

Trombofilné stavy a hormonálna substitučná liečba

Prof. MUDr. Ján Staško, PhD., MUDr. Lenka Lisá, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica, Martin

Ženy vo vyspelých krajinách strávia v postmenopauzálnom období priemerne asi 30 rokov, t. j. takmer 40 % svojho života. V tomto období dochádza v dôsledku zníženia hodnôt estrogénov k osteoporóze, kardiovaskulárnym ochoreniam, poruche kognitívnych funkcií, ale aj k symptómom z nedostatku estrogénov u senzitivných žien. Najefektívnejšou liečbou menopauzálnych symptómov je hormonálna, najmä estrogénová, substitučná liečba (HRT), ktorá však prináša viaceré nežiaduce účinky. Článok sa zaoberá výsledkami veľkých randomizovaných klinických štúdií, ktorých cieľom bolo vyhodnotiť riziko/benefit tejto liečby, hlavne vo vzťahu HRT k venóznemu tromboembolizmu (VTE) a prítomnosti trombofilných stavov. Na základe týchto poznatkov sú v závere formulované odporúčania pre klinickú prax.

Kľúčové slová: hormonálna substitučná liečba (HRT), menopauza, trombofilný stav, estrogény, venóznym tromboembolizmus (VTE)

Thrombophilia and hormonal replacement treatment

Women in developed countries are spending nowadays in postmenopausal period more than 30 years, i.e. almost 40% of their life-time. In this time-period there is a reduction of estrogen level and its sequels: osteoporosis, cardiovascular diseases, cognitive dysfunction and symptoms from estrogen deficiency in sensitive women. The most effective treatment of menopausal symptoms is hormone replacement treatment (HRT), especially using estrogens. However, HRT is associated with various adverse effects. The review deals with results of the large randomized clinical trials aimed to assess the risk/benefit ratio of this treatment, particularly the association of HRT to a presence of both the venous thromboembolism (VTE) and thrombophilia. Based on these findings, there are the recommendations summarized for clinical practice.

Key words: hormonal replacement treatment (HRT), menopause, thrombophilia, estrogens, venous thromboembolism (VTE)

Vask. med., 2017, 9(2): 70–73

Úvod

Hormonálna substitučná liečba (HRT – hormonal replacement therapy) sa používa na exogénnu substitúciu deficitu ženských pohlavných hormónov (estrogénov, event. v kombinácii s gestagénmi) u postmenopauzálnych žien. Syndróm deficitu estrogénu sa prejavuje vo všetkých tkanivách ženského organizmu obsahujúcich estrogénové receptory.

Typy prípravkov HRT

- čisté estrogény – ERT (17 β -estradiol, konjugované estrogény a estriol) používané u pacientok po hysterektómii, dostupné vo forme tabletiiek, transdermálnych náplastí alebo gélu a tiež ako nosový sprej
- čisté gestagény vhodné v perimenopauze na reguláciu cyklu, prevenciu metrorágií a hyperplázie endometria, sú k dispozícii v tabletkovej a i. m. forme
- kombinovaná estrogénovo-gestagénová substitúcia – je nevyhnutná u žien s maternicou ako prevencia hyperplázie endometria, resp. vzniku karcinómu endometria, dostupná v p. o. forme, a tiež ako transdermálne náplaste na sekvenčnú aj kontinuálnu liečbu a dostupná je aj v i. m. forme (5)

Tabuľka 1. Incidencia prvého VTE u postmenopauzálnych žien (15, 24)

Študovaná populácia	Typ VTE	Počet prípadov/rok
celá populácia (ženy + muži, bez ohľadu na vek)	všetky VTE	1,43/1 000
	HVT	0,93/1 000
	PE	0,50/1 000
ženy < 65 rokov (55 – 65 rokov)	všetky VTE	0,92/1 000
ženy > 65 rokov (65 – 75 rokov)	všetky VTE	1,29/1 000
postmenopauzálné ženy bez HRT	všetky VTE	~ 1/1 000
postmenopauzálné ženy s HRT	všetky VTE	~ 2 – 3/1 000

Vysvetlivky: HR – hormonálna substitučná liečba, VTE – venóznym tromboembolizmus, HVT – hĺbková venózna trombóza, PE – pľúcna embólia

