

Hemostaza ustrojowa a doustna hormonalna terapia zastępcza

Haemostasis and oral hormone replacement therapy

Grzegorz Stachowiak¹, Ireneusz Połać², Ludomir Stefańczyk³, Sławomir Jędrzejczyk², Tomasz Pertyński²

U 33 kobiet stosowano przez pół roku doustną hormonoterapię zastępczą, złożoną z walerianianu estradiolu oraz lewonorgestrelu. Przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i po 6 mies. leczenia oznaczano szereg parametrów układu krzepnięcia i fibrynolizy (płytki krwi, czas i wskaźnik protrombinowy, INR, APTT, czas trombinowy, fibrynogen, czynnik VII, antytrombina III, białko C, białko S, PAI-1, t-PA, D-dimery oraz TAT) oraz wykonywano ultrasonograficzne badanie żył kończyn dolnych i miednicy mniejszej. Podczas 6-miesięcznej hormonoterapii doszło do znamiennego statystycznie obniżenia aktywności czynnika VII krzepnięcia – z 130,07% ($\pm 41,31$) przed leczeniem do 111,60% ($\pm 38,62$) w trzecim mies. HRT i 104,58%* ($\pm 25,77$) po półrocznej terapii hormonalnej; * $p < 0,05$. Nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz prokoagulacyjnego wpływu tego typu terapii (aktywacji układu krzepnięcia) na oznaczane parametry układu krzepnięcia i fibrynolizy. Sześciomiesięczna doustna HRT złożona z walerianianu estradiolu oraz lewonorgestrelu powoduje spadek osoczowej aktywności czynnika VII krzepnięcia, co może wpływać na zmniejszenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca podczas tego typu terapii. Przeprowadzone kompleksowe badania układu krzepnięcia i fibrynolizy wraz z ultrasonograficzną oceną żył kończyn dolnych i miednicy mniejszej nie wykazały wpływu zastosowanej HRT na wzrost ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.*

Słowa kluczowe: hormonoterapia zastępcza, krzepnięcie krwi, fibrynoliza, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, czynnik VII krzepnięcia

(Przegląd Menopauzalny 2002; 1: 23–27)

Hormonoterapia zastępcza (HRT – *hormone replacement therapy*), stosowana coraz powszechniej w leczeniu schorzeń wieku menopauzalnego, dotyczy kobiet ze zwiększonym ryzykiem schorzeń układu krążenia, w tym także żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Znany powszechnie fakt, że doustne, dwuskładnikowe środki antykoncepcyjne powodują prozakrzepowe zmiany w układzie krzepnięcia i fibrynolizy przyczynił się do podjęcia szerokich badań nad wpływem HRT na hemostazę ustrojową. Z ostatnich badań nad wpływem HRT na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych wynika, że zwiększa ona to ryzyko 2–4-krotnie [5, 9, 10].

Tak zwany efekt pierwszego przejścia występujący przy doustnej suplementacji hormonalnej sprawia z jednej strony, że znaczna część podanego estradiolu (lub jego estrów) jest metabolizowana do mniej aktywnych pochodnych (estron), z drugiej zaś pobudza komórki wątrobowe do syntezy wielu aktywnych biologicznie substancji – np. angiotensynogenu, SHBG [19]. HRT wpływa także na metabolizm białek biorących udział w procesach krzepnięcia i fibrynolizy [4, 12, 21]. Brak jest obecnie spójnych, usystematyzowanych danych na temat wpływu różnych typów HRT na hemostazę ustrojową, a w tym krzepnięcie i fibrynolizę.

