

Choroba zakrzepowo-zatorowa w okresie menopauzalnym

Venous thromboembolism in the menopausal period

Grzegorz Stachowiak, Tomasz Stetkiewicz

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2010; 4: 212–216

Streszczenie

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest traktowana po macoszemu w ginekologii okresu menopauzalnego. Będąc poważnym powikłaniem chorób nowotworowych, zabiegów operacyjnych i – wreszcie – terapii hormonalnej okresu menopauzy, niewątpliwie zasługuje na większą uwagę i dogłębne poznanie.

Słowa kluczowe: menopauza, terapia hormonalna, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Summary

Venous thromboembolism (VTE) is treated shabbily in gynaecology of the menopausal period. Being a serious complication of neoplasms, operative procedures and – at last – menopausal hormone therapy (MHT), it is undoubtedly noteworthy and calls for in-depth knowledge.

Key words: menopause, hormone therapy, venous thromboembolism

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – dane podstawowe

Powstanie zakrzepu w świetle naczynia żylnego układu żył głębokich, znane jako zakrzepica żył głębokich (*deep vein thrombosis* – DVT), występująca najczęściej w obrębie kończyn dolnych, z następczą jego relokacją do prawego przedsionka, prawej komory serca i rozgałęzień tętnicy płucnej (krążenie płucne) stanowi naturalny, niezwykle groźny dla życia kobiet, przebieg żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (*venous thromboembolism* – VTE). Jeśli oderwana od ściany żylny skrzeplina (lub jej fragment) jest wystarczająco duża, może ulec zaklinowaniu w prawym przedsionku, komorze lub rozgałęzieniu tętnicy płucnej, co prowadzi do nagłego zgonu. Mniejsze fragmenty, dostając się do naczyń krążenia płucnego, wywołują objawy zatorowości płucnej (*pulmonary embolism* – PE). Co roku w Polsce stwierdza się 50–80 tys. przypadków VTE i ponad 35 tys. przypadków PE [1]. Zapadalność na tę chorobę wzrasta wraz z wiekiem: od 0,25/1000 osób/rok < 40. roku życia do 3/1000 osób/rok w wieku 85–89 lat (wzrost 12-krotny) [2].

Klasycznie przyjmuje się, że do powstania VTE konieczne jest występowanie u danej kobiety co najmniej 2 z 3 składowych tzw. triady Virchowa. Należą do nich:

- zaburzenia w żylnym przepływie krwi (np. zwolnienie przepływu krwi związane z przewlekłym unieruchomieniem, ucisk naczyń żylnych miednicy mniejszej przez guz przydatków lub ciężarną macicę, zaburzenia przepływu z lokalnym zastojem w przypadku rozległych żyłaków kończyn dolnych) [3],
- prozakrzepowe zmiany w układach krzepnięcia i fibrylizacji [m.in. oporność na aktywowane białko C (*activated protein C resistance* – APCR), nabyte i wrodzone niedobory endogennych inhibitorów krzepnięcia, nadpłytkowość] [4],
- patologie ściany naczynia żylnego – przede wszystkim uszkodzenie śródbłonna naczyniowego w stanach zapalnych, zastoju żylnym, niedotlenieniu, urazach, nowotworach, *phlebosclerosis* [w stanach patologicznych dochodzi w śródbłonku m.in. do syntezy i ekspresji TF (*transcription factors*), uwalniania PAF (*platelet-activating factor*), tłumienia ekspresji trombomoduliny, zahamowania produkcji t-PA (*tissue plasminogen activator*), uwalniania PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*) oraz ekspozycji integryn i selektyn na powierzchni komórek zwróconych do światła naczynia] [5, 6].

Przebieg VTE w ok. połowie przypadków jest początkowo skąpoobjawowy lub bezobjawowy, a najbardziej

Adres do korespondencji:

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

typowymi klinicznymi symptomami są: ból i tkliwość palpacyjna kończyny, jej obrzęk, zaczerwienienie skóry oraz nadmierne ucieplenie. Rzadziej występują: nadmierne wypełnienie żył powierzchownych, objaw Homansa (stwierdzany u ok. 30% chorych, polega na występowaniu znacznej bolesności w obrębie łydki i dołu podkolanowego, podczas grzbietowego zgięcia stopy i przy wyprostowanym stawie kolanowym) oraz objaw Mozesa (napięta i bolesna obwodowa część kończyny dolnej).

