

**Κλινικοεργαστηριακή
μελέτη**

Επίδραση της ραλοξιφαίνης στον πηκτικό μηχανισμό σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Ε. Μαυρουδή¹
Μ. Μαυρουδή²
Α. Βαβίλης³
Α. Γουλής³
Η. Μπασαγιάννης⁴
Ι.Ν. Μπόντης³

Περίληψη

Σκοπός: Η εκτίμηση της επίδρασης της ραλοξιφαίνης στον πηκτικό μηχανισμό σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας.

Υλικό και μέθοδοι: Χορηγήθηκε ραλοξιφαίνη 60mg ημερησίως για 12 μήνες σε 12 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 14 εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία και το BMI. Μετρήθηκαν στην αρχή της μελέτης, στο 3μηνο, 6μηνο και στους 12 μήνες οι: χρόνος προθρομβίνης, χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, ινωδογόνο, ΑΤΙΙΙ, D-Dimers. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το λογισμικό SPSS 11.

Αποτελέσματα: Η 12μηνη χορήγηση ραλοξιφαίνης δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στις παραμέτρους πήξης - ινωδόλυσης που εκτιμήθηκαν.

Συμπέρασμα: Η χορήγηση ραλοξιφαίνης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν φαίνεται να επηρεάζει το μηχανισμό πήξης - ινωδόλυσης.

Όροι ευρετηρίου: Ραλοξιφαίνη, πηκτικός μηχανισμός, εμμηνόπαυση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ραλοξιφαίνη είναι δεύτερης γενεάς εκλεκτικός ρυθμιστής των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM). Οι ενώσεις αυτής της κατηγορίας συνδέονται με τον οιστρογονικό υποδοχέα και μιμούνται τη δράση των οιστρογόνων σε μερικούς ιστούς, ενώ την αναστέλλουν σε άλλους⁽¹⁾. Χρησιμοποιείται σε γυναίκες εμμηνοπαυσιακής ηλικίας με ένδειξη την πρόληψη ή και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης⁽²⁾.

Έχει υποστηριχθεί ότι η ραλοξιφαίνη αυξάνει το σχετικό κίνδυνο για εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολής⁽³⁾. Διαταραχές του μηχανισμού πήξης - ινωδόλυσης, πλην των άλλων παραγόντων κινδύνου, αποτελούν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση θρομβοεμβολής⁽⁴⁾.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την επίδραση της ραλοξιφαίνης στο μηχανισμό πήξης - ινωδόλυσης είναι περιορισμένα. Το στοιχείο αυτό μας ώθησε στη διενέργεια αυτής της μελέτης, με σκοπό να εκτιμήσουμε την επίδραση της ραλοξιφαίνης στο μηχανισμό πήξης - ινωδόλυσης σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη πήραν μέρος 26 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στις 12 χορηγήθηκε ραλοξιφαίνη σε δόση 60mg ημερησίως για 12 μήνες (Ομάδα Ι), ενώ

¹ Μ.Ε.Θ. Α.Ν.Θ. Θεαγένειο

² Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Θ. Αγ. Δημήτριος

³ Α΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ.

⁴ Β.Π.Π. Α.Π.Θ.

Αλληλογραφία:

Ε. Μαυρουδή

Λασκαράτου 12, Τ.Κ. 54646

Θεσσαλονίκη

E-mail: elenama_2004@yahoo.com

Κατατέθηκε: 11/3/2006

Εγκρίθηκε: 12/4/2006

Πίνακας 1. Σύγκριση των μέσων τιμών του χρόνου προθρομβίνης (sec) στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 (μήνες) μεταξύ των ομάδων I και II και στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 σε κάθε ομάδα χωριστά.

| Χρόνος (μήνες) | 0 | 3 | 6 | 12 |
|----------------|------------|------------|------------|------------|
| Ομάδα I | 10,61±0,16 | 10,90±0,22 | 11,08±0,24 | 11,28±0,34 |
| Ομάδα II | 11,21±0,20 | 11,15±0,21 | 11,43±0,16 | 11,78±0,22 |
| p1 | <0,01 | NS | NS | NS |
| p2 | | NS | NS | NS |
| p3 | | NS | NS | NS |

Πίνακας 2. Σύγκριση των μέσων τιμών του χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής (ptt) (sec) στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 (μήνες) μεταξύ των ομάδων I και II και στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 σε κάθε ομάδα χωριστά.

