

SOUČASNÝ NÁZOR NA PROBLEMATIKU HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

Tomáš Fait

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Hormonální substituční terapie je při časném startu, minimalizaci dávek a individualizaci terapie lékem volby pro příznaky akutního klimakterického syndromu. Při dodržení kontraindikací je bezpečná z hlediska kardiovaskulárního i z hlediska rizika karcinomu prsu. Časný start terapie je spojen se snížením kardiovaskulárního rizika na rozdíl od pozdního zahájení hormonální terapie. Pro svoji účinnost musí hormonální terapie zůstat spolu s vitamínem D a vápníkem pilířem prevence osteoporózy. Při léčbě urogenitální atrofie dáváme přednost nízkodávkované lokální estrogenní terapii. Každoroční zvažování poměru přínos/riziko je základem racionální a bezpečné hormonální substituce.

Klíčová slova: hormonální substituční terapie, akutní klimakterický syndrom, atrofická vaginitis, osteoporóza, kardiovaskulární riziko.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY UPDATE

Hormone replacement therapy with the lowest dosage, early start and individual approach is the first-choice drug for acute climacteric syndrome. It has been safe for cardiovascular disease so as for breast cancer in acceptance of contraindications. The early start of therapy is connected with lowering of cardiovascular risk in the sharp difference from later initiation. Hormone replacement therapy should be given to the basic position of osteoporosis prevention in connection with vitamin D and calcium intake.

For therapy of urogenital atrophy we prefer the low-doses vaginal therapy.

The rational and safety hormonal substitution are based on annual discussion about risk/benefit ratio.

Key word: hormone replacement therapy, acute climacteric disorders, atrophic vaginitis, osteoporosis, cardiovascular risk.

Klin Farmakol Farm 2008; 22 (4): 157–160

Úvod

Hormonální substituční terapie (HT) je různorodá skupina léčiv používaná k dohrazení estrogenního deficitu, ať již vzniklého přirozenou cestou vyhasnutím ovariální funkce, které obvykle nastupuje v 49–51 letech, nebo po iatrogenní intervenci – nejčastěji odstranění vaječníků. Zjednodušeně lze říci, že pro ženy s dělohou užíváme kombinovanou estrogen-gestagenní hormonální substituci (EPT), pro ženy bez dělohy čistě estrogenní terapii (ET) a pro obě skupiny lze užít tibolonu.

Hormonální substituční terapie byla plošně doporučována i asymptomatickým ženám na základě observačních studií. Výsledky Women's Health Initiative (WHI) ukončené v roce 2002 byly přes diskutabilní design studie podkladem k odmítnutí laickou i částí odborné veřejnosti. Reanalýzy stejné studie ve věkových kohortách vysvětlily rozdíl mezi výsledky observačních a intervenčních studií a ustálily současné indikační spektrum hormonální terapie.

Rizika HT

Je pouze několik stavů, kdy je HT absolutně kontraindikována (1):

- karcinom prsu – v současnosti, v osobní anamnéze, podezření na něj
- estrogen dependentní maligní nádor známý nebo podezření na něj (například neobjasněné vaginální krvácení jako příznak karcinomu endometria)
- neléčená hyperplazie endometria

- anamnestická nebo současná idiopatická tromboembolická nemoc (plicní embolie, flebotrombóza)
- aktivní nebo nedávna arteriální tromboembolie (např. infarkt myokardu, angina pectoris)
- neléčená hypertenze
- známá přecitlivělost na některou složku léčiva
- akutní jaterní onemocnění s poruchou funkce
- porfyria cutanea tarda.

HT může mít nežádoucí účinky snižující compliance ve smyslu mastodynie a retence tekutin. S estrogenní složkou spojujeme nežádoucí krvácení ze spádu hormonálních hladin, nevolnost, křeče dolních končetin a bolesti hlavy, s progestiny deprese, napětí, nadýmání a zvýšení chuti k jídlu.

Při užívání neoponovaných estrogenů u žen s dělohou je relativní riziko vzniku karcinomu endometria 2,3–9,5. Riziko se zvyšuje s délkou užívání. Přidání progestinu vede ke snížení rizika až pod hodnoty rizika u neužívatelky (2).

