

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 2

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК ЖУРНАЛА
посвящен материалам Первого российского
семинара «Здоровье женщины, тромбоз
и гемостаз» под эгидой Ассоциации
по изучению проблем тромбоза и гемостаза
(16-17 июня 2014 г.)**

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Воробьев А.В., Зимовина У.В., Квиквиния И.З.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: в статье рассмотрен патогенез тромботических осложнений при применении заместительной гормональной терапии, влияние ЗГТ на риск венозных и артериальных тромбозов. Дается обсуждение возможностей профилактики тромботических осложнений при применении ЗГТ.

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, тромбофилия, артериальные тромбозы, профилактика тромботических осложнений

Введение

Широкое распространение препаратов заместительной гормональной терапии (ЗГТ) повлекло за собой не только положительные, но и серьезные побочные эффекты. ЗГТ является важнейшим фактором риска венозных тромбозов. ЗГТ не рекомендуется женщинам в постменопаузе как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Разработка методов профилактики осложнений ЗГТ возможна лишь только при условии подробного изучения патогенетических механизмов влияния женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему. Поскольку считается доказанной роль воспаления, эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза свертывающей системы в патогенезе артериальных и венозных тромбозов, а также тесная взаимосвязь этих процессов, в качестве наиболее значимых причин протромботического потенциала препаратов ЗГТ рассматриваются их прокоагулянтные и провоспалительные свойства. Причиной осложнений при применении ЗГТ может служить наличие генетической предрасположенности, не проявляющейся клинически, но обуславливающей повышенную чувствительность к провоспалительным и протромботическим стимулам; при этом прием гормонов может стать критическим в отношении развития тромбозов. В качестве основных предрасполагающих факторов можно выделить генетические тромбофилии, полиморфизм генов альфа-рецепторов эстрогенов, поли-

морфизм гена С-реактивного белка, генов провоспалительных цитокинов. Кроме того, развитию тромботических осложнений при приеме ЗГТ могут способствовать возрастные особенности функционирования системы гемостаза и наличие сопутствующих заболеваний.

Препараты ЗГТ обладают синергичным эффектом с генетической и приобретенной тромбофилией в отношении риска развития венозных тромбозов. В связи с высокой распространенностью наследственных и приобретенных (АФС) аномалий системы гемостаза (7-15% населения), они могут служить одной из самых важных причин тромботических осложнений при применении гормональных препаратов.

Избежать негативных эффектов ЗГТ возможно лишь при всесторонней оценке факторов риска и тщательном отборе пациенток для ЗГТ. Перед назначением ЗГТ мы считаем необходимым проведение скрининга на предмет приобретенной и генетической тромбофилии, выявление полиморфизма альфа-рецептора эстрогена и определение маркеров воспаления. При наличии генетических форм тромбофилии и/или АФС ЗГТ абсолютно противопоказана.

ЗГТ и венозные тромбозы

Исходя из того, что эстрогенсодержащие препараты у женщин в постменопаузе положительно влияют на липидный профиль, было выдвинуто предположение, что ЗГТ может значительно снизить риск развития кардиоваскулярных осложнений. На фоне первых весьма обнадеживающих результатов, неожиданными для многих исследователей оказались данные о том, что ЗГТ ассоциируется с повышенным риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

В ряде исследований 80-90-х гг. было выявлено увеличение риска венозных тромбозов в 2-4 раза при применении ЗГТ. Позже эти данные были подтверждены в проспективных рандомизированных испытаниях (см. табл. 1).

При наличии у женщины факторов, предрасполагающих к развитию венозного тромбоза (ожирение, пожилой возраст, перенесенная травма, хирургичес-

Исследование	Время проведения	Относительный риск венозных тромбозов (доверительный интервал, ДИ 95%)
HERS	1993-1998	2,66 (1,41-5,04)
WHI (Women's Health Initiative) Комбинированная терапия: комбинированный эквин-эстрогены (КЭЭ) 0,625 мг + медроксипрогестерона ацетат (МПА) 2,5 мг Монотерапия КЭЭ 0,625 мг	1993-2002 1993-2004	Венозная тромбоземболия (ВТЭ) – 2,11 Тромбоз глубоких вен – 2,07 Легочная эмболия – 2,13 ВТЭ – 1,34 (1,34-2,06)
Beral et al.	2002	2,16 (1,47-3,18)

Таблица 1. Данные проспективных рандомизированных исследований о влиянии заместительной гормональной терапии на риск венозных тромбозов.

