

Алгоритмы антитромбоцитарной терапии у женщин

О.Н. Ткачева*, Т.В. Кирсанова, Н.В. Латышева

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова. Москва, Россия

Anti-platelet therapy algorithms in women

O.N. Tkacheva*, T.V. Kirsanova, N.V. Latysheva

V.I. Kulakov Research Centre for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Moscow, Russia

В обзоре обоснована разработка алгоритмов антитромбоцитарной терапии (АТТ) у женщин. Подробно рассмотрены специфические гендерные особенности гемостаза и патогенеза тромбозов. Выделены “женские” факторы риска развития тромботических осложнений: прием оральных контрацептивов, беременность и послеродовой период, менопауза и заместительная гормональная терапия. Подробно проанализировано значение АТТ в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Выделены “особые” показания для назначения ацетилсалициловой кислоты: преэклампсия, антифосфолипидный синдром, мигрень.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, тромбозы, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, преэклампсия, антифосфолипидный синдром.

The review is focussed on the evidence base for anti-platelet therapy (APT) algorithms in women. Gender-specific features of haemostasis and thrombosis pathogenesis are emphasized. The “female” risk factors for thrombotic events include oral contraceptive use, pregnancy and post-labour period, menopause, and hormone replacement therapy. The APT role in primary and secondary cardiovascular prevention among women is analyzed. The gender-specific indications for acetylsalicylic acid therapy include pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome, and migraine.

Key words: Cardiovascular disease, thromboses, anti-aggregant therapy, acetylsalicylic acid, pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome.

На современном этапе интенсивно развивается и вызывает большой научно-практический интерес проблема особенностей клинического течения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин, однако исследований гендер-специфических особенностей ССЗ пока немного. В течение длительного времени женщины недостаточно активно включали в многоцентровые, рандомизированные, клинические испытания (РКИ). В большинстве контролируемых, КИ участвовали только мужчины с учетом относительно раннего у них развития ССЗ и смертности [1].

Ключевым звеном развития сердечно-сосудистых событий (ССС) является тромбоз. В последние годы появились сведения о различиях в патогенезе и клиническом течении тромбозов у мужчин и женщин. Результаты исследования WHS (Women’s Health Study) продемонстрировали, что применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низких дозах является эффективным средством первичной профилактики инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин, но не у женщин. В то же время в профилактике острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)

АСК имеет больший “успех” у женщин [2]. Эти данные послужили стимулом более подробного исследования механизмов гемостаза и тромбообразования у женщин. В 1999г Американская Ассоциация Сердца (АНА) и Американский Колледж Кардиологии (АСС) выпустили первые рекомендации по профилактике ССЗ специально у женщин [3].

У женщин также можно выделить специфические ситуации, которые ассоциированы с повышенным риском тромботических осложнений (ТО): беременность и ее осложнения, послеродовой период [4], прием гормональных контрацептивов [5], менопауза и заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [6], мигрень с аурой [7].

Активация тромбоцитов с последующим тромбообразованием является ведущим фактором развития и прогрессирования ССЗ, в связи с этим антитромботическая терапия (АТТ) становится основным звеном их профилактики и лечения. В настоящее время общепризнано, что назначение антиагрегантов является обязательным при вторичной профилактике ССЗ, а также первичной профилактике в группе (гр.) пациентов высокого риска

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: +79852118523

e-mail: tkacheva@rambler.ru

[Ткачева О.Н. (*контактное лицо) – руководитель терапевтического отделения, Кирсанова Т.В. – терапевт, нефролог отделения, Латышева Н.В. – научный сотрудник отделения].

[8,9]. АСК - Аспирин, эффективность и безопасность которой подтверждены результатами многочисленных, контролируемых исследований и мета-анализов, на сегодняшний день рассматривается как стандарт антиагрегантной терапии.

В последние годы появились сведения о различиях эффектов АСК у мужчин и женщин. У женщин имеются физиологические особенности, которые могут влиять на фармакокинетику, а, следовательно, эффективность и безопасность лекарственных препаратов. У женщин меньше индекс массы тела, меньше размер внутренних органов, больше относительное количество жира, ниже скорость клубочковой фильтрации. Имеются различия в активности ферментов системы цитохрома P450 у мужчин и женщин, а также в частоте побочных реакций, которые в 1,5 раза чаще встречаются у женщин [10]. В последние годы накоплен значительный опыт, который обуславливает необходимость внесения корректив в алгоритмы применения антиагрегантов в акушерской и гинекологической практиках.

В обзоре будет рассмотрена специфика гемостаза, описаны некоторые особенности патогенеза тромбозов у женщин, а также роль АСК в профилактике ССЗ, в т.ч. в специфических для женщин состояниях, ассоциированных с повышенным риском ТО. Предлагаемый обзор литературы обосновывает необходимость разработки алгоритмов АТТ у женщин.

Особенности гемостаза у женщин

Хорошо известна защитная роль эстрогенов, которые положительно влияют на эндотелий, обладают антиатерогенным эффектом, а, значит, снижают риск артериальных тромбозов. Андрогены же обладают проатерогенным эффектом [11]. В определенных ситуациях, связанных прежде всего с гиперэстрогемией, описано отрицательное влияние эстрогенов на сосудистую стенку, на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза, что приводит к повышению свертывания крови и, как следствие, к тромбообразованию [12-14]. Печеночная продукция факторов свертывания находится под непосредственным влиянием половых гормонов. Постоянная гиперэстрогемия приводит к уменьшению секреции и, как следствие, снижению сыровоточного уровня фибриногена (ФБ), а также снижению уровней физиологических антикоагулянтов, таких как антитромбин III, протеин S и C [15].

