Terapia hormonalna a choroba zakrzepowo-zatorowa

Hormonal therapy and thromboembolic disease

Bartłomiej Barczyński, Jan Kotarski

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kotarski

Przegląd Menopauzalny 2008; 3: 127–131

Streszczenie

Jedno z najbardziej niebezpiecznych działań niepożądanych u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne, jak również terapię hormonalną (HT) stanowią powikłania zakrzepowo-zatorowe. W świetle opublikowanych badań należy przyjąć, że u kobiet w wieku okołomenopauzalnym zastosowanie HT opartej na doustnych formach estrogenów powoduje 2–3-krotne zwiększenie ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. Przegląd dostępnego piśmiennictwa wskazuje, że nie wszystkie estrogeny i progestageny wiążą się z takim samym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zmieniając drogę podania HT z doustnej na przezskórną, zmniejszając dawkę estrogenu i/lub zmieniając rodzaj progestagenu, przy utrzymaniu tej samej skuteczności klinicznej leczenia, można znacznie ograniczyć liczbę niekorzystnych działań niepożądanych. Decyzja o wyborze rodzaju HT powinna być w każdym przypadku podjęta indywidualnie, zgodnie z potrzebami i oczekiwaniami pacjentki, ale jednocześnie z uwzględnieniem jej ogólnego stanu zdrowia.

Słowa kluczowe: terapia hormonalna (HT), choroba zakrzepowo-zatorowa

Summary

One of the most serious adverse effects of oral contraceptive therapy and hormonal therapy (HT) is thromboembolic disease. According to the literature use of oral oestrogen-based HT causes a 2-3-fold increased relative risk for thromboembolic events in perimenopausal women. The risk of thromboembolic complications is dependent on the type of oestrogen and progestogen. The number of unfavourable adverse events may be effectively reduced by changing the route of HT administration (from oral to transdermal), decreasing the dose of oestrogen component and/or changing the type of progestogen component. Implementation of hormonal treatment should in all cases be individualized and based on the patient's needs and expectations as well as general health status.

Key words: hormonal therapy, thromboembolic disease

Jedno z najbardziej niebezpiecznych działań niepożądanych u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne, jak również terapię hormonalną (HT) stanowią powikłania zakrzepowo-zatorowe. Najczęstszą manifestacją kliniczną choroby zakrzepowo-zatorowej jest zakrzepica żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez niej, chociaż przekrój objawów może obejmować również zakrzepicę żył kończyn górnych, żył wewnątrzbrzusznych, zatok mózgowych i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych podudzi [1]. Trudno jednoznacznie określić długoterminowe rokowanie w przypadku przebytych epizodów zakrzepicy żył głębokich, albowiem ich naturalny przebieg cechuje występowanie powikłań w postaci nawrotowości zakrzepicy, zespołu pozakrzepowego lub nawet zgonu. Ryzyko zgonu w przebiegu choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w ciągu pierwszego roku od rozpoznania choroby, a jego odsetek, w przypadku wystąpienia zatorowości płucnej, wg niektórych autorów, osiąga nawet 25% [2] i utrzymuje się na zwiększonym poziomie w latach kolejnych [3]. Przed opublikowaniem wyników dużych badań z randomizacją *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* [4] i *Women's Health In-*

Adres do korespondencji:
lek. **Bartłomiej Barczyński**, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologi, Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, tel./faks. +48 81 532 78 47

itiative [5] panowało przekonanie, że korzyści płynące z HT związane są nie tylko ze skutecznym łagodzeniem objawów niedoboru estrogenów, ale również z korzystnym działaniem kardioprotekcyjnym (profilaktyką choroby niedokrwiennej serca), opóźnieniem pojawienia się zmian osteoporotycznych, zmniejszeniem częstości złamań kości, a nawet opóźnieniem wystąpienia choroby Alzheimera. W wielu badaniach doświadczalnych przeprowadzanych na różnych gatunkach zwierząt (myszach, szczurach, królikach, małpach), jak również w badaniach przeprowadzonych u ludzi wykazano kardioprotekcyjne działanie HT. Dlatego też opublikowanie wyników badań HERS i WHI stanowiło przełom w postrzeganiu HT przez lekarzy i same pacjentki, spośród których, wg szacunków, ok. 20 mln rocznie stosuje różne formy HT [6].