¹ Poradnia Menopauzy ICZMP w Łodzi, kierownik: dr med. Piotr Woźniak

² Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

³ Zakład Diagnostyki Obrazowej ICZMP w Łodzi, kierownik: dr hab. med. Tadeusz Biegański



Materiał i metodyka

Badaniem objęto 33 kobiety w wieku około- i pomenopauzalnym, średni wiek 52,09 lat ($\pm 5,02$), które zostały zakwalifikowane do HRT. Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia były objawy wypadowe oraz typ I osteoporozy inwolucyjnej (pomenopauzalnej). Przed terapią u wszystkich kobiet wykonano: badanie ginekologiczne połączone z cytologiczną oceną tarczy części pochwowej szyjki macicy, przezpochwowe ultrasonograficzne badanie narządów rodnych, palpacyjne badanie piersi oraz mammografię, densytometrię łędźwiowego odcinka kręgosłupa; we krwi oznaczono pełną morfologię, stężenie glukozy na czczo, stężenie cholesterolu i trójglicerydów oraz poziom enzymów wątrobowych. Przed leczeniem, oraz w 3 i 6 mies. HRT u każdej kobiety pobrano 9 ml krwi w celu określenia następujących elementów układu krzepnięcia i fibrynolizy: płytki krwi, wskaźnik protrombinowy, czas protrombinowy, INR, czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), czas trombinowy, stężenie fibrynogenu, stężenie d-dimerów, stężenie kompleksów trombina – antytrombina III (TAT), aktywność czynnika VII krzepnięcia, aktywność antytrombiny III, aktywność białka C, aktywność białka S, stężenie PAI-1 oraz stężenie t-PA. Krew pobierana była do dwóch probówek zawierających po 0,5 ml 3,8-procentowego cytrynianu sodowego – do każdej probówki pobierano 4,5 ml krwi (proporcja pomiędzy cytrynianem sodu a krwią wynosiła 1:9). Badania krwi wykonano przy użyciu następujących metod i odczynników: czas protrombinowy wraz ze wskaźnikiem protrombinowym oznaczano metodą wykrzepiania przy użyciu Thromborel S firmy Behring; APTT oznaczano metodą wykrzepiania przy użyciu Pathromtin SL firmy Behring; czas trombinowy oznaczano metodą wykrzepiania przy użyciu trombiny własnej o stężeniu 6–8 j./ml i czasie kontrolnym 10–14 s; stężenie fibrynogenu oznaczano metodą wykrzepiania przy użyciu Multifibren U firmy Behring; stężenie d-dimerów oznaczano metodą ilościową przy użyciu Turbiquant D-dimer firmy Behring; stężenie TAT oznaczano metodą ELISA przy użyciu Enzygnost TAT micro firmy Behring; aktywność czynnika VII oznaczano metodą wykrzepiania przy użyciu Coagulation Factor VII Deficient Plasma (human) firmy Behring; aktywność antytrombiny III oznaczano metodą chromogenną przy użyciu Berichrom Antithrombin III firmy Behring; aktywność białka C oznaczano metodą chromogenną przy użyciu Berichrom Protein C firmy Behring; aktywność białka S oznaczano metodą wykrzepiania przy użyciu Protein S Reagent firmy Behring; stężenie PAI-1 oznaczano metodą ELISA przy użyciu Coaliza PAI-1 firmy Chromogenix; stężenie t-PA oznaczano metodą ELISA przy użyciu Coaliza t-PA firmy Chromogenix. Każda kobieta przed rozpoczęciem terapii, oraz w 3 i 6 mies. HRT miała wykonane ultrasonogra-

ficzne badanie żył kończyn dolnych i miednicy mniejszej. Badania wykonywano aparatem ACUSON 128 XP-10 przy użyciu liniowej głowicy 5,0–7,0 MHz z możliwością obrazowania przepływu krwi w kolorze (*Color Doppler*). U wszystkich kobiet zastosowano 6-miesięczną doustną hormonalną terapię zastępczą złożoną z walerianianu estradiolu (estradiol valerate – EV; 2 mg/dobę) oraz lewonorgestrelu (levonorgestrel – LNG; 150 μ g/dobę przez 12 dni 21-dniowego cyklu) – Klimonorm (*Schering*). Uzyskane wyniki poddano opracowaniu statystycznemu: w przypadku, gdy rozkład cechy był zbliżony do normalnego, do porównań wartości średnich w grupach wykorzystano analizę wariancji oraz test Studenta, natomiast dla cech o rozkładzie odbiegającym od normalnego zastosowano test Manna-Whitney’a. Praca powstała w Klinice Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP w Łodzi w oparciu o grant KBN nr 4 PO5E 123 14.

