

Wpływ HTZ na choroby układu sercowo-naczyniowego – przegląd piśmiennictwa

Influence of HRT on cardiovascular diseases – review of literature

Grzegorz Surkont, Edyta Właźlak, Jacek Suzin

Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Suzin

Przeгляд Menopauzalny 2006; 2: 120–125

Streszczenie

W artykule autorzy omawiają wpływ HTZ (hormonalnej terapii zastępczej) i ETZ (estrogenowej terapii zastępczej) na częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Brak zgodności pomiędzy wnioskami wynikającymi z analizy wyników badań obserwacyjnych oraz prospektywnych, klinicznych (ERA, HERS, WHI) może być spowodowany różnicami w populacjach kobiet objętych analizą w poszczególnych badaniach. Jest prawdopodobne, że podstawowymi czynnikami mającymi wpływ na końcowy efekt zastosowanego leczenia są: odstęp od ostatniej miesiączki w życiu (menopauzy) oraz zaawansowanie miażdżycy. Pomiędzy dawkami, drogami podania oraz rodzajami hormonów mogą również występować istotne różnice kliniczne. Wyniki badań laboratoryjnych wskazują, że terapia przezskórna daje lepsze efekty w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego (ChUK) w porównaniu z leczeniem doustnym. Te fakty wymagają potwierdzenia w prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych. Wobec niejasnej sytuacji w zakresie wpływu HTZ i ETZ na ChUK, podczas podejmowania indywidualnych decyzji terapeutycznych, należy brać pod uwagę potencjalne korzyści i zagrożenia, które mogą wynikać z momentu rozpoczęcia terapii, różnych dróg podania, dawek oraz rodzajów hormonów. Wczesne rozpoczęcie terapii może wpływać korzystnie na zmniejszenie częstości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Natomiast pierwsze podanie hormonów wiele lat po menopauzie może być obciążone zwiększonym ryzykiem powikłań. Pomimo iż nie dysponujemy ewidentnymi klinicznymi dowodami potwierdzającymi większe bezpieczeństwo form przezskórnych, należy je traktować jako pierwszego rzutu u wszystkich kobiet ze wskazaniami do HTZ i ETZ.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, estrogenowa terapia zastępcza, choroby układu sercowo-naczyniowego

Summary

In the article authors discuss the influence of HRT (hormonal replacement therapy) and ERT (estrogen replacement therapy) on frequency of cardiovascular events. There are controversies between conclusions from studies: observational and prospective, clinical (ERA, HERS, WHI). It may be caused by differences in women's populations which were included into analysis in these studies. It is probable that important factors which have influence on effect of used therapy are: time from menopause and progression of atherosclerosis. There may be also big clinical differences between doses, routes of administration and types of hormones. Results of laboratory tests suggest that transdermal therapy, in comparison with oral route, may give better results concerning cardiovascular events. These facts need to be determined in prospective, randomized clinical studies. Because the situation concerning influence of HRT and ERT on cardiovascular diseases is not clear, during individual therapeutic decisions potential benefits and risks must be taken into account. This includes moment of beginning of the therapy, route of administration, doses and types of hormones. Early beginning of the therapy may have positive influence on lower incidence of cardiovascular events. Late first administration of hormones may lead to higher risk of complications. Although we do not have evident clinical proof which show higher safety of transdermal forms, these forms should be seen as first-choice in all women with indications to HRT and ERT.

Key words: menopause, hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, cardiovascular system

Adres do korespondencji:

dr n. med. **Grzegorz Surkont**, Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Szpital im. M. Madurowicza, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel. +48 42 686 04 71, e-mail: grzegorz.4838843@pharmanet.com.pl, edytawlazlak@wp.pl

Wstęp

Zawał mięśnia sercowego jest najczęstszą pojedynczą przyczyną zgonu kobiet w USA [1], rocznie z tego powodu umiera ich ok. 500 tys. Śmiertelność wśród nich jest większa niż wśród mężczyzn. Dwie trzecie z nich umiera bez wcześniejszych objawów. W każdym wieku więcej kobiet umiera z powodu zawału serca niż raka sutka [2]. Natomiast kobiety jako największe zagrożenie postrzegają raka. W badaniach Mosca i wsp. [3] 34% jako najpoważniejsze zagrożenie podawało raka sutka, kolejne 27% raka w ogóle. Tylko 7% ankietowanych na pierwszym miejscu umieściło choroby serca.

