

Hormonalna terapia zastępcza – terapia ciągłych kontrowersji

Hormone replacement therapy: a therapy of continuous controversies

Wiesław M. Kanadys

Od czasu wprowadzenia hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) do praktyki, terapia ta miała i ma swoich zwolenników, jak i przeciwników. Nadal jest tematem ciągłych dyskusji i kontrowersji. W ciągu całego tego okresu obserwuje się cykliczną zmienność nastawienia do HTZ, od pełnej aprobaty do negacji, w zależności od tego, w którą stronę następuje odchylenie równowagi korzyść/ryzyko. Po opublikowaniu wyników badań Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) i Women's Health Initiative (WHI) toczy się ożywiona dyskusja dotycząca miejsca HTZ w prewencji chorób sercowo-naczyniowych, jak i w ogóle zasadności jej stosowania. Bezsporne jest, że głównym celem stosowania HTZ jest łagodzenie objawów wypadowych mających znaczny wpływ na jakość życia. Jednak z drugiej strony nie można w całości negować, na podstawie prób WHI i HERS, dotychczasowych wyników badań wykazujących, że niedobór estrogenów nasila progresję miażdżycy i, że substytucja estrogenowa wykazuje działanie kardioprotekcyjne i neuroprotekcyjne. Mimo zastrzeżeń musimy przyjąć wyniki programu WHI i HERS, które będą miały wpływ na nasze postępowanie kliniczne i uznać ich znaczenie. Możemy się spierać co do zasadności stosowania HTZ, opierając się na tych, czy innych wynikach badań, czy też powołując się na różne autorytety naukowe, jednak zawsze wybór optymalnego postępowania leży w rękach pojedynczego lekarza i to on musi uwzględniać, poza dolegliwościami okresu przejściowego, wszystkie inne okoliczności, jak wiek, współistniejące choroby, czynniki ryzyka, które mogą wpływać na skuteczność terapii, wreszcie reakcję na jej zastosowanie, które wciąż jeszcze oparte jest w dużej mierze na zasadzie prób i błędów.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza

Veritas est adequatio intellectus et rei

(Przegląd Menopauzalny 2004; 2: 30–38)

Po opublikowaniu danych z dużych, randomizowanych programów klinicznych HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) [1] i WHI (*Women's Health Initiative*) [2] przez świat przetoczyła się i nadal się toczy ożywiona dyskusja dotycząca hormonalnej (estrogenowo-progestagenowej) terapii zastępczej (HTZ) w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, które były głównymi punktami końcowymi tych badań, jak i w ogóle zasadności stosowania hormonów u kobiet po menopauzie [3–8].

Jak można się było spodziewać dla przeciwników HTZ wyniki te stały się jeszcze jednym argumentem przeciwko, dla zwolenników jeszcze jedno badanie do refleksji nad wskazaniami, dawkowaniem, zaś dla niepoprawnych optymistów, którzy uznali HTZ za *panaceum* na liczne dolegliwości kobiece lub powód do frustracji. Znalazły one bardzo szeroki oddźwięk w mediach, w których głównie podkreślano *rakotwórcze* działanie hormonów. Wzmocniło to i tak dość szeroko rozpowszechniony pogląd, że kobiety są w znacznie więk-

Zespół Opieki Zdrowotnej w Lublinie; dyrektor mgr Jacek Malmon



szym stopniu narażone na zachorowalność na raka sutka i związany z tym zgon niż na zawał serca lub udar mózgu, i że choroby sercowo-naczyniowe nie są realnym zagrożeniem ich zdrowia i życia. Jednak rzeczywistość wykazuje, że 1 na 3 kobiety może umrzeć na choroby serca, a 1 na 6 z powodu udaru, podczas gdy u 1 na 9 rozwinię się rak sutka w każdym okresie dorosłego życia i 1 na 25 ewentualnie umrze z tego powodu [9, 10].

Od czasu wprowadzenia hormonoterapii do praktyki, terapia ta miała i ma swoich zwolenników, jak i przeciwników. Stanowiła i stanowi podwalinę licznych badań doświadczalnych i klinicznych, prac przeglądowych, metaanaliz i komentarzy. I pomimo że mamy już kilkudziesięcioletnie doświadczenie z HTZ, to nadal istnieje szereg niejasności, niedomówień i związanych z nią pytań, na które nie ma jednoznacznych odpowiedzi, i na które czasami jest dość trudno odpowiedzieć. W ciągu całego tego okresu obserwuje się cykliczną zmienność nastawienia do HTZ, od pełnej aprobaty do negacji, w zależności w którą stronę następuje odchylenie równowagi korzyść/ryzyko.

Menopauza jest zjawiskiem fizjologicznym, wygaśnięcie czynności jajników, a w konsekwencji deficyt krążących estrogenów stanowi nieodłączny element procesu starzenia się: czy zatem należy zaburzać ten proces? Z drugiej jednak strony, w okresie przejściowym u kobiet pojawia się wiele dolegliwości dotychczas im nieznanymi, związanych z postępującą niedomogą endokrynną gonad, jak też wynikających ze starzenia się, nakładanie się tych stanów na przebieg istniejących już schorzeń, powstałych w wyniku dysfunkcji lub uszkodzenia narządowego [1–18]. Równocześnie wydłuża się średnia długość życia i dla coraz większej grupy osób pojawia się perspektywa pogorszenia jego jakości i związana z tym zależność [19, 20]. Teoretycznie u każdej kobiety wchodzącej w okres przekwitania istnieją przesłanki do wdrożenia HTZ: czy są to jednak uniwersalne wskazania?

