

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE V POMENOPAVZI IN SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN POSTMENOPAUSE AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Barbara Gužič Salobir

Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča

Srčno-žilne bolezni (SŽB) so najpomembnejši vzrok obolevnosti in umrljivosti odraslih žensk v razvitem svetu. Številne raziskave potrjujejo razliko med moškimi in ženskami pri diagnostični obravnavi in zdravljenju SŽB. Dejavniki tveganja za SŽB se med spoloma ne razlikujejo bistveno, pri ženskah je vpliv sladkorne bolezni, holesterola v lipoproteinih velike gostote, trigliceridov in verjetno tudi kajenja večji kot pri moških. Znano je, da menopavza pomembno vpliva na dejavnike tveganja in pojav SŽB.

V številnih obsežnih opazovalnih študijah so ugotavljali, da je hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) v pomenopavzi povezano s pomembno manjšim pojavljanjem SŽB. Vendar pa rezultati kliničnih s placebom kontroliranih raziskav niso potrdili zaščitnega učinka HNZ ne v primarni ne v sekundarni preventivi SŽB. V treh randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskavah tudi niso ugotovili zaščitnega učinka HNZ na nastanek možganske kapi. Med razlogi za te nepričakovane rezultate navajajo možnost pristranosti epidemioloških raziskav, ko imajo uporabnice HNZ manj dejavnikov tveganja za SŽB in so bolj zdrave kot kontrole. Po drugi strani pa so v randomiziranih kliničnih raziskavah proučevali le eno vrsto HNZ, vključili so starejše preiskovanke in kar v 42 % ugotovili predčasno prekinitev uporabe HNZ. Naknadne analize raziskave Women's Health Initiative so pokazale nagnjenost h kardioprotektivnemu učinku HNZ pri mlajši starostni skupini.

Zaključki

Na osnovi teh podatkov sta Mednarodno menopavzno združenje in Severno-ameriško menopavzno združenje izdala naslednja priporočila: pri ženskah v pomenopavzi HNZ trenutno ni indicirano za preprečevanje SŽB. HNZ zaradi tipičnih menopavznih težav pri ženskah med 50. in 59. letom oziroma pri ženskah, pri katerih je od začetka menopauze minilo manj kot 10 let, tveganja za SŽB verjetno ne poveča. HNZ zgodaj v menopavzi morda celo zmanjša tveganje za koronarno bolezen

Ključne besede menopavza; hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ); srčno-žilne bolezni; preventiva

Abstract

Background

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality for adult women in developed countries. Several studies report the existence of a gender difference in the use of diagnostic and therapeutic procedures for cardiovascular diseases. Although most risk factors contribute to cardiovascular diseases in both men and women, the impact of individual risk factors might be different. The influence of menopause on both cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases is unique for women.

Several large epidemiological studies have implicated the significant cardioprotective role from hormone replacement therapy (HRT) in menopause. However, the two randomized, placebo controlled clinical trials did not confirm this protective effect from HRT in primary nor secondary coronary prevention. Similarly, no protection from HRT for stroke was reported in three randomized placebo controlled trials. There are several explanations for these unexpected results: hormone users in epidemiological trials could have less cardiovascular risk factors and could be more healthy than controls. On the other hand, only one type of HRT was studied in randomized clinical trials, which included older patients, and 42 % drop out was found in the active treatment group. Post-hoc analysis of the Women's

Health Initiative trial found a trend toward cardioprotective effects of HRT in younger group of patients.

Conclusions *Based on these data, International Menopause Society and North America Menopause Society stated that HRT is currently not recommended as a sole primary indication for coronary prevention in women of any age. Initiation of HRT in women aged 50 to 59 years or in those within 10 years of menopause to treat typical menopausal symptoms does not seem to increase cardiovascular events. There is emerging evidence that initiation of HRT in early postmenopause may reduce cardiovascular risk.*

Key words *menopause; hormone replacement therapy; cardiovascular diseases; prevention*

Uvod

Srčno-žilne bolezni (SŽB), ki so najpomembnejši vzrok obolevnosti in umrljivosti odraslih oseb v razvitem svetu, nastanejo zaradi aterosklerotičnih sprememb arterijske žilne stene. Prizadetost koronarnih arterij povzroči srčni infarkt, angino pectoris ali nenadno srčno smrt; prizadetost možganskih arterij povzroči možgansko kap, prizadetost arterij na nogah pa periferno arterijsko okluzijsko bolezen.

