

Žena v klimaktériu. Možnosti ako by sme jej mali pomôcť

Martina Dören

Woman in menopause. The ways how we can and should help her

Súhrn

Veľa žien v perimenopauze sa ocitne pred otázkou, či začať s hormónovou substitúciou – a to buď pre existujúce klimakterické ťažkosti alebo profylakticky pre pozitívnu rodinnú anamnézu osteoporózy.

Terapia estrogénmi môže rýchlo a trvale zmierniť alebo odstrániť tzv. klimakterické ťažkosti, ako sú návaly tepla a záchvaty potenia – rovnako ako aj postupne sa vyvíjajúce vysušovanie vaginálneho epitelu, ktoré má často za následok zníženie kvality života.

Popri kostnom metabolizme sa do cieľovej oblasti využitia hormónovej substitúcie dostáva stále viac aj komplex kardiovaskulárnych ochorení.

Aby sa zabránilo hyperplázii endometria, je u všetkých nehysterektomovaných žien žiadúca terapia gestagénmi.

Hlavným problémom je bezpečnosť dlhodobo podávanej hormónovej terapie vo vzťahu ku karcinómu prsníka. Kumulatívna incidencia karcinómu prsníka stúpa s vekom. Vo veku 50 rokov je prevalencia asi 18/1000, vo veku 70 rokov 63/1000 žien.

Základným liečivom v profylaxii postmenopauzálnnej osteoporózy sú estrogény: estradiol (valerát) 1 mg, estradiol – transdermálne 25-50 mg, konjugované estrogény 0,3-0,6 mg. Všetky aplikačné formy sú rovnocenné.

Ak je potrebný protektívny účinok na endometrium, mala by byť u žien v skoršej menopauze uprednostnená primárna sekvenčná terapia gestagénmi a to v trvaní minimálne 10 dní, výhodnejšie 12 dní (*tab. 3, cit. 24*).

Kľúčové slová: klimaktérium, klimakterické ťažkosti, hormónová substitúcia, estrogény, liečba.

Summary

Many women in premenopause and perimenopause, due to their climacteric complaints or their positive family history of osteoporosis, are posed before the decision whether to start the hormonal substitution therapy or not, on therapeutic or prophylactic basis.

The estrogen therapy can quickly and permanently reduce or eliminate altogether the so called climacteric complaints as e.g. hot flushes, fits of sweat etc. as well as to stop the drying of vaginal epithelium often decreasing the quality of life.

Besides the bone metabolism among the indications of hormonal substitution are more and more being involved also cardiovascular diseases.

In order to prevent hyperplasia of endometrium all non-hysterectomized women require gestagen treatment.

The main problem of the safety of long-term hormonal substitutions is its association with breast cancer the incidence of which increases with age. In 50-year-old women it is 18 per 1000, while in 70-year-old women the risk increases to 63 per 1000 women.

The essential therapeutic means in prophylaxis of postmenopausal osteoporosis are estrogens, as follows: estradiol (valerate) 1 mg, estradiol in transdermal application 25-50 mg, conjugated estrogens 0.3-0.6 mg. All application forms are equally effective.

If the protective effect on endometrium is required in women in their early menopause preference should be given to sequential treatment with gestagens for at least 10 days (better for 12 days) (*Tab. 3, Ref. 24*).

Key words: menopause, climacteric complaints, hormonal substitution therapy, estrogens, therapy.

Prakt. Gynek., 5, 1998, č. 3.

Department of Obstetrics and Gynecology, King's College Hospital, Londýn, Veľká Británia

Address: Priv. Doc. Dr.med. M. Dören, Department of Obstetrics and Gynecology, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, Veľká Británia

Veľa žien v perimenopauze sa ocitne pred otázkou, či začať s hormónovou substitúciou – a to buď pre existujúce klimakterické ťažkosti alebo profylakticky pre pozitívnu rodinnú anamnézu osteoporózy.

