

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

НВ!

Проблема дефіциту мікроелементів в організмі залишається актуальною не лише в Україні, а й в усьому світі. За визначенням експертів ВООЗ, дефіцит мікронутрієнтів (мінеральні речовини + вітаміни) у XXI ст. стане головною кризою в харчуванні населення Землі. На забезпечення людства харчовими продуктами істотно впливають зміни, що відбулися в організації харчування та способі життя сучасної людини. Монотонізація раціону, втрата його різноманітності,

На сьогоднішній день існує три можливих шляхи підвищення споживання фолатів жінками:

- ☞ збільшення вживання тих продуктів харчування, які містять фолати;
- ☞ введення в раціон продуктів, спеціально збагачених фолієвою кислотою;
- ☞ прийом фолатних добавок.

У 2010 р. в 53 країнах світу законодавчо закріплена необхідність збагачувати пшеничне борошно фолієвою кислотою. Однак навіть при реалізації даних стратегій зниження частоти розвитку ДНТ в багатьох регіонах виявилось меншим за очікуване (рис. 2).

Зазвичай раціон можна поповнювати різними продуктами, що містять фолієву кислоту (броколі, білокачанна капуста, морква, бобові, злаки, горіхи, банани, м'ясо та свиняча печінка, баранина, яловичина, лосось, ячні жовтки, молоко та молочні продукти, дріжджі та ін.). Однак слід пам'ятати, що значні втрати вмісту фолієвої кислоти вже починаються на стадії зберігання овочів. Так, листові овочі при тривалому зберіганні при кімнатній температурі втрачають фолієву кислоту до 70%, ще до 95% втрачавується під час приготування. Фактично лише близько 50% цього важливого вітаміну всмоктується при вживанні з їжею.

Отже, для повноцінного забезпечення організму вітаміном В₉, необхідно приймати фолатомісні препарати. Особливо це є важливим для молодих жінок, які мають репродуктивні плани. Адже ДНТ виникає протягом 28 днів після зачаття, часто навіть до того, як жінка дізнається про свою вагітність. Тому безперервний прийом фолатів слід розпочати задовго до зачаття з метою забезпечення адекватного рівня їх вмісту (Botto L.D., 1999).

Сьогодні більшість жінок відкладає свою вагітність, перш за все в силу соціальних показників, і з початком статевого життя починає приймати контрацептиви. Саме тому комбіноване використання фолієвої кислоти у структурі високоякісного контрацептиву жінками дітородного віку є доцільним та неординарним рішенням. З одного боку – це запобігання небажаній передчасній вагітності, з іншого – насичення організму фолієвою кислотою. І таким чином етап контрацепції може бути використаний як етап прегравідарної підготовки жінок.

Якраз таким є дослідження, яке ми пропонуємо увазі читачів. Воно ще раз свідчить про високу ефективність та безпеку прийому контрацептивів. Це надзвичайно важливо для популяції українських жінок, оскільки в нашій країні ще залишаються актуальними питання гормонотерапії як серед лікарів, так і серед пацієнтів. Окрім того, існує проблема настороженого ставлення до гормональної контрацепції, незважаючи на те що проведено чимало випробувань, які доводять безпеку їх використання.

Таким чином, є надзвичайно неординарним та революційним рішення у плані прегравідарної підготовки та створення умов безпечного материнства за рахунок комбінації контрацептиву та фолатної сполуки 5 МТГФ (метафоліну).

Т.О. Татарчук, д.мед.н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

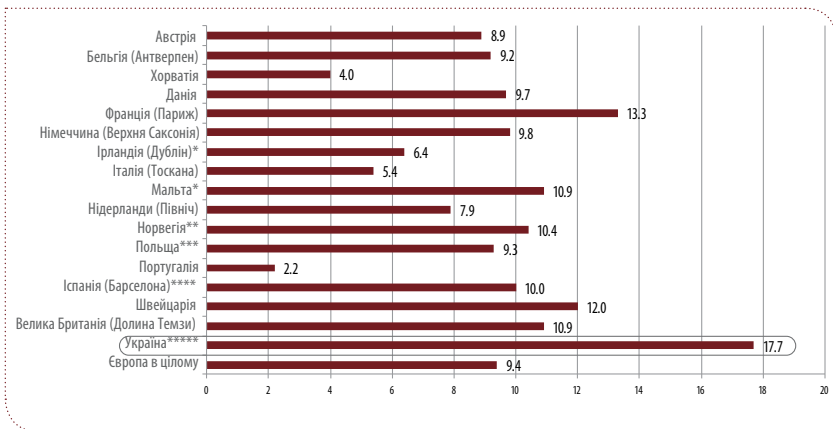


РИС. 1 РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ДНТ, ЧИСЛО ВИПАДКІВ НА 10 ТИС. НОВОНАРОДЖЕНИХ

Дані за період 2004–2009 рр., якщо не вказано інше, включають spina bifida, аненцефалію та енцефалоцеле. Щорічні рівні ДНТ включають живі народження, мертвародження і (де має місце) переривання вагітностей.