Pierwszym z dużych badań z randomizacją, które opublikowano w 1998 r. w czasopiśmie JAMA, było badanie HERS, przeprowadzone z udziałem 2763 pacjentek z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca [4]. Randomizowano je do grupy HT, która otrzymywała doustnie skoniugowane estrogeny końskie w dawce 0,625 mg/dobę z octanem progesteronu w dawce 2,5 mg/dobę lub do grupy *placebo*. W powyższym badaniu nie tylko nie wykazano jakiegokolwiek kardioprotekcyjnego działania HT, ale przede wszystkim stwierdzono wyraźny wzrost częstości epizodów zakrzepowo-zatorowych w grupie kobiet przyjmujących HT [7]. Potwierdzone zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stwierdzono u 34 kobiet stosujących HT i tylko u 12 kobiet z grupy *placebo* (RH: 2,89; 95% CI: 1,50–5,58). Podobnie, u większej liczby kobiet z grupy pacjentek przyjmujących HT stwierdzono występowanie epizodów zakrzepowych, jak również zatorowości płucnej (odpowiednio 25 i 11 względem 8 i 4 w grupie *placebo*). Należy jednak pamiętać, że w badaniu HERS uczestniczyły kobiety z wcześniej rozpoznaną chorobą naczyń krwionośnych, które już na wstępie terapii hormonalnej są bardziej predysponowane do wystąpienia dodatkowych powikłań ze strony układu krążenia. W badaniach Mikkola i Clarcksona [8] wykazano, że największe korzyści ze stosowania HT ze strony układu krążenia odnoszą kobiety młodsze, we wcześniejszych stadiach zaawansowania miażdżycy.

Drugim z badań, w którym uczestniczyło 16 608 kobiet, było badanie WHI [5]. Do badania zakwalifikowano zdrowe kobiety w wieku 50–79 lat, które przydzielono do dwóch grup. Pierwsza z nich (kobiety z zachowaną macicą) otrzymywała skoniugowane estrogeny końskie w dawce 0,625 mg/dobę oraz octan medroksyprogesteronu w dawce 2,5 mg/dobę lub *placebo*, a druga (kobiety po histerektomii) skoniugowane estrogeny końskie w dawce 0,625 mg/dobę lub *placebo*. Wyniki tego badania okazały się zbieżne z wynikami badania HERS. Pierwsze ramię badania WHI przerwano po 5,2 roku z powodu większego odsetka działań niepożądanych u kobiet z grupy otrzymującej HT. W grupie tej wykazano wyraźny wzrost zachorowań na raka gruczołu piersiowego, brak działania kardioprotekcyjnego, brak wyraźnej poprawy jakości życia i wyraźny wzrost częstości epizodów zakrzepowo-zatorowych. Ogólnie, w grupie kobiet stosujących estrogeny i progestagen rozpoznano 151 przypadków choroby zakrzepowo-zatorowej, natomiast w grupie *placebo* tylko 67. Również liczba epizodów zakrzepicy żylnej oraz zatorowości płucnej była zdecydowanie większa w grupie kobiet stosujących HT (odpowiednio 115 i 70 względem 52 i 31 w grupie *placebo*).