Nejčastěji diskutovaným tématem vzbuzujícím největší obavy pacientek je karcinom prsu. Estrogeny nejsou příčinou karcinomu prsu ve smyslu onkogenu, ale mohou být promotorem jeho růstu. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer uveřejnila v roce 1997 reanalýzu 51 epidemiologických studií (52 705 žen s karcinomem, 108 411 zdravých žen) a zjistila relativní riziko (RR) při užívání do 5 let 1,023/rok užívání, nad 5 let pak RR 1,35. Za 5 let po vysazení HT nezávisle na délce užívání bylo RR 1,0 (tabulka 1). Žádná z recentních studií nepřinesla významně jiná data. Zajímavé je, že zatímco estrogen-gestagenní rameno studie WHI potvrdilo data výše uvedené reanalýzy, čistě estrogenní rameno té samé studie ukázalo vliv neutrální (3).

Relativní riziko tromboembolické nemoci (TEN) při užívání HT se pohybuje v rozmezí 2–4. Beralová shrnuje výsledky studií HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy), WHI, WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial) a EVET

Tabulka 1. Riziko karcinomu prsu při užívání HT dle reanalýzy Collaborative Group Study

Užívatelky	RR	CI 95%	hodnocení
Všechny	1,14	1,05–1,23	Velmi mírně zvýšeno
Současné a nedávné			
< 1	0,99	0,95–1,06	Nezvýšeno
1–4	1,08	0,93–1,26	Nezvýšeno
5–9	1,31	1,07–1,61	Mírně zvýšeno
10–14	1,24	0,94–1,64	Mírně zvýšeno
15 +	1,56	1,12–2,17	Zvýšeno
Dřívější			
5–9	0,9	0,67–1,21	Nezvýšeno

(Estrogen in Venous ThromboEmbolic Trial), které tvoří placebem kontrolované prospektivní studie s více jak 20 000 ženami sledovanými po 4–9 let. Uvádí, že HT významně zvyšuje riziko TEN s RR 2,16 (4). Nejvyšší riziko je shodně udáváno v prvním roce užívání. Ve studii 155 případů TEN a 381 kontrol ESTHER (ESTrogen and THromboEmbolic Risk) nejen bylo prokázáno významné relativní riziko tromboembolické nemoci u uživatelů perorální estrogenní substituční terapie 3,5 (CI 1,8–6,8) ve srovnání s ženami bez léčby, ale i s ženami na transdermální léčbě s RR 4 (CI 1,9–8,3) (5).

Přínosy HT

Účinnost hormonální substituční terapie na akutní klimakterický syndrom je více jak 90%. Byla prokázána účinnost nejen standardních dávek – 2 mg estradiol (0,6 mg konjugované equinní estrogenu CEE, 2,5 mg tibolon), ale i dávek nízkých – 1 mg estradiolu (0,3 mg CEE, 1,25 mg tibolon) a velmi nízkých – 0,5 mg estradiolu. Z alternativních metod se k této účinnosti nejvíce blíží se skoro 70 % pravidelná fyzická aktivita a antidepressivní terapie, i když zde jsou studie poměrně nevelké.

Vliv systémové terapie na inkontinenci moči nebyl v recentních studiích potvrzen, ale účinnost systémové a zejména lokální estrogenní terapie na projevy urogenitální atrofie je neoddiskutovatelná. Tato problematika je překvapivě poddiagnostikována. Jen 3 % pacientek spontánně hledá pomoc a 16 % udává problém o svých potížích hovořit. Všechny dostupné lokální preparáty jsou bezpečné z pohledu rizika karcinomu endometria, přestože neobsahují progestin a účinné v klinickém obraze i cytologickém hodnocení. Systémové působení vaginální terapie je nevýznamné. Základem terapie atrofické vaginitidy je lokální aplikace estrogenů někdy v kombinaci s lubrikačními gely. Systémová terapie je stejně účinná jako lokální, ale u žen s izolovanými potížemi vaginálními dáváme přednost lokální nejlépe nízkodávkované léčbě (6).

V léčbě osteoporózy se dle současných výsledků význam estrogenů snižuje. Jejich efekt zde sice je patrný, ale pokud diagnostikujeme osteoporózu v perimenopauze je její čistě estrogendeficitní podklad nepravděpodobný. Zde je nutné vyšetření k vyloučení jiné sekundární osteoporózy. Nález postmenopauzální osteoporózy při HT je důvodem k označení pacientky za nonresponders a je třeba léčbu změnit. U postmenopauzálních žen dosud bez estrogenní substituce je pozdní start zejména estrogen-gestagenní HT přes prokazatelnou účinnost zatížen významným kardiovaskulárním rizikem.

