Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w okresie menopauzy – część I

Venous thromboembolism in menopausal period – part one

Grzegorz Stachowiak[1], Ludomir Stefańczyk[2], Ireneusz Połać[1], Tomasz Stetkiewicz[1], Sławomir Jędrzejczyk[1], Tomasz Pertyński[1]

W pracy podjęto analizę ważnego problemu ginekologii okresu menopauzy, jakim jest żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ). W części I niniejszego artykułu nasza uwaga spoczęła na czynnikach ryzyka choroby charakterystycznych dla okresu menopauzy oraz zmianach zachodzących w tym czasie w organizmie kobiety, powodujących wzrost ryzyka ŻChZZ. Osobną część artykułu poświęcono wpływowi terapii hormonalnej klimakterium – zarówno antykoncepcji doustnej, jak i hormonalnej terapii zastępczej – na powikłania zakrzepowo-zakrzepowe, szczególnie w grupie kobiet obciążonych trombofilią.

Słowa kluczowe: *menopauza, choroba zakrzepowo-zatorowa, żylaki kończyn dolnych, HTZ*

(Przegląd Menopauzalny 2004; 5: 57–62)

Możliwość wystąpienia zakrzepu w układzie żylnym wraz z jego następstwami w postaci zatorowości płucnej, czy (mniej znanego) zespołu pozakrzepowego, stanowi dla pacjentek, i wielu lekarzy, jedną z głównych przyczyn obawy przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego w okresie menopauzy. Problematyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) jest poważna, m.in. ze względu na:

1. trudności w postawieniu wczesnej, prawidłowej diagnozy;
2. trudności we wdrożeniu odpowiednio szybko właściwego leczenia, co warunkuje brak skutków odległych oraz
3. częstość występowania w populacji – zatorowość płucna pozostaje od wielu lat jedną z głównych przyczyn zgonów [1]. Natomiast na polu ginekologii, z uwzględnieniem szeroko pojętej opieki menopauzalnej, ŻChZZ (zwłaszcza w aktywnej, ostrej postaci) jest problemem związanym z zabiegowością (np. zakrzepica pooperacyjna), onkologią (nowotwory złośliwe) oraz hormonoterapią. W tym ostatnim przypadku jest ona na szczęście zjawiskiem rzadkim, potwierdzającym fakt, że leczenie hormonalne w okresie menopauzy to terapia bezpieczna.

Klimakterium jest okresem, w którym kumuluje się wiele czynników powodujących wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym kobiet. Powszechnie wiadomo, że do czynników ryzyka ŻChZZ w tym okresie należą [1–3]:

- wiek powyżej 40 lat;
- choroby żył – w szczególności żylaki i przewlekła niewydolność żylna;
- przebyta zakrzepica żył głębokich;
- otyłość;
- ograniczenie aktywności ruchowej – długotrwałe unieruchomienie;
- choroby serca – zawał serca, niewydolność krążenia;
- nowotwory złośliwe;
- posocznica;

[1]Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. Tomasz Pertyński
[2]Zakład Radiologii – Diagnostyki Obrazowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik Zakładu: prof. dr hab. Ludomir Stefańczyk

- choroby krwi – nadpłytkowość, czerwienica prawdziwa, wrodzone trombofilie, w tym niedobory endogennych antykoagulantów;
- zespół nerczycowy;
- zabiegi operacyjne, urazy m.in. w obrębie kończyn dolnych i miednicy mniejszej;
- stosowanie steroidów płciowych w postaci doustnej antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej.

Współwystępowanie dwóch lub więcej spośród tych czynników daje rezultat w postaci wzrostu prawdopodobieństwa wystąpienia zakrzepicy u danej osoby: koincydencja 2 czynników zwiększa ryzyko zakrzepów do 34%, natomiast przy współistnieniu 3 czynników ryzyko to wynosi już 50% [4].

