

Hormonoterapia zastępcza – punkt widzenia kardiologa

Hormone replacement therapy. The cardiologist's point of view

Jan Z. Peruga, Anna Kopff, Maria Krzemińska Pakuła

II Katedra Kardiologii Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Maria Krzemińska Pakuła

Przeгляд Menopauzalny 2007; 1: 3–7

Streszczenie

W pracy przedyskutowano dostępne informacje na temat hormonoterapii zastępczej, jej stosowania i wpływu na układ sercowo-naczyniowy u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, choroby sercowo-naczyniowe

Summary

Current knowledge on hormone replacement therapy, its usage and influence on the cardiovascular system in postmenopausal woman is discussed in the article.

Key words: hormonal replacement therapy, cardiovascular disease

Choroba wieńcowa jest wiodącą przyczyną zgonów kobiet w zachodnich społeczeństwach. Powszechnie wiadomo, że do rozwoju chorób serca u kobiet dochodzi przeciętnie 10 lat później niż u mężczyzn. Większość zdarzeń sercowo-naczyniowych występuje w okresie pomenopauzalnym. Zaobserwowano także zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u młodszych kobiet z wcześniejszą menopauzą [1] lub przedwczesną, wywołaną usunięciem jajników. Fakty te tłumaczono ochronnym działaniem żeńskich hormonów płciowych, szczególnie estrogenów. Stwierdzono, że ich poziom w okresie okołomenopauzalnym spada o ok. 80% [2]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że skoniugowane estrogeny końskie zwiększają wazodylatację zależną od śródbłonna i opóźniają progresję miażdżycy. Ponadto zaobserwowano, że estrogeny wydłużają czas wysiłku do wystąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego u kobiet z chorobą wieńcową w okresie po menopauzie [3]. Uzasadniało to założenie, że substytucja hormonalna nie tylko zapobiegnie dokuczliwym objawom wypadowym, zapewni ochronę przed osteoporozą, ale także zmniejszy częstość powikłań

sercowo-naczyniowych, znajdując zastosowanie w pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet. Badania obserwacyjne, takie jak *Nurses' Health Study* wydawały się tę koncepcję potwierdzać. Stwierdzono, że stosowanie hormonoterapii zastępczej wiąże się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej. Względne ryzyko w wymienionym badaniu *Nurses' Health Study* wyniosło 0,61, w metaanalizie blisko 30 badań opublikowanej przez Barret-Connora i Grady'ego 0,65. Autorzy metaanalizy szacowali, że terapia estrogenowa zapewni 35–50% redukcję ryzyka choroby wieńcowej, a terapia estrogenowo-progesteronowa 33%. Po ogłoszeniu przez *American College of Physicians* standardów stosowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie zarówno zdrowych, jak i z chorobą wieńcową, była ona szeroko stosowana. Niestety, kontrolowane placebo, randomizowane badania prospektywne nie tylko nie potwierdziły skuteczności tej terapii, ale przyniosły znaczne obawy co do jej bezpieczeństwa.

W 1998 roku ogłoszono wyniki badania HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), w którym

Adres do korespondencji:

dr med. Jan Z. Peruga, II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź, tel +48 42 251 60 15, e-mail: jzperuga@ptkardio.pl

okazało się, że u kobiet z rozpoznaną chorobą wieńcową stosowanie skoniugowanych końskich estrogenów (0,625 mg CEE) i medroksyprogesteronu (2,5 mg MPA) w porównaniu do *placebo*, w 4,1-letniej obserwacji nie przyniosło korzyści – nie uzyskano znamiennych różnic w częstości zawałów i zgonów z powodu choroby wieńcowej. Najbardziej niepokojącym zjawiskiem był 52% wzrost częstości incydentów wieńcowych w okresie pierwszego roku terapii. Zaobserwowano wprawdzie, że w kolejnych latach ryzyko wystąpienia objawowej choroby wieńcowej malało (w 4. roku HR 0,67), jednak w przedłużonej do 6,8 lat obserwacji (badanie HERS II) nie stwierdzono korzystnego wpływu HTZ (HR 0,99). Wykazano także zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (HR 2,08), kamicy żółciowej (HR 1,48) i raka sutka (HR 1,27). Z korzystnych efektów należy wymienić jedynie zmniejszenie częstości raka jelita grubego (HR 0,81) i endometrium (HR 0,25) oraz niewątpliwie pozytywny wpływ na rozwój osteoporozy i jej powikłań.