W pierwszym okresie stosowanie estrogenowej terapii zastępczej (ETZ) miało na celu łagodzenie zaburzeń okresu menopauzy, szczególnie objawów wypadkowych, jak uderzenia gorąca, zlewne poty, zawroty głowy, kołatania serca. Obserwowano poprawę zaburzeń równowagi psychicznej, związanych ze zmniejszoną energią, chwiejnością nastroju, drażliwością, stanami napięcia, niepokoju, zaburzeniami snu, depresją. Wzrastała popularność terapii, która pozwalała na łatwiejsze uporenie się z problemami tego okresu, wynikającymi z lęku przed utratą atrakcyjności, obniżenia libido, utraty czynności rozrodczej utożsamianej z utratą kobiecości, poczucia marginalizacji w sferze zawodowej, przykrej świadomości nieuchronności starzenia się i śmierci [21–28]. Stopniowo wraz z pojawianiem się doniesień wskazujących na dobroczynny wpływ estrogenów na różne tkanki, narządy i układy rozszerzały się wskazania do ich stosowania [29, 30].

W latach 60. udokumentowano związek przyczynowy między zaburzeniami gospodarki lipidowej a zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca. Równolegle wykazano, że estrogeny korzystnie wpływają na profil lipidowy, obniżając o kilkanaście procent stężenie LDL-cholesterolu przy podobnym wzroście HDL-cholesterolu [31]. Stąd był tylko krok do uznania estrogenów jako leku hipolipemizującego, czego wyrazem był program *Coronary Drug Project* [32]. To duże, randomizowane badanie z podwójnym zamaskowaniem miało m.in. odpowiedzieć na pytanie, czy estrogeny redukują ryzyko ostrych zdarzeń wieńcowych. I o dziwo, badaniem nie objęto kobiet, lecz mężczyzn po przebytych zawałach mięśnia sercowego, którym losowo podawano skoniugowane estrogeny końskie (CEE) w dawce dziennej 2,5 mg lub 5 mg, w dawce 4–8 razy wyższej od dawek stosowanych u kobiet. Pomimo że estrogeny zmniejszyły stężenie lipidów w surowicy badanych mężczyzn, w żadnej grupie nie stwierdzono obniżonej zapadalności na wtórne epizody wieńcowe. Terapia estrogenowa została wcześniej przerwana z powodu zwiększonej częstości występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zawałów serca, nowotworów oraz objawów ginekomastii i impotencji [33].

W połowie lat 70. pojawiają się wstępne doniesienia, wykazujące wzrost częstości występowania raka endometrialnego, związane ze stosowaniem samych estrogenów w terapii zastępczej [34, 35]. Późniejsze badania epidemiologiczne potwierdziły te doniesienia wykazując, że u kobiet z zachowaną macicą obserwuje się znamienne 2,3-krotny wzrost ryzyka względnego (RR) raka endometrialnego podczas stosowania ETZ, w porównaniu z niestosującymi (95% przedział ufności [CI] 2,1–2,5) i ryzyko to znacznie wzrastało wraz z okresem stosowania (RR, 9,5; 95% CI, 7,4–12,3) [36]. Następuje odwrót od ETZ, może nie tak głośny medialnie. Pojawiają się głosy domagające się wpisania estrogenów na listę czynników rakotwórczych.

Uzyskanie zadawalających klinicznie efektów w obrębie endometrium poprzez zrównoważenie działania estrogenu progestagenami prowadzi do ponownego wzrostu zainteresowania tą terapią. Dodanie progestagenu nie tylko obniżało ryzyko związane ze stosowaniem estrogenów, ale redukowało je do poziomu niższego niż u niestosujących [37, 38].

W ostatnich dwóch dekadach lawinowo ukazują się doniesienia doświadczalne i kliniczne na hodowlach komórkowych, modelach zwierzęcych i ludzkich, nadal potwierdzające korzystny wpływ żeńskich hormonów płciowych na czynność różnych tkanek i narządów [39–44]. Zapanował szeroko rozpowszechniony pogląd, że HTZ pomaga kobietom w utrzymaniu młodości, aktywności, witalności, przedłuża życie, oraz zapobiega lub opóźnia wystąpienie chorób związanych z wiekiem, bez względu na okres wdrożenia hormono-



terapii, niezależnie od wieku pacjentki, jak i okresu, jaki upłynął od wystąpienia menopauzy, co w przyszłości obciążą szereg badań. Analiza wyników badań obserwacyjnych i klinicznych wykazała u kobiet stosujących HTZ, w porównaniu z niestosującymi, obniżenie ryzyka choroby wieńcowej (ChW) w przybliżeniu o 25% [45–48], udaru mózgu, zwłaszcza udaru krwotocznego i związanych z nimi zgonów [49, 50]; modulujący wpływ na przebieg chorób neurologicznych i psychicznych, jak depresja, choroba dwubiegunowa, schizofrenia [51–55]; poprawę funkcji poznawczych i spowolnienie występowania i rozwoju choroby Alzheimera [56, 57]; redukcję utraty masy kostnej i zmniejszenie złamań osteoporotycznych [58, 59] oraz wpływ na progresję zmian stawowych i skórnych [17, 18, 45].

Większość opracowań dotyczących HTZ rozpoczęła się od analizy demograficznej starzejącego się społeczeństwa, stąd tylko krok do stwierdzenia, że substytucja hormonalna powinna objąć każdą kobietę w wieku pomenopauzalnym. Powoli pomenopauzalna kobieta jako jedność schodzi z pierwszego planu, a zaczyna się rozważanie nad stosowaniem HTZ w poszczególnych jednostkach chorobowych.