W utrzymaniu płynności krwi w naczyniu żylnym zasadniczą rolę odgrywają:

1. endotelium – w wyniku przerwania jego ciągłości (uraz mechaniczny, naciek nowotworowy czy stan zapalny wywołany np. przez bakterie) dochodzi do aktywacji kaskady układu krzepnięcia [5]. Jedną z częstszych przyczyn zakrzepicy żylnej jest upośledzenie metabolizmu komórek śródbłonka, spowodowanego niedotlenieniem na tle zastoju żylnego [6]. Prawidłowy śródbłonek syntetyzuje PGI_2 i NO, hamuje adhezję i agregację płytek, jest źródłem ADP-azy, t-PA, u-PA, białka S, a na jego powierzchni występują glikozaminoglikany glikokaliksu i trombomodulina. Sytuacja staje się zgoła odmienna w stanach patologicznych (stany zapalne, zastój żylny, niedotlenienie), powodujących upośledzenie ww. właściwości przeciwzakrzepowych śródbłonka: uruchamiana jest synteza i ekspresja czynnika tkankowego – TF, uwalniany jest czynnik aktywujący płytki – PAF, PAI-1, tłumiona ekspresja trombomoduliny i synteza t-PA, a na powierzchni komórek endotelium pojawiają się integryny i selektyny, które odgrywają rolę w powstawaniu mikrozakrzepów w procesach zapalnych [7, 8]. Komórki śródbłonka, ulegając stopniowej degeneracji wraz z wiekiem, tracą swoje funkcje. Proces ten w naczyniach żylnych naczyń nosi nazwę się *phlebosclerosis* [9];

2. charakter przepływu krwi – ściana żył zawiera znacznie mniej włókien sprężystych i mięśniowych niż ściana tętnic, co powoduje, że jest bardziej wiotka, a ciśnienie i przepływ krwi w układzie żylnym są znacznie mniejsze niż w części tętniczej układu krążenia. Wielkość przepływu w żyłach zależy ponadto od *vis a tergo* z układu tętniczego, rytmicznych zmian ciśnienia w klatce piersiowej związanych z oddychaniem, a w żyłach kończyn dolnych zasadnicze znaczenie ma również tzw. mięśniowo-zastawkowa pompa łydkowa. Obecność zastawek żylnych nie pozwala na cofnięcie się krwi w fazie rozkurczu mięśni [10]. Każde zwolnienie przepływu krwi może spowodować wystąpienie zakrzepu naczyniowego, co często jest obserwowane po menopauzie. Może być to skutkiem czynników ogólnoustrojowych (np. w przypadku niewydolności krążenia), unieruchomienia (np. u obłożnie chorych) lub zmian o charakterze lokalnym (np. ucisk przez guz nowotworowy) [11]. Najczęstszą przyczyną zwolnienia przepływu krwi u kobiet w okresie menopauzy są żylaki kończyn dolnych. Powstają one na skutek uszkodzenia aparatu zastawkowego lub jako zmiany o charakterze wrodzonym. Predyspozycja do zakrzepicy, wynikająca z zaburzonego przepływu krwi w naczyniach żylnych, występuje także u kobiet otyłych, gdzie dochodzi m.in. do upośledzenia mechanizmu pompy zastawkowo-mięśniowej: pogrubienie podściółki tłuszczowej prowadzi do zwiększenia odległości pomiędzy skórą a rozcięgnem mięśnia, a w konsekwencji do rozciągnięcia i spłaszczenia sieci żylnej w sąsiedztwie zrazików tłuszczowych, co blokuje działanie pompy i utrudnia przepływ w naczyniach. Otyłość zwiększa o 20% ryzyko wystąpienia zakrzepów w układzie krążenia [12];

3. skład biochemiczny krwi – we krwi znajdują się podstawowe elementy, z których w momencie uszkodzenia ściany naczyniowej powstaje zakrzep – zarówno elementy morfotyczne krwi (trombocyty, leukocyty), jak i szereg elementów fazy płynnej krwi, tworzących powiązane ze sobą układy krzepnięcia i fibrynolizy. Układ krzepnięcia to co najmniej 14 różnych czynników, będących w większości białkami o typie proteaz serynowych, które w warunkach fizjologicznych mają postać zymogenów, przechodzących w formy aktywne podczas aktywacji kaskady krzepnięcia [6]. W organizmie istnieje wiele mechanizmów, ograniczających rozpoczęty proces krzepnięcia:
   a. przebiega on efektywnie tylko na powierzchniach komórek, w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej;
   b. obecność w układzie krążenia endogennych inhibitorów krzepnięcia – m.in. antytrombiny III, białek C i S, czy TFPI – hamuje kaskadę krzepnięcia;
   c. podstawowe znaczenie ma jednak układ fibrynolityczny – jego składniki: t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2, α_2-makroglobulina i α_2-antyplazmina to również protezy serynowe. Końcową reakcją w układzie fibrynolitycznym, zachodzącą podczas jego aktywacji, jest przekształcenie plazminogenu w bardzo aktywny enzym – plazminę, która trawi fibrynę, fibrynogen oraz szereg innych białek i peptydów [13].