Odbornou indikací estrogenů musí zůstat prevence osteoporózy u žen časně po menopauze, které jsou prokazatelně osteoporózou ohroženy.

Rozumíme-li první volbou sekundární prevence postmenopauzální osteoporózy dostatečný přívod vápníku, vitamínu D a pravidelný pohyb, pak lze považovat podávání estrogenů za druhou linii prevence. HT je prokazatelně účinné ve zlepšování kostní minerální denzity ve všech predikčních místech osteoporotických zlomenin (7). International Menopause Society doporučuje pokračovat v obecné klinické praxi podávat estrogeny či kombinaci estrogenů a progestinů k ochraně před úbytkem kostní hmoty a zlomeninami bez závazné limitace délky aplikace.

Kontroverze HT

Dvě velké indikační skupiny, u kterých se výrazně změnil názor na vztah k HT v minulých letech, jsou inkontinence moči a ischemická choroba srdeční.

Efekt celkového podání hormonální substituční terapie na stresovou inkontinenci byl vysvětlován psychotropními a antiflogistickými účinky estrogenů a zvýšením senzitivity alfa-receptorů sympatiku hladké svaloviny. V metaanalýze 166 článků, které byly publikovány v letech 1969–1992, bylo u všech pacientů zjištěno signifikantní subjektivní zlepšení inkontinence. To může být ovlivněno obecným pozitivním vlivem estrogenů na subjektivní hodnocení kvality života. Analýza našla pouze 6 kontrolovaných a 17 nekontrolovaných studií. Z měřitelných hodnot se signifikantně zvýšil maximální uzávěrový tlak uretry. V jiné metaanalýze 8 kontrolovaných a 14 nekontrolovaných prospektivních studií byl zjištěn nulový efekt estrogenů na stresovou inkontinenci v kontrastu s pozitivním ovlivněním symptomů urgencye během 4–6 týdnů od počátku terapie (8).

Ani pro potvrzení obecně uznávaného efektu estrogenů v léčbě urgentní inkontinence není dostatek řádně provedených studií. Při 3měsíčním denním orálním podávání 3 mg estriolu v multicentrické dvojité slepé studii 64 postmenopauzálních žen s urgentní inkontinencí bylo zjištěno nesignifikantní subjektivní i objektivní zlepšení stavu s ovlivněním maturačního indexu poševní sliznice v léčené skupině.

Objevují se studie, které upozorňují na možný negativní vliv estrogenní estrogen-gestagenní léčby na inkontinenci moči. Za příčinu je v rozporu se staršími studiemi považováno narušení metabolismu kolagenu, které vede k oslabení periuretrálního pojiva. Výskyt stresové inkontinence v souboru studie WHI (20 000 žen) vzrostl u uživatelů estrogen-gestagenní terapie o 16 % zatímco u žen s placebem o 9 % (RR 1,87, CI 1,61–2,18). Relativní riziko pro zhoršení stavu bylo 1,4. V souboru studie HERS bylo 1208 žen bez příznaků inkontinence. Do 4 měsíců od randomizace pro CEE 0,625 mg + 2,5 mg MPA (medroxyprogesteronacetát) došlo ke zhoršení. Během 4,2 roku referovalo 64 % z léčených a 49 % z placebových pacientek inkontinenci ($p < 0,001$) nezávisle na věku pacientky.

Relativní riziko pro inkontinenci urgentní bylo 1,5 s CI 1,2–1,8, pro stresovou 1,7 s CI 1,5–2,1.

Systémovou aplikaci estrogenů – perorální, transdermální ani subkutánní – není v současnosti možno považovat za vhodnou k léčbě či prevenci inkontinence (9).

Rozpor mezi výsledky observačních a randomizovaných prospektivních studií nastolený zejména studií WHI je stále diskutován na odborném fóru. Pro zahájení primární prevence ischemické choroby srdeční (ICHs) se průměrný věk žen ve studii 63,2 roku jeví poměrně vysoký. Nepřekvapí, že na rozdíl od estrogen-gestagenní větve, je vztah čistě estrogenní substituce neutrální k riziku ICHs a při rozdělení souboru studie WHI dle věkových kohort je užívání u mladších žen dokonce příznivé (tabulka 2) (10).