Terapia estrogénmi môže rýchlo a trvale zmierniť alebo odstrániť tzv. klimakterické ťažkosti, ako sú návaly tepla a zá-

chvaty potenia – rovnako ako aj postupne sa vyvíjajúce vysušovanie vaginálneho epitelu, ktoré má často za následok zníženie kvality života a to nielen po somatickej stránke.

Osteoporóza sa často považuje za prirodzený sprievodný znak vyššieho veku. V dôsledku takéhoto názoru môže dôjsť k zdržanlivosti v terapii – až k neliečeniu. Toto systémové ochorenie skeletu je charakterizované znížením kostnej hmoty a narušením mikroarchitektúry kostí, s následnou lomivosťou a zvýšeným sklonom k fraktúram.

Lekárska rada v oblasti prevencie osteoporózy má za úlohu podporiť aj vlastnú zodpovednosť každého za svoje zdra-

vie. Do tohto kontextu zapadá aj motivácia k pravidelnému, veku primeranému telesnému pohybu a informovanosť o takej výžive, ktorá má obsahovať dostatočné množstvo vápnika a vitamínu D (1). S „kosti podporujúcou“ výživou by sa nemalo začať až v dospelosti. Pri poradenstve postmenopauzálnym ženám o možnostiach medikamentózneho profylaxie osteoporózy treba v prvom rade brať do úvahy skutočnosť, že perorálne a transdermálne aplikované prirodzené estrogény (nie estriol) a konjugované ekvinné estrogény dokážu udržať kostnú hmotu a to aj vtedy, ak sa s hormónovou substitúciou začalo vo veku 60 rokov (2).

Tabuľka 1. Estrogénová terapia v prevencii osteoporózy

Hormónová liečba	Kostná hustota LCH, KSK fraktúr (DEXA, QCT)	Incidencia	Citácia
<i>Kohortné štúdie</i>			
25 rokov			
Konjug. estrogény 0,625 mg/d (+ sekv. fakultatívne gestagén)		RR 0,28	3
10 rokov			
Konjug. estrogény 1,25 mg/d + MPA 10 mg/d sekv.		RR 0,14	4
<i>Iniciálne randomizované štúdie</i>			
10 rokov			
Sekv. terapia: estradiol 2 mg/dx22 + estradiol 1 mg/dx6 + NETA 1 mg/d x10 sekv.	+11,1% (oproti východiskovým hodnotám)		
alebo			
kombinovane kontinuálna terapia: estradiol 2 mg + NETA 1 mg/d kontinuálne	+15,9 % (oproti východiskovým hodnotám)		5
3 roky			
Sekv. terapie: Konjug. estrogény 0,625 mg/d + Norgestrel 0,15 mg/dx12 alebo Estradiol transdermal. (Reservoirpatch) 50 mg/d + NETA 250 mg/d transdermal. (Patch)/dx14	pri oboch terapiách +3,5 % LCH +2 % KSK		6
2 roky			
Kombinovaná kont. terapia Estradiol 2 mg + Estradiol 1 mg + NETA 1 mg/d	+17 % (LWS QCT)		7

Vysvetlivky: MPA – medroxyprogesteronacetát, DEXA – duálna rtg absorpciometria, RR – relatívne riziko, NETA – norethisteronacetát, QCT – kvantitatívna počítačová tomografia, LCH – lumbálna chrbtica, KSK – krčok stehnovej kosti.

Tým sa podstatne znižuje aj incidencia osteoporózou podmienených zlomenín (tab. 1) (3, 4, 5, 6, 7). Incidenciu zlomenín, teda stavcov, predlaktia a krčka stehrovej kosti možno znížiť aspoň o 30 %. Etylnestradiol ako súčasť hormónových kontraceptív nemá v substitučnej liečbe miesto. Súčasťou gynekologického poradenstva by mala byť aj informácia o alternatívnych možnostiach prevencie a liečby osteoporózy, ako je napr. podávanie bisfosfonátov (8). V individuálnych prí-

padoch môžu všeobecne uznávané operatívne metódy stanovenia kostnej hustoty pomôcť pri identifikácii žien so zvýšeným rizikom zlomenín (9).

