

Bezpieczeństwo zakrzepowo-zatorowe przezskórnej terapii hormonalnej

Thromboembolic safety of transdermal hormone therapy

Grzegorz Stachowiak, Tomasz Pertyński

Klinika Menopauzy i Chorób Kobięcych, Instytut Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2008; 6: 285–290

Streszczenie

Artykuł jest przeglądem aktualnych doniesień – najnowszego piśmiennictwa, badań własnych – na temat wpływu przezskórnej terapii hormonalnej (HT) okresu menopauzy na ryzyko zakrzepowo-zatorowe u kobiet. Dostępne dane wyraźnie świadczą o tym, że ten typ hormonoterapii cechuje wysoki stopień bezpieczeństwa zakrzepowo-zatorowego, nawet wówczas, gdy HT jest stosowana u kobiet obciążonych czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Słowa kluczowe: menopauza, przezskórna terapia hormonalna, powikłania zakrzepowo-zatorowe

Summary

This article is a review of up-to-date reports – the newest references and own studies – on the influence of transdermal hormone therapy (HT) on thromboembolic risk in menopausal women. The available data testify clearly to the high thromboembolic safety of HT, even when this therapy is administered in women with thromboembolic risk factors.

Key words: menopause, transdermal hormone therapy, thromboembolic complications

Stosowanie terapii hormonalnej (ang. *hormone therapy* – HT) w okresie menopauzy wiąże się również – poza ewidentnie beneficjalnym wpływem na objawy również zespołu klimakterycznego czy osteoporozę – z ryzykiem wystąpienia wielu objawów ubocznych. Do najgroźniejszych z nich zalicza się aktywny proces zakrzepowo-zatorowy. Jest to o tyle istotne, że kobiety w okresie menopauzy częściej zaczynają zapadać na *schorzenia układu krążenia* związane z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi: żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ang. *venous thromboembolism* – VTE), chorobę niedokrwienną serca (ang. *ischaemic heart disease* – IHD), zawał serca oraz niedokrwienny udar mózgu [1–3].

W okresie menopauzy bardzo duża grupa kobiet menopauzalnych wymagająca zastosowania HT (z powodu przedwczesnej menopauzy, nasilonych objawów zespołu klimakterycznego, osteoporozy pomenopauzalnej czy dolegliwości związanych ze zmianami zanikowymi w obrębie narządów płciowych) jest obciążona równocześnie czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, w tym ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zarówno w układzie tętniczym, jak i żylnym. Listę ww. czynników przedstawiono w tab. I.

Jak widać z przedstawionego zestawienia, lista ta jest długa, co w szczególności dotyczy układu tętniczego. Sam wiek kobiet menopauzalnych to czynnik ryzyka zarówno dla tętnic, jak i żył. Ponadto po menopauzie dochodzi często do koincydencji dwóch lub więcej czynników ryzyka, co znacząco zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepu w świetle naczynia. Obliczono, że dla VTE koincydencja 2 czynników zwiększa ryzyko zakrzepów z 24 do 34%, a przy współistnieniu 3 czynników wynosi już 50%, rosnąc dalej wraz ze współwystępowaniem większej liczby czynników ryzyka u jednej osoby [4, 5].

Mając to na uwadze oraz analizując dane dotyczące wpływu HT na układy krzepnięcia i fibrynolizy, proces aterogenezy oraz ryzyko zakrzepowo-zatorowe, można sądzić, że w wielu wypadkach, w szczególności zaś u kobiet menopauzalnych obciążonych czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, przezskórna HT będzie optymalną formą leczenia hormonalnego.

1. Trzymiesięczna przezskórna estrogenoterapia (ang. *estrogen therapy* – ET; plastry 50 µg E₂/dobę) u pomenopauzalnych kobiet po histerektomii spowodowała znaczący spadek poziomów kompleksu czynnika VII

Adres do korespondencji:

dr med. **Grzegorz Stachowiak**, Klinika Menopauzy i Chorób Kobięcych, Instytut Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Tab. I. Lista czynników ryzyka powikłań zakrzepowych w układzie krążenia