*Переривання вагітностей заборонені, отже, не зафіксовані;

**Дані за 2004–2006 рр.;

***Дані за 2004–2008 рр.;

****Дані за 2004–2007 рр.;

*****Дані за 2005–2009 рр.

зведення до вузького стандартного набору декількох основних груп продуктів і готових страв, різке зменшення споживання свіжої рослинної їжі, яка відіграє провідну роль у забезпеченні раціону вітамінами та мінеральними речовинами, призводить до їх нестачі та дефіциту в організмі.

У нашій країні в умовах екологічно несприятливого середовища особливо актуальними є питання нестачі йоду, зокрема фолієвої кислоти, необхідної для поділу та росту нових клітин в організмі, для синтезу мелатоніну та метаболізму декількох важливих амінокислот. Вона бере участь в одному з найважливіших процесів – реплікації ДНК клітин.

Фолієва кислота (вітамін В₉) особливо потрібна в достатній кількості при вагітності, адже вона стимулює еритро- та лейкопоез. Її нестача може призвести до розвитку анемії, підвищення частоти гестозів вагітних, невиношування вагітності, вроджених вад та дефектів розумового розвитку дитини.



РИС. 2 КРАЇНИ СВІТУ, ЯКІ БЕРУТЬ УЧАСТЬ У ПРОГРАМІ ЗБАГАЧЕННЯ ПШЕНИЧНОГО БОРОШНА ФОЛІЄВОЮ КИСЛОТОЮ

Однією з найбільш розповсюджених вроджених патологій є дефект нервової трубки (ДНТ) плода, який за частотою розвитку посідає друге місце після вад серця. ДНТ виникає в результаті порушень, що відбуваються в процесі нейруляції (утворення нервової пластинки та замикання її в нервову трубку), який зазвичай закінчується в перші 28 днів після зачаття. Варто зазначити, що у світі щорічно приблизно 300 тис. дітей народжуються з аненцефаліями та spina bifida. У Європі реєструється близько 5 тис. випадків ДНТ у вагітних, що становить 50–60 випадків на 10 000 новонароджених (Cheschier N., 2003, Arya R., 2006) (рис. 1).

ФОЛАТНИЙ СТАТУС І РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ В КРОВІ ПРОТЯГОМ 24-ТИЖНЕВОГО ПРИЙОМУ ФОЛАТВМІСНОГО КОМБІНОВАНОГО ОРАЛЬНОГО КОНТРАЦЕПТИВУ

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ РАНДОМІЗОВАНОГО ПОДВІЙНОГО СЛІПОГО БАГАТОЦЕНТРОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ З ПАРАЛЕЛЬНИМИ ГРУПАМИ І АКТИВНИМ КОНТРОЛЕМ, США¹

Згідно з результатами маркетингового дослідження, що проводилося в Аргентині, Бразилії, Канаді, США, Франції, Великобританії, Німеччині, Італії та Росії, 54% жінок дітородного віку з метою завагітніти перестають використовувати контрацепцію без попередньої консультації зі своїм лікарем [7]. Зазвичай, не повідомляючи гінеколога про свої плани стосовно вагітності, жінки не отримують своєчасної рекомендації щодо застосування до зачаття фолієвої кислоти (відомої як вітамін B₉). У багатьох країнах майже 50% жінок вживають харчові добавки з фолієвою кислотою до і після зачаття згідно з лікарськими рекомендаціями. Як відомо, прийом у цей період фолатів (фолієвої кислоти) знижує ризик розвитку однієї з найбільш поширених вроджених вад розвитку – дефекту нервової трубки (ДНТ) плода. Варто зазначити, що у світі щорічно реєструють близько 300 тис. новонароджених з ДНТ; у Європі щорічно фіксується понад 4500 випадків вагітності, асоційованих з ДНТ, включаючи живих новонароджених, випадки мертвородження і переривання вагітності [1-3].

Важливо пам'ятати, що у багатьох жінок репродуктивного віку часто спостерігається дефіцит фолатів, і вони самостійно не синтезуються в організмі. Фолати містяться в різних продуктах харчування, наприклад у броколі. Однак типова дієта не забезпечує достатньої кількості фолатів для досягнення в організмі рівня, при якому ризик виникнення ДНТ плода мінімальний. До того ж доведено, що отримані з натуральних джерел фолати не здатні забезпечити адекватний рівень вітаміну B₉ в організмі, оскільки вони мають слабку стабільність у звичайних умовах приготування їжі і низьку біодоступність.

Відомо, що особливо важливу роль фолати відіграють у перші тижні вагітності. Центри з контролю і профілактики захворювань США, Робоча група США з профілактичних заходів, громадська організація March of Dimes (Фонд допомоги дітям із вродженими дефектами) та інші провідні організації з охорони здоров'я США рекомендують усім жінкам репродуктивного віку щодня доповнювати свій раціон фолієвою кислотою для зниження частоти виникнення ДНТ плода. Зокрема, згідно із сучасними рекомендаціями Американської спеціальної комісії з профілактики, усім жінкам дітородного віку слід щодня додатково споживати 0,4-0,8 мг фолієвої кислоти. Оскільки ДНТ формується протягом перших 28 днів вагітності, застосування фолатів важливо розпочати як мінімум за 1 міс до зачаття, оскільки для досягнення достатнього їх рівня в організмі потрібен певний час, і продовжувати протягом перших 2-3 міс вагіт-

ності з метою зниження ризику розвитку ДНТ. Як свідчать дослідження, в результаті адекватного прийому фолієвої кислоти можна уникнути до 70% випадків розвитку ДНТ.

