

Поређење утицаја два различита типа хормонске терапије на параметре хемостазе код жена у раној постменопаузи

Лидија Тасић¹, Радица Дуњић², Младенко Васиљевић³, Светлана Дикић⁴, Александар Јуришић⁵, Дијана Тасић⁶

¹Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт“, Београд, Србија;

²Биохемијски институт, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Утицај хормонске терапије (ХТ) на различите параметре коагулације крви и фибринолизе огледа се у повећаном ризику за настанак тромбоемболијских поремећаја. ХТ се користи за сузбијање тегоба у менопаузи и урогениталне атрофије и превенцију остеопорозе.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се утврди утицај комбиноване континуиране ХТ (ККХТ) и тиболона на одређене параметре хемостазе код здравих жена у раној постменопаузи.

Методе рада Истраживање је обухватило 56 здравих испитаница старости 46-58 година које су примале ККХТ, односно тиболон, и 20 здравих жена исте старости које су примале плацебо. Тиболон у дози од 2,5 mg дневно примало је 25 жена, док је 31 испитаница примала 2 mg естрадиола у комбинацији са 1 mg норетистерон-ацетата. Учинак два лека на параметре хемостазе одређен је после три месеца и шест месеци од почетка њихове примене.

Резултати У прва три месеца терапије дејство на физиолошке инхибиторе коагулације и инхибитор активатора плазминогена тип 1 (PAI-1) огледао се у смањењу њихових вредности у обе групе, али је ефекат био израженији код жена које су примале ККХТ. У обе групе утврђено је значајно повећање тромбин-антитромбин комплекса. У периоду између три месеца и шест месеци примењена терапија није имала утицаја на посматране параметре хемостазе.

Закључак Примена ККХТ, као и тиболона, доводи до промене активности коагулационог и фибринолитичког система после три месеца терапије. Овај ефекат се одржавао до краја испитивног периода. Тиболоном је постигнут нешто бољи баланс између активности коагулационог и фибринолитичког система. Како наши резултати указују на малу инциденцију настанка тромбоемболијских поремећаја, потребна су даља испитивања.

Кључне речи: постменопауза; хормонска терапија; параметри коагулације

УВОД

Током претходних година најважнија одлука у вези с хормонском терапијом (ХТ) у менопаузи била је да ли је треба узимати или не. Упркос опречним ставовима о примени ХТ, а нарочито после објављивања резултата *Women's Health Initiative Study* из 2002. године [1], она је остала тзв. златни стандард за сузбијање менопаузних тегоба, које погађају већину жена у постменопаузи, и превенцију остеопорозе. За жене код којих су изражене вазомоторне тегобе и симптоми у вези с урогениталном атрофијом данас је све мање недоумица око одлуке о узимању ХТ (уколико не постоје контраиндикације за ХТ). Много је важније одабрати препарат, врсту, дозу и начин примене ХТ у складу са здравственим стањем и афинитетом пацијенткиње.

Најчешће коришћена терапија за сузбијање тегоба у менопаузи је континуирана комбинована (КК) ХТ (естроген и прогестаген) код жена с интактним утерусом, или само терапија естрогеном за жене које су биле подвргнуте хистеректомији. Алтернатива овој конвенционалној терапији је тиболон, који има ткивно селективни механи-

зам деловања и који се после оралне примене конвертује у три специфична метаболита с естрогеним, прогестагеним и андрогеним деловањем. Тиболон изазива позитивно дејство на симптоме менопаузе, кости, урогенитални систем, расположење и сексуално задовољство уз веома мали стимулативан ефекат на ендометријум и дојке.