W okresie menopauzy w organizmie kobiety dochodzi do zmian w układzie krzepnięcia i fibrynolizy, zwiększających ryzyko ŻChZZ. Wzrasta stężenie fibrynogenu, który jest głównym czynnikiem wpływającym

na lepkość krwi: jego podwyższony poziom, poprzez zwiększenie lepkości krwi, pogarsza warunki przepływu krwi w łożysku naczyniowym. W układzie żylnym istotnie zwiększa to prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy [14]. Podwyższony poziom PAI-1 po menopauzie upośledza fibrynolizę, sprzyja więc występowaniu zakrzepów w układzie krążenia. Stwierdzono wyraźny związek pomiędzy upośledzoną fibrynolizą i podwyższonymi stężeniami PAI-1, a występowaniem idiopatycznej zakrzepicy żylnej. Podwyższony poziom PAI-1 jest elementem składowym zespołu polimetabolicznego, a jego wysokie stężenia są uważane za czynnik ryzyka ZChZZ [15]. Lipoproteina (a) – Lp(a) – jest jeszcze jedną przyczyną upośledzenia aktywności fibrynolitycznej osocza u kobiet menopauzalnych. Poprzez strukturalne podobieństwo do plazminogenu konkuruje z nim o miejsca wiązania na włóknach fibryny, co ogranicza wiązanie plazminogenu z fibryną, i w konsekwencji doprowadza do osłabienia generowania plazminy w miejscu wykrzepiania – podwyższony poziom Lp(a) jest również czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia [16]. Po menopauzie obserwuje się natomiast wzrost poziomów endogennych inhibitorów krzepnięcia, co choć częściowo może przeciwdziałać wymienionym uprzednio niekorzystnym, prozakrzepowym zmianom w osoczu kobiet [17]. Homocysteina, aminokwas będący metabolitem metioniny, odgrywa ważną rolę w hemostazie. Jej podwyższone stężenia, spotykane u kobiet po menopauzie są odpowiedzialne za aktywację kaskady krzepnięcia, wzmożoną produkcję tromboksanu, a poprzez nasilenie peroksydacji lipidów LDL promują tworzenie blaszki miażdżycowej. Hiperhomocysteinemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia [18]. U kobiet po menopauzie stwierdza się zwiększoną aktywację trombocytów. Jednym z produktów aktywacji płytek krwi jest tromboksan A_2 (TXA_2), a trombocyty są jego głównym źródłem w osoczu. TXA_2 nasila agregację płytek oraz powoduje skurcz naczyń, co może doprowadzić do powstania skrzepliny w łożysku naczyniowym. Po menopauzie obserwuje się stopniowy wzrost stężeń TXB_2 (stabilny metabolit TXA_2), a wysokie poziomy TXB_2 są charakterystyczne, m.in. dla kobiet ze sztuczną menopauzą po usunięciu obydwu jajników [19].

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ), jak i doustna antykoncepcja (DA), stosowane u kobiet w okresie menopauzy, wywierają wyraźny wpływ na hemostazę układu żylnego. Wyniki wielu badań świadczą o tym, że HTZ oddziałuje na stan ściany naczyniowej: w komórkach endotelium powoduje ona wzrost produkcji tlenku azotu i PGI_2 przy równoczesnym zahamowaniu syntezy endoteliny-1, co świadczy o jej dylatacyjnym wpływie ścianę naczyniową. Postulowane jest także bezpośrednie rozkurczowe działanie estrogenów na mięśniówkę naczyń, poprzez blokadę kanałów wapniowych miocytów [20]. Dylatacyjne działanie steroidów płciowych w obrębie układu żylnego jest niekorzystne, gdyż może generować lub nasilać zastój żylny, co ma szczególne znaczenie dla pacjentek z przewlekłą niewydolnością żylną i żylakami kończyn dolnych. Niekorzystny jest również wzrost stężenia białka C-reaktywnego w trakcie doustnej HTZ [21]. Podwyższone poziomy białka C-reaktywnego są obserwowane bowiem u osób po przebytym epizodzie zakrzepicy żył głębokich, a jego trombogenne działanie ma polegać, m.in. na indukowaniu ekspresji czynnika tkankowego na monocytach [22].

