

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na układ hemostazy

Hormone replacement therapy effects on the hemostatic system

Tomasz Soszka

Dokonano dość obszernego przeglądu współczesnej literatury na temat wpływu hormonalnej terapii zastępczej na hemostazę. Opisano zmiany w układzie krzepnięcia i fibrynolizy w okresie menopauzy, wpływ estrogenów i gestagenów na poszczególne składowe układy hemostazy. Przedyskutowano różne aspekty wpływu HTZ na choroby naczyń, szczególnie na miażdżycę tętnic i żylną chorobę zakrzepowo-zatorową. Porównano wpływ HTZ na hemostazę w zależności od drogi podania. Zwrócono uwagę na niejednoznaczność wyników szeroko prowadzonych badań, dotyczących wpływu HTZ na naczynia i markery hemostazy oraz na sprzeczności wynikające z badań epidemiologicznych, klinicznych i podstawowych.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, hemostaza

(Przegląd Menopauzalny 2004; 1: 12–22)

W ostatnich latach zmieniły się istotnie poglądy na temat aktywacji procesu hemostazy. Na pierwszy plan wysunęła się tzw. zewnątrzpochodna droga, zwana inaczej drogą czynnika tkankowego (TF = *tissue factor*). Mechanizm wewnątrzpochodny inicjowany przez czynnik XII, wzmacnia już rozpoczęty proces (ryc. 1.) [1].

Najnowszą koncepcję rozwoju teorii kaskady krzepnięcia z uwzględnieniem roli czynnika tkankowego – TF i jego inhibitorów – TFPI 1 i TFPI 2 (TFPI – *tissue factor pathway inhibitor*) przedstawili Hoffman i Monroe III [2].

Kluczową rolę w mechanizmie krzepnięcia przypisuje się też komórkom aktywowanym – stąd nazwa: model komórkowy aktywacji krzepnięcia.

Rozróżniają oni 3 fazy:

1. Faza inicjacji – przebiegająca na powierzchni odsłoniętych w wyniku uszkodzenia komórek z udziałem TF.
2. Faza rozszerzenia, w której następuje powstawanie niewielkiej ilości trombiny aktywującej płytki krwi.

3. Faza rozprzestrzeniania – kiedy powstająca gwałtownie trombina aktywuje na powierzchni płytek pozostałe czynniki krzepnięcia (ryc. 2.) [3].

Hemostaza to układ daleko więcej skomplikowany i powiązany z innymi systemami. Oprócz kaskady krzepnięcia, fibrynolizy, płytek krwi, śródbłonek i ściany naczyń bierze w niej udział szereg elementów komórkowych i substancji biologicznie czynnych. Nie wchodząc w szczegóły, należy podkreślić, że układ hemostazy odgrywa ważną rolę w powstawaniu zmian miażdżycowych, chorób naczyń tętniczych (m.in. w chorobie niedokrwiennej serca) i zasadniczą w żylnych chorobach zakrzepowo-zatorowej.

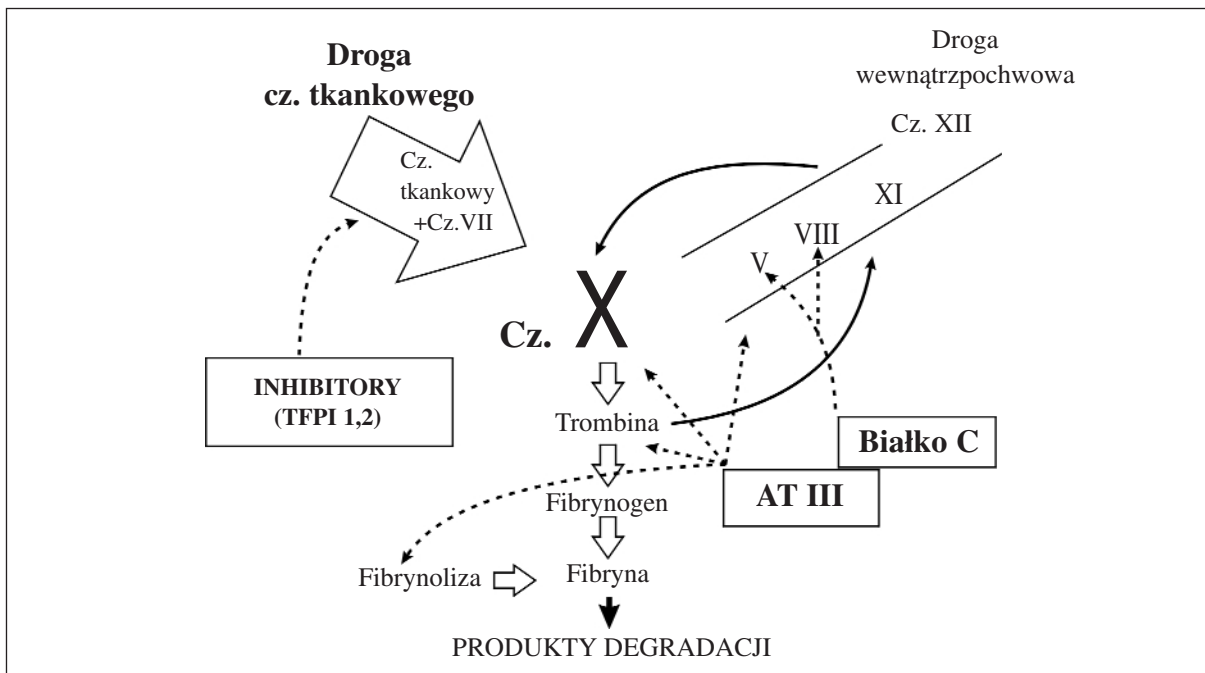
Głośne wyniki badań HERS, ERA, czy WHI podające w wątpliwość, a raczej nakazujące ostrożne podejście do hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z chorobą niedokrwinną serca i ewentualnymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w wielu aspektach stoją w sprzeczności z wynikami badań podstawowych i obserwacji klinicznych.