Vrsto let je veljalo, da te bolezni pogosteje prizadenejo moške. Danes pa vemo, da so mlajše ženske v rodni dobi zaščitene, po menopavzi pa enako ali celo bolj ogrožene kot moški. V zahodnih evropskih državah 56 % žensk umre zaradi SŽB,¹ v Združenih državah Amerike je število smrti zaradi SŽB pri ženskah večje kot pri moških.² Kljub temu pa je delež žensk, vključenih v klinične raziskave, običajno bistveno manjši od moških. Manjša telesna teža, večji delež telesne maščobe, razlike v aktivnosti encimov, ki so vpleteni v presnovo zdravil, manjša glomerularna filtracija in različne koncentracije endogenih hormonov lahko pomembno vplivajo na različen učinek proučevanih zdravil.³

Znano je, da se klinična slika in obravnava bolnikov s SŽB med spoloma razlikuje. Bolnice s koronarno boleznijo imajo večkrat neznačilne prsne bolečine, bolečine v trebuhu, težko sapo, slabost in nepojasnjeno utrujenost.⁴ Bolnice z akutnim srčnim infarktom so starejše, imajo več dejavnikov tveganja za SŽB, so redkeje zdravljene z reperfuzijsko terapijo in imajo večjo bolnišnično smrtnost kot moški.⁵ Bolnice z možgansko kapjo so v primerjavi z moškimi bolniki pogosteje sprejete v bolnišnico kasno in zato redkeje zdravljene s trombolitičnimi zdravili ter imajo obsežnejše nevrološke okvare, ki puščajo več nevroloških posledic.⁵

Razen redkih izjem se priporočila za preprečevanje nastanka SŽB (primarna preventiva) in za zdravljenje že znane SŽB (sekundarna preventiva) med spoloma ne razlikujejo. Med preventivne ukrepe uvrščamo nefarmakološke in farmakološke načine zmanjševanja oziroma odpravljanja dejavnikov tveganja za SŽB, kot so arterijska hipertenzija, dislipidemija, debelost, motena toleranca za glukozo, sladkorna bolezen, kajenje in telesna neaktivnost. Dejavniki tveganja za SŽB se med spoloma ne razlikujejo bistveno, pri ženskah je vpliv sladkorne bolezni, holesterola v lipoproteinih

velike gostote (HDL), trigliceridov in verjetno tudi kajenja večji kot pri moških.⁶ Poleg opisanih klasičnih dejavnikov pri ženskah ugotovljamo še specifične dejavnike tveganja, kot so preeklampsija, eklampsija, gestacijski diabetes in menopavza.²

Menopavza in hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ)

V menopavzi se tveganje za SŽB pomembno poveča, kar pripisujemo pomanjkanju ženskih spolnih hormonov estrogenov.⁷ V obsežni epidemiološki raziskavi so ugotovili, da je delež zdravih žensk v pomenopavzi brez dejavnikov tveganja bistveno manjši (39 %) kot pri ženskah v perimenopavzi (52 %). V pomenopavzi se zveča raven celotnega holesterola, holesterola v lipoproteinih majhne gostote (LDL) in zmanjša raven zaščitnega holesterola HDL.⁸ Zvečanje ravni celotnega holesterola za 1 % pri ženskah enako kot pri moških poveča tveganje za koronarno bolezen za 2 %.⁹ V pomenopavzi so ugotovili tudi zvečanje arterijskega krvnega tlaka in telesne teže, ni pa bilo pomembnih razlik v kajenju in telesni dejavnosti.⁸ Poveča se inzulinska odpornost, kar povzroči zvečanje ravni krvnega sladkorja, nastanek polimetaboličnega sindroma in večjo ogroženost za nastanek sladkorne bolezni in SŽB.¹⁰

