

Wpływ 17beta-estradolu i octanu noretysteronu podawanych przezskórnie oraz niskich dawek kwasu acetylosalicylowego na wybrane parametry układów krzepnięcia i fibrylizy u menopauzalnych kobiet z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej serca

The influence of 17β-estradiol and norethisterone acetate given transdermally and low doses of acetylsalicylic acid on some selected parameters of coagulation and fibrinolysis in menopausal women with some risk factors for coronary heart disease

Grzegorz Stachowiak¹, Danuta Owczarek², Tomasz Pertyński¹

¹Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi,

kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, kierownik Zakładu: dr n. med. Ewa Świątkowska

Przeгляд Menopauzalny 2006; 3: 159–164

Streszczenie

Cel pracy: Wpływ przezskórnej terapii hormonalnej (tHT) na krzepnięcie i fibrylizę kobiet menopauzalnych z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej serca (CHD), połączony z oceną celowości łączenia tej terapii z profilaktyką przeciwzakrzepową w postaci niskich dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA).

Materiał i metodyka: Grupa badana – kobiety menopauzalne (każda z nich obciążona 2 lub więcej czynnikami ryzyka CHD), u których zastosowano tHT w postaci 17beta-estradolu i NETA (G1, n=22) lub ww. tHT w połączeniu z niskimi dawkami ASA (G2, n=23). Grupę kontrolną stanowiło 16 kobiet w okresie premenopauzy. Oznaczano następujące parametry koagulologiczne: wskaźnik i czas protrombinowy, INR, czas trombinowy, APTT, fibrynogen, czynnik VII, vWF, AT III, białko C i S, PAI-1, t-PA, u-PA, TAFI, D-dimery. Czas leczenia – 3 mies.

Wyniki: Zastosowane leczenie miało wpływ głównie na parametry fibrylizy: w G1 doszło spadku PAI-1 z 89,96±52,23 ng/ml do 68,04±31,54 ng/ml (p<0,001), spadku t-PA z 10,80±5,55 ng/ml do 8,71±3,28 ng/ml (p<0,001 oraz wzrostu TAFI z 79,57±53,25% do 94,63±42,25% (p<0,01). W G2 zaobserwowano spadek t-PA z 7,50±5,41 ng/ml do 5,10±3,63 ng/ml (p<0,05) i TAFI z 102,50±50,53% do 96,40±52,67% (p<0,05). Nie odnotowano żadnego przypadku ostrego epizodu choroby naczyniowej w trakcie leczenia.

Wnioski: 1) 3-miesięczna tHT zastosowana w grupie kobiet menopauzalnych obciążonych czynnikami ryzyka CHD w sposób złożony wpływa na fibrylizę ustrojową, powodując zarówno korzystne, jak i niekorzystne zmiany w badanych parametrach. 2) Podawanie niskich dawek ASA jako profilaktyki przeciwzakrzepowej ww. terapii hormonalnej nie jest celowe.

Słowa kluczowe: krzepnięcie, fibrylizacja, terapia hormonalna, profilaktyka przeciwzakrzepowa, choroba wieńcowa serca, menopauza

Summary

Aim of study: 1) The impact of transdermal hormone therapy (tHT) on coagulation and fibrinolysis of menopausal women with risk factors for coronary heart disease (CHD). 2) The usefulness of combining this therapy with some anti-thrombotic prophylaxis (low doses of acetylsalicylic acid - ASA).

Material and methods: The study group – menopausal women (with 2 or more CHD risk factors) in which tHT composed of 17β-estradiol and NETA (G1, n=22) or the above tHT combined with low ASA doses were administered (ASA) (n=23). Controls were 16 premenopausal women. The following parameters were measured:

Adres do korespondencji:

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

prothrombin time and index, INR, thrombin time, APTT, fibrinogen, factor VII, vWF, AT III, protein C and S, PAI-1, t-PA, u-PA, TAFI, D-dimers. Treatment duration - 3 months.