Tabuľka 2. Relatívne riziko VTE u žien s HRT vo vybraných prospektívnych štúdiách (3)

Prospektívne štúdie	Rok publikovania	RR (95 %CI)
Nurses Health Study (NHS)	1996	2,1 (1,2 – 3,8)
Oxford Family Planning Association Study (OFPAS)	1996	3,5 (1,8 – 7,0)
Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE)	2010	1,6 (1,06 – 2,36)
Iowa Women's Health Study (IWHS)	2010	1,62 (1,22 – 2,14)
Randomizované placebo kontrolované štúdie		
Heart and Estrogen/Progestin Replacement (HERS)	2002	2,9 (1,5 – 5,6)
Women's Health Initiative (WHI) (CEE + MPA)	2004	2,06 (1,57 – 2,70)
WHI-E (CEE)	2004	1,33 (0,86 – 2,08)

Vysvetlivky: VTE – venóznym tromboembolizmus, HRT – hormonálna substitučná liečba, RR – relatívne riziko, CI – konfidenčný interval, CEE – konjugované estrogény, MPA – medroxyprogesterón acetát

Indikácie HRT

HRT je indikovaná po komplexnom a individuálnom zvážení zdravotných benefitov a rizík u žien v týchto klinických situáciách:

- liečba stredne ťažkých a ťažkých príznakov klimakterického syndrómu a liečba predčasného (< 40 rokov) alebo včasného (40 – 45 rokov) nástupu menopauzy – krátkodobá HRT (< 5 rokov)
- príznaky vulvovaginálnej atrofie (v prípade nedostatočne účinnej lokálnej liečby)
- prevencia postmenopauzálnych osteoporózy – dlhodobá HRT (> 5 rokov) (5, 27)

Kontraindikácie HRT

- absolútne – karcinóm endometria, karcinóm prsníka, aktívna hĺbková venózna trombóza (HVT) a akútna tromboembolická príhoda
- relatívne – vaginálne krvácanie, aktívne ochorenie pečene, HVT v anamnéze, po liečbe pre karcinóm ovária a endometria, karcinóm prsníka, hyperlipidémia, aktívna cholelitiáza (tu je vhodná transdermálna HRT) (5, 27)

Riziko venózneho tromboembolizmu a ďalšie riziká pri HRT

Na konci 90-tych rokov sa HRT v postmenopauze predpisovala najmä **na prevenciu chronických chorôb ako osteoporóza, koronárne ochorenie srdca a demencia**. Na podklade observačných štúdií a štúdie hodnotiacej jednotlivé markery ovplyvňujúce kardiovaskulárne ochorenia **PEPI** (Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions, 1995) (35) sa verilo, že **HRT je kardioprotektívna** a nezvyšuje ani riziko venózneho tromboembolizmu (VTE), keďže pri HRT sa podáva oveľa nižšia dávka hormónov než pri perorálnych kontraceptívach (35). Výsledky veľkých prospektívnych a randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií, z nich najmä **HERS** (Heart and Estrogen Replacement Study, 2002) (16, 19) a **WHI** (Women's Health Initiative, 2004) (1, 37) tieto očakávania zmenili. Nečakane sa pri použití HRT u postmenopauzálnych žien zistilo **zvýšené riziko koronárneho ochorenia srdca, mozgovej mŕtvice, rakoviny prsníka, ale aj 2 – 3-násobné riziko VTE** (tabuľka 1, tabuľka 2).

Treba však kriticky podotknúť, že tieto štúdie neboli určené na zhodnotenie výsledkov typickej HRT so začiatkom skoro pred a po menopauze (4). Boli skôr smerované otestovať, či známe pozitívne pozorovania u žien, ktoré začali HRT tesne okolo menopauzy, je možné aplikovať aj na ženy, ktoré začnú HRT desať a viac rokov po menopauze. Bezprostredne po nevhodnom medializovaní

Tabuľka 3. HRT u menopauzálnych žien vo vzťahu k riziku VTE v závislosti od spôsobu podania estrogénov a typu progesterónu v štúdiách ESTHER a E3N (7, 8)