Pogledi na vlogo hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) v pomenopavzi pri SŽB so se v zadnjih letih izrazito spreminjali. V literaturi je objavljenih več kot 30 epidemioloških raziskav, v katerih so proučevali povezavo med HNZ in SŽB. V številnih obsežnih opazovalnih študijah so ugotavljali, da je HNZ z estrogeni kot tudi v kombinaciji s progestageni povezano s pomembno manjšim pojavljanjem ishemične boleznice srca.^{7,11} Metaanaliza teh raziskav je pokazala za 30 do 50 % zmanjšano tveganje za ishemično bolezen srca pri uporabi HNZ.¹²

V dveh obsežnih randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih raziskavah so proučevali vpliv HNZ na zaplete SŽB in umrljivost. Leta 1998 so objavili raziskavo HERS (Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study), v katero so vključili 2763 bolnic povprečne starosti 66,7 leta z znano koronarno boleznijo. Po 4 letih zdravljenja s kombinacijo konjugiranih konjskih estrogenov in medroksiprogesteron acetatom niso ugotovili razlik v številu akutnih koronar-

nih dogodkov v primerjavi s placebom.¹³ V prvih letih HNZ so opažali celo večje število akutnih koronarnih dogodkov, kasneje pa jih je bilo v primerjavi s placebom manj. Med možnimi razlogi za te presenetljive rezultate so navajali možnost prevelikega odmerka HNZ pri ženskah, pri katerih je menopavza nastopila pred povprečno 20 leti, možnost zgodnjega prokoagulacijskega in provnetnega negativnega učinka HNZ, kar lahko povzroči akutne zaplete pri napredovali aterosklerozi ter izbiri medroksiprogesteron acetata, ki ima veliko estrogenom nasprotnih učinkov.^{12,13}

V raziskavi WHI (Women's Health Initiative) so uporabili isto vrsto HNZ pri 16.608 ženskah povprečne starosti 63,2 leta, brez znane SŽB, vendar s številnimi dejavniki tveganja zanjo.¹⁴ Raziskavo so zaključili predčasno po povprečnem opazovalnem obdobju 5,2 leta, v katerem so pri uporabnicah HNZ ugotovili za 29 % več srčno-žilnih zapletov (več je bilo neusodnih srčnih infarktov, razlik v srčno-žilni umrljivosti pa ni bilo). Enako pomembno kot upoštevanje relativnega tveganja je poznavanje absolutnega tveganja: po 1 letu HNZ so ugotovili 37 srčno-žilnih zapletov pri 10.000 uporabnicah HNZ in 30 srčno-žilnih zapletov pri 10.000 uporabnicah placeba. Učinek monoterapije s konjugiranimi konjskimi estrogeni so preverili v drugem delu raziskave WHI pri 10.739 ženskah po histerektomiji.¹⁵ Po 6,8 leta so ugotovili za 9 % manj srčno-žilnih zapletov, kar ni bilo statistično pomembno (v 1 letu HNZ 49 zapletov pri 10.000 uporabnicah HNZ in 54 zapletov pri 10.000 uporabnicah placeba).

