SMJERNICE ZA HORMONSKO LIJEČENJE U ŽENA U PERIMENOPAUZI I POSTMENOPAUZI

Stajalište Izvršnog povjerenstva Međunarodnog društva za menopauzu

GUIDELINES FOR HORMONE TREATMENT OF WOMEN IN THE MENOPAUSAL TRANSITION AND BEYOND

Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society

F. NAFTOLIN, H. P. G. SCHNEIDER I D. W. STURDEE za radnu skupinu Međunarodnog društva za menopauzu uz doprinos ostalih članova Izvršnog povjerenstva: M. BIRKHÄUSER, M. P. BRINCAT, M. GAMBACCIANI, A. R. GENAZZANI (ex officio), K. K. LIMPAPHAYOM, S. O'NEIL, S. PALACIOS, A. PINES, N. SISELES, D. TAN I H. G. BURGER (ex officio)

Liječ Vjesn 2005;127:94–96

Novija priopćenja u vezi s hormonskom terapijom u postmenopauzi i njezinim efektima na rizike od krvnožilnih bolesti i raka dojke te fiziologiju mozga zbunila su i zabrinula ne samo korisnice terapije i medije već i medicinske profesionalce. Reagirajući na objavu podataka iz istraživanja Women's Health Initiative (WHI) i Million Women Study (MWS),[1–4] dodatnu zabrinutost potencirale su svojim priopćenjima Američka agencija za hranu i lijekove (U.S. Food and Drug Administration, FDA) i Europska agencija za lijekove (European Medicines Agency, EMEA). Izvršno povjerenstvo Međunarodnog društva za menopauzu (International Menopause Society, IMS) razmatralo je navedena priopćenja predstavljena na IV. radionici IMS-a u prosincu 2003. g. Nakon analize svih trenutno dostupnih informacija iz opservacijskih studija, randomiziranih kontroliranih ispitivanja i pretkliničkih istraživanja Izvršno povjerenstvo IMS ističe:

• Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) odnosi se na primjenu hormona u žena sa simptomima nedostatka estrogena, kao što su one u opservacijskim studijama. Primjena hormona u žena bez simptoma, primjerice onih u nedavnim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima, naziva se hormonskim liječenjem (HL),[5,6] a perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) odnosi se općenito na primjenu hormona u žena u perimenopauzi.

• Studija WHI najnovije je od nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja čiji je cilj provjera kardioprotektivnog učinka HNL-a koji su pokazale opservacijske studije. Istraživanja Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) te Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study (ERAS) rabe isti hormonski pripravak kao u studiji WHI. Zajednička karakteristika dizajna svih navedenih istraživanja jest početak hormonskog liječenja znatno nakon menopauze. Zato ovaj dokument razmatra vrijednost usporedbe zaključaka iz randomiziranih kontroliranih studija (HL) s onima koji su izvedeni iz opservacijskih (HNL) te procjenjuje rezultate Million Women Study[4] koja je pokazala povišenu pojavnost raka dojke u ispitanica koje su uzimale HNL. Predložene su i smjernice za kliničku praksu za žene u razdoblju nakon perimenopauzalne tranzicije.

• WHI je randomizirano kontrolirano ispitivanje učinaka HL-a u žena u dobi 50–79 godina. Samo je manji broj ispitanica bio u ranoj postmenopauzi. Potpuni rezultati ispitivanja nisu objavljeni i neće biti dostupni još neko vrijeme. Na kraju pete godine ispitivanja nezavisno je Povjerenstvo za praćenje sigurnosti liječenja zaustavilo granu ispitivanja u kojoj je davana kombinacija estrogena i gestagena zbog očiglednog povećanja rizika od raka dojke te nepovoljnoga globalnog (sveukupnog) indeksa. Uz povećani rizik od raka dojke, čimbenici koji određuju globalni indeks bili su: povećanje učestalosti tromboembolije, koronarne srčane bolesti, moždanog udara i plućne embolije. *Analiza (u petoj godini istraživanja) estrogensko-gestagenske grane studije WHI pokazala je neobjašnjivo prolazno smanjenje pojavnosti događaja (koji određuju globalni indeks) u placebnoj grupi, prije negoli povećanje njihova broja u skupini koja je dobivala estrogen i gestagen.*[1,7] U svakom slučaju, male razlike u apsolutnom broju događaja između skupina čine zaključivanje u vezi s mogućom vrijednosti HL-a vrlo nesigurnim i obezvređuju ili čine manje vrijednim zaključke koji su početno objavljeni i iz kojih je bilo izvedeno toliko kliničkih zaključaka.