Popri kostnom metabolizme sa do cieľovej oblasti využitia hormónovej substitúcie dostáva stále viac aj komplex kardiovaskulárnych ochorení. Substitučná liečba estrogénmi zlepšuje arteriálny prietok nielen v reprodukčných orgánoch, ale aj v oblastiach zásobovaných koronárnymi cievami, karotí-

Tabuľka 2. Štúdie o posúdení vzťahu medzi kombináciami estrogénov a gestagénov a kardiovaskulárnymi ochoreniami

Typ štúdie	Vek (r.)	Follow up (r.)	Ochorenia	Relatívne riziko	Citácia
Transverzálne štúdie					
Konjug. ekvinné estrogény + MPA 173	45-64	–	KSCH	<0,58	11
Kohortné štúdie					
Estradiol (valerát), konjug. ekvinné estrogény (vo V.Británii príпустné gestagény) 4544	45–54	6,5	KSCH	0,41	12
Estradiol (valerát), konjug. ekvinné estrogény (vo Švédsku príпустné gestagény) 23 174 (total)	>35	5,8	IM		
Podskupiny					
Estradiol valerát 2 mg + LNG 250 mg sekv. (24 % kohorty)					
	<60			0,53	
	>60			0,25	
Estradiol valerát 1-2 mg al. konjug. estrogény 0,625-1,25 mg + gestagény					
	<60			0,79	
	>60			0,89 4 13	
Prevažne konjug. ekvinné estrogény + MPA 6224	>56	16	KSCH	0,39 (0,6–E-monoth.)	14
Randomizované štúdie					
Konjug. ekvinné estrogény + MPA 2x84	55	10	IM	0,33	15
Case Studies					
Konjug. ekvinné estrogény + MPA 502	68		IM	0,68	16
Estrogény + rôzne gestagény 603	45–69		IM, apoplex.	0,86 (1,12–E-monoth.)	17

Vysvetlivky: E – estrogén, LNG – levonorgestrel, MPA – medroxyprogesteronacetát, IM – infarkt myokardu, KSCH – koronárna, resp. ischemická choroba srdca.

dami a cerebrálnymi artériami. Metabolizmus cholesterolu je pravdepodobne ovplyvňovaný takým spôsobom, že pri dlhodobom podávaní substitúcie možno počítať so zjavným znížením arteriálnych cievnych ochorení. V tejto súvislosti je významné aj to, že estrogény spôsobujú spomaľovanie oxidácie LDL-cholesterolu, ktorá má kľúčovú úlohu pri vzniku aterosklerotických cievnych plakov. Gestagény tento mechanizmus nezoslábujú (10). Ďalej možno dosiahnuť zlepšenie periférneho metabolizmu glukózy. Znižuje sa frekvencia výskytu inzulín-dependentného diabetu. Epidemiologické štúdie uvádzajú zníženie počtu aterosklerózou podmienených cievnych ochorení pomocou hormónovej substitúcie aspoň o 30 % (tab. 2) (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Podľa najnovších výskumov profitujú z hormónovej substitúcie práve ženy s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi – fajčiarky, hypertoničky a ženy so zvýšenou koncentráciou cholesterolu (18). V USA a v Holandsku prebiehajúce kontrolované štúdie prinesú až o niekoľko rokov údaje o sledovaných klinických hraničných prejavoch, ako sú srdcový infarkt a cievna porážka. Majú umožniť aj porovnanie s účinkom liečby zameranej na zníženie hladín lipidov (statíny). Ďalej chceme poukázať na perspektívnu štúdiu, ktorá poukázala na výrazné zníženie Alzheimerovej demencie pri substitúcii estrogénmi (19).