Vpliv HNZ na preprečevanje možganske kapi so proučevali v treh randomiziranih kliničnih raziskavah. V raziskavi HERS niso ugotovili pomembne povezave med HNZ in možgansko kapjo (razmerje obetov za neusodno možgansko kap je bilo 1,18; interval zaupanja 0,83 do 1,66; razmerje obetov za možgansko kap s smrtnim izidom je bilo 1,61; interval zaupanja 0,73 do 3,55).¹⁶ Pri 664 ženskah v pomenopavzi po že preboleli možganski kapi s povprečno starostjo 71 let estradiol ni zmanjšal ponovitve možganske kapi. V tej raziskavi so ugotovili celo 2,9-krat večje tveganje za ponovno možgansko kap s smrtnim izidom v primerjavi s placebom.¹⁷ V raziskavi WHI so v primerjavi s placebom ugotovili statistično pomembno večje tveganje za možgansko kap pri kombiniranem HNZ (razmerje obetov 1,41; interval zaupanja 1,07 do 1,85), kar pomeni po enoletnem HNZ 29 možganskih kapi na 10.000 uporabnic HNZ in 21 na 10.000 uporabnic placeba.¹⁸ Povečano tveganje so ugotovili tudi pri monoterapiji s konjugiranimi konjskimi estrogeni (razmerje obetov 1,39; interval zaupanja 1,10 do 1,77) oz. po enoletnem HNZ 44 možganskih kapi na 10.000 uporabnic HNZ in 32 na 10.000 uporabnic placeba.¹⁵

Rezultati teh kliničnih randomiziranih raziskav so močno presenetili strokovno in laično javnost. Kakšni so razlogi za tako nasprotujoče si učinke HNZ na SŽB? Epidemiologi so pogosto poudarjali, da pri opazovalnih raziskavah ne moremo zanesljivo izključiti možnosti pristranosti, saj so pri uporabnicah HNZ v teh raziskavah ugotavljali manjše pojavljanje dejavnikov tveganja za SŽB in večjo ozaveščenost o zdravem

življenjskem slogu v primerjavi z neuporabnicami.¹⁹ Vprašljiva je tudi ustreznost primerjalne skupine, v tem primeru neuporabnic HNZ. Izračunali so, da se zaščitni učinek HNZ na SŽB pomembno zmanjša (iz 33 %, ko uporabnice HNZ primerjamo z neuporabnicami, na 18 %, ko uporabnice primerjamo z ženskami, ki so imele HNZ v preteklosti in so morda bolj podobne uporabnicam po življenjskem slogu, dejavnih tveganja za SŽB, drugih socialno-ekonomskih dejavnikov in dostopnosti do zdravstvene oskrbe). Zavedati se moramo tudi pomanjkljivosti raziskave WHI: proučevali so le eno obliko HNZ, vključili so tudi starejše ženske, ki so bile že vrsto let v pomenopavzi, pomemben delež preiskovank je imel vaginalne krvavitve, zaradi česar raziskava ni bila dvojno slepa, kar 42 % uporabnic HNZ in 38 % žensk s placebom je jemanje predčasno prekinilo, 11 % preiskovank iz kontrolne skupine je med raziskavo pričelo uporabljati HNZ.¹⁴ Nerazrešeno je tudi neskladje med temi rezultati in rezultati številnih bazičnih raziskav ter raziskav na živalih, ki so večinoma pokazale izjemno ugoden učinek HNZ na številne dejavnike, ki prispevajo k nastanku ateroskleroze. Pri opicah s kirurško povzročeno menopavzo so potrdili 70-odstotno zmanjšanje aterosklerotičnih plakov v koronarnih arterijah, če so estrogene nadomeščali takoj po ovariektomiji in jih sočasno hranili z aterogenimi živili. Če pa so opice po ovariektomiji najprej 2 leti hranili z aterogenimi živili in šele po tem obdobju pričeli nadomeščati estrogene, tega zaščitnega učinka na koronarnih arterijah ni bilo.²⁰