Obecně uznávané antiaterogenní změny navozuje HT v lipidovém spektru. Perorální estrogenu způsobují pokles LDL-C (frakce cholesterolu v lipoproteinech o nízké denzitě) a zvýšení hladiny HDL-C (frakce cholesterolu v lipoproteinech o vysoké denzitě). Zároveň zvyšují hladiny triglyceridů, což ale nemá klinický význam s výjimkou případů iniciální hypertriglyceridémie. Transdermální estradiol způsobuje obecně nižší pokles LDL-C a nižší vzestup hladin HDL-C bez vzestupu či dokonce s poklesem hladin triglyceridů. Přidání gestagenů s androgenní aktivitou v běžných dávkách, ačkoli neovlivňuje změny LDL-C, způsobuje snížení pozitivního efektu perorálních i transdermálních estrogenů na HDL-C. Přidání progestinů bez

Tabulka 2. Výsledky reanalýzy studie WHI pro ICHS

		RR (95% CI)
hormonální léčba (13 816/13 531)		1,07 (0,92–1,23)
věk při zahájení terapie	50–59	0,93 (0,65–1,33)
	60–69	0,98 (0,79–1,21)
	70–79	1,26 (1,00–1,59)
roky od menopauzy	< 10	0,76 (0,5–1,16)
	10–19	1,1 (0,84–1,45)
	≥ 20	1,28 (1,03–1,58)
CEE (5 310/5 429)		0,95 (0,78–1,16)
věk při zahájení terapie	50–59	0,63 (0,36–1,09)
	60–69	0,94 (0,71–1,24)
	70–79	1,13 (0,82–1,54)
roky od menopauzy	< 10	0,48 (0,2–1,17)
	10–19	0,96 (0,64–1,44)
	≥ 20	1,12 (0,86–1,46)
CEE + MPA (8 506/8 102)		1,23 (0,99–1,63)
věk při zahájení terapie	50–59	1,29 (0,79–2,12)
	60–69	1,03 (0,74–1,43)
	70–79	1,48 (1,04–2,11)
roky od menopauzy	< 10	0,88 (0,54–1,43)
	10–19	1,23 (0,85–1,77)
	≥ 20	1,66 (1,14–2,41)

androgenní aktivity neovlivňuje estrogeny vyvolané změny lipidového profilu (11).

Nově objevované změny, jako je signifikantní vzestup C-reaktivního proteinu (CRP) při užívání perorálních estrogenů, by mohly vysvětlit zvýšení kardiovaskulárního rizika v počátečním období užívání HT zejména u žen s anamnézou ischemické choroby srdeční. Při užití vysoce citlivých (hs) souprav bylo zjištěno, že lehké zvýšení CRP běžnými soupravami nedetekovatelné je citlivým nezávislým markerem pro riziko ICHS a aterosklerózy obecně (12).

V přehledu populačních studií estrogenní substituční terapie a ICHS do roku 1987 byl prokázán pokles celkového relativního rizika na 0,56. Shodně metanalýza z roku 1998 ukázala snížení rizika ICHS pro ET na 0,7 a pro EPT na 0,66 (13).

Studie HERS měla ověřit účinek HT v sekundární prevenci ICHS. Jednalo se o randomizovanou, dvojité slepou prospektivní studii, do které bylo zařazeno dvakrát 1380 žen s ICHS a poměrně vysokým průměrným věkem 67 let. Jedné skupině bylo podáváno 0,625 mg CEE s 2,5 mg MPA kontinuálně, druhé placebo. V průběhu 4,1 roku trvání studie se nesnížil výskyt koronárních příhod v léčené skupině. V prvním roce trvání studie bylo dokonce v této skupině pozorováno více koronárních příhod než ve skupině placebové. Méně koronárních příhod se objevilo až ve 4. roce sledování. Riziko koronární příhody v prvním roce klesá v 4 měsíčních obdobích z RR 2,29 na 1,46 a na 1,18. Nulový až negativní účinek HT v sekundární prevenci ICHS kontrastuje s příznivým ovlivněním lipidového spektra (snížení LDL-cholesterolu o 11 % a vzestup HDL-cholesterolu o 10 %) (14).

