

# Возможность профилактики тромбоземболических осложнений у женщин на фоне приема заместительной гормональной/менопаузальной терапии (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова<sup>1</sup>, Е.А.Юрасова<sup>1</sup>, И.В.Юрасов<sup>1</sup>,  
О.Г.Щербакова<sup>2</sup>, Т.Д.Ковалева<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Дальневосточный государственный  
медицинский университет Минздрава России  
<sup>2</sup>Родильный дом №1, Хабаровск

В обзоре представлены данные возрастной характеристики женщин перименопаузального периода и постменопаузы, характеризующиеся риском развития сердечно-сосудистой патологии и возрастанием риска тромботических осложнений на фоне как генетических, так и приобретенных дефектов гемостаза. Возникновение тромбоземболических осложнений, в определенной степени, сопряжено также с использованием заместительной гормональной терапии/менопаузальной гормональной терапии. Особое внимание уделено препарату с антиагрегантным эффектом – дипиридамолу. Представлены данные использования данного препарата у пациенток с гинекологической патологией, с целью коррекции нарушений в системе гемостаза. Акцентируется внимание на возможности и целесообразности применения препарата дипиридамола в сочетании с использованием заместительной гормональной терапии/менопаузальной гормональной терапии.

**Ключевые слова:** перименопаузальный/постменопаузальный период, тромботические осложнения, дипиридамола, заместительная гормональная терапия, менопаузальная гормональная терапия.

## The Possibility of Preventing Thromboembolic Complications in Women Undergoing Hormone Replacement / Menopausal Therapy (Literature Review)

T.Yu.Pestrikova<sup>1</sup>, E.A.Yurasova<sup>1</sup>, I.V.Yurasov<sup>1</sup>,  
O.G.Shcherbakova<sup>2</sup>, T.D.Kovaleva<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>The Far Eastern State Medical University  
of the Ministry of Health of the Russian  
Federation, Khabarovsk  
<sup>2</sup>Maternity hospital №1, Khabarovsk

The literature review presents data on the age characteristics of women in perimenopausal and postmenopausal periods, characterized by the risk of development of cardiovascular disease and an increased risk of thrombotic complications affected by both genetic and acquired hemostasis defects. The emergence of thromboembolic complications, to a certain extent, is also associated with the use of hormone replacement therapy/menopausal hormone therapy. Particular attention is paid to the drug with antiplatelet effect – dipyridamole. The data on the use of this drug in patients with gynecological diseases are presented, with the aim of correcting disorders in the hemostatic system. Attention is focused on the possibilities and expediency of using dipyridamole in combination with hormone replacement therapy/menopausal hormone therapy.

**Keywords:** perimenopausal/postmenopausal period, thrombotic complications, dipyridamole, hormone replacement therapy, menopausal hormone therapy.

В настоящее время демографические данные свидетельствуют о все возрастающей доле пожилых людей в популяции и об увеличении средней продолжительности жизни в развитых странах. Следовательно, климактерический период составляет до трети общей длительности жизни женщин. Такие общепопуляционные тенденции поставили перед врачами и учеными всего мира задачу по улучшению качества жизни у женщин пожилого возраста [1–3].

### Положительные аспекты заместительной гормональной терапии в гинекологической практике

Возрастная группа женщин России в пери- и постменопаузе составляет более 21 млн. Менопауза – это биологическое событие, когда на фоне возрастных изменений доминируют инволютивные процессы в репродуктивной системе. Частота климактерических симптомов составляет 40–60%. Своевременно назначенная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) с учетом возраста женщины, продолжительности менопаузы, данных личного и семейного анамнеза позволяет снизить частоту менопаузальных симптомов, улучшить качество жизни. МГТ оказывает также профилактическое влияние на такие болезни пожилых людей, как остеопороз и переломы костей, сердечно-сосудистые заболевания, деменцию, диабет и другие метаболические состояния [2–5].

Применение гормональных препаратов широко распространено в гинекологической практике с целью контрацепции, заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в перименопаузальном периоде, для лечения гиперплазии эндометрия, акне, гирсутизма и синдрома поликистозных яичников [1–3].