Czynniki ryzyka zakrzepów tętniczych	Czynniki ryzyka zakrzepów żylnych
<p>czynniki niepodlegające modyfikacji</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek (kobiety – powyżej 50. roku życia) wywiad rodzinny (choroba naczyniowa w młodym wieku u rodzeństwa, rodziców, dziadków) tyśnienie typu męskiego przekątne bruzdy płatek usznych <p>czynniki zależne od ludzkich zachowań</p> <ul style="list-style-type: none"> palenie papierosów brak aktywności fizycznej dieta (m.in. kofeina, alkohol) przerost lewej komory serca <p>metaboliczne czynniki ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> nadciśnienie tętnicze (HA) otyłość, szczególnie wisceralna hiperinsulinemia zaburzona tolerancja glukozy hipercholesterolemia (z zaburzeniami frakcji cholesterolu) hipertrójglicerydemia zwiększone stężenie lipoproteiny a – Lp(a) zwiększone stężenie ferrytyny w osoczu zwiększone stężenie CRP hiperhomocysteinemia <p>hemostatyczne czynniki ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> hiperfibrynogenemia podwyższona aktywność czynnika VII podwyższona aktywność czynnika VIII podwyższona aktywność vWF obniżenie aktywności fibrynolitycznej osocza (m.in. wzrost PAI-1 i t-PA, wzrost TAFI) zwiększona aktywacja płytek krwi dysfunkcja komórek śródbłonna naczyniowego 	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 40 lat choroby żył – żylaki, przewlekła niewydolność żylna otyłość (BMI >30 kg/m²) ograniczenie aktywności ruchowej choroby serca – zawał, niewydolność krążenia nowotwory złośliwe posocznica nadpłytkowość i czerwieńca prawdziwa wrodzone trombofilie (m.in. APCR, niedobory AT III, białka C, białka S) zespół nerczycowy zabiegi operacyjne – ortopedia, ginekologia urazy steroidy płciowe – estrogeny, progestageny grupa krwi A

(VIIa-rTF), fibrynogenu i PAI-1 oraz zwiększenie stężeń t-PA ($p < 0,01$); aktywność białka C, białka S, plazminogenu i antytrombiny III nie uległy zmianom w trakcie leczenia. Nie zaobserwowano żadnego epizodu zakrzepowo-zatorowego, odnotowano zaś spadek biomarkerów krwi zaangażowanych w aktywację krzepnięcia oraz zwiększenie aktywności fibrynolitycznej osocza. Badacze sugerują, że przezskórna ET nie wpływa na zwiększenie ryzyka zakrzepowego [6].

- Pod wpływem doustnej HT zwiększa się oporność na aktywowane białko C (ang. *activated protein C resistance* – APCR) oraz dochodzi do wzrostu surowiczych poziomów czynnika VII, czynnika IX krzepnięcia i CRP, czego nie obserwuje się podczas stosowania przezskórnej HT [7].
- Przezskórna HT w ciągu 6 mies. spowodowała spadek aktywności czynnika VII krzepnięcia, stężenia PAI-1, fragmentów 1+2 protrombiny oraz stężeń E-selektyny [8].
- Obliczono, że u kobiet po menopauzie, aktualnie stosujących i niestosujących HT, OR (ang. *odds ratio*) dla VTE wynosi odpowiednio 4,9 i 1,2. Gdy wzięto zaś pod uwagę kobiety stosujące tylko przezskórną HT, OR dla stosujących i niestosujących hormony było znacząco niższe, wynosząc 0,9 i 1,0 [9].
- W norweskim badaniu porównano wpływ przezskórnej i doustnej HT na markery zapalne kobiet z wysokim ryzykiem zakrzepicy. Po 3 mies. terapii stwierdzono, że doustna HT powoduje znaczące zwiększenie stężenia CRP (o 79%), co obserwowano również po roku terapii. Szczególnie wysokie stężenia CRP (średnio o 328% wyższe) stwierdzono u kobiet, u których doszło do nawrotu procesu zakrzepowo-zatorowego podczas hormonoterapii. Doustna HT zmniejszała jednocześnie stężenia TNF- α (o 10%) i VCAM-1 (o 13%) (przy braku wpływu na IL-6, TGF- β i P-selektynę). Na tym tle przezskórna HT wypadła korzystnie, ponieważ zarówno w 3., jak i w 12. mies. tej terapii nie stwierdzono zmian w stężeniach CRP [10].
- Niekorzystne zmiany w koagulogramie (m.in. zwiększenie stężenia czynnika VII, zwiększenie stężenia F₁₊₂ i D-dimerów, zmniejszenie stężenia t-PA) obserwowano tylko w przypadku doustnej HT. Podczas stosowania przezskórnej HT nie odnotowano natomiast żadnych zmian w ww. parametrach, co potwierdza fakt, że omińnięcie krążenia wrotnego i efektu pierwszego przejścia przy terapii przezskórnej korzystnie wpływa na wątrobową syntezę białek biorących udział w procesach krzepnięcia i fibrynolizy [11].