В мета-анализе Kaptoge S., 2007, обобщающем результаты 31 исследования и охватившем 154211 пациентов, было показано, что уровень ФБ у женщин был в среднем на 0,12 г/л выше чем у мужчин [13]. У женщин достоверно выше протромбиновое время. Однако при моделировании тромбогенной ситуации на биологических моделях (мышях) выяснилось, что у мужских особей быстрее развиваются тромбозы, тромбы имеют большую протяженность и сопровождаются развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наиболее вероятной причиной столь разного ответа на одни и те же факторы тромбообразования авторы исследования считают постоянный гормональный фон у мужчин и его пульсирующий характер у женщин, который обеспечивает адаптивные возможности к изменению баланса про- и антикоагулянтов [16].

Помимо изменений в плазменном звене гемостаза, необходимо отметить, что у мужчин более высокий уровень и больший размер тромбоцитов, несмотря на более низкую агрегационную способность. Женские тромбоци-

ты, имеют более высокую агрегационную способность [17-19]. Дополнительная обработка эстрогенами тромбоцитов, выделенных от мышей с удаленными яичниками, ускоряет их агрегацию [20-23].

Несмотря на то, что у “женских” тромбоцитов меньшее количество P_{1b}/P_{1a} рецепторов, они связывают больше ФБ в ответ на любые формы стимуляции. Под влиянием аденозиндифосфата (АДФ), тромбоксана (Tx) и катехоламинов, появление которых связано с повреждением эндотелия, “женские” тромбоциты быстрее формируют тромбоцитарный тромб [12].

Необходимо отметить, что усилению агрегации способствует тромбин, всегда появляющийся в результате свертывания крови в месте повреждения сосуда. Таким образом, возникновение как физиологической, так и патологической тромбоинемии приводит к повышению агрегационной способности тромбоцитов [12].

Следует отметить, что у женщин более развиты адаптивные реакции. Взаимодействие эстрогенов с рецепторами сосудистой стенки приводит к повышению уровня простагличина и снижению Tx A₂. Постоянная активация эстрогеновых рецепторов тромбоцитов вызывает по механизму обратной связи более низкую их продукцию, что проявляется более низким количеством тромбоцитов у женщин в сравнении с мужчинами. В свою очередь, общеизвестен факт стимулирующего влияния андрогенов на тромбоцитарный росток, что служит основанием для назначения андроген-содержащих препаратов при тромбоцитопениях [12]. Суммарные данные о различиях в физиологии “женских” и “мужских” тромбоцитов представлены в таблице 1.

Специфические (“женские”) факторы риска (ФР) развития ТО

Оральные контрацептивы

Применение оральных контрацептивов (ОК) началось в 1956г, а уже через 5 лет в 1961г был описан первый случай венозного тромбоза [24]. Практически сразу после этого появились данные об активации тромбоцитарного звена гемостаза на фоне ОК [25]. На протяжении ~ 40 лет после этого на фоне активного внедрения ОК в широкую медицинскую практику периодически появлялись новые данные о развитии ТО на фоне их приема [5,26-27].

К настоящему времени достаточно подробно исследованы ОК-зависимые изменения различных параметров коагуляции [28-30]. Изменения системы гемостаза при приеме ОК в целом аналогичны таковым во время беременности [31].

Современные низкодозированные препараты вызывают незначительное (на 10-20 %) увеличение концентрации ФБ, факторов VII, VIII и X. Наряду с повышением активности прокоагулянтов происходит снижение активности и концентрации их ингибиторов. Снижается уровень антитромбина III, что связано с замедлением скорости его синтеза под воздействием эстрогенов, а также с интенсивным потреблением этого антикоагулянта для инактивации факторов свертывания крови, в то же время на 10-20 % снижается содержание протеина S [32]. ОК вызывают гиперагрегацию тромбоцитов, повышают синтез Tx A₂ в тромбоцитах и угнетают их реактивность к простагличину [33].

До последнего времени возникновение ТО на фоне приема ОК связывали исключительно с воздействием эстрогенного компонента препаратов на коагуляционный потенциал крови [34-36], однако появились публика-

Различия в физиологии “женских” и “мужских” тромбоцитов

Женщины	Мужчины
• Количество тромбоцитов меньше (постоянная активация эстрогеновых рецепторов тромбоцитов приводит по механизму обратной связи к снижению их продукции). • Тромбоциты имеют более высокую серотонин и адреналин индуцированную агрегацию (агрегация реализуется даже при малозначимых вмешательствах). • Тромбоциты связывают больше ФБ • Более развиты адаптивные реакции: взаимодействие эстрогенов с рецепторами сосудистой стенки приводит к повышению уровня простаглицлина и снижению уровня Тх • У женских тромбоцитов меньшее количество IIb/IIIa рецепторов, которые связываются с ФГ, образуя соединения между активированными тромбоцитами и приводя к формированию тромбоцитарного тромба.	• Количество тромбоцитов больше (за счет стимулирующего влияния андрогенов на тромбоцитарный росток) • Большой размер тромбоцитов • Более низкая агрегационная способность тромбоцитов

ции об увеличении относительного риска возникновения тромбозов на фоне приема прогестагенных ОК [5,37,38].

Беременность, послеродовой период

Во время беременности, начиная с 5-7 нед. и вплоть до 6 нед. после родоразрешения, возникает физиологическая гиперкоагуляция, обусловленная повышением функциональной активности тромбоцитов [39], значимым увеличением концентрации ФБ, VII, VIII, IX и X факторов. Концентрации протромбина, V и IX факторов во время беременности достоверно не увеличиваются, тогда, как фактор XIII снижается в ~ 2 раза. Активность таких естественных антикоагулянтов во время беременности, как антитромбин III и протеин С, незначительно снижается, тогда, как активность протеина S резко падает. Во время беременности отмечается уменьшение фибринолитической активности (ФЛА) плазмы. Угнетение ФЛА связано с существенным увеличением ингибиторов: ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ПАИ-1), который вырабатывается эндотелием, и ПАИ 2-го типа (ПАИ-2), который вырабатывается плацентой [40-42].

Гиперкоагуляция при беременности обеспечивает эффективную имплантацию яйцеклетки, адекватное соединение плаценты с маткой и остановку кровотечения во время родов. Однако необходимо учитывать, что даже физиологически протекающая беременность является протромбогенным состоянием. Тогда как при наличии других сопутствующих факторов тромбогенный риск увеличивается.

