

Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas doustnej antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej

The risk of thromboembolic complications due to oral contraception and hormone replacement therapy

Grzegorz Stachowiak, Andrzej Pakalski, Ireneusz Połać, Sławomir Jędrzejczyk, Tomasz Stetkiewicz, Tomasz Pertyński

Występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą i doustną antykoncepcję skłoniło autorów, by przeanalizować wpływ stosowanych tu steroidów płciowych na poszczególne elementy hemostazy, które – ulegając zmianie pod wpływem terapii hormonalnej – mogą spowodować wytworzenie zakrzepu w świetle naczynia krwionośnego. Prezentując dostępną wiedzę na ten temat, celem niniejszego artykułu było, mimo ewidentnego wzrostu ryzyka zakrzepowego pojawiającego się w trakcie leczenia, nie zniechęcanie do terapii hormonalnej, lecz zwrócenie uwagi na to, że zmieniając dawkę, drogę podania i rodzaj stosowanego hormonu można to ryzyko zminimalizować, czyniąc oba typy terapii jak najbardziej bezpiecznymi dla kobiet menopauzalnych.

Słowa kluczowe: choroba zakrzepowo-zatorowa, doustna antykoncepcja, HTZ, menopauza

(Przegląd Menopauzalny 2004; 1: 53–57)

Za prawidłową hemostazę są odpowiedzialne 3 zasadnicze elementy: 1) ściana naczynia krwionośnego; 2) przepływ krwi w naczyniu oraz 3) skład chemiczny krwi. Nieprawidłowości w każdym z powyższych elementów mogą doprowadzić do powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie krążenia.

U kobiet po menopauzie dochodzi do szeregu zmian, które w różnym stopniu zakłócają procesy hemostatyczne.

Jeśli chodzi o skład chemiczny krwi, w tym przede wszystkim układy krzepnięcia i fibrynolizy, to po menopauzie stwierdza się m.in. [1–3]:

- wzrost stężenia fibrynogenu,
- wzrost aktywności czynnika VII,

- zwiększone stężenia PAI-1,
- wzrost stężenia Lp(a),
- zwiększoną aktywację płytek krwi,
- spadek stężenia t-PA,
- stopniowy wzrost aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia.

Są to w większości niekorzystne, prozakrzepowe zmiany, które w połączeniu z ogólną tendencją do zwolnienia przepływu w krążeniu obwodowym (np. przewlekła niewydolność żylna) oraz obecnością różnie zaawansowanych procesów arterio- i flebosklerozy świadczą o tym, że kobiety po menopauzie są grupą o zwiększonym ryzyku zakrzepowo-zatorowym.

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



W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu hormonalnym w tym okresie (hormonalna terapia zastępcza – HTZ) dobrze jest pamiętać o wyraźnym wpływie zastosowanej terapii na wszystkie wymienione uprzednio elementy hemostazy.

Wpływ HTZ na układ krzepnięcia jest zależny od rodzaju zastosowanej terapii (różne dawki, różne drogi podania, różny skład chemiczny leków). W trakcie hormonoterapii nie obserwuje się zazwyczaj zmian w ogólnych testach charakteryzujących kaskadę krzepnięcia, takich jak czas i wskaźnik protrombinowy, INR, APTT, czy czas trombinowy [4]. Pojawienie się cech aktywacji układu krzepnięcia pod postacią wzrostu stężenia fragmentów 1+2 protrombiny (F_{1+2}), kompleksów trombina-antytrombina III (TAT), czy D-dimerów obserwowane jest rzadko, w przypadku zwiększonych dawek doustnej HTZ (np. przy stosowaniu na dobę 1,25 mg skoniugowanych estrogenów końskich) [5]. Z innych niekorzystnych zmian w układzie krzepnięcia podczas HTZ należy zwrócić uwagę na obserwowany przez część badaczy spadek aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia, co może mieć kluczowe znaczenie u pacjentek z wrodzoną lub nabytą trombofilią [6]. Dostępne dane z piśmiennictwa świadczą jednak o niejednoznacznym wpływie HTZ na krzepnięcie, np. spadek lub wzrost stężenia fibrynogenu podczas terapii [7, 8]. Z badań własnych przeprowadzonych w Klinice Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP w Łodzi w latach 1996–1999 wynika, że HTZ korzystnie obniża aktywność czynnika VII krzepnięcia, będącego samodzielnym czynnikiem ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), jak i choroby niedokrwiennej serca [9].