Results: The therapy influenced mainly some fibrinolytic parameters: in G1 a decrease of PAI-1 from 89.96 ± 52.23 ng/ml to 68.04 ± 31.54 ng/ml ($p < 0.001$) and t-PA from 10.80 ± 5.55 ng/ml to 8.71 ± 3.28 ng/ml ($p < 0.001$) as well as a rise of TAFI from $79.57 \pm 53.25\%$ to $94.63 \pm 42.25\%$ ($p < 0.01$) were noted. In G2 a drop of t-PA from 7.50 ± 5.41 ng/ml to 5.10 ± 3.63 ng/ml ($p < 0.05$), together with a slight drop of TAFI from $102.50 \pm 50.53\%$ to $96.40 \pm 52.67\%$ were observed ($p < 0.05$). No case of acute cardiovascular event was present during the treatment.

Conclusions: 1) Three months of tHT in menopausal women with some CHD risk factors influenced their fibrinolysis in a complex way. 2) It is not advisable to give low ASA doses as anti-thrombotic prophylaxis for this type of hormone therapy.

Key words: coagulation, fibrinolysis, hormone therapy, anti-thrombotic prophylaxis, coronary heart disease, menopause

Wstęp

Od wielu lat wiadomym jest, że terapia hormonalna (ang. *hormone therapy* – HT) zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie krążenia. W układzie żylnym wyraża się to zwiększoną częstością występowania zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis* – DVT) oraz jej groźnych powikłań w postaci zatorowości płucnej i zespołu pozakrzepowego. W układzie tętniczym natomiast wzrost ryzyka zakrzepowo-zatorowego daje zwiększoną częstość udarów mózgu oraz wpływa niekorzystnie na przebieg choroby wieńcowej serca (ang. *coronary heart disease* – CHD). HT jest w chwili obecnej przeciwwskazana jako profilaktyka wtórna CHD, nie jest również zalecana jako profilaktyka pierwotna tej choroby. Właśnie niekorzystny wpływ HT na serce (= wzrost częstości CHD) był jedną z przyczyn przedwczesnego zakończenia dużego badania typu RCT (ang. *randomized controlled trial*), jakim było *Women's Health Initiative* – WHI. Trzeba dodać w tym miejscu, że stosowaną HT była terapia doustna (skoniugowane estrogeny końskie – CEE i octan medroksyprogesteronu – MPA), a średnia wieku kobiet, u których rozpoczynano leczenie wynosiła grubo powyżej 60 lat, co (oczywiście) mogło niekorzystnie wpłynąć na uzyskane rezultaty. Największe ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest generowane przez HT w pierwszych 6–12 mies. tej terapii [1–5].

Stosowanie przezskórnej HT (ang. *transdermal HT* – tHT) sprawia, że 17β -estradiol i gestagen osiągają określony narząd docelowego działania z pominięciem krążenia wrotnego, co pozwala na uniknięcie *efektu pierwszego przejścia* hormonu przez wątrobę. Dzięki temu dobową dawkę leku może być zredukowana, a metabolizm komórek wątrobowych podlega zmianom w mniejszym stopniu, niż ma to miejsce w przypadku doustnej HT (ang. *oral HT* – oHT). Ma to określone konsekwencje metaboliczne i jest równocześnie przyczyną różnic w działaniu pomiędzy tHT i oHT (wątrobowa produkcja wielu białek, w tym i wielu składowych układów krzepnięcia i fibrylizacji jest zależna od steroidów płciowych) [6]. Może również wpływać na ryzyko zakrzepowo-zatorowe w trakcie tHT.

Cel pracy

- Ocena krótkoterminowego wpływu, jaki tHT wywiera na układy krzepnięcia i fibrylizacji kobiet menopauzalnych z czynnikami ryzyka dla CHD (czy nie ma wyraźnych, prozakrzepowych zmian w badanych parametrach?).
- Ocena celowości łączenia tHT z profilaktyką przeciwzakrzepową, w tym przypadku z niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego.