Важнейшая роль в возникновении артериальных и венозных тромбозов во время беременности принадлежит антифосфолипидному синдрому (АФС), а также наследственным факторам, основными и бесспорными из которых являются гомозиготная мутация V фактора Leiden, гомозиготная мутация протромбина или сочетание их гетерозигот, а также дефициты антитромбина III, протеина S и C. По современным представлениям, при наличии гетерозиготной мутации V фактора риск тромбоэмболии (ТЭ) легочной артерии возрастает в 9 раз, тогда как при гомозиготной — в 34 [43-51]. С начала 90-х годов XX века наряду с открытием наиболее распространенных наследственных тромбофилий активно ведутся исследования, направленные на выяснение их роли не только в структуре тромбозов, тромбофилических осложнений, но и в структуре невынашивания беременности, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и преэклампсии [52].

Преэклампсия по своей сути является ТО беременности, когда физиологическая гиперкоагуляция во время беременности трансформируется в патологическую. При преэклампсии происходит увеличение размеров тромбоцитов, регистрируется снижение их концентрации и продолжительности жизни по сравнению с таковыми у здоровой беременной. In vivo тромбоциты являются активированны-

ми, у них повышена экспрессия молекул клеточной адгезии (P-селектина и CD63), увеличена концентрация β-тромбоглобулина сыворотки и Тх А₂ в крови. В дополнение к повышению концентрации циркулирующего Тх А₂ тромбоциты больных преэклампсией резистентны к действию простаглицлина. Концентрация ионизированного Ca²⁺ внутри тромбоцитов при преэклампсии повышена по сравнению с таковой при нормальной протекающей беременности [53]. Преэклампсия также характеризуется и провоспалительными изменениями, характерными для синдрома системного воспалительного ответа. Все эти изменения в тромбоцитарном звене гемостаза, а также выявление провоспалительных цитокинов в сочетании с маркерами острой фазы воспаления послужили основанием для обширных исследований назначения АСК для профилактики преэклампсии.

Состояние гиперкоагуляции во время беременности компенсируется многими факторами, в т. ч. протеином С и антитромбином III, уровни которых снижаются незначительно. Однако этот баланс является нестойким, физиологический процесс послеродового отторжения плаценты сопровождается большим выбросом тромбопластина и резким выключением поступления в кровоток матери плацентарных антикоагулянтов, что приводит к активации всех компонентов гемостаза. Повреждение эндотелия сосудов также вызывает активацию системы гемостаза. Таким образом, послеродовой период не менее опасен в плане венозных и артериальных тромбозов. Необходимо отметить, что частота послеродовых НМК в 7 раз выше дородовых, при этом суммарная распространенность ишемических инсультов (ИИ) во время беременности или в ранний послеродовой период составляет 34,2 на 100 тыс. родов. Несколько ниже показатели распространенности инфарктов (ИМ): 1-10 случаев на 100 тыс. родов [44].

Считается, что тромбофический риск увеличивается при выполнении кесарева сечения. Большая интенсификация внутрисосудистого свертывания крови у женщин, перенесших кесарево сечение, находит подтверждение в обнаружении очень высоких концентраций продуктов деградации фибрина, растворимых комплексов фибринмономеров, резкого снижения активности анти-тромбина II [54]. Такое состояние вызвано значительным поступлением в сосудистое русло тканевого тромбопластина, ведущего к образованию тромбина, который при наличии неадекватной реакции фибринолитического звена гемостаза и низкого антикоагулянтного потенциала крови приводит к превращению ФБ в фибрин. Последний осаждается в местах замедленного кровотока и создает угрозу ТЭ. Частота послеродовых тромбозов глубоких вен в ~ 2 раза выше дородовых [55].

Менопауза, прием ЗГТ

После наступления менопаузы увеличивается риск ССЗ независимо от возраста женщины. Прежде всего, это связано с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов в результате атерогенной трансформации липидного спектра крови, а также увеличения распространенности ожирения и сахарного диабета [56-58]. В период менопаузы значительно повышается уровень гомоцистеина, который в последние годы рассматривается как независимый ФР атеросклероза и тромботических состояний. Показано, что с возрастом усиливается и коагуляционный потенциал — возрастает концентрация ФБ, факторов VII, VIII и других прокоагулянтов, снижается концентрация и активность антитромбина III, протеина С, повышается прочность тромботических сгустков за счет замедления ФЛА, связанного с повышением активности ПАИ-1 [59-61].

Причины повышения коагуляционного потенциала у женщин в менопаузе широко обсуждаются. Полагают, что после наступления физиологической гипострогемии увеличивается стимулирующее влияние андрогенов на синтез прокоагулянтов в печени. В связи с прогрессированием атеросклероза не исключено снижение антикоагулянтной активности эндотелия, а также снижение фибринолитического потенциала, в результате чего вторичные отложения фибрина на атеросклеротических бляшках не поддаются разрушению. Вследствие тромбоцитоза в период менопаузы возникает гиперагрегация тромбоцитов [59]. Характер потенциального воздействия ЗГТ на частоту ССЗ остается спорным. Сомнения в безопасности ЗГТ появились после публикации результатов исследования WHI (Woman's Health Initiative), свидетельствовавших о повышении риска ишемической болезни сердца (ИБС) и рака молочной железы среди пользователей ЗГТ, включающей эстрогены и синтетический прогестин. Однако проведенные с тех пор более детальные анализы данных WHI показали, что увеличение риска ИБС не является статистически достоверным при своевременном начале ЗГТ (не > 1 г после окончания менструальной функции) [62].

Внимание на значение ЗГТ как ФР тромбозов было обращено в начале 1990 г. В более ранних исследованиях сравнительный риск развития тромбозов глубоких вен при назначении ЗГТ оценивали в 0,6-0,8 при популяционном 1,0 [63-64]. Позднее, риск был признан более значимым, достигающим 2,1-3,6 [65].