Typ liečby	ESTHER		E3N
	OR (95%CI)		
	Relatívne OR	Upravené* OR	Upravené OR
Bez HRT	1	1	1
Anamnéza HRT	–	–	1,1 (0,8 – 1,5)
Perorálne estrogény	3,6 (1,5 – 8,8)	4,2 (1,5 – 11,6)	1,7 (1,1 – 2,8)
Transdermálne estrogény	0,8 (0,4 – 1,6)	0,9 (0,4 – 2,1)	1,1 (0,8 – 1,8)
Mikronizovaný progesterón	1,0 (0,4 – 2,3)	0,7 (0,3 – 1,9)	0,9 (0,6 – 1,5)
Pregnany	1,0 (0,4 – 2,3)	0,9 (0,4 – 2,3)	1,3 (0,9 – 2,0)
Norpregnany	3,8 (1,6 – 8,7)	3,9 (1,5 – 10,0)	1,8 (1,2 – 2,7)
Norethisterón	nehodnotené (len 19 žien)	1,4 (0,7 – 2,7)	

Vysvetlivky: OR – odds ratio (pomer šancí, kvantifikuje pravdepodobnosť expozície prípadov a pravdepodobnosť expozície kontrol pri neznalosti kumulatívnej incidencie); CI – konfidenčný interval, * – Upravené k obezite, rodinnej anamnéze VTE, rozsiahlym varixom, menopauzálnemu veku, stavu po hysterektómii, fajčeniu

výsledkov WHI štúdie HRT prudko klesla preskripcia HRT pod vplyvom strachu z rakoviny prsníka a skepticizmu ohľadne kardiovaskulárnej protekcie HRT. Dezinterpretácia výsledkov štúdie WHI mala za následok väčší výskyt chronických ochorení žien vyššieho veku (kardiovaskulárne, osteoporóza, demencia a i.), ktoré mohli byť inak účinkom HRT preventívne potlačené (4). V kontraste s výsledkami WHI štúdie (s ramenami CEE – konjugované konské estrogény a MPA – medroxyprogesteronacetát) **ukázali výsledky WHI štúdie, ale len s ramenom CEE**, publikované o dva roky neskôr, **prevenciu koronárneho ochorenia srdca u žien, ktoré začali s liečbou pred 60-kou, a iba nevýznamné zvýšenie rizika VTE** (RR:1,33) (4, 17, 30, 31) a redukciu rakoviny prsníka. Zvýšené riziko rakoviny prsníka sa ukázalo iba u žien, ktoré brali hormóny už dávnejšie pred WHI štúdiou. V súčasnosti platí, že **estrogénová HRT je kardioprotektívna, ak sa HRT začne v období začiatku menopauzy, ale HRT môže zvyšovať kardiovaskulárne riziko, ak sa začne viac než 10 rokov po menopauze** (4, 17, 30, 31). Z nórskej retrospektívnej štúdie autorov Naess et al., o výskyte VTE v celej dospeljej populácii (n = 94,194 jedincov vo veku > 20 rokov) vyplýva, že incidencia VTE v postmenopauze u žien neužívajúcich HRT je približne 1/1 000 žien za rok (24). **Riziko VTE je vo väčšine štúdií 2- až 3-krát vyššie u aktuálnych užívateľiek HRT** v porovnaní s neužívajúcimi ženami (tabuľka 1, tabuľka 2) (3, 15). Nebolo však dokázané zvýšené riziko VTE u bývalých užívateľiek HRT.

Porovnanie rizika VTE pri estrogénovej a estrogénovo-progestagénovej HRT

Je známe, že pri podávaní p. o. estrogénov závisí riziko prvej epizódy VTE od dávky