Ponieważ często w badaniu podmiotowym i przedmiotowym nie stwierdza się odchyłań od normy, do postawienia ostatecznej diagnozy konieczne jest przeprowadzenie wielu dodatkowych badań diagnostycznych. Najczęściej wykonuje się oznaczenie D-dimerów w osoczu oraz ultrasonografię żył kończyn dolnych (wraz z badaniem dopplerowskim). Inne, rzadziej stosowane badania to flebografia kontrastowa, rezonans magnetyczny, pletyzmografia impedancyjna.

Zakrzepica żył głębokich ma często poważne następstwa, a niezmiernie ważna jest wczesna diagnoza i właściwe leczenie schorzenia. Śmiertelność z powodu PE wynosi 15–25%, natomiast przy szybkim wdrożeniu leczenia zmniejsza się znacząco, do ok. 2–8% [7].

W diagnostyce różnicowej VTE pod uwagę bierze się przede wszystkim przewlekłą niewydolność żylną, zespół pozakrzepowy, różę, obrzęk limfatyczny, uraz, niewydolność krążenia, zmiany zwyrodnieniowe oraz torbiel Bakera.

Czynniki ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie menopauzalnym

W okresie menopauzy dochodzi do kumulacji różnorodnych czynników ryzyka VTE. Do najbardziej typowych dla tego okresu należą: otyłość, żyłaki kończyn dolnych, palenie tytoniu, choroby serca, ograniczenie aktywności ruchowej, nowotwory złośliwe oraz stosowanie terapii hormonalnych okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT). Pełną listę ww. czynników przedstawiono w tab. I.

Z powyższego zestawienia wynika, że lista ta jest długa – sam wiek kobiet menopauzalnych to ważny czynnik ryzyka VTE. Pomenopauzalna koincydencja dwóch lub więcej czynników ryzyka znacząco zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepu w świetle naczynia żylnego. Obliczono, że koincydencja dwóch czynników zwiększa ryzyko zakrzepów z 24% do 34%, a przy współistnieniu trzech czynników wynosi już 50% i rośnie dalej wraz ze współwystępowaniem większej liczby czynników ryzyka u danej kobiety [8, 9].

Po menopauzie dochodzi w organizmie kobiet do wielu niekorzystnych zmian w układach krzepnięcia i fibrynolizy, co zwiększa ryzyko VTE. Obserwuje się zwiększenie stężenia fibrynogenu, co wpływa na zwiększenie lepkości krwi, pogarszając warunki reologiczne [10].

Tab. I. Czynniki ryzyka zakrzepów żylnych u kobiet w okresie menopauzy

| Lista czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy żyłnej |
|---|
| • wiek powyżej 40 lat |
| • otyłość (BMI > 30 kg/m ²) |
| • ograniczenie aktywności ruchowej (długotrwałe unieruchomienie, niedowład kończyn dolnych) |
| • choroby żył – żyłaki, przewlekła niewydolność żylna, VTE w wywiadzie |
| • choroby serca – zawał, zastoinowa niewydolność krążenia |
| • udar mózgu |
| • nowotwory złośliwe |
| • chemioterapia lub radioterapia z powodu choroby nowotworowej |
| • posocznica |
| • choroby zapalne jelit |
| • nadpłytkowość i czerwienica prawdziwa |
| • wrodzone i nabyte trombofilie (m.in. APCR, niedobory AT III, białka C, białka S) |
| • zespół nerczycowy |
| • duże zabiegi operacyjne – ortopedia, ginekologia |
| • urazy (szczególnie wielonarządowe) |
| • stosowanie steroidów płciowych – estrogenów, progestagenów, MHT |
| • grupa krwi A |
| • cewnik w dużej żyłę |
| • palenie tytoniu |

BMI – wskaźnik masy ciała (body mass index), VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (venous thromboembolism), APCR – aktywowane białko C (activated protein C resistance), AT III – antytrombina III (antithrombin III), MHT – terapia hormonalna okresu menopauzy (menopausal hormone therapy)