В то же время, абсолютный риск развития тромбозов на фоне ЗГТ остается достаточно низким, не сравнимым с преимуществами этой терапии. Риск развития ТЭ осложнений в популяции женщин 45-65 лет составляет 1:10 тыс., а смертность 1:1 млн., тогда как у женщин на ЗГТ 1-3:10 тыс., 1-3 на 1 млн., соответственно, напротив, смертность от ИМ на ЗГТ 20-30:10 тыс. по сравнению с 30-50:10 тыс. без ЗГТ [66-67].

В настоящее время хорошо изучено влияние ЗГТ на систему гемостаза. Происходит снижение активности и концентрации антитромбина III, повышение фактора VII, однако наряду с прокоагулянтными изменениями отмечено повышение ФЛА плазмы за счет снижения ПАИ-1 у пациенток, находящихся на терапии конъюгированными эстрогенами в сочетании с прогестагенами. Есть данные, об активации функциональной активности тромбоцитов на фоне лечения ЗГТ, это связывают с неспецифическим стимулирующим влиянием на агрегацию

[68]. В случае комбинированной ЗГТ нельзя исключать влияние на гемостаз прогестагенных компонентов, однако сведения о достоверной связи гиперкоагуляции с прогестагенным компонентом ЗГТ пока отсутствуют.

К сожалению, большинство исследований, свидетельствующих о несомненном увеличении частоты венозных тромбозов на фоне ЗГТ, были выполнены у пациенток, принимавших конъюгированные эвквинные эстрогены, не соответствующие современным эстрогенным компонентам ЗГТ. Многие авторы считают, что трансдермальный путь является более безопасным ввиду исключения первичного пассажа через печень и соответствующей индукции синтеза прокоагулянтов [6,69-71].

Особенности фармакологических свойств АСК у женщин

Основной механизм действия АСК — неселективная инактивация фермента циклооксигеназы (ЦОГ) типа 1 тромбоцитов, в результате чего нарушается синтез простагландинов, в т.ч. и простагличина эндотелиальными клетками, а также Tx A_2 в тромбоцитах. Малые и средние дозы АСК, при достаточном эффекте на образование Tx , минимально угнетают синтез простагличина как за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК. АСК может иметь и другие воздействия на процесс коагуляции крови, повышая ФЛА и снижая концентрацию в крови зависимых от витамина К факторов свертывания (II, VII, IX, X) [59].

Известно, что у женщин более высокая биодоступность АСК за счет более медленного клиренса и более длительного пути выведения. У мужчин, наоборот, более выраженная активность метаболизма АСК за счет конъюгации с глицином и глюкуроновой кислотой [10]. Оказывается, применение ОК способствует конъюгации АСК с глицином и глюкуроновой кислотой. Таким образом, различия в биодоступности АСК исчезает у женщин, принимающих гормональные контрацептивы. Исследования *in vitro* подтвердили, что АСК в большей степени ингибирует агрегацию тромбоцитов (АТ) у мужчин, чем у женщин. Тестостерон *in vitro* усиливает АСК-индуцированное ингибирование АТ, тогда как у эстрадиола такое влияние отсутствует [12].

Стоит отметить возможность возникновения резистентности к АСК. Проведен целый ряд исследований, подтверждающих более высокую частоту резистентности к АСК у женщин [72,73]. Среди причин устойчивости к АСК рассматриваются: полиморфизм и/или мутация гена ЦОГ-1, возможность образования Tx A_2 в макрофагах и эндотелиальных клетках посредством ЦОГ-2, полиморфизм Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов, активация тромбоцитов через другие пути, которые не блокируются АСК.

Для определения причин женской АСК-резистентности изучили тромбоциты, полученные от 571 мужчины и 771 женщины до и после назначения малых доз АСК в течение 14 сут. [74]. При этом, функция тромбоцитов *in vitro* у женщин и мужчин не отличалась между собой, однако при оценке агрегационной способности, она оказалась выше у женских тромбоцитов и не достигала нужного терапевтического снижения. У 106 женщин даже назначение высоких доз АСК (325 мг/сут.) в течение 2 нед. не дало оптимального снижения АДФ-индуцированной АТ. Резистентность к АСК была также отмечена у пациентов с высоким уровнем холестерина (ХС) > 220 мг/дл.

Таблица 2

Крупнейшие РКИ по изучению эффективности АСК в первичной профилактике ССЗ

Исследование	Популяция пациентов	Возраст (годы)	Доза АСК
BDT (1988)	Здоровые мужчины врачи (n=5139)	50-78	500 мг/сут.
PHS (1989)	Здоровые мужчины врачи (n=22071)	40-84	325 мг/сут.
HOT study (1998)	Мужчины и женщины с ДАД 100-115 мм рт.ст. (n=18790)	50-80	75 мг/сут.
TPT (1998)	Мужчины с высоким риском ССЗ (n=5499)	45-69	75 мг/сут.
PPP (2001)	Мужчины и женщины с ≥ 1 высоким риском ССЗ (n=4495)	50-80+	100 мг/сут.
WHS (2005)	Здоровые женщины (n=39876)	≥ 45	100 мг/сут.

Таблица 3

Результаты крупнейших РКИ с участием женщин по изучению эффективности АСК в первичной профилактике ССЗ у женщин

РКИ	Жен	Муж	Доза АСК	ССЗ		ИМ		ОНМК	
				Жен	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж
PPP	2583	1912	100 мг/сут.	0,66 (0,36-1,23)	0,74 (0,45-1,22)	1,37 (0,47-3,95)	0,5 (0,24-1,03)	0,56 (0,21-1,51)	0,78 (0,34-1,78)
HOT	8883	9907	75 мг/сут.	0,81 (0,63-1,05)	0,83 (0,67-1,02)	0,83 (0,51-1,36)	0,57 (0,41-0,51)	0,81 (0,56-1,16)	1,17 (0,87-1,57)
WHS	39876	-	100 мг/сут. через день	0,91 (0,80-1,03)		1,03 (0,84-1,25)		0,83 (0,7-1)	
						0,68 > 65 лет			

Исследования механизмов резистентности к АСК продолжаются. Недавно было показано, что тромбоциты, резистентные к АСК, отличаются по уровню экспрессии протеинов энергетического метаболизма, цитоскелета, окислительного стресса (ОС) и апоптоза, что может объяснить их особенности ответа на АСК [12].