Materiał i metodyka

W badaniu wzięło udział 68 kobiet menopauzalnych, z czego do opracowania statystycznego zakwalifikowano ostatecznie 61 kobiet: 45 kobiet stanowiło grupę badaną, pozostałe zaś utworzyły grupę kontrolną. Grupa badana charakteryzowała się następującymi parametrami wyjściowymi: średni wiek – 55,29 lat; wiek menopauzalny – 65,26 mies., BMI – 26,57 kg/m²; WHI – 0,82; cholesterol 229 mg/dl; trójglicerydy 106 mg/dl; podwyższonymi poziomami PAI-1. Palenie papierosów i HA – 26% pacjentek.

Kobiety biorące w badaniu miały 2 lub więcej z powyższych czynników ryzyka dla CHD: palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, otyłość typu brzuszego, hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia, podwyższone poziomy PAI-1, fibrynogenu, czynnika VII krzepnięcia.

U wszystkich kobiet przed rozpoczęciem leczenia (T_0) wykonano badanie ginekologiczne, połączone z badaniem palpacyjnym sutków, mammografię, przezpochwową ultrasonografię narządów rodnych (ocena grubości endometrium, ocena przepływów naczyniowych w tętnicach macicznych – PI, RI, S/D), we krwi oznaczano glukozę na czczo, leukocytozę, poziom CRP, OB, stężenia AlAt, AspAt, bilirubiny.

Wskazaniami do zastosowania HT w grupie badanej były nasilone objawy zespołu klimakterycznego, (głównie) pod postacią silnych i częstych uderzeń gorąca i towarzyszących im zlewnych potów. Długość stosowania terapii – 3 mies.

Wśród badanej grupy kobiet wyróżniono:
– G1 (n=22), gdzie zastosowano tHT w postaci plastrów, złożoną z 17β -estradiolu (E_2) w dawce 50 μ g/dobę oraz

- octanu noretysteronu (NETA) w dawce 170 µg/dobę) oraz
- G2 (n=23), gdzie poza ww. tHT (50 µg E₂ + 170 µg NETA) zastosowano niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA) – 30 mg/dobę. Długość stosowania terapii – 3 mies.
- Grupę kontrolną (K) (n=16) stanowiły miesięczkujące kobiety w okresie premenopauzy.
- Charakterystykę badanych grup przedstawia tab. I.
- W osoczu i krwi każdej z pacjentek oznaczano 2-krotnie, na początku badania (T₀) i po 3 mies. (T₃) następujące parametry układów krzepnięcia i fibrylizacji:
- liczbę płytek krwi (PLT) przy użyciu aparatu Baker 810,
 - czas protrombinowy (PT) wraz ze wskaźnikiem i INR (odczynniki Thromborel S firmy Dade-Behring),
 - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) (Pathromtin SL firmy Dade-Behring),
 - czas trombinowy (TT) (odczynniki BC-Thrombin Test firmy Dade-Behring)
 - fibrynogen (F) (odczynniki Multifibren U firmy Dade-Behring),
 - aktywność antytrombiny III (odczynniki Berichrom Antithrombin III firmy Dade-Behring),
 - aktywność białka C (odczynniki Berichrom C firmy Dade-Behring),
 - aktywność białka S (test Protein S firmy Dade-Behring),
 - aktywność czynnika VII krzepnięcia (odczynniki Coagulation Factor VII Deficient Plasma (human) firmy Dade-Behring),
 - stężenie D-dimerów (odczynniki D-dimer PLUS firmy Dade-Behring),
 - stężenie antygenu inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1) (odczynniki Coaliza PAI-1 firmy Chromogenix),
 - stężenie antygenu tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) (odczynniki Coaliza t-PA firmy Chromogenix),
 - stężenie antygenu aktywatora plazminogenu o typie uroplazminy (u-PA) (u-PA ELISA kit TC 12010 firmy Technoclone),
 - stężenie inhibitora fibrylizacji aktywowanego przez trombinę (TAFI) (Imuclone TAFI Elisa kit firmy American diagnostica GmbH),
 - aktywność czynnika von Willebranda (vWF) (BC von Willebrand Reagent factor firmy Dade-Behring),
- Badania koagulologiczne przeprowadzono z wykorzystaniem analizatora koagulologicznego BCS firmy Dade – Bering. Stosowano następujące metody oznaczeń:
- metody chronometryczne: PT, APTT, TT, F, czynnik VII krzepnięcia, aktywność białka S,
 - metoda immunoenzymatyczna (ELISA): antygen t-PA, u-PA i PAI-1, TAFI,