Oddział Położniczo-Ginekologiczny Samodzielnego Publicznego Szpitala Wojewódzkiego w Suwałkach; ordynator: dr hab. med. Tomasz Soszka

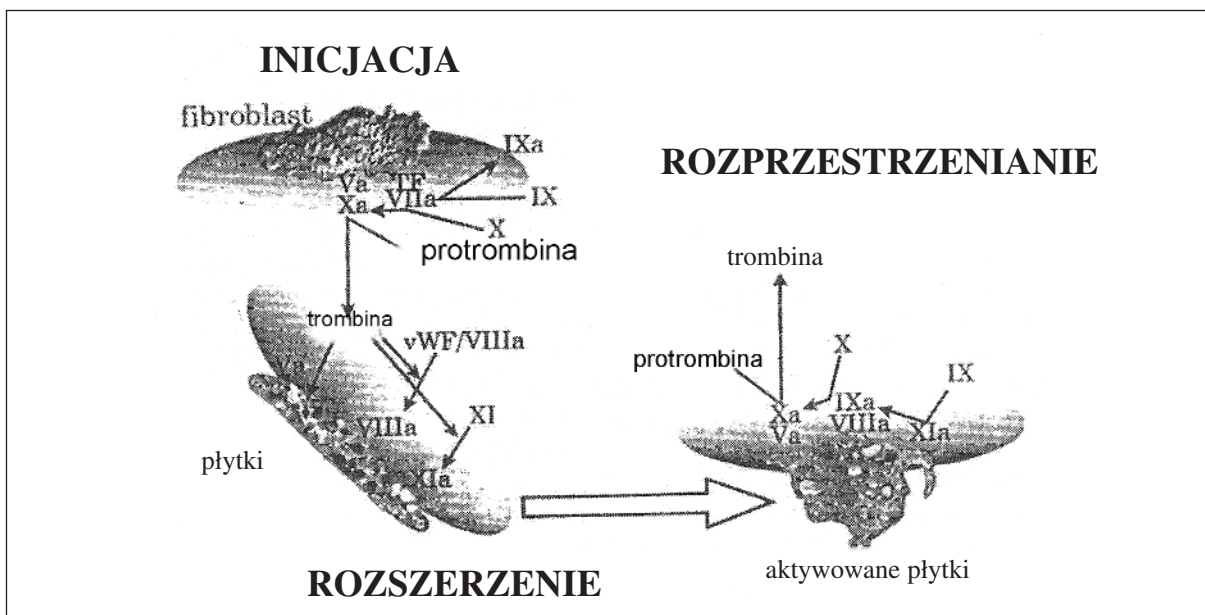
Zakład Perinatologii Instytutu Kształcenia Medycznego Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach;

kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Malarewicz





Ryc. 1. Droga czynnika tkankowego



Ryc. 2. Model komórkowy aktywacji krzepnięcia

Hemostaza po menopauzie

10-krotny wzrost choroby niedokrwiennej serca u kobiet po 55. roku życia w porównaniu z grupą wiekową 35–54 lata, częstsze powikłania zakrzepowo-zatorowe znajdują częściowe wytłumaczenie w wynikach badań dotyczących układu hemostazy

i oceny innych czynników ryzyka tych chorób w menopauzie.

Inne badania stanowiące podstawę wyjaśnień tych zjawisk to ocena wpływu estrogenów i gestagenów na wspomniane czynniki. W układzie hemostazy dominujące zmiany, to wzrost poziomu fibrynogenu, czynnika VII, PAI-1, czyli po menopauzie mamy do czy-



nienia z przesunięciem równowagi w kierunku nadkrzepliwości i zahamowaniem fibrylizacji [4, 5, 6]. Inne zaburzenia metaboliczne – w gospodarce lipidowej, węglowodanowej również predysponują do chorób naczyń. Przedstawiono je w tab. I.

Wpływ estrogenów na wybrane czynniki ryzyka chorób tętnic

Godsland w 1996 r. podsumował przeciwniażdżycowe działanie estrogenów (tab. II) [7]. Autor, podobnie jak inni badacze w połowie lat 90. nie docenił wpływu estrogenów na układ krzepnięcia. W okresie tym w prestiżowych pismach pojawiły się liczne publikacje, wskazujące na kardioprotekcyjne działanie estrogenów. Zauważono wprawdzie ich prokoagulacyjny wpływ, głównie poprzez obniżenie naturalnych inhibitorów układu krzepnięcia (AT III, białka C, białka S), ale równoczesna aktywacja układu fibrylizacji kompensowała wg wielu autorytetów, ten efekt [8–14]. Z punktu widzenia wybranych czynników ryzyka miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca do dziś przeważają poglądy o pozytywnym wpływie estrogenów.

Fibrynogen

Menopauza wiąże się ze wzrostem białka. Ciekawe, że kobiety pracujące, a szczególnie narażone na stres (np. szycianki, pracownicy szefa), mają podwyższony poziom fibrynogenu i to niezależnie od wieku (również w premenopauzie) [15]. Zalecany przez ginekologów umiarkowany wysiłek fizyczny obniża stężenie tego białka [16]. Estrogeny podawane zarówno doustnie, jak i przezskórnie obniżają poziom fibrynogenu [4, 6, 16–24].