Ti rezultati kažejo na možnost ugodnih učinkov estrogenov v začetnem obdobju ateroskleroze, ki jih v primeru kasnega nadomeščanja estrogenov, ko je ateroskleroza že napredovala, ni več. V dodatni analizi rezultatov raziskave WHI so ugotovili razliko v kardioprotektivnem učinku HNZ v odvisnosti od trajanja pomenopavze: relativno tveganje je bilo pri uporabnicah HNZ z menopavzo, ki je nastopila pred manj kot 10 leti, za 24 % manjše, pri trajanju pomenopavze 10 do 19 let za 10 % večje in pri trajanju pomenopavze nad 20 let za 28 % večje.²¹ Absolutno letno tveganje ob HNZ za koronarne zaplete je bilo v prvi skupini -6 primerov na 10.000 uporabnic, v drugi skupini +4 na 10.000 uporabnic in v tretji skupini +17 na 10.000 uporabnic. Zaključili so, da je učinek HNZ verjetno odvisen od trajanja pomenopavze. Pri uvedbi HNZ v obdobju do 10 let po menopavzi so ugotovili nagnjenost k manjšemu številu koronarnih zapletov. Zaključimo lahko, da HNZ lahko priporočamo mlajšim ženskam v pomenopavzi za odpravljanje izrazitih menopavznih težav, kar ne bo pomembno povečalo tveganja za SŽB.

Varnost HNZ so preverili tudi v metaanalizi 30 randomiziranih kliničnih raziskav s skupno 26.708 vključenimi preiskovankami.²² HNZ je pomembno zmanjšalo celokupno umrljivost pri ženskah, mlajših od 60 let (razmerje obetov 0,61; interval zaupanja 0,39 do 0,95), ne pa v skupini nad 60 let (razmerje obetov 1,03; interval zaupanja 0,90 do 1,18). V nobeni skupini niso ugotovili pomembnega vpliva HNZ na srčno-žilno smrtnost, ne na umrljivost zaradi malignih bolezni.

Priloga 3 Priporočila o uporabi HNZ v pomenopavzi in srčno-žilne bolezni

Na osnovi teh podatkov so nedavno objavili več priporočil mednarodnih menopavznih društev, ki celostno obravnavajo vlogo HNZ v pomenopavzi.

Mednarodno menopavzno združenje (IMS, International Menopause Society) v preventivi SŽB priporoča primarne preventivne ukrepe, kot so opustitev kajenja, primerno prehrano, vzdrževanje ustrezne telesne teže, arterijskega krvnega tlaka, zdravljenje sladkorne bolezni in hiperlipidemije. Pri ženskah, mlajših od 60 let, z nedavno menopavzo in brez znane SŽB HNZ v začetnem obdobju najverjetneje ne škoduje. Morda zmanjša obolevnost in umrljivost zaradi SŽB. Pri ženskah, starejših od 60 let, se odločimo glede nadaljevanja HNZ po tehtnem premisleku o tveganjih in ugodnostih tovrstnega zdravljenja.²³

Podobno stališče zasledimo v priporočilu Severnoameriškega menopavznega združenja, ki ugotavlja, da HNZ v pomenopavzi ni indicirano za preprečevanje koronarne bolezni. Predpisovanje HNZ zaradi tipičnih menopavznih težav pri ženskah med 50. in 59. letom oziroma pri ženskah, pri katerih je od začetka menopavze minilo manj kot 10 let, verjetno ne poveča tveganja za SŽB. HNZ zgodaj v menopavzi morda celo zmanjša tveganje za koronarno bolezen.²⁴

Podobno je skupno stališče evropskih kardiologov in ginekologov, da je tveganje HNZ pri starejših ženskah v pomenopavzi večje od možnih koristi in da HNZ nikakor ne uporabljamo v primarni ali sekundarni preventivi SŽB. Pri zdravljenju mlajših, perimenopavznih žensk z izraženimi simptomi pa moramo pri odločitvi o HNZ pretehtati koristi in možna tveganja.²⁵

