фолатов в физиологических дозах риск многих раковых заболеваний значительно снижается. В качестве доказательства фигурируют итоги новейшего систематического обзора и мета-анализа 2012 г.: из 4104 работ по теме было отобрано 19 лучших исследований, в том числе 12 рандомизированных контролируемых [51].

### Преждевременные роды

Кумулятивный риск преждевременных родов имеет обратную зависимость от длительности приема фолиевой кислоты в предгравидарный период; адекватное содержание фолатов в эритроцитах в момент наступления беременности снижает вероятность преждевременных родов на 50–70% [53]. В 2011 г. данные о том, что прекоцепционное использование фолатов достоверно снижает не только риск врожденных пороков развития плода, но и вероятность преждевременных родов, были успешно подтверждены в ходе очередных испытаний [54]. Содержание биологически активных метаболитов фолиевой кислоты и активность ферментов, обеспечивающих превращение фолиевой кислоты в фолаты, имеют достоверную обратную связь с частотой преждевременных родов. Если фолатный статус в ранние сроки беременности неудовлетворителен, а при обследовании пациентки обнаруживается сниженная активность ферментов – проводников фолиевой кислоты, вероятность преждевременных родов повышена примерно на 60%.

### Справка о продукте

Метафолин (кальциевая соль L-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты) – молекула, идентичная фолатам, содержащимся в пищевых продуктах и организме человека. Эта активная форма вещества лишена многих неудобств, типичных для фолиевой кислоты: обладает высокой биодоступностью, не маскирует симптомы  $B_{12}$ -дефицитной анемии и не угнетает активность натуральных клеток-киллеров.

Значительная частота полиморфизма гена MTHFR, кодирующего ключевой фермент метаболизма фолатов, в общей популяции диктует необходимость применения метафолина для предотвращения фолатзависимых заболеваний.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что концентрация фолатов в эритроцитах крови при использовании L-метафолина и фолиевой кислоты повышается достоверно и одинаково. По данным Американского общества по репродуктивной медицине (2010), прием КОК с метафолином снижает частоту ДНТ на 23,7–31,4% по сравнению с использованием обычных гормональных контрацептивов [41].

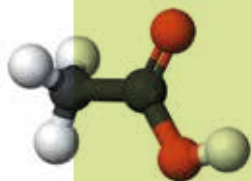
#### Показания к назначению КОК с метафолином:

- контрацепция, предназначенная в первую очередь для женщин с симптомами гормонально-зависимой задержки жидкости в организме;
- контрацепция и лечение умеренной формы акне;
- контрацепция у женщин с дефицитом фолатов;
- контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома.

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований токсичности при многократном приеме КОК с метафолинами, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонально-зависимых тканей и опухолей.

Производитель рекомендует перед началом или возобновлением назначения препарата ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное физикальное обследование (включая измерение АД, ЧСС, определение индекса массы тела, обследование молочных желез), гинекологическое обследование, цитологическое исследование шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. При возобновлении приема препарата объем дополнительных исследований и частоту контрольных осмотров определяют индивидуально, но не реже 1 раза в 6 мес.

Следует предупредить женщину, что КОК с метафолином, как и без этого компонента, не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передаваемых половым путем. Хотя для врача это очевидно, пациентку лучше дополнительно проинформировать.



Таким образом, прекоцепционное обеспечение женщин легкоусвояемыми формами фолатов способствует решению одной из ключевых проблем современного здравоохранения – сокращению числа преждевременных родов и недоношенных новорожденных.

**Преэклампсия**

Исследования, посвященные этиологии патогенеза преэклампсии, свидетельствуют о том, что существует прямая зависимость риска данного осложнения беременности от низкого содержания фолатов и гипергомоцистеинемии. Семейная преэклампсия или преэклампсия в анамнезе сопряжена с дефицитом фолатов и высоким уровнем гомоцистеина, участвующих в развитии преэклампсии [56].