Wyniki

Spośród badanych 15 elementów układu krzepnięcia i fibrynolizy do zmian znamienych statystycznie doszło jedynie w przypadku aktywności czynnika VII krzepnięcia: uzyskano spadek aktywności z 130,07% ($\pm 41,31$) przed leczeniem do 111,60%* ($\pm 38,62$) w trzecim mies. HRT i 104,58%* ($\pm 25,77$) po półrocznej terapii hormonalnej; * $p < 0,05$. Pozostałe badane elementy układu krzepnięcia i fibrynolizy – płytki krwi, ogólne próby układu krzepnięcia (wskaźnik protrombinowy, czas protrombinowy, INR, APTT, czas trombinowy), fibrynogen, AT III, białko C, białko S, PAI-1, t-PA, D-dimery oraz TAT – nie uległy zmianom znamienym statystycznie podczas 6-miesięcznej hormonoterapii zastępczej. W oparciu o ultrasonograficzne badanie żył kończyn dolnych i miednicy mniejszej, wykonane trzykrotnie u każdej z 33 kobiet uczestniczących w badaniu – przed leczeniem oraz w 3 i 6 mies. HRT, nie odnotowano żadnego przypadku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Obraz żył pozostawał stabilny – jedynie u jednej pacjentki w trzecim mies. leczenia hormonalnego wykryto śladowy refluks w żyłę odstrzałkową, nie stwierdzany w badaniu wstępnym. Średnie wartości badanych składników krzepnięcia i fibrynolizy (wraz z odchyleniami standardowymi podanymi w nawiasach) zostały przedstawione w tab.

Dyskusja

Powszechnie stosowane badania układu krzepnięcia, takie jak czas protrombinowy, wskaźnik protrombinowy, czas trombinowy czy APTT są ogólnymi próbami charakteryzującymi kaskadę krzepnięcia, a nieprawidłowe wartości tych testów pojawiają się dopiero



Tab. I. Układ krzepnięcia i fibrynolizy podczas 6 mies. hormonoterapii zastępczej

Rodzaj badania		Przed leczeniem	3 mies. HRT	6 mies. HRT
płytki krwi	10 ³ /ml	242,60 (±54,26)	243,39 (±57,24)	242,07 (±62,50)
wskaźnik protrombinowy	%	97,80 (±6,52)	99,20 (±7,88)	100,87 (±6,06)
czas protrombinowy	s	11,93 (±1,03)	11,77 (±1,16)	11,58 (±0,84)
INR		1,04 (±0,09)	1,03 (±0,08)	0,99 (±0,07)
APTT	s	29,45 (±5,42)	29,39 (±3,67)	29,73 (±2,96)
czas trombinowy	s	11,59 (±2,48)	11,45 (±1,34)	11,26 (±1,80)
fibrynogen (s)	mg/dl	292,17 (±65,18)	283,79 (±62,03)	288,20 (±56,66)
czynnik VII (a)	%	130,07 (±41,31)	111,60* (±38,62)	104,58* (±25,77)
AT III (a)	%	116,12 (±20,29)	113,39 (±21,01)	111,81 (±14,71)
białko C (a)	%	102,19 (±50,51)	98,22 (±33,12)	111,78 (±34,83)
białko S (a)	%	50,84 (±29,51)	64,07 (±47,80)	46,52 (±23,08)
PAI-1 (s)	ng/dl	90,05 (±60,33)	75,78 (±53,51)	83,53 (±136,86)
t-PA (s)	ng/dl	6,36 (±2,78)	6,32 (±2,91)	7,59 (±6,15)
D-dimery (s)	ng/dl	420,9 (±296,6)	393,5 (±250,5)	342,2 (±120,4)
TAT (s)	mcg/l	27,50 (±53,42)	16,75 (±25,79)	16,70 (±30,77)