Щоб забезпечити жінок дітородного віку фолатами, було запропоновано додавати їх до оральних контрацептивів (ОК) [18]. Це дає можливість підвищити вміст фолатів в організмі матері на ранніх стадіях вагітності в тих випадках, коли вагітність настає незабаром після відміни ОК або на фоні їх прийому (внаслідок пропуску однієї або декількох таблеток) [19]. Дослідженнями доведено, що п'ята частина (21%) жінок вагітніє протягом першого місяця після припинення прийому КОК, а 46% – протягом перших трьох місяців. Окрім того, за даними дослідження, проведеного у 18 європейських країнах (2010), 38% жінок (від 16% в Нідерландах і до 46% у Великобританії), які мають дітей, повідомили, що їхня перша вагітність була незапланованою. Отже, додавання фолату до ОК дасть змогу впевнитися у тому, що жінка регулярно отримує його в потрібних дозах.

У США як додаткове джерело фолату у жінок дітородного віку, що застосовують ОК для запобігання вагітності, схвалено комбінований ОК (КОК), що містить 20 мкг етинілестрадіолу (ЕЕ) і 3 мг дроспіренону (ДРСП) у поєднанні з 0,451 мг левомефолату кальцію (ця кількість левомефолату еквівалентна 0,400 мг фолієвої кислоти). У кожному циклі протягом 24 днів жінка щодня приймає таблетки, що містять 20 мкг ЕЕ/3 мг ДРСП/451 мг левомефолату кальцію, а після того протягом 4 днів – лише таблетки левомефолату кальцію (451 мг).

Даний контрацептив має доведені переваги дроспіренонвмісних КОК: зменшення емоційних і фізичних симптомів передменструального дисфоричного розладу, зменшення видимих ознак акне у жінок, з додатковою користю прийому рекомендованої добової дози фолатів у жінок дітородного віку та інноваційним режимом прийому 24 + 4. Кожна таблетка контрацептиву містить метафолін – стабільну форму природної фолієвої кислоти, що міститься в продуктах харчування і забезпечує жінок репродуктивного віку фолатами рекомендованої щоденної дози (400 мкг/доб).

Це перший і єдиний гормональний контрацептив, зареєстрований у Food and Drug Administration (FDA) для застосування за чотирма показниками:

- запобігання небажаній вагітності (за умов прийому препарату відповідно до інструкції ефективність контрацепції становить 99%);
- лікування симптомів передменструального дисфоричного розладу у жінок, які надають перевагу методу ОК;

¹ Stephan Bart Sra, Joachim Marr, Konstanze Diefenbach, Dietmar Trummer, Carole Sampson-Landers.

Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study. Contraception, January 2012; Volume 85, Issue 1, P. 42-50

❖ лікування помірної форми акне (вугрової хвороби) у пацієнток старше 14 років з регулярними менструаціями, які обирають ОК як метод контрацепції;

❖ підвищення рівня фолатів у жінок, які обирають ОК як метод контрацепції з метою зниження ризику виникнення ДНТ під час вагітності, що настала після відміни контрацептиву.

Реєстрація у FDA даного КОК для підвищення рівня фолатів ґрунтується на результатах 24-тижневого клінічного багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження в паралельних групах за участю 379 здорових американок віком 18-40 років. Це дослідження проводилося на базі восьми клінічних центрів з метою вивчення зміни рівня фолату в еритроцитах і плазмі та гомоцистеїну у плазмі в порівнянні з вихідними значеннями цих показників у здорових жінок, які потребують контрацепції. Протягом 24 тиж учасниці дослідження отримували ЕЕ (20 мкг)/ДРСП (3 мг)/левомефолату кальцій (0,451 мг) і звичайний ОК, що містить тільки ЕЕ (20 мкг)/ДРСП (3 мг). При цьому досліджували рівень гомоцистеїну, оскільки він є важливим маркером ускладнень вагітності та її несприятливого результату. Підвищення рівня цієї речовини пов'язане з ризиком ускладнень у новонародженого (низька маса тіла при народженні, ДНТ) [27].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження входили здорові жінки-добровольці, які потребували контрацепції і в яких результати мікроскопії мазка з шийки матки на момент початку дослідження або за 6 міс до нього були нормальними і не викликали сумнівів. Учасниць відбирали так, щоб вибірка представляла все населення США – сільське і міське, різні расові та етнічні групи.

Пацієнток рандомізували у співвідношенні 3:1 на групу ЕЕ (20 мкг)/ДРСП (3 мг)/левомефолату кальцію (0,451 мг) і

групу ЕЕ (20 мкг)/ДРСП (3 мг). Тривалість прийому КОК становила 24 тиж (6 циклів).

Дослідження проходило у три фази:

- ❖ попередня фаза – вихідне скринінгове обстеження;
- ❖ сліпа фаза – прийом ОК протягом 24 тиж (6 циклів);
- ❖ фаза спостереження – з 26-го по 28-й тиждень.

При кожному відвідуванні клініки (три відвідування при попередній фазі, відвідування на 4; 8; 12; 16; 20 і 24-й тиждень сліпої фази і у фазу спостереження) у жінок брали проби крові натще для визначення концентрації фолієвої кислоти в еритроцитах і плазмі та рівня гомоцистеїну в плазмі. Під час сліпої фази проби брали в кінці циклу застосування ОК, переважно між 25-м і 28-м днем (протягом 24 год після прийому останньої таблетки).