Wpływ HTZ na układy krzepnięcia i fibrynolizy zależy od dawki, drogi podania oraz rodzaju zastosowanego hormonu. Aktywacja układu krzepnięcia (wzrost stężenia fragmentów 1+2 protrombiny, kompleksów TAT, czy D-dimerów) pojawia się przy zwiększonych dawkach doustnej HTZ [23]. Inne niekorzystne zmiany to spadek aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia – efekt osiągany przez hamowanie ich syntezy w komórkach wątroby i/lub zwiększenie stężenia białka wiążącego: C_{4b}-BP [24]. Dostępne dane świadczą jednak o niejednoznacznym wpływie HTZ na krzepnięcie: spadek lub wzrost stężenia fibrynogenu, obniżanie aktywności czynnika VII [25, 26]. W przypadku, gdy HTZ zostaje zastosowana u kobiet z obciążonym wywiadem zakrzepowo-zatorowym (np. u kobiet po przebytym epizodzie zakrzepicy żył głębokich), obserwuje się zdecydowanie niekorzystne działanie tej terapii na hemostazę, z wczesnym (pierwsze miesiące leczenia) wzrostem ryzyka zakrzepowego [27]. Także w przypadku zastosowania HTZ u kobiet z żylakami kończyn dolnych dochodzi do nieznacznego wzrostu ryzyka ŻChZZ już w pierwszym półroczu terapii [28].

W grupie kobiet menopauzalnych ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym (żylaki kończyn dolnych, dodatni wywiad w kierunku ŻChZZ) należy rozważyć łączenie HTZ z profilaktyką przeciwzakrzepową pod postacią niskich dawek heparyn drobnocząsteczkowych, np. Fraxiparine w dawce 0,3 ml raz na dobę, Clexane w dawkach 20–40 mg/dobę. W leczeniu zakrzepicy żył głębokich Fraxodi raz na dobę w dawce dostosowanej do masy ciała (dostępne dawki Fraxodi: Fraxodi 0,6 ml raz na dobę, lub Fraxodi 0,8 ml raz na dobę, lub Fraxodi 1 ml raz na dobę), Clexane lub Clexane Forte raz na dobę w dawce 1,5 mg/kg masy ciała (dostępne dawki Clexane 100 mg/1 ml oraz Clexane Forte 120 mg/0,8 ml lub 150 mg/1 ml).

HTZ, poprzez swoją składową estrogenową, wpływa również na układ fibrynolityczny kobiet menopauzalnych, powodując wzrost aktywności tego układu w osoczu: uzyskiwane jest to w głównej mierze poprzez spadek stężenia PAI-1, a także wzrost stężeń t-PA i spadek Lp(a). Niektóre progestageny mogą zmniejszać korzystny wpływ estrogenów fibrynolizę [29].

Badania porównujące wpływ doustnej i przezskórnej HTZ na układ krzepnięcia i fibrynolizy utwierdzają nas w przekonaniu, że przezskórna HTZ (szczególnie przy dawkach 17β-estradiolu poniżej 50 μg/dobę)

w znacznie mniejszym stopniu niż doustna HTZ zaburza dynamiczną równowagę pomiędzy układem krzepnięcia i fibrynolizy: przezskórna droga podania hormonów pozwala ominąć krążenie wrotne i efekt pierwszego przejścia, co ma znaczenie dla syntezy białek w wątrobie [21]. Wydaje się też być terapią z wyboru dla kobiet z czynnikami ryzyka ŻChZZ.

Z wyników badań na dużych grupach kobiet z połowy lat 90. wynika jasno, że HTZ zwiększa częstość występowania ŻChZZ:

- względne ryzyko występowania zakrzepicy żył głębokich u kobiet stosujących HTZ zwiększa się 2,1–3,6-krotnie w trakcie leczenia hormonalnego [30, 31];
- HTZ powoduje 210% wzrost częstości ŻChZZ (5 nowych przypadków zakrzepicy/rok/100 000 kobiet!) [32].