кое вмешательство, варикозное расширение вен нижних конечностей, эпизоды ВТЭ в анамнезе, онкологические заболевания) применение ЗГТ может спровоцировать значительное увеличение риска развития тромботических осложнений.

Влияние ЗГТ на риск развития артериальных тромбозов

До 1996 г. существовала позиция о кардиопротективном эффекте ЗГТ, о чем свидетельствует ряд исследований (см. табл. 2).

Однако дальнейшие проспективные рандомизированные исследования в большинстве случаев опровергают представления об эффективности ЗГТ как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Ниже приведены данные наиболее крупных проспективных исследований о влиянии ЗГТ на сердечно-сосудистую систему.

Heart and Estrogen/Progestin replacement Study (HERS) – проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с длительностью применения ЗГТ с 1993 по 1998 г. для вторичной профилактики повторного инфаркта миокарда у 2763 женщин (средний возраст – 66,7 года) и с ИБС.

Назначали: конъюгированные эстрогены 0,625 мг + 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата.

При применении ЗГТ отмечено:

- повышение риска нефатального ИМ и смерти от ИБС в течение первого года терапии;
- снижение риска после трех лет приема ЗГТ;
- отсутствие суммарного влияния ЗГТ на риск ИМ и смерти от ИБС за весь период наблюдения;
- повышение риска венозных тромбозов в 2,7 раза.

ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis). 309 женщин в постменопаузе старше 55 лет с 30% стенозом коронарных артерий были рандомизированы для приема КЭЭ 0,625 мг или КЭЭ 0,625 мг + МПА 2,5 мг в течение трех лет. Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии влияния ЗГТ на структуру пораженных артерий.

Women's Health Initiative (WHI) – двойное параллельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по первичной профилактике заболеваний коронарных сосудов и оценке соотношения риска и положительных эффектов ЗГТ у здоровых женщин в постменопаузе в возрасте 50-79 лет.

Проводили два типа ЗГТ. Первый тип – назначали конъюгированные эстрогены 0,625 мг + 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата 16608 женщинам. При планируемой длительности исследования 8,5 года, оно приостановлено через 5,2 года в связи с превышением уровня инвазивного рака молочной железы допустимого значения.

Второй тип – монотерапия КЭЭ (0,625 мг). Препарат назначали 10739 женщинам после гистерэктомии. Исследование преждевременно завершено в 2004 г. из-за выявления повышенного риска инсульта.

Установлено, что при применении ЗГТ частота заболеваний коронарных сосудов увеличилась на 29%; инсультов – на 41%, венозных тромбозов – в 2 раза, инвазивного рака молочной железы – на 26%, частота остеопоретических поражений снизилась на 23%.

Таким образом, ЗГТ неэффективна как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний; при ее применении риск развития инфаркта миокарда возрастает в 2 раза, инсульта – в 2-4 раза.

На основании результатов крупных многоцентровых исследований (HERS, WHI) Американская кардиологическая ассоциация не рекомендует проведение ЗГТ женщинам в постменопаузе для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Патогенез тромботических осложнений при ЗГТ

Многочисленные, часто противоречивые, данные о влиянии женских половых гормонов на функции сердечно-сосудистой системы поставили в тупик многих врачей и общественность. Последние клинические испытания свидетельствуют о повышении риска венозных и артериальных тромбозов при применении ЗГТ, в то же время в исследованиях *in vitro*

Исследование	Время проведения	Характер процесса	Относительный риск
T. Bush et al.	1987	Фатальные сердечно-сосудистые осложнения	0,4
J. Sullivan et al.	1990	Инфаркт миокарда	0,8
F. Grodstein et al.	1996	Фатальные сердечно-сосудистые осложнения	0,4

Таблица 2. Влияние заместительной гормональной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений, по данным наблюдательных исследований.

