

2006;2:45—50.

5. Lewis J.S. Rotation cuff tendinopathy (subacromial impingement syndrome: Is the time for a new method of assessment? Br J Sports med 2008 Oct 17.

6. Kumar P. Idiopathic carpal tunnel syndrome and trigger finger: is there an association? J Hand Surg Eur 2008 Oct 20.

7. Bardak A.N. et al. Evaluation of the Clinical Efficacy of Conservative Treatment in the Management of Carpal Tunnel Syndrome. Adv Ther 2009 Jan 22 (Epub ahead of print).

8. Aclbes J.C. et. al. Ultrasonographic assessment of Baker's cysts after intra-articular corticosteroid injection in Knee osteoarthritis. J Clin Ultrasound 2006 Apr;34(3):113—7.

9. Alvarez P., Nemeqyei J. Risk factors for pes anserinus tendinitis-bursitis syndrome: a case control study. J Clin Rheumatol 2007 Apr;13(2):63—5.

10. Beyzedeglu T. The effectiveness of dor-

siflexion night splint added to conservative treatment for plantar fasciitis. Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41(3):220—4.

11. Dorotke R. et al. Location modalities for focused extracorporeal shock wave application in the treatment of chronic plantar fasciitis. Foot Ankle Int 2006 Nov;27(11):943—7.

12. Heyd R. et al. Radiation therapy for painful heel spurs: results of a prospective Randomized study. Strahlenther Onkol 2007 Jan;183(1):3—9.

Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме

Л.В. Кондратьева, Т.М. Решетняк

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Для профилактики тромбозов различных локализаций в общетерапевтической практике и у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) наиболее часто применяют варфарин и ацетилсалициловую кислоту (АСК). Механизм действия варфарина связан с прекращением синтеза VII, X, IX, II факторов свертывания крови. АСК ингибирует агрегацию тромбоцитов за счет необратимой инактивации ЦОГ 1.

Пациентам с антифосфолипидными антителами (аФЛ) и венозными тромбозами необходима длительная среднеинтенсивная терапия варфарином. Больные с ишемическими инсультами без других показаний для антикоагулянтов могут получать либо варфарин, либо АСК. В последнем случае не требуется лабораторного контроля и индивидуального подбора дозы. Первичная профилактика тромбозов при наличии аФЛ также осуществляется с помощью АСК. При наступлении беременности женщинам с акушерскими проявлениями АФС назначают низкие дозы АСК в сочетании с гепаринами.

Для снижения риска кровотечений подбор дозы варфарина начинают с минимальных доз (<5 мг/сут). Для профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта разработаны новые формы АСК, например соединения АСК с невсасывающимся антацидом — гидрооксидом магния.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, тромбозы, ацетилсалициловая кислота, варфарин.

Контакты: Любовь Валерьевна Кондратьева lubamoiapochta@mail.ru

PREVENTION OF THROMBOSES IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

L.V. Kondratyeva, T.M. Reshetnyak

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Warfarin and acetylsalicylic acid (ASA) are most frequently used to prevent thromboses of different localizations in general medical practice and in patients with antiphospholipid syndrome (APS). The mechanism of action of warfarin is associated with the ceased synthesis of blood coagulation factors VII, X, IX, and II. ASA inhibits platelet aggregation due to irreversible inactivation of COX 1.

Patients with antiphospholipid (aPL) antibodies and venous thromboses need long-term moderate-intensity warfarin therapy. Patients with ischemic strokes without other indications for the use of anticoagulants may be given either warfarin or ASA. In the latter case, there is no need for laboratory control or an individual dose adjustment. The primary prevention of thromboses in the presence of aPL is also performed with ASA. When pregnancy occurs, women with obstetric manifestations of APS may be given small-dose ASA in combination with heparins.

To reduce the risk of hemorrhages, warfarin dosage adjustment is initiated with the minimum doses (<5 mg/day). Novel ASA formulations, such as ASA with the unabsorbed antacid magnesium hydroxide, have been developed to prevent gastrointestinal tract complications.

Key words: antiphospholipid syndrome, thromboses, acetylsalicylic acid, warfarin.

