

TOVÁBBKÉPZÉS • ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A hormonpótló kezelés jelentősége a primer és szekunder cardiovascularis prevencióban

Kancz Sándor

A hormonpótló kezelés mint lehetséges prevenció eszköz iránt hatalmas érdeklődés nyilvánul meg. Megfigyeléseken alapuló követéses vizsgálatok arra utaltak, hogy a kezelték között az ischaemiás szívbetegség gyakorisága 50%-os csökkenést mutat. Ezt az adatot azonban a szekunder prevenció nagy randomizált vizsgálatok nem támasztották alá, sőt, felhívták a hormonpótló kezelés lehetséges veszélyeire is (thromboembolia, epeköbetegség) a figyelmet. Primer prevenció lezárt vizsgálatból származó eredmények még nem állnak rendelkezésre. Az AHA/ACC 2001-es ajánlása szerint a hormonpótlás szekunder prevencióban nem ajánlott, primer prevencióban pedig megfelelő adatok hiányában nem ajánlható.

ischaemiás szívbetegség, stroke, hormonpótló kezelés, szakmai útmutató

THE IMPORTANCE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN PRIMARY AND SECONDARY CARDIOVASCULAR PREVENTION

There has been increasing expectation in hormone replacement therapy (HRT) as a potentially useful preventive intervention. Observational studies indicated 50% relative risk reduction on ischaemic heart disease among current HRT users. Unfortunately, this has not been justified by the results of the large scale, prospective, placebo controlled, double blind secondary prevention trials. Even these trials underscored the potential adverse effects of hormone replacement therapy (thromboembolic complications, gall bladder disease). No results of completed primary prevention trials are available for the moment.

Based on these data the AHA/ACC Science Advisory of 2001 recommends:

HRT should not be recommended for secondary prevention

There are insufficient data to suggest that HRT should be initiated for the sole purpose of primary prevention of cardiovascular diseases.

ischaemic heart disease, stroke, hormone replacement therapy, guidelines

dr. Kancz Sándor (levelező szerző/correspondent): Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet/
Hungarian Institute of Cardiology; H-1096 Budapest, Haller út 29.

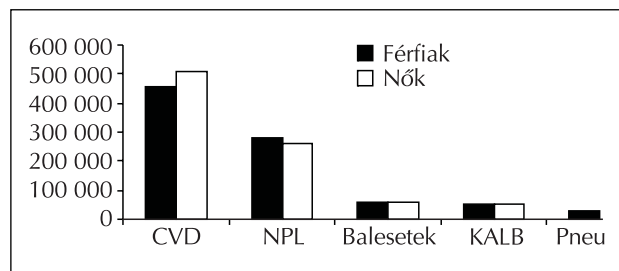
Érkezett: 2001. december 18. Elfogadva: 2002. január 30.

Ma már egyértelmű, hogy az iparilag fejlett világban a nők halandósági statisztikáit is a cardiovascularis kórképek, elsősorban az ischaemiás szívbetegség és a stroke vezetik. Becslések szerint 2020-ra a fejlődő országokban is hasonló mortalitási trenddel kell számolnunk. Csak az USA-ban évente több mint 500 000 nő hal meg a fenti kórképek következtében, körülbelül 50 000-rel több, mint férfi (1. ábra).

Általában elmondhatjuk, hogy minden három nő közül kettő cardiovascularis betegségben hal meg; viszo-

nyításképpen: az emlőrák minden 25-26 nő közül egy életét oltja ki. Különösen elgondolkodtató az a felismerés, miszerint a férfiak ischaemiás szívbetegség okozta mortalitási tendenciája 1979-től jelentős javulást mutat; ezzel szemben a nők esetében már 1984-től mind a mai napig romlással kell szembesülnünk. Az a felismerés, hogy az ischaemiás szívbetegség incidenciája a nők esetében a férfiakhoz képest 7–10 évvel később emelkedik, és ez az időszak már a menopauza idejére esik – azaz a hormonálisan aktív periódusban a férfiakéhoz képest jóval alacsonyabb –, arra a feltevéshez vezetett,

1. ábra. Vezető halálokok 1999-ben az Amerikai Egyesült Államokban



CVD: cardiovascularis betegség, NPL: daganatos megbetegedés, KALB: krónikus aspecifikus légúti betegség, Pneu: pneumonia

Forrás: <http://www.americanheart.org/statistics>

hogy a hormonpótló kezelés (hormone replacement therapy – HRT) értékes új taggal bővítheti prevenció eszköztárunkat nőbetegeink esetében.