получены обнадеживающие результаты в пользу вазопротективных и антиатерогенных свойств эстрогенов. Естественные эстрогены регулируют процессы вазодилатации, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и фибробластов, ангиогенеза, препятствуя развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудов, то есть процессы, лежащие в основе патогенеза атеросклероза и тромботических осложнений. Влияние эстрогенов на тонус сосудов может быть негеномным или реализовываться за счет изменения транскрипции генов, и это связано с активацией синтеза NO, простаглицлина, цГМФ, цАМФ, EDHF (эндотелиального гиперполяризующего фактора) и со снижением уровня вазоконстрикторных агентов (ангиотензин II, эндотелин-1). Эстрогены, взаимодействуя со специфическими эстрогеновыми рецепторами а (ЭРа), обеспечивают негеномную активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), что обуславливает практически моментальную вазодилатацию. Кроме того, NO может оказывать противовоспалительное и противотромботическое действие за счет ингибирования агрегации тромбоцитов, процессов пролиферации и миграции гладких миоцитов, связывания свободных радикалов кислорода. Эстрогены и их основные метаболиты тормозят окисление высокоатерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток и апоптоз эндотелиоцитов, индуцированный под действие холестерина и свободных радикалов.

Длительное время ведущей причиной развития атеросклероза и ИБС считалось повышение уровня холестерина и ЛПНП в крови. Гипотеза о кардиопротективных свойствах эстрогенов основывалась на знаниях об их положительном влиянии на липидный спектр. Однако, по данным исследования HERS, риск атеротромботических осложнений при применении ЗГТ возрастает, несмотря на снижение уровня атерогенных липидов на 10-18%.

Такое несоответствие данных экспериментальных исследований о положительном влиянии эстрогенов на сердечно-сосудистую систему и результатов широкомасштабных исследований стало стимулом для изучения патогенетических механизмов действия женских половых гормонов, лежащих в основе их неблагоприятного влияния в отношении тромботических осложнений.

Состав, дозировка и путь введения препаратов ЗГТ могут влиять не только на эффективность, но и на безопасность гормональной терапии. Важнейшей задачей будущих клинических испытаний является изучение влияния натуральных эстрогенов, различных форм препаратов (трансдермальных, интраназальных, внутриматочных, вагинальных) на риск осложнений при ЗГТ.

Натуральные гестагены не оказывают отрицательного влияния на функции эндотелия, тогда как свойства МПА, широко используемого в составе препаратов ЗГТ, существенно отличаются от свойств натуральных

гестагенов. Этот препарат обладает наибольшей способностью ингибировать экспрессию рецепторов эстрогенов, что приобретает особенно важное значение у женщин с уже развившимся атеросклерозом, когда наблюдается значительное уменьшение количества ЭР на эндотелии. Вследствие глюкокортикоидной активности МПА может увеличивать экспрессию рецепторов тромбина на гладких миоцитах и клетках крови, и таким образом способствовать развитию тромбозов.

Влияние ЗГТ на систему гемостаза

Биологические эффекты ЗГТ на систему гемостаза схожи с таковыми оральных контрацептивов, однако следует учесть, что у женщин старшего возраста риск тромбозов выше, поскольку кроме эффектов ЗГТ, возможных скрытых тромбофилических нарушений, накладываются еще и возрастные особенности функционирования системы гемостаза. Изменение параметров гемостаза является важнейшим фактором, предрасполагающим к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе. Известно, что высокий уровень фибриногена повышает риск развития ИМ в 2 раза (эффект, сравнимый с таковым холестерина). Повышенный уровень факторов VIII и vWF является независимым при риске венозных тромбозов и инфаркта миокарда. PAI-1 в высоких концентрациях обнаруживается в атеросклеротических бляшках, и, по данным Northwick Park Heart Study (1993), является фактором риска развития атеросклероза и ишемических поражений. Повышение уровня комплексов тромбин-анти тромбин (ТАТ), фрагментов протромбина F1+2, D-димера, фибриногена у женщин в постменопаузе свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции и может служить фактором риска как венозных, так и артериальных тромбозов.