Každodenné skúsenosti potvrdzujú, že po niekoľkomesačnej aplikácii sa HRT postupne stále menej aplikuje. Táto diskrepancia medzi častým výskytom klimakterických ťažkostí a dlhodobou aplikáciou hormónovej substitúcie potrebnou práve pri tejto indikácii, vyplýva aj z prehľadov literatúry a prieskumov verejnej mienky. Ide zjavne o mnohostranné problémy akceptácie a to nielen u žien hľadajúcich radu, ale aj u lekárov všetkých odborností, ktorí sú v pozícii odborného poradcu. Mediálne sprostredkovanie informácií o hormónovej terapii – a to nielen v klimaktériu – sa dotýka vo zvyšujúcej sa miere takých oblastí, o ktorých sa pred niekoľkými rokmi hovorilo len veľmi diskrétno, alebo sa o nich nehovorilo vôbec – ako sú napr. urogenitálne ťažkosti v starobe. Práve sprostredkovanie informácií o indikáciách a o rizikách skutočných, ako aj domnelých, nemá u žien, ktoré hľadajú radu, vždy za následok rozširovanie ich vedomostí. Dochádza k nesprávnym výkladom v porovnaní s výkladom, s ktorým sa stretli u svojho lekára.

Terapeutický úspech substitúcie nezávisí teda len od akceptovania dotýčnou pacientkou, ale aj od odborných vedomostí, angažovanosti a jemnociu lekárov, ktorí poskytujú radu. Často vzniká otázka, či hormónová substitúcia nie je zásahom do prirodzenej udalosti, ktorou je menopauza, pričom nejde iba o zachovanie alebo znovuoobjavenie sa krvácaní z uteru (20). Tento účinok sexuálnych steroidov na endometrium je pre lekárov logický, nie je však pacientkami automaticky prijímaný a často vedie k „vytriezveniu“ aj tých žien, ktoré majú pozitívny prístup k liečbe klimakterických ťažkostí hormónovou substitúciou. Aby sa zabránilo hyperplázii endometria, je u všetkých nehyستerektomovaných žien žia-

dúca terapia gestagénmi. V skorej menopauze to prednostne znamená transdermálnu aplikáciu alebo perorálne podávanie mikrokryštalického prirodzeného progesterónu.

Od týchto terapeutických možností možno očakávať zlepšenie subjektívnej znášanlivosti. Nie zriedkavo dochádza k prerušeniu substitúcie v estrogén-gestagénovej fáze a to nie pre neúčinnosť liečby, ale pre ovplyvnenie celkového stavu. Pre mnohé ženy nie je prijateľné ľahké priberanie hmotnosti, ktoré sa často dostavuje práve v počiatočnej fáze liečby a to aj napriek tomu, že dobre kontrolované štúdie opakovane ukázali, že priberanie nie je zapríčinené hormónovou substitúciou (21).

Hlavným problémom je bezpečnosť dlhodobo podávanej hormónovej terapie vo vzťahu ku karcinómu prsníka. Kumulatívna incidencia karcinómu prsníka stúpa s vekom. Vo veku 50 rokov je prevalencia asi 18/1000, vo veku 70 rokov 63/1000 žien. Nedávno bola zverejnená reanalýza 51 štúdií z posledných 17 rokov, ktorá zahrňuje spolu 161 116 žien zo Severnej Ameriky a Európy, vrátane 5482 takých žien s karcinómom prsníka, ktoré boli v postmenopauze hormónovo substituované. Ukázalo sa, že u žien vo veku 50-70 rokov s 5 rokov trvajúcou hormónovou substitúciou možno očakávať 2 ďalšie diagnózy karcinómu prsníka na 1000 žien. Pri 10, resp. 15 rokov trvajúcej hormónovej substitúcii možno očakávať ďalšie zvýšenie o 6, resp. o 12 prípadov karcinómu prsníka na 1000 žien (tab. 3) (22). 5 rokov po ukončení hormónovej

Tabuľka 3. Odhadovaný kumulatívny index karcinómu prsníka u 1000 žien s hormónovou substitúciou a u 1000 žien bez hormónovej substitúcie (22)