Contact: Lyubov Valeryevna Kondratyeva lubamoiapochta@mail.ru

Антифосфолипидный синдром (АФС) характеризуется рецидивирующими тромбозами различной локализации, невынашиванием беременности и наличием в крови антифосфолипидных антител (аФЛ) [1, 2]. Поскольку патогенетическое лечение заболевания не разработано, его терапия сводится в основном к профилактике повторных тромбозов

с помощью двух основных групп лекарственных средств: антикоагулянтов и антиагрегантов.

Среди антикоагулянтов наибольшее распространение во всем мире получили производные кумарина, в частности варфарин, а в гетерогенной группе антиагрегантов на первом месте стоит ацетилсалициловая кислота — АСК (оба

препарата поставляет на российский фармацевтический рынок компания «Никомед» — Варфарин Никомед® и Кардиомагний®).

Предшественник варфарина, дикумарол (3—3'-метилбис-4-гидроксикумарин), впервые выделен в 1939 г. из сладкого клевера группой биохимиков под руководством К. Link, изучавшей гибель крупного рогатого скота из-за кровотечений. Его водорастворимый аналог №42 с выраженными антикоагулянтными свойствами, получивший название «варфарин» (от Wisconsin Alumni Research Foundation, финансирующего исследования), с 1941 г. стал применяться в клинической практике для профилактики тромбозов [3].

Варфарин представляет собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров. Антикоагулянтный эффект препарата и увеличение риска кровотечений при его приеме на 60—70% зависят от S-варфарина, хотя R-форма имеет больший период полужизни, уровень его концентрации в плазме выше [4, 5].

Варфарин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), транспортируется в печень белками плазмы, преимущественно альбуминами, и аккумулируется в микросомах.

Механизм действия варфарина связан с прекращением витамин К-зависимого карбоксилирования N-концевых участков VII, X, IX, II факторов внешнего пути свертывания крови, нарушения в котором приводят к удлинению протромбинового времени (ПВ) — времени свертывания рекальцифицированной плазмы при добавлении к ней тромбопластина [6—8]. Современный подход к контролю за приемом варфарина предполагает определение международного нормализованного отношения (МНО), которое рассчитывают по формуле:

$$\text{МНО} = (\text{ПВ пациента} / \text{ПВ нормальной плазмы})^{\text{МИЧ}},$$

где МНО — международное нормализованное отношение; ПВ — протромбиновое время; МИЧ — международный индекс чувствительности тромбопластина.

МНО — величина непостоянная и колеблется в широких пределах. Влияние на МНО оказывают различные внешние и внутренние, обратимые и необратимые факторы: гипопротениемия, нарушения функции почек и печени, мутации в гене цитохрома P450, скорость катаболизма, запасы витамина К в печени, диета, алкоголь, одновременное применение других лекарственных веществ [3, 6—8]. Присутствие пищи в желудке замедляет абсорбцию препарата. В большинстве исследований при длительном применении антикоагулянтов только в половине случаев определения МНО соответствует терапевтическому интервалу. В настоящее время несколько увеличить этот показатель позволило появление портативных аппаратов для самоконтроля МНО по капиллярной крови [6—8].

Варфарин используется для профилактики системных тромбоэмболий при мерцательной аритмии, пороках сердца, протезах клапанов сердца и сосудов, инфаркте миокарда; для лечения и профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий, в том числе после ортопедических вмешательств (протезирование тазобедренного и коленного суставов); для первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда; при критической ишемии нижних конечностей; для профилактики тромбозов на фоне химиотерапии IV стадии рака молочной железы и тромбозов центрального венозного катетера [3].

Будучи представителем антиагрегантов, АСК оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действие, а также ингибирует агрегацию тромбоцитов, что позволило использовать препарат для профилактики тромбооб-

разования. АСК необратимо инактивирует циклооксигеназу 1 (ЦОГ 1), катализирующую превращение арахидоновой кислоты в простагландин H₂ (субстрат для синтеза мощного индуктора агрегации тромбоцитов — тромбоксана A₂) [9—11].