7. W badaniu ESTHER obliczono, że tylko doustna, a nie przezskórna ET, była związana ze zwiększonym ryzykiem VTE – OR wyniosło odpowiednio 4,3 i 1,2. Po wyeliminowaniu czynników mylących, kombinacja czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny G20210A i doustnej ET powodowała aż 25-krotny wzrost ryzyka VTE (w porównaniu z kobietami nie stosującymi ET i bez ww. mutacji). Ryzyko zakrzepowe u kobiet z ww. mutacjami, które stosowały przezskórną ET było podobne do tego u kobiet z mutacjami, nie stosującymi estrogenów – OR wyniosło odpowiednio 4,4 i 4,1. Przezskórna ET nie generowała więc dodatkowego ryzyka zakrzepowego u kobiet będących nosicielkami powyższych, prozakrzepowych mutacji [12].
8. Nie wykazano również synergizmu pomiędzy przezskórną ET i allelem CYP3A5 cytochromu P450 we wpływie na wzrost ryzyka VTE u kobiet, co obserwowano w przypadku doustnej ET – OR dla VTE u kobiet stosujących doustną ET wynosił 3,8 w przypadku niewystępowania tego allele, by wzrosnąć aż do 30 u kobiet stosujących doustną ET i będących nosicielkami CYP3A5 [13].
9. Z wielu badań wiadomo, że przezskórna HT korzystnie wpływa na stan śródbłonna naczyniowego i aterosogenezę, redukując m.in. stężenia molekuł adhezyjnych czy powodując wzrost stężenia endotelialnego NO. Badacze japońscy w trakcie 12 mies. przezskórnej HT odnotowali znamienny np. statystycznie spadek stężeń E-selektyny, MCP-1, VCAM-1 i ICAM-1, przy równoczesnym braku wpływu zastosowanej terapii na stężenia CRP [14]. W innym badaniu przezskórna HT (17β-E₂ + NETA) już po 6 mies. spowodowała zmniejszenie stężenia E-selektyny u zdrowych kobiet po menopauzie [15]. W badaniu francuskim nie wykazano natomiast długofalowego wpływu przezskórnej HT na stężenia E-selektyny i CRP u zdrowych kobiet po menopauzie (doszło natomiast do zmniejszenia stężeń VCAM-1 oraz ICAM-1) [16]. Warto podkreślić, że cechą charakterystyczną doustnej HT jest niekorzystne z punktu widzenia krążeniowego zwiększenie stężeń CRP [17, 18]. W jednym z nielicznych badań porównujących wpływ różnych dróg podania ET na stężenie vWF stwierdzono, że tylko doustna, lecz nie przezskórna ET, już po miesiącu powoduje znamienne zwiększenie stężeń tego czynnika, co może świadczyć o wczesnym, proaterogennym wpływie doustnej ET (w tym przypadku CEE w dobowej dawce 0,625 mg) na endotelium [19]. Przezskórna HT powoduje większy niż doustna HT wzrost produkcji tlenu azotu (NO) w śródbłonku naczyniowym [20].