Первоначально основной целью ЗГТ была борьба с климактерическим синдромом. Позже было отмечено, что у женщин в постменопаузе при понижении концентрации естественных эстрогенов возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирует остеопороз. Известно, что в возрасте до 50 лет женщины в 2 раза реже страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем мужчины, тогда как к 80 годам этот показатель одинаковый для обоих полов. У женщин с преждевременной менопаузой после билатеральной овариэктомии риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается в 2 раза по сравнению с женщинами того же возраста до наступления менопаузы. Эти наблюдения легли в основу гипотезы об эффективности ЗГТ не только для

лечения климактерического синдрома, но и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза [2–4].

Кардиоваскулярная патология занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности у женщин. По данным American Heart Association, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 500 000 женщин. Начиная с 1984 г., обнаруживается более высокая частота смертей от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин по сравнению с мужчинами, причем разрыв между этими показателями постоянно растет [3–7].

Биологические эффекты ЗГТ на систему гемостаза схожи с таковыми при назначении гормональных контрацептивов. Тем не менее, следует учесть, что если гормональными контрацептивами пользуются в основном молодые женщины, то препаратами ЗГТ – женщины в пери- и постменопаузе, что увеличивает риск развития тромбозов, поскольку кроме эффектов ЗГТ, возможных скрытых тромбофилических нарушений, накладываются еще и возрастные особенности функции системы гемостаза [6–9].

Таким образом, вопрос о влиянии ЗГТ/МГТ на сердечно-сосудистую систему становится все более актуальным. В связи с таким широким распространением гормональных препаратов даже незначительное повышение риска тромбозов, связанное с их применением, может нанести существенный вред здоровью очень большой группе населения [4–8].

### Проблемные аспекты заместительной гормональной терапии в перименопаузе/менопаузе

Появившиеся объективные данные по ятрогенным эффектам ЗГТ/МГТ и их патофизиологическое обоснование ставят вопрос о необходимости крайне внимательной оценки соотношения риска и преимуществ ЗГТ/МГТ. Так, при применении ЗГТ/МГТ внезапные тромбозы, инфаркты, инсульты, развитие рака молочной железы происходят на фоне улучшения качества жизни [9–11].

Известно, что высокий уровень фибриногена повышает риск развития инфаркта миокарда в 2 раза (эффект, сравнимый с таковым холестерина). Повышенные уровни фактора VIII и фактора Виллебранда являются независимыми факторами риска венозных тромбозов и инфаркта миокарда [12, 13].

По данным ряда исследователей, все случаи тромбозов были отмечены в течение первого года ЗГТ. Большинство женщин с рецидивом венозного тромбоза на фоне приема ЗГТ имели генетически обусловленный (мутация фактора V.Leiden) или приобретенный дефект гемостаза (антифосфолипидный синдром – АФС). Риск тромбозов глубоких вен при наличии мутации фактора V Leiden или мутации протромбина G20210A повышает риск в 4,5 раза, а ЗГТ повышает риск развития венозных тромбозов в 3,6 раза, то при их сочетании отмечается увеличение риска в 11 раз [12, 13].

Таким образом, ЗГТ, так же как и гормональная контрацепция, может усилить сочетанный эффект как генетической, так и приобретенной тромбофилии, в отношении риска развития венозных тромбозов. Данные литературы свидетельствуют о повышении в 11 раз риска развития инфаркта миокарда у пациенток с мутацией протромбина G20210A и гипертонией на фоне ЗГТ [12, 13].

