

HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE A KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

MUDr. Tomáš Fait

Ambulance pro poruchy v klimakteriu, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Názory na vztah hormonální substituční terapie a kardiovaskulárního systému se vyvíjejí. Původní představy o protektivním vlivu hormonální terapie v primární i sekundární prevenci ischemické choroby srdeční byly po zveřejnění výsledků studií HERS a WHI vystřídaný obavami z vysokého rizika. Teprve recentní reanalýzy dosavadních studií přinesly racionální pohled, který dle teorie terapeutického okna potvrzuje neutrální až hraničně protektivní vliv hormonální substituce při jejím časném, indikovaném a individuálním podání. Riziko tromboembolické nemoci je obdobné jako při podávání jiných sexagenů s výhodou dlouhé anamnézy umožňující vyčlenění rizikové skupiny.

Klíčová slova: hormonální substituční terapie, ischemická choroba srdeční, tromboembolická nemoc.

Med. Pro Praxi 2008; 5(2): 70–73

Ischemická choroba srdeční

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých státech. U mužů incidence stoupá progresivně zhruba od věku 35 let, u žen je vzestup zaznamenán až po 55. roce života či po kastraci. Z této věkové závislosti u žen prokázané Framinghamskou studií lze logicky vyvodit potenciální ochranný účinek estrogenů a tedy i hormonální substituční terapie (HT). Ischemická choroba srdeční je ve většině případů způsobena koronární aterosklerózou. Nedostatek estrogenů v menopauze vede k proaterogenním změnám. Exogenně podávané estrogény jsou schopny pozitivně ovlivnit aterogenezi, agregaci destiček i cévní tonus (tabulka 1). Přesto v klinické praxi nemá podávání HT obecně ochranný vliv ve vztahu k ICHS.

Faktory aterogeneze

Obecně uznávané antiaterogenní změny navozuje HT v lipidovém spektru. Perorální estrogény způsobují pokles LDL-C (frakce cholesterolu v lipoproteinech o nízké denzitě) a zvýšení hladiny HDL-C (frakce cholesterolu v lipoproteinech o vysoké denzitě). Zároveň zvyšují hladiny triglyceridů, což ale nemá klinický význam s výjimkou případů iniciální hypertriglyceridémie. Transdermální estradiol způsobuje obecně nižší pokles LDL-C a nižší vzestup hladiny HDL-C bez vzestupu či dokonce s poklesem hladiny triglyceridů. Přidání gestagenů s androgenní aktivitou v běžných dávkách, ačkoli neovlivňuje změny LDL-C, způsobuje snížení pozitivního efektu perorálních i transdermálních estrogenů na HDL-C. Přidání progestinů bez androgenní aktivity neovlivňuje estrogény vyvolané změny lipidového profilu (14).

Transdermální estrogény neovlivňují inzulínovou rezistenci. Estrogény podporují gynoidní distribuci tělesného tuku, která je pro riziko ischemické choroby srdeční méně riziková. Estrogény působí vasodilatačně. Byl prokázán pokles hladiny cytoadhezivních

molekul při podávání HT a snížení hladin homocysteinu na premenopauzální hodnoty.

Nově objevené změny, jako je signifikantní vzestup C-reaktivního proteinu (CRP) při užívání perorálních estrogenů, by mohly vysvětlit zvýšení kardiovaskulárního rizika v počátečním období užívání HT zejména u žen s anamnézou ischemické choroby srdeční. Je silným markerem pro individuální riziko ruptury aterosklerotického plátu a tedy i pro riziko infarktu myokardu, nemoci periferních cév u jedinců bez příznaků, ale i s anamnézou infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris či akutní ICHS.

Observační studie

V přehledu populačních studií estrogenní substituční terapie (ET) a ICHS do roku 1987 byl prokázán pokles celkového relativního rizika (RR) na 0,56. Shodně metaanalýza z roku 1998 ukázala snížení rizika ICHS pro ET na 0,7 a pro HT na 0,66.