W tym czasie zwiększa się również stężenie PAI-1, najważniejszego inhibitora fibrynolizy. Podwyższone stężenia PAI-1 korelują z występowaniem idiopatycznej zakrzepicy żyłnej i są elementem składowym zarówno zespołu polimetabolicznego, jak i czynnikiem ryzyka VTE [11]. Pomenopauzalne podwyższenie stężeń lipoproteiny a [Lp(a)] jest kolejną przyczyną upośledzenia aktywności fibrynolitycznej osocza u kobiet [12]. Również stężenia homocysteiny, aminokwasu będącego metabolitem metioniny i odgrywającego ważną rolę w hemostazie, ulegają zwiększeniu u kobiet menopauzalnych. Hiperhomocysteinemia jest odpowiedzialna za aktywację kaskady krzepnięcia, wzmożoną produkcję tromboksanu, a poprzez nasilenie peroksydacji lipidów frakcji LDL sprzyja tworzeniu blaszki miażdżycowej [13]. U kobiet po menopauzie stwierdza się zwiększoną aktywację trombocytów – stopniowo zwiększa się stężenie TXB₂ (stabilnego metabolitu TXA₂), a duże stężenia TXB₂ są charakterystyczne m.in. dla kobiet z chirurgiczną menopauzą [14]. Za reakcję na ww. niekorzystne zmiany można natomiast uznać

pomenopauzalne zwiększenie stężeń endogennych inhibitorów krzepnięcia [15].

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa a terapia hormonalna okresu menopauzy

W problematyce szeroko rozumianej opieki menopauzalnej VTE (zwłaszcza w swej aktywnej, ostrej postaci) jest jednostką chorobową związaną z zabiegami (powikłania zakrzepowe śródoperacyjne i pooperacyjne), onkologią (nowotwory złośliwe) oraz MHT. Możliwość wystąpienia VTE w trakcie MHT stanowi dla pacjentek i wielu lekarzy jedną z głównych obaw przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego podczas menopauzy. Co więcej (jak wspomniano uprzednio), samo klimakterium jest okresem zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym kobiet.

Hormonalna terapia zastępcza ma wyraźny wpływ na hemostazę układu żylnego kobiet. Oddziałuje ona dylatacyjnie na stan ściany naczyniowej: w komórkach śródbłonna powoduje zwiększenie produkcji tlenu azotu i PGI₂ przy równoczesnym zahamowaniu syntezy endoteliny 1. Estrogeny działają bezpośrednio rozkurczowo na mięśniówkę naczyń, blokując kanały wapniowe w miocytach [16]. Dla żył dylatacyjne działanie MHT jest niekorzystne, gdyż może powodować lub nasilać zastój żylny – ma to szczególne znaczenie dla kobiet z żylakami kończyn dolnych i/lub przewlekłą niewydolnością żylną. Niekorzystnym działaniem jest również zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) podczas doustnej MHT [17]. Wpływ MHT na układ krzepnięcia i fibrylizy zależy od dawki, drogi podania oraz rodzaju zastosowanego hormonu. Aktywacja układu krzepnięcia (zwiększenie stężenia fragmentów 1 + 2 protrombiny, kompleksów TAT czy D-dimerów) pojawia się przy zwiększonych dawkach doustnej MHT [18]. Inne niekorzystne zmiany to spadek aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia – efekt osiągnąć przez hamowanie ich syntezy w komórkach wątroby i/lub zwiększenie stężenia białka wiążącego: C_{4b}-BP [19]. U kobiet z obciążonym wywiadem zakrzepowo-zatorowym (np. przeżyty epizod zakrzepicy żył głębokich) niekorzystny wpływ MHT na hemostazę (i zwiększenie ryzyka zakrzepowego) jest widoczny już w pierwszym miesiącach leczenia [20]. Także u kobiet z żylakami kończyn dolnych już w pierwszym półroczu stosowania MHT dochodzi do (nieznaczne) zwiększenia ryzyka VTE [21]. W grupie kobiet menopauzalnych ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym należy więc rozważyć łączenie MHT z profilaktyką przeciwzakrzepową (heparyny drobnocząsteczkowe).