Największe względne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych istnieje w 1. roku stosowania HTZ. Ryzyko ŻChZZ osiąga w pierwszych 6 mies. wartość 6,7, a następnie spada w kolejnych latach do wartości nieco powyżej 1. W kilku badaniach odnotowano ponowny wzrost ryzyka w przypadku kontynuowania terapii powyżej 5 lat. Mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych obserwuje się zazwyczaj przy stosowaniu samych estrogenów niż w przypadku klasycznej estrogenowo-progestagenowej HTZ, a wyraźna zależność występuje pomiędzy ryzykiem ŻChZZ a dawką hormonów: wzrost ryzyka występuje wraz ze zwiększaniem dawki estrogenu [30–32].

Hormony płciowe w DA charakteryzują się znacznie większą aktywnością biologiczną niż te podawane kobietom jako HTZ. Uważa się jednak, że DA jest możliwa do stosowania do jednego roku po menopauzie. Pierwszy przypadek zakrzepicy żylnej (z następową zatorowością płucną) podczas DA został opisany przez Jordana w 1961 r. – stosowany lek zawierał w tabletce 100 µg mestranolu (który w organizmie jest bardzo szybko metabolizowany do etynyloestradiolu – EE) i norethynodrel, a pacjentka była nim leczona z powodu endometriozy [33]. Już wtedy zaobserwowano, że ryzyko zakrzepowo-zatorowe nie wzrasta wraz z długością stosowania DA, szybko zanika po jej odstawieniu, oraz jest większe dla idiopatycznej niż wtórnej zakrzepicy [34]. Podobnie, jak w przypadku HTZ, także w przypadku DA największe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych to pierwszy rok terapii [35]. Częstość zakrzepicy żylnej wzrasta ponaddziesięciokrotnie przy stosowaniu tabletek zawierających powyżej 50 µg EE, 4-krotnie przy DA z mniej niż 50 µg EE [36], natomiast porównanie 30- i 50-mikrogramowych tabletek w ramach *Leiden Thrombophilia Study* wykazało podobny (3–4-krotny) wzrost ryzyka zakrzepowo-zatorowego [37]. Niekorzystny wpływ DA na krzepnięcie i fibrynolizę utrzymuje się także przy stosowaniu niskodawkowych tabletek, zawierających 20 µg EE: nie ma na razie danych, dotyczących zmniejszenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego w przypadku niskodawkowej DA [38]. W połowie lat 90. odnotowano wzrost częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie DA, zawierającej progestageny III generacji (gestoden, dezogestrel), co – jak się okazało – wynika z większej aktywności glukokortykoidowej tych progestagenów (warunkującej m.in. wpływ na receptor trombiny PAR-1) [39, 40]. Kobiety w okresie menopauzy mają również do dyspozycji antykoncepcję hormonalną złożoną z samego progestagenu. Mając na uwadze ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas tego typu terapii, szczególnie korzystnie wypadają tu tzw. minitabletki progestagenne (*progestin only pill* – POP), zawierające niskie dawki progestagenów np. 30 µg lewonorgestrelu. Ten rodzaj antykoncepcji jest w naszym kraju mało popularny. Z powodu niskiej zawartości hormonu, POP działa głównie poprzez wpływ na śluz szyjkowy, który staje się gęsty i nieprzepuszczalny dla plemników, choć u kobiet menopauzalnych może również hamować owulację [41]. Stosowanie POP nie powoduje zmian w poziomach fibrynogenu, trombiny, czynników V, VII, VIII i IX, plazminogenu, α_2-mikroglobuliny, α_1-antytrypsyny, czy aktywności fibrynolitycznej osocza, a w przypadku POP z lewonorgestrelem stwierdzano nawet spadek aktywności czynnika VII oraz zmniejszenie stężenia F_{1+2} [42].

Największe ryzyko ŻChZZ obserwowane w pierwszym roku terapii hormonalnej sugeruje, że wśród kobiet stosujących HTZ lub DA istnieje subpopulacja z genetycznymi predyspozycjami do zakrzepicy. U kobiet z dodatnim wywiadem zakrzepowo-zatorowym, u których w trakcie HTZ doszło do nawrotu ŻChZZ stwierdza się wysoką częstość (powyżej 50%) genetycznych (czynnik V Leiden) lub nabytych (przeciwciała antykardiolipinowe – ACA) czynników ryzyka zakrzepowego [43]. Kobiety z obecnością genu protrombiny G20210A lub z APCR pod wpływem HTZ mają 11-krotnie większe ryzyko zakrzepicy żylnej (sama HTZ daje 3,6-krotny wzrost ryzyka, a wyżej wymienione mutacje genetyczne wzrost 4,5-krotny: dochodzi więc tu w sposób oczywisty do kumulowania się efektu prozakrzepowego) [44].