Odpůrci studie HERS jí vyčítají nejen vysoký průměrný věk zkoumaných žen, ale i krátkou dobu trvání studie. Předpokládáné signifikantní snížení rizika uživatelé HT se však neobjevilo ani při prodloužení sledování na 6,8 roku ve studii HERS II. Ani dodatečná reanalýza výsledků studie HERS v 86 znacích neidentifikovala žádnou podskupinu účastnic, u které by HT bylo jednoznačně prospěšné. Výsledky HERS i reanalýzy přináší stále stejnou informaci. Není účelné zahajovat 10–20 let po menopauze hormonální substituční terapii ve snaze o sekundární prevenci ICHS (15).

Studie WHI byla prezentována jako jedna z dlouho očekávaných studií o vlivu HT na primární prevenci ICHS. Do studie byly v letech 1993–1998 zařazovány ženy ve věku 50–79 let minimálně 6 měsíců po menopauze. Po minimálně tříměsíčním přerušení léčby bylo zařazeno i 26 % žen, které již HT užívaly. Studie probíhala ve dvou základních liniích – čistě estrogenní léčba pro ženy po hysterektomii a kombinovaná estrogen-gestagenová terapie pro ženy s dělohou (16).

Větev s estrogen-gestagenovou substitucí ve složení 0,625 mg CEE a 2,5 mg MPA byla po 5,2 roku trvání

Tabulka 3. Výsledky studie WHI (relativní rizika)

RR (confidence interval)	estrogen-gestagenová	estrogenová
Karcinom prsu	1,26 (1,00–1,59)	0,77 (0,59–1,01)
ICHS	1,29 (1,02–1,63)	0,91 (0,75–1,12)
Cévní mozková příhoda	1,41 (1,07–1,85)	1,39 (1,10–1,77)
Tromboembolie	2,13 (1,26–3,55)	1,34 (0,87–2,06)
Kolorektální karcinom	0,63 (0,43–0,92)	1,08 (0,75–1,55)
Karcinom endometria	0,83 (0,47–1,47)	–
Zlomenina krčku femuru	0,66 (0,45–0,98)	0,61 (0,41–0,91)
Kardiovaskulární choroby	1,22 (1,09–1,36)	1,12 (1,01–1,24)
Osteoporotické zlomeniny	0,76 (0,69–0,85)	0,7 (0,63–0,79)
Celková úmrtnost	0,98 (0,82–1,18)	1,04 (0,88–1,22)
Celkový index	1,15 (1,03–1,28)	1,01 (0,91–1,12)

studie předčasně ukončena pro převahu nepříznivých účinků léčby nad placebem. V souboru 8 506 uživatelé a 8 102 kontrol bylo zjištěno zvýšení rizika karcinomu prsu, ICHS, cévní mozkové příhody a tromboembolie (tabulka 3). Preventivní vliv na zlomeniny krčku kosti stehenní, karcinom endometria a kolorektální karcinom nepostačil v této studii k vyvážení negativ. Jiné faktory spojené s estrogenním deficitem (urogenitální trofika, kvalita života pacientky, subjektivní spokojenost) nebyly sledovány.

Studie je velmi dobře randomizována a všechny větve jsou naprosto srovnatelné. Avšak prezentace souboru, který snad představuje běžnou severoamerickou populaci, jako souboru zdravých žen, je překvapivá. Pro zahájení primární prevence ICHS se průměrný věk 63,2 jeví poměrně vysoký a vysoká procentuální přítomnost faktorů ovlivňujících ICHS (34 % body mass index nad 30, 50 % abusus nikotinu, 4,4 % diabetiček, 6,9 % uživatelé hypolipidemik, 20 % uživatelé aspirinu) i samotné anamnézy ICHS (4,4 %) je zarážející.

Také estrogenní větev studie WHI byla uzavřena předčasně po 6,8 (5,7–10,7) roku s odůvodněním, že další pokračování již nepřináší nové údaje, není sice překročeno žádné stanovené riziko, ale riziko ICHS se nesnižuje. V estrogenní větvi WHI bylo v letech 1993–1998 randomizováno 10 739 zdravých žen. Z nich užívalo 0,625 mg CEE 5310 žen a placebo 5429 žen. Zařazeno bylo 48 % léčených hypertoniček, 7,7 % diabetiček, 7,4 % uživatelé statinů, 19,4 % uživatelé aspirinu i 4,1 % žen s anamnézou ICHS. Opět zarazí široké věkové rozmezí od 50 do 79 let a nulové údaje o indikaci k zahájení terapie. Zajímavé jsou příznivé trendy při časném startu terapie.