Велики број студија бавио се испитивањем утицаја ХТ на параметре хемостазе, али њихови резултати нису сасвим конзистентни. Већина раније објављених истраживања је показала да жене које користе ХТ имају 2-5 пута већи ризик за појаву венске тромбоемболије (ВТЕ) од жена које не примењују ову врсту терапије у постменопаузи [2, 3]. Степен повећаног ризика за појаву ВТЕ зависи од различитих фактора, као што су тип и доза естрогена, врста прогестагена, начин примене лека, старост пацијенткиње, индекс телесне масе [3]. Ризик за ВТЕ је највећи током прве године примене ХТ (1,22-4,5 пута већи него касније); такође, ризик је већи ако се примењује комбинована терапија естрогеном и прогестагеном него само естроген [4], као и орална терапија у односу на трансдермалну. Старије животно доба и гојазност жене, те заступљеност кардиова-

Correspondence to:

Lidija TASIĆ
Pere Velimirovića 12A
11080 Beograd
Srbija
lisatasic@gmail.com

скуларног обољења или дијабетеса, такође повећавају ризик. Присуство фактора *V Leiden* повезано је са 3,4 пута већим ризиком за појаву ВТЕ [5].

Повећани ризик за тромбоемболијски догађај потиче од промена у сложеном механизму који контролише равнотежу између коагулације и фибринолизе и може да доведе до тромбозе [6]. Зна се да у процесу коагулације крви учествују многе ћелијске и молекуларне компоненте. Главне ћелијске компоненте су тромбоцити, ендотелне ћелије, моноцити и еритроцити. Молекуларне компоненте овог систем су: фактори коагулације крви и њихови инхибитори, фактори фибринолизе и њени инхибитори, адхезивни протеини (нпр. *vWF*), унутарћелијски протеини, протеини акутне фазе, имуноглобулини, јони калцијума, фосфолипиди, простагландини и неки цитокини. Тромбоза настаје као резултат неадекватне иницијације или пропагације хемостатског одговора и резултат је активације коагулације или инхибиције фибринолизе. Антитромбин своју улогу инхибитора испољава везивањем за тромбин и активисани облик фактора X, чиме ремети процес коагулације. Протеин C се активира комплексом тромбин–тромбомодулин. Активисани протеин C инхибира коагулациону каскаду протеолитичком инактивацијом активисаног фактора V и VIII. Протеин S је коактиватор протеина C. Недостатак физиолошких инхибитора коагулације повезан је са значајним повећањем учесталости тромбоемболијских поремећаја [7]. Улога фибринолитичког система је разградња фибрина. Процес почиње претварањем плазминогена у плазмин помоћу ткивног активатора плазминогена (*tPA*), којем се у физиолошким условима супротставља инхибитор активатора плазминогена типа 1 (*PAI-1*), који је основни антагонист фибринолизе и главна регулаторна компонента фибринолитичког система. И даље је доста недоумица о деловању ХТ на критичне факторе у овом процесу [8].

Због нежељених дејстава ХТ и ризика од ВТЕ, неопходни су индивидуализација лечења и примена што мањих доза оба хормона и неконвенционалних третмана. Дозе и врсте естрогена у ХТ могу бити различите: од веома малих доза оралног естрогена (0,3 mg конјугованог еквиног естрогена, 0,25 mg 17β-естрадиола), преко трансдермалног начина примене (који ослобађа најмање 20 μg 17β-естрадиола дневно) и трансназалне методе (отпушта 100-400 μg 17β-естрадиола), до најчешће преписиване дозе: 0,625 mg СЕЕ или 0,5 mg 17β-естрадиола. Подаци студија које су испитивале удео прогестагенне компоненте у појави ВТЕ показују да неки прогестагени могу деловати тромбогено. Питање је само који прогестаген најмање атенуише евентуално позитивно дејство естрогена на липидни профил, односно да ли постоји негативан утицај прогестагена који доводи до повећања ризика за појаву тромбоемболије [9].

Начин примене ХТ такође је веома значајан. Многи аутори су испитивали деловање оралне терапије естрогеном и прогестагеном на коагулацију и фибринолизу, и дошли до различитих закључака. Утврђени су: зна-

чајно повећање средње вредности протромбин-активисаног пептида (фактор 1+2), смањење антитромбинске активности, значајно смањење *tPA* и активности *PAI-1* и повећање општег фибринолитичког капацитета (*GFC*) код жена на оралној ХТ [10]. Исти резултати нису добијени у свим досад објављеним студијама, на шта вероватно утичу и разлике у дози и врсти естрогена.