Po menopauzie odnotowano zwiększoną częstość wystąpienia zawału mięśnia sercowego. W przypadku wystąpienia przekwitania przed 45. rokiem życia, ryzyko wzrasta 4–6-krotnie, po 45. roku życia ok. 2 razy [4]. Średni wiek wystąpienia menopauzy przez ostatnie 100 lat nie uległ zmianie. Znacznie natomiast, bo średnio o ponad 75%, w krajach wysoko uprzemysłowionych wydłużyło się życie kobiety [5, 6]. W następstwie tego procesu zaobserwowano stopniowe zwiększanie się odsetka populacji po 50. roku życia [7].

Wiele badań obserwacyjnych wskazywało na zmniejszanie się częstości występowania zawału pod wpływem HTZ (hormonalnej terapii zastępczej) oraz ETZ (estrogenowej terapii zastępczej) [8]. Wyniki prospektywnych badań HERS oraz WHI doprowadziły do powstania kontrowersji w zakresie wpływu terapii hormonalnej na choroby układu sercowo-naczyniowego u kobiet po menopauzie [9–13]. Wskazywały one nie tylko na brak korzystnego wpływu, lecz nawet zwiększenie częstości zawału i udaru w wyniku podania hormonów. W następstwie tych wyników Międzynarodowe Towarzystwo Menopauzy (*International Menopause Society*) profilaktykę przed zawałem oceniło na razie jako nieaktualne wskazanie do HTZ [14]. Wielu specjalistów z dziedziny endokrynologii ginekologicznej uważa, że wyniki obserwacyjnych i randomizowanych badań mogą być prawdziwe i nie muszą być ze sobą sprzeczne [15, 16].

Różnice pomiędzy uczestnikami badań obserwacyjnych i klinicznych

W analizowanych grupach pacjentek występują istotne różnice populacyjne (tab. I) [15]. Kobiety, które brały

udział w badaniach obserwacyjnych były odzwierciedleniem typowych pacjentek, stosujących HTZ w praktyce codziennej. Zaczynały one terapię średnio w wieku 45–55 lat, będąc do roku od ostatniej miesiączki. Możemy podejrzewać, że miażdżyca u nich miała postać początkową. Zupełnie innego doboru pacjentek dokonano w badaniach klinicznych HERS i WHI. Średni wiek rozpoczęcia stosowania hormonów to 63–67 lat, odstęp od ostatniej miesiączki 14–18 lat. U tych kobiet należy spodziewać się zaawansowanej miażdżycy w naczyniach tętniczych. W codziennej praktyce zaczynanie terapii hormonalnej w tym wieku praktycznie się nie zdarzało.

