

Antykoagulacyjne działanie fizjologicznej estroprogesteronowej terapii zastępczej u kobiet w okresie pomenopauzalnym

Anticoagulation effect of estroprogesterone therapy in women in menopausal period

Stanisław Stanosz¹, Maria Jastrzębska², Zbigniew Sankowski³, Małgorzata Stanosz¹

Dokonano oceny wpływu naturalnych hormonów płciowych u 35 kobiet z obciążonym wywiadem chorobowym w sekwencyjnej estrogenowo-progesteronowej terapii zastępczej na układ krzepnięcia krwi. Badania wykazały, że zrównoważona przezskórna hormonoterapia u kobiet z obciążonym wywiadem chorobowym nie zaburza fizjologicznej równowagi w układzie krzepnięcia, a nawet wywiera korzystny wpływ na stan kliniczny badanych kobiet.

Słowa kluczowe: fibrynogen, antytrombina III, kompleks trombina-antytrombina, czynnik płytkowy

(Przegląd Menopauzalny 2005; 1: 48–52)

Wstęp

Według wielu autorów zaburzenia koagulologiczne zależą nie tylko od rodzaju zastosowanych estrogenów, ale również od dawki, drogi podania i okresu stosowania oraz przerw między cyklami terapeutycznymi. Badania Notelovitz i wsp. [1, 2] pokazały, że układ krzepnięcia i fibrynolizy u zdrowych kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazał obniżenie czasu trombinowego i stężenia fibrynogenu w surowicy oraz wzrost antytrombiny III i aktywności plazminogenu. Wyniki te potwierdzają pogląd, że u kobiet w okresie pomenopauzalnym wzrostowi procesów koagulacyjnych towarzyszy również zwiększona aktywność fibrynolityczna krwi.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena wpływu własnej modyfikacji sekwencyjnej terapii estrogenowo-progesteronowej, naśladującej fizjologiczny profil estrogenów i progesteragenów na niektóre parametry koagulologiczne u kobiet z obciążonym wywiadem chorobowym we wczesnym okresie pomenopauzalnym.

Materiał i metodyka

Badaniem objęto 35 kobiet w wieku 45–55 lat ($51,3 \pm 3,9$) z nadciśnieniem tętniczym, po przebytych niedokrwiennych udarach mózgowych i zawałach serca oraz zmianami żylakowatymi kończyn dolnych. Ko-

¹ Pracownia Menopauzy i Andropauzy Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie; kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med. Stanisław Stanosz

² Samodzielna Pracownia Zaburzeń Hemostazy; kierownik Pracowni: dr hab. med. Maria Jastrzębska

³ Poradnia Alergologiczna w Koszalinie; kierownik Poradni: lek. Zbigniew Sankowski



biety otrzymywały w 22-dniowych cyklach terapeutycznych estradiol firmy Cilag w postaci plastrów w dawkach wzrastających 2,5; 5; 7,5 µg oraz progesteron firmy Polfa w II fazie cyklu terapeutycznego podjęzykowo 6 dni – 50 mg i 6 dni – 100 mg. W przerwach między cyklami terapeutycznymi w oczekiwaniu na wystąpienie krwawień z odstawienia przez 10 dni stosowano estradiol w postaci plastrów 2 razy po 25 µg w celu utrzymania optymalnego stężenia estradiolu w surowicy na poziomie dolnej granicy normy. Wszystkie kobiety pozostawały na diecie wysokowapniowej i bogatej w mikroelementy.

Przed- i po 3 i 6 cyklach terapeutycznych oznaczono w surowicy stężenie fibrynogenu (Fb) metodą kolorymetryczną wg Clausa, antytrombinę III (AT III) testem diagnostycznym firmy Boehringer-Mannheim, stężenie kompleksów trombina-antytrombina (TAT) i czynnika płytkowego 4 (PTF 4) testem enzymatycznym Enzygnost firmy Boering, czas koalinowo-kefalinowy (APTT) określono przy użyciu testu Boehringer-Mannheim, natomiast czas fibrynolizy euglobulin (ELT) oznaczono metodą Niwiarowskiego i wsp. Liczenie płytek krwi (PLT) przeprowadzono automatycznie w osoczu bogatopłytkowym metodą elektronową, aparatem Haema-Count firmy Backera. Również przed oraz w I cyklu terapeutycznym, w zależności od dawek stosowania estradiolu i progesteronu, oznaczono stężenie w surowicy folikulotropiny (FSH), luteotropiny (LH), estradiolu (E₂) oraz progesteronu (P), zestawami firmy bioMerieux, natomiast stężenie estronu w surowicy oznaczono zestawem firmy DBC Diagnostica.