Использование АСК у женщин

Первичная профилактика

Эффективность антиагрегантов для первичной профилактики ССЗ у мужчин хорошо изучена (таблица 2). Этому вопросу посвящены крупные РКИ. Наиболее значимыми среди них: PHS (Physician's Health Study) [75], BDT (British Doctor's Trial) [76], TPT (Thrombosis Prevention Trial) [77], HOT (Hypertension Optimal Treatment Trial) [78] и PPP (Primary Prevention Project) [79]. Данные этих исследований убедительно показывают, что применение АСК у мужчин приводит к снижению риска первого ИМ на треть, а других сосудистых событий, включая ОНМК, на 15 %. В исследовании HOT АСК снижала фатальные и нефатальные ИМ на 36 %; при этом гендер-специфический анализ не обнаружил достоверного снижения ИМ у женщин. В исследовании PPP АСК снижала ССС на 23 % у мужчин и женщин; однако у женщин доказательная база гораздо меньше. Женщин не включали в исследования PHS, BDT и TPT.

Первым клиническим испытанием, предназначенным для изучения эффективности АСК в профилактике ССЗ исключительно у женщин, стало исследование WHS [2]. В таблице 3 представлены данные 3 основных крупных РКИ с точки зрения гендерного анализа.

Исследование WHS — двойное слепое РКИ, в ходе которого оценивались риск и польза применения АСК для первичной профилактики ССЗ у женщин. В исследовании участвовали 39876 женщин, которые принимали АСК 100 мг/сут. через день или плацебо. Средний период наблюдения составил 10 лет. По данным WHS, прием

АСК приводит к снижению риска ОНМК — ОР 0,83, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,69-0,99. Самый значительный эффект наблюдался при ИИ — ОР 0,76, 95 % ДИ 0,63-0,93, в то время как значимого снижения общего числа кардиоваскулярных осложнений (КВО) и уровня смертности получено не было.

Для того чтобы выделить данные из различных клинических испытаний, относящиеся к женщинам, был выполнен мета-анализ [80]. В него вошли 95456 пациентов, 51342 (53 %) из которых были женщины. Терапия АСК вызвала статистически значимое 12 %-ное снижение риска КВО — отношение шансов (ОШ) = 0,88 и 17 %-ное снижение риска МИ (ОШ = 0,83), при этом риск ИИ снижался на 24 % (ОШ = 0,76); смертность от ССЗ не изменилась. У мужчин терапия АСК приводила к статистически значимому 14 % снижению риска КВО (ОШ = 0,86) и 32 % снижению риска ИМ (ОШ = 0,68). Отсутствовало статистически значимое влияние приема АСК на риск МИ и смертность от ССЗ. Прием АСК приводил к одинаковому повышению риска кровотечения у женщин (ОШ = 1,68) и мужчин (ОШ = 1,72).

Эти значимые различия привели к созданию специальных рекомендаций АНА (последняя редакция в 2007г) по профилактике ССЗ у женщин [81]. В качестве первичной профилактики АСК в низких дозах (70-325 мг/сут.) рекомендуется принимать всем женщинам > 65 лет для снижения риска ИМ и МИ (женщинам с высоким риском при отсутствии противопоказаний, женщинам с умеренным риском, если преимущества от такой профилактики превосходят риск кровотечения). АСК рекомендована женщинам < 65 лет с высоким риском для профилактики МИ. Женщинам < 65 лет с умеренным и низким риском АСК может применяться для профилактики МИ, если преимущества от такой профилактики превосходят риск кровотечения. Здоровым женщинам < 65 лет не рекомендуется назначать АСК для профилактики ИМ. В то же время АСК рекомендована всем мужчинам > 45 лет для профилактики ИМ.

Использование двух антиагрегантов не рекомендуется для первичной профилактики даже у пациентов с высоким риском из-за высокого риска кровотечения.

Вторичная профилактика

Эффективность АСК во вторичной профилактике подробно изучена как у мужчин, так и женщин. Крупнейший мета-анализ АТТ (Antithrombotic Trialists' Collaboration), в котором были проанализированы 195 РКИ, 135 тыс. больных с установленными ССЗ, показал, что применение АСК снижает риск повторных ССС на 22 % [82]. Эффективность АСК при вторичной профилактике была также продемонстрирована в отдельных подгруппах: ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST; у пациентов после стентирования и с заболеваниями периферических артерий. Все результаты были получены в ходе исследований, в которых участвовали и мужчины и женщины. В ходе последующего анализа не было выявлено гендерных различий в эффективности АСК во вторичной профилактике. Специальные исследования для женщин не проводились.

Хорошо известно, что безопасность и переносимость терапии АСК значительно повышается при использовании ("покрытых") кишечнорастворимых форм АСК (Аспирин® Кардио, Байер ХелсКэр АГ, Германия). Следует подчеркнуть, что эффективность этой формы АСК в первичной и вторичной профилактике доказана в крупных РКИ: ISIS-2 (2nd International Study of Infarct Survival) [83], PPP [79] и WHS [2].

При сравнении безопасности различных «улучшенных» форм ацетилсалициловой кислоты (например, с контролируемым высвобождением, локальными (накожными), буферными с антацидами, кишечнорастворимыми и др.) с использованием эндоскопии достоверно более низкая частота развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ определяется именно при применении кишечнорастворимых форм Аспирина [20]. В свою очередь лучшая переносимость кишечнорастворимых форм (Аспирин® Кардио) ведет к уменьшению случаев отказа от ежедневного долгосрочного приема препарата и повышению приверженности лечению [20,21].