Показатели гемостаза при ЗГТ изменяются (обычно в пределах нормы). При этом отмечаются как неблагоприятные эффекты, проявляющиеся в снижении концентрации антикоагулянтных и повышении концентрации прокоагулянтных белков, так и благоприятные эффекты вследствие повышения активности системы фибринолиза (см. табл. 3).

Снижение уровня фибриногена под влиянием ЗГТ может быть благоприятным для уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако этот эффект может быть сведен к минимуму вследствие снижения содержания естественных антикоагулянтов антитромбина III, протеинов С и S. Наиболее значимым влиянием ЗГТ на систему гемостаза является развитие резистентности к APC. Показано, что повышенный уровень резистентности к APC коррелирует с риском венозных тромбозов при ЗГТ. Следует учесть также, что с возрастом резистентность к APC возрастает, что усиливает риск развития тромбозов. И, конечно, вероятность тромбоза значительно увеличивается, если в дополнение к двум, указанным выше, причинам добавляется еще и скрытая форма тромбофилии.

Протромботические факторы	Антитромботические факторы
Повышение уровня факторов VII, VIII, IX, X	Снижение АД, уровня фибриногена, вязкости крови
Снижение активности антитромбина III, протеинов С и S, ингибитора пути тканевого фактора (TFPI)	Повышение толерантности к глюкозе
Увеличение резистентности к активированному протеину С (APC)	Активация фибринолиза: снижение PAI-1, повышение уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA)
Появление маркеров тромбофилии (TAT, F1+2, D-димер)	Снижение концентрации гомоцистеина
Повышение СРБ	Улучшение функции эндотелия

Таблица 3. Влияние заместительной гормональной терапии на систему гемостаза при пероральном применении.

Трансдермальные препараты в меньшей степени влияют как на прокоагулянтное, так и профибринолитическое звено гемостаза по сравнению с пероральными формами. Это объясняется отсутствием первичного прохождения трансдермальных препаратов через печень и, следовательно, меньшим влиянием на синтез компонентов системы гемостаза. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований при применении трансдермальных препаратов ЗГТ не наблюдается увеличения резистентности к APC, повышения уровня прокоагулянтных факторов (VII и XI) и выявляется меньший риск венозных тромбозов, чем при применении пероральных форм.

Важно отметить, что наибольший вклад в риск развития тромбозов при ЗГТ вносит исходное состояние системы гемостаза. У женщин в постменопаузе при наличии обусловленных возрастом нарушений в системе гемостаза, факторов риска венозных и артериальных тромбозов, субклинического уровня системного воспаления транзитное состояние гиперкоагуляции, вызванное ЗГТ, является критическим для развития тромботических осложнений.

Возможности профилактики тромботических осложнений при применении ЗГТ

1. ЗГТ эффективна для лечения климактерического синдрома, предотвращает прогрессирование остеопороза и уменьшает атрофические изменения во влагалище. Ведущим показанием к ЗГТ является коррекция климактерического синдрома. Препараты должны применяться в минимально эффективных дозах и в течение как можно более короткого периода времени. При наличии урогенитальных симптомов методом выбора является применение внутриматочных и вагинальных форм ГЗТ.
2. ЗГТ неэффективна как в отношении первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сопровождается повышением риска инсультов (на 40%). Только при условии «здорового эндотелия» у относительно молодых женщин в период перименопаузы возможно благоприятное влияние гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему. В условиях атеросклеротического повреждения ЗГТ способствует прогрессированию процессов воспаления и развитию тромботических осложнений.

3. ЗГТ повышает риск развития венозного тромбоза в 3-4 раза. Следует отдавать предпочтение трансдермальным препаратам, так как они не увеличивают риск развития венозных тромбозов у здоровых женщин. Однако вопрос об их влиянии на развитие венозных тромбозов у женщин с генетическими тромбофилиями и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний остается открытым.
4. Влияние ЗГТ на систему гемостаза аналогично таковому у комбинированных оральных контрацептивов. Однако, учитывая возраст женщин, у которых применяется ЗГТ, и наличие коморбидных состояний, риск развития тромбозов у них в основном выше, чем у молодых пациенток при приеме оральных контрацептивов.