| Χρόνος (μήνες) | 0 | 3 | 6 | 12 |
|----------------|------------|------------|------------|------------|
| Ομάδα I | 30,12±0,66 | 30,00±0,45 | 28,64±0,60 | 27,65±0,85 |
| Ομάδα II | 30,61±0,66 | 30,35±0,47 | 29,90±0,57 | 29,38±0,59 |
| p1 | NS | NS | NS | NS |
| p2 | | NS | NS | NS |
| p3 | | NS | NS | NS |

Πίνακας 3. Σύγκριση των μέσων τιμών του ινωδογόνου (mg/dL) στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 (μήνες) μεταξύ των ομάδων I και II και στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 σε κάθε ομάδα χωριστά.

| Χρόνος (μήνες) | 0 | 3 | 6 | 12 |
|----------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| Ομάδα I | 266,25±7,75 | 264,25±7,75 | 263,67±7,53 | 263,00±7,41 |
| Ομάδα II | 254,07±10,99 | 253,64±10,89 | 250,21±8,36 | 258,57±9,24 |
| p1 | NS | NS | NS | NS |
| p2 | | NS | NS | NS |
| p3 | | NS | NS | NS |

οι υπόλοιπες 14 απετέλεσαν την ομάδα μαρτύρων (Ομάδα II). Λόγω του περιορισμένου αριθμού των γυναικών, οι γυναίκες επελέγησαν έτσι ώστε να μην υπάρχει σημαντική διαφορά όσον αφορά στην ηλικία, στο δείκτη μάζας σώματος (BMI), στις διατροφικές συνήθειες, στη σωματική άσκηση και στη χρήση καπνού. Τα κριτήρια εισαγωγής, πέραν των ανωτέρω, ήταν: τουλάχιστον ένα έτος αμνηόρροιας, απουσία ιστορικού ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου, φλεβοθρόμβωσης, καθώς και απουσία νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, κολπικής αιμόρροιας μη ερευνηθείσας, χρήσης αντιπυλιδαιμικών φαρμάκων, καθώς και ορμονικών σκευασμάτων. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι γυναίκες δεν ελάμβαναν κανένα άλλο φάρμακο, το οποίο πιθανόν να επηρέαζε τις εξετάσεις.

Στην αρχή (χρόνος 0) γινόταν λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση συμπεριλαμβανομένης και γυναικολογικής εξέτασης, λήψη pap test, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΓΚ) και μαστογραφία. Οι γυναίκες ενημερώνονταν για το σκοπό της μελέτης και λαμβανόταν συγκατάθεση αυτών.

Οι παράγοντες του πηκτικού μηχανισμού και συγκεκριμένα ο χρόνος προθρομβίνης (PT), ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής (PTT), το ινωδογόνο, η αντιθρομβίνη III (ATIII), τα προϊόντα διάσπασης ινώδους (D Dimers) και τα αιμοπετάλια, μετρήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης (χρόνος 0), στο 3μηνο, 6μηνο και 12μηνο. Η λήψη του αίματος γινόταν στις 08.00 και μετά από 12ωρη νηστεία.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το λογισμικό SPSS 11 και ανάλογα με την παράμετρο χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Wilcoxon Signed Ranks, Friedman, Mann Whitney U και Kruskal-Wallis. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέσοι όροι και σταθερό σφάλμα (SE). Τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Ως $p1$ χαρακτηρίζεται ο βαθμός σημαντικότητας ανάμεσα στις δύο ομάδες στους χρόνους που μελετήθηκαν, ενώ ως $p2$ και $p3$ ο βαθμός σημαντικότητας στα άτομα της ομάδας της ραλοξιφαίνης μεταξύ τους και της ομάδας των μαρτύρων αντίστοιχα.

Πίνακας 4. Σύγκριση των μέσων τιμών της ΑΤΠΙ (%) στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 (μήνες) μεταξύ των ομάδων Ι και ΙΙ και στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 σε κάθε ομάδα χωριστά.

| Χρόνος (μήνες) | 0 | 3 | 6 | 12 |
|----------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Ομάδα Ι | 105,36±1,65 | 101,87±1,54 | 100,08±1,36 | 97,74±2,23 |
| Ομάδα ΙΙ | 102,49±1,37 | 99,86±1,63 | 98,71±1,51 | 92,86±1,97 |
| p1 | NS | NS | NS | <0,05 |
| p2 | | NS | NS | NS |
| p3 | | NS | NS | <0,01 |

