

ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ В ОТВЕТЕ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Е.С. Красильникова, Е.Э. Казанцева

Московский государственный медико-стоматологический университет

Женские половые гормоны как модуляторы гендерных различий в ответе на фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Е.С. Красильникова, Е.Э. Казанцева

Московский государственный медико-стоматологический университет

Сердечно-сосудистая заболеваемость мужчин в большинстве развитых стран снижается, но при этом устойчиво повышается среди женщин. Риск болезней сердца у женщин до менопаузы в 2-4 раза меньше, чем у мужчин сопоставимого возраста. В данном обзоре суммированы данные о роли заместительной гормональной терапии женщин в постменопаузе в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены данные ретроспективных и плацебо-контролируемых исследований, проведенных в разных странах. Обсуждается клеточный кардиопротективный механизм действия женских половых гормонов.

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз

РФК 2007;5:83-87

Female sex hormones as modulators of gender differences in response to pharmacotherapy of cardiovascular diseases

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhiron, E.S. Krasilnikova, E.E. Kazantseva

Moscow State Medical Stomatological University

The cardiovascular morbidity in developed countries has decreased, but only in men and it has increased in women. The risk of cardiovascular diseases in premenopausal women is 2-4 times less than this in men. A role of hormone replacement therapy for postmenopausal women in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases is reviewed. The results of retrospective and placebo-controlled trials are presented. Cellular cardioprotective mechanisms of action of female sex hormones are shown.

Key words: hormone replacement therapy, ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure, atherosclerosis

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:83-87

Американским институтом статистики заболеваний сердца и мозга опубликованы данные о том, что в течение последних 20 лет уровень сердечно-сосудистой заболеваемости среди мужчин снижается, но при этом устойчиво повышается среди женщин. Риск болезней сердца у женщин до менопаузы в 2-4 раза меньше, чем у мужчин сопоставимого возраста. Далее он экспоненциально увеличивается и в возрасте 60-70 лет уравнивается с таковым у мужчин.

Десятилетняя разница между мужчинами и женщинами по клиническим проявлениям атеросклероза и возрастание частоты сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин после 55 лет часто объясняются исчезновением антиатерогенного и кардиопротективного действия эстрогенов.

Актуальность заместительной гормональной терапии

С позиции гинеколога-эндокринолога, к пациенткам, обязательно нуждающимся в заместительной гормональной терапии (ЗГТ), относятся женщины перименопаузального возраста, женщины с преждевременным нарушением функции яичников, женщины в постменопаузе с системными нарушениями, женщины с отягощенным соматическим статусом и метаболическими нарушениями [1,2,22]. Однако, с точки зрения первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, такие вопросы, как контингент пациенток, дозы и длительность приема препаратов половых гормонов, остаются нерешенными.

В настоящее время разработаны основные принципы ЗГТ [2]: использование только натуральных эстрогенов и их аналогов; дозы эстрогенов должны быть низкими и соответствовать ранней фазе пролиферации эндометрия у молодых женщин; продолжительность гормонотерапии для профилактики поздних метаболических расстройств не должна превышать 5 лет.

Кардиопротективные эффекты ЗГТ

В экспериментальных исследованиях убедительно показаны многочисленные влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, реализуемые через специфические эстрогенные рецепторы, содержащиеся в кардиомиоцитах, фибробластах и коронарных сосудах.

Эстрогены замедляют развитие атеросклероза (препятствуют экспрессии адгезивных молекул, ингибируют окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)), регулируют функцию эндотелия (способствует высвобождению эндотелий-зависимого релаксирующего фактора, увеличивают продукцию простациклина, снижают уровень эндотелина), ингибируют трансмембранный ток ионов кальция, предотвращают ремоделирование сосудистой стенки [8,9,24]. Множественные антиатерогенные свойства эстрогенов, исчезающие с наступлением менопаузы, проявляются уменьшением таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как увеличение индекса массы тела, артериальная гипертензия, повышение общего холестерина (ХС), ЛПНП, триглицеридов (ТГ), глюкозы, фибриногена [6].