Istotne, z pewnością, znaczenie dla wyników badania miała charakterystyka poddanej obserwacji grupy – średnia wieku włączanych do badania kobiet wynosiła 67 lat, 57% pacjentek miało nadwagę, 19% cukrzycę, 13% paliło papierosy i u 10% stwierdzano objawy niewydolności serca. Były to zatem kobiety często obciążone dodatkowo jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, będące kilkanaście lat po menopauzie.

Kolejne publikowane badania, w tym WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*) z udziałem kobiet ze świeżo przeżytym incydem udaru mózgu lub TIA oraz ESPRIT (*Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial*), oceniające estrogeny w prewencji wtórnej po zawale mięśnia sercowego wypadły podobnie niekorzystnie. W pierwszym z nich stosowanie estrogenów wiązało się z większym ryzykiem udaru mózgu niezakończonym zgonem, jak również z większymi ubytkami neurologicznymi po przeżytym incydencie udarowym [4]. W drugim badaniu nie wykazano żadnych różnic między grupami przyjmującą estrogeny i *placebo* [5]. Podobnie, w badaniu ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*), stosowanie estrogenów (CEE) lub estrogenów z medroksyprogesteronem (MPA) nie przyniosło różnic, w porównaniu z *placebo*, w ocenianej angiograficznie (po średnio 3,2 latach stosowania HTZ) progresji miażdżycy naczyń i liczby zdarzeń wieńcowych u kobiet z chorobą wieńcową, pomimo że zarejestrowano zmniejszenie stężenia LDL-Ch (9,4% dla CEE i 16,5% CEE+MPA) i zwiększenie HDL-Ch (odpowiednio: 18,8% i 16,5%) [6]. Korzystny wpływ estrogenów na profil lipidowy nie jest zatem równoznaczny z zatrzymaniem lub cofnięciem miażdżycy.

Jeszcze gorsze wyniki uzyskano w badaniu WAVE (*Women's Angiographic Vitamin and Estrogen*), gdzie stosowanie HTZ wiązało się ze zwiększonym ryzykiem postępu zmian w naczyniach wieńcowych.

W lipcu 2002 r. pojawił się raport z dużego, wieloosrodkowego badania *Women's Health Initiative* [7] spon-

sorowanego przez *National Institutes of Health*, oceniającego skuteczność hormonoterapii zastępczej w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych. Badanie to zostało przerwane przed planowanym terminem (po 5,6 latach obserwacji) ze względu na wzrost częstości występowania raka sutka, ale wykazało również zwiększone ryzyko wystąpienia zawału serca (szacowany stopień ryzyka – 1,29), udaru mózgu (HR – 1,41) i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (HR – 2,11) w grupie HTZ w porównaniu do grupy *placebo*. Zwrócić należy uwagę, że w badaniu tym znalazły się kobiety, wprawdzie bez rozpoznanej choroby wieńcowej, ale obciążone czynnikami ryzyka jej wystąpienia – z nadwagą 69% (w tym znaczną otyłością 34%), nadciśnieniem tętniczym 34%, hipercholesterolemią 12%. Średni wiek wyniósł 63,3 lat (kobiety powyżej 60. roku życia stanowiły 66% grupy).

Przedstawione wyniki spowodowały znaczną burzę i diametralnie zmieniły zalecenia dotyczące stosowania HTZ. Skłoniły one m.in. do przerwania w 2002 r., prowadzonego w Wielkiej Brytanii, badania o protokole zbliżonym do WHI – WISDOM (*Women's International Study of Long Duration Estrogen after Menopause*).

Pojawiło się także wiele wątpliwości – przede wszystkim, z czego wynikają tak istotne różnice między badaniami obserwacyjnymi i prospektywnymi randomizowanymi, czy można spodziewać się jednak pozytywnego wpływu HTZ na układ sercowo-naczyniowy, czy też obecne dowody jednoznacznie ją dyskredytują.