Студије које су испитивале утицај трансдермалне ХТ показују да је естроген дат кроз кожу сигурнији када је у питању ризик од настанка тромбозе. Оваква примена естрогена не доводи до значајних промена вредности *PAI-1*, *tPA* и *GFC*, као ни средње вредности фибриногена, фактора VII, *vWF*, протеина C, фибрин D-димера и плазминогена [11, 12]. Такође је објављено да орално дати естрогени, за разлику од трансдермално примењених, повећавају концентрације антигена фактора VII и активаног фактора VII у плазми, фактора 1+2, D-димера и C-реактивног протеина (*CRP*), а смањују концентрације антигена *PAI-1* и *tPA*, као и активност *PAI-1* [12].

И поред тога што су нам на располагању многи облици ХТ, ниједан није идеалан, па се стално истражују нове, евентуално боље опције. Већина садашњих формула има одређена нежељена дејства, од којих су нека потенцијално врло озбиљна [12]. С обзиром на то да резултати студија које су испитивале утицај ХТ на параметре хемостазе нису уједначени, неопходна су даља испитивања различитих формула ККХТ (посебно у погледу типа прогестагена) и алтернативних врста терапије у постменопаузи [12].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврди утицај ККХТ и тиболона на одређене параметре хемостазе код здравих жена у раној постменопаузи.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је урађено на Гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт” у Београду од августа 2005. до октобра 2007. године. Студија је била рандомизирана и контролисана, а обухватила је 56 здравих жена у раној постменопаузи (до пет година после последње менструације), старости 46-58 година, које су користиле ХТ и 20 здравих жена истих година које нису примењивале ову врсту терапије. Све испитанице имале су интактан утерус.

Жене које су укључене у истраживање лабораторијски су испитане пре увођења ХТ и после три месеца, односно шест месеци примене терапије. Испитани су уобичајени лабораторијски параметри: гликоза, уреа, креатинин, холестерол, триглицериди, *AST*, *ALT*, *LDH* и одређени параметри хемостазе. Иако постоје разни тестови за утврђивање стварања тромбина и фибринолитичког потенцијала, у овој студији су испитане

вредности следећих параметара: тромбин–антитромбин (TAT) комплекс, PAI-1, протеин С, протеин S и антитромбин. Све испитанице су подвргнуте уобичајеном интернистичком прегледу (ЕКГ, ТА), након којег је искључено постојање обољења кардиоваскуларног система. Све жене укључене у студију биле су здраве, нормалног крвног притиска, нормалних биохемијских налаза, без предиспонирајућих фактора за кардиоваскуларну болест, укључујући гојазност, пушење и дијабетес мелитус. Ниједна испитаница није имала активно малигно или запаљењско обољење и није претходно користила терапију која би могла да утиче на параметре коагулације. Такође, није било жена с урођено ниским нивоима инхибитора коагулације, нити венским или артеријским тромбоемболизмом у анамнези.

У групи испитаница које су биле на ХТ, 25 жена је примало тиболон у дози од 2,5 mg дневно, док је 31 испитаница примала ККХТ (2 mg естрадиола и 1 mg нортестостерон-ацетата).

Узорци крви за лабораторијска испитивања узимани су у осам часова ујутро пре јела и кодирани тако да идентитет испитаница није био познат испитивачима. После три месеца, односно шест месеци мерени су: активност антитромбина, активност протеина С и S, PAI-1 и TAT комплекс. Активности антитромбина и протеина С одређиване су хромогеним методама (*Instrumentation Laboratory, Milan, Italy*), а вредности су приказане процентуално у односу на вредности у хуманој плазми (референтне вредности 80-120%). Активност протеина S мерена је коагулантним методама (*Instrumentation Laboratory, Milan, Italy*), а вредности су приказане процентуално у односу на вредности у хуманој плазми (референтне вредности 62-120%). Вредности активности PAI-1 одређене су *Berichrom PAI* хромогеним квантитативним функционалним тестом (*Dade Behring Diagnostica*) и изражене у nmol/l (референтне вредности 1,0-4,1 nmol/l).

Добијени подаци су статистички обрађени Вилкоксоним (*Wilcoxon*) тестом с назначеним ранговима и тестом суме рангова. Процена ефекта лечења заснивала се на просечним вредностима промена у односу на почетне.