Описаны изменения концентрации липидов и липопротеинов у женщин в пери- и постменопаузе и развитие субклинической ишемической болезни сердца (ИБС) через 5-8 лет после менопаузы [18]. С 1983 года наблюдалась 541 женщина в пременопаузе в возрасте от 42 до 50 лет. Оценивали факторы риска ИБС в начале исследования и через 1 год, 5 и 8 лет после менопаузы. У пациенток с продолжительностью постменопаузы 5-8 лет измеряли толщину комплекса интимомедиа и размеры атеросклеротических бляшек в аорте и коронарных артериях. Детально обследовано 372 женщины с продолжительностью постменопаузы до 5 лет. Наиболее выраженное повышение концентрации общего ХС, ЛПНП и ТГ происходило между менопаузой и первым годом постменопаузы. Среди женщин, которые получали ЗГТ, повышение ЛПНП было менее выраженным, а повышение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – более выраженным за период наблюдения. Уровни общего ХС, ЛПВП, ЛПНП и ТГ в пременопаузе коррелировали с индексом массы тела (ИМТ) и степенью кальцификации сосудов, а также с количеством атеросклеротических бляшек через 10-12 лет. Бляшки в артериях выявлялись только у женщин, у которых в пременопаузе уровни ХС-ЛПНП были > 130 мг%, а ХС-ЛПВП < 60 мг%.

В исследовании EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial), включавшем 199 женщин в постменопаузе с повышенным уровнем ХС и ЛПНП, было выявлено достоверное уменьшение толщины комплекса интимомедиа общей сонной артерии на фоне лечения 17 β -эстрадиолом в течение 2 лет.

В исследовании PHOREA (Postmenopausal Hormone Replacement Against Atherosclerosis) у женщин с атеросклерозом сонных артерий комбинированная терапия 17 β -эстрадиолом и гестагеном не сопровождалась достоверными изменениями толщины комплекса интимомедиа общей сонной артерии. Однако длительность лечения составляла всего 1 год. В то же время ЗГТ в данном исследовании оказывала положительное действие на показатели жесткости/эластичности сосудистой стенки [13].

В исследовании ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) оценивалось влияние ЗГТ (монотерапии конъюгированными эстрогенами и комбинированного гормонального лечения) на прогрессирование коронарного атеросклероза с использованием количественной ангиографии у женщин в постменопаузе. В исследование включали женщин в поздней постменопаузе (средний возраст - 66 лет). Не было продемонстрировано значимого улучшения в группах вмешательства по сравнению с группой плацебо [2].

Аналогичные данные получены в исследовании WELL-HART (Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Study), где не было

отмечено значительного эффекта ЗГТ в отношении стеноза коронарных артерий. Возможно, это объясняется тем, что в исследование вошли женщины с уже установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями; кроме того, у женщин на момент включения в исследование продолжительность терапии, в среднем, была на 5 лет дольше, чем в исследовании EPAT [4, 13].

Российские авторы продемонстрировали достоверное снижение жесткости общей сонной артерии уже после 3 мес лечения 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном у женщин в пре- и ранней постменопаузе [2].

В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention trial) терапия одними эстрогенами или в сочетании с прогестинами уменьшала концентрацию ЛПВП, увеличивала уровень триглицеридов и не оказывала влияния на массу тела, артериальное давление и толерантность к глюкозе у пациенток [7,25].

Наиболее вероятно, что уровень ЛПНП снижается в результате индукции экспрессии гена рецептора ЛПНП, что ускоряет элиминацию ЛПНП. Под влиянием эстрогенов происходят не только количественные, но и качественные изменения ЛПНП. Размер ЛПНП увеличивается, в результате чего снижаются их окислительные и атерогенные свойства. Эстрогены повышают уровень ЛПВП на 10-15% [22]. Предполагается, что это происходит за счет ингибирования экспрессии генов печеночной липазы и SR-B1-рецептора. Печеночная липаза гидролизует фосфолипиды ЛПВП, а SR-B1-рецептор ЛПВП способствует выходу эстерифицированного холестерина из ЛПВП в гепатоциты или в клетки тканей, синтезирующих стероиды [24].