Избежать негативных эффектов ЗГТ возможно лишь при всесторонней оценке факторов риска. Тщательно должен исследоваться как семейный, так и личный тромботический анамнез, а также акушерский анамнез, поскольку до 70% осложненной беременности (синдром потери плода, тяжелые гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) связаны с нарушением системы гемостаза (АФС и наследственными тромбофилиями). Важно учитывать общесоматический анамнез (наличие мигрени, артериальной гипертензии, неврологических проявлений, болезней почек), так как клинические симптомы АФС чрезвычайно разнообразны. Сопутствующая патология (ожирение, сахарный диабет), а также определенная генетическая предрасположенность (наследственные тромбофилии, полиморфизм генов рецепторов эстрогенов) может являться фоном для развития атеросклероза, инфарктов, инсультов, венозных тромбозов. Если у женщин перед назначением оральных контрацептивов достаточно трудно судить о возможном наличии генетических дефектов гемостаза, а генетические исследования экономически оправданы только в случае семейного тромботического анамнеза, то у женщин менопаузального возраста патологию свертывающей системы крови можно заподозрить на основании отягощенного акушерского и соматического анамнеза.

С нашей точки зрения, несмотря на дороговизну диагностических мероприятий, скрининг на предмет приобретенной и генетической тромбофилии перед назначением гормональной терапии является оправданным. При наличии генетических форм

Стандарты скрининга перед назначением ЗГТ	Дополнительные скрининговые тесты, позволяющие оптимизировать критерии отбора пациентов для ЗГТ и пути индивидуальной профилактики тромботических осложнений ЗГТ
1. Маммография 2. УЗИ органов малого таза 3. PAP-тест 4. Пайпель-биопсия 5. Общеклиническое и биохимическое исследование 6. ЭКГ 7. Денситометрия 8. Гемостазиограмма	1. Анализ семейного и личного тромботического анамнеза 2. Анализ акушерского анамнеза 3. Скрининг тесты на выявление тромбофилии: TAT, F1+2, D-димер, антифосфолипидные антитела, протеин С, агрегация тромбоцитов 4. Определение уровня фактора VIII, резистентности APC 5. Тесты на генетические формы тромбофилии: FV Leiden Мутация протромбина G20210A Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) C677T PAI-1 4G/5G Полиморфизм тромбоцитарных рецепторов GP Ia 807C/T, GP IIIa 1565T/C, GP IIb/IIIa 434 C/T Полиморфизм генов t-PA I/D, ангиотензин-превращающего фермента I/D 6. Скрининг маркеров воспаления (С-реактивный белок).

Таблица 4. Возможности профилактики осложнений заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

тромбофилии и /или АФС ЗГТ абсолютно противопоказана. При отрицательных результатах скрининг-тестов на тромбофилию возможно проведение ЗГТ с последующим контролем маркеров тромбофилии (TAT, D-димер, функция тромбоцитов) каждые 3 мес. При положительных результатах дальнейшая ЗГТ не показана.

Проведение скрининга маркеров воспаления (прежде всего СРБ) и исследование мутаций рецепторов эстрогенов до назначения гормональной терапии поможет выявить женщин с повышенным риском

тромботических осложнений ЗГТ даже при отсутствии других факторов риска. Контрольная оценка маркеров воспаления позволит решить вопрос о возможности пролонгирования терапии, что особенно важно в первые месяцы после начала гормональной терапии, когда риск венозных и артериальных тромбозов значительно возрастает.

Таким образом, мы рекомендуем расширить объем обследования при назначении заместительной гормональной терапии с целью выявления дополнительных факторов риска ятрогенных тромбозов (см. табл. 4).