A nők halandósági statisztikáit is a cardiovascularis kórképek vezetik.

Az ösztrogének cardiovascularis hatásai

Kísérletes adatok szerint az ösztrogének számos potenciálisan kedvező hatást fejtenek ki. Mind az érfal morfológiájára, mind az érfal tónusára kedvező hatásúak, hiszen csökken az LDL-akkumuláció és -oxidáció, a thrombocytáaggregáció, a simaizom-proliferáció, a kollagénszintézis, a habossejt-képződés és az intima-proliferáció is. Fokozódik a nitrogén-monoxid-fel szabadulás, a prosztaciklinszintézis; kalciumantagonista hatásuk van és gátolják az ACH hatására kialakuló paradox vazokonstriktiót, azaz javítják az endotheldiszfunkciót. Kedvezően hatnak a lipidprofilra is: gátolják a hepaticus lipázt, ez HDL-szint-emelkedéshez vezet, az LDL-receptorok aktivitása fokozódik, így csökken az LDL-szint, valamint csökken a lipoprotein(a)-szint is. Ezen utóbbi tulajdonságok azért tűntek különösen fontosnak, mert menopauzában a lipidprofil kedvezőtlen irányban változik, hiszen nő az LDL-, az összkoleszterin-, valamint a triglicerid-szint, ugyanakkor csökken a HDL-koleszterin-szint. A fenti adatokat erősítette meg a PEPI tanulmány (1), amely szerint a különböző ösztrogén-, illetve ösztrogén-progeszteron kombinációk kedvezően befolyásolták a lipidprofil és a szérumfibrinogén-szintet, illetve nem gyakoroltak szignifikáns hatást a vérnyomásra és a széruminzulinszintre. Ezt akkor úgy értékelték, hogy a hormonpótló kezelés hatása kedvező a legtöbb rizikófaktorra, valamint diabeteses és hypertoniás betegeknek is adható. Az emelkedett PAI-I-szint az ischaemiás szívbetegség rizikófaktorának tekinthető. Az ösztro-

gén és az ösztrogén-progeszteron kombinációs kezelés csökkenti a PAI-I-szintet, amely a feltételezett kedvező hatás egy újabb mechanizmusa lehet.

Klinikai adatok

Azt a kérdést, hogy egy kezelésnek van-e igazi terápiás haszna, csak a klinikai végpontú vizsgálatok dönthetik el. Megfigyeléseken alapuló klinikai adatok áttekintése szerint az ösztrogénkezelésben részesülő nők között körülbelül 50%-kal kisebbnek adódott a coronariaesemények rizikója (2). Más metaanalízisek (3) is a fenti eredményt támasztották alá. Ha figyelembe vesszük, hogy az elfogadott prevenció eszközök esetében (acetilsalicilsav, statinok, ACE-gátlás, posztinfarktusos betegeknek a β -receptor-blokkolók) általában 25-30%-os relatív rizikócsökkenést igazoltak, akkor a fentiekben idézett 50%-os csökkenés igen komoly előrelépést jelentene az atherosclerosis elleni küzdelemben. Ezek a megfigyelések azonban nem nagy, prospektív, randomizált vizsgálatokon alapultak; ez viszont magában rejti az úgynevezett selection bias lehetőségét, azaz elképzelhető, hogy ezek a nők egészségesebben élnek, nem dohányoznak, sportolnak, és a kedvező eredmények ennek tudhatók be, nem pedig magának a hormonpótló kezelésnek. A hormonpótló kezelésben részesülő betegek gyakrabban esnek át orvosi vizsgálaton, ez pedig az úgynevezett monitoring bias veszélyét hordozza a vizsgálati eredmények értékelésénél. A fenti problémák csak prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollált tanulmányok megtervezésével küszöbölhető ki. A következőkben a hormonpótló kezeléssel kapcsolatos nagy, randomizált, placebokontrollált vizsgálatok eredményeit, illetve az azok alapján megszületett ajánlásokat, a legújabb eredményeket foglaljuk össze.