Специфические «зоны влияния» АСК у женщин

Преэклампсия

В настоящее время выполнено > 50 исследований по поводу эффективности и безопасности приема АСК для профилактики преэклампсии. Их результаты показали, что применение антиагрегантов снижает риск развития преэклампсии, предотвращает преждевременные роды, а также снижает неонатальную смертность. Мета-анализ 39 РКИ Аспирина® (30 563 женщины) проведенный в 2000 г. [84], в котором применение Аспирина® сравнивалось с приемом плацебо или с отсутствием лечения у беременных с высоким и умеренным риском развития преэклампсии, показал, что Аспирин® снижает как риск развития преэклампсии на 15 % (32 исследования, 29 311 женщин), так и риск гибели ребенка — на 14 % (30 исследований, 30 093 женщины). Относительная польза лечения не зависела от степени риска развития преэклампсии, срока беременности на момент включения в исследование. По частоте выполнения кесарева сечения (17 РКИ), уровню материнской смертности (2 РКИ) и частоте развития материнских осложнений (9 РКИ) гр. не различались. В гр. Аспирина® неонатальная смертность и число случаев преждевременных родов были меньше,

чем в гр. плацебо. По частоте возникновения внутриутробной задержки развития плода (25 РКИ), внутрижелудочковых кровоизлияний (8 РКИ) и кровотечений иной локализации у новорожденных (6 РКИ), а также по показателям развития детей гр. не различались (1 РКИ). Таким образом, у беременных с высоким и умеренным риском развития преэклампсии применение АСК предотвращает это осложнение [85].

При умеренном и высоком риске развития преэклампсии прием антиагрегантов безопасен и приводит к статистически значимому снижению частоты развития неблагоприятных исходов у беременных, а также плода. Полученные результаты позволили рекомендовать широкое применение Аспирина® в низких дозах (75 мг/сут.) при повышенном риске развития преэклампсии, начиная с 12 нед беременности. Такое лечение, по мнению авторов мета-анализа, наиболее эффективно у беременных с преэклампсией в анамнезе, АГ, СД и заболеваниями почек, может быть эффективным и при наличии менее весомых ФР.

В мета-анализе, проведенном в 2007г. и обобщающем данные 17 РКИ, также была доказана эффективность и безопасность АСК при беременности в гр. высокого риска по развитию преэклампсии [86]. По данным мета-анализа, АСК на ~ 10 % снижает вероятность развития преэклампсии. Авторы обращают внимание на то, что для такого назначения нужны строгие показания и необходим лабораторный контроль за показателями АТ. В настоящее время нет однозначного ответа о сроках прекращения приема АСК перед родами, о возможности сочетания Аспирина® с антикоагулянтами. Предположительно, в связи с необратимым угнетением АТ, прием АСК стоит продолжать до 34 нед.

Антифосфолипидный синдром

Аспирин используется для профилактики неблагоприятных исходов беременности при АФС, частота которого в общей популяции составляет 5 %. При этом до 70 % больных АФС — женщины. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности частота АФС достигает 27-42 %. Основным проявлением АФС является тромбоз. Опасность же ТО у женщин с АФС во время беременности и в послеродовом периоде существенно возрастает.

Основным показанием для назначения Аспирина® при АФС служит синдром потери плода. Антикоагулянтная терапия считается необходимой с самых ранних сроков гестации. При этом клинические или лабораторные признаки дефектной глубины инвазии трофобласта, нарушения антикоагулянтной функции плаценты с локальной активацией внутрисосудистого свертывания крови могут отсутствовать на ранних сроках, а более позднее назначение терапии не определяет исход беременности. В анализе исходов беременности в зависимости от проводимой терапии, было продемонстрировано, что терапия гепарином в сочетании с низкими дозами Аспирина® наиболее эффективна [87].

С появлением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) появились сообщения об их изолированной эффективности и безопасности при акушерской патологии у больных с АФС [86-92]. Были оценены исходы беременности у 40 женщин с акушерской патологией (≥ 3 случая потери плода) и верифицированным АФС. Женщины с момента установления беременности были разделены на две гр.: в первой проводилась терапия только внутривенным (в/в) иммуноглобулином, во второй НМГ в сочетании с низкими дозами Аспирина® [91]. Пациентки, получавшие

Исходы беременности при АФС в зависимости от терапии

Автор, год	Терапия	Число беременностей (абс.)	Живорождение (%)
Hasegawa, 1992	Без лечения	12	8
Many, 1992	Без лечения	102	7
Rai, 1997	Без лечения	20	10
Laskin, 1997	Плацебо	46	52
Patisson, 2000	Плацебо	20	85
Tchobroutsky, 1988	Аспирин	15	87
Out, 1992	Аспирин	16	81
Balash, 1993	Аспирин	15	93
Silver, 1993	Аспирин	22	100
Kutteh, 1996	Аспирин	25	44
Lima, 1996	Аспирин	27	74
Grunder, 1997	Аспирин	37	76
Rai, 1999	Аспирин	45	42
Le Thi Huong, 2001	Аспирин	17	65
Rosove, 1990	Гепарин	15	93
Ruffatti, 1997	Гепарин	53	100
Branch, 1992	Гепарин+Аспирин	19	74
Cowchok, 1992	Гепарин+Аспирин	12	75
Many, 1992	Гепарин+Аспирин	23	69
Kutteh, 1996	Гепарин+Аспирин	50	80
Lima, 1996	Гепарин+Аспирин	7	86
Granger, 1997	Гепарин+Аспирин	16	56
Rai, 1997	Гепарин+Аспирин	45	71
Backos, 1999	Гепарин+Аспирин	150	71

НМГ и Аспирин®, имели больший процент живорождения по сравнению с теми, кто получал в/в иммуноглобулин. При изучении исходов беременности у женщин с антифосфолипидными антителами [88] было показано, что женщины в отсутствие акушерской патологии и тромбозов в превентивном назначении антиагрегантов не нуждаются, тогда как при клинически манифестном АФС показано раннее назначение низких доз АСК в сочетании с НМГ с продолжением этой терапии в послеродовом периоде не < 6 нед. (таблица 4).