Πίνακας 5. Σύγκριση των μέσων τιμών των προϊόντων διάσπασης (D dimers) (ng/mL) στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 (μήνες) μεταξύ των ομάδων Ι και ΙΙ και στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 σε κάθε ομάδα χωριστά.

| Χρόνος (μήνες) | 0 | 3 | 6 | 12 |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Ομάδα Ι | 133,33±14,21 | 154,58±14,82 | 156,17±14,72 | 169,67±16,66 |
| Ομάδα ΙΙ | 115,71±9,65 | 139,14±10,13 | 161,50±11,72 | 177,86±15,41 |
| P1 | NS | NS | NS | NS |
| P2 | | NS | NS | NS |
| P3 | | NS | <0,05 | <0,05 |

Πίνακας 6. Σύγκριση των μέσων τιμών των αιμοπεταλίων ($\times 10^3/\mu\text{L}$) στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 (μήνες) μεταξύ των ομάδων Ι και ΙΙ και στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 σε κάθε ομάδα χωριστά.

| Χρόνος (μήνες) | 0 | 3 | 6 | 12 |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Ομάδα Ι | 248,58±9,74 | 239,25±10,70 | 235,00±9,76 | 235,17±9,21 |
| Ομάδα ΙΙ | 235,79±11,19 | 237,43±10,62 | 233,43±10,17 | 220,29±12,85 |
| p1 | NS | NS | NS | NS |
| p2 | | NS | NS | NS |
| p3 | | NS | NS | NS |

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 φαίνονται οι μεταβολές του χρόνου προθρομβίνης στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 μήνες και οι οποίες απεικονίζονται στο σχήμα 1. Στο χρόνο 0, τα επίπεδα του χρόνου προθρομβίνης στην ομάδα Ι ήταν σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα της ομάδας ΙΙ, στους επόμενους όμως χρόνους δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή τόσο μεταξύ των δύο ομάδων, όσο και μεταξύ των γυναικών της ίδιας ομάδας.

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι μεταβολές του χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 μήνες και οι οποίες απεικονίζονται στο σχήμα 2. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή.

Στον πίνακα 3 φαίνονται οι μεταβολές του ινωδογόνου στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 μήνες και οι οποίες απεικονίζονται στο σχήμα 3. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή.

Στον πίνακα 4 φαίνονται οι μεταβολές της ΑΤΠΙ στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 μήνες και οι οποίες απεικονίζονται στο σχήμα 4. Στο 12ο μήνα, τα επίπεδα της

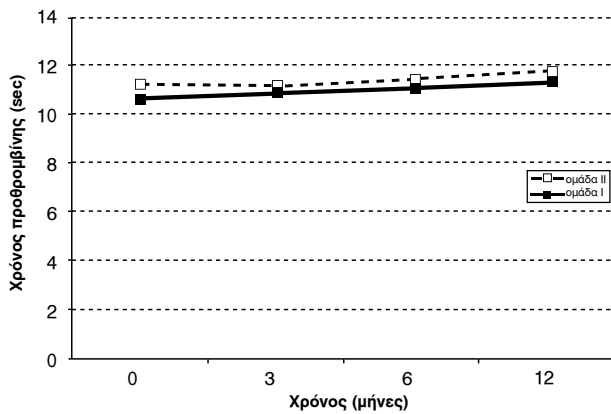
ΑΤΠΙ στην ομάδα της ραλοξιφαίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα της ομάδας των μαρτύρων.

Στον πίνακα 5 φαίνονται οι μεταβολές των D Dimers στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 μήνες και οι οποίες απεικονίζονται στο σχήμα 5. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Στην ομάδα ΙΙ παρατηρήθηκε σημαντική άνοδος $p < 0,05$ στον 6ο και 12ο μήνα, χωρίς όμως τα επίπεδα να είναι παθολογικά.