Эстрогены способны подавлять влияние симпатической нервной системы на коронарные сосуды. Женские половые гормоны снижают уровень ангиотензин-превращающего фермента, брадикинина, предотвращают гипертрофию и ремоделирование миокарда [24].

На фоне монотерапии эстрогенами снижается уровень гомоцистеина [8], играющего важную роль в развитии атеросклероза и тромбозов. У женщин в пременопаузе уровень гомоцистеина ниже, чем у мужчин, а в постменопаузе – повышается. На фоне приема эстрадиола внутрь отмечалось более выраженное снижение уровня гомоцистеина, чем на фоне парентерального введения стероида.

Исследования *in vitro* [8,9], эксперименты на животных и клинические данные показывают, что эстрогены регулируют функцию эндотелия артерий, мышечных клеток и кардиомиоцитов. Известны два механизма действия эстрогенов: геномный и негеномный. Геномные эффекты осуществляются посредством связывания со специфическими ядерными эстрогенными рецепторами. Такие эффекты развиваются через 12-24 часов. Негеномные эффекты характеризуются быстрым (секунды) развитием и опосредуются трансмембранными ме-

ханизмами: активацией ферментов синтеза оксида азота или модуляцией ионных каналов. Оксид азота оказывает множественное кардиопротективное действие: стимулирует релаксацию гладкомышечных клеток (что ведет к вазодилатации), тормозит активацию тромбоцитов и их адгезию, тормозит адгезию лейкоцитов к эндотелию и их инвазию в стенку артерии, увеличивает коллатеральный кровоток при окклюзии артерий, тормозит прохождение ионов кальция через каналы, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимулирует ангиогенез.

В рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (EPAT, PHOREA) показано, что монотерапия эстрогенами улучшает функцию эндотелия. Однако если пероральная терапия снижала содержание растворимых молекул адгезии, то трансдермальная – фактора Виллебранда и Е-селектина [8].

Механизмы снижения АД связывают с прямым и опосредованным влиянием эстрогенов на сосудистую стенку. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях выявлено вазодилатирующее действие эстрогенов в отношении коронарных и периферических артерий. На изолированных кардиомиоцитах обнаружено отрицательное инотропное действие 17 β -эстрадиола. Эстрогены снижают выброс норадреналина из периферических нервных окончаний, уменьшают уровень норадреналина и адреналина в крови, что приводит к снижению ЧСС. Прямые сосудистые эффекты эстрогенов, а именно снижение сердечного выброса в сочетании с периферической вазодилатацией, объясняют более низкий уровень АД у женщин репродуктивного возраста. Выше приводились данные о положительном влиянии эстрогенов на соотношение эластин/коллаген в стенке сосудов, что уменьшает резистентность сосудов. Определенную роль в регуляции уровня АД играет также повышение чувствительности к инсулину при использовании средних доз эстрогенов, тогда как более высокие их дозы или добавление гестагена не дают подобного эффекта [2,3].

В исследовании REPI [12,25] не было выявлено изменений АД при монотерапии конъюгированными эстрогенами или при сочетании их с гестагенами. В плацебо-контролируемом исследовании K. Light и др. [цит. по 2] выявили снижение АД и периферического сосудистого сопротивления при использовании ЗГТ у женщин как с нормальным, так и с повышенным АД, причем у последних динамика этого показателя была более выраженной. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффекта ЗГТ у женщин с артериальной гипертензией (АГ) проведено М. Modena и др. [цит. по 2,3]. В него вошли 200 женщин с АГ, которые получали 17 β -эстрадиол трансдермально в комбинации с норэтистерона ацетатом или плацебо. Особенностью исследования был предрандомиза-

ционный период в 6 мес, в течение которого подбирались эффективная гипотензивная терапия. Наряду с ожидаемыми благоприятными метаболическими сдвигами (снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, глюкозы и фибриногена) в группе больных, получавших ЗГТ, наблюдалось достоверное уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка.