Jako nezvratný se fakt pozitivního působení HT na riziko ICHS jevil ve světle výsledků observační studie **Nurses' Health Study** publikovaných v roce 1996 (8). V této prospektivní studii 121 700 vdaných zdravotních sester probíhající od roku 1976 metodou dotazníků zasílaných každé 2 roky zjistili, že HT snižuje riziko ICHS u zdravých žen nezávisle na délce podávání či dávce estrogenu. Stanovili relativní riziko 0,39 pro současné uživatelky kombinované a 0,60 čistě estrogenní substituce. Po adjustaci k věku je RR 0,6 pro současné uživatelky a nesignifikantní zlepšení na RR 0,8 pro bývalé uživatelky. Schlipak et al. (15) v souboru 114 724 žen hospitalizovaných pro infarkt myokardu s prevalencí užívání HT 6,4 % zjistili signifikantně vyšší přežívání uživatelek HT (úmrtost 7,4 % proti 16,2 %) s RR úmrtí na ICHS 0,41.

Prospektivní studie

Výsledky **The Lipid Research Clinics Program** (2) v souboru 2 270 žen sledovaných prospektivně po 8,5 roku publikované v roce 1987 prokazují vý-

znamný protektivní vliv HT v primární i sekundární prevenci ICHS (tabulka 2). Pětileté přežití u žen s angiograficky verifikovanou koronární stenózou bylo 97 % proti 81 % ve prospěch uživatelek estrogenů.

Studie **HERS** (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) měla ověřit účinek HT v sekundární prevenci ICHS (9). Jednalo se o randomizovanou, dvojité slepou prospektivní studii, do které bylo zařazeno dvakrát 1 380 žen s ICHS a poměrně vysokým průměrným věkem 67 let. Jedné skupině bylo podáváno 0,625 mg konjugovaných equinních estrogenů (CEE) s 2,5 mg medroxyprogesteronacetátu (MPA) kontinuálně, druhé placebo. V průběhu 4,1 roku trvání studie se nesnížil výskyt koronárních příhod v léčené

Tabulka 1. Mechanismy příznivého vlivu estrogenů na ICHS

Zpomalení aterogeneze	• snížení LDL-C, zvýšení HDL-C • snížení oxidace a ukládání LDL-C v cévní stěně • zrychlení postprandiální eliminace chylomikronů • snížení Lp (a) • snížení homocysteinémie • snížení hladin cytoadhezivních molekul a cytokinů • snížení insulinémie
Snížení agregace krevních destiček	• snížení hladiny tromboxanu A2 • snížení hladiny fibrinogenu • snížení koncentrace inhibitoru aktivovaného plasminogenu (PAI-1)
Vasodilatace	• modulace uvolňování vasoaktivních látek – snížení endotelin-1 – zvýšení EDRF a prostacyklinu PGI2 • modulace funkce iontových kanálů • estrogenní receptory cévní stěny • snížení angiotenzin-konvertujícího enzymu

Tabulka 2. Mortalita v přepočtu na 10 000 žen (The Lipid Research Clinics Program)

ICHS	-	-	+	+
HRT	+	-	+	-
mortalita	12,8	30,2	13,8	66,3

Tabulka 3. Výsledky studie WHI (relativní rizika)

RR (confidence interval)	estrogen-gestagenní	estrogenní
Karcinom prsu	1,26 (1,00–1,59)	0,77 (0,59–1,01)
ICHS	1,29 (1,02–1,63)	0,91 (0,75–1,12)
Cévní mozková příhoda	1,41 (1,07–1,85)	1,39 (1,10–1,77)
Tromboembolie	2,13 (1,26–3,55)	1,34 (0,87–2,06)
Kolorektální karcinom	0,63 (0,43–0,92)	1,08 (0,75–1,55)
Karcinom endometria	0,83 (0,47–1,47)	-
Zlomenina krčku femuru	0,66 (0,45–0,98)	0,61 (0,41–0,91)
Kardiovaskulární choroby	1,22 (1,09–1,36)	1,12 (1,01–1,24)
Osteoporotické zlomeniny	0,76 (0,69–0,85)	0,7 (0,63–0,79)
Celková úmrtnost	0,98 (0,82–1,18)	1,04 (0,88–1,22)
Celkový index	1,15 (1,03–1,28)	1,01 (0,91–1,12)