Большим с высоким уровнем антифосфолипидных антител в сыворотке крови, но без клинических признаков АФС, в т.ч. у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе, можно ограничиваться назначением небольших доз Аспирин® (75-100 мг/сут.) [93-95]. Эти больные требуют тщательного динамического клинического и лабораторного наблюдения, т. к. риск ТО у них весьма высок.

Мигрень

Хорошо изучена эффективность Аспирин® для купирования приступов мигрени. Однако его прием в антиагрегантных дозах также может использоваться для снижения частоты приступов мигрени. Механизм действия Аспирин® в этой ситуации известен не до конца. В многочисленных исследованиях было показано, что мигрень является независимым ФР развития ОНМК [7,96-98]. Общий риск ИИ у пациенток с мигренью с аурой составил 2,27 [83]. Сочетание мигрени с аурой, приема ОК и курения повышает риск ИИ в 34 раза [99]. В последние годы появились данные о сосудистых механизмах мигрени, роли эндотелиальной дисфункции и воспаления в генезе этого заболевания. В свете этих данных, возможно, эффективность Аспирин® в профилактике мигрени основана

на его антиагрегантном действии и улучшении реологических свойств крови.

Несмотря на то, что частота мигрени у женщин значительно превышает таковую у мужчин, самые крупные исследования эффективности низких доз Аспирин® для профилактики мигрени проводились исключительно с участием мужчин. В ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования PHS [75] было показано, что при оценке через 60 мес. приема Аспирин®, частота мигрени в основной гр. составила 6 %, а в гр. плацебо 7,4 %. Эти данные свидетельствуют о статистически значимом 20 %-ном снижении частоты мигрени на фоне приема Аспирин®. Частота головной боли напряжения не изменилась в обеих гр.

Впервые эффективность Аспирин® для профилактики мигрени у женщин была оценена в ходе упомянутого ранее исследования WHS [2]. В этом исследовании 1000 женщин с частыми приступами мигрени принимали Аспирин® в дозировке 100 мг через день (n=525), либо плацебо (n=476). В гр. женщин, принимавших Аспирин®, было отмечено небольшое снижение частоты приступов мигрени при оценке через 36 мес. — 59,6 % участниц отметили улучшение в основной гр. и 56,4 % в гр. плацебо (ОШ=1,13, 95 % ДИ 0,86-1,48), а также снижение интенсивности и длительности головной боли. Эти различия не достигали, однако, статистической значимости. Таким образом, прием Аспирин® в низких дозах приводит к небольшому снижению частоты приступов мигрени у женщин среднего возраста.

Необходимо признать, что Аспирин® обладает лишь умеренной эффективностью в профилактике мигрени. Однако, в свете новых патогенетических данных, возможно, в ближайшее время будут проведены исследования

эффективности сочетанной профилактической терапии при мигрени — сочетание Аспирина® и профилактического препарата другого класса.

Заключение

Многочисленные литературные данные обосновывают необходимость разработки алгоритмов АТТ у женщин.

Литература

1. Stramba-Badiale M., Priori S.G. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26 (16): 1571-2.
2. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352(13): 1293-304.
3. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *JACC* 1999; 33(6): 1751-5.
4. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-9.
5. World Health Organization Collaborative Study on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
6. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-75.
7. Kurth T, Slomke M, Kase C, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women. *Neurology* 2005; 64: 1020-6.
8. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010 Oct 21. [Epub ahead of print].
9. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109(5): 672-93.
10. Ho PC, Triggs EJ, Heazlewood V, et al. Determination drugs in Plasma by High Performance Liquid Chromatography *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:675-84.
11. Liu Y, Ding J, Bush T. Relative androgen excess and increased cardiovascular risk after menopause: a hypothesized relation. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 489-94.
12. Bailey AL, Scantlebury DC, Smyth SS. Thrombosis and Antithrombotic Therapy in Women Arteriosclerosis. *Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 284.
13. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 867-79.
14. Bushnell CD, Hurn P, Colton C, et al. Advancing the study of stroke in women: Summary and recommendations for future research from an NINDS-sponsored multidisciplinary working group. *Stroke* 2006; 37: 2387-99.
15. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
16. Peters LL, Cheever EM, Ellis HR, et al. Large-scale, high-throughput screening for coagulation and hematologic phenotypes in mice. *Physiol Genomics* 2002; 11: 185-93.
17. Faraday N, Goldschmidt-Clermont PJ, Bray PF. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thromb Haemost* 1997; 77: 748-54.
18. Haque SF, Matsubayashi H, Izumi S, et al. Sex difference in platelet aggregation detected by new aggregometry using light scattering. *Endocr J* 2001; 48: 33-41.
19. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature* 1975; 253: 355-7.
20. Uzunova A, Ramey E, Ramwell PW. Effect of testosterone, sex and age on experimentally induced arterial thrombosis. *Nature* 1976; 261: 712-3.
21. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Androgen-mediated sensitivity in platelet aggregation. *Am J Physiol* 1977; 232: H381-5.
22. Leng XH, Hong SY, Larrucea S, et al. Platelets of female mice are intrinsically more sensitive to agonists than are platelets of males. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 376-81.
23. Leng XH, Zhang W, Nieswandt B, Bray PF. Effects of estrogen replacement therapies on mouse platelet function and glycoprotein VI levels. *Circ Res* 2005; 97: 415-7.
24. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 2: 1146-7.
25. Poller L, Priest C, Thomson J. Platelet aggregation during oral contraception. *Br Med J* 1969; 4: 273-4.
26. Helmrich SP, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. Venous thromboembolism in relation to oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 91-5.
27. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996; 312: 83-7.
28. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 612-8.
29. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *BMJ* 1986; 292: 526.
30. Bottiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effect of lowering estrogen content. *Lancet* 1980; 1: 1097-101.
31. Саидова Р.А., Макацария А.Д., Джангидзе М.А. Гормональные контрацептивы — оптимальный выбор. *РМЖ* 1999; 7(18): 878-82.
32. Comp PC. Thromboembolic mechanisms of OCs. In: Benefits and risks of Ocs: A Current Perspective. Symposium Monograph. New Jersey 1997; 5-9.
33. Пузырькова И.А. Гемостазиологический скрининг при гормональной контрацепции. *Акуш и гин* 1999; 2: 34-7.
34. Newton JR. Classification and comparison of oral contraceptives containing new generation progestagens. *Human Reproduction Update* 1995; 1: 231-63.
35. Speroff L, Decherney A. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. The advisory Board for the New Progestins. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 1034-47.
36. Olivieri O, Friso S, Manzato F, et al. Resistance to Activated Protein C, Associated with Oral Contraceptives Use; Effect of Formulations, Duration of Assumption, and Doses of Oestrogen-Progestins. *Contraception* 1996; 54: 149-52.
37. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular diseases in women taking oral contraceptives. *N Engl J Med* 1972; 286: 1385-9.