Istnieją jednak doniesienia o braku wpływu, a nawet pojedyncze prace opisujące jego wzrost [25–28]. Jednak metaanaliza 46 badań klinicznych wskazuje na istotny spadek czynnika I pod wpływem estrogenów i to niezależnie od dawki i drogi podania [8].

Układ fibrynolityczny

Panuje zgodność opinii, że pod wpływem estrogenów dochodzi do aktywacji układu fibrynolitycznego [8, 10, 13, 16, 17, 29–38]. Potwierdzają to badania, w których skorelowano wybrane parametry tego układu ze stężeniem krążącego 17beta-estradiolu, niezależnie od źródła jego pochodzenia. Stwierdzono wzrost aktywności fibrynolitycznej u zdrowych kobiet z odpowiednio wysokim stężeniem hormonu [14]. Najczęściej obserwowanym zjawiskiem opisywanym w licznych badaniach klinicznych jest spadek aktywności inhibitorowej osocza (PAI-1), wzrost poziomu plazminogenu, spadek stężenia antygeny tkankowego aktywato-

Tab. I. Zespól zaburzeń metabolicznych w menopauzie

| |
|---------------------------------------|
| – wzrost stężenia trójglicerydów, |
| – wzrost stężenia LDL i cholesterolu, |
| – spadek HDL2, |
| – obniżona eliminacja trójglicerydów, |
| – wzrost stężenia insuliny, |
| – spadek eliminacji insuliny, |
| – oporność na insulinę, |
| – wzrost fibrynogenu, |
| – wzrost PAI-1, |
| – spadek AT III, |
| – wzrost t-PA, |
| – wzrost lipoproteiny, |
| – wzrost czynnika VII, |
| – spadek TFPI, wzrost TF. |

ra plazminogenu (TPA) [4, 10, 12, 13, 19, 23, 25, 33, 34, 36, 37, 39, 40–43].

Istnieją doniesienia opisujące spadek poziomu urokinazowego aktywatora plazminogenu, wzrost kompleksów plazminogen-antyplazminogen, wzrost stężenia D-dimerów [13, 32, 35, 44]. Szereg autorów podkreśla, że kardioprotekcyjny efekt działania estrogenów zależy głównie od korzystnego profilu lipidowego i aktywacji układu fibrynolitycznego [10, 12, 36, 40, 45]. Wydaje się, choć wymaga to jeszcze dalszych badań, że estrogeny stosowane drogą przezskórną wywierają mniejszy wpływ na oba te czynniki [25, 30, 33]. Najbardziej przekonujące wydają się być wyniki FOS (*Framingham Offspring Study*), w których poddano analizie ponad 1 400 osób, stwierdzając jednoznacznie wzrost potencjału fibrynolitycznego pod wpływem estrogenów [11]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), w których wzięło udział ok. 300 kobiet [34].

Należy również dodać, że umiarkowany wysiłek fizyczny istotnie poprawia profil lipidowy i aktywuje układ fibrynolityczny u kobiet po menopauzie [4, 46].

Ściana naczyń

Mechanizm działania estrogenów na ścianę naczyń jest bardzo skomplikowany i jako taki nie jest przedmiotem niniejszej publikacji. Należy jednak wspomnieć o kilku podstawowych zjawiskach, gdyż wiele korzystnych efektów estrogenów wynika właśnie z poprawy funkcjonowania ściany naczyniowej. Mechanizmy dzia-



Tab. II. Przeciwniażdżycowe działanie estrogenów

| |
|--|
| – zmniejszenie proliferacji komórek mięśni gładkich, |
| – zmniejszenie odkładania lipidów w tętnicach, |
| – hamowanie oksydacji LDL, |
| – wzrost uwalniania prostacykliny i NO, |
| – przyspieszony katabolizm LDL, |
| – wzrost wrażliwości na insulinę, |
| – wzrost eliminacji insuliny, |
| – wzrost wydzielania insuliny trzustkowej, |
| – wzrost aktywności fibrynolitycznej, |
| – spadek PAI-1. |

łania można podzielić na zależne i niezależne od śródbłonka. Oba poprawiają ruchomość naczyń poprzez modulowanie systemów naczynioskurczowych i rozkurczowych. E₂ hamuje proliferację komórek mięśni gładkich, przyspiesza rekanalizację uszkodzonych naczyń. Estrogeny zmieniają odpowiedź zapalną poprzez hamowanie produkcji cytokin, białek adhezyjnych, zmniejszają odpowiedź płytek krwi, tj. reakcję agregacji i adhezji oraz reaktywność monocytów. Jest prawdopodobne, że E₂ pośredniczy w zwiększaniu dostępności NO [47]. Ważnym elementem jest wzrost syntezy prostacykliny [7].

Wiele z tych odpowiedzi uwarunkowanych jest obecnością 2 receptorów jądrowych (ER α i β) oraz ER błonowego. Estrogeny znane są również jako antagoniści wapnia i antyoksydanty. Połączenia estrogenów z układem renina-angiotensyna, relaksyną, serotoniną, homocysteiną dopełniają skomplikowanych mechanizmów działania estrogenów na ścianę naczyń [48, 49].

Jednym z wielu markerów funkcji śródbłonka naczyń jest stężenie czynnika von Willebranda (vWf). Stwierdzony obniżony poziom vWf po stosowaniu preparatów estrogennych świadczy o poprawie czynności śródbłonka [21, 26].