Mindenekelőtt tisztáznunk kell, mit értünk a mai klinikai gyakorlatban hormonpótló kezelésen.

A legtöbb vizsgálatban a következő hormonpótlást alkalmazták:

Konjugált ösztrogén (angol rövidítés: CEE), 0,625 mg/nap dózisban + medroxiprogesteron-acetát (angol rövidítés: MPA), 2,5 mg/nap adagban.

A fenti kombinációt tartják a klasszikus hormonpótló kezelésnek.

A csak ösztrogénből álló kezelést is kipróbálták vizsgálatokban, de ez csak hysterectomián átesett nőknél alkalmazható, mivel szignifikánsan fokozza az uterus-hyperplasia gyakoriságát. Dózis: CEE vagy 1 mg ösztradiol.

A fenti kezelést az irodalom ösztrogénpótló terápiaként (ERT, estrogen replacement therapy) említi.

Szekunder prevenció

A HERS vizsgálat (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) (4) nagy, prospektív, randomizált, placebokontrollált, szekunder prevenció tanulmány

volt; 2763 dokumentált, posztmenopauzában lévő, ischaemiás szívbetegségben szenvedő nőbeteg beavatgatásával végezték, CEE+MPA kombináció felhasználásával, klinikai végpontokkal. A mai napig a legfontosabb referenciatanulmánynak számít, minden, a kérdéskörrel foglalkozó alapvető irodalom és ajánlás hivatkozik rá. Az átlagosan 4,1 éves követés végén az aktívan kezelt és a kontrollcsoport között nem tudtak szignifikáns különbséget kimutatni a primer (cardiovascularis halálozás, nem fatális akut myocardialis infarctus) (RR: 0,99, 95%-os CI = 0,80–1,2) és szekunder (revascularisatio, instabil angina, szívelégtelenség, stroke, TIA, perifériás érbetegség, öszshalálozás) végpontokat illetően, annak ellenére, hogy a tanulmány során a placebocsoporthoz képest 11%-kal csökkent az LDL-szint, és 10%-kal nőtt a HDL-szint (mindkét esetben $p < 0,001$).

A szekunder prevencióban cardiovascularis okból, újonnan elkezdett hormonpótló kezelés jelenleg nem ajánlott.

Az aktívan kezelt csoportban ugyanakkor háromszor gyakrabban fordult elő vénás thromboembolia (két esetben halálos kimenetelű tüdőembólia) és epeköbetegség. Amennyiben a beteg myocardialis infarctust követő 90 napon belül is hormonpótló kezelésben részesült, a vénás thromboembolia gyakorisága ötszörösnek bizonyult a kontrollcsoporthoz képest. Ez – legalábbis részben – az immobilizációra vezethető vissza. Nem mutatkozott különbség a két csoport között csonttörés, daganatos megbetegedés és öszshalálozás tekintetében. A cardialis események időbeli eloszlása nagyon érdekes megoszlást mutatott, mivel az első évben a hormonpótló kezelésben részesülők csoportjában a cardiovascularis események gyakorisága szignifikáns mértékben, 52%-kal emelkedett a kontrollcsoporthoz képest, míg az eseménygyakoriság a 4.-5. évben mutatott számottevő csökkenést.

A HERS utólagos elemzése azt is igazolta, hogy a CEE+MPA kezelés nem bizonyult preventív hatásúnak a stroke szempontjából sem.

Az ERA tanulmányban (Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study) (5) prospektív, placebokontrollált, angiográfiás vizsgálatot végeztek, 309, koronarográfiával dokumentált ischaemiás szívbetegségben szenvedő nő beavatgatásával. Az aktív csoportban ösztrogén- vagy ösztrogén/progeszteron kezelést kaptak a betegek. A kvantitatív koronarográfiás alap- és kontrollvizsgálat tanúsága szerint az átlagosan 3,2 éves utánkövetés során a placebocsoporthoz képest sem a kombinált hormonpótló kezelés, sem az ösztrogénpótló terápia nem lassította szignifikáns mértékben a coronariabetegség angiográfiás progresszióját, illetve az új laesiók kialakulásának gyakoriságát. A szerzők az eredményeket konzisztensnek értékelték a HERS klinikai eredményeivel.