Существуют и другие механизмы действия аспирина: подавление образования тромбина, полноценного «плотного» фибрина, стимуляция высвобождения тканевого активатора плазминогена и влияние на фибринолиз, угнетение экспрессии и активности NO-синтазы и др. [12, 13].

АСК быстро всасывается из желудка и верхних отделов тонкого кишечника. Терапевтический эффект наступает через 20 мин после однократного приема 100—150 мг АСК и сохраняется до 48 ч. Для полного восстановления нормальной функции всех тромбоцитов необходимо в среднем 10 дней, так как ежедневно обновляется только 10% всего пула [13, 14].

Показанием для назначения низких доз АСК является первичная и вторичная профилактика ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), острых и преходящих нарушений мозгового кровообращения [12].

Использование варфарина и АСК при АФС

Несколько когортных исследований в конце XX — начале XXI веков продемонстрировали преимущество варфарина перед антиагрегантами и плацебо для профилактики рецидивов тромбозов у пациентов с аФЛ. Наиболее эффективным режимом терапии в работах R.H.W.M. Derksen и соавт. [15] и M.A. Khamashta и соавт. [16] оказалась высокоинтенсивная антикоагуляция (МНО >3,0). Другие авторы сообщили об отсутствии повторных тромбозов или их значительном уменьшении уже при достижениях МНО 2,0—3,0 [17—21].

Средне- и высокоинтенсивные режимы терапии варфарином сравнили между собой в двух рандомизированных контролируемых исследованиях — канадском [22] и европейском [23]. В первое вошли 114, во второе — 109 пациентов с достоверным диагнозом АФС, преимущественно с венозными тромбозами в анамнезе. В работе M.A. Crowther и соавт. [22] за 2,7 года рецидивы тромбозов были выявлены у 10,7% пациентов в группе высокоинтенсивной терапии и у 3,4% — в группе среднеинтенсивной терапии (ОР=3,1; 95% ДИ 0,6—15,0). В исследовании G.Finazzi и соавт. [23], продолжавшемся 3,6 года, данные показатели составили соответственно 11,1 и 5,5% (ОР=1,97; 95% ДИ 0,49—7,89). Таким образом, эффективность двух режимов при АФС оказалась сходной.

Во всех приведенных выше работах наилучшие результаты были получены при венозных тромбозах, в то время как в когорте G. Ruiz-Irastorza и соавт. [24], в которой доля больных с артериальными окклюзиями в анамнезе превышала 50%, частота рецидивов даже при МНО 3,0—4,0 оставалась значительной (0,091 случаев/пациентов-лет).

Единственное проспективное контролируемое слепое исследование эффективности вторичной профилактики артериальных тромбозов WARSS/APASS Group (The Warfarin Aspirin Recurrent Ischemic Stroke Study/The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group) [25, 26] включало пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Оценивался риск рецидивов ишемических инсультов за 2 года наблюдения в зависимости от терапии. Из 720 пациентов, имеющих аФЛ (антитела к кардиолипину — аКЛ и/или волчаночный антикоагулянт — ВА), 361 получал варфарин (МНО от 1,4 до 2,8, среднее МНО=2,2), 359 — АСК (325 мг/сут). Результаты анализа не выявили различий между группами по частоте как рецидивов инсультов, смер-

ЛЕКЦИЯ

тей, так и больших кровотечений. Это позволило авторам утверждать, что терапия варфарином с поддержанием МНО 1,4—2,8 не может быть рекомендована для вторичной профилактики инсультов у пациентов с аФЛ и препаратом выбора в данной ситуации является АСК [25, 26]. Недостатками работы были включение в анализ больных с недостоверным АФС (однократное определение аФЛ, низкие уровни аФЛ, наличие IgA-аФЛ), а также исключение пациентов с высоким риском эмболии, т. е. с мерцательной аритмией, пороками и протезами клапанов сердца. Кроме того, когорта больных в WARSS оказалась значительно старше, чем большинство описанных ранее когорт с АФС.