Е.И. Баранова и соавт. [1], проведя клиническое исследование (63 женщины с АГ в постменопаузе), сделали вывод, что ЗГТ у женщин в постменопаузе способствует улучшению качества жизни и увеличению антигипертензивного действия препаратов, хорошо переносится и не вызывает метаболических нарушений.

В отличие от ИБС, в основе которой лежат поражения коронарных сосудов, нарушения кровообращения при климактерической миокардиодистрофии (КМ) обусловлены, в первую очередь, нарушением метаболизма кардиомиоцитов. В работе [4] исследовалось влияние терапии эстрогенами в сочетании с гестагенами на выраженность климактерической миокардиодистрофии у женщин в постменопаузе. Было обследовано 160 женщин с миокардиодистрофией и 34 женщины без КМ. Обе группы получали ЗГТ. Положительное влияние ЗГТ на самочувствие женщин сказывалось уже через 1 мес: уменьшились приливы, раздражительность, потливость, боли в области сердца, утомляемость. В основной группе в процессе лечения происходило снижение частоты и выраженности ЭКГ-нарушений вследствие уменьшения электролитных сдвигов в кардиомиоцитах и улучшения нейрогуморальной регуляции сердца, а также прямого воздействия эстрогенов на рецепторы миокарда. У 55% больных значительно уменьшились количество эпизодов и продолжительность эпизодов тахисистолии и в 3 раза снизилось число предсердных и желудочковых экстрасистол. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), у 56,5% пациенток нормализовались показатели сократительной способности миокарда. При велоэргометрии 37,6% больных достигли контрольных показателей физической работоспособности вследствие увеличения резервов миокарда. По-видимому, ЗГТ, увеличивая потребление кислорода миокардом и стимулируя коронарный кровоток, обеспечивает у больных миокардиодистрофией защиту миокарда от токсического действия продуктов перекисного окисления липидов, уменьшает электрическую нестабильность миокарда. На фоне ЗГТ снижались концентрации ФСГ и ТТГ в сыворотке [4].

Сердечно-сосудистые осложнения и ЗГТ

По данным ретроспективных обзоров, выполненных в 90-х годах, ЗГТ снижает частоту развития ИБС у женщин на 30-50% [10,15,21]. Однако рандомизированные клинические исследования не выявили такого эффекта. Датское исследование [20], включавшее 19

898 женщин, получавших ЗГТ в течение 5 лет, показало отсутствие кардиопротективного эффекта и влияния на развитие ИБС, но выявило существенное снижение смертности среди больных сахарным диабетом.

В масштабном исследовании Nurses Health Study [11,22], в котором наблюдали за 121 700 женщинами в течение 18 лет, обнаружено снижение смертности пациенток с высоким сердечно-сосудистым риском, применявших ЗГТ. Также отмечено снижение заболеваемости раком ободочной кишки и риска костных переломов. Однако при длительной терапии (более 5 лет) увеличивалась смертность от рака груди, особенно в группе женщин старше 60 лет. Небольшое увеличение смертности было выявлено в группе женщин с низким риском сердечных заболеваний.

В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) приняли участие около 3000 женщин в постклимактерическом периоде с установленным поражением коронарных артерий, не подвергавшихся гистерэктомии. Из обследуемых 1380 составили группу, получавшую гормональное лечение, и 1383 – группу, получавшую плацебо. Исходный возраст участниц составлял 44-79 лет (в среднем, $66,7 \pm 6,7$ года). Анализ результатов исследования за весь период наблюдения (в итоге, он составил 4,1 года) показал, что у женщин, получавших эстроген в комбинации с прогестином, не наблюдалось снижения общего риска несмертельного инфаркта миокарда и смерти от ИБС или других сердечно-сосудистых исходов [16]. Так, первичные осложнения ИБС (смерть от ИБС и несмертельный инфаркт миокарда) развились у 172 женщин в группе гормонального лечения (33,1 случаев на 1000 женщин в год) и у 176 женщин в группе, получавшей плацебо (33,6 случаев на 1000 женщин в год). В группе ЗГТ был зафиксирован 71 случай смерти от ИБС, а в группе плацебо – 58. Не отмечено достоверных различий и в отношении других сердечно-сосудистых исходов. Относительный риск венозной тромбоэмболии у женщин, получавших ЗГТ, составил 2,89.

