

Опыт применения МГТ в сочетании с дипиридамолом У ПАЦИЕНТОК В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Т.М. СОКОЛОВА, И.О. МАРИНКИН, В.М. КУЛЕШОВ, К.Ю. МАКАРОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Информация об авторах:

Соколова Татьяна Михайловна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (913) 984-52-58; e-mail: tatyana3965@mail.ru

Маринкин Игорь Олегович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (383) 222-32-04; e-mail: rector@ngmu.ru

Макаров Константин Юрьевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (383) 226-16-66; e-mail: fdpngma@mail.ru

Кулешов Виталий Михайлович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (383) 226-16-66; e-mail: kuleshov_vm@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В данной статье проведена оценка эффективности применения малых доз дипиридамола с целью профилактики тромботических осложнений при применении менопаузальной терапии у женщин в ранней постменопаузе.

Ключевые слова: менопаузальный синдром, менопаузальная гормональная терапия, 17 β -эстрадиол/дроспиренон, дипиридамола

Для цитирования: Соколова Т.М., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Макаров К.Ю. Опыт применения МГТ в сочетании с дипиридамолом у пациенток в ранней постменопаузе. *Медицинский совет*. 2019; 6: 130-134. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-130-134>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using MHT combined with dipyridamole IN PATIENTS IN THE EARLY POSTMENOPAUSE

Tatyana M. SOKOLOVA, Igor O. MARINKIN, Vitaly M. KULESHOV, Konstantin YU. MAKAROV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Prospect, 52

Author credentials:

Sokolova Tatyana Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (913) 984-52-58; e-mail: tatyana3965@mail.ru

Marinkin Igor Olegovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Obstetrics and Gynaecology, Principal of Federal State

Budgetary Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (383) 222-32-04; e-mail: rector@ngmu.ru

Makarov Konstantin Yurievich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian

Federation; Tel.: +7 (383) 226-16-66; e-mail: fdpngma@mail.ru

Kuleshov Vitaly Mikhailovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (383) 226-16-66; e-mail: kuleshov_vm@mail.ru

РЕЗЮМЕ

This article presents the evaluation of efficacy of low-dose dipyridamole used to prevent thrombotic complications during menopausal therapy in women in the early postmenopause.

Keywords: menopausal syndrome, menopausal hormone therapy, 17 β -estradiol/drospirenone, dipyridamole

For citing: Sokolova T.M., Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Makarov K.YU. Experience of using MHT combined with dipyridamole in patients in the early postmenopause. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 130-134. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-130-134>.

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

В настоящее время развитые страны мира стоят перед серьезной социальной и медицинской проблемой – инверсией «возрастной пирамиды», что связано с увеличением продолжительности жизни. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин: в РФ он колеблется от 49 до 51 года [1, 2]. Возрастная группа женщин в пери- и постменопаузе в нашей стране составляет более 21 млн, при этом женщины живут практически $\frac{1}{3}$ своей жизни в условиях дефицита эстрогенов [2]. Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев – средней или тяжелой степени выраженности [3, 4]. Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы, средняя продолжительность приливов составляет 7,4 года, однако в последнее время появляется все больше данных проспективных исследований о том, что у значительного числа женщин они могут продолжаться ≥ 10 лет [3, 5, 6]. T. Thorbjarnardottir et al. отмечают у 80% пациенток приливы жара продолжительностью более 1 года, у 25–50% – более 5 лет, около 10% женщин сообщают о наличии приливов по истечении 12 лет после менопаузы, а в недавно завершеном 13-летнем проспективном когортном исследовании медиана продолжительности умеренно тяжелых и тяжелых приливов составила 10,2 года [7]. Выраженные приливы, особенно рано проявляющиеся, служат показателем повышения «чувствительности» женщины к эстрогенной недостаточности, повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Своевременное назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) эффективно снижает менопаузальные симптомы, риск остеопороза и связанных с ним переломов, а также атеросклероза/ишемической болезни сердца и повышает качество жизни женщин в целом. МГТ назначается по показаниям (лечение менопаузальных симптомов и профилактика и лечение постменопаузального остеопороза и вульвовагинальной атрофии), и есть данные, свидетельствующие о профилактическом эффекте МГТ: снижении риска остеоартрита, рака кишечника, ухудшения когнитивных способностей, перераспределения жира, преждевременной потери зубов, болезни Паркинсона и уменьшения содержания коллагена в коже/ранних морщин [9]. Вопросам эффективности и безопасности МГТ были посвящены многие пленарные заседания, симпозиумы и дискуссии экспертов в ходе 14-го Всемирного конгресса по менопаузе. В совместном заявлении, подготовленном IMS, Американским обществом по репродуктивной медицине (American Society for Reproductive Medicine (ASRM)), Эндокринным обществом, которое поддержали 12 других ведущих организаций в области женского здоровья, подчеркивается, что гормональной терапии принадлежит важная роль в лечении менопаузальных симптомов у женщин в переходном периоде и в ранней постменопаузе [10, 11]. Крупномасштабное контролируемое проспективное