Od końca lat 90. zaczynają się pojawiać doniesienia wykazujące, że korzyści wynikające ze stosowania HTZ nie są tak oczywiste, szczególnie w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych [60–63]. Po 23 latach od wspomnianego programu *Coronary Drug Project*, w 1998 roku przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego, ze ślełą próbą, kontrolowanego *placebo* pod nazwą HERS [1], o podobnym założeniu badawczym jak poprzednie, mającego wykazać kardioprotekcyjny wpływ HTZ (CEE, 0,625 mg + octan medoxyprogesteronu [MPA], 2,5 mg) we wtórnej prewencji, tym razem u kobiet z ChW. 4-letnia obserwacja nie wykazała, aby stosowanie HTZ zmniejszało ryzyko zgonu czy występowania ostrych epizodów wieńcowych (względny hazard [RH], 0,99; 95% CI, 0,80–1,22), pomimo stwierdzonego korzystnego wpływu na profil lipidowy. Zaobserwowano, że ryzyko ChW wyraźnie zmienia się w zależności od czasu rozpoczęcia terapii. W 1. roku jest większe u stosujących (RH, 1,52), następnie obniża się i w 4. roku jest mniejsze (RH, 0,67), w porównaniu z grupą kontrolną (p dla trendu=0,009). Mogło to sugerować, że okres trwania HERS jest za krótki do wykazania korzystnego wpływu HRT. Przedłużenie obserwacji do 6,8 lat nie potwierdziło tego pozytywnego trendu (RH, 0,99) (HERS II) [64]. Także substytucja hormonalna nie miała znaczącego wpływu na ryzyko wystąpienia udaru mózgowego [65]. Należy tu zauważyć, że średnia wieku kobiet w chwili rozpoczęcia badania, czyli w momencie wdrożenia terapii wyniosła 67 lat. Zatem grupę badaną i kontrolną stanowiły pacjentki co najmniej 15–20 lat po menopauzie, obciążone dodatkowo wieloma czynnikami ryzyka: nadwaga u 57% badanych, cukrzy-

ca u 19%, palenie papierosów – 13% i 10% miało oznaki zastoinowej niewydolności serca.

Kolejne opracowania wyników HERS wykazały wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (RH, 2,08; 95% CI, 1,28–3,40), operacji na drogach żółciowych (RH, 1,48; 95% CI, 1,12–1,95), raka sutka (RH, 1,27; 0,84–1,94), a zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego (RH, 0,81; 95% CI, 0,46–1,45) i raka endometrium (RH, 0,25; 95% CI, 0,05–1,18) u stosujących HTZ [66]. Substytucja hormonalna miała ogólnie negatywny wpływ na sprawność fizyczną, ale poprawiała objawy depresyjne wśród starszych kobiet po przebytych chorobach sercowo-naczyniowych. Wpływ terapii na jakość życia był zależny od obecności objawów menopauzalnych. Wśród kobiet z uderzeniami gorąca obserwowano znamienne poprawę w sferze psychicznej i zmniejszenie się objawów depresji [67].

Wyniki badania HERS wywołały poruszenie w środowisku osób zajmujących się zagadnieniem terapii zastępczej. Dlatego badanie WHI [68], które rozpoczęto jeszcze przed ogłoszeniem wyników wyżej wspomnianego badania, zyskało na znaczeniu, ponieważ miało na celu określenie wpływu szeregu różnych czynników, m.in. terapii hormonalnej na zdrowie kobiet. Podsumowania w większości prac dotyczących tematu naszego rozważania wiązano z oczekiwaniami na wyniki tego programu, zaplanowanego w latach 1991–92, które miało się zakończyć w 2005 roku. Dwie z odnóg tego dużego, wielośrodkowego programu z randomizacją miały w sposób obiektywny określić zyski i straty związane ze stosowaniem hormonów wśród 16 608 kobiet z zachowaną macicą, którym podawano 0,625 mg CEE z 2,5 mg MPA *versus placebo* i 10 739 kobiet bez macicy, które otrzymywały 0,625 mg CEE *versus placebo* [68].

W 2002 roku, po 5,2-letniej obserwacji niezależny zespół ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa badania niespodziewanie wstrzymał jedną z odnóg wspomnianego wyżej badania, dotyczącą ciągłej, złożonej terapii, ze względu na wzrost ryzyka przekraczającego korzyści [2].

W badaniu tym losowo przydzielono do grupy badanej 8 506 kobiet i do grupy *placebo* 8 102 kobiet. Wyjściowy wiek badanych zawierał się w przedziale od 50 do 79 lat, w tym 2/3 kobiet przekroczyło 60 lat (średni wiek wyniósł 63,3 lat). Przyjąć można, że kobiety znajdowały się średnio kilkanaście lat po wystąpieniu menopauzy. Znaczna część, odpowiednio 73,9 i 74,4% nigdy nie stosowała HTZ.

Przyczyną zatrzymania badania były niepokojące informacje wskazujące na wzrost zachorowalności na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (HR, 2,11; 95% CI, 1,58–2,82), choroby sercowo-naczyniowe (HR, 1,29; 95% CI, 1,02–1,63), raka sutka (HR, 1,26; 95% CI, 1,00–1,59), udar mózgu (HR, 1,41; 95% CI, 1,07–1,85), w porównaniu do grupy *placebo*. Jedno-



cześciej w grupie badanej stwierdzono spadek zachorowalności na raka jelita grubego (HR, 0,63; 95% CI, 0,43–0,92), raka endometrium (HR, 0,83; 95% CI, 0,47–1,47) oraz zmniejszenie częstości występowania osteoporozy i złamań osteoporotycznych, a także ogólnie złamań (HR, 0,76; 95% CI, 0,69–0,85).

Należy tu zauważyć, że druga odnoga tego programu, gdzie stosowano same estrogeny jest nadal kontynuowana, gdyż nie stwierdzono podwyższonego ryzyka. I tu należałoby postawić kilka pytań:

- czym kierowała się grupa badaczy WHI przyjmując takie stanowisko?
- dlaczego nie przedstawiono wyników badań porównawczych dwóch odnóg za ten okres?
- jaki jest sens prowadzenia dalej tego badania?
- dlaczego swoim postępowaniem dopuścili do różnych spekulacji na ten temat?