skupině. V prvním roce trvání studie bylo dokonce v této skupině pozorováno více koronárních příhod než ve skupině placebové. Méně koronárních příhod se objevilo až ve 4. roce sledování. Riziko koronárních příhod v prvním roce klesá v 4měsíčních obdobích s RR 2,29 na 1,46 a na 1,18. Nulový až negativní účinek HT v sekundární prevenci ICHS kontrastuje s příznivým ovlivněním lipidového spektra (snížení LDL-cholesterolu o 11 % a vzestup HDL-cholesterolu o 10 %).

Jedna z teorií vysvětluje tento nepříznivý výsledek destabilizací aterosklerotického plátu podáváním HT. Ve studii **PEPI** (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) (4) podávání perorální HT signifikantně zvyšovalo hladinu CRP. Na základě výsledků autoři nedoporučují zahajovat HT v rámci sekundární prevence ICHS, nepovažují však za nutné její přerušení při manifestaci ICHS.

Odpůrci studie **HERS** jí vyčítají nejen vysoký průměrný věk zkoumaných žen, ale i krátkou dobu trvání studie. Předpokládané signifikantní snížení rizika uživatelů HT se však neobjevilo ani při prodloužení sledování na 6,8 roku ve studii **HERS II** (7). Ani dodatečná reanalýza výsledků studie **HERS** v 86 znacích neidentifikovala žádnou podskupinu účastnic, u které by HT bylo jednoznačně prospěšné. Výsledky **HERS** i reanalýzy přináší stále stejnou informaci. Není účelné zahajovat 10–20 let po menopauze hormonální substituční terapii ve snaze o sekundární prevenci ICHS.

Studie **Women's Health Initiative** (WHI) (18) byla prezentována jako jedna z dlouho očekávaných studií o vlivu HT na primární prevenci ICHS. Do studie byly v letech 1993–1998 zařazovány ženy ve věku 50–79 let alespoň 6 měsíců po menopauze. Po minimálně tříměsíčním přerušení léčby bylo zařazeno i 26 % žen, které již HT užívaly. Studie probíhala ve dvou základních liniích – čistě estrogenní léčba

Tabulka 4. Výsledky estrogenní větve studie WHI dle věkových kategorií

Věk	50–59	60–69	70–79
ICHS	0,56 (0,3–1,03)	0,92 (0,69–1,23)	1,04 (0,75–1,44)
iktus	1,08 (0,57–2,04)	1,65 (1,16–2,36)	1,25 (0,85–1,82)
tromboembolie	1,22 (0,62–2,42)	1,31 (0,86–2,0)	1,44 (0,86–2,44)
carcinom prsu	0,72 (0,43–1,21)	0,72 (0,49–1,07)	0,94 (0,56–1,6)

Tabulka 5. Příčiny úmrtí uživatelů HT dle věku (boldem statisticky významné)

RR (95 % CI)	celkové	kardiovaskulární	nádorové	ostatní
Všechny	0,98 (0,87–1,18)	1,1 (0,9–1,34)	1,03 (0,23–1,29)	0,67 (0,51–0,88)
do 60 let	0,61 (0,39–0,95)	0,68 (0,22–2,15)	0,69 (0,59–1,08)	0,44 (0,17–1,13)
nad 60 let	1,03 (0,9–1,18)	1,11 (0,91–1,36)	1,07 (0,84–1,37)	0,68 (0,56–0,91)

pro ženy po hysterektomii a kombinovaná estrogen-gestagenní terapie pro ženy s dělohou.