Výskyt ICHS se zvyšuje s věkem, ale HT tento trend statisticky neovlivňuje. Ve věkové skupině 50–59 let se na rozdíl od vyšších věkových kategorií nezvyšuje riziko ICHS při HT.

Opravdovou primární prevenci zkoumala studie EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) sledovala účinek 1 mg 17 β -estradiolu na tloušťku medie karotid. Zde ovšem podmínkou zařazení do studie byla nepřítomnost ztluštění intimy a nor-

mální nebo medikací korigované hodnoty lipidového spektra. Bylo zařazeno 222 žen starších 45 let, měření byla prováděna po 6 měsících po 2 roky. Ve skupině žen užívajících estradiol byla progresse subklinické aterosklerózy o 0,0017 mm/rok nižší ve srovnání s placebem (17).

Studie WHI-CAC (Coronary-Artery Calcification) navázala na estrogenní větev WHI, kdy v souboru 1064 žen, nasazených na terapii v 50–59 letech po 7,4 roku užívání ET, provedli CT srdce a hodnotili skóre kalcia v cévní stěně koronárních cév. Prokázala snížení ukládání kalcia v cévní stěně při HT a posunula tak prokazatelně bezpečnou dobu užívání až na 65 let (18).

Závěr

Hormonální substituční terapie zůstává lékem volby pro akutní klimakterický syndrom a urogenitální atrofii. U urogenitální atrofie preferujeme lokální léčbu nízkými dávkami estradiolu. Hormonální terapie je prokazatelně neúčinnější prevencí postmenopauzální osteoporózy. Při časném startu přináší i snížení rizika ischemické choroby srdeční, ale není podávána v indikaci její prevence.

Trendy hormonální substituční terapie jsou individualizace ve smyslu dávky i celkové doby podávání, každoroční přehodnocování poměru přínos/rizika jako základ bezpečného podávání HT a časný start terapie.

MUDr. Tomáš Fait, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha
Apolinářská 18, 128 53 Praha 2
e-mail: tfait@seznam.cz

Literatura

1. Birkhäuser MH, Panay N, Archem DF, et al. Updated practical recommendations for HRT in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108–123.
2. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91, 13: 453–463.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet*, 1997; 350: 1047–1059.
4. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *The Lancet* 2002; 360: 942–944.
5. Fait T, Šnajderová M, a kol. Estrogenní deficit, Maxdorf Jessenius, Prah 2007: 276.
6. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, et al. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms, *Gynecol Obstet* 2003; 82: 187–197.
7. Fait T. HT a osteoporóza – update 2007. *Klimakterická medicína* 2007; 12, 4: 7–8.
8. Kim DK, Chancellor MB. Is estrogen for urinary incontinence good or bad? Review in *Urology* 2006; 8, 2: 91–92.
9. Grodstein SR, Lifford K, Resnick NM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 254–260.
10. WHI Steering Committee: Effect of CEE in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.
11. Fait T, Vrablík M. Změny lipidového spektra při užívání hormonální substituční terapie, *Čas. lék. čes.* 2004; 143, 2: 101–105.
12. Fait T, Vrablík M, Zizka Z, Kostirova M. Changes in Haemostatic Variables Induced by Estrogen Replacement Therapy: Comparison of Transdermal and Oral Methods of Administration in Cross-over Designed Study, *Gynecol Obstet Invest* 2007; 65 (1): 47–51.
13. Collins P, Beale CM. The cardioprotective role of HRT. Partheon London 1996, p. 60.
14. Hulley S, Grady D, Bush M. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women, *JAMA* 280, 1998: 605–613.
15. Grady D, Herrington D, Bittner V. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). Cardiovascular disease outcomes during 6–8 years of hormone therapy, *JAMA* 2002; 288: 49–57.
16. WHI Steering Committee: Effect of CEE in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.
17. Hodis HN, Mack VJ, Lobo RA, et al. Estrogen in prevention of atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2001; 135 (11): 939–953.
18. Manson JE, Allison MA, Russouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N. Engl J Med* 2007; 356: 2591–2602.