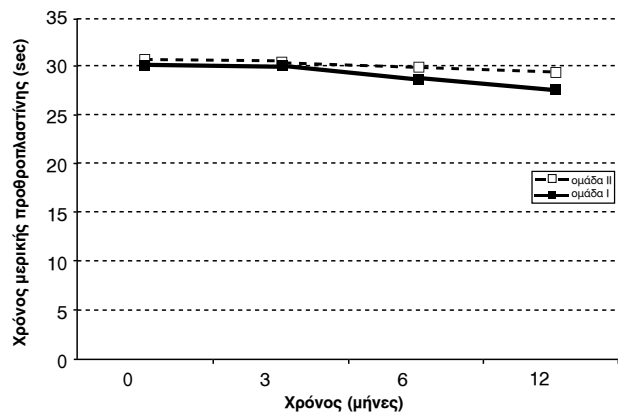
Στον πίνακα 6 φαίνονται οι μεταβολές του αριθμού των αιμοπεταλίων στους χρόνους 0, 3, 6 και 12 μήνες και οι οποίες απεικονίζονται στο σχήμα 6. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

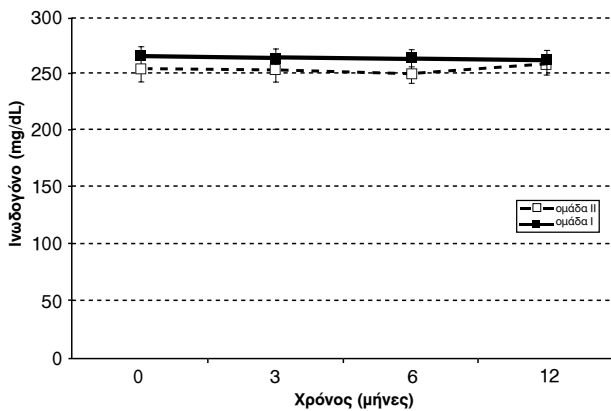
Είναι γνωστό ότι η ραλοξιφαίνη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής, που κυμαίνεται από 0,5 έως 1,0 ανά 1000 γυναίκες⁽³⁾. Το μέγεθος αυτού του κινδύνου είναι συγκρίσιμο με εκείνο που αναφέρεται σε άτομα που χρησιμοποιούν ΗΡΤ⁽⁵⁾.



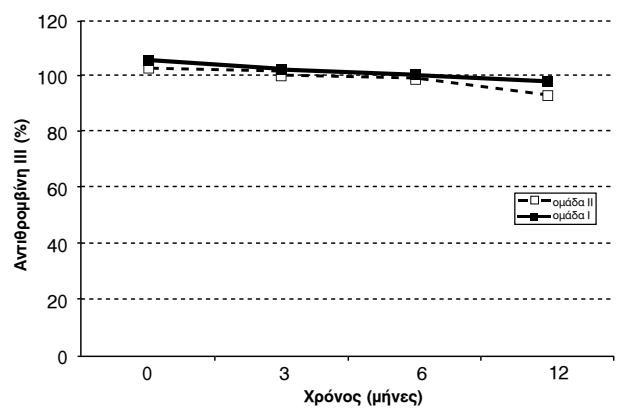
Σχήμα 1. Γραφική παράσταση των μεταβολών του χρόνου προθρομβίνης ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.



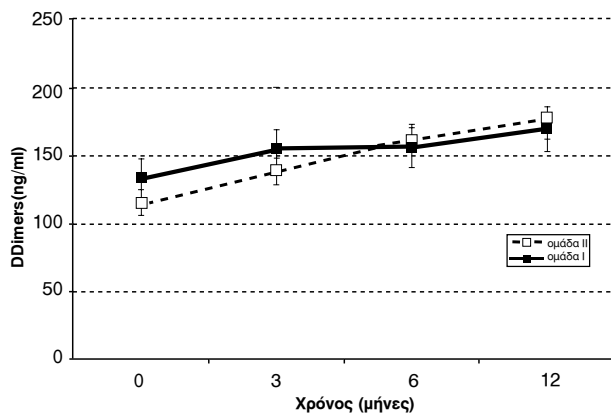
Σχήμα 2. Γραφική παράσταση των μεταβολών του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.



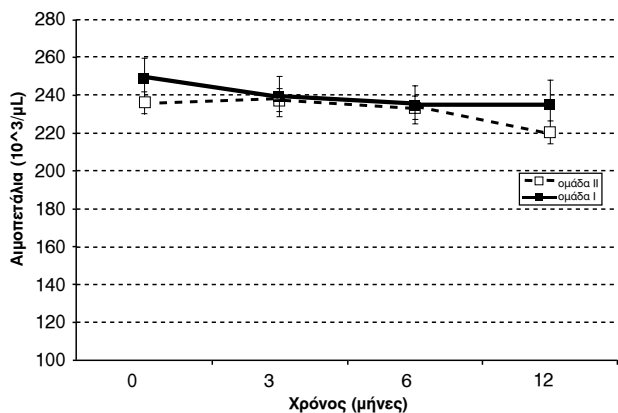
Σχήμα 3. Γραφική παράσταση των μεταβολών του ινωδογόνου ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.