estrogénu. Údaje zo štúdií o riziku VTE pri p. o. HRT u postmenopauzálnych žien (WHI a ďalšie), poukázali na vyššie riziko p. o. kombinovanej estrogénovo-progestagénovej HRT oproti samotnej estrogénovej p. o. HRT (1, 13, 14). Novšie štúdie ESTHER (8) a E3N (Etude Épidémiologique de l'Éducation Nationale) (7), ako ani metaanalýza týchto štúdií však nenašli významný rozdiel v trombogenicite oboch typov HRT. Rovnako ani nepotvrdili, že by pridanie progestínov k perorálnym estrogénom zvýšilo výskyt VTE (HR pre p. o. estrogénovú HRT: 2,2; 95 % CI; 1,6 – 3,0 a pre p. o. kombinovanú estrogénovo-progestagénovú HRT: 2,6; 95 % CI; 2,0 – 3,2) (9, 10). V štúdii E3N (n = 80,308 postmenopauzálnych žien s HRT) jedine deriváty norpregnanu progestínu (norgestrelacetát a norgeston) po pridaní k estrogénom nezávisle od estrogénu zvyšovali riziko VTE (HR: 1,8; 95 % CI; 1,2 – 2,7) (tabuľka 3) (7).

Naopak, mikronizovaný progesterón nezvyšoval riziko VTE (7, 8, 11). Riziko VTE sa zdá výrazne vyššie, ak sa pri kombinovanej p. o. HRT použije medroxyprogesteronacetát (MPA). Vo veľkej prospektívnej štúdii Million Women Study (n = 1 058 259 postmenopauzálnych žien) sa zistilo 2 200 epizód VTE, pričom relatívne riziko VTE u žien s kombinovanou p. o. HRT bolo RR: 2,07 a riziko VTE u žien s estrogénovou p. o. HRT bolo RR: 1,42. Pri analýze typov progestagénu bolo potvrdené **významne vyššie riziko p. o. HRT s MPA** než pri p. o. HRT s inými progestagénmi (RR: 2,67 vs. 1,91) (34). Všetky uvedené štúdie sa tiež zhodujú v tom, že **riziko VTE pri HRT je najvyššie v 1. roku užívania HRT**, a to nezávisle od typu p. o. HRT (10).

Tabuľka 4. Vplyv FV Leiden a HRT liečby u postmenopauzálnych žien na riziko VTE (15)

Štúdia	Relatívne riziko VTE HRT+, FVL-	FVL+, HRT-	FVL+, HRT+
Rosendaal (2002)	3,2 (1,7 – 6,0)	3,9 (1,3 – 11,2)	15,5 (3,1 – 76,7)
Herrington (2002)	3,3 (1,1 – 9,8)	3,3 (1,1 – 9,8)	14,1 (2,7 – 72,4)
Cushman (2004)	2,2 (1,5 – 3,5)	2,6 (1,3 – 5,2)	6,7 (3,1 – 14,5)
Straczek (2005)	4,3 (2,6 – 7,2) †	3,4 (2,0 – 5,8)*	25,5 (6,9 – 95,0)
Douketis (2011)	3,2 (1,2 – 8,6)	5,3 (1,9 – 15,4)	17,1 (3,7 – 78,0)

Vysvetlivky: FVL – faktor V Leiden, HRT – hormonálna substitučná liečba, VTE – venózne tromboembolizmus, † – zahrnuté boli len ženy s liečbou perorálnymi estrogénmi; * – v štúdií boli zahrnuté probandky s faktorom V Leiden a probandky s mutáciou protrombínu FII 20210A

Vplyv veku, hmotnosti a prekonanej VTE na riziko VTE pri HRT

Vek bol potvrdený ako najsilnejší rizikový faktor VTE aj pre užívateľky HRT.

V štúdií WHI bolo VTE relatívne riziko (RR) u užívateľiek HRT vo veku 50 – 59, 60 – 69 a 70 – 79 rokov nasledovné: 2,27 – 4,28 – 7,46 (13). Podobný, aj keď menej významný vplyv veku, bol nájdený aj v estrogénovom ramene štúdie WHI (12). Štúdia HERS II, ktorá hodnotila vplyv veku na riziko VTE u užívateľiek HRT taktiež potvrdila univariačnou analýzou, že vek > 65 rokov je spojený pri HRT so zvýšeným rizikom VTE v porovnaní s placebom (HR: 1,9; 95 % CI; 1,0 – 3,6) (16, 18, 19, 20). **Nadmerná hmotnosť** bola v štúdií WHI u žien s HRT rizikovým faktorom pre VTE, a to tak pri nadváhe (BMI 25 – 30 kg/m²) (RR: 3,8) ako aj pri obezite (BMI > 30 kg/m²) (RR: 6,61). Podobne aj štúdia ESTHER potvrdila zvýšené riziko VTE u žien s HRT a BMI > 30 kg/m² (9).