I znów kobieta w okresie menopauzalnym ze swoimi problemami zdrowotnymi schodzi na drugi plan. Zaczyna dominować *kobieta statystyczna*. Pojawiają się kolejne opracowania wyników WHI, jak i komentarze z tym związane wykazujące, że stosowanie HTZ zwiększa ryzyko udaru mózgowego (HR, 1,31; 95% CI, 1,02–1,68), w tym i udaru niedokrwinnego (HR, 1,44; 95% CI, 1,09–1,90) i o dziwo zmniejsza ryzyko udaru krwotocznego (HR, 0,82; 95% CI, 0,43–1,56) [69], zwiększa ryzyko demencji (HR, 2,05; 95% CI, 1,21–3,48), nie zapobiega umiarkowanemu osłabieniu czynności poznawczych (HR, 1,07; 95% CI, 0,74–1,55) u kobiet powyżej 65. roku życia [70, 71] i nie ma znaczącego klinicznie wpływu na jakość życia zależną od zdrowia [72]. Należy jednak zaznaczyć, że kobiety z nasilonymi objawami wypadowymi zostały wykluczone z badania, aby uniknąć nadmiernie wysokiego odsetka odrzucenia terapii w grupie *placebo*. Także wartość testów oceniających jakość życia jest nadal kontrowersyjna. Kwestią pozostaje możliwa reakcja pacjentek na *placebo*, mimo że z naukowego punktu widzenia istnieje zasadność włączenia grup kontrolnych *placebo* do badań klinicznych. Według różnych doniesień ok. 20% pacjentek zażywających *placebo* odczuwa istotną klinicznie poprawę swego stanu [73].

Jednak badanie WHI nie odkrywa żadnych nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem hormonów.

Metaanaliza badań klinicznych publikowanych w latach 1996–2000 wykazała wzrost ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ChZ-Z) u kobiet przyjmujących HTZ (sumaryczne RR, 2,14, 95% CI, 1,64–2,81) [74]. Wg Jicka i wsp. [75] absolutne ryzyko ChZ-Z u aktualnie stosujących HTZ wynosi w przybliżeniu $3,2 \times 10^{-4}$ kobiet na rok w porównaniu do $0,9 \times 10^{-4}$ kobiet na rok u niestosujących. Liczba przypadków nowych zachorowań na ChZ-Z jest mała i wynosi w przybliżeniu 1 na 5 000 stosujących na rok. Największy wzrost ryzyka obserwuje się w 1. roku stosowania HTZ [66, 75].

Wiadomo jest od dawna, że wydłużona ekspozycja na estrogeny endogenne zwiększa nieznacznie ryzyko raka sutka. Jego występowanie wzrasta wraz z wiekiem. Częstość zachorowania mierzona w okresie jednego roku wśród kobiet w wieku 70 lat wynosi 1 na 200 i jest 20 razy większa aniżeli u kobiet w wieku 30 lat, u których częstość zachorowania wynosi 1 na 4 000 [76]. Wyniki licznych badań epidemiologicznych badających zależność między HTZ a ryzykiem raka sutka wykazują umiarkowany wzrost ryzyka wraz z wydłużaniem się okresu stosowania (RR, 1,06 do 1,3) [77, 78]. Schairer i wsp. [79] wykazali niewielki wzrost ryzyka po 5 latach substytucji hormonalnej zależny od schematu terapii: RR=1,2 (95% CI, 1,0–1,4) dla stosujących ETZ i RR=1,4 (95% CI, 1,1–1,8) dla stosujących HTZ. Ross i wsp. [80] nie wykazali zależności między RR raka sutka i ETZ, ale stwierdzili, że sekwencyjna złożona HTZ powyżej 5 lat jest związana ze wzrostem ryzyka (RR, 1,38; 95% CI, 1,13–1,68), zaś podczas terapii ciągłej złożonej RR=1,09 (95% CI, 0,88–1,35). Przeciwnie, Weiss i wsp. [81] donieśli o wzroście ryzyka raka sutka wśród stosujących ciągłą złożoną terapię dłużej niż 5 lat (iloraz szans [OR], 1,45; 95% CI, 1,10–2,17). Wśród kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym, stosujących HTZ, zanotowano nieistotny wzrost ryzyka w porównaniu do kobiet bez obciążonego wywiadu (RR, 1,35; 95% CI, 0,72–2,53) [82]. Paradoksalnie wśród kobiet z wykrytym rakiem sutka podczas HTZ obserwuje się większą przeżywalność, co może być związane z wcześniejszym rozpoznaniem choroby [83]. Z drugiej strony istnieją sugestie, że u osób stosujących estrogeny nowotwory mają wyższą dojrzałość biologiczną, co wiąże się z mniej agresywną postacią [83, 84].

Ostatnio opublikowane wyniki badania *Million Women Study* [85] wykazały, że obecne stosowanie HTZ jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka sutka (RR, 1,66; 95% CI, 1,58–1,75) i zgonu z jego powodu (RR, 1,22; 95% CI, 1,00–1,48), jak również jest znacznie wyższe w przypadku estrogenowo-progestagenowej terapii (RR, 2,00; 95% CI, 1,91–2,09). Speroff [86] komentując tę pracę wykazuje pewne niedociągnięcia w przeprowadzonej analizie i podkreśla, że badanie to potwierdza w ostateczności umiarkowany wzrost ryzyka raka sutka.

Podstawowym punktem końcowym w badaniu WHI były ostre incydenty wieńcowe (zawał mięśnia sercowego bez zgonu i zgon z powodu ChW) wśród zdrowych kobiet po menopauzie [2]. Badacze założyli, że w grupie HTZ będzie o 20% mniej zdarzeń ze strony układu krążenia niż w grupie *placebo*. Analizując charakterystyki obu badanych grup należy zwrócić uwagę, że z punktu widzenia kardiologicznego, badana populacja, mimo określenia jako zdrowa, jest w znacznym odsetku obciążona czynnikami wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak wiek powyżej 60



lat – 66%; nadmierna masa ciała u 69%, w tym znaczna otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²) u 34%; nadciśnienie u 35%; podwyższony poziom cholesterolu u 12%; co sugeruje u większości z nich obecność bezobjawowej klinicznie miażdżycy. Dlatego trudno uzyskane wyniki oceniać pod kątem prewencji pierwotnej. Należy jednak podkreślić, że organizatorzy badania zwrócili ogromną uwagę na porównywalność grupy badanej i kontrolnej.