Estrogeny wywierają na układ sercowo-naczyniowy zarówno wpływ pozytywny, jak i negatywny. Ich kontroli podlega m.in. metabolizm lipidów, czynniki zapalne, elementy kaskady krzepnięcia i fibrynolizy. Wśród ich korzystnych efektów działania wymienić należy zmiany parametrów lipidowych – redukcję poziomu LDL-cholesterolu, lipoproteiny Lp(a), zwiększenie HDL, hamowanie zmian oksydacyjnych LDL, zmniejszenie poziomu inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) i insuliny [8], poprawa funkcji śródbłonna, ułatwienie wazodylatacji zależnej od tlenu azotu, hamowanie rozwoju miażdżycy [9]. Niekorzystne działania estrogenów, to m.in. zwiększenie poziomu trójglicerydów i wskaźników zapalenia, np. białka C-reaktywnego oraz działania prozakrzepowe – zwiększanie poziomu krążącej protrombiny i zmniejszanie antytrombiny III [10], co przyczynia się do wzrostu ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (przy doustnej HTZ nawet 2–3-krotnego). Zaznaczyć należy, że wiele z tych działań (np. zwiększenie stężenia CRP) wynika z efektu pierwszego przejścia przez wątrobę – pojawiać się będą zatem przy podawaniu doustnym, ale nie przezskórnym estrogenów. Kolejną istotną obserwacją jest zależność wpływu estrogenów na naczynia od nasilenia zmian miażdżycowych. Estrogeny działają wywierają za pośrednictwem receptorów estrogenowych (z których dotąd poznano dwa typy ER α i ER β), obecnych m.in. na komórkach układu sercowo-naczyniowego. Działanie to może być długotrwałe, jako efekt kontroli ekspresji genów lub

dużo szybsze, w poznanym niedawno mechanizmie pozatranskrypcyjnym, którego przykładem jest aktywacja endotelialnej syntazy tlenu azotu. Wykazano, że w tętnicach zmienionych miażdżycowo, ekspresja receptorów estrogenowych jest znacząco zmniejszona, co powoduje zniesienie zależnych od nich korzystnych efektów [10]. Także kontrola pewnych szlaków metabolicznych przez estrogeny może mieć różne konsekwencje, zależnie od kondycji naczyń. Przykładem może być zwiększanie aktywności metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (*matrix metalloproteinase* – MMP), które w zdrowym naczyniu może nie mieć żadnych konsekwencji, w zmienionym miażdżycowo natomiast spowodować osłabienie i pęknięcie blaszki miażdżycowej, a w efekcie ostry zespół wieńcowy.

Niedawno wykazano, że w opóźnieniu rozwoju miażdżycy przez estrogeny ważną rolę odgrywa ich wpływ na cyklooksygenazę-2. Mechanizm ten będzie także zniesiony w uszkodzonym miażdżycowo naczyniu, z upośledzoną aktywnością tego enzymu. Powyższe obserwacje potwierdzają hipotezę, że estrogeny mogą wywierać korzystny wpływ, ale tylko w niezmiennych miażdżycowo naczyniach. Potwierdza to obserwacja w *Cardiovascular Health Study*, gdzie estrogenowa terapia zastępcza powodowała wazodylatację tętnicy ramiennej jedynie u młodszych kobiet bez objawów chorób sercowo-naczyniowych [10]. Wyłania się tu jedno z możliwych wyjaśnień różnic między badaniami obserwacyjnymi i późniejszymi prospektywnymi badaniami randomizowanymi, takimi jak HERS, WHI. Populacja kobiet w rejestrze *Nurses' Health Study* była młodsza – terapię hormonalną rozpoczynano w okresie okołomenopauzalnym i w chwili włączenia do badania uczestniczki były wolne od objawów choroby wieńcowej. Sądzić także można, że kobiety, które decydowały się na HTZ były lepiej wykształcone i bardziej dbające o stan zdrowia (dobór obserwowanej grupy w tym badaniu nie był losowy), co w konsekwencji mogło przyczynić się do rzadziej występujących zdarzeń niepożądanych (tzw. *healthy user bias*).

Ważnym czynnikiem jest również typ podawanych estrogenów. W badaniu HERS i WHI stosowano skoniugowane końskie estrogeny (0,625 mg CCE), które nie odpowiadają estradiolowi głównemu hormonowi produkowanym przez jajniki, a którego poziom w okresie menopauzy spada w największym stopniu. Estrogeny zawarte w CCE mają różne powinowactwo do receptorów estrogenowych (ER), selektywne działanie aktywujące na podtypy ER w porównaniu do estradiolu. Dlatego prawdopodobnie tzw. *nieestradiolowe* estrogeny mogą być odpowiedzialne za aktywowanie niekorzystnych mechanizmów prowadzących do wystąpienia chorób układu naczyniowego. W badaniach *in vitro*, w których modelem doświadczalnym były komórki mięśni gładkich pobranych z aorty człowieka (SMCs), podanie CEE w połączeniu z estradiolem prowadziło do wyraźnego zahamowania mitogenozależnego wzro-

stu SMCs oraz aktywności kinaz mitogenozależnych w porównaniu z podaniem samych CEE [11]. Nadmierny wzrost komórek mięśni gładkich ścian naczyń odgrywa wiodącą rolę w powstawaniu chorób układu krążenia.