Tab. I. Ogólna charakterystyka badanej populacji kobiet

	G1	G2	K	p1	p2	p3
wiek [lata]	54,44±5,58	56,24±4,75	47,39±4,00	0,240616	0,000201	0,000001
OM [mies.]	52,70±49,22	74,08±56,70	1,75±5,32	0,173777	0,000481	0,000036
BMI [kg/m ²]	26,63±4,27	26,60±3,49	25,45±3,54	0,983394	0,393151	0,341783
WHR	0,82±0,05	0,82±0,06	0,79±0,04	0,826430	0,124576	0,226982
glukoza [mg%]	88,81±15,73	81,91±9,04	83,21±10,39	0,160105	0,392690	0,690712
cholesterol [mg%]	228,26±32,48	231,90±21,74	217,42±28,95	0,721039	0,332837	0,130759
TG [mg%]	105±48,16	106,08±51,15	106±39,39	0,974985	0,971572	0,995688
CRP [mg/dl]	0,6±0	0,58±0,08	0,81±0,80	0,312243	0,194345	0,173908
leukocyty [10 ³ /ml]	5,503±1,622	5,468±1,351	6,106±1,278	0,818237	0,296979	0,167669
OB [mm po godz.]	12,45±10,68	10,18±4,51	13,14±6,72	0,482925	0,744185	0,144892
endometrium [mm]	3,79±0,73	3,67±0,70	6,26±2,04	0,599282	0,000006	0,000004
PI – śr. w tętnicach macicznych	1,87±0,62	1,85±0,53	2,07±0,56	0,772308	0,231858	0,117884
RI – śr. w tętnicach macicznych	0,76±0,08	0,75±0,07	0,78±0,05	0,662627	0,381420	0,169468
SD – śr. w tętnicach macicznych	5,14±2,05	4,54±1,67	5,33±2,40	0,233452	0,736794	0,171029
RR sys [mmHg]	131,95±17,70	137,60±16,70	126±17,34	0,266912	0,131199	0,015039
RR dias [mmHg]	80,79±10,52	83,69±8,86	82,12±9,04	0,313008	0,481031	0,092527
indeks Kuppermana	28,37±8,26	29,39±9,38	10,16±12,43	0,695221	0,000159	0,000271

p1 – pomiędzy G1 i G2; p2 – pomiędzy G1 i K; p3 – pomiędzy G2 i K

- metoda chromogenna: aktywność białka C i AT III,
 - metoda turbidymetryczna: stężenie D-dimerów, vWF.
- Próbki krwi do badań koagulologicznych (7,6 ml od każdej kobiety) pobierano w godzinach porannych, pomiędzy 8 a 10.

Metody statystyczne stosowane w badaniu

- Dla parametrów wyrażonych w skali przedziałowej (ciągłych) podano minimum i maksimum, obliczono średnią, medianę, odchylenie standardowe, standardowy błąd średniej i współczynnik zmienności. Sprawdzono normalność rozkładów testem Shapiro-Wilka.
- Porównanie grup (próby niezależne)

Porównanie średnich między grupami w przypadku nieodrzućenia hipotezy o normalności rozkładu na poziomie istotności $p=0,05$ wykonano testem t-Studenta dla prób niezależnych, a w przypadku odrzućenia hipotezy o normalności rozkładów stosowano nieparametryczny test U Manna Whitneya.
- Porównanie grup (próby zależne)

Porównanie średnich między grupami w przypadku nieodrzućenia hipotezy o normalności rozkładu na poziomie istotności $p=0,05$ wykonano testem t-Studenta dla prób zależnych, a w przypadku odrzućenia hipotezy o normalności rozkładów stosowano nieparametryczny test rangowanych znaków Wilcoxon.
- Dla parametrów wyrażonych w skali nominalnej zbadano strukturę i częstości występowania danych klas. Porównania między grupami, oraz badanie zależności przeprowadzono testem χ^2 (chi kwadrat). Jeśli warunki stosowania testu χ^2 nie były spełnione, to w przypadku tablicy czteropolowej porównanie dwóch częstości, jak i badanie zależności wykonano testem dokładnym Fishera.