10. Dostępne dane na temat wpływu przezskórnej HT na płytki są nieliczne. W przypadku cyklicznego, przezskórnego podawania E₂ (50 µg/dobę) w połączeniu z doustnym MPA u kobiet po menopauzie odnotowano spadek produkcji wolnych rodników (i redukcję oksydacji lipidów) w błonie komórkowej płytek krwi już w pierwszych 25 dniach terapii [21]. W innym badaniu, gdzie m.in. porównywano wpływ doustnej (2 mg E₂/dzień) i przezskórnej ET (50 µg E₂/dzień) na parametry aktywacji płytek krwi, stwierdzono, że obie drogi podania estrogenów nie miały wpływu zarówno na ekspresję P-selektyny, jak i na metabolizm Ca²⁺ w płytkach niestymulowanych [22]. W badaniu włoskim przezskórna ET spowodowała korzystny wzrost aktywności płytkowej NOS u zdrowych kobiet po menopauzie, co było obserwowane również w grupie kobiet pomenopauzalnych z cukrzycą typu 2 (choć w nieco mniejszym stopniu) [23]. W badaniach na modelach zwierzęcych (tu: myszach) stwierdzono, że przezskórny 17β-estradiol znacząco redukuje ekspresję GP VI na płytkach (receptor dla fibrynogenu na płytkach; postuluje się mechanizm pośredni i ośrodkowy działania E₂), co korzystnie wpływa na hemostazę płytkową [24].
11. Bezpieczeństwo zakrzepowo-zatorowe (tu: w układzie żylnym) przezskórnej ET potwierdza najnowszy (z 2008 r.) przegląd 8 badań obserwacyjnych i 9 badań typu RCT. W metaanalizie badań obserwacyjnych wykazano, że tylko doustna, a nie przezskórna ET zwiększa ryzyko VTE: w porównaniu z kobietami nie stosującymi ET, OR dla VTE w pierwszym roku terapii dla doustnej ET wyniosło 2,5, a dla przezskórnej ET 1,2. Obserwację powyższą potwierdziły również wyniki metaanalizy badań z randomizacją, gdzie zwiększone ryzyko VTE występowało u kobiet stosujących estrogeny doustnie (OR: 1,4–3,1) [25].
- W tym miejscu należy wspomnieć, że na ryzyko zakrzepowo-zatorowe HT ważny wpływ wywiera również składowa progestagenowa tej terapii. Progestageny wywierają bowiem różnorodne działania, z czego znaczna część to niekorzystne z punktu widzenia układu krążenia objawy uboczne estrogenowo-progestagenowej HT. Jest to pochodna różnej aktywności androgennej, glukokortykoidowej i mineralokortykoidowej poszczególnych progestagenów [26–28]:
- aktywność androgenowa to m.in. niekorzystne zmiany w profilu lipidowym (wzrost LDL i VLDL, spadek HDL),
 - aktywność mineralokortykoidowa to przede wszystkim aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) skutkująca zatrzymaniem wody i elektrolitów, co powoduje z kolei obrzęki i/lub wzrost ciśnienia tętniczego,
 - aktywność glukokortykoidowa zaś zwiększa ryzyko zakrzepowo-zatorowe HT, głównie poprzez niekorzystny wpływ na receptor trombiny – PAR-1 (indukcja ekspresji tego receptora w śródbłonku) oraz poprzez bezpośrednie, relaksacyjne działanie na ścianę naczyń żylnych, wywołując spowolnienie przepływu krwi i zastój żylny (zjawisko to występuje przy wysokich stężeniach progestagenów, dlatego też istotne jest, by podawać