Prekonaná príhoda VTE v anamnéze zvyšuje riziko rekurentného VTE aj vo vzdialenej budúcnosti, dávno po ukončení antikoagulačnej liečby. Preto prekonaný VTE je kontraindikáciou p. o. HRT, je však možné využiť HRT s transdermálnym estrogénom alebo jeho kombináciu s mikronizovaným progesterónom (7, 8, 11). Výskyt rekurentného VTE u žien vo veku 45 – 70 rokov s anamnézou VTE liečených HRT sledovala štúdia MEVE (Menopause, Estrogen, Veins; n = 1,032 žien) (26). Štúdia zistila významne zvýšené riziko rekurentného VTE u žien s p. o. HRT (HR: 6,4; 95 % CI; 1,5 – 27,3). V prípade HRT s transdermálnym estrogénom bolo riziko VTE rovnaké ako u žien, ktoré neužívali HRT (HR: 1,0; 95 % CI; 0,4 – 2,4) (26).

Vplyv formy podania HRT na riziko VTE

Pri p. o. podaní HRT dochádza k tzv. „first-pass“ pečeniému metabolizmu, čo sa považuje za protrombotickú zmenu, ktorá je dobre známa pri perorálnych kontraceptívach. Vo viacerých štúdiách bolo zistené, že p. o. HRT vedie

oproti transdermálnej HRT k protrombotickým zmenám hemostázy, napr. k rezistencii na aktivovaný proteín C (APC-R) a i. (21, 25, 28). Pritom sa nezistil rozdiel v trombogenicite a riziku VTE medzi transdermálnou HRT a placebom (25). Rovnako analýza United Kingdom's General Practice Research Database (n = 23,505 žien s HRT a n = 231,562 kontrol) ukázala, že riziko VTE pri p. o. HRT bolo zvýšené (RR: 1,54), avšak riziko VTE pre transdermálny estrogén zvýšené nebolo (RR: 1,01) (29). Veľká prospektívna štúdia postmenopauzálnych žien vo V. Británii Million Women Study potvrdila tieto výsledky s relatívnym rizikom VTE pre transdermálnu HRT 0,82 (34). Takisto kombinácia transdermálneho estrogénu s progesterónom nezvyšila u žien riziko VTE (RR: 0,96) (tabuľka 3) (29). Z uvedených štúdií vyplýva, že **transdermálna HRT nezvyšuje riziko VTE** (15).

Trombofília a riziko VTE pri HRT

V štúdiách hemostatických a fibrinolytických markerov pri HRT u postmenopauzálnych žien, v ktorých ešte neboli zohľadnené mutácie FV Leiden a protrombínu, bola zistená závislosť medzi VTE navodeným HRT a rezistenciou na aktivovaný proteín C (APC-R), zvýšenou koncentráciou FIX a znížením antikoagulačného proteínu antitrombínu. Zvýšenie rizika VTE pri HRT vyjadrené ako OD (odds ratio) bolo vypočítané pre ženy s p. o. HRT a potenciálnou prítomnosťou 3 trombofílií (APC-R, zvýšenom FIX a zníženom antitrombíne) až ako 153-násobné (OD: 153,0; 95 % CI; 23,5 – 1001) oproti kontrolnej skupine žien bez HRT (22). Prítomnosť mutácie FV Leiden je najznámejším vrodeným trombofilným rizikovým faktorom pre VTE. U žien s HRT a preexistujúcimi aterosklerotickými abnormalitami, ktoré boli zahrnuté v štúdiách HERS a ERA, bola urobená analýza rizika VTE pri prítomnosti FV Leiden (32). Oboje – p. o. HRT aj FV Leiden významne zvyšovali riziko VTE 3 – 4-násobne a heterozygoti FV Leiden s p. o. HRT mali kumulatívne riziko VTE

14,1 v porovnaní so ženami s placebom a bez FV Leiden (tabuľka 4) (15).