Wyniki badania WHI w zależności od wieku pacjentki i odstępu od menopauzy

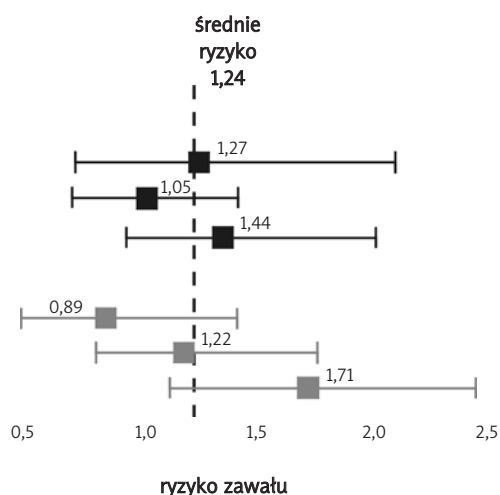
Podczas dokładnej analizy ramienia estrogenowego i estrogenowo-progestagenowego w badaniu WHI stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości występowania zawału mięśnia sercowego tylko wśród pacjentek, u których po raz pierwszy podano hormony powyżej 20 lat od ostatniej miesiączki (ryc. 1.). W pozostałych grupach kobiet wykazano brak istotności statystycznej w częstości występowania tej choroby (ryc. 1.). W żadnej grupie wiekowej nie uzyskano istotności statystycznej w zakresie profilaktyki przed zawałem (ryc. 1.) [17]. W ramieniu estrogenowym w grupie kobiet w wieku 50–59 lat wynik był bliski istotności statystycznej (ryc. 2.) [18]. U pacjentek, u których rozpoczęto HTZ przed 60. rokiem życia, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka udaru mózgu. U kobiet, u których zaczynano podawanie hormonów po 59. roku życia, obserwowano wzrost częstości występowania tej choroby [15, 16, 19].

Powyższe dane mogą wskazywać na dużą rolę receptorów estrogenowych w naczyniach. U kobiet młodszych wpływ estrogenów wynika z występowania działania bezpośredniego oraz pośredniego, poprzez receptory estrogenowe znajdujące się w naczyniach. Z wiekiem liczba tych receptorów zmniejsza się, dlatego skuteczność działania estrogenów w zależności od wieku pacjentek może być inna. Podczas przygotowań badań HERS, WHI i WEST nie wzięto pod uwagę tych istotnych elementów [19].

Tab. I. Różnice pomiędzy uczestnikami badań obserwacyjnych i klinicznych [15]

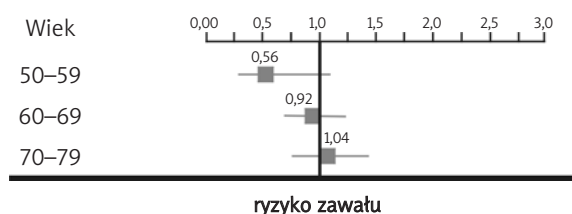
| | Badania obserwacyjne | Badania kliniczne |
|--|---|------------------------------|
| objawy zespołu menopauzalnego | (+) u większości | (+) u niewielu |
| średni wiek rozpoczęcia HTZ | 45–55 lat | 63 lata (WHI) 67 lat (HERS) |
| średni czas, jaki upłynął od ostatniej miesiączki w momencie rozpoczynania HTZ | 0–1 rok | ~14 lat (WHI) ~18 lat (HERS) |
| etap miażdżycy | początkowy: tłuszczowe pasma i małe blaszki | duże, zaawansowane blaszki |

| Podgrupa | CEE/MPA | Placebo |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------|
| | liczba przypadków zawałów/rok | |
| wiek (lata) | | |
| 50–59 | 37 (0,22) | 27 (0,17) |
| 60–69 | 75 (0,35) | 68 (0,34) |
| 70–79 | 76 (0,78) | 52 (0,55) |
| odstęp od menopauzy (lata) | | |
| <10 | 31 (0,19) | 34 (0,22) |
| 10–19 | 63 (0,38) | 51 (0,32) |
| ≥20 | 74 (0,75) | 44 (0,46) |



* Manson JE, et al. N Engl J Med. 2003; 349: 523-34

Ryc. 1. Wyniki badania WHI – wpływ estrogenów skoniugowanych oraz octanu medroksyprogesteronu (CEE/MPA) na częstość występowania zawału mięśnia sercowego w zależności od wieku kobiety oraz odstępu od menopauzy



* The Women’s Health Initiative Steering Committee, JAMA, 2004

Ryc. 2. Wyniki badania WHI – wpływ CEE na częstość występowania zawału mięśnia sercowego w zależności od wieku pacjentki

Wyniki badań u małp

Badania przeprowadzone na małpach zdają się potwierdzać zależność wpływu momentu rozpoczęcia terapii hormonalnej na skuteczność działania estrogenów na miażdżycę naczyń wieńcowych. Początek leczenia w okresie okołomenopauzalnym lub w krótkim czasie od ostatniej miesiączki ma korzystny wpływ na wielkość blaszki miażdżycowej w tętnicach małp. Terapia zaczniana później (odpowiednik 6 lat po menopauzie u człowieka) nie spowalnia miażdżycy [15, 20–23].

Ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania estrogenów u młodszych kobiet

Wczesne zastosowanie HTZ nie zwiększa częstości występowania zawału mięśnia sercowego. Określenie prawdopodobnych korzyści wymaga przeprowadzenia dalszych badań klinicznych [16].

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu, jako powikłania stosowania HTZ, prawdopodobnie nie występuje u młodszych kobiet. Jednoznaczne udowodnienie tego faktu jest utrudnione poprzez rzadkie występowanie tej choroby – 0,6–0,8/1 000 kobiet [16].

Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatoru do płuc podczas stosowania doustnej HTZ wzrasta 2-krotnie. Istotne jest podkreślenie faktu, że powikłanie to nie powoduje zwiększenia wskaźników umieralności. Prawdopodobnie ryzyko może być zminimalizowane lub wyeliminowane poprzez terapię przezskórną oraz zastosowanie niższych dawek. Na potwierdzenie tych tez nie dysponujemy wystarczającymi danymi, uzyskanymi podczas prospektywnych badań klinicznych [16].

Znaczenie długości terapii i zastosowanych dawek HTZ

Wielu specjalistów rekomenduje stosowanie najniższej, skutecznej dawki w najkrótszym czasie bez względu na rodzaj HTZ [24]. To, na pierwszy rzut oka logiczne stwierdzenie, nie znajduje potwierdzenia w analizach naukowych. W dniu dzisiejszym nie mamy jednej, uniwersalnej definicji niskiej dawki. Tym bardziej, że obecnie trwają badania nad niższymi dawkami niż obecnie najniższe, dostępne na rynku farmaceutycznym. O ile w zakresie estradiolu podawanego doustnie pod określeniem niska dawka zwykle kryje się 1 mg, o tyle w przypadku plastra może to oznaczać 50 lub 25 mikrogramów [19]. Analiza wyników badań HERS [9-11], EVTET [25], WEST [26] i WHI [12] wskazuje, że ryzyko wystąpienia zawału pojawiało się już w pierwszym miesiącu terapii. Ryzyko dotyczyło postaci doustnych, zarówno skoniugowanych estrogenów, jak i 17-β-estradiolu, bez względu na dawkę,

w tym 1 mg 17- β -estradiolu. W badaniach HERS [9–11] zwiększone ryzyko utrzymywało się przez pierwszy rok terapii. Po 5 latach całkowite ryzyko było zbliżone w grupie leczonej, jak i stosującej HTZ [9–11]. Jest niejasne czy i w jakim zakresie wyniki badań WHI, dotyczące skoniugowanych estrogenów w codziennej dawce 0,625 mg i medroksyprogesteronu w dawce 2,5 mg mogą odnosić się do innych terapii hormonalnych, różniących się składem, dawką i drogą podania [19].

Porównanie wpływu drogi przezskórnej i doustnej na choroby układu sercowo-naczyniowego