Литература:

- Григорян О.Р., Андреева, Е.Н., Дедов И.И. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство (второе издание). М. 2011.
- Макацария А.Д., Бицадзе О.В. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М. 2001; 704 с.
- Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. М. 2002; 523 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе О.В. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
- Овсянникова Т.В., Шешукова Н.А. Возможности заместительной гормональной терапии в зависимости от периода климактерия. Гинекология. 2007; 9 (2).
- Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therap. *Lancet*. 2002; 360 (9337): 942-944.
- Braunstein J.B., Kershner D.W., Bray P., Gerstenblith G. et al. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women. *Chest*. 2002; 121 (3): 906-920.
- Braunstein J.B., Kershner D.W., Gerstenblith G. et al. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women. *CHEST*. 2002; 121: 906-20.
- Brenner B.R., Kosch A., Manco-Johnson M., Laposata M. Diagnostic Studies for Thrombophilia in Women on Hormonal Therapy and During Pregnancy, and in Children. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2002; 126: 1296-303.
- Cano A., Van Baal W M. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001; 40: 17-38.
- Cushman M., Kuller L.H., Prentice R. et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *J.A.M.A.* 2004; 292 (13): 1573-80.
- Cushman M. Effects of Hormone Replacement Therapy and Estrogen Receptor Modulators on Markers of Inflammation and Coagulation. *Amer. J. Cardiol*. 2002; 90: 7F-10F.
- Girolami A., Simioni P., Tormene D. APC resistance, oral contraceptive therapy and deep vein thrombosis: settled and unsettled problems. *Haematologica*. 2000; 85 (3): 225-6.
- Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann. Intern. Med*. 2001; 135 (1): 1-8.
- Goudev A., Georgiev D. B., Koycheva N. et al. Effects of low dose hormone replacement therapy on markers of inflammation in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002; 43: 49-53.
- Heckbert S.N.L., Lemaitre R.N., Reiner A. et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *J.A.M.A.* 2004; 292 (13): 1581-7.
- Herrington D.M., Klein K.P. Effects of Estrogen on Thrombosis and Inflammation. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2002; 3 (1): 49-56.
- Herkert O., Kuhl H., Sandow J., Busse R., Schini-Kerth V.B. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation*. 2001 Dec 4; 104 (23): 2826-31.
- Hodis H.N., Mack W.J., Lobo R.A. et al. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med*. 2001; 135 (11): 939-53.
- Hoibraaten E., Qvigstad E., Arnesen H. et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb. Haemost.* 2000; 84 (6): 961-967.
- Khan M.A., Heagerty A.M., Kitchener H., McNamee R., Cherry N.M., Hannaford P. Estrogen and women's heart disease: ESPRIT-UK. *QJM*. 2000; 93 (10): 699-700.
- Koh K.K. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and Inflammation. *Cardiovasc. Res*. 2002; 55: 714-26.
- Lowe G., Woodward M., Vessey M. et al. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationships to hormone replacement therapy. *Thromb. Haemost.* 2000; 83 (4): 530-5.

24. Lu H., Higashikata T, Inazu A. et al. Association of Estrogen Receptor- α Gene Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2002; 22: 821-7.
25. Luyer P., Khosla S., Owen W.G., V. Miller. M. Prospective Randomized Study of Effects of Unopposed Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation and Inflammation in Postmenopausal Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3629-34.
26. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (6): 523-34.
27. Nelson H.D. Assessing Benefits and Harms of Hormone Replacement Therapy: Clinical Applications. *JAMA.* 2002; 288 (7): 882-884.
28. Psaty B.M., Smith N.L., Lemaitre R.N. et al. Hormone Replacement Therapy, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Incident Nonfatal Myocardial Infarction in Postmenopausal Women. *JAMA.* 2001; 285 (7): 906-913.
29. Raghvendra K., Jackson E.K. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms. *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001; 280: F365-88.
30. Pare G., Krust A., Karas R. H., Dupont S., Aronovitz M., Chambon P., Mendelsohn M. E. Estrogen receptor- α mediates the protective effects of estrogen against vascular injury. *Circ. Res.* 2002; 90 (10): 1087-92.
31. Peeyananjarassri K., Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials. *Climacteric.* 2005; 8 (1): 13-23.
32. Pradhan A.D., Manson J.A., Rossouw J.E. et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incidence of coronary heart disease. *J.A.M.A.* 2002; 288: 980-7.
33. Psaty B.M., Smith N.L., Lemaitre R.N. et al. Hormone Replacement Therapy, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Incident Nonfatal Myocardial Infarction in Postmenopausal Women. *JAMA.* 2001; 285 (7): 906-913.
34. Rosendaal F.R., Vlieg A.V.H., Tanis B.C, Helmelhorst F.M. Estrogens, Progesterons and thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 1371-80.
35. Rosendaal F.R., Vessey M., Rumley A. et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2002; 166 (4): 851-854.
36. Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G. Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003; 362: 428-432.
37. Schuit S.C.E., Oei H.H., Wittteman J.C.M. et al. Estrogen Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA.* 2004; 291 (24): 2969-2977.
38. Seelig M.S., Altura B.M., Altura B.T. Benefits and Risks of Sex Hormone Replacement in Postmenopausal Women. *J. Amer. Coll. Nutr.* 2004; 23 (5): 482-96.
39. Stork S., van der Schouw Y.T., Grobbee D.E. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15 (2): 66-72.
40. Tempfer C.B., Rieni E.K., Hefler L.A., Huber J.C., Muendlein A. DNA microarray-based analysis of single nucleotide polymorphisms may be useful for assessing the risks and benefits of hormone therapy. *Fertil Steril.* 2004; 82 (1): 132-137.
41. The Women's Health Initiative Hormone Trials: Implications for Menopausal and Postmenopausal Women. 5th International Symposium on Women's Health and menopause. Florence, 2004.