Лечение пациентов с аФЛ и нецеребральными артериальными тромбозами не разработано. Исследований, посвященных профилактике рецидивов, например при инфаркте миокарда у больных АФС, не проводилось. В большинстве случаев используется та же тактика, что и при венозных окклюзиях (варфарин с поддержанием МНО 2,0—3,0) [27]. Возможно, высокоинтенсивная антикоагуляция с МНО > 3,0—3,5 при артериальных тромбозах, в том числе при ишемических инсультах, была бы более эффективной.

Оптимальная длительность терапии варфарином при АФС также не определена. Риск повторных тромбозов наиболее высок после отмены препарата. Так, R.H.W.M. Derksen и соавт. [15] описали 19 пациентов, полностью удовлетворявших критериям АФС, с венозными тромбозами в анамнезе. За время наблюдения (8—248 мес) зарегистрировано 15 рецидивов, причем у 11 больных тромбозы наблюдались после отмены оральных антикоагулянтов. Среднее время, прошедшее от момента окончания терапии до развития рецидива, составило 5,5 мес (от 1,3 до 88 мес). Единственный эпизод на фоне приема варфарина зафиксирован через 168 мес (МНО 2,2).

В работе S. Shulman и соавт. [28] рецидивы венозных тромбозов развились у 22% пациентов с позитивными аКЛ после отмены варфарина и только у 3% больных, продолжавших использовать препарат (ОР=7,7, 95% ДИ 2,4—25).

В случае рецидивов тромбозов, несмотря на стандартную терапию варфарином, когда МНО соответствует целевому (2,0—3,0), возможно как увеличение дозы антикоагулянта с поддержанием МНО > 3,0, так и добавление к терапии низких доз АСК. Альтернативой варфарину в данной ситуации могут служить гепарин или низкомолекулярные гепарины (НМГ) [29].

Применение АСК при АФС основано на предположении о связи между аФЛ и дисбалансом между биосинтезом простациклина в эндотелии сосудов и тромбосана в тромбоцитах. Увеличение синтеза последнего ассоциируется с обнаружением ВА, аКЛ и антител к β_2 -гликопротеину I [30—33], поэтому большинство авторов рекомендуют использовать АСК в качестве монотерапии у пациентов без тромбозов в анамнезе, у которых при серологическом исследовании выявлены аФЛ [34—37]; другие назначают АСК только при регистрации дополнительных факторов риска тромбозов [38]. Комитет Европейской антиревматической лиги (EULAR) считает, что при системной красной волчанке низкие дозы АСК необходимы в случае наличия как аФЛ, так и как минимум одного другого фактора атеросклероза [39]. Однако не все исследования, оценивающие эффективность низких доз АСК для первичной профилактики тромбозов, подтвердили преимущество аспирина перед плацебо [40].

У женщин, страдающих АФС, с невынашиванием беременности в анамнезе, АСК в сочетании с прямыми антикоагулянтами снижает риск как акушерских осложнений (спонтанных аборт и гибели плода), так и тромбозов различной локализации [41, 42].

На основании приведенных выше данных сформулировано положение о необходимости длительной среднетенсивной терапии варфарином у пациентов с аФЛ и венозными тромбозами. Больные с ишемическими инсультами без других показаний для назначения антикоагулянтов могут получать либо варфарин, либо АСК. Последняя, по-видимому, предпочтительнее, так как при ее приеме не требуется лабораторного контроля и индивидуального подбора дозы. Первичная профилактика тромбозов при наличии аФЛ также осуществляется с помощью АСК. Беременным с АФС на ранних сроках назначают низкие дозы АСК, а при сохранении беременности добавляют к терапии нефракционированный или НМГ (см. схему). АСК в дозе более 150 мг/сут у беременных не используют.

Прием варфарина и/или АСК у пациентов с АФС может вызвать развитие геморрагических осложнений. На фоне среднетенсивной антикоагуляции (МНО 2,0—3,0) частота серьезных кровотечений составляет 0,5—6,5% в год [43—45]. При увеличении уровня МНО на 1 единицу риск тяжелых геморрагий возрастает на 42% [44]. Как было сказано выше, в исследовании WARSS/APASS частота больших кровотечений у пациентов, получавших варфарин (МНО 1,4—2,8) и АСК (325 мг/сут), оказалась сходной [25, 26].