Droga podania HTZ może mieć istotne klinicznie znaczenie w zakresie częstości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego [19]. Od 30 lat konkurują ze sobą dwie teorie dotyczące wpływu drogi doustnej i przezskórnej na częstość występowania ChUK. Do 2003 r. większość badaczy wiązała korzystny wpływ estrogenów na miażdżycę naczyń tętniczych z farmakologicznym wpływem na stężenie HDL- i LDL-cholesterolu. Jest on wywołany efektem *pierwszego przejścia* przez wątrobę. Może być osiągnięty tylko przy doustnym podaniu hormonów [27]. Inne efekty doustnego stosowania estrogenów pod postacią wzrostu stężenia trójglicerydów oraz zmian ilościowych w zakresie niektórych czynników krzepnięcia, traktowane były przez większość badaczy jako klinicznie nieistotne [28]. Wyniki badań HERS, WEST i WHI były olbrzymim zaskoczeniem [29, 30]. Kumulacja hormonów w wątrobie, do której dochodzi podczas doustnego stosowania estrogenów powoduje zmiany podobne do tych, które powstają w ciąży [31]. Są one całkowicie odmienne od efektów osiągniętych w wyniku podawania leków obniżających stężenie cholesterolu oraz w dużej części nietypowe dla obrazu występującego u kobiet po menopauzie. Dotyczy to wzrostu trójglicerydów, zmniejszenia wielkości cząstek LDL-cholesterolu, wzrostu aktywności białka C-reaktywnego i aktywacji niektórych czynników krzepnięcia [32, 33]. Te efekty zmniejszają przeciwmiażdżycowe działanie estrogenów i zwiększają ryzyko zakrzepicy żyłnej i tętniczej [34–37]. Pierwsze randomizowane badania nie wykazały korzystnego efektu w zakresie częstości występowania zawału u kobiet stosujących doustnie estrogeny [9–12, 38]. Wy tłumaczeniem może być wzrost trójglicerydów, zmniejszenie wielkości cząstek LDL-cholesterolu, wzrost aktywności białka C-reaktywnego oraz pobudzenie procesów koagulacji [33, 39–45]. To działanie nie występuje w przypadku stosowania leków obniżających cholesterol, jak i form przeskorńych [19, 46]. Badania porównawcze wskazują na uzyskiwanie lepszych efektów podczas przezskórnego podawania estrogenów w porównaniu z doustnymi lekami w zakresie pośrednich czynników ryzyka (trójglicerydy, wielkość LDL-cholesterolu, czynniki krzepnięcia, białko C-re-

aktywne) (tab. II). Estrogeny dostarczane przezskórnie powodują, w odróżnieniu od form doustnych, obniżenie MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule – 1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*), co może dawać skuteczne działanie przeciwmiażdżycowe [45].

Od początku lat 60. w USA ponad 90% pacjentek stosowało terapię doustną [27]. W Europie terapia przezskórna była znacznie bardziej popularna niż w Stanach Zjednoczonych [31]. We Francji pomiędzy 1990 a 1999 r. nastąpił szybki przyrost liczby kobiet stosujących HTZ. W następstwie tego faktu nie zaobserwowano wzrostu częstości występowania zawału serca. Wprost przeciwnie, częstość zawału u kobiet przed 74. rokiem życia należy w tym kraju do najniższych na świecie. We Francji preferowane są formy przezskórne. W zależności od wieku, są one stosowane przez 56–74% kobiet [47, 48].

Doustne podawanie estrogenów aktywuje niektóre czynniki krzepnięcia krwi [19] i zwiększa ryzyko zakrzepicy żyłnej [13, 25, 27]. Epidemiologiczne badania przeprowadzone we Francji w latach 1999–2002 [42] wskazują, że transdermalne podawanie estrogenów może być bezpieczniejsze w zakresie zakrzepicy od drogi doustnej. Nie dysponujemy natomiast prospektywnymi, randomizowanymi, klinicznymi badaniami w tym zakresie. Analiza wyników badań laboratoryjnych wykazuje, że pod wpływem przezskórnie dostarczanych estrogenów stężenia czynników krzepnięcia nie ulegają zmianie lub wahania są niewielkie, prawdopodobnie nieistotne klinicznie [49]. W odróżnieniu od formy przezskórnej, po tabletkach doustnych dochodzi do istotnego wzrostu stężenia w surowicy fragmentu F1+2 protrombiny, obniżenia aktywności antytrombiny oraz wzrostu oporności aktywowanego białka C, co powoduje zwiększone ryzyko zakrzepicy [43–45, 50].