исследование с активным наблюдением EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women) было проведено в 7 европейских странах (>30 тыс. участниц и >100 тыс. женщин-лет наблюдения) с целью сравнения безопасности комбинации 1 мг 17β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ [12]. На фоне этой комбинации была обнаружена статистически значимо более низкая частота неблагоприятных артериальных событий (артериальной тромбоэмболии, острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта) по сравнению с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ, при этом не было выявлено никаких различий в показателях венозной тромбоэмболии [12].

Но объективные данные по ятрогенным эффектам МГТ и их патофизиологическое обоснование ставят вопрос о необходимости крайне внимательной оценки соотношения риска и преимуществ МГТ. Так, при применении МГТ внезапные тромбоэмболии, инфаркты, инсульты происходят на фоне улучшения качества жизни [13–15].

Известно, что высокий уровень фибриногена повышает риск развития инфаркта миокарда в два раза. По данным ряда исследователей, все случаи тромбозов были отмечены в течение первого года МГТ. Представленные результаты о наличии риска тромботических осложнений указывают на необходимость дальнейшего тщательного изучения этого вопроса, накопления и логического анализа полученных данных, а также применения профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты возможных осложнений.

В этой связи интересными, по нашему мнению, представляются данные по использованию препарата дипиридамола. Дипиридамола был введен в клиническую практику в качестве коронарного сосудорасширяющего препарата более полувека назад и до сих пор используется как антитромботический вазодилататор. Среди клеточных мишеней он ингибирует фосфодиэстеразу (ФДЭ) и повышает внеклеточный уровень аденозина за счет ингибирования обратного захвата аденозина эритроцитами. Как следствие, повышаются показатели внутриклеточных уровней циклических нуклеотидов. Повышение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в клетках гладкой мускулатуры сосудов и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах обеспечивает механизм вазодилатации и антитромбоза, которые далее потенцируются высвобождением простаглицина P_{gI2} в результате увеличения количества эндотелиальных клеток цАМФ. Эти эффекты подтверждают использование дипиридамола при сердечно-сосудистых заболеваниях, при которых препарат одобрен для вторичной профилактики цереброваскулярных событий. С другой стороны, было показано, что дипиридамола обладает сильной маловоспринимаемой антиоксидантной активностью потенциального использования в нескольких областях, где патофизиологические пути зависят от окислительного стресса, включая те, которые происходят при атеросклерозе, тромбозе. Дипиридамола расширяет коронарные сосуды (преимущественно артериолы) и вызывает значительное увеличе-

ние объемной скорости кровотока. Повышает содержание кислорода в венозной крови коронарного синуса и его поглощение миокардом. Способствует развитию коллатерального коронарного кровообращения, уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, улучшает микроциркуляцию, оказывает ангиопротекторное действие. Данные эффекты обусловлены усилением активности эндогенного аденозина за счет снижения его захвата тканями и разрушения (аденозин влияет на гладкую мускулатуру сосудов и препятствует высвобождению норэпинефрина). Является антагонистом эндогенного агреганта аденозиндифосфата (АДФ), ингибирует ФДЭ, при этом снижается освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации тромбоксана, АДФ, серотонина и др., увеличивает синтез простаглицлина Pgl2 эндотелием сосудистой ткани, что препятствует агрегации тромбоцитов [16, 17]. Дипиридамо́л снижает адгезивность тромбоцитов, препятствует образованию тромбов в сосудах и уменьшению кровотока в очаге ишемии. Антиагрегантный эффект возникает при концентрации в плазме 0,1 мкг/мл [18]. Таким образом, механизм действия дипиридамола основан на увеличении локальной концентрации аденозина, активирующего аденилатциклазу в тромбоцитах, что, в свою очередь, ведет к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ. Анализ отдельных параметров гемостаза у пациенток свидетельствует об эффективности препарата дипиридамо́л, улучшающего реологические и коагуляционные свойства крови, перфузию тканей, снабжение их кислородом и питательными веществами [19]. Опубликованные в современной литературе данные, свидетельствующие о риске возможных тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов, указывают на необходимость дальнейшего тщательного изучения этого вопроса [20, 21]. Следовательно, использование препарата дипиридамо́л одновременно с назначением МГТ позволит снизить риск тромботических осложнений у пациенток в постменопаузе, что и явилось причиной данного исследования.