Sytuacja zmienia się natomiast, gdy HTZ zostaje zastosowana u kobiet z obciążonym wywiadem zakrzepowo-zatorowym. Z badań przeprowadzonych w Norwegii nad wpływem HTZ na układ krzepnięcia u kobiet, które przeżyły epizod zakrzepicy żył głębokich wynika jasno, że terapia ta już w pierwszych miesiącach generuje wyraźne prozakrzepowe zmiany w hemostazie, powodując m.in. wzrost stężenia TAT, D-dimerów, F_{1+2} , przy spadku AT III, białka C i TFPI [10].

Przebiecie epizodu zakrzepowo-zatorowego jest dodatkowym czynnikiem ryzyka ŻChZZ, określającym potrzebę dokładnej oceny ryzyka tej choroby zarówno przed rozpoczęciem, jak i podczas HTZ.

Wyniki badań własnych nad wpływem HTZ na układ krzepnięcia i fibrynolizy u kobiet z żylakami kończyn dolnych świadczą o tym, że ryzyko ŻChZZ zwiększa się nieznacznie w pierwszym półroczu tej terapii [11].

Wskazaniem jest więc, by w monitorowaniu HTZ u pacjentek z obecnością dodatkowych czynników ryzyka ŻChZZ wykonywać regularne testy koagulologiczne (np. D-dimery) oraz dopplerowską ultrasonografię żył miednicy mniejszej i kończyn dolnych. U tych pacjentek należy rozważyć łączenie HTZ z terapią przeciwzakrzepową.

Natomiast wpływ HTZ na układ fibrynolizy kobiet menopauzalnych jest jednoznaczny: terapia ta powo-

duje wzrost aktywności fibrynolitycznej osocza. Użytkowane jest to w głównej mierze poprzez spadek stężenia PAI-1, białka będącego głównym regulatorem procesów fibrynolitycznych w organizmie. Obserwuje się ponadto wzrost stężeń t-PA oraz spadek stężeń Lp(a), co również poprawia stan fibrynolizy ustrojowej. Progestageny mogą natomiast zmniejszać korzystny wpływ estrogenów na fibrynolizę [12].

Wyniki wielu badań świadczą o tym, że HTZ oddziałuje także na szereg czynników, mających wpływ na stan ściany naczyniowej. Wzrost w komórkach śródbłoka produkcji EDRF (NO) oraz PGI₂ przy równoczesnym zahamowaniu syntezy ET-1 pod wpływem HTZ świadczy o dilatacyjnym wpływie terapii na ścianę naczyniową i zwiększeniu w jej trakcie przepływu krwi w krążeniu obwodowym. Postuluje się także bezpośrednie rozkurczowe działanie estrogenów na mięśniówkę naczyniową poprzez blokowanie kanałów wapniowych w komórkach mięśniowych naczyń [13].

Z klinicznego punktu widzenia wydaje się mieć to dwojakie znaczenie. Po pierwsze, wzrost przepływu obwodowego pozytywnie wpływa na stan odżywienia tkanek, zapobiegając rozwojowi procesów atroficznych w narządach posiadających receptory dla steroidów płciowych. Natomiast w obrębie układu żylnego dilatacyjne działanie HTZ jest niekorzystne, gdyż może generować lub nasilać (żylaki kończyn dolnych) zastój żylny.

Hormonalna terapia zastępcza wywołuje także spadek stężenia VEGF, zmniejszenie aktywności ACE, obniża stężenie E-selektyny, korzystnie wpływa na profil lipidowy. Zmniejszenie stężenia molekuł adhezyjnych – sVCAM, sICAM, sTM – podczas tej terapii może odpowiadać za hamowanie procesów miażdżycowych. Niekorzystnym jest natomiast wzrost stężenia białka C-reaktywnego w trakcie doustnej HTZ [14–16].

Z wyników badań zajmujących się powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi podczas HTZ wynika jasno, że ten typ terapii zwiększa częstość występowania ŻChZZ: – względne ryzyko występowania zakrzepicy żył głębokich u kobiet stosujących HTZ zwiększa się 2–3,6-krotnie w trakcie terapii [17, 18];

– HTZ powoduje 21-% wzrost częstości ŻChZZ (5 nowych przypadków zakrzepicy/rok/100 tys. kobiet) [19].