Извођење студије одобрио је Етички комитет ГАК „Народни фронт” у Београду.

РЕЗУЛТАТИ

Између две групе испитаница – 56 здравих жена у постменопаузи које су користиле ХТ и 20 које нису примењивале ову терапију – није било значајне разлике у погледу старости, трајања менопаузе, индекса телесне масе и ризика за кардиоваскуларна обољења и дијабетес (Табела 1).

После три месеца терапије и код испитаница на ХТ и оних на ККХТ забележене су значајно веће средње вредности TAT комплекса ($p < 0,001$), али без значајнијих разлика између група. Статистички значајних промена вредности није било ни после три месеца у од-

Табела 1. Одлике испитаница пре терапије

Table 1. Characteristics of patients before treatment

Одлике Characteristics	Терапија / Therapy		
	Тиболон Tibolone	ККХТ ССНТ	Плацебо Placebo
Број испитаница Number of patients	25	31	20
Старост (године) Age (years)	52.5±4.5	51.0±5.0	52.5±4.5
Индекс телесне масе (kg/m ²) Body Mass Index (kg/m ²)	24.4±3.5	24.9±4.3	24.8±4.6
Трајање менопаузе (године) Duration of menopause (years)	1-5	1-5	1-5
Навика пушења Smoking	He No	He No	He No
Дијабетес, хипертензија Diabetes, hypertension	He No	He No	He No

ККХТ – континуирана комбинована хормонска терапија
ССНТ – continuous combined hormone therapy

носу на шест месеци примене терапије ($p > 0,05$). Вредности TAT комплекса у групи која је примала плацебо нису показивале значајније промене током испитиваног периода ($p > 0,05$).

ККХТ и тиболон значајно смањују активност антитромбина после три месеца терапије ($p < 0,001$). Ово смањење било је значајно веће у групи испитаница на ККХТ, у поређењу са групом жена које су узимале тиболон ($p < 0,01$). После шест месеци терапије забележено је значајно смањење активности антитромбина у обе групе у поређењу с вредностима пре терапије ($p < 0,001$). Код испитаница које су примале плацебо није уочено смањење активности антитромбина ($p > 0,05$). Код једне испитанице на ККХТ ниво антитромбина био је после три месеца мањи од 80%, док у групи жена које су примале тиболон није забележено такво смањење вредности овог параметра.

Активност протеина С у обе групе значајно се смањила после три месеца терапије у односу на почетне вредности ($p < 0,001$), али са значајним разликама између група ($p < 0,001$). Статистички значајних разлика у вредностима, међутим, није било после три месеца у поређењу са вредностима забележеним након шест месеци примене терапије ($p > 0,05$). После шест месеци утврђено је статистички значајно смањење концентрација протеина С у односу на вредности пре почетка терапије у обе групе. Такође, код по једне жене у обе испитиване групе вредности протеина С биле су мање од 80%.

После три месеца терапије вредности протеина S су се статистички значајно смањиле ($p < 0,001$), и то више код жена на ККХТ него у групи испитаница које су узимале тиболон ($p < 0,001$). У односу на шест месеци терапије није било значајних разлика ни у једној групи ($p > 0,05$), али је запажено статистички значајно смањење концентрације протеина S након овог периода терапије у односу на вредности пре њене примене у обе групе ($p < 0,001$). После три месеца терапије код једне испитанице која је примала тиболон и две на ККХТ вредности протеина S биле су мање од 62%. У групи жена на плацебо терапији није било статистички значајног смањења вредности протеина С и S ($p > 0,05$). Ови резултати су приказани у табели 2.