Badania WHI wskazują na to, że ryzyko zatoru płucnego jest takie samo u kobiet stosujących ETZ, jak i estrogenowo-progestagenową HTZ [19].

Dotychczas uzyskiwane wyniki wskazują na możliwość występowania istotnych różnic w zakresie wskaźnika zysk/strata pomiędzy obiema drogami dostarczenia estrogenów [32, 33, 39–41]. Należy zwracać uwagę

Tab. II. Wpływ drogi podania estrogenów na markery ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego

| Markery ryzyka zawału mięśnia sercowego | Doustnie E2/CEE | Przezskórnie estradiol (E2) |
|---|-----------------|-----------------------------|
| TG | ↑ | ↓ |
| LDL | ↓ | ↑ |
| protrombina: fragm. 1 i 2 | ↑ | = |
| von Willebrand F | ↑ | = |
| białko C-reaktywne | ↑ | = lub ↓ |

na te elementy podczas podejmowania indywidualnych decyzji terapeutycznych, zwłaszcza u kobiet ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej i tętniczej.

Zakończenie

Wobec niejasnej sytuacji w zakresie wpływu HTZ i ETZ na choroby układu sercowo-naczyniowego, podczas podejmowania indywidualnych decyzji terapeutycznych, należy brać pod uwagę potencjalne korzyści i zagrożenia, które mogą wynikać z momentu rozpoczęcia terapii, różnych dróg podania, dawek oraz rodzajów hormonów. Wczesne rozpoczęcie terapii może wpływać korzystnie na częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Natomiast pierwsze podanie hormonów wiele lat po menopauzie może być obciążone zwiększonym ryzykiem powikłań. Wskazane jest wykonanie prospektywnych, randomizowanych, porównawczych badań pomiędzy różnymi drogami podania hormonów w poszczególnych dawkach w zakresie ich wpływu na częstość występowania epizodów klinicznych.

Pomimo iż nie dysponujemy ewidentnymi klinicznymi dowodami potwierdzającymi większe bezpieczeństwo i skuteczność form przezskórnych w zakresie chorób sercowo-naczyniowych, dotychczasowe analizy pozwalają na traktowanie terapii pozajelitowej jako pierwszego rzutu u wszystkich kobiet ze wskazaniami do HTZ.

Aspekty praktyczne

1. Wskazane jest wczesne rozpoczynanie podawania HTZ, najlepiej w przeciągu kilku, kilkunastu miesięcy od wystąpienia niedoboru estrogenów.
2. Terapię przezskórną należy traktować jako terapię pierwszego rzutu u wszystkich kobiet ze wskazaniami do HTZ.
3. Wśród istotnych dodatkowych wskazań do pozajelitowego podawania hormonów należy wymienić: palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, żylaki kończyn dolnych, występowanie zawałów serca w rodzinie, cukrzycę, hipertrójglicydemię.