W tym momencie należałoby zaznaczyć, że (pomimo wzrostu) ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie HTZ jest bardzo małe, a przypadki zakrzepicy żył głębokich obserwowane są nader rzadko (nie mylić z zakrzepicą żył powierzchownych, mającą zupełnie inny przebieg i rokowanie).

Największe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych istnieje w 1. roku HTZ, gdzie względne ryzyko w pierwszych 6 mies. osiąga wartość 6,7, spadając w kolejnych latach terapii do wartości nieco powyżej 1. W dwóch z czterech prezentowanych tu badań odnotowano ponowny wzrost ryzyka w przypadku kontynuowania terapii powyżej 5 lat [17–20]. Zostało to przedstawione w tab. I.



Tab. I. Względne ryzyko ŻChZZ podczas HTZ – zależność od długości terapii

długość terapii (lata)	<1	2–3	4–5	>5
Daly i wsp. (1996)	6,7	4,4	1,9	2,1
Jick i wsp. (1996)	6,7	2,8	4,4	
Grodstein i wsp. (1996)	4,6–3,0	1,1		
Gutthann i wsp. (1997)	2,6	1,9		

Nie do końca wyjaśniono zależność pomiędzy ryzykiem ŻChZZ a składem HTZ. Jednak w większości badań na ten temat mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych obserwuje się przy stosowaniu samych estrogenów (ETZ) niż w przypadku klasycznej estrogenowo-progestagenowej HTZ (E/P) – tab. II.

Wyraźna zależność występowała natomiast pomiędzy ryzykiem ŻChZZ a dawką estrogenu: wraz ze zwiększaniem dawki rosło wyrażnie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Przedstawia to tab. III.

W powyższych zestawieniach pominięto wyniki późniejsze, w tym także rezultaty badań HERS i WHI, gdyż były one dokładnie omawiane w krajowej prasie medycznej oraz (zasadniczo) nie wnoszą niczego nowego do tematu.

Prokoagulacyjny wpływ estrogenów na układ krzepnięcia i fibrynolizy jest zależny od dawki hormonu: przy niskodawkowej HTZ obserwuje się przewagę pobudzenia układu fibrynolizy nad układem krzepnięcia. Przy zwiększaniu dawki sytuacja staje się odmienna – przy wysokich dawkach dominuje aktywacja krzepnięcia nad fibrynolizą, co ma swe odbicie we wzroście ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie hormonoterapii [21].

Mało jest badań porównujących względne ryzyko ŻChZZ w przypadku różnych dróg podania HTZ. Daly i wsp. uważają, że ryzyko to jest ponaddwukrotnie większe w przypadku doustnej HTZ w porównaniu z przezskórną HTZ (odpowiednio 4,6 i 2,0) [17]. Natomiast w badaniu Grodsteina i wsp. względne ryzyko ŻChZZ było identyczne [2, 1] zarówno dla doustnej, jak i przezskórnej HTZ [19].

Ostatnie badania porównujące wpływ doustnej i przezskórnej HTZ na układ krzepnięcia i fibrynolizy potwierdzają panujący powszechnie pogląd, że przezskórna HTZ (szczególnie przy zastosowaniu niskich dawek hormonów) w znacznie mniejszym stopniu niż doustna HTZ zaburza dynamiczną równowagę pomiędzy układem krzepnięcia i fibrynolizy. Vehkavaara S i wsp. badając wpływ różnych dróg podania na krzepnięcie i fibrynolizę stwierdzili niekorzystne zmiany w koagulogramie – m.in. wzrost stężenia czynnika VII, wzrost stężenia F₁₊₂ i D-dimerów, spadek stężenia t-PA – tylko w przypadku doustnej HTZ. Nie odnotowano natomiast żadnych zmian w badanych parametrach w przypadku przezskórnej HTZ, co z jednej strony potwierdza fakt, że ominięcie krążenia wrotnego i efektu pierwszego przejścia przy terapii przezskórnej ma znaczenie dla syntezy białek (w tym i elementów układu krzepnięcia, i fibrynolizy) w wątrobie [16], z drugiej zaś jest wskazówką, by

Tab. II. Względne ryzyko ŻChZZ podczas HTZ – zależność od rodzaju terapii

rodzaj terapii	ETZ	E/P
Daly i wsp. (1996)	3,2	5,3
Jick i wsp. (1996)	4,1	2,4
Grodstein i wsp. (1996)	1,9	2,2

Tab. III. Względne ryzyko ŻChZZ podczas HTZ – zależność od dawki estrogenu

dawka estrogenu	niska	wysoka
Daly i wsp. (1996)	3,7	6,6
Jick i wsp. (1996)	2,1	6,9
Grodstein i wsp. (1996)	2,1	2,4

u kobiet z grupy zwiększonego ryzyka ŻChZZ stosować (ewentualnie) tę drogę podania hormonów.