Одной из самых частых и опасных локализаций кровотечений при использовании АСК является ЖКТ. Следует помнить, что у 50% больных с различными заболеваниями, принимавших АСК, возникает диспепсия, у 30—40% — эрозии слизистой оболочки желудка, а риск развития желудочно-кишечных кровотечений увеличивается в 2 раза [46, 47].

Возникновение осложнений менее вероятно при использовании АСК в малых дозах. Минимально эффективная доза АСК составляет 75 мг, причем ее повышение обычно не сопровождается ростом эффективности профилактики осложнений [12].

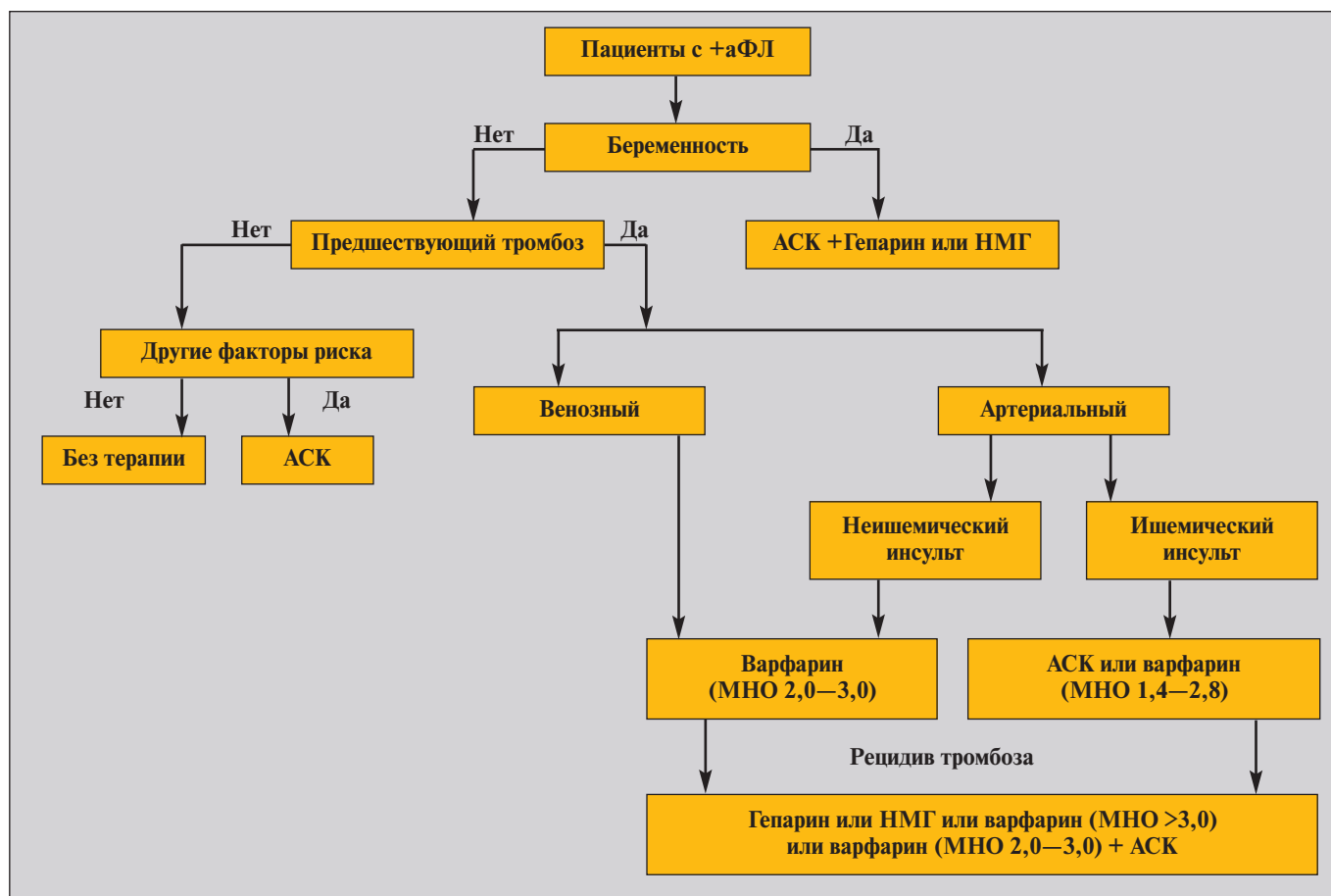
Для снижения побочных действий на ЖКТ разработаны новые формы АСК — таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и соединения АСК с невсасываемым антацидом — гидроокисью магния (Кардиомагил®). Гидроокись магния быстро адсорбирует соляную кислоту, пепсин и желчные кислоты, снижает протеолитическую активность желудочного сока, обладает обволакивающими свойствами, не влияя на биодоступность АСК.