Wyniki

Nie było różnic znamiennej statystycznie pomiędzy G1 i G2 w wyjściowych (T_0) wielkościach badanych parametrów układów krzepnięcia i fibrylizacji.

Stosowanie tHT w G1 doprowadziło po 3 mies. do znamiennej statystycznie (stosunku do K) spadku średniego stężenia antygenu PAI-1 z $89,96 \pm 52,23$ ng/ml do $68,04 \pm 31,54$ ng/ml ($p < 0,001$) oraz antygenu t-PA z $10,80 \pm 5,55$ ng/ml do $8,71 \pm 3,28$ ng/ml ($p < 0,001$). W grupie tej doszło również do wzrostu stężenia TAFI z $79,57 \pm 53,25\%$ do $94,63 \pm 42,25\%$ ($p < 0,01$).

W G2 zastosowane leczenie (tHT+ASA) spowodowało, w stosunku do K, spadek średniego stężenia antygenu t-PA z $7,50 \pm 5,41$ ng/ml do $5,10 \pm 3,63$ ng/ml ($p < 0,05$) oraz nieznaczne obniżenie stężenia TAFI z $102,50 \pm 50,53\%$ do $96,40 \pm 52,67\%$ ($p < 0,05$).

Po 3 mies. terapii G1 różniła się od G2 niższymi średnimi stężeniami PAI-1 ($p < 0,01$) oraz wyższymi stężeniami t-PA ($p < 0,001$). Nie było różnic istotnych statystycznie w pozostałych badanych parametrach (w tym TAFI) pomiędzy ww. grupami ($> 0,05$).

Zastosowanie niewielkich dawek ASA w G2 nie wpłynęło korzystnie na fibrylizację i krzepnięcie u kobiet.

Nie odnotowano żadnego przypadku ostrego epizodu choroby naczyniowej w trakcie badania. Zastosowana tHT okazała się być skuteczną metodą leczenia objawów zespołu klimakterycznego, znamienne redukując ich nasilenie (indeks Kuppermana) w obu grupach badanych kobiet (tab. II).

Dyskusja

Choroba wieńcowa serca jest najczęstszą przyczyną zgonów kobiet w krajach Europy i Ameryki Północnej. Utrata funkcji jajników, i związany z tym stan hipostrogenizmu kobiet, jest jedną z przyczyn, dlaczego CHD po menopauzie występuje zdecydowanie częściej niż w okresie premenopauzalnym. Niekorzystne zmiany w profilu lipidowym, gospodarce węglowodanowej oraz układach krzepnięcia i fibrylizacji związane z okresem menopauzalnym zwiększają ryzyko CHD [7–10].

Morfologicznym podłożem CHD jest miażdżycowa naczyń. Powstała w procesie aterogenezy blaszka miażdżycowa może ulec pęknięciu, a wytworzone owrzodzenie (na jej powierzchni skierowanej do światła naczynia) spowoduje wtórnie miejscową aktywację krzepnięcia i wytworzenie skrzepliny w świetle naczynia wieńcowego. Odgrywa to kluczową rolę w rozwoju ostrych postaci CHD. Obecność skrzeplin w świetle naczyń wieńcowych stwierdzana jest w większości przypadków zawałów serca i niestabilnej dusznicy bolesnej – odpowiednio 90 i 80% [11].

Łęk przed powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w układzie krążenia to jedna z głównych przyczyn niewłaściwego HT (przy istnieniu ewidentnych wskazań) u kobiet menopauzalnych.