Hormonalna terapia zastępcza wpływa również na układ fibrynolityczny kobiet menopauzalnych, zwiększając jego aktywność [głównie spadek stężenia PAI-1, zwiększenie stężeń t-PA, zmniejszenie Lp(a)], choć niektóre progestageny mogą zmniejszać korzystny wpływ estrogenów na fibrylizę [22].

Ryzyko VTE jest największe w 1. roku stosowania MHT. W ciągu pierwszych 6 miesięcy osiąga wartość maksymalną (RR = 6,7), by w następnych latach spadać stopniowo do wartości nieco powyżej 1. Niekiedy odnotowuje się ponowne zwiększenie RR w przypadku kontynuowania terapii powyżej 5 lat. Mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych obserwuje się zazwyczaj przy stosowaniu samych estrogenów niż w przypadku klasycznej estrogenowo-progestagenowej MHT, a wyraźna dodatnia zależność występuje pomiędzy ryzykiem VTE a dawką hormonów [23–25].

Największe ryzyko VTE w pierwszym roku stosowania MHT sugeruje, że istnieje subpopulacja kobiet z genetycznymi predyspozycjami do powikłań zakrzepowo-zatorowych. U kobiet z dodatnim wywiadem zakrzepowo-zatorowym, u których podczas stosowania MHT wystąpił nawrót VTE, stwierdza się częste (> 50%) wrodzone (np. czynnik V Leiden) lub nabyte (np. przeciwciała antykardiolipinowe) hemostatyczne czynniki ryzyka zakrzepowego [26]. Należy zwrócić uwagę przede wszystkim na kobiety z czynnikiem Leiden (APCR) lub genem protrombiny G20210A, u których w trakcie MHT ryzyko VTE wzrasta 11-krotnie (sama MHT powoduje 3,6-krotne zwiększenie ryzyka, a ww. mutacje 4,5-krotne – dochodzi więc w tych przypadkach do kumulowania się efektu prozakrzepowego) [27]. Inne polimorfizmy genetyczne, które mogą wpływać na zwiększenie ryzyka wystąpienia VTE podczas MHT, to m.in.: 4G/5G PAI-1, 455G/A fibrynogenu, R353Q czynnika VII, P1^{A1/A2} glikoproteiny IIb/IIIa (znajdujący się na płytkach krwi receptor dla fibrynogenu), polimorfizm enzymów cytochromu P450 oraz receptorów estrogenowych α i β [28].

Z badań porównujących wpływ doustnej i przezskórnej MHT na układy krzepnięcia i fibrylizy wynika, że przezskórna droga podania w znacznie mniejszym stopniu niż doustna zaburza dynamiczną równowagę pomiędzy układem krzepnięcia i fibrylizy: przezskórna MHT pozwala na ominięcie krążenia wrotnego (brak efektu pierwszego przejścia), co ma znaczenie dla syntezy białek wątrobowych [29]. Przezskórna MHT wydaje się leżeniem z wyboru dla kobiet z czynnikami ryzyka VTE.

Z badań z połowy lat 90. XX wieku przeprowadzonych w dużych grupach kobiet menopauzalnych wynika, że MHT zwiększa częstość występowania VTE, a wzrost RR dla VTE podczas tej terapii jest 2,1–3,6-krotny [23, 24]. W liczbach bezwzględnych wzrost o 210% to 5 nowych przypadków zakrzepicy na rok na 100 tys. kobiet [25].

Problematyka powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas VTE obejmuje również progestageny stosowane w MHT. Wiele danych wskazuje na to, że w celu minimalizowania zagrożeń zakrzepowo-zatorowych należy stosować progestageny o minimalnej lub zerowej aktywności glukokortykoidowej (relaksacja ściany naczyń żylnych, indukcja ekspresji receptora dla trombiny PAR-1, co skutkuje zwiększeniem ogólnego ryzyka zakrzepowo-zatorowego) [30].

Najnowsze doniesienia

Według *Iowa Women's Study*, gdzie korzystano z lokalnej bazy danych z lat 1986–2004 (grupa badana – 40 377 pacjentek w wieku 55–69 lat), stwierdzono, że częstość VTE wśród kobiet po menopauzie wynosi 4,04/1000 osób/rok. Śmiertelność w ciągu pierwszych 28 dni choroby (tu: VTE) wynosiła 7,7%, a częstość nawrotów w ciągu 1. roku – 3,4%. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa była ujemnie skorelowana z poziomem wykształcenia, aktywnością fizyczną i wiekiem wystąpienia menopauzy, dodatkowo zaś z BMI, obwodem talii, stosunkiem obwodu talii do obwodu bioder (*waist to hip ratio* – WHR), wzrostem i cukrzycą [31].