(s) – stężenie; (a) – aktywność

* – $p < 0,05$ pomiędzy wartościami w 3 lub 6 mies. obserwacji a stanem sprzed leczenia

w przypadku istnienia znacznych zaburzeń w hemostazie. Niewielkie dawki hormonów płciowych stosowane w ramach HRT nie powodują zmian ww. testów hematologicznych [2]. W badaniu autorów podczas 6-miesięcznej HRT nie stwierdzono zmian znamienych statystycznie w badanych ogólnych próbach układu krzepnięcia – APTT, czas i wskaźnik protrombinowy, INR oraz czas trombinowy. Badania nad wpływem HRT na układ krzepnięcia nie są jednoznaczne. Wzrost stężenia fibrynogenu jest związany ze zwiększoną lepkością krwi, co utrudnia jej przepływ w naczyniu krwionośnym [13]. Podczas *Leiden Thrombophilia Study* (LETS) wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem fibrynogenu a ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [17]. Fibrynogen jest uważany także za istotny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca [16]. W ramach PEPI Trial stwierdzono, że poziom fibrynogenu podczas HRT obniżył się nieznacznie tylko przy stosowaniu samych estrogenów (skoniugowane estrogeny końskie – CEE, 0,625 mg/dobę). Doustna terapia estrogenowo-progestagenowa (CEE + octan medroksyprogesteronu – MPA – 2,5 mg/dobę, mikronizowany progesteron – 200 mg/dobę, lub 12-dniowa wstawka MPA) powodowała nieznaczne podwyższenie stężenia fibrynogenu [22]. Spadek stężenia fibrynoge-

nu, już w 3 mies. leczenia, odnotowano podczas rocznej, doustnej terapii złożonej z EV (2 mg/dobę) oraz octanu cyproteronu (cyproterone acetate – CA, 1 mg/dobę przez 10 dni w II fazie cyklu) [1]. Sześciomiesięczna doustna HRT złożona z EV oraz MPA w II fazie cyklu nie spowodowała znamienych statystycznie zmian w stężeniu fibrynogenu (podobnie było w przypadku czynnika VII, białka C, białka S, t-PA i PAI-1; podczas terapii doszło do spadku aktywności AT III) [4]. W naszym badaniu podczas 6-miesięcznej HRT nie stwierdzono znamienych statystycznie zmian w stężeniu fibrynogenu. Czynnikiem ryzyka zarówno choroby niedokrwiennej serca, jak i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [15, 17]. Przechodząca terapia 17β-E₂ wraz z cyklicznie stosowanym, doustnym MPA spowodowała po 3 i po 12 mies. HRT znamieny statystycznie spadek w stężeniu VII czynnika krzepnięcia [12]. W ciągu 6 mies. doustnej HRT (EV + MPA) nie stwierdzono zmian w stężeniu prokonwertyny [4]. Natomiast podczas stosowania przez rok doustnej HRT złożonej z EV (2 mg/dobę) oraz CA (1 mg/dobę pomiędzy 12. a 21. dniem cyklu) stwierdzono wzrost aktywności czynnika VII [1]. W badaniu autorów podczas 6 mies. doustnej HRT (EV + LNG) doszło do znamienego statystycz-