możliwie najniższą, ale klinicznie skuteczną dawkę hormonu).

Prozakrzepowe działanie progestagenów to również hamowanie fibrylizacji ustrojowej – progestageny, powodując wzrost stężeń PAI-1 i Lp(a), odwracają (na szczęście tylko częściowo) korzystny wpływ, jaki estrogeny wywierają na fibrylizację ustrojową [29]. Powoduje to, że u kobiet stosujących estrogenowo-progestagenową HT występuje znacząco wyższe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej w stosunku do kobiet stosujących jedynie estrogenoterapię (OR wynosi odpowiednio 1,60 i 1,13) [30].

W chwili obecnej jedynymi progestagenami podawanymi przezskórnie w ramach HT są octan noretisteronu (NETA) i lewonorgestrel. Niestety, nie spełniają one metabolicznego profilu tzw. idealnego progestagenu, na który składa się brak aktywności estrogenowej, androgenowej, glukokortykoidowej i mineralokortykoidowej, przy obecności aktywności antymineralokortykoidowej. Zmniejsza to, niestety, bezpieczeństwo zakrzepowo-zatorowe dostępną obecnie przezskórnej HT.

Badania własne

Jedną z podstawowych przyczyn, z której w latach 2002–2006 w Klinice Ginekologii i Chorób Menopauzy w Łodzi przeprowadzono badania dotyczące wpływu przezskórnej terapii hormonalnej wieku menopauzalnego na hemostazę kobiet z czynnikami ryzyka zakrzepowo-zatorowego, jest brak danych literaturowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania HT w tej grupie kobiet [31]. Niezmiernie aktualne pozostaje bowiem pytanie, czy kobiety w okresie menopauzy mogą odnieść korzyści naczyniowe ze stosowania HT, szczególnie, gdy występują już u nich czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, i czy terapia ta będzie dla nich bezpieczna? Dane dotyczące wpływu HT na krążenie, w tym na układ tętniczy, nie są bowiem jednoznaczne, a lata, w których ww. projekt powstawał, były okresem swoistego odwrotu od HT wieku menopauzalnego. Dlatego też przy konstruowaniu badania wzięto pod uwagę następujące przesłanki:

- do badania zakwalifikowano kobiety młodsze niż w przypadku np. badania WHI (redukując tym samym ryzyko zmian aterosklerotycznych w układzie tętniczym). Tak naprawdę to właśnie populacja kobiet pięćdziesięcio- i pięćdziesięciokilkuletnich, głównie z powodu występujących u nich nasilonych objawów klimakterycznych, jest tą grupą, w której należy stosować HT;
- terapię hormonalną zastosowano w grupie pacjentek mających 2 lub więcej czynników ryzyka, gdyż – jak wspomniano powyżej – istnieje wyraźna obawa i opór przed stosowaniem HT u tych kobiet, pomimo istnienia wyraźnych wskazań do terapii;
- ponieważ ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest największe w pierwszych miesiącach stosowania HT, obserwację ograniczono do 3 mies.;

- zastosowano terapię, która wg dostępnych danych jest bezpieczniejsza z punktu widzenia powikłań zakrzepowo-zatorowych;
- ponadto wprowadzono w jednej z grup badanych dodatkowe zabezpieczenie w postaci profilaktyki przeciwzakrzepowej, by stwierdzić, czy jest to konieczne.

W pracy dokonano oceny parametrów hemostatycznych (czynniki układu krzepnięcia i fibrylizacji, płytki krwi, stan śródbłonna naczyniowego) u kobiet menopauzalnych mających 2 lub więcej czynników ryzyka zakrzepicy tętniczej przed rozpoczęciem HT, z uwzględnieniem wpływu takich czynników, jak: wiek, wiek menopauzalny (czas, jaki upłynął od ostatniej miesiączki), masa ciała, otyłość, otyłość wisceralna, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i palenie papierosów. Oceniono następnie wpływ przezskórnej HT i profilaktyki przeciwzakrzepowej zastosowanej w grupie kobiet z ww. czynnikami ryzyka zakrzepowego na układy krzepnięcia i fibrylizacji, a także na śródbłonek naczyniowy i płytki krwi.

W badaniu wzięty udział kobiety menopauzalne, które miały 2 lub więcej czynników ryzyka zakrzepicy tętniczej (palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, otyłość typu brzusznej, hipercholesterolemię, hipertrójglicydemię, zwiększone stężenia PAI-1, zwiększone stężenia fibrynogenu, podwyższoną aktywność czynnika VII krzepnięcia). Wskazaniemi do zastosowania HT w grupie badanej były nasilone objawy zespołu klimakterycznego – wskaźnik Kuppermana powyżej 20 punktów. Przez 3 mies. stosowano przezskórną HT w postaci plastrów, złożoną z 17β-estradiolu w dawce 50 µg/dobę oraz octanu noretisteronu (NETA) w dawce 170 µg/dobę – grupa G1 (n=30; średni wiek – 54,3 roku) lub ww. przezskórną HT łącznie z niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego (ASA) – 30 mg/dobę – grupę G2 (n=31; średni wiek – 56,4 roku). W grupie porównawczej znalazły się kobiety w menopauzalnym okresie życia, u których nie zastosowano HT.

Stwierdzono, że u kobiet po menopauzie obciążonych czynnikami ryzyka zakrzepowo-zatorowego dochodzi do wielu niekorzystnych zmian w hemostazie (m.in. wzrostu aktywności PAI-1, zmniejszenia stężenia czy zwiększenia ekspresji GP IIb/IIIa na płytkach krwi). Przeprowadzono analizę zależności pomiędzy parametrami hemostatycznymi a wiekiem, wiekiem menopauzalnym, masą ciała, BMI, WHR, obwodem brzucha, cholesterolem, triglicydami, ciśnieniem skurczowym, ciśnieniem rozkurczowym oraz paleniem papierosów i wykazano, że wszystkie ww. czynniki mogą niekorzystnie modyfikować stan hemostazy kobiet menopauzalnych. Szczególnie silne i – co ważniejsze – niekorzystne z hemostatycznego punktu widzenia zależności zaobserwowano w przypadku otyłości androidalnej, nadciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego) oraz palenia papierosów.