Основним показником ефективності слугував рівень фолієвої кислоти в еритроцитах і плазмі через 24 тиж (6 циклів). Додаткові показники ефективності: рівень фолату в еритроцитах і плазмі через 4; 8; 12; 16 і 20 тиж; рівень гомоцистеїну в плазмі через 4; 8; 12; 16; 20 і 24 тиж; зниження ризику ДНТ через 24 тиж у порівнянні з вихідними показниками – розраховані на основі концентрації фолієвої кислоти в еритроцитах.

Також оцінювалися і реєструвалися всі побічні ефекти, про які повідомляли самі учасниці дослідження і які були виявлені в ході обстежень.

Основні показники ефективності прийому КОК аналізували за допомогою коваріаційного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усього скринінгове обстеження пройшли 572 жінки, 379 – були рандомізовані у співвідношенні 3:1 (285 пацієнток входили в першу групу і приймали ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію; 94 – становили другу групу і приймали ЕЕ/ДРСП) і отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату (схема).



СХЕМА. ХІД ДОСЛІДЖЕННЯ

* АВПЛ – аналіз відповідно до призначеного лікування

**АВП – аналіз відповідно до протоколу

ТАБЛИЦЯ 1. ВИХІДНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖІНОК ОБОХ ГРУП ЗА ДАНИМИ АВПЛ (СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ)

Показник	Перша група n = 285 ЕЕ/ДРСП/левомефолат кальцію	Друга група n = 94 ЕЕ/ДРСП	Всього n = 379
Вік (діапазон), роки	24,8 (18-40)	24,6 (18-39)	24,7 (18-40)
Етнічні групи, n (%)			
Білі жінки	181 (63,5)	60 (63,8)	241 (63,6)
Темношкірі жінки	35 (12,3)	10 (10,6)	45 (11,9)
Латиноамериканки	34 (11,9)	13 (13,8)	47 (12,4)
Азійки	24 (8,4)	6 (6,4)	30 (7,9)
Інші	11 (3,9)	5 (5,3)	16 (4,2)
Індекс маси тіла, кг/м ²	24,06	23,95	24,03
Систолічний АТ, мм рт. ст.	108,2	109,9	108,6
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	69,0	71,5	69,6
К-сть жінок-курців, %	27 (33,3)	9 (36,0)	36 (34,0)

ТАБЛИЦЯ 2. РІВЕНЬ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ В ЕРИТРОЦИТАХ І ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ 24 ТИЖ ЩОДЕННОГО ПРИЙОМУ ЕЕ (20 МКГ)/ДРСП (3 МКГ)/ЛЕВОМЕФОЛАТУ КАЛЬЦІЮ (0,451 МКГ) АБО ЕЕ (20 МКГ)/ДРСП (3 МКГ) (СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ ± СТАНДАРТНЕ ВІДХИЛЕННЯ)

Основні показники ефективності, нмоль/л	ЕЕ/ДРСП/левомефолат кальцію				ЕЕ/ДРСП			
	n	До лікування*	Через 24 тиж	Різниця між показниками до лікування і через 24 тиж	n	До лікування*	Через 24 тиж	Різниця між показниками до лікування і через 24 тиж
Рівень фолієвої кислоти в еритроцитах	124	990 ± 390	1406 ± 440**	+420 ± 347	45	1014 ± 308	1024 ± 293**	+34,3 ± 171
Рівень фолієвої кислоти в плазмі	196	45,0 ± 17,6	60,8 ± 19,9**	+15,8 ± 20,4	66	43,1 ± 16,1	41,0 ± 17,6**	-2,2 ± 14,6

*Показники до початку лікування розраховувалися як середнє значення за трьома вимірюваннями, проведеними в попередню фазу дослідження
**p < 0,0001 для відмінностей між групами через 24 тиж

ТАБЛИЦЯ 3. НЕБАЖАНІ ЯВИЩА, ЩО ВИНИКЛИ НЕ МЕНШЕ НІЖ У 2% УЧАСНИЦЬ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ЕЕ (20 МКГ)/ДРСП (3 МКГ)/ЛЕВОМЕФОЛАТ КАЛЬЦІЮ (0,451 МКГ) АБО ЕЕ (20 МКГ)/ДРСП (3 МКГ), ЗА ДАНИМИ АВПЛ

Побічні ефекти	ЕЕ/ДРСП/левомефолат кальцію n = 285 (%)	ЕЕ/ДРСП n = 94 (%)	Всього n = 379 (%)
Як мінімум одне небажане явище	160 (56,1)	54 (57,4)	214 (56,5)
Виключення з дослідження з цієї причини	11 (3,9)	3 (3,2)	14 (3,7)
Найбільш розповсюджені небажані явища			
Інфекції верхніх дихальних шляхів	29 (10,2)	9 (9,6)	38 (10,0)
Підвищення рівня ЛПНЩ	17 (6,0)	8 (8,5)	25 (6,6)
Назофарингіт	11 (3,9)	2 (2,1)	13 (3,4)
Цервікальна дисплазія	10 (3,5)	4 (4,3)	14 (3,7)
Позитивний тест на вірус папіломи людини	10 (3,5)	2 (2,1)	12 (3,2)
Синусит	9 (3,2)	3 (3,2)	12 (3,2)
Інфекції сечових шляхів	9 (3,2)	2 (2,1)	11 (2,9)
Бронхіт	6 (2,1)	1 (1,1)	7 (1,8)
Головний біль	6 (2,1)	4 (4,3)	10 (2,6)
Грип	6 (2,1)	3 (3,2)	9 (2,4)

Сто (26%) учасниць припинили прийом препарату, 14 з них через побічні ефекти (11 – з групи ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію і три – з групи ЕЕ/ДРСП).