nie obniżenia aktywności VII czynnika krzepnięcia. Osoczone inhibitory krzepnięcia mają za zadanie zahamować i ograniczyć do fizjologicznych rozmiarów proces krzepnięcia, a ich niedobory mogą być przyczyną powikłań zakrzepowo-zatorowych [14]. Trzymiesięczna doustna hormonoterapia zastępcza pod postacią CEE (0,625 lub 1,25 mg/dobę) spowodowała znamienne statystycznie spadki aktywności AT III (odpowiednio o 9% i 12%) oraz białka S (odpowiednio o 15% i 18%) [3]. Kroon i wsp., podając kobietom w okresie około- i pomenopauzalnym HRT pod postacią przezskórnego $17\beta\text{-E}_2$ z 12-dniową wstawką doustnego MPA, stwierdzili spadek stężenia AT III w 3 mies. terapii oraz brak zmian w stężeniu białka C oraz aktywności białka S [12]. Podawanie przez 6 mies. przezskórnej HRT złożonej z $17\beta\text{-E}_2$ oraz octanu noretysteronu (NETA) metodą sekwencyjną nie wpłynęło na poziom AT III [2]. W badaniu autorów podczas 6 mies. HRT nie stwierdzono znamiennych statystycznie zmian w aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia. Rozbieżności dotyczące wpływu HRT na układ krzepnięcia mogą wynikać z rodzaju stosowanej terapii (rodzaj estrogenów, gestagenów, droga podania hormonów) oraz być zależne od dawki stosowanych leków. Winkler twierdzi, że przy wysokich dawkach estrogenów dominuje pobudzenie układu krzepnięcia nad fibrynolizę, zaś przy niskich przeważa pobudzenie fibrynolizy nad krzepnięciem [20]. Gilbert i wsp. stwierdzili znaczący wzrost t-PA z równoczesnym spadkiem PAI-1 podczas stosowania HRT u kobiet po menopauzie, nie stwierdzili natomiast zmian w stężeniu kompleksów tPA/PAI-1, plazminogenu i w aktywności u-PA. Większy wpływ na spadek PAI-1 miała terapia doustna niż transdermalna [8]. Koh i wsp. w trakcie 1 mies. HRT, stwierdzili spadek PAI-1 tylko w przypadku doustnej hormonoterapii (CEE – 0,625 mg/dobę z/bez MPA – 2,5 mg/dobę), podczas gdy przezskórna estrogenoterapia ($17\beta\text{E}_2$ – 50 $\mu\text{g/dobę}$) z identyczną wstawką progestagenową lub bez niej, nie miała wpływu na stężenie PAI-1 [11]. Gebara i wsp. twierdzą, że progestageny zmniejszają korzystny wpływ estrogenów na fibrynolizę [7]. Jest to sprzeczne z nowszymi doniesieniami Koha i wsp., z których wynika natomiast, że progestageny stosowane w HRT nie upośledzają działania estrogenów na układ fibrynolityczny [11]. Podczas 6 mies. doustnej HRT nie stwierdzono zmian w stężeniu PAI-1 i t-PA. Saleh i wsp. podawali menopauzalnym kobietom doustnie CEE lub przezskórnie $17\beta\text{-E}_2$ z 10-dniową wstawką MPA i nie stwierdzili statystycznie znamiennego wzrostu zarówno fragmentu $1+2$ protrombiny, jak i TAT. Ten rodzaj HRT wydaje się nie wpływać na aktywację krzepnięcia *in vivo* [18]. Natomiast Caine i wsp. stosując przez 3 mies. u 29 kobiet doustnie CEE (0,625 mg lub 1,25 mg/dobę) stwierdzili znamienne statystycznie wzrost

stężenia fragmentów $1+2$ protrombiny (odpowiednio o 40% i 98%) oraz fibrynopeptydu A (odpowiednio o 37% i 71%) [3]. W badaniu autorów zastosowana 6-miesięczna doustna HRT nie spowodowała znamiennych statystycznie zmian w stężeniach zarówno TAT, jak i D-dimerów. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań dotyczących ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej i jej powikłań u kobiet w trakcie hormonoterapii zastępczej. Stwierdzany niewielki wzrost zachorowalności na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową u kobiet stosujących HRT nie jest odnotowywany przez wszystkich badaczy [6]. W trakcie półrocznej HRT, na podstawie przeprowadzonych badań układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz ultrasonograficznego badania żył kończyn dolnych i miednicy mniejszej (3-krotnie u każdej pacjentki), nie stwierdzono żadnego przypadku VTE. Problemy zakrzepowo-zatorowe pojawiają się zazwyczaj przy współistnieniu u jednej osoby kilku czynników ryzyka, a szczegółowej ich oceny należy dokonywać nie tylko przed rozpoczęciem HRT, ale także w trakcie leczenia hormonalnego – ewentualne ryzyko zawsze należy porównywać z korzyściami płynącymi z terapii hormonalnej.