Pomimo tego 3-miesięczna przezskórna HT zastosowana w grupie kobiet po menopauzie celem leczenia ob-

jawów wypadkowych nie wpłynęła niekorzystnie na badane parametry hemostatyczne (brak wpływu na ogólne testy charakteryzujące układ krzepnięcia i poszczególne składowe kaskady krzepnięcia, brak wpływu na aktywność endogennych inhibitorów krzepnięcia i fibrynolizę ustrojową, brak wpływu na śródbłonek naczyniowy). Odnotowano natomiast korzystny wpływ zastosowanej terapii na hemostazę płytkową, co przejawiało się spadkiem liczby płytek krwi oraz spadkiem ekspresji GP IIb/IIIa – receptora dla fibrynogenu – na płytkach krwi. Niskie dawki ASA dodane do przeskórnej HT nie spowodowały dodatkowych, korzystnych efektów hemostatycznych.

Podsumowanie

Jest coraz bardziej prawdopodobne, że zasadnicze różnice pomiędzy wynikami badań obserwacyjnych, gdzie stwierdzany jest wyraźny korzystny wpływ HT na naczynia i hemostazę, a wynikami dużych badań typu RCT (ang. *randomized controlled trial*), gdzie tego wpływu nie obserwuje się, mogą być tylko pozorne i wynikać m.in. z nieuwzględnienia czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego czy też rodzaju HT (m.in. drogi podania, rodzaju estrogenu i progestagenu) w badanych populacjach RCT. W ostatnim czasie przypomniano bowiem sobie, że tak podstawowe elementy do kwalifikacji pacjentek do leczenia hormonalnego (mając na uwadze przede wszystkim bezpieczeństwo terapeutyczne – tu: zakrzepowo-zatorowe), jak wiek, wiek menopauzalny czy obecność innych czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego (tab. I) mają nie tylko zasadnicze znaczenie w codziennej praktyce leczniczej, ale i decydujący wpływ na końcowe rezultaty badań zajmujących się problematyką HT okresu menopauzy.

Z dokładnej analizy przeprowadzonej przez Grodstein (4 lata po opublikowaniu badań WHI) wynikało, że zarówno w badaniu NHS, jak i WHI, w przypadku, gdy HT rozpoczynano w grupie kobiet młodszych (w NHS do 4 lat po menopauzie, w badaniu WHI do 10 lat po menopauzie – stosunkowo nieliczna grupa), ryzyko zawału serca nie zwiększało się, lecz odwrotnie – w NHS było o 34% mniejsze, a w badaniu WHI uległo redukcji o 11% (trzeba podkreślić, że w obu badaniach w grupie kobiet starszych HT niekorzystnie podwyższała ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych) [32].

Liczne kontrowersje dotyczące problematyki powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym podczas HT, w tym zastrzeżenia, jakie zgłaszano przede wszystkim do wyników badania WHI (dobór pacjentek – średni wiek kobiet powyżej 60 lat i ponad 10 lat po menopauzie – czy rodzaj zastosowanej terapii – **tylko jeden rodzaj terapii doustnej** – CEE + MPA w stałych dawkach), doprowadziły do ukazania się w kwietniu 2007 r. powtórnej analizy wyników badania WHI, gdzie zwrócono szczególną uwagę na rolę wieku i wieku menopauzalnego pacjentek, u których HT jest stosowa-

na [33]. Najważniejsze wnioski płynące z nowego badania WHI były następujące:

- kobiety, które rozpoczynają stosowanie HT w terminie bliskim menopauzy mają tendencję do mniejszego ryzyka IHD w porównaniu ze zwiększonym ryzykiem tej choroby u kobiet z HT będących dawno po menopauzie (trend ten nie spełnił kryterium znamienności statystycznej),
- podobny, niezamienny trend obserwowano dla całkowitej śmiertelności, choć ryzyko udaru mózgu było zwiększone niezależnie od wieku menopauzalnego,
- powyższe dane powinno się brać pod uwagę przy kwalifikowaniu kobiet do krótkoterminowej HT celem leczenia u nich objawów wypadkowych.