Uzyskane wyniki mogą także sugerować, że stosowana w terapii ciągłej złożonej dawka 0,625 mg CEE może być właściwa u kobiet w okresie perimenopauzalnym, jednak dla kobiet we wczesnym okresie postmenopauzalnym (obecnie zaleca się niskie dawkowanie – 0,3 mg), zaś bardzo wysoka u kobiet po 60. roku życia (może dawki ultraniskie – 0,1 mg), co pozwala stwierdzić, że wraz z wydłużaniem się okresu stosowania powinna następować modyfikacja dawki, która pozwoliłaby uzyskać efekt dobroczynny, lecz nie zakłócać z taką trudnością utrzymywanej homeostazy związanej z wiekiem.

Najważniejszym wnioskiem z obu prac (WHI i HERS) jest to, że HTZ nie powinna być wdrażana kilkanaście lat od wystąpienia menopauzy, zwłaszcza gdy w tym okresie nie stosowano żadnej substytucji. Muszą być bezwzględne wskazania dla ich zastosowania (ale czy są?). Należy się liczyć z dużym prawdopodobieństwem występowania zmian miażdżycowych, a wdrożenie terapii w tym wieku wiązać się może z podwyższonym ryzykiem powikłań naczyniowych. Zdrowe kobiety 70-letnie są zdrowe jak na swój wiek, ale czy zdrowe w porównaniu ze zdrowymi kobietami 50-letnimi?

Należy tu także poruszyć jeszcze jedną kwestię, czy na podstawie wyników badania oceniającego konkretny preparat można wyciągać wnioski dotyczące innych preparatów z tej samej grupy, czy są argumenty przemawiające za tym, że któryś z preparatów jest lepszy od pozostałych? Należy się zgodzić z trafnym określeniem Legato [6], że badanie HERS nie powinno nazywać się *The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*, ale raczej *The Heart and Premarin/provera Replacement (HPPR) Study*. Podobną uwagę można odnieść także do badania WHI.

Korzystny wpływ żeńskich hormonów płciowych na stężenie lipidów, potwierdzony także w badaniu HERS i WHI, nie jest równoznaczny z powstrzymaniem, czy też z cofnięciem się procesu chorobowego, szczególnie u osób z ChW. Pierwotna przyczyna choroby w postaci nacieczeń tłuszczowych oraz istotnych klinicznie zmian włóknistych w błonie wewnętrznej naczyń wieńcowych i aorty rozpoczyna się w młodości i zdecydowanie zwiększa się z wiekiem [87]. Czynniki ryzyka, jak wiek, płeć, rasa, hipercholesterolemia, palenie tytoniu, nadciśnienie, stężenie glikozylowanej hemoglobiny oraz otyłość wpływają na szybkość narastania zmian miażdżycowych (ciągłe gromadzenie lipi-

dów i proliferacja komórek mięśni gładkich oraz tkanki łącznej) [88]. Pierwotna profilaktyka miażdżycy powinna rozpoczynać się we wczesnym okresie życia w odróżnieniu od pierwotnej profilaktyki jej klinicznych objawów.

Progresja tych zmian wraz z wiekiem tłumaczy wzrost występowania ChW, niedokrwiennego udaru mózgu, jak i demencji typu naczyniowego. Końcowym etapem doprowadzającym ostatecznie do zawału mięśnia sercowego jest pęknięcie blaszki miażdżycowej, wywołujące proces zakrzepowy [89]. Zastosowanie HTZ u kobiet z zaawansowaną, bezobjawową miażdżycą może prowadzić do wzrostu ryzyka wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych, zwłaszcza w początkowym okresie, związanego z możliwym destabilizacyjnym wpływem na blaszkę miażdżycową oraz z zaburzeniami krzepnięcia zależnymi od żeńskich hormonów płciowych [90–93]. Zwiększona gotowość prozakrzepowa może być związana także z obecnością mutacji 20210 genu protrombiny lub czynnika V Leidena w warunkach nadmiernej ekspozycji na estrogeny [94–96].

Stosując HTZ, a zwłaszcza gdy bierze się pod uwagę prewencję chorób sercowo-naczyniowych powinno się kierować stanowiskiem *American Heart Association* [97], które uznało, że aktualnie nie ma wystarczających dowodów klinicznych wykazujących, że leczenie hormonalne ma działanie ochronne na układ naczyniowy. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia wskaźnika ryzyko/korzyść dla stosowania pomenopauzalnej terapii hormonalnej w podgrupach osób z różnym ryzykiem tych chorób. Zaleca się odstawienie leczenia hormonalnego u kobiet, które przeżyły udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego. Zapobieganie chorobom układu krążenia nie powinno być głównym celem HTZ, lecz może stanowić jeden z elementów profilaktyki, biorąc pod uwagę konieczność zmniejszenia czynników ryzyka poprzez zmianę stylu życia, zwiększenie aktywności fizycznej, zmianę nawyków żywieniowych, zmniejszenie masy ciała, zwłaszcza u zdrowych kobiet po menopauzie. Jeżeli zachodzi taka konieczność, to także stosowanie leków zmniejszających stężenie cholesterolu i obniżających ciśnienie krwi. Należy tu wyraźnie podkreślić, że leki hormonalne nie są lekami hipolipemizującymi ani przeciwmiażdżycowymi.

Bezsprzeczne jest, że głównym celem stosowania HTZ jest łagodzenie objawów naczynioruchowych, które występują u ok. 2/3 kobiet w okresie perimenopauzy, z czego u 10–20% o bardzo dużym nasileniu, mające znaczny wpływ na ich jakość życia [98]. Jednak z drugiej strony nie można w całości negować na podstawie prób WHI i HERS dotychczasowych wyników badań wykazujących, że niedobór estrogenów nasila progresję miażdżycy, i że substytucja estrogenowa wykazuje działanie kardioprotekcyjne i neuroprotektoryjne [39, 41, 99, 100]. Powinniśmy starać się odpowiedzieć



na pytanie, jakie jest miejsce HTZ wśród innych zachowań prozdrowotnych w całokształcie działań prowadzących do poprawy jakości życia, zwłaszcza wcześniej wdrażanej w okresie perimenopauzy [101, 102].