Что касается безопасности при приеме варфарина, то и четкий контроль МНО в ряде случаев помогает избежать геморрагических осложнений. Вопреки принятым рекомендациям подбор индивидуальной дозы следует начинать не с 5, а с 2,5 мг/сут варфарина, поскольку часть пациентов имеет повышенную чувствительность к варфарину, обусловленную мутациями в гене цитохрома P450 [48—51]. С этой точки зрения достаточно удобна доза препарата Варфарин Никомед® (2,5 мг).

Варфарин противопоказан при наступлении беременности в связи с возможностью развития эмбриопатии. У женщин, получающих варфарин, беременность должна быть планируемой.

Таким образом, препаратами выбора для проведения первичной и вторичной профилактики тромбозов

ЛЕКЦИЯ



Алгоритм профилактики тромбозов у пациентов с aФЛ

при АФС, как и в общетерапевтической практике, являются варфарин и низкие дозы АСК. Однако применение стандартных схем в ряде клинических ситуаций ограничено и недостаточной эффективностью, и развитием нежелательных последствий. Все это диктует

необходимость дальнейших исследований, включающих пациентов с различными проявлениями АФС, и активного внедрения в клиническую практику новых форм лекарственных средств, таких как Кардиомагнил® и Варфарин Никомед®.

ЛИТЕРАТУРА

- Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *BMJ* 1983;187:1088—9.
- Hughes G.R.V., Harris E.N., Charavi A.E. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486—9.
- Лечение оральными антикоагулянтами: Методические рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А.Шмидта — Б.А.Кудряшова. Сост. Т.В.Козлова. Под ред. Л.Б.Лазебника и И.Н.Бокарева. М.: Издатель Е.Разумова, 2003.
- Palkimas M.P., Skinner H.M., Gandhi P.J. et al. Polymorphisms induced sensitivity to warfarin: a review of the literature. *J Thrombosis and Thrombolysis* 2003;15:205—12.
- Takahashi H., Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:587—603.
- Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:204—33.
- Hirsh J., Fuster V., Ansell J. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1692—711.
- Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозом болей антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг): Методические рекомендации. З.С. Баркаган, А.П. Момот, И.А. Тараненко, Я.Н. Шойхет. М.: Ньюдиамед, 2003.
- Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)* 1971;231:232—5.
- Smith J.H., Willis A.L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature (New Biol)* 1971;231:235—7.
- Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов. *Науч-практич ревматол* 2003;3:28—31.
- Кукес В.Г., Остроумова О.Д. Кардиомагнит: новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту. Пособие для врачей. М.: Никомед Россия—СНГ, 2003.
- Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206—15.
- Patrino C., Collier B., Dalen J. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:39—63.
- Derksen R.H.W.M., de Groot Ph.G., Kater L. et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment.