Представленные результаты о наличии риска тромботических осложнений указывают на необходимость дальнейшего тщательного изучения этого вопроса, накопления и логического анализа полу-

ченных 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 – как средство снижения риска сосудистых осложнений на фоне приема ЗГТ/МГТ у пациенток

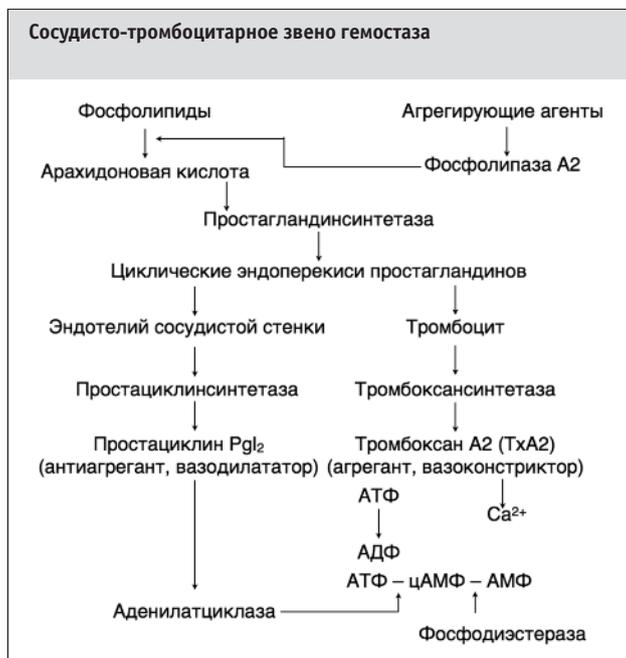
Дипиридамола был введен в клиническую практику в качестве коронарного сосудорасширяющего препарата более полувека назад и до сих пор используется как антитромботический вазодилататор. Среди клеточных мишеней он ингибирует фосфодиэстеразу (ФДЭ) и повышает внеклеточный уровень аденозина за счет ингибирования обратного захвата аденозина эритроцитами [14, 15].

Как следствие, повышаются показатели внутриклеточных уровней циклических нуклеотидов. Повышение циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках гладкой мускулатуры сосудов и цАМФ в тромбоцитах обеспечивает механизм вазодилатации и антитромбоза, которые далее потенцируются высвобождением простаглицлина P<sub>gI</sub><sub>2</sub> 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 [14–16].

С другой стороны, было показано, что дипиридамола обладает сильной мало воспринимаемой 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 увеличение 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 P<sub>gI</sub><sub>2</sub> эндотелием сосудистой ткани, что препятствует агрегации тромбоцитов [14, 17, 18].

Дипиридамола снижает адгезивность тромбоцитов, препятствует образованию тромбов в сосудах и уменьшению кровотока в очаге ишемии. Антиагрегантный эффект возникает при концентрации в плазме 0,1 мг/мл [14, 15, 19].

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. Кроме того, за счет ингибирования ФДЭ дипиридамола предотвращает расщепление цАМФ. Увеличенный уровень цАМФ внутри клетки удерживает тромбоциты



от активации. Помимо этого, за счет ингибирования ФДЭ в сосудистой стенке дипиридамола приводит к увеличению синтеза простациклина  $PGI_2$  и уровня цГМФ в миоцитах сосудов. Простациклин  $PGI_2$  является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, который также оказывает сосудорасширяющее действие за счет увеличения уровня внутриклеточного циклического цАМФ, а также потенцирует вазодилатацию за счет увеличения локальных уровней аденозина (рисунки) [15, 17, 18].

Патогенетические аспекты большинства гинекологических заболеваний связаны с поражением эндотелия сосудов и нарушением реологических свойств крови и процесса микроциркуляции. С целью профилактики или устранения патологических тромбов при лечении наиболее часто встречающейся гинекологической патологии (воспалительные заболевания органов малого таза – ВЗОМТ, прегравидарная подготовка и др.) широко используют лекарственные средства, влияющие на систему гемостаза [1–4].

В ряде литературных источников, основанных на данных клинических исследований, представлены результаты использования препарата дипиридамола у пациенток с хроническими формами ВЗОМТ, на этапе прегравидарной подготовки, для профилактики послеоперационных тромбоцитарных осложнений. Анализ отдельных параметров гемостаза у пациенток свидетельствует об эффективности препарата дипиридамола, улучшающего реологические и коагуляционные свойства крови, перфузию тканей, снабжение их кислородом и питательными веществами [20–22].