Wpływ estrogenów na wybrane czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej

Inhibitory krzepnięcia

Antytrombina III (AT III), białko S, białko C, inhibitor drogi zewnątrzpodrodnej (TFPI) stanowią naturalną barierę ochronną, decydującą o równowadze w obrębie osoczonego układu krzepnięcia. Większość badań klinicznych dotyczących stosowania estrogenów wskazuje na istotne statystycznie obniżenie stężenia tych białek

już po 1–3 mies. terapii [6, 14, 16, 19, 21, 23, 25, 28, 31, 41, 44, 50]. Taki jest też ogólny wniosek z metaanalizy 46 badań (ponad 6 tys. kobiet stosujących HTZ – różne preparaty, różne kombinacje z gestagenami, różne drogi podania) [8]. Przeglądając literaturę, można jednak znaleźć bardzo różne wyniki badań dotyczących stężenia inhibitorów krzepnięcia. Obserwowano, m.in. wzrost aktywności AT III (już po miesiącu stosowania), w innych stężenie tego białka wzrastało przez cały czas trwania kuracji [18, 31, 51]. Opisywano wzrost stężenia białka S, brak różnic lub powrót do normy po początkowym spadku [30, 43, 52]. Podobne obserwacje kliniczne dotyczą białka C [53]. Poziom TFPI – potężnego, stosunkowo od niedawna ocenianego klinicznie inhibitora, spada [42, 52]. Istnieje jednak doniesienie, w którym badano grupę pacjentek ze zweryfikowaną angiograficznie chorobą wieńcową i nie stwierdzono zmiany stężenia tego inhibitora, choć pozostałe (ATIII, białko C i S) – spadły [25]. Z kolei, badając unikalną grupę kobiet z nawracającą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, stwierdzono istotny spadek tego inhibitora podczas stosowania HTZ. TFPI okazał się najważniejszym czynnikiem prognostycznym wystąpienia powikłań żylnych w przeciwieństwie do czynnika V Leiden [52]. Oprócz naturalnych fizjologicznych inhibitorów czynnikiem spustowym prozakrzepowym jest czynnik Leiden (oporność na aktywne białko C), który pod wpływem estrogenów może ujawnić działanie [18, 39]. Cytowana wyżej praca Hoibraatena kwestionuje znaczenie mutacji czynnika V przy stosowaniu HTZ [52].

Czynnik VII, generacja trombiny

Kluczowym enzymem drogi zewnątrzpodrodnej – zależnej od TF, jest czynnik VII. Ocena jego antygeny lub formy aktywnej (czVIIa) uznawana jest za marker aktywności krzepnięcia. Innym markerem generacji trombiny jest oznaczanie fragmentu protrombiny (F 1+2). Estrogeny powodują wzrost generacji trombiny, uznawane są za czynnik prozakrzepowy. Wynika to zarówno z badań podstawowych, jak też z większości badań klinicznych [8, 14, 23, 28, 35, 36, 53]. Nie jest to jednak regułą. Wśród doniesień z ostatnich lat spotyka się prace, w których nie stwierdzono zmian w stężeniu czynnika VII, albo obok podwyższonego poziomu antygeny stwierdzono prawidłową aktywność biologiczną [7, 18, 21, 44]. Szereg badań wskazuje na obniżony poziom czynnika VII [4, 6, 22, 37, 38, 43].

Ocena dynamiczna może wskazywać na początkową aktywację układu generacji trombiny, po czym dochodzi do normalizacji [9, 29, 54]. Biorąc pod uwagę wzrost poziomu i aktywności czynnika VII po menopauzie, dotychczasowe wyniki badań nie są jednoznaczne i nie należy ich uogólniać. Podobnie oznaczanie fragmentów protrombiny (F 1+2) nie daje jasnej odpowiedzi, czy estrogeny działają prozakrzepowo. Na ogół ob-



serwuje się dość wysoki wzrost, wręcz skok stężenia F 1+2 w pierwszym lub pierwszych trzech miesiącach stosowania estrogenów po czym następuje normalizacja [33, 35, 44]. Istnieją doniesienia o braku wpływu HTZ na aktywację kaskady krzepnięcia [27, 32, 55]. Większość przytaczanych danych dotyczy terapii doustnej. Droga przezskórna znacznie zmniejsza działanie prozakrzepowe [8, 9, 4, 22, 28, 33, 36, 37, 46].

Płytki krwi

Nowoczesnymi klinicznymi wykładnikami czynności płytek jest m.in. P-selektyna (rozpuszczalna cząsteczka adhezji leukocytów), syntetaza NO (cNOS), ewentualnie agregacja płytek pod wpływem różnych substancji. Na podstawie pomiaru stężenia P-selektyny wiadomo, że w menopauzie dochodzi do niewielkiego wzrostu aktywności płytek [26]. Krótkotrwała kuracja zarówno samymi estrogenami, jak i preparatami złożonymi z dodatkiem gestagenów powoduje wzrost aktywności trombocytów (odpowiednio o 22% i 17%) [57]. Podobne wyniki uzyskano przy pomocy cytometrii przepływowej [57]. W innych badaniach nie stwierdzono zmian aktywności płytek krwi, korzystając z pomiarów agregacji pełnej krwi i oceniając układ syntetazy NO [58, 59]. Co więcej, okazało się, że maksimum odpowiedzi agregacyjnej w grupie stosującej HTZ wymagało większych stężeń agonistów w porównaniu z grupą kobiet przyjmujących *placebo* [59]. W badaniach obejmujących 2-letnią obserwację w I. roku stwierdzono obniżenie aktywności agregacyjnej płytek krwi w grupie kobiet przyjmujących doustnie HTZ [31, 51].