Coraz więcej danych mówi o tym, że tHT korzystnie wpływa na hemostazę i przebieg CHD, a zwiększone ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest związane głównie z dostępną (a nie z przezskórną) formą HT:

- tHT w ciągu 6 mies. spowodowała spadek aktywności czynnika VII krzepnięcia, stężenia PAI-1, fragmentów 1+2 protrombiny, poziomów E-selektyny, ACE. Doszło również do korzystnych zmian w profilu lipidowym (m.in. spadku stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, apolipoproteiny All i B) i gospodarce węglowodanowej (spadku poziomów insuliny na czczo) [12];
- oHT powoduje oporność na aktywowane białko C (ang. *activated protein C resistance* – APCR), wzrost surowiczych poziomów czynnika VII i IX krzepnięcia oraz CRP (ang. *C-reactive protein*), czego nie obserwuje się w przypadku tHT [13];
- w zakończonym w 2004 r. francuskim badaniu obliczono, że OR (ang. *odds ratio*) dla DVT u kobiet po menopauzie aktualnie stosujących i niestosujących HT wynosi odpowiednio 4,9 (95% CI: 2,9–8,2) i 1,2 (CI: 0,8–1,7). Natomiast gdy wzięto pod uwagę tylko kobiety z tHT, OR dla stosujących i niestosujących hormony było zna-

cząco niższe, wynosząc 0,9 (95% CI: 0,4–2,0) i 1,0 (95% CI: 0,6–1,8) [14].

Trzymiesięczna tHT w bieżącym badaniu w nie spowodowała zmian w badanych parametrach układu krzepnięcia – m.in. fibrynogen, czynnik VII oraz endogenne inhibitory, takie jak AT III, białko C i białko S.

Biorąc pod uwagę tylko fibrynolizę ustrojową, oHT silniej niż tHT wpływa na poszczególne parametry tego układu, a surowicze poziomy PAI-1 mogą ulec obniżeniu nawet o 50% w trakcie doustnego podawania hormonów [15]. Zjawisko to występuje także przy niskodawkowej oHT, złożonej z 1 mg estradiolu i NETA (w dwóch dawkach – 0,25 lub 0,5 mg) [16]. Wpływ tHT jest mniej wyraźny, a spadek PAI-1 jest obserwowany głównie przy stosowaniu samych estrogenów (tET – ang. *transdermal estrogen therapy*) [17–19]. Spadek poziomów PAI-1 (i co ważne, powrót do wartości prawidłowych; zakres normy dla PAI-1: 12–78 ng/ml) w obecnym badaniu świadczy o tym, że również tHT może pozytywnie wpływać na fibrynolizę ustrojową (pomimo równoczesnego spadku poziomów t-PA, jego wartości pozostawały w granicach norm fizjologicznych; zakres normy dla t-PA: 1–12 ng/ml). Obniżenie poziomów PAI-1 korzystnie wpły-

wa na CHD, gdyż PAI-1 jest niezależnym czynnikiem ryzyka tej choroby [20].

Natomiast obserwowany w tym badaniu wzrost stężenia inhibitora fibrynolizy, aktywowanego przez trombinę (ang. *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* – TAFI) nie wydaje się być zjawiskiem pożądanym. Jest to proenzym osoczowej karboksypeptydazy o nazwie karboksypeptydaza B (KPB) lub karboksypeptydaza U (KBU), w aktywny enzym przekształcany przez trombinę (oczywiście!) i plazminę. Aktywacja TAFI zachodzi szczególnie wydajnie pod wpływem trombiny związanej w kompleksie z trombomoduliną. TAFI odszczepia C-końcowe reszty lizyny (i argininy) z fibryny, co hamuje fibrynolizę: wiadomo bowiem, że C-końcowe lizyny w fibrynie są niezbędne do wiązania plazminogenu i t-PA. TAFI osłabia więc kofaktorową aktywność fibryny w aktywacji plazminogenu i konwersji glu-plazminogenu w lys-plazminogen [21].