Větev s estrogen-gestagenní substitucí (EPT) ve složení 0,625 mg CEE a 2,5 mg MPA byla po 5,2 roku trvání studie předčasně ukončena pro převahu nepříznivých účinků léčby nad placebem. V souboru 8 506 uživatelů a 8 102 kontrol bylo zjištěno zvýšení rizika karcinomu prsu, ICHS, cévní mozkové příhody a tromboembolie (tabulka 3). Preventivní vliv na zlomeniny krčku kosti stehenní, karcinom endometria a kolorektální karcinom nepostačil v této studii k vyvážení negativ. Jiné faktory spojené s estrogenním deficitem (urogenitální trofika, kvalita života pacientky, subjektivní spokojenost) nebyly sledovány. Pro zahájení primární prevence ICHS se průměrný věk 63,2 jeví poměrně vysoký a vysoká procentuální přítomnost faktorů ovlivňujících ICHS (34 % body mass index nad 30,50 % abusus nikotinu, 4,4 % diabetiků, 6,9 % uživatelů hypolipidemik, 20 % uživatelů aspirinu) i samotné anamnézy ICHS (4,4 %) je zarážející.

Také estrogenní větev studie WHI byla uzavřena předčasně po 6,8 (5,7–10,7) roku s odůvodněním, že další pokračování již nepřináší nové údaje, není sice překročeno žádné stanovené riziko, ale riziko ICHS se nesnižuje. V estrogenní větvi WHI bylo v letech 1993–1998 randomizováno 10 739 zdravých žen. Z nich užívalo 0,625 mg CEE 5 310 žen a placebo 5 429 žen. Opět zarazí široké věkové rozmezí od 50 do 79 let a nulové údaje o indikaci k zahájení terapie (17). Zajímavé jsou příznivé trendy při časném startu terapie (tabulka 4).

Na faktor časování HT upozornila metaanalýza 30 randomizovaných studií provedených mezi roky 1966 a 2002 zahrnující 26 708 žen. Ukázala, že HT snižovala celkovou úmrtnost ve skupině do 60 let, ale nikoli u starších žen. HT neovlivňovala úmrtí na kardiovaskulární nemoci či nádory, ale pouze úmrtí z jiných příčin (tabulka 5) (12).

Trend významu časování hormonální terapie sledovala i rozsáhlá reanalýza WHI dle věkových kategorií, časového odstupu zahájení terapie od menopauzy a přítomnosti akutního klimakterického syndromu (tabulka 6) (11). Byly vyloučeny ženy bez udání data poslední menstruace a tak skupina čítala 23 317 žen. Ženy v estrogenní větvi měly více rizikových kardiovaskulárních znaků. Předchozí HT refe-

ruje 61 % v kastrované a 41 % v nekastované skupině, klimakterické potíže udává 43 % v ET resp. 38 % v EPT větvi. Celkem bylo zaznamenáno 396 příhod ICHS v intervenčních a 379 v placebových větvích. Ve skupině do 10 let od menopauzy bylo RR ICHS 0,76 (0,5–1,16), ve skupině 10–19 let 1,1 (0,84–1,45) a nad 20 let 1,28 (1,03–1,58), to znamená na 10 000 ženských roků úbytek 6 případů respektive nárůst 4 a 17. Tento trend je hraničně významný s $p = 0,02$. Nesignifikantní je trend ve věkových skupinách.

HT tedy ve studii WHI nesnižuje riziko ICHS, ale po adjustaci k rizikovým faktorům lze říci, že riziko je nižší pro ET než pro EPT ($p = 0,02$). Výskyt ICHS se zvyšuje s věkem, ale HT tento trend statisticky neovlivňuje. Ve věkové skupině 50–59 let se na rozdíl od vyšších věkových kategorií nezvyšuje riziko ICHS při HT. Statisticky významný je trend zvyšování rizika ICHS u symptomatických žen ($p < 0,01$), kde RR pro věkovou skupinu 50–59 let je 0,86 (0,44–1,65), 60–69 let 1,2 (0,7–2,04) a 70–79 let 5,08 (2,08–12,4). Nutno však zmínit počet sledovaných žen, kde v nejvyšší věkové kategorii je jich již jen 2 × 200, tedy 5 × méně než v nejnižší. Zatímco vasomotorické příznaky časně postmenopauzálních žen mohou být způsobeny reakcí cév s normální endoteliální funkcí, u starších žen je pravděpodobně příčina jiná.