Σχήμα 4. Γραφική παράσταση των μεταβολών της ΑΠIII ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.



Σχήμα 5. Γραφική παράσταση των μεταβολών των DDimers ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.



Σχήμα 6. Γραφική παράσταση των μεταβολών των αιμοπεταλίων ($x \pm SE$) στην ομάδα I και στην ομάδα II.

Έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή, όπως ο παράγοντας Leiden, η μεγάλη ηλικία, το αυξημένο σωματικό βάρος, η παρουσία κιρσών κ.λπ. Πέραν αυτών, διαταραχές του μηχανισμού

πύξης - ινωδόλυσης ως απόρροια χορήγησης φαρμάκων, αποτελούν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση θρομβοεμβολής.

Στην παρούσα μελέτη ελέγχθηκαν οι μεταβολές πα-

ραγόντων πήξης - ινωδόλυσης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν για βραχύ χρονικό διάστημα (1 έτος) ραλοξιφαίνη.

Το ινωδογόνο αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ισχαιμική καρδιακή νόσο που αυξάνει προϊούσης της ηλικίας, καθώς και κατά την εμμηνόπαυση⁽⁶⁾. Ελάττωσή του θα μπορούσε να θεωρηθεί ευεργετική λόγω των ελαττωμένων ποσοτήτων υποστρωμάτων για σχηματισμό ινώδους και της συνοδού ελάττωσης της γλοιότητας του αίματος. Σε μελέτες όπου εκτιμήθηκε η επίδραση της ραλοξιφαίνης στα επίπεδα του ινωδογόνου σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαπιστώθηκε πτώση της ουσίας αυτής, η οποία στις περισσότερες από τις μελέτες ήταν στατιστικά σημαντική⁽⁷⁻¹³⁾. Στη δική μας μελέτη, τα επίπεδα του ινωδογόνου παρέμειναν αμετάβλητα, στοιχείο που να μην δεν βρίσκεται σε πλήρη συμφωνία με τις παραπάνω μελέτες, οπωσδήποτε όμως δεν δείχνει δυσμενή επίδραση της ραλοξιφαίνης στα επίπεδα της ουσίας αυτής.

Τα επίπεδα των προϊόντων διάσπασης ινώδους (D-Dimers) αποτελούν ένδειξη φλεβοθρόμβωσης. Σε σχετικές μελέτες, τα ευρήματα είναι αντιζουόμενα. Αύξηση των D-Dimers και μάλιστα σημαντική παρατηρήθηκε σε μία πρόσφατη μελέτη⁽¹⁴⁾, ενώ σε άλλες η χορήγηση ραλοξιφαίνης δεν επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα των D Dimers^(7,13). Στην δική μας μελέτη, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των D-Dimers, στοιχείο που δείχνει ότι τουλάχιστον δεν υπάρχει δυσμενή επίδραση και αυξημένος κίνδυνος για φλεβοθρόμβωση.

Η ΑΤΙΙΙ αποτελεί παράγοντα που παίζει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό πήξης - ινωδόλυσης. Ελαττωμένα επίπεδα ΑΤΙΙΙ συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας θρόμβου. Σε πρόσφατες μελέτες, η χορήγηση ραλοξιφαίνης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκάλεσε μείωση των επιπέδων της ΑΤΙΙΙ^(14,15), η οποία μάλιστα σε ορισμένες ήταν στατιστικά σημαντική^(12,13). Στη μελέτη μας, η χορήγηση ραλοξιφαίνης οδήγησε σε πτώση των επιπέδων της ΑΤΙΙΙ, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική και επιπλέον ήταν μικρότερη από εκείνη των μαρτύρων. Δεδομένου ότι είναι αποδεκτό ότι η ραλοξιφαίνη, όπως και τα οιστρογόνα, αυξάνει τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης⁽¹⁶⁾, θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι πιθανόν ο κίνδυνος αυτός να σχετίζεται με τη χρονική διάρκεια χορήγησης.

Τέλος, η εκτίμηση των επιπέδων του χρόνου προθρομβίνης, του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης και των αιμοπεταλίων έδειξε ότι η ραλοξιφαίνη δεν είχε καμία επίδραση στις παραμέτρους αυτές, στοιχείο που ενισχύει την άποψη ότι η ραλοξιφαίνη φαίνεται να έχει ουδέτερη επίδραση στο μηχανισμό πήξης - ινωδόλυσης.