Wnioski

1. Sześciomiesięczna doustna HRT złożona z walerianianu estradiolu oraz lewonorgestrelu powoduje spadek osoczowej aktywności czynnika VII krzepnięcia, co może wpływać na zmniejszenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca podczas tego typu terapii.

2. Przeprowadzone kompleksowe badania układu krzepnięcia i fibrynolizy wraz z ultrasonograficzną oceną żył kończyn dolnych i miednicy mniejszej nie wykazały wpływu zastosowanej HRT na wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.



Summary

Objective: The aim of the study was to evaluate some haemostatic changes in women taking oral hormone replacement therapy (HRT).

Materials and methods: In 33 women aged 45–64 years with osteoporosis and climacteric symptoms several fibrinolytic and coagulative parameters were measured. These measurements, together with sonographic examinations of venous system of pelvis and low extremities, were performed three times in each women – before and after three and six months of HRT. Hormonal therapy consisted of oral estradiol valerate and levonorgestrel.

Results: Activity of factor VII was decreased significantly during the trial. No other significant modifications in the examined parameters were detected. No signs of venous thromboembolism were found in sonographic examinations.

Conclusions: The hormone replacement therapy can reduce the risk of coronary heart disease thanks to decreased levels of factor VII. We did not observe any procoagulative changes and increased risk of venous thromboembolism during this kind of treatment.

Key words: hormone replacement therapy, blood coagulation, fibrinolysis, venous thromboembolism, factor VII

Piśmiennictwo

1. Andersen LF, Gram J, Skouby SO, et al. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (2): 283-9.
2. Bednarek-Tupikowska G i et al. Wpływ estradiolu i octanu noretisteronu podawanych przezskórnie na niektóre parametry układu krzepnięcia u kobiet po menopauzie. *Endokrynol Pol* 1996; 47: 2 (suppl), 145.
3. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, et al. Coagulation activation following oestradiol administration to postmenopausal women. *Thromb Haemostas* 1992; 68: 392-5.
4. 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.
5. Daly E, Vessey MP, Hawking MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
6. Devor M, Barret-Connor E, Renvall M, et al. Estrogen Replacement Therapy and the Risk of Venous Thrombosis. *Am J Med* 1992; 92: 275-82.
7. Gebara OCE, Murray A, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91: 1952-8.
8. Gilbert 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: 1849-54.
9. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
10. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
11. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, et al. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1997; 336 (10): 683-90.
12. Kroon UB, Tengborn L, Rita H, et al. The effects of transdermal oestradiol and oral progestogens on haemostasis variables. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 32-7.
13. Lowe GDO, Morrice JJ, Forbes CD. Subcutaneous anecroth therapy in peripheral arterial disease: improvement in blood viscosity and nutritional flow. *Angiology* 1979; 30: 594-9.
14. Łopaciuk S. *Zakrzepcy i zatory*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996.
15. Meade TW. Factor VII and ischaemic heart disease: Epidemiological evidence. *Haemostasis* 1983; 13: 178-85.
16. Meade TW, Ruddock V. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076-9.
17. Van Der Meer FJM, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. The Leiden thrombophilia study (LETS). *Thromb Haemostas* 1997; 78: 631-5.
18. Saleh AA, Dorey LG, Dombrowski MP, et al. Thrombosis and hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1554-7.
19. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschuur L, et al. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology* 1991; 100 (2): 482-8.
20. Winkler UH. Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostaseological findings. *Fibrinolysis* 1992; 6 (suppl 3): 5-10.
21. Winkler UH. Hormone replacement therapy and haemostatic factors. IV. European Congress on Menopause. Editors: Birkhauser MH, Rosenbaum H. ESKA 1998; 589-95.
22. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

Adres do korespondencji:

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź
tel. +42 271 15 07
fax +42 271 12 90