Jedním z důvodů, proč ani reanalýza neukázala při časném a indikovaném startu HT protektivní vliv na ICHS, tak jak jej známe například z Nurse's Health Study, může být i nedostatečná velikost WHI. Z belgického modelu (6) je patrné, že kardiovaskulární mortalita u žen 50–54letých resp. 55–59letých je 0,85 resp. 1,58 %. K průkazu, že 10leté užívání HT snižuje riziko kardiovaskulární mortality o 30 % by bylo třeba 34 630 probandek, o 20 % 82 436 a o 10 % 348 059 pro 50–54 let. Pro kategorii 55–59 let by to bylo 18 541, 44 072 a 185 936 žen.

Studie WHI-CAC (Coronary-Artery Calcification) navázala na estrogenní větev WHI, kdy v souboru 1 064 žen, nasazených na terapii v 50–59 letech po 7,4 roku užívání ET, provedli CT srdce a hodnotili skóre kalcia v cévní stěně koronárních cév. Prokázala snížení ukládání kalcia v cévní stěně při HT a posunula tak prokazatelně bezpečnou dobu užívání až na 65 let (10).

Výrazný vzestup kardiovaskulárního rizika u žen v menopauze byl impulzem k opakovaným setkáním

European Heart Society a International Menopause Society vedoucí k publikovanému konsenzuálnímu stanovisku (3). Hormonální substituční terapie u perimenopauzálních žen snižuje vasomotorické příznaky a zlepšuje kvalitu života. Neexistuje přesvědčivý důkaz, že by tato léčba zvyšovala riziko karcinomu prsu. U starších žen převyšuje kardiovaskulární riziko spojené s HT jeho přínosy, proto nemá být HT užívání v primární ani sekundární prevenci ICHS. V léčbě mladších symptomatických žen mají být přínosy hodnoceny v porovnání s riziky terapie.

Tromboembolická nemoc

I když biologický ekvivalent dávky pohlavních steroidů používaných v hormonální substituční terapii ve srovnání s hormonální antikoncepcí je nižší, i zde existuje riziko TEN. Relativní riziko se pohybuje v rozmezí 2–4.

Ze studie HERS vyplývá RR 2,89 (CI 1,5–5,58) resp. 2,7 (CI 1,4–5) se snížením na 2,08 při prodloužení ve studii HERS II, kde samotný úsek 2,7 roku studie HERS II přinesl RR 1,4. WHI je spojena s RR 2,11 se zachováním významu věku uživatelek. Beralová (1) shrnuje výsledky studií HERS, WHI, WEST a EVTET, které tvoří placebem kontrolované prospektivní studie s více jak 20 000 ženami sledovanými po 4–9 let. Uvádí, že HT významně zvyšuje riziko TEN s RR 2,16.

Metaanalýza 12 studií prokázala RR 2,14 (CI 1,64–2,81) s výraznějším rizikem v prvních dvou letech užívání (RR pro 1. rok 3,49, CI 2,33–5,59). Také rozsáhlá case-control studie (5) prokázala RR 2,1 (1,4–3,2) s významným rizikem v prvním (RR 4,6, CI 2,5–8,4) a druhém (RR 3,0, CI 1,4–6,5) půlroce užívání, ve srovnání s delším než ročním užíváním (RR 1,1, CI 0,6–2,1). Nenalezla rozdíl v složení, dávkování ani aplikační cestě HT.

Přehled studií z let 1980–2005 prokazuje riziko v rozmezí 1,22 (0,76–1,94) až 4,5 (1,3–15,1) stejné pro obě formy TEN. Nejvyšší riziko je shodně udáváno v prvním roce užívání. Lehce vyšší riziko bylo prokázáno pro estrogen-gestagenní přípravky ve