Эффект действия дипиридамола как антиагреганта основан на эффекте активаторов аденилатциклазы, ингибиторов циклооксигеназы и ингибиторов фосфодиэстеразы. По данным ряда исследователей, дипиридамола нормализует венозный отток, снижает частоту возникновения тромбоза глубоких вен в послеоперационном периоде. Улучшает микроциркуляцию в сетчатой оболочке глаза, почечных клубочках. Снижает тонус мозговых сосудов, эффективен при динамических нарушениях мозгового кровообращения. По данным ангиографического исследования, комбинация ацетилсалициловой кислоты с дипиридамолом замедляет прогрессирование атеросклероза [12, 13, 22].

Более явное течение атеросклеротического процесса в постменопаузе, а также существенные гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия способствуют развитию атеросклеротических бляшек в артериях; разрыв последних с формированием пристеночного или окклюзионного тромба приводит к развитию острой ишемии (инфаркта) и тромбоэмболии легочной артерии. Типичные для менопаузы инсулинорезистентность и нарушение обмена углеводов вызывают дисфункцию эндотелия с нарушением выработки им биологически активных веществ, противодействующих тромбообразованию, потенцируют артериосклероз, существенно подавляют фибринолитическую активность крови [12, 13, 19].

Опубликованные в современной литературе данные, свидетельствующие о риске возможных тромбоцитарных осложнений при приеме гормональных препаратов, указывают на необходимость дальнейшего тщательного изучения этого вопроса [9, 23–24].

Следовательно, использование препарата дипиридамола одновременно с назначением ЗГТ/МГТ позволит, по нашему мнению, снизить риск тромбоцитарных осложнений у пациенток перименопаузального периода и в менопаузе.

## Литература

1. Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б.Карра, Р.Блекуэлла, Р.Азиза Пер. с англ. М.: «Практика»; 2015; 832 / *Rukovodstvo po reproduktivnoy medicine. Pod red. Karra B., Blekualla R., Aziza P. Per. s angl. M.: «Praktika»; 2015; 832. [in Russian].*
2. Ведение женщин в перименопаузе и постменопаузе: практические рекомендации / Под ред. В.П.Сметник, Л.М.Ильиной. М.: Ярославль: ООО «ИПК «Литтерра», 2010; 221. / *Vedenie zhenshchins v peri - I postmenopauze: prakticheskie rekomendacii / Pod red. V.P.Smetnik, K.M.Ilinoy. M.: Yroslavl: ООО «ИПК«Литтерра», 2010; 221. [in Russian].*
3. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, В.Е.Радзинского, И.Б.Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017; 1008. / *Ginekologiy. National noe rukovodstvo / Pod red. Savelievoy G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinskogo V.E., Manuhina I.B. 2-e izd., pererab. i dop. M: GEOTAR-Media; 2017; 1008. [in Russian].*
4. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Н.Радзинского, Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепской, В.Е.Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2016; 1136. / *Rukovodstvo po ambulatorno- poliklinicheskoy pomoshchi v akusherstve i ginekologii / pod red. Radzinskogo V.N., Sukhikh G.T., Prilepsky V.N., Radzinskogo V.E. 3-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2016; 1136. [in Russian].*
5. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (Протоколы). М.: 2014; 57. / *Menopauzal nay gormonal nay terapiy I sohranenie zdoroviy zhenshchins v zreloom vozraste. Klinicheskie rekomendacii (Protokoly). M.: 2014; 57. [in Russian].*
6. Santen P.J., Allred D.C., Androin S.P. et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (Suppl. 1): 1–66.
7. Sturdee D.W., Pines A., Archer D.F., Baber D.F. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *J. Climacteric.* 2011; 14: 302–320.
8. Cagnacci A., Cannolella M., Palma F. et al. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *J. Climacteric.* 2012; 15: 157–162.
9. Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundström A, Holmström M, Schulman S, Björgell O, Kieler H. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol.* 2014 Sep; 124 (3): 600–9.
10. 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 Aug 7; 345: e4944.