Табела 2. Вредности параметара хемостазе пре и током хормонске терапије
Table 2. Values of parameters of haemostases before and during hormone therapy

Параметар Parameter	Терапија Therapy	Период / Period		
		0	3	6
ТАТ комплекс (ug/ml) TAT complex (ug/ml)	Тиболон / Tibolone	2.6±1.0	4.1±1.2*	4.0±1.5
	ККХТ / ССНТ	2.5±1.1	4.6±1.0**	4.3±1.9
	Плацебо / Placebo	2.1±0.8	2.4±1.0	2.0±0.8
Антиромбин (%) Antithrombin (%)	Тиболон / Tibolone	96.0±9.8	84.9±4.2*/***	85.4±4.8
	ККХТ / ССНТ	95.2±9.2	78.7±6.7**	82.6±6.4
	Плацебо / Placebo	97.2±9.6	96.2±9.0	96.9±8.8
Протеин С (%) Protein C (%)	Тиболон / Tibolone	93.0±13.0	82.5±14.0*/***	78.4±11.2
	ККХТ / ССНТ	94.7±12.6	73.4±15.3**	72.8±13.0
	Плацебо / Placebo	93.4±12.7	93.0±12.5	93.3±12.0
Протеин S (%) Protein S (%)	Тиболон / Tibolone	82.7±15.7	73.9±12.3*/***	73.6±11.9
	ККХТ / ССНТ	80.7±15.3	63.8±13.6**	63.1±10.2
	Плацебо / Placebo	81.4±14.4	80.1±13.2	81.0±13.8
PAI-1 (U/ml)	Тиболон / Tibolone	3.83±0.86	2.32±0.71*	2.24±0.80
	ККХТ / ССНТ	3.86±0.91	1.98±0.96**	2.07±0.89
	Плацебо / Placebo	3.80±0.83	3.70±0.80	3.74±0.74

0 – пре терапије; 3 – три месеца од почетка терапије; 6 – шест месеци од почетка терапије; ТАТ – тромбин–антиромбин (комплекс); PAI-1 – инхибитор активатора плазминогена тип 1

* $p < 0.05$ између почетне вредности и после три месеца терапије тиболоном; ** $p < 0.05$ између почетне вредности и после три месеца ККХТ;

*** $p < 0.05$ између терапије тиболоном и ККХТ после три месеца терапије

0 – before the treatment; 3 – three months after the treatment; 6 – six months after the treatment; TAT – thrombin–antithrombin (complex); PAI-1 – plasminogen-activator inhibitor type 1

* $p < 0.05$ between baseline and after three months of tibolon treatment; ** $p < 0.05$ between baseline and after three months of CCHT treatment;

*** $p < 0.05$ between tibolon and CCHT after three months of treatment

ДИСКУСИЈА

Многе студије су потврдиле повећани ризик за појаву ВТЕ код жена на ХТ код којих су установљени фактори ризика за оболевање од кардиоваскуларних болести. Ти фактори ризика су старије животно доба, гојазност, хипертензија и дијабетес мелитус, који, удружени са пушењем и позитивном породичном анамнезом, значајно повећавају ризик за оболевање од кардиоваскуларних болести [13, 14]. Због тога смо се одлучили да за испитивани узорак одаберемо здраве жене у раној постменопаузи код којих не постоје ови фактори ризика, како бисмо испитали утицај два различита препарата за ХТ на параметре хемостазе. Као и увек код преписивања ХТ, руководили смо се тиме да корист од терапије мора бити већа од могућих нежељених дејстава и да ризик од тешких компликација треба смањити на најмању могућу меру.

Велики број аутора је објавио да ХТ повећава ризик од ВТЕ због активације коагулационог пута. Појава фибринолизе може бити последица управо активације коагулационог процеса, као одговор на примену естрогена. Промене у коагулацији и маркерима хемостазе су добро познате код жена у постменопаузи које орално узимају естроген, односно комбиновану терапију (естроген и прогестаген). Примена естрогена доводи до депоновања високих концентрација хормона у јетри, што може да изазове поремећај у биосинтези и лучењу многих протеина одговорних за промене у коагулацији и фибринолизи [3, 15].

У ранијим радовима је показано да је коришћење ХТ повезано с повећаним ризиком од настанка ВТЕ, али сам тромбогени механизам није сасвим разјашњен. Једно објашњење је да ХТ изазива прокоагулантно стање, које се одликује повећаним стварањем тромбина

или смањеном фибринолизом, што је слично стању које се среће код особа с резистенцијом на активирани протеин С, антифосфолипидним синдромом или хиперхомоцистеинемом. Други механизам може бити последица индукције стечене резистенције на активирани протеин С, што се може догодити код жена на оралној контрацепцији и у трудноћи [16].