Do veku (roky)	Aplikácia hormónovej substitúcie od 50. roku života nikdy	5	10	15
50	18	18	18	18
55	27	28	28	28
60	38	40	41	41
65	50	52	56	57
70	63	65	69	75
75	77	79	83	89

substitúcie opisované mierne zvýšenie výskytu karcinómu prsníka už nebolo možné potvrdiť. Celková mortalita žien, u ktorých bola aplikovaná hormónová substitúcia (vrátane tých, ktoré ochoreli na karcinóm prsníka) je v porovnaní so ženami, ktoré nikdy neboli hormónovo substituované nižšia (18). Ženy používajúce estrogénovú substitúciu sú spravidla pod prísnejším lekárskeym dohľadom a to vrátane mamografie. V tejto skupine sú karcinómy prsníka pravdepodobne diagnostikované v skoršom štádiu, čo prispieva aj k lepšej prognóze. Mnohé ženy majú zakorenený strach zo vzniku rakoviny v dôsledku hormónovej liečby. Často odporúčané

zvažovanie výhod a rizík je z vedeckého hľadiska určite korektné, avšak neberie vždy do úvahy emocionálne implikácie karcinómu prsníka u jednotlivkej ženy uvažujúcej o dlhodobej hormónovej substitúcii. Strach z rakoviny prsníka alebo prerušenie hormónovej substitúcie vedie mnohé ženy k tomu, aby hľadali iné alternatívy a to nie vždy medikamentózne a aby našli individuálne riešenia, pri ktorých by mohli predísť involučným zmenám a ochoreniam. Je tu viditeľný sklon k stúpajúcej autonómii pacientok. Lekári by mali akceptovať tento životný postoj a mali by ho integrovať do ďalšej lekárskej gynekologickej starostlivosti.

V preventívnej hormónovej substitúcii sa osvedčili nasledovné postupy, ktoré by mali byť vždy individuálne modifikované:

Základným liečivom v profylaxii postmenopauzálnnej osteoporózy sú estrogény (okrem etinylestradiolu). Dávkovat postupne: estradiol (valerát) 1 mg, estradiol – transdermálne 25-50 µg, konjugované estrogény 0,3-0,6 mg. Brať do úvahy tzv. denné hraničné hodnoty potrebné pre efektívnu profylaxiu osteoporózy – estradiol minimálne 1 mg b.d., lepšie je 2 mg, estradiol transdermálne minimálne 50 µg, alebo konjugované ekvinné estrogény 0,625 mg.

Všetky aplikačné formy sú rovnocenné. Rozhodujúca je dávka a nie typ vybraného estrogénu.

Prevenia osteoporózy u žien viac ako 50-ročných je v Nemecku asi 20 %. Dlhodobou liečbou možno znížiť frekvenciu fraktúr minimálne o jednu tretinu. Aj u starších žien v 6.-7. decéniu má zmysel začať s hormónovou substitúciou za účelom udržania existujúcej kostnej hmoty.

Ak je potrebný protektívny účinok na endometrium, mala by byť u žien v skorej postmenopauze uprednostnená primárna sekvenčná terapia gestagénmi a to v trvaní minimálne 10 dní, výhodnejšie 12 dní.

Výber denných dávok v kombinácii s už uvedenými hraničnými dávkami:

chlórmadinonacetát 2 mg, cyproteronacetát 1 mg, didrogesteron 10 mg, levonorgestrel 75 µg (transdermálne 20 µg), medrogeston 5 mg, medroxyprogesteronacetát 5 mg, noretisteronacetát 1 mg (transdermálne 250 µg), prirodzený progesterón 200-300 mg. Zdá sa, že noretisteronacetát má v kombinácii s estrogénmi aditívne účinky.

Tieto gestagény sú prevažne obsiahnuté v rôznych kombinovaných prípravkoch a to sčasti v množstve, ktoré pre protektívny účinok na endometrium nie je bezpodmienečne potrebné.