11. 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.
12. Кузнецова И.В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Акушерство и гинекология.* 2016; 6: 108–114. / Kuznetsova I.V. Metabolicheskie jeffekty kombinirovannoj gormonal'noj kontratshepcii i risk tromboticheskikh oslozhnenij. *Akusherstvo i ginekologija.* 2016; 6: 108–114. [in Russian].
13. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей под ред. А.Д.Макацария. М.: МИА, 2011; 1050с. / Trombogemorragicheskie oslozhnenija v akushersko-ginekologicheskoy praktike. *Rukovodstvo dlja vrachej pod red. A.D.Makacarija.* М.: МИА, 2011; 1050. [in Russian].
14. Курантил №25. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016. / Kurantil №25. Instruction for medical use [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2016.
15. Курантил №75. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016. / Kurantil №75. Instruction for medical use [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)]. *Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu.*
16. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Медикаментозная терапия в практике акушера-гинеколога. М.: Литтерра, 2011; 512. / Pestrikova T.U., Urasova E.A., Urasov I.V. *Medikamentoznaya terapiya v praktike akushera -ginekologa.* М.: «Litterra», 2011; 512. [in Russian].
17. 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., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya.* *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016; 4: 72–82 [in Russian].
18. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. 3-е изд. М.: 2013; 224. / Sidel'nikova V.M. *Podgotovkai vedenie beremennosti u zhenshchins privychnym nevnashivaniem: metod.posobiya i klin. protokoly.* 3-e izd. М.: 2013; 224. [in Russian].
19. 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. / Solov'eva E.Yu., Dzhutova E.D., Tyutyumova E.A. *Antitrombogemorragicheskay terapiya kak komponent pervihnoy i vtirihnoy profilaktiki ihemicheskogo insul'ta.* *Meditsinskii sovet.* 2016; 8: 24–33.
20. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А., Ковалева Т.Д. Персонализированный подход к тактике ведения пациенток с хроническими формами ВЗОМТ на этапе прегравидарной подготовки. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2015; 3: 36–40. / Pestrikova T.U., Urasov I.V., Urasova E.A., Kovaleva T.D. *Personificirovanney podhod k praktike vedenia pacientok s hronicheskimi formami VZOMT na etape pregravidarnoy podgotovki.* *Dal'nevostohney medicinskiy gurnal.* 2015; 3: 36–40.
21. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А., Ковалева Т.Д., Лосева Е.В., Замотаева Е.Б. Коррекция гемостаза и гемодинамических нарушений в сосудах матки у пациенток с хроническими формами воспалительных заболеваний органов малого таза. *Consilium Medicum.* 2014; 16: 6: 94–96. / Pestrikova T.U., Urasov I.V., Urasova E.A., Kovaleva T.D., Loseva E.V., Zamotaeva E.B. *Korrekciiy gemostaza i gemodinamiheskikh naruheniy v sosudah matki u pacientok s hroniheskimi formami vospalitel'nyh zabolevaniy organof malogo taza.* *Consilium Medicum.* 2014; 16: 6: 94–96.
22. Лебедев В.А., Игнатко И.В. Принципы профилактики тромбоэмболических осложнений в гинекологии. *Трудный пациент.* 2017; 15: 1–2: 11–15. / Lebedev V.A., Ignatko I.B. *Principy profilaktiki tromboticheskikh oslozhneniy v ginekologii.* *Trudniy pacient.* 2017; 15: 1–2: 11–15.
23. 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 Dec; 13 (12): 2161–7.
24. 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 May; 40 (3): 145–57.

**Сведения об авторах:**

**Пестрикова Татьяна Юрьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Дальневосточного государственного медицинского университета, Хабаровск  
**Юрасова Елена Анатольевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Дальневосточного государственного медицинского университета, Хабаровск  
**Юрасов Игорь Владимирович** – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Дальневосточного государственного медицинского университета, Хабаровск  
**Щербакова Ольга Геннадьевна** – к.м.н., врач акушер – гинеколог родильного дома №1, МЗ Хабаровского края  
**Ковалева Тамара Даниилловна** – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Дальневосточного государственного медицинского университета Минздрава России, Хабаровск