Целесообразность специального подхода к назначению антиагрегантной терапии обоснована особенностями женского гемостаза, наличием специфических ФРТО, а также особенностями фармакокинетики и фармакодинамики АСК у женщин. В настоящее время назначение АСК у женщин показано не только для первичной и вторичной профилактики ССЗ, но и в таких особых случаях, как преэклампсия, АФС, мигрень.

- cular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
38. Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-8.
 39. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. Москва 1987; 288 с.
 40. Boda Z, Laszlo P, Pliegler G, et al. **Thrombophilia, anticoagulant therapy and pregnancy.** *Orvosi Hetilap* 1998; 139: 3113-6.
 41. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
 42. Rey E, Kahn RS, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
 43. Branch DW, Andres R, Digre KB, et al. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 541-5.
 44. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 29-34.
 45. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-8.
 46. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 517-24.
 47. Mello G, Parretti E, Marozio L, et al. **Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia.** Results of a large scale, care-controlled study. *Hypertension* 2005; 46: 1270-4.
 48. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al. **Lowmolecular- weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder.** *Blood* 2004; 103: 3695-9.
 49. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-28.
 50. Макацария А.Д. Гемостазиологические аспекты акушерских кровотечений. *Акуш и гинек* 1985; 1: 22-8.
 51. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбозов. *Пробл гематол* 1996; 3: 5-15.
 52. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *J Thromb Haemost* 1999; 82 (2): 634-41.
 53. Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, et al. Thromb. Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Haemostasis* 1997; 77: 1096-103.
 54. Гаспарян С.А., Модина М.А., Чотчаева С.М., Лифенко Р.А. Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза при физиологическом и осложненном течении беременности. Матер Второго Межд Конгресса по репродуктивной медицине Репродуктивное здоровье семьи. Проблемы репродукции. Спец. Выпуск 2008; 62-4.
 55. Rutherford S, Montoro M, McGhee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11 year review (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(Suppl): 286.
 56. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, et al. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-6.
 57. Wilson W, Stampfer MJ, Bain C, et al. **Cigarette smoking, relationship and menopause** 1983; 117: 651-8.
 58. Wing R.J.R., Matthews K.A., Kuller III., Weight gain at the time of menopause, *Arch Inter Med* 1991; 151: 97-102.
 59. Folsom AR, Wu KK, Davis CE. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factor II. *Atherosclerosis* 1991; 91: 191-205.
 60. Brunner EJ, Marmot MG, White IR, et al. Gender and employment grade differences in blood cholesterol, apolipoproteins and haemostatic factors in the Whitehall II study. *Atherosclerosis* 1993; 102(2): 195-207.
 61. Gebara OSE, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91: 1952-8.
 62. Banks E, Canfell K. Invited Commentary: Hormone Therapy Risks and Benefits-The Women's Health Initiative Findings and the Postmenopausal Estrogen Timing Hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 24-8.
 63. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA* 1979; 242: 1150-4.
 64. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogenreplacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54(1): 74-9.
 65. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.
 66. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
 67. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
 68. Lim SC, Caballero A.E, Arora S, et al. The Effect of Hormonal Replacement Therapy on the Vascular Reactivity and Endothelial Function of Healthy Individuals and Individuals with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4159-64.
 69. Scarabin PY, Alhenc-Celas M, Plu-Bureau G, et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997; 17: 3071-8.
 70. Scarabin PY, Oger E, Plu Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-32.
 71. Samsioe G. Transdermal hormone therapy: gels and patches. *Climacteric* 2004; 7: 347-56.
 72. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
 73. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC* 2003; 41: 961-5.
 74. Becker DM, Segal J, Vaidya D, et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA* 2006; 295: 1420-7.
 75. The Steering Committee for the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321(3): 129-35.
 76. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-6.
 77. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351(9098): 233-41.
 78. Hannson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT

- Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
79. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
80. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-3.
81. Mosca L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *JACC* 2007; 49(11): 1230-50.
82. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
83. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349.
84. Knight M, Duley L, Henderson-Smith DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000492.
85. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-29.
86. Askie LM, Henderson-Smith DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*, 369(9575): 1791-8.
87. Balasch J, Cervera R. Reflections on the management of reproductive failure in the antiphospholipid syndrome — the clinician's perspective. *Lupus* 2002; 11: 467-77.
88. Derksen R, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1028-31.
89. Richter C, Sitzmann J, Lang P, et al. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(6): 708-10.
90. Carmona F, Font J, Azulay M, et al. Risk factor associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 274-9.
91. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48: 728-34.
92. Ruffati A, Favaro M, Tonello M, et al. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Lupus* 2004; 14: 120-8.
93. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика. *Клин мед* 1989; 1:5-13.
94. McCrae KR. Antiphospholipid antibody associated thrombosis: a consensus for treatment? Special article. *Lupus* 1996.
95. Meroni PL, Moia M, Derksen RHW et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003; 12: 504-7.
96. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63-5.
97. MacClellan LR, Giles WH, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38: 2438-45.
98. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283-91.
99. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999; 318: 13-8.

Поступила 23/11-2010