Decyzja dotycząca wdrożenia HTZ u kobiet w okresie menopauzalnym wymaga oprócz rozważenia takich aspektów, jak jej skuteczność i działanie niepożądane, preferencje pacjentki, koszty terapii, także znajomości skutków jej działania na przebieg współistniejących chorób i jej wpływu na ryzyko wystąpienia chorób związanych z wiekiem.

Z codziennej praktyki wynika, że zaledwie 20% kobiet kontynuuje HTZ dłużej niż 2 lata, a przyczynami zaprzestania na pewno nie są odległe w czasie objawy uboczne. Według Karakoca i Ernusa [103] głównymi motywami przerwania HTZ są epizody nieprawidłowych krwawień z macicy, obawa przed rakiem, niechęć do codziennego przyjmowania leku, wpływ otoczenia. Także w badaniu WHI odsetek kobiet zaprzestających brania leku był wysoki i wyniósł odpowiednio 42 vs 38% w grupie badanej i *placebo*.

W zakończeniu należy stwierdzić, że HTZ nie jest ani *kapsułką cyjanku*, ani też *cukierkiem* osładzającym życie kobiety. Aktualne jest stanowisko *North American Menopausal Society* [104], *International Menopause Society* [105], jak i ostatnio opublikowana rekomendacja Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego [106] podkreślające, że decyzja o stosowaniu lub zaniechaniu stosowania HTZ powinna być oparta na indywidualnej, ostrożnej analizie ko-

rzyści i ryzyka. Czas leczenia, dobór leków, dawek i schematu leczenia powinny być uwarunkowane zdrowotnymi preferencjami kobiety i korygowane w czasie leczenia. Decyzja, czy należy wdrożyć substytucję hormonalną w przypadku konkretnej pacjentki, musi uwzględnić także ocenę profilu ryzyka sercowo-naczyniowego, a następnie próbę wyważenia wyraźnych korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka pierwszego zawału mięśnia sercowego wobec ryzyka działań niepożądanych, możliwych przy długotrwałym stosowaniu. Kiedy lekarz zadecyduje, że korzyści przewyższają ryzyko, wówczas HTZ powinna zostać zastosowana jako metoda dodatkowa, a nie alternatywna wobec zwalczania innych czynników ryzyka.

Mimo zastrzeżeń metodologicznych i klinicznych musimy przyjąć wyniki programu WHI i HERS i uznać ich znaczenie, które będą miały wpływ na nasze postępowanie kliniczne. Można się spierać co do zasadności stosowania HTZ u kobiet w okresie menopauzalnym, opierając się na tych, czy innych wynikach badań, czy też powołując się na różne autorytety naukowe, jednak zawsze wybór optymalnego postępowania z tymi kobietami leży w rękach pojedynczego lekarza i to on musi uwzględniać, poza dolegliwościami okresu przejściowego, wszystkie inne okoliczności, jak wiek, współistniejące choroby, czynniki ryzyka, które mogą wpływać na skuteczność terapii, wreszcie reakcję na jej zastosowanie, które wciąż jeszcze oparte jest w dużej mierze na zasadzie prób i błędów.

Summary

Since hormone replacement therapy (HRT) was introduced into practice, this therapy has had its followers as well as opponents, and it is still subject to discussion and controversy. During this time, the attitude to HRT was changing on a cyclical basis, from total approval to negation, depending on whether benefits surpass risks. After publishing the results of both Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) and Women's Health Initiative (WHI) trial a lively discussion is pending on HRT's role in the prevention of cardiovascular diseases and generally on the legitimacy of its application. It is unquestionable that the main aim of HRT is to relieve climacteric symptoms which significantly affect the quality of life. But on the other hand, we cannot negate, basing on WHI and HERS trials, the results of studies that have been done so far showing that estrogen deficiency increases the progress of atherosclerosis and that postmenopausal estrogen replacement brings cardioprotective and neuroprotective effects. In spite of some reservations we must accept the results of WHI and HERS trials and recognize their importance, which will have an influence on our clinical procedure. We can argue about legitimacy of HRT administration basing on these or other studies or quoting scientific authorities, nevertheless, the choice of optimal management is made by an individual physician, and he must take into consideration, beside ailments of transitional period, all other circumstances such as the age, coexisting diseases, risk factors which can influence the effectiveness of hormone therapy, and at last the response to HRT use which is still based to a large degree on the trial and error method.