Полученные в этом исследовании данные отличаются от результатов обсервационных исследований и исследований с суррогатными исходами [7,14,22]. Это может отражать различия между исследуемыми популяциями и методами лечения. В большинство исследований эффектов ЗГТ включали относительно молодых и здоровых женщин в постклимактерическом периоде, принимавших только эстроген. В клинической практике ЗГТ в постменопаузе назначают женщинам не старше 60-62 лет и практически не назначают лицам, перенесшим инфаркт миокарда с зубцом Q. Участники HERS были старше, имели ИБС (многие перенесли Q-инфаркт или операции на коронарных артериях) и лечились эстрогеном в комбинации с прогестином. В

некоторых исследованиях участвовали женщины, ранее имевшие ИБС, и у них отмечено благоприятное влияние гормональной терапии в постклимактерическом периоде.

При изучении влияния эстрогенов в комбинации с прогестинами на риск ИБС у женщин в постклимактерическом периоде, в целом, наблюдалась более низкая частота осложнений ИБС, сходная с таковой при лечении только эстрогенами. Однако информация о конкретных сочетаниях прогестининов и эстрогенов и их дозировках ограничена.

Наиболее интересные данные получены при анализе результатов применения ЗГТ по годам [2,6]. Комбинация эстрогена и прогестина увеличивала риск первичных осложнений ИБС в первый год лечения, но снижала риск в последующие годы. Раннее увеличение риска осложнений ИБС можно объяснить непосредственно протромботическим, проаритмическим и проишемическим действием лечения, которое постепенно уступает благоприятным эффектам в отношении прогрессирования атеросклероза. В группе плацебо 20% женщин принимали статины, которые, как известно, снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 35%.

На основании результатов HERS многие эксперты пришли к заключению, что конъюгированные эстрогены в сочетании с прогестинами не следует использовать для вторичной профилактики ИБС [1,2].

В уже упоминавшемся исследовании PEPI, где женщины получали эстроген или комбинацию эстрогена с прогестероном, у трети женщин развился аденоматоз или гиперплазия эндометрия, что позволяло отнести их в группу высокого риска рака эндометрия. Приблизительный риск смерти у женщин, получавших эстрогены, составил 0,69, у получавших эстрогены с прогестероном – 0,46 [18,25]. Таким образом, прогестерон снижал положительный кардиопротективный эффект эстрогенов, но предотвращал развитие патологии эндометрия.

Наиболее пессимистичными являются выводы крупного многоцентрового исследования WHI (Women's Health Initiative). ЗГТ (пероральный прием эстрогена + медроксипрогестерон) или плацебо получали здоровые женщины в постменопаузе (возраст 50-79 лет). В исследовании приняли участие более 16-ти тысяч женщин. Через 5 лет частота инсульта, сердечно-сосудистой патологии, тромбоэмболии, рака груди была выше у женщин, получавших ЗГТ. На 10 000 женщин приходилось 7 острых сердечных патологий, 8 случаев рака груди, 8 инсультов, 8 ТЭЛА [21]. Исследование было досрочно остановлено [20,25].

Тщательный анализ результатов WHI выявляет те же ограничения, что и в исследовании HERS. По-прежнему, слишком велик возрастной диапазон участниц. У части женщин были диагностированы артериальная гипертония, сахарный диабет, повышенный уровень хо-

лестерина. Одна часть женщин начала получать ЗГТ при включении в исследование, другая уже принимала данные препараты в течение 5-10 лет. Наконец, был изучен только один режим ЗГТ - без какого-либо индивидуального подхода к выбору препаратов.

В исследовании WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogens after Menopause) планировалось сравнить группы женщин, получавших монотерапию эстрогенами, плацебо и комбинированную терапию в течение 10 лет. После года лечения наблюдалось повышение частоты сердечно-сосудистых событий и тромбоэмболии в основной группе. Исследование было остановлено после публикации результатов WHI [23].