Analizę statystyczną badanych parametrów przeprowadzono testem t-Studenta dla danych sparowanych, przyjmując te wartości, dla których poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Uzyskane wyniki zestawiono w postaci tabeli I i II. Z tabeli I wynika, że u kobiet po 3 mies. sekwencyjnej estroprogesteronowej terapii zastępczej stężenie kompleksów trombina-antytrombina było znamienne wyższe ($p < 0,05$), a stężenie antytrombiny III uległo nieznamienne obniżeniu, natomiast fibrynogenu – nieznamienne podwyższeniu. Również nieznamienne obniżeniu po 3 mies. leczenia uległ czas fibrynolizy euglobulin i liczba płytek oraz czynnik płytkowy 4, a czas koalinowo-kefalinowy nieznamienne podwyższeniu. Natomiast po 6 cyklach sekwencyjnej terapii estroprogesteronowej wystąpił tylko nieznamienne wzrost antytrombiny III, a stężenia fibrynogenu, kompleksów trombina-antytrombina, liczby płytek i czynnika płytkowego 4 oraz czasów koalinowo-kefalinowego i fibrynolizy były zbliżone do wartości wyjściowych przed leczeniem. Tabela II ilustruje stężenia gonadotropin,

estradiolu i progesteronu u kobiet w czasie estroprogesteronowej terapii zastępczej. Wynika z niej, że po zastosowaniu estradiolu w dawce 50, 75 i 100 mg/24 godz. znamienne obniżeniu uległo stężenie FSH ($p < 0,001$), LH ($p < 0,001$) oraz znamienne wzrostowi estronu ($p > 0,001$), estradiolu ($p < 0,001$), również po zastosowaniu w drugiej fazie w dawce 50 i 100 mg/24 godz. przez 12 dni w II fazie cyklu uzyskano znamienne wzrost progesteronu ($p > 0,001$).

Omówienie

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej (*Hormonal Replacement Therapy* – HRT) na układ krzepnięcia nie jest jednoznaczny i kontrowersyjny [3–6], szczególnie gdy dotyczy kobiet z wysokim ryzykiem. W Wielkiej Brytanii obecnie nie zaleca się stosowania HRT u kobiet po zawale mięśnia sercowego jako profilaktyki, natomiast w Stanach Zjednoczonych nie ma w tej sprawie oficjalnych zaleceń [7]. Ostatnie doniesienia na temat związku między HRT a zwiększonym ryzykiem zmian zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym nie wykluczają zastosowania tej terapii u kobiet, u których korzyści przewyższają ryzyko [6, 8].

Wyniki własnych badań przemawiają za słusnością takiego poglądu. Przedstawiony schemat leczenia jest wyważony i naśladuje fizjologiczny cykl miesięczkowy. Pozwala on uzyskać właściwe stężenia estrogenów i progesteronu w surowicy krwi, odpowiadającym fizjologicznym poziomom hormonów (charakterystyka stężeń estradiolu i progesteronu jest zbliżona do sinusoidy). Równocześnie dochodzi do znamiennej supresji wydzielania gonadotropin.

W obecnej pracy poza przejściowym obniżeniem AT III po 3 mies. stosowania HRT nie zaobserwowano istotnych zmian w badanych parametrach układu krzepnięcia. Po 6 mies. stosowania HRT, główny inhibitor procesu krzepnięcia AT III nie uległ istotnej zmianie. Brak zmian w procesie fibrynolizy podczas stosowania HRT jest zgodny z doniesieniami Fang-Pinga i wsp. [9], Foxa i wsp. [10] oraz Thompsona i wsp. [11]. Należy jednak podkreślić, że liczba prac poświęconych HRT u kobiet z grup ryzyka jest fragmentaryczna.