Steroidy stosowane w doustnej antykoncepcji (etynyloestradiol, różne progestageny, w tym również III generacji) charakteryzują się znacznie większą aktywnością biologiczną niż hormony podawane kobietom jako HTZ. Choć do niedawna stosowanie ich w okresie klimakterium było kontrowersyjne, obecnie uważa się, co potwierdzają autorytety, że doustna antykoncepcja (oczywiście przy braku przeciwwskazań, których jest więcej niż w przypadku HTZ) może być stosowana do roku po menopauzie.

Wpływ doustnej antykoncepcji (DA) na układ krzepnięcia i fibrynolizy jest zdecydowanie silniejszy, niż w przypadku HTZ. Z przekrojowego artykułu Bellera i wsp. [22] z połowy lat 80. wynika jasno, że DA ma wyraźne prozakrzepowe działanie – tab. IV.

Oczywiście, na przestrzeni lat, redukcja dawki etynyloestradiolu (EE) w tabletkach z 50–100 mcg do 30 mcg miała wpływ na zmniejszenie częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących DA. Co więcej, każda dalsza redukcja ilości hormonu wydaje się z punktu widzenia zmniejszenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego jak najbardziej pożądana. Trzeba natomiast wiedzieć, że wyraźnie niekorzystny wpływ DA na krzepnięcie i fibrynolizę utrzymuje się także przy stosowaniu niskodawkowych tabletek, zawierających 20 mcg EE. Z badań PETERSENA i wsp. [23] wynika, że 20 mcg EE w tabletkach wywiera podobny wpływ na krzepnięcie i fibrynolizę jak tabletki antykoncepcyjne z 30 mcg EE – tab. V.



Tab. IV. Wpływ DA na układ krzepnięcia i fibrynolizy

Badany element układów krzepnięcia i fibrynolizy	Zmiana pod wpływem DA
fibrynogen (s)	↑
protrombina (s)	↑
czynnik VII krzepnięcia (s)	↑
czynnik VIII krzepnięcia (s)	↑
czynnik X krzepnięcia (s)	↑
plazminogen (s)	↑
AT III (a)	↓
białko S (s)	↓

(s) – stężenie; (a) – aktywność

Dane statystyczne z połowy lat 90. na temat powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas DA mówią, że ten typ terapii powoduje wzrost względnego ryzyka [24]:

- zatoru płucnego/zgonu 2,1 raza (0,8–5,2);
- zakrzepicy żył głębokich 3,8 raza (2,4–6);
- oraz zakrzepicy żył powierzchownych 6 razy (3,4–10,6);

Natomiast w przypadku zastosowania DA u heterozygotycznych nosicielek mutacji Leiden względne ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej wzrasta aż 30–50-krotnie [25].

W połowie lat 90. pojawiły się również doniesienia o wzroście częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych podczas DA zawierającej progestageny III generacji. Z opublikowanych wówczas danych wynikało, że w grupie kobiet bez DA częstość ŻChZZ jest oceniana na 3,8 przypadków/100 tys. kobiet/rok, podczas gdy DA zawierająca lewonorgestrel powoduje 16,1 przypadków/100

Tab. V. Niskoestrogenowa DA a układ krzepnięcia i fibrynolizy

	20 mcg EE/150 mg dezogestrelu	30 mcg EE/75 mg gestodenu
czynnik VII (a)	↑	↑
fibrynogen (s)	↑	↑
AT III (a)	–	–
białko C (a)	↑	↑
białko S (a)	↓	↓
TAT (s)	–	–

(s) – stężenie; (a) – aktywność

tys. kobiet/rok. W przypadku progestagenów III generacji częstość ŻChZZ wynosiła odpowiednio 28,1 przypadków/100 tys. kobiet/rok dla gestodenu i 29,3 przypadków/100 tys. kobiet/rok dla dezogestrelu [26].