Z tegorocznego badania kohortowego (*Atherosclerosis Risk in Communities and the Cardiovascular Health Study*; grupa badana – 8226 kobiet po menopauzie), w którym oceniano 12-letnie ryzyko wystąpienia VTE w trakcie stosowania MHT, wynika, że wiek i typ menopauzy oraz rodność nie mają związku z ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet. W badaniu tym obliczono, że MHT zwiększa ryzyko VTE 1,6-krotnie (95% CI: 1,06–2,36) [32].

Najnowsze doniesienia utwierdzają w przekonaniu, że dla minimalizowania ryzyka VTE u kobiet menopauzalnych optymalną formą leczenia hormonalnego jest przezskórna MHT. Obliczono, że u kobiet po menopauzie OR (*odds ratio*) dla VTE wynosi odpowiednio 4,9 dla kobiet stosujących aktualnie MHT i 1,2 przy niestosowaniu MHT. Gdy zaś wzięto pod uwagę tylko przezskórną MHT, OR dla pacjentek stosujących ten typ terapii było znacząco niższe – 0,9 [33]. W badaniu norweskim porównującym wpływ przezskórnej i doustnej MHT na markery zapalne u kobiet z dużym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy, po 3 miesiącach terapii stwierdzono, że doustna MHT powoduje znaczące zwiększenie stężenia CRP (o 79%), utrzymujące się również po roku terapii. Szczególnie wysokie stężenia CRP (średnio o 328% wyższe) obserwowano u osób, u których doszło do nawrotu VTE w trakcie MHT. Na tym tle przezskórna MHT wypadła korzystnie, gdyż zarówno w 3., jak i w 12. miesiącu tej terapii nie stwierdzano zmian w stężeniach CRP [34]. W badaniu ESTHER obliczono, że tylko doustna, a nie przezskórna MHT jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia VTE: OR wyniosło odpowiednio 4,3 i 1,2. Po wyeliminowaniu czynników mylących, kombinacja czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny G20210A i doustnej MHT powodowała aż 25-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia VTE. Ryzyko zakrzepowe u kobiet z ww. mutacjami, które stosowały przezskórną MHT, było podobne do ryzyka u kobiet z mutacjami niestosujących MHT – OR wyniosło odpowiednio 4,4 i 4,1. Przezskórna MHT nie generowała więc dodatkowego ryzyka zakrzepowego u kobiet będących nosicielkami powyższych prozakrzepowych mutacji [35]. Nie wykazano również synergizmu pomiędzy przezskór-

ną MHT i allelem CYP3A5 cytochromu P450 we wpływie na zwiększenie ryzyka wystąpienia VTE u kobiet, co obserwowano w przypadku doustnej MHT – OR dla VTE u kobiet stosujących doustną MHT wynosił 3,8 w przypadku niewystępowania tego allela, by zwiększyć się do 30 (!) u kobiet stosujących doustną MHT i będących nosicielkami CYP3A5 [36]. Nie stwierdzono natomiast związku pomiędzy ryzykiem wystąpienia VTE u kobiet stosujących MHT a polimorfizmem +331G/A receptora progesteronowego (hPR) [37].

Bezpieczeństwo zakrzepowo-zatorowe w układzie żylnym dla przezskórnej MHT potwierdza przegląd 8 badań obserwacyjnych i 9 badań typu RCT (*randomised controlled trial*) sprzed 2 lat. W metaanalizie badań obserwacyjnych wykazano, że tylko doustna, a nie przezskórna MHT zwiększa ryzyko VTE – w porównaniu z kobietami niestosującymi hormonów, OR dla VTE w pierwszym roku terapii dla doustnej MHT wyniosło 2,5, a dla przezskórnej MHT 1,2. Obserwację powyższą potwierdziły również wyniki metaanalizy badań typu RCT, gdzie zwiększone ryzyko VTE występowało tylko u kobiet stosujących estrogeny doustnie (OR: 1,4–3,1) [38].