A WEST tanulmányban (Women's Estrogen for Stroke Trial) (6), amely prospektív, placebokontrollált, randomizált vizsgálat volt, 652, stroke-on vagy TIA-n átesett nőt vontak be. A betegek az aktív csoportban csak ösztrogénkezelést kaptak, progeszteron nélkül. A vizsgálat eredményei szerint a hormonpótló kezelés e formája sem az öszmortalitást, sem a nem fatális stroke újbóli előfordulásának (primer végpontok) gyakoriságát nem csökkentette az átlagosan 2,7 éves követési idő alatt. Sőt, a retrospektív analízis szerint hat hónapos kezelés után mind az ösz-stroke-halálozás, mind az ischaemiás stroke mortalitása nagyobb volt az ösztrogénnel kezelt csoportban; emellett a randomizáció után kialakult stroke esetében a neurológiai deficit, illetve a későbbi maradványtünetek súlyosabbnak bizonyultak az aktívan kezelték között. Ezek az eredmények összhangban állnak a korábbi megfigyelésekkel, miszerint a hormonpótlás nincs kedvező hatással a stroke prevenciójára (7), illetve egybecsengenek a HERS-ben észleltekkkel.

Primer prevenció

Primer prevencióban nincs befejezett, mértékadó vizsgálat. 1992 óta folyik az USA egyik legnagyobb, dollármilliókba kerülő, 15 éves prevenció programja, a Women's Health Initiative (8) 167 000 nő bevonásával, amely a posztmenopauzában lévő nők egészségi állapot-javításának számos aspektusára kiterjed. A program egyik legfontosabb része a randomizált, placebokontrollált, primer prevenció HRT-vizsgálat, amelyben 26 000 nő vesz részt. Primer végpontjai az ischaemiás szívbetegséghez társuló események. Ettől várható annak megválaszolása, hogy vajon a hormonpótló kezelés, illetve az ösztrogénpótló terápia szerepet játszhat-e a coronariabetegség primer prevenciójában. A tanulmány interim analízise során, a HERS vizsgálatához hasonlóan, az első két évben a cardiovascularis

A hormonpótló kezelés primer prevencióban érvényesülő hatásosságáról és biztonságosságáról kemény klinikai végpontú vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre.

és thromboemboliás események gyakoriságának fokozódását észlelték, erről a részt vevő orvosokat és betegeket is tájékoztatták, sőt, a figyelmeztető dokumentumot az interneten és a legfontosabb amerikai lapokban is közzétették; ennek ellenére a vizsgálatot nem állították le, mivel az abszolút betegarány 1%-nál kevesebb volt. Az egész program 2007-ben fejeződik be. Hasonló nagyságrendű primer prevenció vizsgálat a 34 000, posztmenopauzában lévő nő bevonásával foly-

tatott európai központú WISDOM tanulmány (9), amelyben ERT-t és HRT-t is alkalmaznak. Primer végpontjai közé tartoznak a fatális és nem fatális ischaemiás szívbetegség okozta események, a stroke, az osteoporoticus törések és az emlőrák előfordulása. A vizsgálat eredményei ugyancsak körülbelül 2007-re várhatók.

Nagy kérdés, hogy a randomizált vizsgálatok vajon miért nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, és eredményeik miért nem vágnak egybe a nem randomizált vizsgálatból nyert tapasztalatokkal? Ezt számos közleményben próbálták megmagyarázni.