Wyniki badań poszczególnych autorów dość trudno porównać, gdyż zależą one od tego czy zastosowano same estrogeny, czy estrogeny w połączeniu z progestagenami, od rodzaju zastosowanych hormonów i ich dawek, zastosowanego schematu leczenia, czasu terapii oraz drogi podania leków. Nabulsi i wsp. [12] uważają, że zastosowanie estrogenów w połączeniu z progestagenami daje lepszy efekt leczniczy niż zastosowanie samych estrogenów. Podobnego zdania są Fang-Ping i wsp. [9] oraz Edozien i wsp. [13]. De Lignieres i wsp. [14] są zdania, że droga przezskórna stosowania HRT jest bardziej efektywną metodą i nie powoduje zaburzeń w metabolizmie wątroby.



Tab. I. Parametry koagulologiczne przed- i po estroprogesteronowej terapii zastępczej u kobiet w okresie pomenopauzalnym

Okresy badań	Proliferacja	p	AT III %	p	TAT ug/l	p	APTT s	p	ELT s	p	PLT g/l	p	PTT ug/l	p
przed leczeniem	312,08 ±39,75	NZ	112,41 ±29,54	NZ	7,41 ±3,91		31,85 ±4,11		327,21 ±111,23		228,4 ±51,17		15,88 ±9,61	
po 3 mies.	321,13 ±45,10	NZ	105,09 ±12,17	NZ	9,89 ±4,21	<0,05	33,54 ±6,15x	<0,05	33,54 ±112,4	NZ	219,41 ±61,20	NZ	13,11 ±6,1	NZ
po 6 mies.	313,21 ±51,40	NZ	116,1 ±19,7	NZ	6,91 ±3,1	NZ	30,4 ±5,91	NZ	329,45 ±114,11	NZ	230,51 ±49,71	NZ	16,22 ±8,11	NZ

Tab. II. Stężenie w surowicy gonadotropin, estrogenów i progesteronu u kobiet w czasie estrogenowo-progesteronowej terapii zastępczej w zależności od stosowanych dawek hormonów

Etapy	Liczba	Wiek	Dawkowanie		Gonadotropiny ymU/mE					Estrogeny pg/ml			Progesteron		
			Estradiol ug/24 godz.	Progesteron mg/24 godz.	FSH	p	LH	p	E ₁	p	E ₂	p	ng/ml	p	
I	35	51,3±3,9	Przed leczeniem		62,7±17,7		35,3±11,2		14,4±5,1		17,6±6,2		0,42±0,10		
II	35	51,3±3,9	25	-	59,7±8,4	<0,03	30,8±9,7	>0,05	17,2±7,3		>0,05	28,1±4,8	<0,02	0,48±0,09	<0,02
III	35	51,3±3,9	50	-	50,8±9,1	<0,01	27,3±7,4	<0,01	20,8±4,9		<0,001	44,6±8,3	<0,01	0,51±0,13	<0,01
IV	35	51,3±3,9	75	50	40,3±5,2	<0,001	23,2±6,9	<0,001	24,2±6,2		<0,001	59,0±5,4	<0,001	1,79±0,27	<0,001
V	25	51,3±3,9	100	100	31,3±6,7	<0,001	19,7±5,3	<0,001	27,0±5,4		<0,001	76,6±6,4	<0,001	3,42±1,15	<0,001



Armour i Ralston [15] uważają, że protekcyjny wpływ estrogenów na układ sercowo-naczyniowy występuje również za pośrednictwem tlenku azotu (NO), ponieważ wywiera wpływ na śródbłonki naczyń. NO wytwarzany przez endotelocyty pod wpływem syntetyzowanego NO przechodzi do miocytów ściany naczyń, pobudzając cyklazę guanylową do syntezy i uwalniania cyklicznego c-5monofosforanu guanozyny – cGMP [16].