W innej metaanalizie z 2008 r. (obejmującej 31 różnych badań, 44 113 pacjentek) stwierdzono, że MHT zwiększa nieco ponad 2-krotnie ryzyko wystąpienia VTE – OR = 2,05 (95% CI: 1,44–2,92). Choć w większości analizowanych badań brały udział kobiety starsze, nie odnotowano znamiennego statystycznie wpływu wieku kobiet na oceniane ryzyko wystąpienia VTE. Stwierdzono natomiast, że dodanie progesteronu do estrogeny podwaja ryzyko zakrzepowo-zatorowe [39].

Z aktualnych danych na temat ryzyka VTE podczas MHT wynika, że powikłań zakrzepowo-zatorowych obawiają się głównie lekarze pierwszego kontaktu przepisujący hormony, a nie kobiety stosujące tę terapię (które boją się głównie raka sutka) [40].

Piśmiennictwo

1. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-60.
2. Choroby wewnętrzne. Szczekliki A (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006.
3. Majewski S. Układ krążenia. *Histologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1988; 422-37.
4. Kopeć M. Postępy w poznaniu mechanizmów aktywacji krzepnięcia krwi. *Acta Hematol Pol* 1994; 25 (suppl 2): 5-13.
5. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993; 270: 975-9.
6. Ware JA, Heistad DD. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Platelet-endothelium interactions. *N Engl J Med* 1993; 328: 628-35.
7. Meissner M, Strandness E. Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. *Vascular surgery*. 5th ed. Saunders, Philadelphia 2000; 1920-37.
8. Irani S, Conen D. Soll die postoperative Thromboembolieprophylaxe auf die Nachspitalphase ausgedehnt werden? *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 386-91.

9. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861-6.
10. Ernest E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-63.
11. 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.
12. Edelberg JM, Pizzo SV. Lipoprotein (a): the link between impaired fibrinolysis and atherosclerosis. *Fibrinolysis* 1991; 5: 135-43.
13. Boers GH. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thromb Haemost* 1997; 78: 520-2.
14. Aune B, Oian P, Omsjøl 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.
15. Samsioe G, Lindoff C. HRT and thromboembolism. In: *IV European Congress on Menopause*. Vienna-Austria. Editions ESKA 1998; 603-8.
16. Schnaper HW, McGuire J, Runyan C, et al. Sex steroids and the endothelium. *Curr Med Chem* 2000; 7: 519-31.
17. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä 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.
18. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, et al. Coagulation activation following oestradiol administration to postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1992; 68: 392-5.
19. 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.
20. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism – results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001; 85: 775-81.
21. 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.
22. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91: 1952-8.
23. Daly E, Vessey MP, Hawking MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
24. 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.
25. 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.
26. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, 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.
27. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 112-23.
28. Herrington DM, Klein KP. Invited review: Pharmacogenetics of estrogen replacement therapy. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2776-84.
29. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä 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.
30. Pertyński T, Stachowiak G. Czym się kierować w doborze progestagenu do terapii hormonalnej wieku menopauzalnego? *Przegl Menopauz* 2008; 3: 132-7.
31. Lutsey PL, Viring BA, Durham SB, et al. Correlates and consequences of venous thromboembolism: The Iowa Women's Health Study. *Am J Public Health* 2009; 100: 1506-13.
32. Ohira T, Folsom AR, Cushman M, et al. Reproductive history, hormone replacement, and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Br J Haematol* 2010; 149: 606-12.
33. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY, 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. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl. 2): 125.
34. Eilertsen AL, Høibraaten E, Os I, et al.; The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis. *Maturitas* 2005; 52: 111-8.
35. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
36. Canonico M, Bouaziz E, Carcaillon L, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3082-7.
37. Bouaziz E, Canonico M, Verstuyft C, et al.; Estrogen, Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Does the progesterone receptor genetic polymorphism +331 G/A hPR influence the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy? The ESTHER Study. *Maturitas* 2009; 64: 136-8.
38. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227-31.
39. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2031-41.
40. Rachoń D, Teede H. Postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thromboembolism. *Climacteric* 2008; 11: 273-9.