References:

1. Grigoryan O.R., Andreeva, E.N., Dedov I.I. Menopausal syndrome in women with disorders of carbohydrate metabolism. Scientific and practical guide (second edition) [*Menopauzal'nyi sindrom u zhenshchin s narusheniyami uglevodnogo obmena. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo (vtoroe izdanie)*]. Moscow. 2011.
2. Makatsariya A.D., Bitsadze O.V. Thrombophilic state in obstetric practice [*Trombofilicheskie sostoyaniya v akusherskoi praktike*]. Moscow. 2001; 704 s.
3. Makatsariya A.D., Mishchenko A.L., Bitsadze V.O. Disseminated intravascular coagulation in obstetric practice [*Sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi v akusherskoi praktike*]. Moscow. 2002; 523 s.
4. Makatsariya A.D., Bitsadze O.V. Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice [*Trombofilii i protivotromboticheskaya terapiya v akusherskoi praktike*]. M. 2003; 904 s.
5. Ovsyannikova T.V., Sheshukova N.A. *Ginekologiya.* 2007; 9 (2).
6. Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therap. *Lancet.* 2002; 360 (9337): 942-944.
7. Braunstein J.B., Kershner D.W., Bray P., Gerstenblith G. et al. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women. *Chest.* 2002; 121 (3): 906-920.
8. Braunstein J.V., Kershner D.W., Gerstenblith G. et al. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women. *Chest.* 2002; 121: 906-20.
9. Brenner B.R., Kosch A., Manco-Johnson M., Laposata M. Diagnostic Studies for Thrombophilia in Women on Hormonal Therapy and During Pregnancy, and in Children. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126: 1296-303.
10. Cano A., Van Baal W M. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2001; 40: 17-38.
11. Cushman M., Kuller L.H., Prentice R. et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *J.A.M.A.* 2004; 292 (13): 1573-80.
12. Cushman M. Effects of Hormone Replacement Therapy and Estrogen Receptor Modulators on Markers of Inflammation and Coagulation. *Amer. J. Cardiol.* 2002; 90: 7F-10F.
13. Girolami A., Simioni P., Tormene D. APC resistance, oral contraceptive therapy and deep vein thrombosis: settled and unsettled problems. *Haematologica.* 2000; 85 (3): 225-6.
14. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135 (1): 1-8.
15. Goudev A., Georgiev D. V., Koycheva N. et al. Effects of low dose hormone replacement therapy on markers of inflammation in postmenopausal women. *Maturitas.* 2002; 43: 49-53.
16. Heckbert S.N.L., Lemaitre R.N., Reiner A. et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *J.A.M.A.* 2004; 292 (13): 1581-7.
17. Herrington D.M., Klein K.P. Effects of Estrogen on Thrombosis and Inflammation. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2002; 3 (1): 49-56.
18. Herkert O., Kuhl H., Sandow J., Busse R., Schini-Kerth V.B. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation.* 2001 Dec 4; 104 (23): 2826-31.
19. Hodis H.N., Mack W.J., Lobo R.A. et al. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135 (11): 939-53.
20. Hoibraaten E., Qvigstad E., Arnesen H. et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb. Haemost.* 2000; 84 (6): 961-967.
21. Khan M.A., Heagerty A.M., Kitchener H., McNamee R., Cherry' N.M., Hannaford P. Oestrogen and women's heart disease: ESPRIT-UK. *QJM.* 2000; 93 (10): 699-700.
22. Koh K.K. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and Inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2002; 55: 714-26.
23. Lowe G., Woodward M., Vessey M. et al. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationships to hormone replacement therapy. *Thromb. Haemost.* 2000; 83 (4): 530-5.
24. Lu H., Higashikata T, Inazu A. et al. Association of Estrogen Receptor- α Gene Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2002; 22: 821-7.