Wpływ gestagenów na hemostazę

Dane epidemiologiczne sugerują udział składowej progestagennej w patomechanizmie chorób naczyń podczas stosowania antykoncepcji doustnej. Podobnie składnik prostagenny może rzutować na powstawanie powłok zakrzepowo-zatorowych w hormonalnej terapii zastępczej. Wpływ gestagenów na hemostazę zależy od rodzaju, dawki, drogi podania, czasu stosowania i oczywiście równoczesnego stosowania estrogenów [60, 61]. Badania eksperymentalne wskazują, że w odniesieniu do ściany naczyń progestageny mogą hamować korzystny wpływ estrogenów. W grę wchodzi dwa mechanizmy, mianowicie zmniejszenie naczyniorozszerzającego wpływu zależnego od śródbłonka oraz hamowanie ochronnego działania estrogenów na proliferację przydanki [62]. Obecność receptorów progesteronowych w śródbłonku oraz mięśniach gładkich naczyń powoduje, że gestageny mogą wpływać na syntezę kolagenu, elastyny oraz uwalniania substancji naczynioaktywnych oraz czynników układu fibrynolitycznego. Uważa się, że w żyłach gestageny istotnie wpływają na zjawiska reologiczne, powodując zwolnienie przepływu krwi. U kobiet

predysponowanych lub z czynnikami ryzyka może to prowadzić do realizacji triady Virchowa – stazy i zakrzepicy. W tętnicach gestageny mogą działać naczynioskurczowo i nasilać skurcz naczyń w miejscach uszkodzeń, prowadząc do chorób niedokrwiennych [63].

Najnowsze badania wskazują na udział innych receptorów w mechanizmie działania gestagenów (m.in. glikokortykoidalnych). Wiadomo, że aktywacja tych receptorów może wywołać kaskadę krzepnięcia zależną od TF i skurcz naczyń poprzez zwiększoną aktywność receptorów trombin (PAR-1) [64]. Taki wpływ na hemostazę przypisuje się gestagenom III generacji i m.in. medroxyprogesteronowi (MPA) [62, 64]. MPA obok działania prozakrzepowego równocześnie powoduje wzrost aktywności fibrynolitycznej, toteż nie do końca znamy jego efekt biologiczny na hemostazę.

HTZ – wpływ na hemostazę

Sam tytuł podrozdziału jest sztuczny, toteż Czytelnik nie znajdzie gotowych odpowiedzi na tak postawiony problem. Określenie HTZ jest nieprecyzyjne, niektórzy eksperci odrzucają tę ogólną nazwę. Truizmem jest przypomnienie, że rodzaj preparatu, dawka, droga podania, czas trwania kuracji, kombinacja estrogenów z gestagenami decyduje o aktywności biologicznej [20, 54, 60, 61, 65]. W odniesieniu do układu hemostazy można pokusić się o kilka generalnych stwierdzeń:

I Estrogenowa terapia zastępcza z reguły powoduje tendencję prozakrzepową, szczególnie w pierwszym okresie jej stosowania (1–3–6 mies.).

II Większość preparatów stosowanych w HTZ zmniejsza poziom fibrynogenu, zwiększa aktywność fibrynolityczną i działa ochronnie na względnie zdrową ścianę naczyń. Innymi słowy – zmniejsza czynniki ryzyka chorób naczyń, działa przeciwmiażdżycowo i chroni przed chorobą niedokrwienną serca [8, 30, 61].

III Droga przezskórna wydaje się być bezpieczniejsza z punktu widzenia hemostazy, jednak pozytywny efekt biologiczny jest nieco mniej zaznaczony w porównaniu z drogą doustną (tab. III) [36, 56, 60].

IV Dotychczasowe badania z zastosowaniem najnowszych markerów procesów hemostazy (m.in. TF, TFPI-1, TFPI-2, PAR-1, UPAR – receptor urokinazowego aktywatora plazminogenu) nie pozwalają na jednoznaczną ocenę wpływu HTZ, ETZ na procesy krzepnięcia i fibrynolizy.

V Dodatek komponenty gestagenowej z reguły zmniejsza korzystny wpływ estrogenów na naczynia i niektóre elementy hemostazy. Nie potwierdza tej zasady cytowana już metaanaliza, której autorzy znaleźli



szereg opracowań stwierdzających korzystny wpływ dodatku gestagenów na naczynia [8].

Biorąc powyższe pod uwagę, nie można podać gotowych schematów. Eleganckie określenie *kuracja szyta na miarę* ma tu szczególne zastosowanie [60, 65, 66]. Nie można nie docenić szczegółowo zebranego wywiadu. Głosy o konieczności wykorzystania badań przesiewowych w kierunku czynników ryzyka przy obecnym stanie dynamicznie rozwijającej się wiedzy nie wytrzymują kontrargumentów, mówiących jeśli nie o setkach, to o dziesiątkach nowo odkrytych mutacjach genowych [54, 55, 67, 68]. Musiałyby powstać całe mapy genetyczne. Jest to oczywiście nierealne z ekonomicznego punktu widzenia. Dlatego badania przesiewowe doty-

czące wrodzonych i nabytych defektów hemostazy muszą być ograniczone do przypadków wyselekcjonowanych na podstawie wywiadu lub przypadkowo stwierdzonych odchyliń w badaniach globalnych dotyczących hemostazy. Jako argument niech świadczy fakt, że nawet u kobiet z mutacją Leiden incydent zakrzepowo-zatorowy wystąpi z częstotliwością mniejszą niż 1:1 000!

Pojawiające się publikacje, mówiące o korzystnym wpływie hormonalnej terapii zastępczej na naczynia w takich stanach klinicznych, jak choroba wieńcowa, cukrzyca – zarówno zależna, jak i niezależna od insuliny, czy skrajna niewydolność nerek, być może zweryfikują nasze poglądy na temat bezwzględnych i względnych przeciwwskazań do jej stosowania [10, 25, 40, 45, 58].