Συμπερασματικά, η χορήγηση ραλοξιφαίνης σε υγι-

είς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν φαίνεται να επηρεάζει το μηχανισμό πήξης - ινωδόλυσης. Οπωσδήποτε, όμως, απαιτούνται μελέτες με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα χορήγησης του φαρμάκου για να εξαχθούν τελικά συμπεράσματα.

Summary

Mavroudi E, Mavroudi M, Vavilis D, Goulis D, Bassagiannis H, Bontis JN

Effect of raloxifene on coagulation factors in postmenopausal women

Hellen Obstet Gynecol 18(3):232-237, 2006

Aim: to evaluate the effect of raloxifene on coagulation factors in postmenopausal women.

Material and Methods: Raloxifene 60 mg daily for 12 months to 12 postmenopausal women was administered. As a control group, 14 postmenopausal women was used. The two groups did not differ in age and BMI. The following were measured in the beginning, at 3, 6 and 12 months: prothrombin time, partial thromboplastin, the fibrinogen, the ΑΤΙΙΙ and the D-Dimers. The statistical analysis was performed with the logistic SPSS11.

Results: The 12 months administration of raloxifene did not produce changes in coagulation factors which were studied.

Conclusion: It seems that raloxifene administration in healthy postmenopausal women does not influence coagulation factors.

Key words: *Raloxifene, coagulation mechanism, menopause.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Riggs BL, Hartmann LC. Selective Estrogen-Receptor Modulators-Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *N Engl J Med* 2003; 348(7):618-29.
2. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW Jr, Sarcar S, Fuerst T, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcome Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33(3):293-300.
3. Blumenthal RS, Baranowski B, Dowsett SA. Cardiovascular effects of raloxifene: the arterial and venous systems. *Am Heart J* 2004; 147(5):783-9.
4. Lopez Y, Paloma MJ, Rifon J, Cuesta B, Paramo JA. Measurement of prothrombotic markers in the assessment of acquired hypercoagulable states. *Thromb Res* 1999; 93(2):71-8.
5. Grady D, Hulley SB, Furber C. Venous thromboembolic events associated with hormone replacement therapy.

- JAMA 1997; 278(6):447 Letter.
6. Lee AJ, Lowe GD, Smith WC, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen: Its relationship with oral contraception, the menopause, and hormone replacement therapy. *Clin Biochem* 1992; 25(5):403-5.
 7. de Valk-de Roo GW, Stehouwer CD, Meijer P, Mijatovic V, Kluft C, Kenemans P, et al. Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women: A 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(12):2993-3000.
 8. Nickelsen T, Creasas G, Rechberg T, Depypere H, Erenus M, Quail D, et al. Euralox 1 Study Group. Differential effects of raloxifene and continuous combined hormone replacement therapy on biochemical markers of cardiovascular risk: results from the Euralox 1 study. *Climacteric* 2001; 4(4):320-31.
 9. Barrett-Connor E, Ensrud KE, Harper K, Mason TM, Sashegyi A, Krueger KA, et al. Post hoc analysis of data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial on the effects of three years of raloxifene treatment on glycemic control and cardiovascular disease risk factors in women with and without type 2 diabetes. *Clin Ther* 2003; 25(3):919-30.
 10. Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, Fukunaga M, Nakamura T, Itabashi A, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2003; 14(10):793-800.
 11. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279(18):1445-51.
 12. Dias AR, Melo RN, Gebara OCE, D'Amico EA, Nussbacher A, Halbe HW, Pinotti JA. Effects of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. *Climacteric* 2005; 8(1):63-70.
 13. Vogelpang TE, Mijatovic V, Kenemans P, Emeis JJ, Heijst JA, van der Mooren MJ. The effects of 12 weeks of HMR 3339, a novel selective estrogen receptor modulator, on markers of coagulation and fibrinolysis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study in healthy postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(4):1384-94.
 14. Cosman F, Baz-Hecht M, Cushman M, Vardy MD, Cruz JD, Nieves JW, et al. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature. *Thromb Res* 2005; 116(1):1-13.
 15. Griffiths KA, Sader MA, Skilton MR, Harmer JA, Celermajer DS. Effects of raloxifene on endothelium-dependent dilation, lipoproteins, and markers of vascular function in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(4):698-704.
 16. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348(9033):977-80.