Także DA zastosowana u kobiet z wrodzonymi niedoborami endogennych inhibitorów krzepnięcia powoduje wyraźny wzrost rocznego ryzyka zakrzepowego, szczególnie wysokiego w przypadku niedoborów AT III [45]. Nosicielki czynnika V Leiden podczas DA narażone są na 20–30-krotny wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych [46]. Natomiast w przypadku, gdy mamy do czynienia z homozygotami czynnika V Leiden, ryzyko zakrzepowe przy DA z progestagenem III generacji wzrasta aż 50–100-krotnie [47]. Mutacja genu protrombiny G20210A, inny czynnik ryzyka ŻChZZ, daje dodatkowy, 16-krotny wzrost ryzyka zakrzepowego podczas DA [48]. Podobną sytuację mamy w przypadku wysokich poziomów czynnika VIII, powodujących do-

datkowo 10-krotny wzrost ryzyka zakrzepowego [49]. Cechą charakterystyczną zakrzepicy występującej u kobiet stosujących DA i obciążonych niedoborami endogennych inhibitorów krzepnięcia, genem G20210A protrombiny, czy APCR jest jej częsta, nietypowa lokalizacja, np. pod postacią zakrzepicy żył mózgowych [50]. Spośród polimorfizmów genetycznych, mogących wpływać na wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas terapii hormonalnej w okresie menopauzy pod uwagę brane są także: *4G/5G* PAI-1, *-455G/A* fibrynogenu, *R353Q* czynnika VII, $PI^{A1/A2}$ glikoproteiny IIb/IIIa (znajdujący się na płytkach krwi receptor dla fibrynogenu), czy polimorfizm receptorów estrogenowych ER-α, ER-β i enzymów cytochromu *P-450* [51].

Summary

In this article an important topic of menopausal gynecology – venous thromboembolism (VTE) – has been analyzed. In the first part we have paid attention to VTE risk factors being characteristic for menopausal period as well as to some changes in female organism causing rise in VTE risk. One part of the article has also been spent on the influence of hormonal therapy of climacterium – both oral contraception and hormone replacement therapy – on thromboembolic complications, particularly in women with thrombophilia.