Tab. III. Wpływ drogi podania HTZ na niektóre parametry hemostazy – kontrowersje

| Autor | Rok | Liczba pacjentek | Parametry hemostazy i czynniki ryzyka chorób naczyń | Droga przezskórna | Droga doustna |
|-----------------|------|------------------|---|-------------------|---------------|
| Chen [31] | 2001 | 41 | AT III, | ↓ | ↓ |
| | | | F VII, | ↓ | ↔ |
| | | | PAI-1, | ↓ | ↓ |
| | | | TPA | ↓ | ↓ |
| | | | białko S, | ↑ | ↑ |
| | | | profil lipidowy | ↔ | ↑ |
| | | | | | (korzystny) |
| Falco [40] | 2001 | 64 | PAI-1 | ↓ | / |
| | | | profil lipidowy | ↑ | / |
| | | | | (korzystny) | |
| Gottsater [13] | 2001 | 51 | fibrynogen | | ↓ |
| | | | AT III | / | ↑ |
| | | | F VII | / | ↑ |
| | | | białko S | | ↑ |
| Hoibraaten [25] | 2000 | 118 | fibrynogen | ↔ | |
| | | | F VII | ↔ | / |
| | | | PAI-1 | ↓ | / |
| | | | TFPI | ↔ | |
| | | | białko S | ↓ | |
| Hoibraaten [52] | 2001 | 140 | fibrynogen | | ↔ |
| | | | F VII | | ↓ |
| | | | TFPI | | ↓ |
| | | | AT III | / | ↓ |
| | | | FV Leiden | | ↓ |
| | | | białko S | | ↔ |
| Koh [13] | 1997 | 50 | PAI-1 | ↔ | ↓(50%!) |
| | | | D-dimery | ↔ | ↑ |
| Kroon [21] | 1997 | 48 | fibrynogen | ↓ | |
| | | | F VII | ↓ | / |
| | | | AT III | ↓ | / |



c.d. Tab. III.

| | | | | | |
|--|------|-----|-------------------|---|-----------|
| Lindoff [22] | 1996 | 42 | fibrynogen | ↓ | |
| | | | PAI-1 | ↓ | |
| | | | F VII | ↓ | / |
| Salobir [32] | 2002 | 61 | TAT | | ↔ |
| | | | F1+2 | / | ↔ |
| | | | AT III | / | ↓ |
| | | | PAI-1 fibrynoliza | | ↑ |
| | | | D-dimery | | ↑ |
| Scarabin [33] | 1997 | 45 | F1+2 | ↔ | ↑ |
| | | | AT III | ↓ | ↓ |
| | | | + PA | ↔ | ↓ |
| | | | PAI-1 | ↔ | ↓ |
| | | | fibrynoliza | ↔ | ↑ |
| Stachowiak [43] | 1999 | 29 | PAI-1 | ↓ | / |
| | | | F VII | ↓ | / |
| The Writing Group for the Estradiol Clotting Factors Study [6] | 1996 | 255 | Fbgn | ↓ | |
| | | | F VII | ↓ | / |
| | | | AT III | ↓ | / |
| | | | Bialko C | ↓ | / |
| Vekhavaara [36] | 2001 | 27 | PAI-1 | ↔ | ↓ |
| | | | t PA | ↔ | ↓ |
| | | | D-dimery | ↔ | ↑ |
| | | | P-selektyna | ↔ | ↓ |
| | | | profil lipidowy | ↔ | ↑ poprawa |
| | | | F VII | ↔ | ↑ |
| Winkler [37] | 1995 | 42 | F VII | ↓ | ↔ |
| | | | PAI-1 | ↔ | ↓ 40% |
| Legenda: | | | ↑ wzrost | | |
| | | | ↓ spadek | | |
| | | | ↔ bez zmian | | |

Summary

The current literature on HRT effects on hemostasis has been reviewed. Changes within the coagulation and fibrinolytic system in menopause as well as effects of estrogens and gestagens on particular constituents of the hemostatic system have been described. Several aspects of HRT effects on vessel diseases, in particular on arteriosclerosis and venous thrombembolic disease have been discussed. The influence of HRT on hemostasis in terms of the route of application has been compared. Special attention has been paid to different results of a vast number of studies investigating HRT effects on vessels and hemostatic markers as well as to contradictions of the results of epidemiological, clinical and basic studies.