Ten – nie do końca jednoznaczny – wpływ zastosowanej tHT na badane parametry fibrynolizy może wynikać z obecności składnika progestagenowego w plasterze (tu: octan noretysteronu – NETA). Nie od dzisiaj wiadomym jest, że gestageny mogą zmniejszać korzystny wpływ estrogenów na fibrynolizę ustrojową [22].

Tab. II. Zmiany w parametrach koagulologicznych podczas tHT (G1) oraz tHT + ASA (G2)

	G1		G2		K	
	T ₀	T ₃	T ₀	T ₃	T ₀	T ₃
PLT [10 ⁹ /μl]	236,50±80,34	242,45±118,61	215,13±58,58*	240,50±47,75	258,57±68,68	267,61±35,62
PTT [sec]	31,24±2,86	32,05±2,57	31,79±5,12	31,47±4,30	32,72±4,88	30,32±2,93
PT [sec]	11,92±0,72*	16,98±22,17	11,87±1,15	17,01±23,90	12,53±0,86	12,10±0,80
PT [%]	92,57±5,56*	89,08±5,97	93,39±8,64	92,49±5,84	88,09±6,00	1,10±0,07
INR	1,08±0,06*	1,12±0,07	1,08±0,10	1,09±0,07	1,14±0,09	1,10±0,07
fibrynogen [mg/dl]	3,55±0,78	3,63±0,73	3,49±0,49	3,59±0,65	3,65±1,07	3,43±0,89
TT [sec]	20,24±2,87	19,23±2,08	19,21±1,73	19,28±1,41	18,62±2,09	19,73±1,58
Cz VII [%]	103,64±30,3	104,88±51,62	121,23±42,66	118,50±30,87	111,85±21,98	114,45±21,16
AT III [%]	105,46±2,03	106,05±9,05	109,07±13,90	102,34±10,97	106,83±10,76	102,88±10,8
PC [%]	137,45±24,79	128,88±16,83	135,41±23,11	127,59±25,16	124,77±17,57	122,02±15,91
PS [%]	81,27±41,58	87,37±38,96	97,56±49,62**	85,57±43,97	58,18±15,40	72,53±25,10
PAI-1 [ng/ml]	89,96±52,23	68,04±31,54***#	89,56±27,87	95,51±35,90	109,72±35,73	108,70±26,08
t-PA [ng/ml]	10,80±5,55***	8,71±3,28***§	7,50±5,41*	5,10±3,63*	3,92±3,38	2,47±0,60
u-PA [ng/ml]	1,79±1,77	2,27±1,34	2,12±1,40	2,30±1,05	2,47±0,75	2,43±0,87
vWF [%]	125,42±30,88	118,16±27,20	114,71±22,29	120,78±33,31	118,11±20,88	120,90±17,07
TAFI [%]	79,57±53,25	94,63±42,25**	102,50±50,53	96,40±52,67*	89,81±49,78	60,20±24,39
d-dimer [μg/l]	148,62±61,91	153,1±59,5	210,7±281,6	117,6±139,2	115,60±84,04	129,7±93,07

*** $p < 0,001$ w porównaniu z K; ** $p < 0,01$ w porównaniu z K; * $p < 0,05$ w porównaniu z K;

$p < 0,01$ pomiędzy G1 i G2; § $p < 0,001$ pomiędzy G1 i G2

Zastosowanie HT i ET w grupie zdrowych kobiet po menopauzalnych spowodowało po 5 latach spadek stężenia TAFI w grupie homozygot dla allele TAFI-438 A. Wpływ terapii hormonalnej na TAFI był podobny wśród palaczek i niepalących, a także porównując grupę stosującą HT i ET. Obserwowany jednocześnie spadek TFPI (ang. *tissue factor pathway inhibitor*) może wpływać na zwiększone ryzyko chorób układu krążenia w trakcie HT [23].

Choć po ukazaniu się 10 lat temu pierwszych doniesień o wzroście powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie HT sugerowano, że u kobiet ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia DVT należy terapię hormonalną łączyć z profilaktyką przeciwzakrzepową [24], nie wydaje się, by było to konieczne w przypadku stosowania tHT u kobiet z czynnikami ryzyka dla CHD – w przypadku obecnego badania tHT nie powodowała prozakrzepowego wpływu na hemostazę, a dodanie do tHT niskich dawek ASA nie wywarło korzystnego wpływu na profil badanych parametrów krzepnięcia i fibrynolizy.