**ВЫВОДЫ**

В настоящее время профилактика врожденных пороков развития, основанная на данных доказательной медицины, функционирует более чем в 60 странах мира. В результате предписываемой государством Национальной программы обогащения фолатами некоторых продуктов питания в США и Канаде удалось снизить частоту ДНТ на 25–45% [52]. Опираясь на эти результаты и выводы новых мета-анализов, ведущие мировые организации в области здравоохранения рекомендуют внедрять стратегии обогащения рациона фолатами с целью профилактики ДНТ, других заболеваний новорожденных и осложнений гестации настолько интенсивно, насколько это возможно. Однако в России до сих пор программы коррекции фолатного дефицита функционируют не повсеместно, а избирательно (на региональном уровне, среди проходящих предгравидарную подготовку и т. д.), в связи с чем применение инновационных контрацептивных формул, обогащенных метафолином, способно сделать реальной профилактику врожденных пороков развития плода, а также различных осложнений беременности и других серьезных последствий недостаточного содержания фолиевой кислоты у женщин. Насыщение организма фолатами (содержание фолатов в эритроцитах не менее 906 нм/л) занимает не менее 16 нед. от начала приема витаминного препарата [60]. Таким образом, следования стандартной схеме планирования беременности «отмена КОК → 2 мес. предгравидарной подготовки → зачатие» недостаточно для максимального снижения риска ДНТ у плода. С этих позиций применение обогащенных метафолином КОК можно считать первым этапом рациональной предгравидарной профилактики, продуманной и всесторонней подготовки к своевременному наступлению желанной беременности (рис. 2, 3).

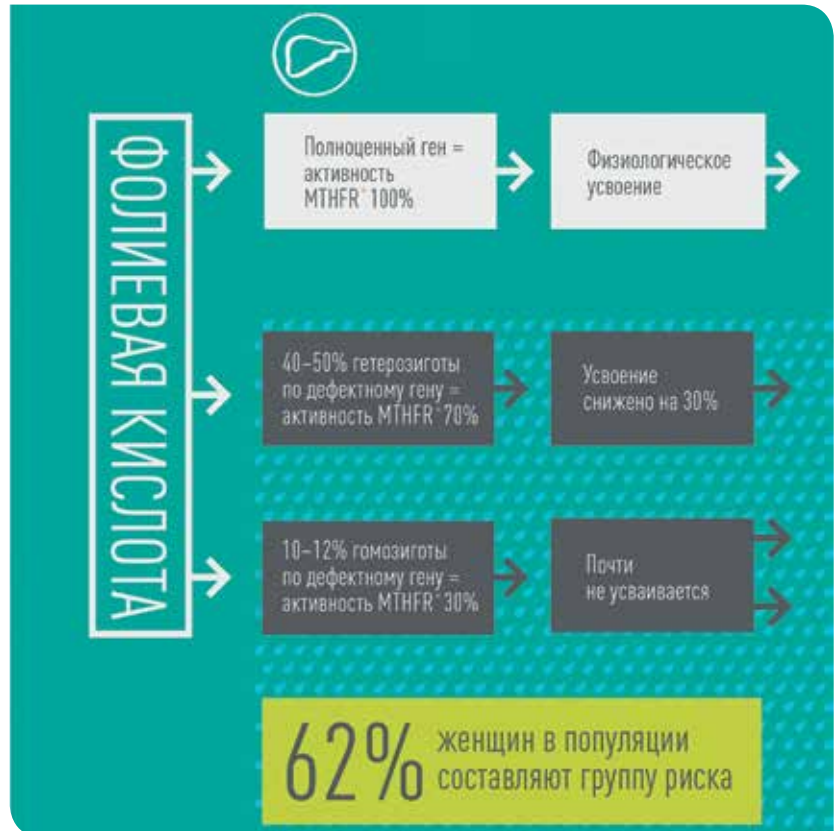


РИС. 2. УСВОЕНИЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ОРГАНИЗМОМ ЖЕНЩИНЫ



РИС. 3. ВЛИЯНИЕ МЕТАФОЛИНА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Спиричев В.Б.