Wpływ estrogenów na czynniki ryzyka i rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego modulowany jest przez progestageny. Są one nieodłącznym składnikiem hormonoterapii zastępczej u kobiet z zachowaną macicą, ze względu na zwiększone ryzyko nowotworów macicy i krwawień przy zastosowaniu samych estrogenów. Jedyne naturalny progestagen, progesteron, jest szybko inaktywowany po podaniu doustnym, dlatego też wprowadzono progestageny syntetyczne o silniejszym działaniu i dłuższym czasie półtrwania, ale także, jak się okazuje o nieco różnym profilu działania. Badania wskazują, że naturalny progesteron, podobnie jak estrogeny, znacząco zwiększa syntezę tlenu azotu (w mechanizmach transkrypcyjnym i pozatranskrypcyjnym), ale medroksyprogesteron jest tego działania pozbawiony. Ponadto stwierdzono, że progesteron nasila działanie fizjologicznych stężeń estradiolu, a medroksyprogesteron je osłabia [12]. Można więc zakładać, że za niekorzystne działania HTZ, przynajmniej częściowo odpowiedzialna jest składowa progestagenna, którą w WHI i wielu innych badaniach był medroksyprogesteron [13]. Jednocześnie należy poszukiwać (potwierdzając w próbach klinicznych) progestagenów, wywierających korzystniejszy wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Ostatnie doniesienia wskazują, że np. nomegestrol może, podobnie do naturalnego progesteronu, nasilać syntezę NO [14]. Badania na modelach doświadczalnych potwierdzają korzystny efekt CEE na szlaki metaboliczne, prowadząc do wzrostu syntezy endogenego tlenu azotu NO oraz modyfikację odpowiedzi zapalnej i adhezji leukocytów [12].

Do progresji miażdżycy dochodzi w okresie niedoboru estrogenów, wydaje się zatem oczywiste, że substytucja hormonalna przyniesie największe korzyści, gdy zastosuje się ją wcześniej w okresie okołomenopauzalnym. Z pewnością HTZ nie powinna być włączana kilkanaście lat po menopauzie (jak to miało miejsce w badaniach HERS i WHI), kiedy to u wielu kobiet dochodzi do rozwoju jeszcze bezobjawowych zmian miażdżycowych.

Trwające obecnie badanie KEEPS (*Kronos Early Estrogen Prevention Study*) zaprojektowane zostało dla oceny skuteczności HTZ (0,45 mg/d doustnych koniugowanych końskich estrogenów lub 50 µg/d przeskórno estradiolu z 200 mg progesteronu – stosowanego cyklicznie przez 12 dni w mies.) rozpoczynanej we wczesnej menopauzie (w okresie do 36 mies. od ostatniej miesiączki) w zapobieganiu progresji miażdżycy ocenianej ultrasonograficznie przyrostem grubości kompleksu błona wewnętrzna-błona środkowa tętnicy szyjnej (*intima-media thickness* – IMT) i angiograficznie stopniem uwapnienia tętnic wieńcowych. Wyników tego badania należy się spodziewać w 2010 r. Bezpośredniego porównania, także w oparciu o pomiar IMT, strategii wczesne-

go – w okresie okołomenopauzalnym i późniejszego – po ponad 6 latach od jej wystąpienia wdrażania HTZ (doustnego 17β -estradiolu) dostarczą wyniki badania ELITE (*Early vs. Late Intervention Trial with Estrogen*), które zakończone ma być w 2009 r.

Istotnym problemem jest także dobór właściwych dawek hormonów. Zależy od nich m.in. tendencja do zakrzepicy. W największych badaniach (HERS i WHI), w oparciu o które kształtowano obecne zalecenia, stosowano duże dawki – 0,625 mg skoniugowanych końskich estrogenów (CEE). W niewielkim, randomizowanym badaniu Koha i wsp. stwierdzono, że dawki mniejsze – 0,3 mg CEE wywierają, podobny do dawki 0,625 mg, pozytywny wpływ na poziom HDL i trójglicerydów oraz na reaktywność tętnicy ramiennej, przy słabszym działaniu prozakrzepowym i mniejszym wzroście poziomu białka CRP [10]. Obecnie sugerowane jest stosowanie niższych dawek – 0,3 mg, czy nawet 0,1 mg u starszych kobiet, choć potencjalny kardioprotekcyjny wpływ estrogenów w tych dawkach wymaga potwierdzenia w badaniach.