Na zabránenie mesačných krvácaní u žien v neskej postmenopauze, ako aj u žien, ktoré odmietajú mesačné krvácanie, je kontinuálna gestagénová terapia možná napr. kombináciou 1 mg noretisteronacetátu s 2 mg estradiolu alebo 2,5 mg medroxyprogesteronacetátu s 0,625 mg konjugovaného ekvinného estrogénu.

Liečba gestagénmi uskutočňovaná v trojmesačných odstupoch, čo sa týka bezpečnosti pre endometrium, nie je v porovnaní s mesačnou sekvenčnou terapiou t.č. dostatočne podložená.

Absolútnou kontraindikáciou nie sú:

liečená arteriálna hypertenzia, ochorenia koronárnych ciev, stav po infarkte myokardu, varikóza, stavy po trombóze alebo embólii pľúc, adipozita, diabetes mellitus, vyliečená hepatitída alebo chronické zmeny hepatálnych funkcií, otoskleróza.

Estrogény a gestagény, ktoré sú podávané v rámci substitučnej terapie **nemusia** byť pri hospitalizáciách a pri operáciách vysadené.

U žien s nedostatkom estrogénov, ako aj u žien s dokázanými rizikovými faktormi (ako je pozitívna rodinná anamnéza, značné – viac ako 4 cm zmenšenie telesnej výšky, dlhá amenorea) môže byť pred začatím liečby indikovaná kostná denzitometria.

Účinnosť hormónovej substitúcie môže byť osteodenzitometricky zachytená najskôr po jednom roku. Strata kostnej hmoty počas efektívne pretrvávajúcej hormónovej substitúcie je zriedkavá. V takýchto prípadoch treba v spolupráci s osteologicky skúsenými kolegami diferencially diagnosticky vylúčiť iné možné príčiny. Bežné kontrolné merania sa týmito stávajú nepotrebnými – odhliadnúc od počiatočného zaznamenania efektívnosti individuálne prebiehajúcej hormónovej terapie. V priebehu viacerých rokov je možné, že dôjde nielen k zachovaniu kostnej hmoty, ale aj k jej vzostupu asi o 10 %. Očakávanie významného zníženia rizika zlomenín je preto plne odôvodnené.

Úlohou lekárskeho poradenstva v prevencii osteoporózy má byť aj výzva k uvedomeniu si vlastnej zodpovednosti za svoje zdravie. Ide o motivovanie k pravidelnému, veku primeranému telesnému pohybu a informovanie o stravovaní podporujúcim kosti, ktoré by nemalo začínať až v dospelom veku.

Kalcium: U žien do polovice 7. decénia by mal byť denný príjem vápnika asi 1 g, vo vyššom veku až 1,5 g. Zvlášť vhodné potraviny – ementálsky syr tilsitský syr, mlieko, cmar.

Vitamín D: Pri pravidelnej konzumácii rybaciny bohatej na tuky (úhor losos, haring, biely halibud) je zabezpečený potrebný denný príjem vitamínu D (10 µg, resp. 400 E.I.). V zimných mesiacoch možno vzhľadom na nedostatočné účinky slnka indikovať medikamentóznú náhradu*.

Literatúra

1. Osteoporose – Leitlinien Medizin. Die Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Osteoporose (DAGO). Deutsches Grünes Kreuz (Hrsg). Marburg, Verl. im Kilian, 2. überarbeitete Auflage, 1997.

2. Schneider D.L., Barrett-Connor E.L., Morton D.J.: Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. J. Am. Med. Assoc., 1997, č. 277, s. 543–547.

*Prácu z nemeckého originálu so súhlasom autorky pre Praktickú gynekológiu preložil doc. MUDr. J. Payer, CSC.