Цель исследования – оценить эффективность применения низкодозированной МГТ в сочетании с дипиридамо́лом для профилактики тромботических осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в период с марта 2017 г. по ноябрь 2018 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии клиники «Медицинский консультативный центр» Новосибирского государственного медицинского университета. В исследование включены 34 пациентки в ранней постменопаузе с симптомами менопаузального синдрома (МС), которые не принимали МГТ в анамнезе. После первичного обследования у них были выявлены незначительные изменения в гемостазе.

Критерии включения:

- Постменопауза не менее 1 года.
- Наличие незначительных изменений в гемостазиограмме.
- Отсутствие приема МГТ в анамнезе.

- Согласие пациенток на принятие участия в исследовании.
- Отсутствие противопоказаний для проведения терапии. Критерии исключения:
- Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, способные оказать влияние на изучаемые показатели.
- Недавно перенесенные хирургические вмешательства.
- Перенесенный инфаркт миокарда.
- Онкологические заболевания.
- Наличие мутаций в генах гемостаза (мутации гена протромбина G20210A и/или Лейденской мутации гена V фактора свертывания крови).
- Патология молочных желез.
- Прием каких-либо других гормональных препаратов.
- Отказ женщины от участия в исследовании.

Вид исследования – проспективное наблюдение 34 пациенток. Стандартное для всех пациенток обследование включало: общеклиническое, гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, маммографию, цитологический скрининг мазков с интерпретацией по терминологической системе Бетесда, рекомендованной ВОЗ. Оценен уровень половых гормонов крови (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), эстрадиола, пролактина), выполнены биохимическое исследование с липидограммой, коагулограмма, молекулярно-генетическое тестирование на выявление мутаций в генах гемостаза (мутация гена протромбина G20210 и Лейденская мутация гена V фактора свертывания крови). Тяжесть симптомов менопаузы оценивали с помощью менопаузального индекса (ММИ), предложенного в 1959 г. Гербертом Купперманом и соавт. и известного в нашей стране в модификации Е.В. Уваровой.

Оценку состояния пациенток производили в ходе трех визитов.

Визит 1 (скрининг) – сбор клинико-анамнестических данных, назначение обследования.

Визит 2 – оценка результатов обследования. Оценка критериев включения и исключения, анкетирование. Подписание информированного согласия.

Визит 3 (через 24 нед. ± 3 дня после второго визита) – оценка эффективности лечения (анкетирование).

Основным в назначении МГТ является выбор наиболее безопасных препаратов, в связи с чем после проведенного обследования всем пациенткам был назначен препарат 17β-эстрадиол 1 мг/дрозпиренон 2 мг по 1 таблетке в день в непрерывном режиме в течение 6 мес. с дипиридамо́лом по 75 мг – 2 раза в сутки в течение 6 мес. Контрольная оценка показателей качества жизни, гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза, исследование липидного спектра крови, гемостаза проводились через 6 мес. терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 34 пациентки в ранней постменопаузе с незначительными изменениями в системе гемостаза. Возраст пациенток варьировал от 48 до 56 лет, средний 53,2 ± 0,8 года. У обследованных женщин средняя про-

должительность менопаузы составила $3,1 \pm 1,3$ года. Среди всех предъявленных жалоб признаки МС выявлены у 34 (100%) обследованных пациенток. При этом 11 пациенток имели тяжелую форму КС, индекс Куппермана соответствовал 58 баллам и выше, 23 пациентки имели средней тяжести форму КС, индекс Куппермана соответствовал 35 баллам и выше. Основные жалобы: в 90% – вегетососудистые (приливы, сердцебиение, нарушение сна, головная боль, головокружение), в 15% – психоэмоциональные (депрессия, раздражительность, бессонница, плаксивость, усталость), в 15% – урогенитальные (зуд, дискомфорт, сухость наружных половых органов, позывы и учащение мочеиспускания), в 25% – отечность, нагрубание и болезненность молочных желез.

Из гинекологических заболеваний: миома тела матки – у 65%, эндометриоз тела матки – у 15%, хронический сальпингоофорит – у 25%, эрозия шейки матки в анамнезе – у 65%. При обследовании молочных желез возрастные изменения встречались у 70% обследуемых, у 30% была фиброзно-кистозная мастопатия. Экстрагенитальные заболевания встречались у 100% женщин. Заболевания сердечно-сосудистой системы – у 54,6%, желудочно-кишечного тракта – у 41,4%, щитовидной железы – у 11,2% и мочевыделительной системы – у 6,5%.