Key words: hormone replacement therapy, hemostasis



Piśmiennictwo

1. Mc Vey J. *Tissue factor pathway*. Baillier's Clinical Haematology 1999; 3: 361-372.
2. Hoffman M, Monroe III DM. *A cell-based model of haemostasis*. Thromb Haemost 2001; 86: 958-961.
3. Litorowicz A. *Leczenie rozlanego wykrzepiania wewnątrzczyniowego w powikłaniach położniczych. Dlaczek mrożone osocze? Biuletyn STG im. prof. S. Soszki* 2003; 46: 55-61.
4. Scarabin PY, Plu-Bureau G, Bara L, et al. *Haemostatic variables and menopausal status: Influence of hormone replacement therapy*. Thromb Haemost 1993; 70 (4): 584-7.
5. Stachowiak G, Polac I, Woźniak P, et al. *Evaluation of coagulation and fibrinolysis systems in women at peri- and postmenopausal age qualified for hormone replacement therapy*. Ginekol Pol 2000; 71 (9): 1110-4.
6. The Writing Group for the Estradiol Clotting Factors Study. *Effects on haemostasis of hormone replacement therapy with transdermal estradiol and oral sequential medroxyprogesterone acetate: a 1-year, double-blind, placebo-controlled study*. Thromb Haemost 1996; 75 (3): 476-80.
7. Godsland IF. *Anti-atherosclerotic effects of oestrogens. Menopause European Consensus Development Conference*. Montreux, Szwajcaria 1996: 161-169.
8. Acs N, Vajo Z, Miklos Z, et al. *The effects of postmenopausal hormone replacement therapy on hemostatic variables: a meta-analysis of 46 studies*. Gynecol Endocrinol 2002; 16 (4): 335-46.
9. Bounameaux H, de Moerloose P, Campana A. *Oral contraception and menopausal hormone replacement: effects on hemostasis and risk of venous thromboembolism*. Schweiz Med Wochenschr 1996 12; 126 (41): 1756-63.
10. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frolich M, et al. *Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM*. Diabetologia 1997; 40 (7): 843-9.
11. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, et al. *Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study*. Circulation 1995; 91 (7): 1952-8.
12. Gilabert J, Estelles A, Cano A, et al. *The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status*. Am J Obstet Gynecol 1995; 173 (6): 1849-54.
13. Koh Kk, Mincemoyer, Bui Mn, et al. *Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women*. N Engl J med 1997; 336 (10): 683-90.
14. Mukherjee M, De Lorenzo F, Kadziola Z, et al. *Correlation of circulating 17beta-oestradiol with haemostatic factors in healthy postmenopausal women*. Haemostasis 1999; 29 (6): 336-42.
15. Davis MC, Matthews KA, Meilahn EN, Kiss JE. *Are job characteristics related to fibrinogen levels in middle aged women?*. Health Psychol 1995; 1 (4): 310-8.
16. Conard J. *Modifications of the hemostatic balance during estrogen treatments: menopause and its treatment*. Therapie 1999; 54 (3): 363-7.
17. Conard J, Gompel A, Pelissier C, et al. *Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy*. Fertil Steril 1997; 68 (3): 449-53.
18. Demiroglu A, Baykal C, Kirazli S, Ayhan A. *Effects of hormone replacement on hemostasis in spontaneous menopause*. Menopause 2001; 8 (2): 135-40.
19. Gottsater A, Rendell M, Hulthen UL, et al. *Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors*. J Intern Med 2001; 249 (3): 237-46.
20. Kessler CM, Szymanski LM, Shamsipour Z, et al. *Estrogen replacement therapy and coagulation: relationship to lipid and lipoprotein changes*. Obstet Gynecol 1997; 89 (3): 326-31.
21. Kroon UB, Tengborn L, Rita H, Backstrom AC. *The effects of transdermal oestradiol and oral progestogens on haemostasis variables*. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104 Suppl 16: 32-7.
22. Lindoff C, Peterson F, Lecander I, et al. *Transdermal estrogen replacement therapy: beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease*. Maturitas 1996; 24 (1-2): 43-50.
23. Meilahn EN, Kuller LH, Matthews KA, Kiss JE. *Hemostatic factors according to menopausal status and use hormone replacement therapy*. Ann Epidemiol 1992; 2 (4): 445-55.
24. Ye Y, Gao P, Guo X. *Effect of hormone replacement therapy on coagulation function in postmenopausal women*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000; 35 (5): 285-7.
25. Hoibraaten E, Os I, Seljeflot I, et al. *The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease: results from the estrogen in women with atherosclerosis study*. Thromb Res 2000; 98 (1): 19-27.
26. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. *Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis*. Am Heart J 1997; 134 (4): 764-71.
27. Radowski S, Horoszko-Husiatyrska B, Kunicki M, Sienkowska M. *Effects of continuous estradiol-progestogen treatment on hemostasis in postmenopausal women*. Ginekol Pol 1998; 69 (2): 62-6.
28. Seed M. *Hormone replacement therapy and cardiovascular disease*. Curr Opin Lipidol 1999; 10 (6): 581-7.
29. Cano A, Van Baal WM. *The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy*. Maturitas 2001; 40 (1): 17-38.
30. Chen FP, Lee N, Soong YK, Huang KE. *Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on cardiovascular risk factors*. Menopause 2001; 8 (5): 347-52.
31. Chen FP, Lee N, Soong YK, Huang KE. *Short- and long-term effects of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women*. Chang Gung Med 2001; 24 (7): 431-9.
32. Salobir BG, Keber I, Vrabec L. *A randomized, placebo-controlled trial of the effects of continuous combined hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolytic systems in healthy postmenopausal women*. Fertil Steril 2002; 78 (6): 1178-83.
33. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. *Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17 (11): 3071-8.
34. Shanar E, Folsom AR, Salomaa VV, Stinson VL, et al. *Relation of hormone-replacement therapy to measures of plasma fibrinolytic activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators*. Circulation 1996; 93 (11): 1970-5.
35. Teede HJ, McGrath BP, Turner A, Majewski H. *Effects of oral combined hormone replacement therapy on platelet aggregation in postmenopausal women*. Clin Sci (Lond) 2001; 100 (2): 207-13.
36. 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 (4): 619-25.
37. Winkler UH, Kramer R, Kwee B, Schindler AE. *Estrogen replacement in postmenopause, blood coagulation and fibrinolysis: comparison of a new kind of transdermal estradiol treatment with oral therapy with conjugated estrogens*. Zentralbl Gynakol 1995; 117 (10): 540-8.
38. Winkler H, Altkemper R, Kwee B, et al. *Effects of tibione and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: multicenter, double-blind, randomized study*. Fertil Steril 2000; 74 (1): 10-9.
39. Douketis JD, Gordon M, Johnston M, et al. *The effects of hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis inhibition, and resistance to activate protein C: prospective cohort study and review of literature*. Thromb Res 2000; 99 (1): 25-34.
40. Falco C, Tormo G, Estelles A, et al. *Fibrinolysis and lipoprotein (a) in women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy*. Haematologica 2001; 86 (1): 92-8.
41. Katz RJ, Hsia J, Walker P, et al. *Effects of hormone replacement therapy on the circadian pattern of atherothrombotic risk factors*. Am J Cardiol 1996; 78 (8): 876-80.
42. Luyter MD, Khosla S, Owen WG, Miller VM. *Prospective randomized study of effects of unopposed estrogen replacement therapy on markers of coagulation and inflammation in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (8): 3629-34.