Пораст концентрације протромбин фактора 1+2, фибринопептида А и ТАТ комплекса, који указују на повећање стварања тромбина, већ су објављени у вези с употребом ХТ. Супресија физиолошких инхибитора коагулације изазвана хормонима може да доведе до стања хиперкоагулабилности. Вредности протеина С и S током ХТ, како су објавили неки аутори, биле су ниже у поређењу с вредностима пре почетка примене ХТ [16, 17].

Наше истраживање је утврдило значајно смањење активности антиромбина и нивоа протеина С и S после три месеца терапије, у односу на вредности пре њене примене ($p < 0.001$). Смањење ових вредности било је значајније у групи жена на ККХТ него у групи испитаница које су примале тиболон ($p < 0.001$). Вредности тромбина биле су повећане у обе групе испитаница после примене ХТ. И поред смањења антиромбинских параметара с повећањем вредности тромбина, ни код једне испитанице није настала ВТЕ током шест месеци терапије. Процена појаве ВТЕ заснивала се на клиничком прегледу, осим код две жене којима је урађена доплер ехокардиографија вена. Резултати нашег истраживања су у складу с налазима аутора који су установили значајно смањење антиромбинске активности и вредности протеина С и S [18]. Краткотрајна примена ХТ (шест месеци) ипак није имала значајније негативне ефекте на параметре коагулације, нити на фибринолизу.

Код жена у постменопаузи које су на терапији естрогеном установљене су ниже вредности *PAI-1* него код жена без терапије [19]. Наши налази су у складу с резултатима ових аутора. Поредиши ове две врсте ХТ, многи аутори су уочили да естроген утиче на синтезу и клиренс *PAI-1* у јетри [18, 19]. ХТ у уобичајеним дозама више погађа фибринолитичку него коагулациону активност, док је у случајевима примене већих доза естрогена више угрожена коагулациона активност [19]. Истраживања утицаја тиболона на појаву ВТЕ су показала да овај лек не утиче на неке од параметара који повећавају ризик за ВТЕ, као што су резистенција на АРС, антитромбин, протеин С, фибриноген, фактор VII, плазминоген и *PAI-1*, док остали маркери (фактор 1+2, ТАТ, D-димер) показују прокоагулантне промене [20]. Исти аутори су објавили да тиболон појачава фибринолизу без значајнијих промена параметара коагулације, док ККХТ има стимулативно дејство и на параметре коагулације и на фибринолизу.

Многи аутори нису уочили везу између потенцирања фибринолизе и активације коагулације и ХТ. Резултати њихових истраживања су показали да активација фибринолизе применом ХТ није одговор на активацију коагулације код већине жена и да активација коагулације код неких жена на ХТ не мора бити у равнотежи с фибринолизом [19]. Наши резултати су показали да код испитаница на ХТ постоје активација коагулације и фибринолизе. Ове промене су углавном умерено изражене и већина резултата остаје у границама нормале. Захваљујући томе, као и непостојању познатих фактора ризика за кардиоваскуларна обољења у овој групи испитаница, може се објаснити релативно ни-

зак апсолутни ризик за појаву тромбозе код њих. Неопходна су, међутим, даља испитивања дуже примене ХТ, да би се потврдио значај наших запажања.

Мада ови резултати указују на могући повећани ризик од ВТЕ код жена на ХТ, они такође отварају питање значаја начина примене естрогена, нарочито код жена с повећаним ризиком за тромбоемболијске догађаје, укључујући малигна обољења, имобилизацију, гојазност, дијабетес и старије животно доба [21]. Пре почетка примене ХТ неопходно је пажљиво испитати личну и породичну анамнезу сваке пацијенткиње, утврдити да ли је неко од рођака првог и другог колена боловао од тромбозе дубоких вена, урадити рутинска хематолошка и биохемијска испитивања и евентуално скрининг на тромбофилију.