Научное обоснование применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 1: Недостаток витаминов в рационе современного человека: причины, последствия и пути коррекции // Вопросы питания. – 2010. – Т. 79; №5. – С. 4–14.

Spirichev VB

Scientific rationale for vitamins use in the prevention and treatment. Message 1: The lack of vitamins in the diet of modern human: causes, consequences and correction // Nutrition. – 2010. – Т. 79; No. 5. – P. 4–14.

2. Мальцева Л.И., Павлова Т.В.

Генетические аспекты гестоза // Практическая медицина. – 2011. – №6 (11).

Maltseva LI, Pavlova TV

Genetic aspects of preeclampsia // Practical medicine. – 2011. – № 6 (11).

3. Pitkin RM

Folate and neural tube defects // Amer. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 85. – P. 285S–288S.

4. Cragan JD, Roberts HE, Edmonds LD et al.

Surveillance for anencephaly and spina bifida and the impact of prenatal diagnosis: United States, 1985–1994 // MMWR CDC Surveill Summ. – 1995. – Vol. 44. – P. 1–13.

5. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD

Neural-tube defects // N Engl. J Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 1509–1519.

6. Cheschier N

ACOG practice bulletin. Neural tube defects. Number 44, July 2003 (Replaces committee opinion number 252, March 2001) // Int J Gynecol. Obstet. – 2003. – Vol. 83; №1. – P. 123–133.

7. De Jong-Van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA

Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women // Am J Obstet. Gynecol. – 2005. – Jan. Vol. 192; №1. – P. 121–128.

8. Ouyang L, Grosse SD, Armour BS, Waitzman NJ

Health care expenditures of children and adults with spina bifi da in a privately insured US population // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2007. – Vol. 79. – P. 552–558.

9. Centers for Disease Control and Prevention

Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifi da and other neural tube defects // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 1992. – Vol. 41 (RR-14).

10. Daly LE, Kirke PN, Molloy A et al.

Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1698–1702.

11. Burke B, Daniel KL, Latimer A et al.

Preventing neural tube birth defects: a prevention model and resource guide. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2009.

12. US Preventive Services Task Force

Folic acid for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 626–631.

13. Yang QH, Carter HK, Mulinare J et al.

Raceethnicity differences in folic acid intake in women of childbearing age in the United States after folic acid fortification: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2002 // Am J Clin Nutr. – 2007. – Vol. 85. – P. 1409–1416.

14. Centers for Disease Control and Prevention

Use of supplements containing folic acid among women of childbearing age — United States, 2007 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2008. – Vol. 57. – P. 5–8.

15. Colli E, Tong D, Penhallegon R, Parazzini F

Reasons for contraceptive discontinuation in women 20–39 years old in New Zealand // Contraception. – 1999. – Vol. 59. – P. 227–231.

16. Chmura A, Szacilowski K, Stasicka Z

Nitric oxide, 2006.

17. Ray JG, Laskin CA

Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review // Placenta. – 1999. – Sep. Vol. 20; №7. – P. 519–529.

18. Жученко Л.А.

Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития. Первый российский опыт: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2009. – С. 4.

Zhuchenko LA

Primary prevention of folate-dependent congenital malformations. The first Russian experience: Dissertation for the MD degree. – М., 2009. – P. 4.

19. Folic acid fortification prevents neural tube defects and may also reduce cancer risks.

Margaretha Jägerstad Acta Pædiatrica, 2012 // Foundation Acta Pædiatrica. – 2012. – Vol. 101. – P. 1007–1012.

20. USPSTF

Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150; №9. – P. 626–631.

21. VA/DoD clinical practice guideline for management of pregnancy. – 2002 Oct (revised 2009).

22. EUROCAT. –

URL: www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-IIA.pdf.

23. EUROCAT. –

URL: www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-IIB.pdf31.