Zagadnieniem wymagającym ostatecznego rozstrzygnięcia jest także droga podawania estrogenów. W większości dotychczasowych dużych badań stosowano dostępną HTZ. Istnieje kilka argumentów przemawiających za drogą przeskórną jako korzystniejszą. Główną jej zaletą jest brak efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i zmniejszone działanie prozakrzepowe, przy prawdopodobnie zachowanym podobnym działaniu kardioprotekcyjnym [15].

Wydaje się (i być może znajdzie to miejsce w przyszłych zaleceniach), że przy konieczności zastosowania HTZ warto je łączyć ze statynami, które, jak wykazano w analizie podgrup badania HERS, niwelują zwiększone przez terapię hormonalną ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, zwłaszcza powikłania zakrzepowo-zatorowe (55% mniejsze ryzyko zakrzepicy żyłnej) [16].

Głównym celem HTZ jest łagodzenie objawów naczyńoruchowych, które dotyczą 2/3 kobiet w okresie okołomenopauzalnym, a u 10–20% są znacznie nasilone, istotnie obniżając ich jakość życia [17]. Wobec braku wystarczających dowodów klinicznych, potwierdzających ochronne działanie HTZ, nie jest natomiast zalecana w prewencji ani pierwotnej, ani wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Stanowisko to przedstawiło *American Heart Association* już w 2001 r. [18], a ponowiło wiele towarzystw naukowych, czego owocem były wytyczne z 2004 r. przygotowane przez ekspertów [19]. Stosowanie HTZ znalazło się w nich w klasie III zaleceń (co oznacza, że postępowanie to uznane jest za nieskuteczne, a nawet szkodliwe):

- złożona terapia estrogenowo-progesteronowa nie powinna być rozpoczynana w celu prewencji chorób sercowo-naczyniowych u kobiet po menopauzie (zalecenie klasy III, poziom dowodów A);
- złożona terapia estrogenowo-progesteronowa nie powinna być kontynuowana w celu prewencji chorób

sercowo-naczyniowych u kobiet po menopauzie (zalecenie klasy III, poziom dowodów C);

- inne formy menopauzalnej terapii hormonalnej (np. tylko estrogenowa) nie powinny być rozpoczynane lub kontynuowane w prewencji chorób sercowo-naczyniowych u kobiet po menopauzie, do czasu poznania wyników toczących się badań (zalecenie klasy III, poziom dowodów C).

Decyzja o ewentualnym wdrożeniu HTZ powinna być obecnie oparta o wnikliwą ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentki. U kobiet po przebytych zawale serca lub udarze mózgu zaleca się odstawienie HTZ.

Wyniki randomizowanych badań wieloośrodkowych, takich jak m.in. HERS i WHI, na których oparte są wytyczne nie w pełni zgodne są z danymi, jakie dostarczają badania na mniejszych grupach chorych czy badania doświadczalne. Wpływ HTZ na wzrost kultur tkankowych, będących modelem badań nad zmianami prowadzącymi do rozwoju chorób układu naczyniowego, również dostarcza nam dowodów, że badania kliniczne powinny być nadal prowadzone.

Piśmiennictwo

1. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart Disease Risk Determines Menopausal Age Rather Than the Reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1976–83.
2. van der Schouw YT, Grobbee DE. Menopausal complaints, oestrogens, and heart disease risk: an explanation for discrepant findings on the benefits of post-menopausal hormone therapy. *Eur Heart J* 2005; 26: 1358–61.
3. Waters DD, Gordon D, Rossouw JE, et al. Women's ischemic syndrome evaluation. Current status and future research directions. Report of the national heart, lung and blood institute workshop. October 2–4, 2002. Section 4. Lessons from hormone replacement trials. *Circulation* 2004; 109: 53–5.
4. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischaemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–9.
5. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001–8.
6. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of oestrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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.
8. Manson JE, Martin KA. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 34–40.
9. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741–53.
10. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR, et al. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilation in older women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1955–61.
11. Dubey RK, Jackson EK, Gillespie DG, et al. Clinically used estrogens differentially inhibit human aortic smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 964–72.
12. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, et al. Differential signal transduction of progesterone and medroxyprogesterone acetate in human endothelial cells. *Endocrinology* 2004; 145: 5745–56.
13. Pedersen S, Lokkegaard E, Ottesen B. Hormone therapy and cardiovascular risk markers and disease: focus on progestagens. *Future Cardiol* 2006; 2: 677–86.

14. Simoncini T, Caruso A, Garibaldi S, et al. Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells using nomegestrol acetate. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 969-78.
15. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-42.
16. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962-7.
17. Grady D. Postmenopausal hormones – therapy for symptoms only. *N Engl J Med* 2003; 348: 1835-7.
18. Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 499-503
19. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.