По данным трансвагинального УЗИ толщина эндометрия в среднем составила $2,5 \pm 1,2$ мм до лечения и $2,1 \pm 1,1$ мм через 6 мес. на фоне лечения, что соответствовало нормативным показателям. По данным маммографии и УЗИ молочных желез клинически значимых отклонений выявлено не было ни у одной пациентки до и на фоне лечения через 6 мес. Уровни гормонов до лечения составили: ФСГ – 74,2 мМЕ/л, Е2 – менее 37 пмоль/л, пролактин – 230,9 мМЕ/мл, на фоне лечения через 6 мес. ФСГ – 59,4 мМЕ/л, что говорит о благоприятном эффекте МГТ на гормональный фон у пациенток. Остальные гормоны в пределах нормы.

Анализ липидного обмена в динамике терапии показал достоверное снижение атерогенной фракции липидов: липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с $3,44 \pm 0,12$ до $2,45 \pm 0,07$, уровень холестерина также снизился в процессе проведения терапии с $6,02 \pm 0,08$ до $5,47 \pm 0,05$ ммоль/л. Через 6 мес. терапии отмечено повышение неатерогенной фракции липидов – липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с $1,21 \pm 0,04$ до $1,59 \pm 0,03$ ммоль/л. Снижение ЛПНП является важнейшим условием профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (табл.).

Со стороны гемостаза до лечения – незначительные изменения: тромбиновое время (ТВ) $17,62 \pm 0,6$; активированное парциальное тромбопластическое время

- Таблица. Результаты липидограммы и гемостазиограммы
- Table. Results of lipid profile and hemostasiogram

Показатель	До лечения	Через 6 мес. терапии
ОХС, ммоль/л	$6,02 \pm 0,08$	$5,47 \pm 0,05^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,21 \pm 0,04$	$1,59 \pm 0,03^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,44 \pm 0,12$	$2,45 \pm 0,07^*$
Коэффициент атерогенности	$3,23 \pm 0,12$	$2,43 \pm 0,05^*$
ТГ, ммоль/л	$1,67 \pm 0,12$	$1,56 \pm 0,03^*$
Фибриноген, г/л	$4,8 \pm 0,13$	$3,73 \pm 0,12^{**}$
Тромбиновое время, с	$17,62 \pm 0,6$	$18,45 \pm 0,13^{**}$
ПТИ, %	$92,7 \pm 1,32$	$94,12 \pm 1,08^{**}$
АЧТВ, с	$22,6 \pm 0,11$	$28,7 \pm 0,4$

* $p \leq 0,05$ – статистически значима разница показателей. – ** $p \geq 0,05$ – статистически не значима разница показателей.

(АЧТВ) $26 \pm 0,11$ с; фибриноген $4,8 \pm 0,13$ г/л; протромбиновый индекс (ПТИ%) $92,7 \pm 1,32$ %. Через 6 мес. на фоне терапии 17 β -эстрадиолом/дроспиреноном с дипиридамом показатели гемостаза значительно улучшились: тромбиновое время $18,45 \pm 0,13$ с; АЧТВ $28,7 \pm 0,4$ с; фибриноген $3,73 \pm 0,12$ г/л; ПТИ $94,12 \pm 1,08$ % (табл.).

Хочется отметить, что показатели качества жизни и менопаузальный индекс улучшились у пациенток в первые 7–10 дней от начала приема препаратов, а также практически полностью купировались симптомы вегетативного и психоэмоционального симптомокомплексов у женщин в течение первых 3 мес. лечения. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что 17 β -эстрадиол/дроспиренон в сочетании с дипиридамом оказывают положительный эффект на проявления менопаузального синдрома, бережно воздействуя на гемостаз пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что пациентки имеют проблемы эстрогендефицитных состояний, свойственных КС в ранней постменопаузе. Важным фактором, снижающим уровень тромботического риска при проведении МГТ, является сопутствующее назначение антиагрегантов, одним из которых является дипиридамом. В малых дозах (150 мг/сут) он показан для профилактики тромботических осложнений при назначении МГТ для длительного применения.