Wyniki badania WHI, podobnie jak i badania HERS, poddawane są szerokiej krytyce [8, 9]. Wielu autorów sugeruje, że średnia wieku kobiet w grupie badanej wynosząca 63 lata, czyli ok. 11 lat więcej niż średnia wieku menopauzy powoduje, że grupa ta nie stanowi reprezentatywnej grupy pacjentek okołomenopauzalnych. Tylko u 17,1% kobiet od okresu menopauzy upłynęło mniej niż 5 lat, a jedynie niecałe 13% z nich przed włączeniem do badania zgłaszało objawy niedoboru estrogenów, co kwestionuje konieczność zastosowania u nich HT. Niewłaściwie zinterpretowano również wyniki badania, używając niedostosowanych względem czasu trwania i kategorii wyników przedziałów ufności. Stosując współczynniki skorygowane, można wykazać, że o ile faktycznie występowanie zakrzepicy żył głębokich w grupie kobiet stosujących HT jest nieco większe niż w grupie *placebo*, to częstość występowania zatorowości płucnej jest już porównywalna w obu grupach pacjentek [9]. W innym podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją EVTET [10] porównywano doustne podawanie 2 mg estradiolu + 1 mg octanu noretisteronu z *placebo* u kobiet z przebytą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Badanie zostało przerwane po 16 mies., bowiem w grupie badanej stwierdzono 8, a w grupie *placebo* 1 przypadek nawrotu choroby.

Zakładając, zgodnie z wynikami powyższych badań, wzrost ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet stosujących HT, bardzo interesujący problem stanowi to, jak rodzaj HT wpływa na to zagrożenie. Przemysł farmaceutyczny dostarcza bowiem bardzo szeroką gamę różnych środków hormonalnych stosowanych w ramach HT. Na rynku dostępne są nie tylko doustne postacie leków, ale również plastry, iniekcje, aerozole donosowe, czy miejscowo stosowane pessary, żele i kremy. Należy pamiętać również o tym, że systemowa HT może być stosowana w postaci sekwencyjnej i ciągłej; u pacjentek z zachowanym narządem płciowym należy stosować HT złożoną zawierającą estrogen i progestagen, natomiast dla kobiet po histerektomii przeznaczone są preparaty estrogenowe. Do najczęściej stosowanych doustnych estrogenów należą skoniugowane estrogeny końskie, mikronizowany estradiol i walerianian estradiolu. W Europie jednak najczęstszą formą podawania estrogenów zarówno u kobiet z zachowanym narządem płciowym, jak i po histerektomii jest droga przezskórna, którą podawany jest 17β-estradiol. Do najczęściej stosowanych progestagenów należy natomiast dydrogesteron, octan noretisteronu, lewonorgestrel oraz octan medroksyprogesteronu. W związku z dużą liczbą preparatów i sposo-

bów stosowania HT bardzo trudno jest określić, który z estrogenów i progestagenów cechuje się najlepszym profilem bezpieczeństwa względem występowania choroby zakrzepowo-zatorowej. Jednak coraz więcej dowodów wskazuje na to, że względne ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet stosujących steroidy płciowe niewątpliwie zależy od rodzaju stosowanego preparatu i metody HT.

W licznych badaniach obserwacyjnych wykazano, że dużo większe ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej towarzyszy złożonej terapii estrogenowo-progestagenowej. Dowiedziono, że w przypadku stosowania tego rodzaju terapii, ryzyko epizodów zakrzepowych rośnie 2–5-krotnie [11–15]. W tych samych badaniach ryzyko epizodów zakrzepowych dla preparatów zawierających jedynie estrogeny wynosiło 1,2–3,2 [11, 14, 15]. Podobne wyniki otrzymano również we wcześniej wspomnianym badaniu WHI, w którym iloraz szans zakrzepicy żylnej w przypadku terapii zawierającej estrogeny i progestageny wynosił OR=2,11 (1,26–3,55), a w przypadku terapii uwzględniającej jedynie estrogeny OR=1,33 (0,99–1,79) [5]. Jedynie w badaniach Jick i wsp. [16] stwierdzono większy iloraz szans zakrzepicy żylnej dla preparatów zawierających jedynie estrogeny, który wynosił OR=4,1 (1,8–9,3) w porównaniu z HT estrogenowo-progesteronową [OR=2,4 (0,8–7,3)].

O występowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych decyduje nie tylko rodzaj estrogenu, ale również jego dawka. Wyniki większości przeprowadzonych badań wskazują, że ryzyko zakrzepicy żylnej rośnie wraz z dawką zastosowanego estrogenu i wynosi np. dla estrogenów końskich RR=2,1 (90,4–11,1) dla dawki 0,324 mg, RR=3,3 (1,4–7,8) dla dawki 0,625 mg oraz RR=6,9 (1,5–33,0) dla dawki większej niż 1,25 mg [16]. Z drugiej strony jednak istnieją doniesienia, w których nie wykazano takiej zależności [11].

Do niedawna brakowało dużych badań z randomizacją, w których porównywano by działania niepożądane estrogenów stosowanych w różnych postaciach farmaceutycznych, a wyniki tych opublikowanych pozostawały często sprzeczne, wykazując albo wzrost częstości epizodów zakrzepicy żylnej u kobiet stosujących przezskórną HT w porównaniu z postaciami doustnymi [11, 15, 17], albo spadek ich liczby [13, 15]. Dopiero wieloośrodkowe badanie kliniczne ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*) opublikowane w 2007 r. w *Circulation* dostarczyło wiarygodnych wyników dotyczących powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących systemy transdermalne. Badaniem tym objęto 208 kobiet po przebytym epizodzie zatorowo-zakrzepowym oraz 426 kobiet z grupy kontrolnej [18]. Wyniki badania potwierdziły tezę, że doustne estrogeny zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [skorygowany OR=4,2 (1,5–11,6)], natomiast formy przezskórne nie wykazują takiego działania [skorygowany OR=0,9 (0,4–2,1)]. Warto nadmienić, że w badaniu ESTHER większość badanych kobiet stosowała 17β-estradiol, a jedynie dwie skoniugowane estrogeny końskie. Najczęściej stosowaną przezskórną dawką estrogenów była dawka ≤50 μg/dobę, a jedynie ok. 15% kobiet stosowało dawkę >50 μg/dobę. Wyniki badań nad profilem bezpieczeństwa różnych rodzajów estrogenów wydają się potwierdzać tezę, że 17β-estradiol jest prawdopodobnie najbardziej bezpiecznym estrogenowym komponentem HT. U kobiet po menopauzie dochodzi do zmniejszenia stężenia estradiolu (hormonu wytwarzanego głównie w jajnikach), podczas gdy poziom estronu (produkowanego w dużej mierze w tkankach obwodowych) pozostaje niezmieniony. Suplementacja innych niż estradiol hormonów estrogenowych (np. skoniugowanych estrogenów końskich) nie zastępuje fizjologicznego działania estradiolu. Estrogeny końskie, które są mieszanką hormonów steroidowych wyekstrahowanych z moczu ciężarnych klaczy (głównie estronu, ekwiliny i ekwileniny), mają odmienne zdolności wiązania receptorów estrogenowych i przekształcane są na drodze innych szlaków metabolicznych niż estradiol [18], dlatego też mogą wywierać odmienne działanie farmakologiczne także na układ hemostazy.

Zaburzenia krzepnięcia są niewątpliwie związane z metabolicznym działaniem estrogenów. Co prawda nie udowodniono, aby stosowanie HT zwiększało stężenie fibrynogenu w surowicy pacjentek [19, 20], a w niektórych badaniach nawet je obniżało [21], ale stężenie innych biorących udział w kaskadzie krzepnięcia białek wzrastało. Udowodniono, że doustnie stosowane estrogeny powodują zwiększenie stężenia czynnika VII [22], czynnika IX [23], podczas gdy nie wpływają na stężenie czynnika VIII [20, 23]. Ponadto wykazano, że podczas leczenia doustnymi estrogenami dochodzi do zwiększenia stężenia fragmentów F1 + F2, powstających przy aktywacji protrombiny, zmniejszenia aktywności antytrombiny oraz zmniejszenia stężenia plazminogenu tkankowego i spadku aktywności inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 (PAI-1) [20, 23, 24]. Odnotowano także mniejsze stężenia białka S [25, 26] i białka C [26, 27], chociaż istnieją doniesienia, w których nie zaobserwowano takich zmian [24, 25] lub nawet zwiększenie stężeń tych białek [20]. Basurto i wsp. [28] wykazali, że donosowe stosowanie 17β-estradiolu, podobnie jak doustne mikronizowanego estradiolu, nie powoduje zmian aktywności białek C i S, stężenia plazminogenu oraz stężenia antytrombiny III. W żadnym z badań nie wykazano natomiast, aby przezskórna aplikacja estrogenów powodowała niekorzystne zmiany stężenia i aktywności czynników układu hemostazy [21, 23, 24]. Prawdopodobnie, estrogeny podane tą drogą, unikając efektu *pierwszego przejścia*, nie docierają z krwią żyły wrotnej do wątroby w takiej ilości, która powodowałaby istotne zmiany metabolizmu wątrobowego, czym można tłumaczyć brak ich działania prozakrzepowego [10].