- 3. Lafferty F.W., Fiske M.E.:** Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study. *Am. J. Med.*, 1994, č. 97, s. 66–77.
- 4. Nachtigall L.E., Nachtigall R.H., Nachtigall R.D., Beckman E.M.:** Estrogen replacement therapy I: a 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet. Gynecol.*, 1979, č. 53, s. 277–281.
- 5. Eiken P., Kolthoff N., Nielsen S.P.:** Effect of 10 years hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone*, 1966, č. 19 (Suppl.), s. 191–195.
- 6. Hillard T.C., Whitcroft S.J., Marsh M.S., Ellerington M.C., Lees B., Whittehead M.I., Stevenson J.C.:** Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int.*, 1994, č. 4, s. 341–348.
- 7. Dören M., Reuther G., Minnie H.W., Schneider H.P.G.:** Superior compliance and efficacy of continuous combined oral estrogen-progestogen replacement therapy in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, č. 173, s. 1446–1451. •
- 8. Liebermann U.A., Weiss S.R., Bröll J., Minnie H.W et al. for alendronat phase III osteoporosis treatment study group:** Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, č. 333, s. 1437–1443.
- 9. WHO:** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO (Hrsg) Genf, 1994.
- 10. Schröder J., Dören M., Schneider B., Oettel M.:** Are the antioxidative effects of 17beta-estradiol modified by concomitant administration of a progestin? *Maturitas*, 1996 č. 25, s. 133–139.
- 11. Nabulsi A.A., Aaron B., Folsom A.R., White A., Patsch W., Heiss G., Wu K.K., Szklo M.:** Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *New Engl. J. Med.*, 1993 č. 328, s. 1069–1075.
- 12. Hunt K., Vessey M., McPherson K.:** Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990, č. 97 s. 1080–1086.
- 13. Falkeborn M., Persson I., Adami H.O., Bergström R., Eaker E., Lithell H., Mohsen R., Naessén T.:** The risk of acute myocardial infarction after oestrogen-progestogen replacement. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1992, č. 99, s. 821–828.
- 14. Grodstein F., Stampfer M.J., Manson J.E., Colditz G.A., Willett W.C., Rosner B., Speizer F.E., Hennekens C.H.:** Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *New Engl. J. Med.*, 1996, č. 335, s. 453–461.
- 15. Nachtigall L.E., Nachtigall R.H., Nachtigall R.D., Beckman E.M.:** Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet. Gynecol.*, 1979, č. 54, s. 74–79.
- 16. Psaty B.M., Heckbert S.R., Atkins D., Lemeitre R., Koepsell T.D., Wahl P.W., Siskovick D.S., Wagner E.H.:** The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch. Int. Med.*, 1994, č. 154, s. 1333–1339.
- 17. Thompson S.G., Meade T.W., Greenberg G.:** The use of hormonal therapy and the risk of stroke and myocardial infarction in women. *J. Epidem. Community Health*, 1989, č. 43, s. 173–178.
- 18. Grodstein F., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., Manson J.E., Joffe M., Rosner B., Fuchs C., Hankinson S.E., Hunten D.J., Hennekens C.H., Speizer F.E.:** Postmenopausal hormone therapy and mortality. *New Engl. J. Med.*, 1997, č. 336, s. 1769–1775.
- 19. Kawas C., Resnick S., Morrison A., Brookmeyer R., Corrada M., Zonderman A., Bacal C., Dinnell Lingle D., Metter A.:** A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimers disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurology*, 1997, č. 48, s. 1517–1521.
- 20. Dören M., Schneider H.P.G.:** The impact of different HRT regimens on compliance. *Int. J. Fertil. Menop. S.*, 1996, č. 41 (Suppl. 1), s. 362–371.
- 21. The writing group for the PEPI trial.** Effects of estrogen/progestins on heart disease risk factors in postmenopausal women. *J. Am. Med. Assoc.*, 1995, č. 275, s. 199–208.
- 22. 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, č. 350, s. 1047–1059.
- 23. Dören M.:** Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause – Anregungen zur individualisierten Therapie. Thieme Verl., Stuttgart, 1997.
- 24. Samsioe G., Mattson L.A., Dören M.:** Regimens for today and the future. In: Lobo R.A. (Hrsg): Treatment of the postmenopausal woman. Basic and clinical aspects. 2. überarbeitete Auflage. Raven Press, New York, 1998.