Sokan az atherosclerosis mint az intima krónikus gyulladását definiálják. Egyik lehetséges magyarázat, hogy a kezelés korai szakában nem a hormonpótló kezelés kedvező hatásai nyilvánulnak meg, hanem a hormonpótló kezelés mellett észlelt emelkedett C-reaktív protein- és interleukin-6-, s a csökkent E-szelektin-szint által is jelzett proinflammatorikus hatás (10, 11). Az ösztrogéneknek korai prothromboticus hatást is tulajdonítanak, hiszen a hormonpótló kezelés mellett kimutatták a VII-es faktor, valamint a protrombin szintjének a növekedését, továbbá az antitrombin III-szint csökkenését is, és ez hormonpótló kezelés kapcsán thromboemboliás szövődményhez vezethet (12). A Leiden-mutáció okozta thrombophilia a nők 4-6%-ánál kimutatható; feltételezik, hogy a hormonpótló kezelés ezeknél a betegeknek fokozná a thromboemboliás szövődmények gyakoriságát (13). A korai szövődményt elszenvedők esetében úgy gondolják, hogy a prothromboticus és proinflammatorikus hatás a betegek vulnerabilis plakkjait aktiválhatja, ez vezet a klinikai eseményekhez. Újabb adatok szerint fontos tényező lehet a hormonpótló kezelés és a korai események viszonyában az úgynevezett protrombin 20210 G→A variáns jelenléte, ugyanis a hormonpótló kezeléssel kezelt hipertóniás nőknél a myocardialis infarctus valószínűsége a fenti variáns megléte vagy hiánya esetén különbözik. *Psaty* és munkatársai hipertóniás, a fenti protrombinmutánst hordozó, hormonpótló kezeléssel kezelt betegek között az infarctus rizikóját 11-szeresnek találták (14). Amennyiben ezt a felismerést több vizsgálat is alátámasztja, akkor a variáns, valamint a thrombophilák szűrése a későbbiekben nagy szerepet játszhat az esetleges előnyök és kockázatok felmérésénél.

Nagyon fontos leszögezni, hogy a fenti eredmények és az abból levont következtetések csak az idézett vizsgálatokban alkalmazott HRT/ERT rezsimekre érvényesek, tehát esetleges új formulák esetében újabb, randomizált vizsgálatok szükségesek.

Következtetés

Milyen, jelenleg követendő következtetések vonhatók le az eddigi eredményekből? Ezek az 1999–2001 között megjelent és a kérdéskört érintő három nagy AHA/ACC kiadvány (12, 15, 16) alapján a következőkben foglalhatók össze.

Szekunder prevenció

Jelenleg cardiovascularis okból, újonnan elkezdett HRT/ERT alkalmazása *nem ajánlott*. Amennyiben valamilyen más okból a beteg egy évnél régebben hormonpótló kezelésben részesül, a HERS tanulmányban mutatkozó eseménygyakorisági minta alapján ezeknél a betegeknek a hormonpótló kezelés tovább folytatható. Ugyanakkor, ha hormonpótló kezelés mellett cardiovascularis esemény következik be, nagyon komolyan megfontolandó a hormonpótló terápia abbahagyása. Ugyancsak megfontolás tárgyát kell, hogy képezze a hormonpótló kezelés felfüggesztése immobilizáció esetében, sőt, ilyenkor thromboprofilaxis alkalmazása is javasolt.

Primer prevenció

Mivel az ERT/HRT primer prevencióban érvényesülő hatásosságáról és biztonságosságáról kemény, klinikai végpontú vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre, cardiovascularis megbetegedések primer prevenciója céljából ERT/HRT elkezdése *nem ajánlható*.

Folyamatban lévő vizsgálatok

Mit hozhat a jövő a hormonpótló kezelés és a cardiovascularis prevenció kapcsolatát illetően?

Klinikai és angiográfiás tanulmányok még egyaránt folynak, ezek eredményei új megvilágításba helyezhetik vagy megerősíthetik az eddig rendelkezésre álló adatokat. A fenti vizsgálatokat az ACC/AHA ajánlás (12) foglalja össze. Ennek alapján ismertetjük őket:

Klinikai végpontú tanulmányok

A) Primer prevenció vizsgálatok:

- Women's Health Initiative (WHI);
- Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM).

B) Szekunder prevenció vizsgálatok:

- HERS Follow-up Study;
- Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT). (Nem tévesztendő össze az eptifibatiddal végzett GP IIb/IIIa-receptor-blokkoló vizsgálatl!))

Angiográfiás végpontú vizsgálatok

- Estrogen and Bypass Graft Atherosclerosis Regression Trial (EAGER);
- Women's Lipid Lowering Heart Atherosclerosis Trial (WELLHEART);
- Women's Atherosclerosis Vitamin/Estrogen Trial (WAVE).

Tisztázásra várnak a hormonpótló kezelés során az első években észlelt eseménygyakoriság fokozódása hátterében meghúzódó, már említett eltérések – a C-reaktív protein szintjének emelkedése, az esetleges inflammatorikus, prokoaguláns hatás, a protrombin-variánsok – patogenetikai szerepe.