W wielu sytuacjach tHT ma przewagę nad drogą doustną. W tym miejscu najczęściej przytacza się: 1) brak wyraźnego, prozakrzepowego wpływu na układ krzepnięcia; 2) brak wzrostu stężenia trójglicerydów w trakcie tHT; 3) brak wpływu na stężenie angiotensynogenu; 4) brak wpływu na wzrost wysycenia żółci cholesterolem, co jest charakterystyczne dla terapii doustnej [25–27]. Przeszkórna HT powinna być preferowana u kobiet z hipertrójglicydemią, żylakami kończyn dolnych, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, kamicią żółciową i czynnikami ryzyka CHD.

Wnioski

- 1) Trzymiesięczne stosowanie tHT w grupie kobiet menopauzalnych obciążonych czynnikami ryzyka CHD ma złożony wpływ na fibrynolizę ustrojową, powodując zarówno korzystne, jak i niekorzystne zmiany w badanych parametrach.
- 2) Nie jest celowym, by w grupie kobiet menopauzalnych z czynnikami ryzyka CHD łączyć tHT z podawaniem niskich dawek ASA (stosowanymi jako profilaktyka przeciwzakrzepowa przezskórnej terapii hormonalnej).

Piśmiennictwo

1. Daly E, Vessey MP, Hawking MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
2. 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.
3. 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.
4. Gutthann SP, Rodriguez LAG, Castellsague J, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997; 314: 796-800.
5. Larkin M. Ups and downs for HRT and heart disease. *Lancet* 2000; 355: 1338.
6. Corson SL. A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings. *Int J Fertil* 1993; 38: 79-91.

7. Dembińska-Kieć A. Gospodarka lipidowa po menopauzie. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100: 211-9.
8. Grodstein F, Stampfer MJ, Mansosn JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
9. Stachowiak G, Połać I, Jędrzejczyk S, et al. Postmenopausal status, coagulation and fibrinolysis. *Pol J Gynaecol Invest* 2001; 3: 97-100.
10. Carvalho de Sousa J, Azevedo J, Soria C, et al. Factor VII hyperactivity in acute myocardial thrombosis. A relation to the coagulation activation. *Thromb Res* 1988; 51: 165-73.
11. Mijatovic V, van der Mooren MJ, Stehouwer CDA, et al. Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 130-44.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, et al. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1997; 336: 683-90.
16. Borgfeldt C, Li C, Samsioe G. Low-dose oral combination of 17beta-estradiol and norethisterone acetate in postmenopausal women decreases factor VII, fibrinogen, antithrombin and plasminogen activator inhibitor-1. *Climacteric* 2004; 7: 78-85.
17. 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: 476-80.
18. Stachowiak G, Połać I, Jędrzejczyk S, et al. The impact of two popular types of combined hormone replacement regimens comprising oral and transdermal estrogen on coagulation and fibrinolysis in menopausal women. *Sing J Obstet Gynaecol* 2001; 32: 46-50.
19. Martinez C, Basurto L, Zarate A, et al. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 50: 39-43.
20. 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.
21. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, Nesheim ME. Plasma and recombinant thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. *J Biochem Chem* 1998; 273: 2127-35.
22. 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.
23. Bladbjerg EM, Madsen JS, Kristensen SR, Abrahamsen B, Brixen K, Mosekilde L, Jespersen J. Effect of long-term hormone replacement therapy on tissue factor pathway inhibitor and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in healthy postmenopausal women: a randomized controlled study. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1208-14.
24. Greer IA. Practical strategies for hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 376-9.
25. 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.
26. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L, et al. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology* 1991; 100: 482-8.
27. Cheang A, Sitruk-Ware R, Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 571-81.

Powyższa praca powstała ze środków Komitetu Badań Naukowych – grant KBN nr 3 PO5E 162 23.