Pierwszy autor tej publikacji – Jacques E. Rossouw – stwierdził następnie na łamach *Guardian*, że wyniki badania są przyczynkiem, by młodsze kobiety bez obawy sięgały po HT. Należy tylko oczekiwać, że już w najbliższej przyszłości pojawią się podobne badania typu RCT dotyczące bezpieczeństwa stosowania HT nie tylko w zależności od wieku (i wieku menopauzalnego) pacjentek, ale i od drogi podania HT.

Piśmiennictwo

1. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al. Comparison of forearm endothelial function between premenopausal and postmenopausal women with or without hypercholesterolemia. *Maturitas* 2003; 44: 307-15.
2. Janion M. Myocardial infarction in women. Gender related differences in clinical course and 6 year long term follow-up. *Kardiologia Pol* 1999; 51: 305-18.
3. Berreto MP, Paganini-Hill A. Stroke, postmenopausal women and estrogen. In: *The Management of the Menopause. The Millennium Review 2000*. Studd J (ed.). Parthenon Publishing Group, New York, London 2000.
4. Irani S, Conen D. Soll die postoperative Thromboembolieprophylaxe auf die Nachspitalphase ausgedehnt werden? *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 386-391.
5. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861-6.
6. Martinez C, Basurto L, Zarate A, et al. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 50: 39-43.
7. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, et al. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein – a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost* 2001; 86: 550-6.
8. Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, et al. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement therapy on cardiovascular risk markers. *Br J Haematol* 2004; 124: 802-8.
9. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of progestogens. The ESTHER study. *Climacteric* 2005; 8 (suppl. 2): 125.
10. Eilertsen AL, Høibraaten E, Os I, et al. The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis. *Maturitas* 2005; 52: 111-8.
11. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619-25.
12. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal

- women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
13. Canonico M, Bouaziz E, Carcaillon L, et al. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3082-7.
 14. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005; 96: 148-53.
 15. Seed M, Sands RH, McLaren M, et al. The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in post-menopausal women. *Fam Pract* 2000; 17: 497-507.
 16. Oger E, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Association of circulating cellular adhesion molecules with menopausal status and hormone replacement therapy. Time-dependent change in transdermal, but not oral estrogen users. *Thromb Res* 2001; 101: 35-43.
 17. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, et al. Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. *Circulation* 2003; 107: 3165-9.
 18. Vitale C, Cornoldi A, Gebara O, et al. Interleukin-6 and flow-mediated dilatation as markers of increased vascular inflammation in women receiving hormone therapy. *Menopause* 2005; 12: 552-8.
 19. Rabbani LE, Seminario NA, Sciacca RR, et al. Oral conjugated equine estrogen increases plasma von Willebrand factor in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1991-9.
 20. Kurtay G, Ozmen B, Erguder I. A comparison of effects of sequential transdermal administration versus oral administration of estradiol plus norethisterone acetate on serum NO levels in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 53: 32-8.
 21. Traquilli AL, Mazzanti L, Cugini AM, et al. Transdermal estradiol and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy are both antioxidants. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 137-41.
 22. García-Martínez MC, Labiós M, Hermenegildo C, et al. The effect of hormone replacement therapy on Ca²⁺ mobilization and P-selectin (CD62P) expression in platelets examined under flow cytometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 1-8.
 23. Martina V, Bruno GA, Origlia C, et al. Transdermal oestradiol replacement therapy enhances platelet constitutive nitric oxide synthase activity in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 371-5.
 24. Geng H, Zhang H, Zhang W, et al. Transdermal 17-beta estradiol replacement therapy reduces megakaryocyte GPVI expression. *Thromb Res* 2008; 123: 93-9.
 25. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227-31.
 26. Sitruk-Ware R. New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation. *Climacteric* 2007; 10: 358-70.
 27. Sitruk-Ware R. Progestins and cardiovascular risk markers. *Steroids* 2000; 65: 651-8.
 28. Herckert O, Kuhl H, Sandow J, et al. Sex steroids in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826-31.
 29. Gebara OC, Murray A, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91: 1952-89.
 30. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 (Suppl. A): S18-27.
 31. Stachowiak G. Wpływ terapii hormonalnej wieku menopauzalnego i profilaktyki przeciwzakrzepowej na hemostazę kobiet z czynnikami ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Rozprawa na stopień doktora habilitowanego. ICZMP; Łódź 2008.
 32. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35-44.
 33. Rossouw JE, Prentice RL, Mason JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.