Ezeknek az ismeretében feltehetően eldönthető lesz,

hogy a hormonpótló kezelés véglegesen lekerül-e a prevenció napirendjéről vagy bizonyos betegcsoportoknál mégis alkalmazható lesz.

Nagy kérdés, hogy van-e esetleges alternatívája a hormonpótló kezelésnek? A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM) nagy affinitással kötődnek az ösztrogénreceptorokhoz, ösztrogénagonista hatásokat fejtenek ki a csontszövetre, a lipoproteinekre, ugyanakkor ösztrogénantagonista hatásúak az emlőben és az endometriumban. Azt, hogy előnyös cardiovascularis hatásai vannak-e, még vizsgálat tárgyát képezi a több mint 10 000 beteg bevonásával folyó RUTH (Raloxifene Use for The Heart) tanulmányban (17).

Klinikai és angiográfiás tanulmányok eredményei új megvilágításba helyezhetik vagy megerősíthetik az eddigi adatokat.

Addig is mindent el kell követnünk, hogy a már bizonyítottan hatásos prevenció eszközeinket – acetilszalicilsav, statinok, ACE-gátlók, β -receptor-blokkolók, dohányzás elhagyása, rendszeres testedzés – minél szélesebb körben, minél hamarabb alkalmazzuk a cardiovascularis betegségben szenvedő nők körében is, hi-

szén sajnálatos tény, hogy a nőbetegek körében ezek alkalmazása messze elmarad a kívánatostól. Az orvostársadalom számára továbbra is nagy kihívás, hogy tudatosítsuk a cardiovascularis betegségek szerepét a nők mortalitásában és morbiditásában. Ennek alapvető szerepére utal az is, hogy nők között a cardiovascularis halálozás $2/3$ -a minden előzetes tünet nélkül következik be, tehát létfontosságú a cardiovascularis rizikófaktorkimutatása és idejekorán beállított, megfelelő kezelése. Azt, hogy ezen a területen van még mit tennünk, mi sem bizonyítja jobban, mint a HERS vizsgálat cikkének diszkussziója. A szerzők itt hívják fel a figyelmet arra a sajnálatos tényre, hogy a HERS-ben részt vevő 2763, igazoltan ischaemiás szívbetegségben szenvedő nőbeteg alig tíz százalékánál regisztráltak 2,6 mmol/l alatti LDL-koleszterin-szintet, és a betegeknek mindössze 32%-a kapott β -receptor-blokkolót.

Összegzés

Annak ellenére, hogy a hormonpótló kezelésben rejlő potenciális preventív hatás iránt óriási érdeklődés és várakozás nyilvánult meg, a rendelkezésre álló releváns klinikai adatok ez idáig csalódást keltettek. Ezek, valamint az érvényben lévő ajánlások alapján jelenleg azt mondhatjuk, hogy a cardiovascularis okból újonnan elkezdett hormonpótló kezelésnek szekunder prevencióban nincs létjogosultsága, míg primer prevenciót illetően nem áll még rendelkezésünkre megfelelő adat.

IRODALOM

1. The effect of estrogen and 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;273:199-208.
2. Barrett-Connor E. The menopause, hormone replacement and cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Maturitas* 1996;23:227-34.
3. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary disease: a quantitative assessment of the epidemiological evidence. *Prev Med* 1991;20:47-63.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
5. Herrington D, Reboussin DM, Broshnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
6. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PhM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke (Women's Estrogen for Stroke Trial). *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
7. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr., Bernstein A. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke* 1998;29:23-8.
8. The Women's Health Initiative Study Group: Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Control Clin Trials* 1998;19:61.
9. <http://www.cardiosource.com/trials>
10. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:713-6.
11. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins; the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-22.
12. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, et al. AHA science advisory: hormone replacement therapy and cardiovascular disease, a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:499-503.
13. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Tracy T, Sieve-Smith L, Lang JE. Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Am J Cardiol* 1999;84:549-54.
14. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, Vos HL, Heckbert SR, LaCroix AZ, et al. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001;285:906-13.
15. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement guide to preventive cardiology for women. *Circulation* 1999;99:2480-4.
16. Smith SC, Blair SN, O'Bonow R, Brass LM, Cerquerra MD, Dracup K, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update a statement for health care professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:1577-9.
17. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Kornitzer M, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Study. *Am J Cardiol* 2001;88:392-5.