Поступила/Received 11.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schoenaker D.A., Jackson C.A., Owlands J.V., Mishra G.D. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analysis of studies across six continents. *Int J Epidemiol.* 2014;43:1542–1562. doi:10.1093/ije/dyu094.
2. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и соавт. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. *Проблемы репродукции.* 2016;8-9. [Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N., et al. Menopausal hormone therapy and the preservation of the health of women at a mature age. Clinical guidelines. *Problemy Reproduktsii.* 2016;8-9.] (In Russ).
3. Freeman E.W., Sammel M.D., Sanders R.J. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study

- cohort. *Menopause*. 2014;21(4):339-46. doi:10.1080/13697130601181486.
4. Gartoulla P, Worsley R., Bell R.J., Davis S.R. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015;22:694-701. doi:10.1097/GME.0000000000000383.
 5. Gartoulla P, Islam M.R., Bell R.J., Davis S.R. Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review. *Climacteric*. 2014;17:529-539. doi:10.3109/13697137.2013.865721.
 6. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G. et al. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063
 7. Thorbjarnardottir T., Olafsdottir E.J., Valdimarsdottir U.A. et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A cohort study of 16 928 women 48 years and older. *Acta Oncol*. 2014;53(6):752-758. doi: 10.3109/0284186X.2013.878471.
 8. Gast G.C., Grobbee D.E., Pop V.J. et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 2008; 51: 1492-1498. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.106526.
 9. Herber-Gast G-C. M., Mishra G.D. Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes. *Menopause*. 2014;21(8):pp.000/000. doi: 10.1097/gme.000000000000017.
 10. de Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. On behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16:316-337. doi: 10.3109/13697137.2013.795683.
 11. Stuenkel S.A., Gass M.L.S., Manson J.E. et al. A decade after the Women's Health Initiative – the experts do agree. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012;97(8):2617-2618. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.051.
 12. Heinemann K., Assmann A., Dinger J. The Safety of Oral Hormone Replacement Therapy: Final Results from the EURAS-HRT Study. *Pharmacoeconomics & Drug Safety*. 2012;21(3):36.
 13. Mantha S., Karp R., Raghavan V., Terrin N., Bauer K.A., Zwicker J. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;7(345):4944. doi: 10.1136/bmj.e4944.
 14. Ziller M., Ziller V., Haas G., Rex J., Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2014;289(2):413-9. doi: 10.1007/s00404-013-2983-9.
 15. Кузнецова И.В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2016;6:108-114. [Kuznetsova I.V. Metabolic effects of combined hormonal contraception and the risk of thrombotic complications. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2016;6:108-114.] (In Russ).
 16. Курантил №25. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016/ Курантил №25. [Curantyl No. 25. Patient Information Leaflet. Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed date: 09/19/2016/ Kurantyl No.25.] (In Russ).
 17. Курантил №75. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016. [Curantyl No. 75. Patient Information Leaflet. Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed date: 09/19/2016.] (In Russ).
 18. Макацария А.Д., Бисадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2016;4:72-82. [Makatsariya A.D., Bisadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V. Placental insufficiency in complicated pregnancy and potential for use of dipyridamole. *Akusherstvo, Ginekologiya, Reproduktiya*. 2016;4:72-82.] (In Russ).
 19. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., ЩербакOVA О.Г., Ковалева Т.Д. Возможность профилактики тромбозомболических осложнений у женщин на фоне приема заместительной гормональной/менопаузальной терапии (обзор литературы). *Трудный пациент*. 2018;01-02:5-8. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V., Shcherbakova O.G., Kovaleva T.D. Possibility of preventing thromboembolic complications in women against the background of hormone replacement therapy /menopausal therapy (literature review). *Trudny Patsient*. 2018;01-02:5-8.] (In Russ).
 20. Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Тютюмова Е.А. Антитромбоцитарная терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2016;8:24-33. [Solovyova E.Yu., Dzhutova E.D., Tyutyumova E.A. Antiplatelet therapy as a component of primary and secondary prevention of ischemic stroke. *Meditinsky Sovet*. 2016;8:24-33.] (In Russ).
 21. Лебедев В.А., Игнатко И.В. Принципы профилактики тромбозомболических осложнений в гинекологии. *Трудный пациент*. 2017;15:1-2:11-15. [Lebedev V.A., Ignatko I.V. Principles of prevention of thromboembolic complications in gynecology. *Trudny Patsient*. 2017;15:1-2:11-15.] (In Russ).
 22. Alalaf S.K., Jawad A.K., Jawad R.K., Ali M.S., Al Tawil N.G. Bemiparin for thromboprophylaxis after benign gynecologic surgery: a randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(12):2161-7. doi: 10.1111/jth.13164.
 23. Barrellier M.T., Nativelle S., Lacaze E., Morello R., Le Hello C. Analysis of the anatomical sites of 172 lower-limb venous thromboses occurring in a hormonal context in 996 young women; impact of the duplex Doppler exploration. *J Mal Vasc*. 2015;40(3):145-57. doi: 10.1016/j.jmv.2015.02.002.