24. Lamers Y

Am J Clin Nutr. – 2006. – Vol. 84; №1. – P. 156–161.

25. Bort StS et al.

Contraception. – 2012. – Vol. 85. – P. 42–50.

26. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM295228.pdf>.

27. Cronin M, Schellschmidt I, Dinger J

Rate of pregnancy following use of drospirenone- and other progestin-containing oral contraceptive // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 114; №3. – P. 616–622.

28. 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 coadministration // Eur J Contracept Reprod Health Care. – 2010. – Vol. 15; Suppl. 1. – P. 111–112.

29. Жученко Л.А.

Профилактика врождённых пороков развития у плода и новорождённого посредством применения фолиевой кислоты в периконцепционном периоде: обоснование, методика, перспективы // Альманах клинической медицины. – 2002. – №5. – С. 185–191.

Zhuchenko LA

Prevention of congenital malformations in fetus and newborn through the use of folic acid in pregravidarum period: rationale, methods, perspectives // Almanac of clinical medicine. – 2002. – № 5. – P. 185–191.

30. Цуркан С.В.

Догестационная подготовка супружеской пары как общепопуляционная программа первичной профилактики пренатальной патологии в Самарской области // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – №5. – С. 9–14.

Tsurcan SV

Pregastational preparation of the couple as a population-wide programs for primary prevention of prenatal pathology in the Samara Region // Russian Journal of the obstetrician-gynecologist. – 2009. – № 5. – P. 9–14.

31. Цуркан С.В.

Стратегии популяционной профилактики врожденной патологии // Казанский мед. журнал. – 2011. – Т. 92; №3. – С. 449–450.

Tsurcan SV

Strategy of the population prophylaxis of congenital pathology // Kazan Med. Journal. – 2011. – Т. 92; № 3. – P. 449–450.

32. Food&Drug Administration

Summary minutes: Advisory Committee for Reproductive Health Drugs meeting. – December 15, 2003.

33. Dinger J, Minh TD, Buttman N et al.

Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen // Obstet. Gynecol. – 2011. – № 117. – P. 33–40.

34. Stephan Bart Sr, Joachim Marr, Konstanze Diefenbach,

Dietmar Trummer, Carole Sampson-Landers  
Contraception. – 85 (2012). – 42–50.

35. Stenglin A van et al.  
Eur J Contracept reprod Health Care. – 2010. – Vol. 15; Suppl. 1. – P. 37–38.
36. Stenglin A van et al.  
Eur J Contracept reprod Health Care. – 2010. – Vol. 15; Suppl. 1. – P. 112–113.
37. Greiner T  
Vitamins and minerals for women: recent programs and intervention trials // Nutrition Research and Practice. – 2011. – Vol. 5; №1. – P. 3–10.
38. Стриженок Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С.  
Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармако-эпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т. 9; №2. – С. 162–175.  
Strizhenok EA, Gudkov IV, Stratchounski LS  
Drugs use in pregnancy: results of a multicenter pharm-epidemiological studies // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2007. – Т. 9; № 2. – P. 162–175.
39. 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. – Vol. 80. – P. 445–451.
40. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP  
Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Oct 6; (10): CD007950.
41. Abrahams BS, Geschwind DH  
Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology // Nat. Rev. Genet. – 2008. – Vol. 9; №5. – P. 341–355.
42. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM  
The teratology of autism // Int. J Dev Neurosci. – 2005. – Vol. 23; №2–3. – P. 189–199.
43. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tassone F, Hertz-Picciotto I  
Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) casecontrol study // Am J Clin. Nutr. – 2012. – Jul. Vol. 96; №1. – P. 80–89. – Epub 2012 May 30.
44. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J et al.  
The epidemiology of autism spectrum disorders // Annu Rev Public Health. – 2007. – Vol. 28. – P. 235–258.
45. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Lubin F, Modan B, Holly EA, Filippini G, Cordier S, Peris-Bonet R, Choi W, Little J, Arslan A  
Prenatal vitamin supplementation and pediatric brain tumors: huge international variation in use and possible reduction in risk // Childs Nerv. Syst. – 1998. – Oct. Vol. 14; №10. – P. 551–557.
46. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Lubin F, Holly EA, Filippini G, Cordier S, PerisBonet R, Choi W, Little J, Arslan A  
Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors // Int J Cancer Suppl. – 1998. – Vol. 11. – P. 17–22.
47. Wien TN, Pike E, Wisloff T, Staff A, Smeland S, Klemp M  
Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. – 2012. – Vol. 2. – P. e000653.
48. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Eddleman K, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME  
Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study // PLoS Med. – 2009. – May 5. – Vol. 6; №5. – P. e1000061.
49. Bodnar LM, Himes KP, Venkataramanan R, Chen J-Y et al.  
Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth // Am J Clin. Nutr. – 2010. – Oct. Vol. 92; №4. – P. 864–871.
50. Радзинский В.Е., Оразмурадова А.А.  
Ранние сроки беременности // StatusPraesens. – 2009. – С. 363.  
Radzinsky VE, Orazmuradova AA  
Early pregnancy // StatusPraesens. – 2009. – P. 363.
51. Marr J, Sampson-Landers C, Diefenbach K, Trummer D, Bart S, Blode H  
Folate and homocysteine levels after 24 weeks administration of YAZ + levomefolate calcium 0.451 mg // Eur J Contracept Reprod Health Care. – 2010. – Vol. 15; Suppl. 1. – P. 159.