У 262 учасниць (196 жінок приймали ЕЕ/ДРСП/левомефолат кальцію; 66 – ЕЕ/ДРСП) не виявлено серйозних відхилень від протоколу, і вони були включені в АВП. Вихідні демографічні та клінічні характеристики учасниць, включених в АВП та АВПЛ (табл. 1), були співставними. Вік більшості (95%) пацієнок не перевищував 35 років; 37% жінок

мали дітей; 86% осіб використовували контрацепцію протягом 30 днів перед скринінговим обстеженням; 94% пацієнок регулярно застосовували контрацептивні засоби (53% – ОК, 41% – презервативи).

Групи були співставними за демографічними характеристиками, гінекологічним анамнезом, особливостями менструального циклу і застосуванням контрацептивів. Комплаєнс був однаково високим в обох групах. Згідно із заповненими пацієнтками щоденниками, всі жінки першої

групи і 99% – другої на момент кожного відвідування клініки повідомляли про прийом не менше 75% таблеток.

Згідно з АВП, придатні для розрахунку основних показників ефективності достовірні дані про вихідні рівні фолієвої кислоти в еритроцитах і плазмі отримані відповідно у 169 і в 262 жінок.

Середній рівень фолату в еритроцитах у пацієнок групи ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію підвищився з 990 ± 390 нмоль/л при скринінговому обстеженні до 1406 ± 440 нмоль/л через 24 тиж, а в групі ЕЕ/ДРСП протягом усього дослідження він лише незначно змінювався (з 1014 ± 308 до 1024 ± 293 нмоль/л).

Відмінності між групами були статистично значущими ($p < 0,0001$) (табл. 2). За даними АВП, аналогічним чином рівень фолату в плазмі в групі ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію підвищився з вихідного значення $45,0 \pm 17,6$ нмоль/л до $60,8 \pm 19,9$ нмоль/л через 24 тиж, а в групі ЕЕ/ДРСП змінився мало (з $43,1 \pm 16,1$ до $41,0 \pm 17,6$ нмоль/л). Відмінності між групами також були статистично значущими ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Результати АВПЛ (ЕЕ/ДРСП/левомефолат кальцію, $n = 285$; ЕЕ/ДРСП, $n = 94$) для рівня фолату в плазмі та еритроцитах в обох групах виявилися подібними до результатів АВП.

За даними АВП, рівень фолату в еритроцитах у пацієнок в групі ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію був вище вихідного при всіх відвідуваннях клініки (з 4-го по 24-й тиждень) (рис., А) і досягав максимуму (1446 ± 523 нмоль/л) на 20-му тижні; рівень фолату в плазмі зростав в перші 4-8 тиж, досягши максимуму $63,7 \pm 24,3$ нмоль/л на 8-му тижні, а з 8-го по 24-й тиждень залишався практично постійним (рис., В); рівень гомоцистеїну в плазмі почав знижуватися з 4-го тижня прийому ОК з вихідного значення $7,2 \pm 1,1$ мкг/л через 8 тиж, а потім залишався майже постійним до кінця дослідження (рис., С). У групі ЕЕ/ДРСП цей показник протягом усього дослідження майже не змінювався.

Розраховані в ході АВП і АВПЛ зміни рівня фолату в плазмі та еритроцитах, а також рівня гомоцистеїну через кожні 4 тиж відносно вихідних значень цих показників в обох групах були порівнянними.

При подальшому додатковому аналізі було виявлено, що підвищення рівня фолату в еритроцитах і плазмі в групі ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію спостерігалось як у пацієнок, які приймали добавки з фолієвою кислотою, так і у тих, хто не використовував їх.

Загалом прийом ЕЕ (20 мкг)/ДРСП (3 мг)/левомефолату кальцію (0,451 мг) пацієнтки переносили добре; профіль безпеки відповідав такому в ЕЕ/ДРСП. Відміна препарату у зв'язку з небажаними явищами була необхідна лише 3,7% учасниць. В обох групах найбільш поширеними побічними ефектами були інфекції верхніх дихальних шляхів і підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (табл. 3).

Небажані явища, пов'язані з досліджуванним препаратом, виявлені у 51 (13,5%) учасниці: у 37 (13%) в групі ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію і у 14 (14,9%) в групі ЕЕ/ДРСП. Найбільш частими побічними ефектами, пов'язаними з ОК, були: підвищення рівня ЛПНЩ (6 пацієнок, 1,6%), головний біль (6 пацієнок, 1,6%), мігрень (4 пацієнтки, 1,1%), зниження лібідо (4 пацієнтки, 1,1%), кровотеча із статевих шляхів (3 пацієнтки, 0,8%), підвищення активності γ -глутамілтрансферази (3 пацієнтки, 0,8%). Однак в жодній учасниці підвищення рівня ЛПНЩ не було клінічно зна-

чущим; швидше за все це пов'язано з невеликим числом обстежених. Більшість небажаних явищ були легкими або помірно вираженими; випадків клінічно значущої зміни лабораторних показників в жодній з груп не виявлено.