Autori štúdie odhadli, že skrining na FV Leiden by muselo podstúpiť až 376 žien, aby bolo možné zabrániť 1 VTE príhode/5 rokov (32). Pri sledovaní vplyvu 2 najčastejších trombofilných mutácií FV Leiden a protrombínu u postmenopauzálnych žien užívajúcich p. o. HRT bolo riziko VTE bez prítomnosti mutácií 3,2-násobné (OD: 3,2; 95 % CI; 1,7 – 6,0), riziko samotnej heterozygotnej mutácie FV Leiden 3,9-násobné (OD: 3,9; 95 % CI; 1,3 – 11,2) a riziko VTE u žien s koincidenciou HRT a mutáciou FV Leiden až 15,5-násobné (OD: 15,5; 95 % CI; 3,1 – 76,7) (32). Podobné zvýšenie rizika VTE u žien na p. o. HRT a s prítomnosťou mutácie FV Leiden 17,1 – 25,5 potvrdili aj ďalšie štúdie (36). Pritom použitie transdermálnych estrogénov u žien s mutáciou FV Leiden a mutáciou protrombínu nemalo žiadny vplyv na riziko VTE v porovnaní so ženami s týmito trombofíliami bez estrogénovej HRT (14, 33). V novšej štúdií u postmenopauzálnych žien s heterozygotnou mutáciou FV Leiden a p. o. estrogénovou HRT sa zistilo, že riziko VTE je u týchto žien 8-násobne zvýšené (OR: 8,0; 5,4 – 11,9) oproti kontrolnej skupine žien bez p. o. HRT (26). Pokusy o zhodnotenie vplyvu iných trombofílií okrem FV Leiden na riziko VTE u postmenopauzálnych žien s p. o. HRT, vrátane mutácie protrombínu, primárneho antifosfolipidového syndrómu, hyperhomocysteinémie a pod., nepriniesli jednoznačné výsledky, pravdepodobne pre malé zastúpenie žien s týmito trombofíliami v štúdiách s HRT.

Odporúčania pre prax

- VTE je veľmi zriedkavou, ale veľmi závažnou komplikáciou spojenou s HRT. Je častejšia u žien po 60-ke alebo u žien s pridruženými rizikovými faktormi, ako sú obezita, varikózne venózne plexy alebo hypertenzia. HRT by sa preto u týchto rizikových žien mala starostlivo zvážiť alebo je možné použiť transdermálnu HRT, ktorá by mohla byť kombinovaná s mikronizovaným progesterónom (7, 8).
- Nevyhnutná je dôsledná rodinná a osobná anamnéza tromboembolických príhod.
- V prípade pozitívneho výsledku na VTE v osobnej alebo rodinnej anamnéze sa odporúča vyšetrovanie na vrodený a získaný trombofilný stav.
- V prípade negatívnej osobnej alebo rodinnej anamnézy na VTE sa trombofilný skrining neodporúča (2, 6).

- Dôsledné zváženie ďalších rizikových faktorov VTE (vek, BMI, imobilita, fajčenie, trauma, operácia, nádorové ochorenie, myeloproliferatívny syndróm, nefrotický syndróm, kardiálna insuficiencia a i.).
- VTE v osobnej anamnéze je kontraindikáciou pre perorálnu substitučnú liečbu, je lepšie použiť buď samotnú transdermálnu HRT alebo kombinovanú s mikronizovaným progesterónom (2).
- Anamnéza VTE v gravidite alebo počas užívania hormonálnej antikoncepcie sa považuje za kontraindikáciu HRT, iba v prípade, ak bol diagnostikovaný trombofilný stav.
- Za kontraindikáciu HRT sa nepovažuje anamnéza VTE v súvislosti s traumou alebo operáciou.
- Varixy a povrchová tromboflebitída sa nepovažujú za kontraindikáciu HRT.
- U pacientok s trombofiliou bez anamnézy VTE nie je perorálna HRT odporúčaná, je vhodnejšie podať transdermálne prípravky HRT.
- Podávanie profylaktickej antikoagulačnej liečby pre HRT u pacientky s vrodeným trombofilným stavom sa neodporúča pre zvýšené riziko krvácania v porovnaní s rizikom VTE.
- Ak u ženy liečenej HRT vznikne trombóza, je potrebné HRT prerušiť, a ak žena trvá na liečbe HRT, je potrebné podávať transdermálne prípravky a zvážiť dlhodobú profylaktickú antikoagulačnú terapiu.
- 4 – 6 týždňov pred operačným výkonom v trvaní viac ako 1 hodinu, spojeným s imobilizáciou pacientky, sa odporúča vysadiť HRT a zabezpečiť štandardnú antikoagulačnú profylaxiu počas výkonu a po ňom (2).