Pri vlogi in odločitvi o HNZ se srečujemo še z drugimi vprašanji. Trenutno ni dorečeno, katera vrsta in kolikšen odmerek estrogena in progestagena v HNZ so najprimernejši, kateri načini uporabe (v obliki tablet, obližev, vaginalno, intrauterino) imajo prednost, kakšen je najustreznejši način HNZ (neprekinjeno ali prekinjeno), kako dolgo uporabljati HNZ in pomen novih oblik HNZ. V obeh kliničnih randomiziranih raziskavah so uporabili le eno vrsto HNZ (konjugirane konjske estrogene in medroksiprogesteron acetat) v stalnem, sorazmerno velikem odmerku, kar tudi lahko delno prispeva k negativnim rezultatom. Novejše smernice priporočajo uvajanje HNZ v začetnem čim manjšem odmerku, ki še učinkovito odpravi težave.²⁴ V pilotski randomizirani, s placebom kontrolirani raziskavi 100 žensk v pomenopavzi, ki so nedavno prebolele akutni koronarni sindrom, so proučevali varnost kombiniranega HNZ v nizkem odmerku (1 mg estradiola in 0,5 mg noretisteron acetata). Po 1 letu HNZ niso ugotovili razlik v srčno-žilnih zapletih med obema skupinama. Avtorji so zaključili, da je uporaba omenjenega HNZ pri bolnicah po akutnem koronarnem sindromu najverjetneje varna, za dokončne zaključke pa potrebujemo obsežnejše klinične raziskave.²⁶ Podobno tudi pri 1.027 ženskah po akutnem srčnem infarktu 2-letno HNZ z estradiol valeratom ni pomembno vplivalo na ponovitev srčnega infarkta ali umrljivost.²⁷

Odločitev o najustreznejši vrsti HNZ mora biti vsekar individualno prilagojena kliničnim značilnostim in tudi željam posamezne ženske. Tako bi na primer pri bolnicah, ki imajo arterijsko hipertenzijo, poskusili kombinirati estrogen in novi sintetični progestagen drospironon, ki ima tudi antimineralokortikoidni učinek.²⁵ Pri bolnicah s sladkorno boleznijo in hipertrigliceridemijo bi estrogen raje kot v obliki tablet predpisali v obliki obližev.²⁴ Obseg in kompleksnost HNZ v pomenopavzi zaenkrat ne dopuščata enostavnih in hitrih rešitev. Zaradi tega nujno potrebujemo dobro zastavljene klinične raziskave, ki bodo odgovorile na vprašanja o preventivnem učinku HNZ in izboljšale obravnavo žensk v pomenopavzi.

Komentar

Pri starejših ženskah v pomenopavzi tveganje HNZ presega morebitne koristi, in zato HNZ ne uporabljamo v primarni ali sekundarni preventivi srčno-žilnih bolezni (stopnja soglasja 1b).

Predpisovanje HNZ zaradi izrazitih menopavznih težav pri ženskah med 50. in 59. letom oz. pri ženskah, pri katerih je od začetka menopavze minilo manj kot 10 let, verjetno ne poveča tveganja za SŽB. HNZ zgodaj v menopavzi morda celo zmanjša tveganje za koronarno bolezen (stopnja soglasja 4).

Literatura

- Peterson S, Peto V, Rayner M, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics. 2nd ed. London: British Heart Foundation; 2005.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1230–50.
- Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26: 1585–95.
- Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1311–5.
- Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994–1005.
- Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 538–49.
- Barret Connor E., Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861–7.
- Tremollieres FA, Poulles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French Women. *Atherosclerosis* 1999; 142: 415–23.
- Castelli WP. Cardiovascular disease in woman. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1553–60.
- Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T, Stanczyk FZ, et al. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 150–4.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453–61.
- Mosca L. The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2263–72.

13. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 19: 280: 605-13.
14. 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. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
15. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
16. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-42.
17. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarre PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9.
18. 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.
19. Garbe E, Suissa S. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study Hormone replacement therapy and acute coronary outcomes: methodological issues between randomized and observational studies *Human Reproduction* 2004; 19: 8-13.
20. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 605-19.
21. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
22. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
23. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181-94.
24. Position Statement. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 584-603.
25. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40.
26. Collins P, Flather M, Lees B, Mister R, Proudler AJ, Stevenson JC; WHISP (Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Study) Pilot Study Investigators. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2046-53.
27. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al; ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-8.

Prispelo 2008-09-09, sprejeto 2008-10-14