43. Stachowiak G, Owczarek D, Polac I, et al. *The influence of hormone replacement therapy containing transdermal 17-beta estradiol and oral medroxyprogesterone acetate on coagulation and fibrinolysis.* Ginekol Pol 1999; 70 (8): 527-33.
44. van Baal WM, Emeis JJ, van der Mooren MJ, et al. *Impaired procoagulant-anticoagulant balance during hormone replacement therapy? A randomized, placebo-controlled 12-week study.* Thromb Haemost 2000; 83 (1): 29-34.
45. Park JS, Jung HH, Yang WS, et al. *Effects of hormonal replacement therapy on lipid and haemostatic factors in post-menopausal ESRD patients.* Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (11): 1835-40.
46. Stevenson ET, Davy KP, Seals DR. *Hemostatic, metabolic, and androgenic risk factors for coronary heart disease in physically active and less active postmenopausal women.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15 (5): 669-77.
47. Josvig M, Hach-wunderle V, Ziegler R, Nawroth PP. *Postmenopausal hormone replacement therapy and the vascular wall: mechanisms of 17 beta-estradiol's effects on vascular biology.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107 (8): 477-87.
48. Nasr A, Breckwoldt M. *Estrogen replacement therapy and cardiovascular protection lipid mechanisms are the tip of an iceberg.* Gynecol Endocrinol 1998; 121: 43-59.
49. Stevenson JC. *The metabolic and cardiovascular consequences of HRT.* Br J Clin Pract 1995; 49 (2): 87-90.
50. Cubrilo-Turek M, Stavljenic-Rukavina A, Reiner Z, Zrinski R. *Plasma lipids, lipoprotein Lp (a), apolipoproteins, and hemostatic risk factors distributions in postmenopausal women.* Acta Med. Croatica 1999; 53 (2): 61-6.
51. Chen FP, Lee N, Wang Ch, et al. *Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women.* Fertil Steril 1998; 69 (2): 267-73.
52. Hoibraaten E, Qvigstad E, Anderson TO, et al. *The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism-results from a randomized, double-blind clinical trial.* Thromb Haemost 2001; 85 (5): 775-81.
53. Nozaki M, Ogata R, Koera K, et al. *Changes in coagulation factors and fibrinolytic components of postmenopausal women receiving continuous hormone replacement therapy.* Climacteric 1999; 2 (2): 124-30.
54. Cushman M. *Effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators on hemostasis and inflammation: potential differences among drugs.* Ann N Y Acad Sci 2001; 949: 175-80.
55. Saleh AA, Dorey LG, Dombrowski MP, et al. *Thrombosis and hormone replacement therapy in postmenopausal women.* Am J Obstet Gynecol 1993; 169 (6): 1554-7.
56. Pinto S, Bruni V, Rosati D, et al. *Effects of estrogen replacement therapy on thrombin generation.* Thromb Res 1997; 85 (3): 185-93.
57. Thijs A, van Baal WM, van der Mooren MJ, et al. *Effects of hormone replacement therapy on blood platelets.* Eur J Clin Invest 2002; 32 (8): 613-8.
58. 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 (3): 371-5.
59. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, et al. *Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20 (5): 1404-9.
60. Ttkanen MJ. *The menopause and hormone replacement therapy: lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors.* Maturitas 1996; 23 (2): 209-16.
61. Winkler UH. *Hormone replacement therapy and hemostasis: principles of a complex interaction.* Maturitas 1996; 24 (3): 131-45.
62. Schved JF, Biron C. *Progestogens, progesterone, coagulation and vascular tone.* Gynecol Obstet Fertil 2002; 30 (5): 421-6.
63. Kuhl H. *Effects of progestogens on haemostasis.* Maturitas 1996; 24 (1-2): 1-19.
64. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, et al. *Steroid sex hormones promote procoagulant activity by increased expression of thrombin receptor (PAR-1); The role of glucocorticoid receptor.* Circulation 2001; 104: 2826-2831.
65. Maffei S, De Caterina R. *Hormone replacement therapy and cardiovascular risk.* G Ital Cardiol 1996; 26 (8): 899-940.
66. Mosca L. *Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of atherosclerosis.* Curr Atheroscler Rep 2000; 2 (4): 297-302.
67. Braunstein JB, Kershner DW, Bray P, et al. *Interaction of hemostatic genetics with hormone therapy: new insights to explain arterial thrombosis in postmenopausal women.* Chest 2002; 121 (3): 906-20.
68. Stefańczyk L, Stachowiak G. *Hormonalna terapia zastępcza, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.* W: *Menopauza.* Sympozjum Menopauza 2000. Łódź 9-11 marca 2000 r. ICZMP pod red. T Pertyńskiego, wyd. ADI 2000. T III, str. 230-234.

Adres do korespondencji

dr hab. med. **Tomasz Soszka**
 Oddział Położniczo-Ginekologiczny
 Samodzielnego Publicznego Szpitala Wojewódzkiego w Suwałkach
 ul. Szpitalna 60,
 16-400 Suwałki