Key words: *menopause, hormone replacement therapy*



Piśmiennictwo

1. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. *For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.* JAMA 1998; 280: 605-13.
2. 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.
3. Van der Schouw YT, Grobbee DE. *HRT and heart disease: Dr Jekyll or Mrs Hyde?* Maturitas 2001; 38: 213-7.
4. Yusuf S, Anand S. *Hormone replacement therapy: a time for pause.* Canad Med Assoc J 2002; 167: 357-9.
5. McDonough PG. *The randomized world is not without its imperfections: reflections on the Women's Health Initiative Study.* Ferti Steril 2002; 78: 951-6.
6. Legato MJ. *HRT, HERS, NIH, WHI: alphabet soup?* J Gend Specif Med 2002; 5 (6); 10-3.
7. Baber RJ, O'Hara JL, Boyle FM. *Hormone replacement therapy: to use or not to use?* Med J Aus 2003; 178: 630-3.
8. Davison S, Davis SR. *Hormone replacement therapy: current controversies.* Clin Endocrinol 2003; 58: 249-61.
9. Mosca L, Jones WK, King KB, et al. *For the American Heart Association Women's Heart Disease and Stroke Campaign Task Force. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention and women in the United States.* Arch Fam Med 2000; 9: 506-15.
10. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics – 2003 Update.* www.americanheart.org
11. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. *Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease.* Arch Intern Med 1999; 159: 1061-6.
12. Fioretti F, Tavani A, Gallus S, et al. *Menopause and risk of non-fatal acute myocardial infarction: an Italian case-control study and a review of the literature.* Hum Reprod 2000; 15: 599-603.
13. La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A. *Menopause, hormone replacement therapy and cancer.* Maturitas 2001; 39: 97-115.
14. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. *Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment.* JAMA 2001; 286: 2815-22.
15. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, et al. *Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy.* Maturitas 2001; 39: 125-32.
16. Stachowiak G, Jędrzejczyk S, Połac I i wsp. *Atrofia narządów moczowo-płciowych u kobiet po menopauzie.* Prz Menopauz 2003; 2 (5): 48-51.
17. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. *Menopause, oestrogens and arthritis.* Maturitas 2000; 35: 183-99.
18. Bergfeld WF. *A lifetime of healthy skin: implications for women.* Int J Fertil Womens Med 1999; 44: 83-95.
19. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. *Quality of life after the menopause: a population study.* Maturitas 2000; 34: 17-23.
20. Sowers MR, La Pietra MT. *Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases.* Epidemiol Rev 1995; 17: 287-302.
21. Pratt JP, Thomas WL. *The endocrine treatment of menopausal phenomena.* JAMA 1939; 109: 1975-7.
22. Shorr E. *The menopause.* Bull N Y Acad Med 1940; 16: 453-74.
23. Kupperman HS, Blatt MHG, Wiesbader H, Filler W. *Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices.* J Clin Endocrinol 1953; 13: 688-703.
24. Kupperman HS, Wetcler BB, Blatt MH. *Contemporary therapy of the menopausal syndrome.* JAMA 1959; 171: 1627-37.
25. Wilson RA, Wilson TA. *The fate of non-treated postmenopausal women; a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave.* J Am Geriatr Soc 1963; 11: 347-62.
26. Barnett J, Lefford A, Pushman D. *Involuntal melancholia.* Psychiatr Q 1953; 27: 654-62.
27. Caldwell B, Watson R. *An evaluation of psychologic effects of sex hormone administration in aged women: results after six months.* J Gerontol 1952; 7: 228-44.
28. Donovan JC. *Psychologic aspects of the menopause.* Obstet Gynecol 1955; 6: 379-84.
29. Ritterband AB, Jaffe IA, Densen PM, et al. *Gonadal function and the development of coronary heart disease.* Circulation 1963; 27: 237-51.
30. Lindsay R, Hart DM, Atiken JM, et al. *Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for increased bone mass after onset of oestrogen treatment.* Lancet 1976; 1038-41.
31. Godsland IF. *Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000.* Fertil Steril 2001; 75: 898-915.
32. The Coronary Drug Project. *Initial findings leading to modifications of its research protocol.* JAMA 1970; 214: 1303-13.
33. The Coronary Drug Project. *Findings leading to discontinuation of the 2.5-mg day estrogen group.* The Coronary Drug Project Research Group. JAMA 1973; 226: 652-7.
34. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. *Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma.* N Engl J Med 1975; 293: 1164-7.
35. Ziel HK, Finkle WD. *Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens.* N Engl J Med 1975; 293: 1167-70.
36. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis.* Obstet Gynecol 1995; 85: 304-13.
37. Archer DF. *The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women.* Menopause 2001; 8: 245-51.
38. *Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position of the North American Menopause Society.* Menopause 2003; 10: 113-32.
39. McEwen BS. *The molecular and neuroanatomical basis for estrogen effects in the central nervous system.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1790-7.
40. Skafar DF, Xu R, Morales J, et al. *Female sex hormones and cardiovascular disease in women.* J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3913-8.
41. Mendelsohn ME, Karas RH. *The protective effects of estrogen on the cardiovascular system.* N Engl J Med 1999; 340: 1801-11.
42. Riggs BL. *The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption.* J Clin Invest 2000; 106: 1203-4.
43. Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, et al. *Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomized study.* Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 708-17.
44. Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI. *Hormone replacement therapy and glucose metabolism.* Obstet Gynecol 2000; 96: 665-70.
45. Barrett-Connor E, Grady D. *Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations.* Annu Rev Public Health 1998; 19: 55-72.
46. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Duque-Oliart A. *Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study.* Circulation 2000; 101: 2572-8.
47. Grodstein F, Stampfer M. *The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women.* Prog Cardiovasc Dis 1995; 38: 199-210.
48. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. *A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease.* Ann Intern Med 2000; 133: 933-41.
49. Paganini-Hill A. *Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect?* Maturitas 2001; 38: 243-61.
50. Kanadys WM. *Neurologiczne aspekty menopauzy – wpływ wdrożonej hormonalnej terapii zastępczej. III. Zaburzenia mózgowo-naczyniowe.* Prz Menopauz 2003; 2 (6): 44-54.
51. Kanadys WM. *Neurologiczne aspekty menopauzy – wpływ wdrożonej hormonalnej terapii zastępczej. I. Zaburzenia neurodegeneracyjne.* Prz Menopauz 2003; 2 (3): 20-6.
52. Kanadys WM. *Neurologiczne aspekty menopauzy – wpływ wdrożonej hormonalnej terapii zastępczej. II. Zaburzenia neuropatyczne.* Prz Menopauz 2003; 2 (4): 59-64.
53. Halbreich U, Kahn LS. *Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders.* CNS Drugs 2001; 15: 797-817.



54. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, et al. *The impact of reproductive events on course of bipolar disorder in women.* J Clin Psychiatry 2002; 63: 284-7.
55. Lindamer LA, Buse DC, Lohr JB, Jeste DV. *Hormone replacement therapy in postmenopausal women with schizophrenia: positive effect on negative symptoms?* Biol Psychiatry 2001; 49: 47-51.
56. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. *Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia.* JAMA 1998; 279: 688-95.
57. Fillit HM. *The role of hormone replacement therapy in the prevention of Alzheimer disease.* Arch Intern Med 2002; 162: 1934-42.
58. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. *Estrogen replacement therapy and fractures in older women.* Ann Intern Med 1995; 122: 9-16.
59. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kullendorff M. *Ultralow-dose micronized 17 β -estradiol and bone density and bone metabolism in older women. A randomized controlled trial.* JAMA 2003; 290: 1042-8.
60. Hemminki E, McPherson K. *Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials.* BMJ 1997; 315: 149-53.
61. Oleszczuk JJ, Kanadys WM, Oleszczuk AK i wsp. *Hormonalna terapia zastępcza a ryzyko choroby niedokrwiennej serca – czy badania obserwacyjne są adekwatne?* W: Pertyński T (ed.). *Menopauza.* Wydawnictwo ADI, Łódź 2001: 87-92.
62. Oleszczuk JJ, Wac M, Kanadys W, Keith LG. *Does hormonal replacement therapy actually protect against cardiovascular disease?* Int J Fertil Womens Med 2002; 47: 38-45.
63. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, et al. *Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis.* N Engl J Med 2000; 343: 522-9.
64. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. *For the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II).* JAMA 2002; 288: 49-57.
65. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. *For HERS Research Group. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS).* Circulation 2001; 103: 638-42.
66. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. *For the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II).* JAMA 2002; 288: 58-66.
67. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, et al. *For the HERS Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. Results from the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) trial.* JAMA 2002; 287: 591-7.
68. The Women's Health Initiative Study Group. *Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study.* Control Clin Trials 1998; 19 (1): 61-109.
69. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. *For the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial.* JAMA 2003; 289: 2673-84.
70. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. *For WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial.* JAMA 2003; 289: 2651-62.
71. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. *For WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial.* JAMA 2003; 289: 2663-72.
72. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. *For the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life.* N Engl J Med 2003; 348: 1839-54.
73. Walsh DT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. *Placebo response in studies of major depression. Variable, substantial and growing.* JAMA 2002; 287: 1840-7.
74. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. *Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force.* Ann Intern Med 2002; 136: 680-90.
75. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. *Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens.* Lancet 1996; 348: 981-3.
76. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Edwards BK, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995.* Bethesda, Md: National Cancer Institute; 1998.
77. Golditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. *Hormone replacement therapy and risk of breast cancer; results from epidemiologic studies.* Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1473-80.
78. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer.* Lancet 1997; 350: 1047-59.
79. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. *Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk.* JAMA 2000; 283: 485-91.
80. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan P, Pike MC. *Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin.* J Natl Cancer Inst 2000; 92: 328-32.
81. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, et al. *Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk.* Obstet Gynecol 2002; 100: 1148-58.
82. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JP, et al. *The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer.* Ann Intern Med 1997; 127: 973-80.
83. Cheek J, Lacy J, Toth-Fejel S, et al. *The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer.* Arch Surg 2002; 137: 1015-8.
84. Speroff L. *Postmenopausal estrogen-progestin therapy and breast cancer: a clinical response to an epidemiologic report.* Contemp Ob Gyn 2000; 45: 103-22.
85. Million Women Study Collaborators. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.* Lancet 2003; 362: 419-27.
86. Speroff L. *The Million Women Study and breast cancer.* Maturitas 2003; 46: 1-6.
87. Strong JP, Malcom GT, McMahan A, et al. *For the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. Implications for prevention from Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study.* JAMA 1999; 281: 727-35.
88. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. *Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders.* Blood 1998; 91: 3527-61.
89. Libby P. *Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes.* Circulation 2001; 104: 365-72.
90. Luyer MDP, Khosla S, Owen WG, Miller VM. *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.
91. Clarkson TB. *The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits?* Int J Fertil Womens Med 2002; 47: 61-8.
92. Lowe GDO, Upton MN, Rumley A, et al. *Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein. A cross-sectional population survey.* Thromb Hemost 2001; 86: 550-6.
93. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, et al. *Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor.* Circulation 2001; 104: 2826-31.
94. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, et al. *Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women.* JAMA 2001; 285: 906-13.
95. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. *Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C).* Am J Cardiol 1999; 84: 549-54.



96. Reiner AP, Heckbert SR, Vos HL, et al. *Genetic variants of coagulation factor XIII, postmenopausal estrogen therapy, and risk nonfatal myocardial infarction*. Blood 2003; 102: 25-30.
97. Mosca L, Herrington DM, Mendelsohn ME, et al. *American Heart Association. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Circulation 2001; 104: 499-503.
98. Grady D. *Postmenopausal hormones – therapy for symptoms only*. N Engl J Med 2003; 348: 1835-6.
99. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. *For the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis*. Ann Intern Med 2001; 135: 939-53.
100. Chae CU, Ridker PM, Manson J. *Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease*. Thromb Haemost 1997; 78: 770-80.
101. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. *Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease*. JAMA 1998; 280: 2001-7.
102. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. *Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction. Meta-analysis of cohort studies*. Arch Intern Med 2000; 160: 939-44.
103. Karakoc B, Erenus M. *Compliance considerations with hormone replacement therapy*. Menopause 1998; 5: 102-6.
104. *A decision tree for the use of estrogen replacement therapy and hormone replacement therapy in postmenopausal women. Consensus opinion of The North American Menopause Society*. Menopause 2000; 7: 76-86.
105. Genazzani AR. *(I) Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International Menopause Society Expert Workshop, 13-16 October 2000, Royal Society of Medicine, London, UK*. Maturitas 2001; 38: 263-71.
106. *Rekomendacje Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowanej hormonalnej terapii zastępczej po badaniach WHI i Million Women Study*. Prz Menopauz 2003; 5(9): 8-9.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Wiesław Kanadys**
ul. Leszetyckiego 6 m. 49
20-861 Lublin
e-mail: wieslaw.kanadys@wp.pl