ЛЕКЦИЯ

- Ann Rheum Dis 1993;52:689—92.
16. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993—7.
 17. Rosove M.H., Brewer P.M.C. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Int Med* 1992;117:303—8.
 18. Krnic-Barrie S., O'Connor C.R., Looney S.W. et al. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2101—8.
 19. Ginsberg J.S., Wells P.S., Brill-Edwards P. et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685—91.
 20. Ames P.R.J., Ciampa A., Grandone E. et al. Conventional oral anticoagulation (INR 2—3) effectively prevents rethrombosis in primary antiphospholipid antibody syndrome (abstract). *Lupus* 2002;9:624.
 21. Pradoni P., Simioni P., Girolami A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation (letter). *Thromb Haemost* 1996;75:859.
 22. Crowther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133—8.
 23. Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V. et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005;3:848—53.
 24. Ruiz-Irastorza G., Khamashta K.A., Hunt B.J. et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: an analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002;162:1164—9.
 25. Brey R.L., Chapman J., Levine S.R. et al. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus* 2003;12:508—13.
 26. Levine S.R., Brey R.L., Tilley B.C. et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576—84.
 27. Lim W., Crowther M.A., Eikelboom J.W. Management of antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA* 2006;295:1050—7.
 28. Schulman S., Svenungsson E., Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998;104:332—8.
 29. Dentali F., Manfredi E., Crowther M.A. et al. Long-duration therapy with low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid antibody syndrome resistant to warfarin therapy. *Thromb Haemost* 2005;3:2121—3.
 30. Lellouche F., Martinuzzo M., Said P., et al. Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood* 1991;78:2894—9.
 31. Forastiero R., Martinuzzo M., Carreras L.O. et al. Anti- β_2 -glycoprotein I antibodies: association with increased urinary excretion of platelet-derived thromboxane urinary metabolites. *Thromb Haemost* 1998;79:42—5.
 32. Ferro D., Basili S., Roccaforte S. et al. Determinants of enhanced thromboxane biosynthesis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2689—97.
 33. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. и др. Уровни тромбоса-на и протастиклина у больных систем-ной красной волчанкой с антифосфо-липидным синдромом. *Клин мед* 1994;6:31—5.
 34. Alarcon-Segovia D., Boffa M.C., Branch W. et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus* 2003;12:499—503.
 35. Erkan D., Merrill J.T., Yazici Y. et al. High thrombosis rate after fetal loss in APS: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum* 2001;44:1466—7.
 36. Erkan D., Yazici Y., Peterson M.G. et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2002;41:924—9.
 37. Wahl D.G., Bounameaux H., de Moerloose Ph. et al. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. A decision analysis. *Arch Intern Med* 2000;160:2042—8.
 38. Wajed J., Ahmad Y., Durrington P. N. et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus Proposed guidelines for risk factor management. *J Rheumatol* 2004;43:7—12.
 39. Bertias G., Ioannidis J.P., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the manage-ment of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195—205.
 40. Erkan D., Lockshin M.D. How much warfarin is enough in APS related thrombo-sis? *Thromb Research* 2004;114:435—42.
 41. Derksen R.H.W.M., Khamashta M.A., Branch D.W. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1028—39.
 42. Rai R., Cohen H., Dave M. et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phos-pholipid antibodies. *BMJ* 1997;314:253—7.
 43. Hirsh J., Kearon C., Ginsberg J. Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157:2174—7.
 44. Van der Meer F.J., Rosendaal F.R., Vandenbroucke J.P. et al. Bleeding complica-tions in oral anticoagulant therapy. An anali-sis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557—62.
 45. Levine M.N., Rascobe G., Landefeld S. et al. Hemorrhagic complications of anti-coagulant treatment. *Chest* 2001;119:108—21.
 46. Каратеев А.Е. НПВП-индуцирован-ные гастропатии: Методические рекомен-дации для врачей-ревматологов, гастро-энтерологов, терапевтов. М., 2003.
 47. Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827—30.
 48. Aithal G.P., Day C.P., Kesteven P.J. et al. Association of polymorphisms in cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717—9.
 49. Taube J., Halsall D., Baglin T. Influence of cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anti-coagulation in patients on long-term treat-ment. *Blood* 2000;96:1816—9.
 50. Higashi M., Veenstra D., Midori Kondo L. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation — related out-comes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690—8.
 51. Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B. et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004;91:1123—8.