Данные различных исследований свидетельствуют о более высокой смертности среди здоровых женщин, переставших получать ЗГТ, чем у женщин, никогда не принимавших гормоны [12].

В ретроспективном исследовании была прослежена выживаемость женщин с тяжелой (3 и 4) степенью ХСН, получавших ЗГТ. Не было выявлено достоверной разницы в смертности среди женщин, получавших разные виды ЗГТ (комбинированная и монотерапия). Доказано снижение смертности у пациенток с неишемической этиологией ХСН, получающих ЗГТ, тогда как у больных с ишемической этиологией ХСН изменений

смертности не наблюдалось.

Имеются некоторые различия в действии пероральных и трансдермальных форм эстрогенов. Трансдермальные формы эстрогенов слабее влияют на липидный спектр крови. При пероральном приеме эстрогенов наблюдается повышение С-реактивного белка и Е-селектина – медиаторов воспаления, что не происходит при применении трансдермальных форм. Трансдермальные эстрогены также снижают уровень фибриногена и повышают концентрацию D-димера. Таким образом, при высоком риске тромбозов предпочтение следует отдавать трансдермальным формам эстрогенов [6].

Заключение

Женские половые гормоны оказывают множественные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Данные, посвященные влиянию ЗГТ на риск сердечно-сосудистой патологии, противоречивы и неоднозначны. Для решения вопроса об эффективности ЗГТ в первичной и вторичной профилактике ИБС необходимы дальнейшие исследования на более однородных группах женщин с использованием различных схем применения препаратов. ЗГТ после хирургического и возрастного выключения функции яичников может оказывать кардиопротективный эффект наряду с положительным влиянием на другие органы и системы.

Литература

1. Баранова Е.И., Большакова О.О., Маслова Н.П. и др. Опыт применения нолипрела и его сочетания с заместительной гормональной терапией у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе. Артериальная гипертензия 2005;(1):24-7.
2. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Consilium medicum 2002; 7(экстравыпуск):10-5.
3. Вебер В.Р. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде. Сердце 2006;(7):346-52.
4. Катхуря Ю.Б., Калашникова М.Ф., Мельниченко Г.А. Особенности заместительной гормональной терапии у женщин с эндокринными заболеваниями. Гинекология 2002;1(1):34-41.
5. Остроумова О.Д. Заместительная гормональная терапия в постменопаузе для вторичной профилактики ишемической болезни сердца: точка или многоточие? Consilium medicum 2002;(экстравыпуск):11-4.
6. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Consilium medicum 2002;(экстравыпуск):3-6.
7. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. BMJ 2004;4(3):457-67.
8. Baler L., Meldrum K., Wang M. et al. The role of estrogen in cardiovascular disease. J Surg Res. 2003;115(2):325-44.
9. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. Cardiovasc Res. 2002;53(3):672-7.
10. Genazzani AR. Controversial issues in climacteric medicine (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(3):263-71.
11. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med. 1997;336:1769-75.
12. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. BMJ. 1997;315:149-53.
13. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2003;349:535-45.
14. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280:605-13.
15. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Role of endogenous oestrogen in etiology of coronary heart disease: analysis of age related trends in coronary heart disease and breast cancer in England, Wales and Japan. BMJ. 2002;325(7359):311-2.
16. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;42(7):1238-45.
17. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med. 2003;349:523-34.
18. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 1989;321(10):641-6.
19. Minelli C, Abrams K.R., Sutton A.J. et al. Benefits and harms associated with hormone replacement therapy: clinical decision analysis. BMJ. 2004;328:371.
20. Løkkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischemic heart disease in women: prospective observation study. BMJ. 2003;326:426.
21. Posthuma WF, Westendorp RG, Vandenbroucke JP. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? BMJ. 1994;308:1268-9.
22. Rymer J., Wilson R., Ballard K. Making decisions about hormone replacement therapy. BMJ. 2003;326:322-6.
23. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ. 2007;335:239.
24. Wenger N. Coronary heart disease: an older woman's major health risk. BMJ. 1997;315(7115):1085-90.
25. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA. 1995;273(3):199-208.