Zoznam použitých skratiek

APC-R – rezistencia na aktivovaný proteín C
 CEE – konjugované konské estrogény (conjugated equine estrogens)
 CI – konfidenčný interval
 ERT – estrogénová substitučná liečba
 HR – absolútne riziko (hodnotené v čase)
 HRT – hormonálna substitučná liečba
 HVT – hĺbková žilová trombóza
 MPA – medroxyprogesteronacetát
 OD – relatívne riziko vyjadrené ako pomer šancí
 PE – pľúcna embólia
 p. o. – per os
 RR – relatívne riziko
 VTE – venózne tromboembolizmus

Podakovanie: Práca bola podporená projektom VEGA 1/0168/16.

Literatúra

1. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14):1701–1712.
2. Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS Recommendations for women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19 (2):109–150.
3. Binkowska M. Menopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Prz Menopauzalny* 2014;13(5):267–272.
4. Borovský M, Krištúfková A. Hormonálna substitučná liečba, pre a proti v roku 2014. *Via Pract* 2014;11(5): 175–177.
5. Borovský M, Václavová Z, Lattáková M. Kedy odporučiť hormonálnu substitučnú liečbu v klimakteriu? *Via Pract*. 2006; 3 (6): 284–287.
6. Burger H, Archer D, Barlow D, et al. Practical recommendations for hormone replacement therapy in peri- and postmenopause. *Climacteric*. 2004;7(1):11–35.
7. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):340–345.
8. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840–845.
9. Canonico M, Olie V, Carcaillon L, et al. Synergism between non-O blood group and oral estrogen in the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: the ESTHER study. *Thromb. Haemost.* 2008; 99(1):246–248.
10. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe, GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;33 (7655):1227–1231.
11. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas*. 2015;82:303–306.
12. Curb JD, Prentice RL, Bray PF. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006;166(7):772–780.
13. Cushman M, Kuller LH, Prentice R. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1573–1580.
14. Douketis JD, Julian JA, Kearon DR. 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):943–948.
15. Eisenberger A, Westhoff C. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:76–82.
16. Grady D, Wenger NK, Herrington D. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med*. 2000;132(9):689–696.
17. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012;15:217–28.
18. 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). *Tromb Haemost* 2000; 84 (6): 961 – 967.
19. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288 (1):58–66.
20. Kvasnička J, a kol. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Praha, Grada Publishing, a. s., 2003:299 s.
21. Löwe GD, Upton MN, Rumley A, et al. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein – a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost*. 2001;86(2):550–556.
22. Löwe, GD, Woodward M, Vessey M, et al. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45 – 64 years. *Tromb Haemost*. 2000;83(4):530–535.
23. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomised trials. *JAMA* 2013;310:1353–1368.
24. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(4):692–699.
25. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, 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(9):1671–1676.
26. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18:488–493.
27. Petrovičová Z. Kontraindikácie hormonálnej terapie v klimakteriu. *Via Pract*. 2006;3(6):288–289.
28. Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1116–1121.
29. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):979–986.
30. Roach REJ, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):124–131.
31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Venous Thromboembolism and Hormone Replacement Therapy*. Green-top Guideline No. 19, 3rd ed. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011:6.
32. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2002;116(4):851–854.
33. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495–3500.
34. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2277–2286.
35. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;27 (3):199–208.
36. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007;335(7613):239.
37. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Amer Med Ass*. 2002;288:321–333.

Prof. MUDr. Ján Staško, PhD.
 Národné centrum hemostázy
 a trombózy, Klinika hematológie
 a transfúziológie JLF UK a UNM
 Kollárova 2, 036 59 Martin
 stasko@jfm.uniba.sk