Tabulka 6. Výsledky reanalýzy studie WHI pro ICHS

		RR (95 % CI)
hormonální léčba (13 816/13 531)		1,07 (0,92–1,23)
věk při zahájení terapie	50–59	0,93 (0,65–1,33)
	60–69	0,98 (0,79–1,21)
	70–79	1,26 (1,00–1,59)
roky od menopauzy	< 10	0,76 (0,5–1,16)
	10–19	1,1 (0,84–1,45)
	≥ 20	1,28 (1,03–1,58)
CEE (5 310/5 429)		0,95 (0,78–1,16)
věk při zahájení terapie	50–59	0,63 (0,36–1,09)
	60–69	0,94 (0,71–1,24)
	70–79	1,13 (0,82–1,54)
roky od menopauzy	< 10	0,48 (0,2–1,17)
	10–19	0,96 (0,64–1,44)
	≥ 20	1,12 (0,86–1,46)
CEE + MPA (8 506/8 102)		1,23 (0,99–1,63)
věk při zahájení terapie	50–59	1,29 (0,79–2,12)
	60–69	1,03 (0,74–1,43)
	70–79	1,48 (1,04–2,11)
roky od menopauzy	< 10	0,88 (0,54–1,43)
	10–19	1,23 (0,85–1,77)
	≥ 20	1,66 (1,14–2,41)

srovnání s čistě estrogenními s RR 1,6 (1,13–2,26). Perorální aplikace je spojena s vyšším rizikem (RR 4, CI 1,9–8,3) oproti transdermální formě (13, 16).

Nevýhodou pro uživatelek HT je rostoucí riziko TEN s věkem, výhodou je možnost získání validnější anamnézy před nasazením HT vzhledem k již prodělaným životním obdobím hyperkoagulace (těhotenství...), kde se již mohly projevit případné vrozené trombofilní stavy.

Závěr

Racionální přístup k ICHS a HT je stále hledán. Dostupná data včetně reanalýzy WHI ukazují na existenci terapeutického okna, tedy doby, kdy podávání HT přináší s sebou více přínosů než rizik. Vliv HT při aplikaci těsně po menopauze je účinný nejen na příznaky akutního klimakterického syndromu a v prevenci osteoporózy, ale rovněž má neutrální až slabě pozitivní vliv na kardiovaskulární systém.

Reálným rizikem podávání HT je tromboembolická nemoc.

Indikací HT zůstává akutní klimakterický syndrom se svými vasomotorickými i psychickými projevy, urogenitální atrofie, kde preferujeme lokální aplikaci a prevence osteoporózy.

Při dodržení pravidel individualizace terapie, indikovaném podání HT s minimální dávkou a respektování známých absolutních kontraindikací (akutní hepatopatie, neléčené estrogendependentní nádory, akutní tromboembolická nemoc) převažuje celkový přínos terapie nad jejími riziky.

MUDr. Tomáš Fait

Ambulance pro poruchy v klimakteriu,
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 53 Praha 2
e-mail: tfait@vfn.cz

Literatura

- Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of HRT. *Lancet* 2002; 360: 942–944.
- Busch TL, Barrett-Connor E, Cowan LD et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women. *Circulation* 1987; 75: 1102–1109.
- Collins P, Rosano G, Casey C et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *European Heart Journal* 2007; 28: 2028–2040.
- Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins. *Circulation* 1999; 100(7): 717–722.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MC et al. Risk of venous thromboembolism in users of HRT. *Lancet* 1996; 348: 977.
- Depypere HT, Tummers P, Bacquer et al. Number of women needed in a prospective trial to prove potential benefit of hormone replacement therapy. *Climacteric* 1997; 10: 238–243.
- Grady D, Herrington D, Bittner V. HERS II. Cardiovascular disease outcomes during 6–8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 49–57.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *NEJM* 1996; 335: 453–461.
- Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
- Manson JE, Allison MA, Rossouw JE et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *NEJM* 2007; 356: 2591–2602.
- Rossouw JER, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297(13): 1465–1477.
- Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–432.
- Seed M, Knopp RH. Estrogens, lipoproteins and cardiovascular risk factors: an update following the randomized placebo-controlled trials of HRT. *Curr Opin Lipidol* 2004; 13: 459–467.
- Schlipak MG, Angeja BG, Go AS et al. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104: 2300–2304.
- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB et al. Prothrotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112(22): 3495–3500.
- WHI Steering Committee. Effect of CEE in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002; 288: 321–333.