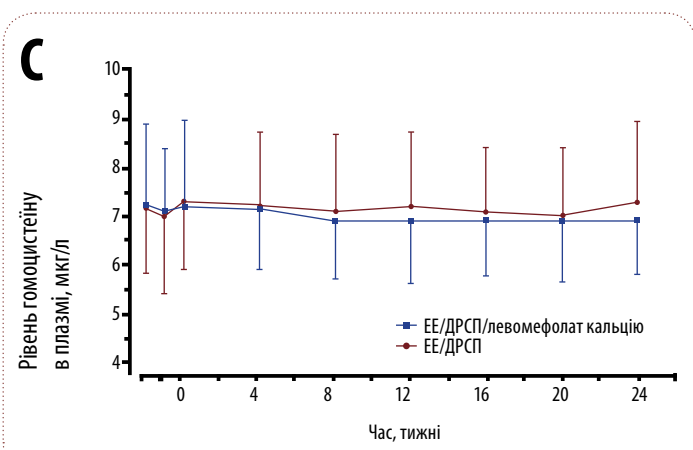
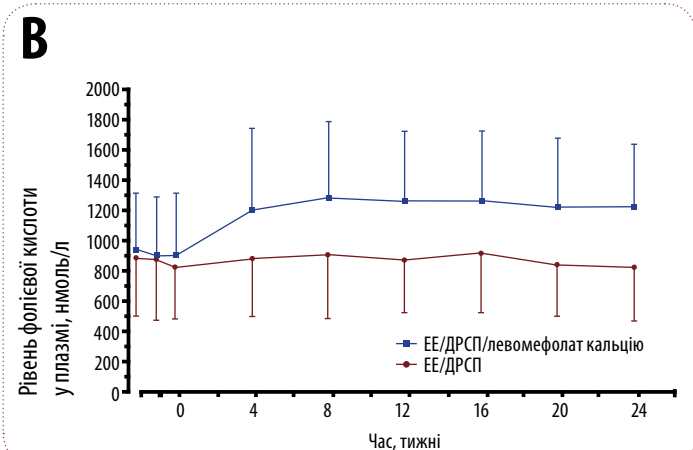
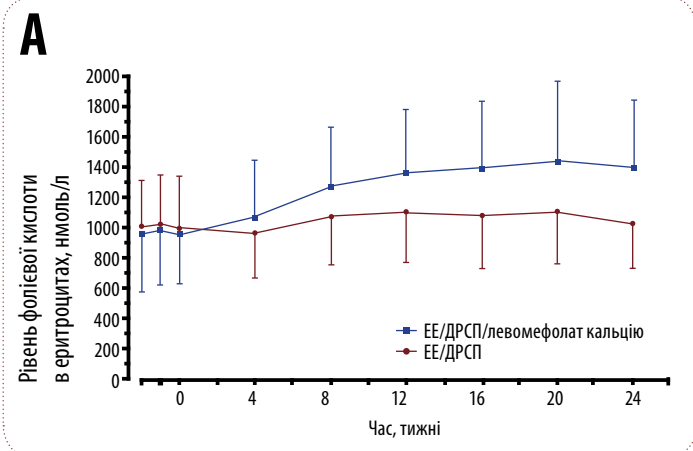


РИС.
РІВЕНЬ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ В (А) ЕРИТРОЦИТАХ І (В) ПЛАЗМІ, (С) РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ В ПЛАЗМІ ПРОТЯГОМ 24 ТИЖ ЩОДЕННОГО ПРИЙОМУ ЕЕ (20 МКГ)/ДРСП (3 МКГ)/ЛЕВОМЕФОЛАТУ КАЛЬЦІЮ (0,451) МГ АБО ЕЕ (20 МКГ)/ДРСП (3 МКГ), ЗА ДАНИМИ АВП (СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ)

ОБГОВОРЕННЯ

У даному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні III фази у здорових американок, які отримували ЕЕ/ДРСП/левомефолат кальцію, виявлено клінічно значиме підвищення вмісту фолату в організмі в порівнянні з вихідним значенням цього показника. Як і очікувалося, через 24 тиж прийому КОК в групі ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію

відзначено більш виражене підвищення концентрації фолату в еритроцитах і плазмі в порівнянні з групою ЕЕ/ДРСП; відмінності по обох параметрах були статистично значимими. Зазначений ефект не залежав від додаткового прийому фолієвої кислоти і спостерігався при всіх методах аналізу, що свідчить про високу надійність отриманих результатів [33]. Середнє добове споживання фолатів учасницями до початку дослідження становило в перерахунку на еквівалент фолієвої кислоти $529,8 \pm 342,1$ мкг, а в період спостереження – $534,9 \pm 349,8$ мкг. З урахуванням усіх джерел фолатів (звичайні та збагачені продукти, вітамінні добавки) споживання фолату відповідало рекомендаціям для жінок дітородного віку (400 мкг еквіваленту фолієвої кислоти [34]) у понад половини учасниць.