W badaniu ESTHER analizowano również wpływ różnych rodzajów progestagenów stosowanych w ramach

estrogenowo-progesteronowej HT na występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej. Najmniej powikłań zakrzepowo-zatorowych obserwowano u kobiet, które stosowały mikronizowany progesteron lub pochodne pregnanu, które nie zwiększały ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – skorygowany OR odpowiednio 0,7 (0,3–1,9) i 0,9 (0,4–2,3) [18]. Z kolei wykazano, że gestageny niebędące pochodnymi pregnanu (octan nomegestrolu i promegeston) ponad 3-krotnie zwiększały ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej – skorygowany OR 3,9 (1,5–10,0) [18]. Powyższe wyniki stanowią pewnego rodzaju zaskoczenie, albowiem dotychczas wydawało się, że pochodne progesteronu nie wywierają żadnego działania prozakrzepowego [14], chociaż istniały doniesienia, że składnik gestagenny doustnych środków antykoncepcyjnych może wpływać na ryzyko występowania zakrzepicy żył głębokich [29], a octan medroksyprogesteronu powoduje 5-krotne zwiększenie ryzyka zakrzepicy żył głębokich [30]. W badaniu Koha i wsp. [31] wykazano także, że stosowanie octanu medroksyprogesteronu lub mikronizowanego progesteronu powoduje istotne zmniejszenie stężenia antygenu czynnika tkankowego (ang. *tissue factor antigen*) i jednocześnie zwiększenie jego aktywności, co sugerowałoby aktywację szlaków układu krzepnięcia, a z drugiej strony oba hormony niezależnie zmniejszają stężenie aktywatora plazminogenu typu 1, co może wskazywać na aktywację fibrynolizy [31, 32]. Mechanizm ewentualnego działania prozakrzepowego progestagenów pozostaje jednak do końca niejasny. Zjawisko to można tłumaczyć możliwością potęgowania prozakrzepowego działania estrogenów przez niektóre pochodne progesteronu [33].

W świetle powyższych badań należy przyjąć, że u kobiet w wieku okołomenopauzalnym zastosowanie HT opartej na doustnych formach estrogenów powoduje 2–3-krotne zwiększenie ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. W kilku dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano jednak zdecydowanie mniejsze prozakrzepowe działanie 17β-estradiolu zawartego w systemach transdermalnych, dlatego też metoda ta wydaje się w chwili obecnej o wiele bezpieczniejsza. Należy również pamiętać o tym, że niektóre progestageny, nawet, jeśli same *per se* nie wywierają działania prozakrzepowego, to na pewno zwiększają częstość występowania epizodów zakrzepicy żył głębokich. Wydaje się więc, że nadal u kobiet po przebytym epizodzie zatorowo-zakrzepowym jakakolwiek HT jest zdecydowanie przeciwwskazana. Jedyną możliwością łagodzenia objawów niedoboru estrogenów u tych kobiet wydaje się być zastosowanie związków z grupy fitoestrogenów (np. izoflawonów), chociaż również po ich zastosowaniu opisano kazuistyczne przypadki wystąpienia zakrzepicy [34]. Mechanizm działania przynajmniej niektórych związków z grupy izoflawonów (np. genisteiny) może przypominać działanie selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, których przewlekłe stosowanie może zwiększać częstość występowania epizodów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [35].