Rosano i wsp. [17] stwierdzili korzystny wpływ estrogenów na wywołane wysiłkiem fizycznym niedokrwienie mięśnia sercowego u kobiet z chorobą wieńcową. Obserwacje te są zgodne z wynikami badań Lindorfa i wsp. [18].

W licznych badaniach epidemiologicznych, przeprowadzonych przez Kannela i wsp. [19] stwierdzono, że wzrost aktywności pewnych czynników krzepnięcia odgrywa ważną rolę w rozwoju choroby wieńcowej. Jak wynika z badań przeprowadzonych przez Thompsona i wsp. [16] u pacjentek z chorobą wieńcową wzrost stężenia fibrynogenu jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału mięśnia sercowego.

Habib i wsp. [20] uważają, że obserwowane zmiany w układzie krzepnięcia nie mają dużego znaczenia klinicznego, ponieważ po 6-miesięcznej HRT samymi estrogenami stwierdzili znamienny spadek AT III i białka S oraz wzrost czynnika VII. Natomiast stężenie fibrynogenu i białka C nie było istotne.

Pinto i wsp. [6] po 3-miesięcznej terapii estrogenami nie stwierdzili zmian w kompleksie trombina-antytrombina III i aktywności fibrynolitycznej. Wyniki badań tych autorów świadczą, że aktywacja układu krzepnięcia podczas przezskórnej HRT utrzymuje się na poziomie fizjologicznym. Również Caine i wsp. [4] nie stwierdzili istotnych zmian w parametrach fibrynolizy podczas HRT.

Boschetti i wsp. [3] nie zaobserwowali zmian stężeń czynnika VII, który przedstawia marker ryzyka choroby wieńcowej zarówno u kobiet, u których stosowano przez 4 miesiące przezskórną HRT estradiolem oraz doustnie octan medroxyprogesteronu, jak i u tych, które stosowały skonjugowane estrogeny w połączeniu z octanem medroxyprogesteronu.

Summary

Natural hormones enrolled in 35 women at estrogen-progestational therapy on coagulation system. The scientific work showed, that transdermal hormone therapy is not disturbing physiological balance in coagulation system.

Key words: *Fibrinogen, antithrombin III, thrombin-antithrombin complexes, and platelet factor*

Według Scrabin i wsp. [21] wpływ progestagenów na układ krzepnięcia nie jest dobrze udokumentowany. Mimo to Boschetti i wsp. [3] oraz Caine i wsp. [4] uważają stosowanie połączeń estrogenów i progestagenów za uzasadnione. Również stosowanie ich w obecnej pracy, u kobiet z dużym ryzykiem, nie wykazało niekorzystnego wpływu na układ hemostatyczny, co może przemawiać za naczynioprotekcyjnym działaniem hormonalnej terapii zastępczej. Należy jednak podkreślić, że długotrwały efekt HRT, jak również wpływ dawki estradiolu i progestagenów na układ hemostatyczny wymagają dalszych badań [21].

Edozien i wsp. [13] uważają, że wszystkie pacjentki po zawale mięśnia sercowego i braku bezwzględnych przeciwwskazań powinny otrzymywać przezskórną HRT. Podobnego zdania są Lindorf i wsp. [18].

O słuszności zastosowanej przez nas terapii przekonują nas wyniki prac Nablusi i wsp. [12], zgodnie z którymi estrogenowo-progesteronowa HRT związana jest z lepszym profilem wyników badań lipidowych, układu krzepnięcia i przemiany węglowodanowej, niż stosowanie samych estrogenów.

Również Notelovitz i wsp. [1, 2] stwierdzili, że estrogenowo-progesteronowa HRT nie wywiera niekorzystnego wpływu na układ krzepnięcia.

Doniesienia Scrabina i wsp. [21] sugerują, że przezskórna droga HRT jest szczególnie przydatna u kobiet z dużym ryzykiem choroby zakrzepowej. Wyniki badań tych autorów mają duże znaczenie dla praktyki klinicznej, gdyż w przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na układ krzepnięcia. Pozwala to na stosowanie przezskórnej HRT u kobiet ze zwiększonym ryzykiem zmian zakrzepowo-zatorowych.