Piśmiennictwo

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dostępne na: www.americanheart.org; 2004.
2. Ntl Center for Health Statistics. Dostępne na: www.cdc.gov/nchs/; 1999.
3. Mosca L, Jones WK, King KB, et al. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the United States: American Heart Association Women's Heart Disease and Stroke Campaign Task Force. *Arch Fam Med* 2000; 9 (6): 506-15.
4. Kannel WB, Hjortland MC, Mc Namara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 85 (4): 447-52.
5. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. Indicator 2: Life Expectancy. Dostępne na: <http://www.agingstats.gov/tables%202001/tables-healthstatus.html>. Accessed 1/3/02.
6. US Department of Health and Human Services. Healthy People 2010. Washington, DC: January 2000. Dostępne na: www.globalhealth.gov/; 2000.
7. US Census Bureau. Statistical Abstract of the United States. 2000:15. US Census Bureau. National population projections. Dostępne na: <http://www.census.gov/population/www/projections/natsum-T3.html>. Accessed 1/3/02.
8. Whitehead M. The Prescriber's Guide to Hormone Replacement Therapy, The Parthenon Publishing Group, 1998.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280 (7): 605-13.
10. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II). *JAMA* 2002; 288 (1): 49-57.
11. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288 (1): 58-66.
12. Writing group for the women's health initiative investigations. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288 (3): 321-33.
13. Surkont G, Właźlak E, Suzin J. Kontrowersje wokół hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) – praktyczne aspekty ostatnio opublikowanych wyników badania The Women's Health Initiative (WHI). *Ginek Prakt* 2003; 2: 2-8.
14. Burger H, Archer D, Barlow D, et al. UK Recommendations from an Expert Workshop, February 2004. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2004; 7 (2): 210-16.
15. Clarkson TB. Statement of the Problem of Coronary Atherosclerosis. IMS Congress Buenos Aires 2005.
16. Lobo R. Individualized therapies for prescribers and patients. IMS Congress Buenos Aires 2005.
17. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349 (6): 523-34.
18. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. The Women's Health Initiative Steering Committee, Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
19. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, et al. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas* 2005; 52 (1): 1-10.
20. Adams MR, Kaplan JR, Clarkson TB, et al. Ovarioectomy, social status, and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis* 1985; 5 (2): 192-200.
21. Mertz NB, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (3): 413-19.
22. Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil Womens Med* 2002; 47: 61-68.
23. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003; 10: 8-12.
24. European agency for the evaluation of medicinal products. EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. <http://www.emea.eu.int/dec.2003>.
25. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy—results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84 (6): 961-67.
26. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345 (17): 1243-9.
27. Barrett-Connor E. An epidemiologist looks at hormones and heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (9): 4031-42.
29. Petitti D. Hormone replacement therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288: 99-101.
30. Fletcher S, Colditz G. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288 (3): 366-68.

31. Holst J, Cajander S, Carlstrom K, et al. A comparison of liver protein induction in postmenopausal women during oral and percutaneous oestrogen replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90 (4): 355-60.
32. Godtsland 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 (5): 898-915.
33. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 106 (14): 1771-6.
34. Iwakura A, Luedemann C, Shasrty S, et al. Estrogen-mediated, endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization after arterial injury. *Circulation* 2003; 108 (25): 3115-21.
35. Simoncini T, Genazzani AR. Direct vascular effects of estrogens and selective estrogen receptor modulators. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12 (3): 181-87.
36. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil D, et al. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 2000; 407: 538-41.
37. Simoncini T, Genazzani AR. Non-genomic actions of sex steroid hormones. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 281-92.
38. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360 (9337): 942–44.
39. Decensi A, Omodei U, Robertson C, et al. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation* 2002; 106 (10): 1224-8.
40. Modena MG, Bursi F, Fantini G, et al. Effects of hormone replacement therapy on C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women: comparison between oral and transdermal administration of estrogen. *Am J Med* 2002; 113: 331-34.
41. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, et al. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (8): 1358-63.
42. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003; 362 (9382): 428-32.
43. Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (6): 1116-21.
44. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomised trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (9): 1671-6.
45. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005; 96 (1): 148-53.
46. Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E, et al. Lipid changes on hormone therapy and coronary heart disease events in the heart and estrogen/progesterin replacement study (HERS). *Am Heart J* 2003; 146 (5): 870-75.
47. De Lignieres B, de Vathaire F, Le MG, et al. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause et risque cardiovasculaire: les spécificités françaises. *Mt-Med Ther* 2003; 9: 38-45.
48. Sykes DH, Arveiler D, Salter CP, et al. Psychosocial risk factors for heart disease in France and Northern Ireland: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME) trial. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1094-7.
49. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen T O, et al. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism – results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001; 85 (5): 775-81.
50. Hoibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, et al. Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol* 2001; 115 (2): 415-20.