Механізм зниження ризику ДНТ в результаті підвищення вмісту фолату в організмі невідомий, проте встановлено, що за концентрацією фолату в еритроцитах і плазмі можна побічно оцінювати цей ризик. Виявлена кількісна залежність між концентрацією фолату в еритроцитах і ризиком ДНТ [6]; у свою чергу, концентрація цієї речовини в плазмі служить показником його доставки плоду.

У даному дослідженні після 24-тижневого прийому левомефолату кальцію у складі ОК, що містить ЕЕ і ДРСП, виявлено зростання рівня фолату і в еритроцитах, і в плазмі, в той час як при прийомі тільки ОК зміна цих показників була незначною.

Відповідно до моделі Daly [6] відмічені зміни рівня фолату через 24 тиж у групі ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію знижують ризик ДНТ в середньому на 0,51 випадку на 1000 новонароджених (середнє зниження відносного ризику – 37%). У групі ЕЕ/ДРСП середнє зниження ризику дорівнювало 0,03 випадку на 1000 новонароджених. Отримані дані дозволяють використовувати підвищення рівня фолату в еритроцитах і плазмі як показник клінічно значущого зниження ризику ДНТ. Однак інтерпретувати ці дані слід з обережністю, оскільки розрахунки проводилися не в рамках когортного дослідження, а з використанням моделі.

Отримані результати дослідження узгоджуються з даними попередніх плацебо-контрольованих досліджень, підтверджуючи той факт, що прийом левомефолату кальцію сприяє підвищенню рівня фолієвої кислоти в еритроцитах і плазмі [30-32, 35, 36].

Через 24 тиж в групі прийому ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію (останнього в дозі 0,451 мкг) зафіксовано клінічно та статистично значне підвищення рівня фолату в еритроцитах і плазмі в порівнянні з групою ЕЕ/ДРСП. Вихідний середній рівень гомоцистеїну в плазмі в нашому дослідженні був відносно низьким (7,2 мкг/л), тим не менше він ще більше знизився на фоні прийому ЕЕ/ДРСП/левомефолату кальцію і становив 6,9 мкг/л через 24 тиж. Схожі результати отримані і в інших 24-тижневих дослідженнях [30, 36]. Підвищений рівень гомоцистеїну пов'язаний зі зростанням ризику ускладнень у новонародженого (низька маса тіла при народженні та ДНТ) [27]. Отже, зниження рівня гомоцистеїну може бути корисним показником, особливо у разі його підвищеного вихідного рівня.

ІНШІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Додавання фолату до ОК додатково оцінювали в рамках окремого європейського дослідження, в процесі якого вивчали прийом КОК, що містить 3 мг ДРСП/30 мкг ЕЕ у

комбінації або з фолатвмісним КОК (що містив 451 мкг еквівалента фолієвої кислоти) протягом 24 тиж з наступним 20-тижневим прийомом тільки КОК без фолату. У цьому дослідженні було виявлено, що через 24 тиж прийом фолатвмісного КОК забезпечував максимальне середнє підвищення рівнів фолатів у плазмі крові ($33,5 \pm 14,5$ нмоль/л) і в еритроцитах (782 ± 260 нмоль/л).

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в Німеччині 144 здорові жінки віком 18-35 років були рандомізовані в групу прийому фолієвої кислоти (400 мкг/доб) або левомефолату кальцію (226 або 451 мкг/доб; 451 мкг левомефолату кальцію еквівалентно 416 мкг 5-метилтетрагідрофолату). Через 24 тиж прийом 5-метилтетрагідрофолату дозою 416 мкг/доб зумовив підвищення середнього рівня фолату в еритроцитах на 829 нмоль/л, а в плазмі – на 39,3 нмоль/л у порівнянні з вихідними значеннями цих показників (згідно з опублікованими середніми геометричними даними) [30, 35].

У подібному за структурою дослідженні, також проведеному в Німеччині, 69 здорових жінок дітородного віку отримували фолієву кислоту дозою 400 мкг/доб або левомефолат кальцію дозою 451 мкг/доб (що еквівалентно 416 мкг 5-метилтетрагідрофолату). Середній рівень фолату в еритроцитах підвищився порівняно з вихідним на 797 нмоль/л [32].

У новозеландському рандомізованому подвійному сліпому 24-тижневому дослідженні за участю 104 жінок дітородного віку (18-49 років) прийом левомефолату кальцію дозою 113 мкг/доб супроводжувався підвищенням рівня фолату в еритроцитах в середньому на 253 нмоль/л, в плазмі – на 6,9 нмоль/л [31]. У подібному за структурою дослідженні, також проведеному в Новій Зеландії, у 167 добровольців після 24 тиж прийому левомефолату кальцію дозою 113 мкг/доб середнє зростання рівня фолату в еритроцитах і плазмі становило 8,1 і 170 нмоль/л відповідно [36].