Różnica w częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych pomiędzy DA zawierającą różne progestageny wynika m.in. z różnej aktywności glukokortykoidowej poszczególnych progestagenów, wynoszącej w porównaniu z deksametazonem (100%) odpowiednio: 1% dla lewonorgestrelu, 10% dla norgestimatu, 14% dla dezogestrelu, 27% dla gestodenu i 29% dla MPA [27].

Wydaje się więc, że (mając na względzie ryzyko ŻChZZ) tabletki antykoncepcyjne dla kobiety w okresie klimakterium powinna składać się z 20 mcg EE i (raczej) nie zawierać progestagenu III generacji. Ze względu na szczególnie wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych należy unikać podawania DA kobietom z wrodzoną lub nabytą trombofilią. Kolejnym krokiem w dobrym kierunku będzie z pewnością wprowadzenie antykoncepcji przezskórnej.

Summary

Thromboembolic complications in female users of hormone replacement therapy and oral contraception induced the authors to analyze the influence of sex steroids on some haemostatic elements being important in the potential thrombogenic process within the vascular lumen. Presenting the attainable knowledge on this topic, the aim of this paper was, despite the evident rise in the thrombotic risk during the therapy, not to indispose for hormonal therapy, but to pay attention to the fact that by changing the hormonal dose, route or type, this risk can be minimized, making both therapies as safe as possible for menopausal subjects.

Key words: thromboembolic disease, oral contraception, HRT, menopause

Piśmiennictwo

1. Meade TW. Factor VII and ischaemic heart disease: Epidemiological evidence. *Haemostasis* 1983; 13: 178-85.
2. 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.
3. Stachowiak G, Połać I, Jędrzejczyk S, et al. Postmenopausal status, coagulation and fibrinolysis. *Pol J Gyn Invest* 2001; 3: 97-100.

4. Stachowiak G, Połać I, Owczarek D, et al. The effect of oral hormone replacement therapy containing estradiol valerate and levonorgestrel on haemostatic variables. *Pol J Gynaecol Invest* 2000; 3 (1): 21-5.
5. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, et al. Coagulation activation following oestradiol administration to postmenopausal women. *Thromb Haemostas* 1992; 68: 392-5.
6. Varma TR, Patel RH, Rosenberg. Effect of hormone replacement therapy on antithrombin III activity in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1986; 24: 69-73.



7. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-75.
8. 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.
9. Stachowiak G. Ocena stanu układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz naczyń żylnych miednicy mniejszej i kończyn dolnych u kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym przed i po zastosowaniu hormonoterapii zastępczej. Praca doktorska. WAM; Łódź, 1999.
10. 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.
11. 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 (1): 27-33.
12. 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.
13. Schnaper HW, McGuire J, Runyan C, et al. Sex steroids and the endothelium. *Curr Med Chem* 2000; 7: 519-31.
14. Dembińska-Kieć A. Gospodarka lipidowa po menopauzie. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100: 211-9.
15. van Baal WM, Emeis JJ, Kenemans P, et al. Short-term hormone replacement therapy: reduced plasma levels of soluble adhesion molecules. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 913-21.
16. 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.
17. Daly E, Vessey MP, Hawking MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Winkler UH. Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostaseological findings. *Fibrinolysis* 1992; 6 (suppl 3): 5-10.
22. Beller FK, Ebert C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation. A review. *Obstet Gynaecol Surv* 1985; 40 (7): 425-36.
23. Petersen KR, Sidelmann J, Skouby SO, Jespersen J. Effects of monophasic low-dose oral contraceptives on fibrin formation and resolution in young women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 32-8.
24. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
25. 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.
26. 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.
27. Herckert O, Kuhl H, Sandow J, et al. 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.

Adres do korespondencji

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź
tel. 0 (prefiks) 42 271 15 07
e-mail: kgcm@interia.pl



MENOPAUZA

*kapsułki
+ krem*



Menoplant Soy-a 40+

Izoflawony sojowe

NATURALNY SPOSÓB NA MENOPAUZĘ

Łagodzi objawy menopauzy

- uderzenia gorąca
- zmienność nastroju
- bezsenność
- niepokój
- nadmierne pocenie się
- osłabienie koncentracji
- starzenie się skóry



Dostępne w aptekach i sklepach
zielarsko-medycznych bez recepty

Producent: ASA sp. z o.o., tel./fax (0-77) 485 32 29

esencja **KOBIECOŚCI**

www.asavita.pl