Key words: *menopause, thromboembolic disease, lower limb varicose vein, HRT*

Piśmiennictwo

1. Baker WF, Bick RL. *Deep vein thrombosis. Diagnosis and management*. Med Clin N Am 1994; 78: 685-712.
2. de Boer K, Buller HR, ten Cate JW, Levi M. *Deep vein thrombosis in obstetric patients: diagnosis and risk factors*. Thromb Haemost 1992; 67: 4-7.
3. Filipecki S. *Epidemiologia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej*. Med Dypl 1996; 4: 2-4.
4. Irani S, Conen D. *Soll die postoperative Thromboemboliepro phylaxe auf die Nachspitalphase ausgedehnt werden*? Schweiz Med Wochenschr 1996; 126: 386-91.
5. Wachtfogel YT, Dela Cadena RA, Colman RW. *Structural biology, cellular interactions and pathophisiology of the contact system*. Tromb Res 1993; 72: 1-21.
6. Łopaciuk S. *Zakrzepy i zatory*. Wyd Lek PZWL, Warszawa 2002.
7. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ. *Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis*. JAMA 1993; 270: 975-9.
8. Ware JA, Heistad DD. *Platelet endothelium interactions*. N Engl J Med 1993; 328: 628-35.
9. Rykowski H. *Choroby naczyń*. Wyd Lek PZWL 1990; 500-32.
10. Majewski S. *Układ krążenia. Histologia*. Wyd Lek PZWL, Warszawa 1988; 422-37.
11. Załoga K. *Choroby żył kończyn dolnych*. Wyd Lek PZWL, Warszawa 1986; 42-142.
12. Z'Brun A, Do DD, Baumgartner I, Mahler F. *Abklaerung der tiefen Venenthrombose*. Ther Umsch 1996; 53: 258-64.
13. Collen D, Lijnen HR. *Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis*. Blood 1991; 78: 3114-24.
14. Edzard E, Resch KL. *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature*. Ann Intern Med 1993; 118: 956-63.
15. Dawson S, Henney A. *The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review*. Atherosclerosis 1992: 95: 105-17.
16. Edelberg JM, Pizzo SV. *Lipoprotein (a): the link between impaired fibrinolysis and atherosclerosis*. Fibrinolysis 1991; 5: 135-43.
17. Samsioe G, Lindoff C. *HRT and thromboembolism*. In: IV European Congress on Menopause. Vienna-Austria. Editions ESKA 1998; 603-8.
18. Boers GHJ. *Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance*. Thromb Haemost 1997; 77: 520-2.
19. Aune B, Oian P, Omsjo I, Osterud B. *Hormone replacement therapy reduces the reactivity of monocytes and platelets in whole blood – A beneficial effect on atherogenesis and thrombus formation*? Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1816-20.
20. Schnaper HW, McGuire J, Runyan C, et al. *Sex steroids and the endothelium*. Curr Med Chem 2000; 7: 519-31.
21. 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.
22. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. *C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor*. Blood 1993; 82: 513-20.
23. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, et al. *Coagulation activation following oestradiol administration to postmenopausal women*. Thromb Haemostas 1992; 68: 392-5.
24. Varma TR, Patel RH, Rosenberg D. *Effect of hormone replacement therapy on antithrombin III activity in postmenopausal women*. Int J Gynecol Obstet 1986; 24: 69-73.
25. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. *Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women*. N Eng J Med 1993; 328: 1069-75.
26. 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.
27. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, et al. *The Effect 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: 775-81.
28. Stachowiak G, Połać I, Stefańczyk L, et al. *Increased risk of venous thromboembolism during estrogen-progestin hormone replacement therapy in lower limb varicose vein women*. Sing J Obstet Gynaecol 2003; 34: 27-33.
29. 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: 1952-89.
30. Daly E, Vessey MP, Hawking MM, et al. *Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy*. Lancet 1996; 348: 977-80.
31. 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.
32. 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.
33. Jordan WM. *Pulmonary embolism*. Lancet 1961; 2: 1146-7.

34. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, et al. *Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiological case-control study*. Am J Epidemiol 1969; 90: 365-80.
35. Herings RMC, Urquhart J, Leufkens HGM. *Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives*. Lancet 1999; 59: 79-83.
36. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. *Oral contraceptive dose and the risk of deep venous thromboembolic disease*. Am J Epidemiol 1991; 133: 32-7.
37. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst, et al. *Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen*. Lancet 1995; 346: 1593-6.
38. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbrouke JP. *Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy and Thrombosis*. Thromb Haemost 2001; 86: 112-23.
39. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease*. Lancet 1995; 346: 1582-8.
40. Herckert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. *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.
41. Skałba P. *Endokrynologia ginekologiczna*. Wyd Lek PZWL, Warszawa 1998.
42. Winkler UH, Howie H, Bukler K, et al. *A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progesterone-only pills containing 75 mcg desogestrel or 30 mcg levonorgestrel*. Contraception 1999; 57: 385-92.
43. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, et al. *Increased risk of venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET)*. Thromb Haemost 2000; 84: 961-7.
44. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. *Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy and Thrombosis*. Thromb Haemost 2001; 86: 112-23.
45. Pabinger I, Schneider B, and the GTH group. *Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication*. Thromb Haemost 1994; 71: 548-52.
46. Bennet L, Odeberg H. *Resistance to activated protein C, highly prevalent amongst users of oral contraceptives with venous thromboembolism*. J Intern Med 1998; 244: 27-32.
47. Rintelen C, Mannhalter C, Ireland H, et al. *Oral contraceptives enhance the risk of clinical manifestation of venous thrombosis at a young age in females homozygous for factor V Leiden*. Br J Haematol 1996; 93: 487-90.
48. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, et al. *Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 700-3.
49. Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, et al. *Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels*. Thromb Haemost 1999; 82: 1024-7.
50. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, et al. *Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions*. Br Med J 1998; 316: 589-92.
51. Herrington DM, Potvin Klein K. *Genome and Hormones: Gender Differences in Physiology. Invited Review: Pharmacogenetics of estrogen replacement therapy*. J Appl Physiol 2001; 91: 2776-84.

Adres do korespondencji

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź
tel. +48 42 271 15 07
e-mail: kgcm@interia.pl