25. Luyer P., Khosla S., Owen W.G., V. Miller. M. Prospective Randomized Study of Effects of Unopposed Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation and Inflammation in Postmenopausal Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3629-34.
26. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (6): 523-34.
27. Nelson H.D. Assessing Benefits and Harms of Hormone Replacement Therapy: Clinical Applications. *JAMA.* 2002; 288 (7): 882-884.
28. Psaty B.M., Smith N.L., Lemaitre R.N. et al. Hormone Replacement Therapy, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Incident Nonfatal Myocardial Infarction in Postmenopausal Women. *JAMA.* 2001; 285 (7): 906-913.
29. Raghendra K., Jackson E.K. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms. *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001; 280: F365-88.
30. Pare G., Krust A., Karas R. H., Dupont S., Aronovitz M., Chambon P., Mendelsohn M. E. Estrogen receptor-alpha mediates the protective effects of estrogen against vascular injury. *Circ. Res.* 2002; 90 (10): 1087-92.
31. Peeyananjarassri K., Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials. *Climacteric.* 2005; 8 (1): 13-23.
32. Pradhan A.D., Manson J.A., Rossouw J.E. et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incidence of coronary heart disease. *J.A.M.A.* 2002; 288: 980-7.
33. Psaty B.M., Smith N.L., Lemaitre R.N. et al. Hormone Replacement Therapy, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Incident Nonfatal Myocardial Infarction in Postmenopausal Women. *JAMA.* 2001; 285 (7): 906-913.
34. Rosendaal F.R., Vlieg A.V.H., Tanis B.C, Helmelhorst F.M. Estrogens, Progesterons and thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 1371-80.
35. Rosendaal F.R., Vessey M., Rumley A. et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2002; 166 (4): 851-854.
36. Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G. EStrogen and ThromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003; 9382 (362): 428-432.
37. Schuit S.C.E., Oei H.H., Witteman J.C.M. et al. Estrogen Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA.* 2004; 291 (24): 2969-2977.
38. Seelig M.S., Altura B.M., Altura V.T. Benefits and Risks of Sex Hormone Replacement in Postmenopausal Women. *J. Amer. Coll. Nutr.* 2004; 23 (5): 482-96.
39. Stork S., van der Schouw Y.T., Grobbee D.E. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15 (2): 66-72.
40. Tempfer C.B., Riener E.K., Hefler L.A., Huber J.C., Muendlein A. DNA microarray-based analysis of single nucleotide polymorphisms may be useful for assessing the risks and benefits of hormone therapy. *Fertil Steril.* 2004; 82 (1): 132-137.
41. The Women's Health Initiative Hormone Trials: Implications for Menopausal and Postmenopausal Women. 5th International Symposium on Women's Health and menopause. Florence. 2004.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS

Vorob'ev A.V., Zimovina U.V., Kvikviniya I.Z.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Abstract: Pathogenesis of thrombotic complication caused by hormone replacement therapy and influence of HRT on risk of venous and arterial thrombosis are reviewed. Questionable points of prophylaxis of thrombotic complication of hormone replacement therapy are discussed.

Key words: hormone replacement therapy, thrombophilia, arterial thrombosis, prophylaxis of thrombotic complication.