Piśmiennictwo

1. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. Arch Intern Med 2004; 164: 1965-76.
2. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992; 326: 1240-5.
3. Leizorovicz A. Long-term consequences of deep vein thrombosis. Haemostasis 1998; 28 Suppl. 3: 1-7.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280: 605-13.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.
6. Tormey SM, Malone CM, McDermott EW, O'Higgins NJ, Hill AD. Current status of combined hormone replacement therapy in clinical practice. Clin Breast Cancer 2006; 6 Suppl. 2: S51-7.
7. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. Cardiovasc Res 2002; 53: 605-19.
8. Dubey RK, Imthurn B, Zacharia LC, Jackson EK. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: what went wrong and where do we go from here? Hypertension 2004; 44: 789-95.
9. Mastorakos G, Sakkas EG, Xydakis AM, Creatsas G. Pitfalls of the WHIs: Women's Health Initiative. Ann N Y Acad Sci 2006; 1092: 331-40.
10. Lowe GD. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: increased risks of venous thromboembolism and stroke, and no protection from coronary heart disease. J Intern Med 2004; 256: 361-74.
11. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet 1996; 348: 977-80.
12. Varas-Lorenzo C, García-Rodríguez LA, Cattaruzzi C, et al. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. Am J Epidemiol 1998; 147: 387-90.
13. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet 2003; 362: 428-32.
14. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. J Thromb Haemost 2005; 3: 943-8.
15. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. Gend Med 2005; 2 Suppl A: S18-27.
16. 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.
17. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. BMJ 1997; 314: 796-800.
18. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007; 115: 840-5.
19. Lee AJ, Lowe GD, Smith WC, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen in women: relationships with oral contraception, the menopause and hormone replacement therapy. Br J Haematol 1993; 83: 616-21.
20. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. N Engl J Med 1993; 328: 1069-75.
21. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. Menopause 2006; 13: 643-50.
22. Thijs A, Stehouwer CD. Changes of hemostatic variables during hormone replacement therapy. Semin Vasc Med 2003; 3: 85-92.

23. 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.
24. 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: 3071-8.
25. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, ten Cate H, Sacks FM, Walsh BW, Schiff I, Rosenberg RD. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. Thromb Haemost 1992; 68: 392-5.
26. Sidelmann JJ, Jespersen J, Andersen LF, Skouby SO; Prospective Collaborative Danish Climacteric Study. Hormone replacement therapy and hypercoagulability. Results from the Prospective Collaborative Danish Climacteric Study. BJOG 2003; 110: 541-7.
27. Høibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, Bertina RM, Sandset PM. Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Haematol 2001; 115: 415-20.
28. Basurto L, Saucedo R, Zárate A, et al. Effect of pulsed estrogen therapy on hemostatic markers in comparison with oral estrogen regimen in postmenopausal women. Gynecol Obstet Invest 2006; 61: 61-4.
29. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Family history and risk of venous thromboembolism with oral contraception. Family history is important tool. BMJ 2001; 323: 752.
30. Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Meirik O. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications. Lancet 1999; 354: 1610.
31. Koh KK, Jin DK, Yang SH, et al. Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. Circulation 2001; 103: 1961-6.
32. Rexrode KM, Manson JE. Are some types of hormone therapy safer than others? Lessons from the Estrogen and Thromboembolism Risk study. Circulation 2007; 115: 820-2.
33. Speroff L. The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). Maturitas 1998; 31: 9-14.
34. Guimarães J, Azevedo E. Phytoestrogens as a risk factor for cerebral sinus thrombosis. Cerebrovasc Dis 2005; 20: 137-8.
35. Agnusdei D, Iori N. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): effects on multiple organ systems. Curr Med Chem 2000; 7: 577-84.