ЗАКЉУЧАК

Коришћење обе врсте ХТ током три месеца значајно смањује активност *PAI-1* у односу на почетне вредности и плацебо терапију. Након три месеца терапије бележи се значајно смањење активности антитромбина, као и нивоа протеина С и S. Смањење ових вредности било је значајније у групи жена на ККХТ него код испитаница које су примале тиболон. Вредности тромбина су се повећале у обе групе испитаница после примене ХТ. И поред смањења вредности антитромбинских параметара с повећањем вредности тромбина, ни код једне испитанице није настала ВТЕ током шест месеци терапије.

ЛИТЕРАТУРА

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanic ML, et al. 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(3):321-33.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1):14-8.
- Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med*. 2005; 2 Suppl A:S18-27.
- Douketis JD, Julian JA, Kearon C, Anderson DR, Crowther MA, Bates SM, 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(5):943-8.
- Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, Major DA, Owen J, Reboussin DM, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:1012-7.
- Kovač M, Miković D, Rakić Lj. Značaj utvrđivanja prisustva faktora rizika kod bolesnika sa venskom tromboembolijom. *Bilt Transf*. 2000; 48:1-2.
- Ivanović JZ. Molekularne osnove koagulacije krvi. In: Dopsaj V, Ivanović Z, Marisavljević D, Mitić G, Terzić B, Matić G. Antikoagulantna terapija. Beograd: DTA Trade; 2005. p.9-33.
- 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.
- Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Climacteric*. 2009; 12(Suppl 1):76-80.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289:2673-84.
- Canonico M, Oger E, Conard J, Mayer G, Levesque H, Trillot N, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(6):1259-65.
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 336(7655):1203-4.
- Agno J. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008; 117:93-102.
- Collins M, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynecologists. *Eur Heart J*. 2007; 28:2028-40.
- Jackson G. Tиболон and the cardiovascular system. *Eur Heart J*. 2004; 3:M17-M21.
- Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M, et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 362:428-32.
- Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, Blouch MT, Roudaut N, Kerlan V, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:1671-6.

18. Salobir BG, Keber I, Vrabec L. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of continuous combined hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolytic systems in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2002; 78:1178-83.
19. Koh KK, Rita M, Minh NB. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *Int J Hematol.* 2002; 2:44-6.
20. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas.* 2005; 51:21-8.
21. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107:9-16.

Comparison of Two Different Types of Hormone Therapy Effects on Haemostatic Parameters in Early Postmenopausal Women

Lidija Tasić¹, Radica Dunjić², Mladenko Vasiljević³, Svetlana Dikić⁴, Aleksandar Jurišić⁵, Dijana Tasić⁶

¹Gynaecology and Obstetric Clinic "Narodni front", Belgrade, Serbia;

²Institute of Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Serbia

SUMMARY

Introduction Most postmenopausal women have some of menopausal symptoms due to oestrogen deprivation. Many therapeutic options are available for managing menopausal problems. However, hormone therapy is associated with a heightened risk for thromboembolic events.

Objective To investigate the effects of different types of hormone therapy on some haemostatic parameters.

Methods This randomized, controlled study included 56 healthy, early postmenopausal women aged 46-58 years on different types of hormone therapy (tibolone 2.5 mg/day, 25 women, or CCHT 2 mg estradiol plus 1 mg norethisteron acetate, 31 women) and 20 healthy postmenopausal women of the same age receiving placebo. Effects of these 2 medicaments on some haemostasis parameters were measured 3 and 6 months after the onset of treatment.

Results Short-term use (3 months) of both tibolone and CCHT had a detrimental effect on antithrombin, protein C and protein S levels (decreased), and even more so in the group treated with CCHT. Plasminogen-activator inhibitor type 1 levels were decreased by both tibolone and CCHT, but more so by CCHT; thrombin-antithrombin complex were increased in both groups. There were no changes in haemostatic parameters between 3-month and 6-month treatment in any group.

Conclusion Both therapeutic options are associated with an activation of thrombogenic and fibrinolytic markers within 3 months of use. Tibolone appears to produce a better balance between thrombogenesis and fibrinolysis. Since our results show a lower incidence of thrombotic events, further studies are required.

Keywords: postmenopause; hormone therapy; haemostatic parameters

Примљен • Received: 03/09/2009

Прихваћен • Accepted: 02/11/2009