За даними тривалого дослідження, що проводилося понад 20 тиж, у значної кількості (89,3%) жінок віком 18-50 років рівень фолату в еритроцитах і плазмі залишався підвищеним у порівнянні з вихідними значеннями навіть після закінчення 24-тижневого прийому ЕЕ (30 мкг)/ДРСП (3 мг)/левомефолату кальцію (0,451 мг) [25]. Однак для підтримання достатнього вмісту фолату в організмі необхідно якомога швидше після припинення прийому ОК, що містять левомефолат кальцію, почати прийом фолатвмісних добавок.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати низки клінічних досліджень свідчать, що у здорових жінок, які потребують контрацепції, прийом ЕЕ (20 мкг)/ДРСП (3 мг)/левомефолату кальцію (0,451) мг забезпечує клінічно значне підвищення вмісту фолату в організмі і зниження рівня гомоцистеїну в плазмі у порівнянні з вихідними значеннями і добре переноситься порівняно з прийомом тільки ЕЕ 20 мкг/ДРСП 3 мг. Після відміни прийому фолату середні рівні його вмісту в плазмі крові та еритроцитах поступово знижувалися до початкових значень (або до вихідного рівня) протягом 20 тиж, тому жінкам, що припиняють приймати фолатвмісний КОК, рекомендується продовжувати додатковий прийом фолатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Northrup H., Volcik K.A. Spina bifida and other neural tube defects. *Curr Probl Pediatr* 2000;30:313-32.
2. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)* 2006; 46: 55-67.
3. Botto L.D., Moore C.A., Khoury M.J., Erickson J.D. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509-19.
4. Wald N.J., Law M.R., Morris J.K., Wald D.S. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358: 2069-73.
5. Eichholzer M., Tonz O., Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006; 367: 1352-61.
6. Daly L.E et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 1698-702.
7. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.
8. Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-5.
9. Smithells R.W., Sheppard S., Schorah C.J., et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980; 1: 339-40.
10. Berry R.J. et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China–U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida – United States, 1995-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 57: 1409-13.
12. Mathews T.J., Honein M.A., Erickson J.D. Spina bifida and anencephaly prevalence – United States, 1991-2001. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 9-11.
13. Mathews T. Trends in spina bifida and anencephalus in the United States, 1991-2006.
14. Preventive Services Task Force US. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 626-31.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of supplements containing folic acid among women of childbearing age – United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 5-8.
16. Evans L., Weisman C.S. Folic acid supplementation in younger and older nonpregnant women of reproductive age: findings from the Central Pennsylvania Women's Health Study (CePAWHS). *Womens Health Issues* 2010; 20: 50-7.
17. Tinker S.C., Cogswell M.E., Devine O., Berry R.J. Folic acid intake among U.S. women aged 15-44 years, National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Am J Prev Med* 2010; 38: 534-42.
18. Food & Drug Administration. Summary minutes: Advisory Committee for Reproductive Health Drugs meeting, December 15, 2003.
19. Barjot P. et al. Pregnancies occurring during oral contraception: lessons from the GRECO study. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 120-6.
20. Cronin M., Schellschmidt I., Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 616-22.
21. Verbiest S. Folic acid fortification: should oral contraceptives be next? *MCN Am J Matern Child Nurs* 2005; 30: 228.
22. Rosenberg M.J., Waugh M.S., Burnhill M.S. Compliance, counseling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation. *Fam Plann Perspect* 1998; 30: 89-92, 104.
23. Data on file, Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Clinical study report number A27410 (protocol number 309662). 30 Jun 2008.
24. Data on file, Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Clinical study report number A28575 (protocol number 309664). 10 Nov 2008.
25. Diefenbach K. et al. Changes in folate levels following cessation of Yasmin and levomefolate calcium 0.451 mg or folic acid 400 mcg co-administration. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: 157-8.
26. Diefenbach K. et al. Changes in folate levels following a 24-week co-administration of Yasmin and levomefolate calcium 0.451 mg or folic acid 400 mcg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: 158-9.
27. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M., et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 962-8.
28. Castaco P.M., Westhoff C.L. A new tool for assessing the folate status of reproductive-aged urban Latina women. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 445-55.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 362-5.
30. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Moser R., Pietrzik K. Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 473-8.
31. Venn B.J. et al. Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid. *J Nutr* 2002; 132: 3353-5.
32. Pietrzik K., Lamers Y., Bramswig S., Prinz-Langenohl R. Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1414-9.
33. Data on file, Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Clinical study report number A43598 (protocol number 310662). 2 Jul 2009.
34. Preventive Services Task Force US. Screening for neural tube defects – including folic acid/folate prophylaxis. In: *US Preventive Services Task Force, editor. Guide to Clinical Preventive Services*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. – P. 467-83.
35. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Bramswig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 156-61.
36. Venn B.J., Green T.J., Moser R., Mann JI. Comparison of the effect of low-dose supplementation with L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid on plasma homocysteine: a randomized placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 658-62.
37. Pentieva K., McNulty H., Reichert R. et al. The short-term bio-availabilities of [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid are equivalent in men. *J Nutr* 2004; 134: 580-5.
38. Prinz-Langenohl R. et al. Availability of food folate in humans. *J Nutr* 1999; 129: 913-6.
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; 80: 445-51.
40. Bachmann G. et al. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004; 70: 191-8.
41. Hernadi L., Marr J., Trummer D., De Leo V., Petraglia F. Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen. *Contraception* 2009; 80: 18-24.
42. Maloney J.M. et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 773-81.

З повною версією документа можна ознайомитись за посиланням: [http://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(11\)00246-0/fulltext](http://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(11)00246-0/fulltext)