## МЕТАФОЛІН У СКЛАДІ КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ – ІНВЕСТИЦІЯ В РЕПРОДУКТИВНЕ БЛАГОПОЛУЧЧЯ СВІТОВІ НОВИНИ: СУЧАСНА КОНТРАЦЕПЦІЯ – НОВА МОЖЛИВІСТЬ ПЕРЕДГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ

**Т.В. Галіна**, кафедра акушерства та гінекології з курсом перинатології Російського університету дружби народів, м. Москва

Стаття являє собою огляд матеріалів із ключових досліджень, що свідчать про ефективність і безпеку застосування пероральних контрацептивів, які містять етинілестрадіол і дроспіренон у поєднанні з активними формами фолієвої кислоти, у жінок репродуктивного віку, особливо тих, які планують вагітність. Такі комбіновані препарати забезпечують підвищення вмісту фолатів в еритроцитах і плазмі крові, зниження рівня гомоцистеїну в плазмі крові, завдяки чому здатні значно скоротити ймовірність аномалій розвитку майбутнього плода. Доведено доцільність прийому цих комбінованих препаратів не тільки з метою контрацепції, а й передгравідарної підготовки – для нормалізації фолатного статусу жінки потрібно не менше 16 тиж. застосування екзогенних фолатів, а ймовірність настання вагітності досить висока відразу після відміни комбінованих оральних контрацептивів.

**Ключові слова:** фолієва кислота, комбіновані оральні контрацептиви, вагітність, метафолін.

## METAFOLIN IN COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES – INVESTMENTS IN REPRODUCTIVE WELFARE WORLD NEWS: MODERN CONTRACEPTION – OPPORTUNITY OF PREGRAVIDARUM PREPARING

**T.V. Galina**, Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

This article is a review of the material on the key studies that demonstrated in women of reproductive age, especially considering pregnancy the efficacy and safety of oral contraceptives containing ethinylestradiol and drospirenone combined with the active form of folic acid. Such combination provide increased folate levels in red blood cells and in plasma, reduced homocysteine levels in the blood plasma, thereby significantly reduce the probability of abnormal fetus development. The expediency of receiving data combined drugs proved not only for contraception, but also for pregravidarum preparing – to normalize the folate status of women requires minimum 16 weeks of exogenous folate intake, and the probability of pregnancy is very high right after the withdrawal combined oral contraceptives.

**Keywords:** folic acid, combined oral contraceptives, pregnancy, Metafolin.