Wnioski

1. Zrównoważona, przezskórna estrogenoterapia zastępcza u kobiet z obciążonym wywiadem chorobowym nie zaburza fizjologicznej równowagi w układzie krzepnięcia.
2. Brak zaburzeń w układzie krzepnięcia u kobiet stosujących przezskórną estrogenoterapię uzasadnia zastosowanie bardziej liberalnych wskazań do leczenia estrogenami.



Piśmiennictwo

1. Notelovitz M, Kitchens CS, Ware MD. *Coagulation and fibrinolysis in estrogen – treated surgically menopausal women*. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 621-5.
2. Notelovitz M, Kitchens CS, Ware MD, et al. *Combination estrogen and progestogen replacement therapy does not adversely affect coagulation*. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 596-600.
3. Boschetti C, Cortellaro M, Nencioni T, et al. *Short and long-term effects of hormone replacement therapy (transdermal estradiol vs oral conjugated equine estrogens, combined with medroxyprogesterone acetate) on blood coagulation factors in postmenopausal women*. *Thromb Res* 1991; 62: 1-8.
4. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, et al. *Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women*. *Thromb Haemost* 1992; 68: 392-5.
5. Mueck AO, Lippert TH. *Hormonalna terapia zastępcza w okresie około- i pomenopauzalnym z jednoczesnym występowaniem chorób internistycznych*. *Münch Med Wsch* 1998; 3: 17-23 (edycja polska).
6. Pinto S, Bruni V, Rosati D. *Effects of estrogen replacement therapy on thrombin generation*. *Thromb Res* 1997; 85: 185-93.
7. American College of Physicians for counselling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1038-41.
8. Grodstein F, Stampfer MJ, Gidhaher SZ. *Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women*. *Lancet* 1996; 248: 983-7.
9. Fang-Ping Chen, Ning Lee, Chao-Hung Wang, et al. *Effects of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women*. *Fertil Steril* 1998; 69: 267-73.
10. Fox J, George AJ, Newton JR, et al. *Effect of transdermal oestradiol on the haemostatic balance of menopausal women*. *Maturitas* 1993; 18: 55-64.
11. Thompson SG, Kienast J, Pyke S, et al. *Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris*. *N Eng J Med* 1995; 332: 635-41.
12. Nabulsi AA, Aaron BCH, Folsom AR, et al. *Association of hormone – replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women*. *N Eng J Med* 1993; 328: 1069-75.
13. Edozien GY, Edozien LC, Klimiuk PS, et al. *The use of hormone replacement therapy in women with acute myocardial infarction: an audit of current practice*. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1322-4.
14. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, et al. *Biological effects of estradiol-17 in postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 536-41.
15. Armour KE, Ralston SH. *Estrogen upregulates endothelial constitutive nitric oxide synthase expression in human osteoblast-like cells*. *Endocrinology* 1998; 139: 799-802.
16. Stanosz S, Bartoszczyk P, Sieja K i wsp. *Stężenie cyklicznego 3' 5' monofosforanu guanozynu i estrogenów u kobiet z pierwotną hipotonią*. *Acta Ang* 2002; 8: 29-35.
17. Rosano GMC, Sarret PM, Poole-Wilson PA. *Beneficial effect of oestrogen on exercise induced myocardial ischaemia in women with coronary heart disease*. *Lancet* 1993; 342: 133-6.
18. Lindorff C, Peterson F, Lecander I, et al. *Transdermal estrogen replacement therapy: beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease*. *Maturitas* 1996; 24: 43-50.
19. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study*. *JAMA* 1987; 66: 1183-86.
20. Habiba M, Andrea A, Phipps B, et al. *Thrombophilia and lipid profile in post-menopausal women using a new transdermal oestradiol patch*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66: 165-8.
21. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G. *Effect of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071-78.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. **Stanisław Stanosz**
Pracownia Menopauzy i Andropauzy
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1
71-256 Szczecin
tel. +48 91 486 13 20
faks +48 91 425 33 06
e-mail stanosz@poczta.onet.pl