• Granu ispitivanja sa samim estrogenima u žena nakon histerektomije zaustavio je u sedmoj godini američki Državni institut za zaštitu zdravlja (National Institute for Health, NIH), a ne prije spomenuto Povjerenstvo za praćenje sigurnosti liječenja u studiji. Odluka je donesena, kao i u estrogensko-gestagenskoj grani, zbog nedostatka dokaza o kardioprotektivnosti i većoj učestalosti moždanog udara. U suprotnosti s tom granom ispitivanja, žene koje su uzimale samo estrogene imale su 23 posto manju učestalost invazivnog raka dojke u usporedbi sa skupinom na placebu ($p<0,06$).[8]

• Razmotrena je i općenita primjenjivost rezultata iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja poput WHI, HERS i ERAS.[9,10] *U ispitivanju WHI istaknuto je kako je, na osnovi dizajna ispitivanja, udio žena sa simptomima bio ograničen na 10 posto od ukupnoga broja ispitanica.*[11] *Prosječna dob žena u ispitivanjima WHI, HERS i ERAS bila je 63, 67 odnosno 65 godina.*[1,8–10] *Rezultati dobiveni na takvim populacijama ne mogu i ne smiju biti generalizirani i nisu primjenjivi za žene u ranoj postmenopauzi.* Žene iz grane ispitivanja s kombinacijom estrogena i gestagena bile su srednje dobi 63,3 godine i prosječno dvanaest godina u postmenopauzi (trinaest godina nakon zadnje mjesečnice). Ispitanice koje su dobivale samo estrogen bile su iste prosječne dobi, no nepoznato je koliko je vremena proteklo nakon histerektomije (s ovariektomijom ili bez nje). One su na početku imale ponešto veću učestalost bolesti srca i predisponirajućih čimbenika, što možda odražava dulje razdoblje života sa smanjenom razinom estrogena. Samo mali broj (oko 10%) tih žena bio je u kritičnim prvim godinama nakon menopauze.[12]

• Istraživanje Million Women Study (MWS) britanska je opservacijska studija u kojoj su sudjelovale ispitanice koje su se dobrovoljno odazvale nacionalnom programu probira za rak

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ivan Fistonić, Ginekološka ordinacija, Preradovićeva 10, 10000 Zagreb

dojke. Rezultati studije pokazali su kako svi tipovi HL-a uzrokuju povećanje rizika od raka dojke, *počevši od prve godine uzimanja.* Uz to, rizik nestaje 1–5 godina nakon prestanka uzimanja HL-a. Pojava znatnog povećanja rizika u prvoj godini liječenja snažno sugerira kako je povećanje broja karcinoma dojke proisteklo iz tzv. opservacijske pristranosti i nije uzrokovano hormonima.[4,7,13]

• U razmatranju očiglednih razlika između kardioprotektivnosti u opservacijskim ispitivanjima, koja su nadahnula provođenje nedavnih randomiziranih prospektivnih ispitivanja u kojima su utvrđeni »negativni« nalazi, Izvršni je odbor IMS-a uočio bitne razlike između istraživanih populacija u te dvije vrste studija. *U opservacijskim su studijama hormoni propisivani ženama u perimenopauzi, većina je imala simptome, a prosječna je dob u trenutku početka liječenja bila manja od 55 godina. Nasuprot tomu, u tri randomizirana kontrolirana ispitivanja HL je u 89% žena započeto u dobi višoj od 55 godina.*[8,11,12] Općenito, žene u opservacijskim studijama bile su uglavnom u perimenopauzalnoj tranziciji i tražile su pomoć zbog simptoma nedostatka estrogena, dok su u randomizirana kontrolirana ispitivanja regrutirane žene koje su većinom bile asimptomatske i u kasnijoj postmenopauzi, *što upućuje na narušen fiziološki status koji je mogao biti povezan s različitim ishodima. Ovo nesuglasje će možda razriješiti dvije nedavno objavljene randomizirane kontrolirane studije u kojima je istraživano djelovanje HNL-a na ublažavanje simptomatologije u skupini mlađih postmenopauzalnih ispitanica. Ni u HNL-u ni u placebnoj grupi nije došlo do povećanja broja kardiovaskularnih incidenata.*[14] To je u skladu s nalazima studije WHI da je pojava venske tromboembolije ovisna o dobi.[15]

• *Dob i zdravstveni status ispitanica uključenih u studiju WHI ne podupiru tvrdnju da je ona istraživala primarnu prevenciju kardiovaskularnih ishoda, ili da je ona istraživala HNL onako kako je to bilo u opservacijskim studijama.* WHI je, zapravo, randomizirano kontrolirano ispitivanje posebnoga kontinuirano-kombiniranog estrogensko-gestagenskog ili samo estrogenskog režima liječenja (a ne cikličkog, karakterističnog za perimenopauzu), u starijih žena od kojih su mnoge imale supkliničku vaskularnu ili kardiovaskularnu bolest u doba kada su ušle u istraživanje.[11,16] To je glavna razlika između opservacijskih studija koje su pokazale kardioprotektivni učinak HNL-a i randomiziranih kontroliranih ispitivanja u kojima kardioprotektivnost HL-a nije pokazana.

• Analiza grane ispitivanja WHI s kombinacijom estrogena i gestagena pokazala je kako je ona deseterostruko manje statističke snage za detekciju ranoga kardioprotektivnog učinka estrogena u odnosu na statističku snagu koja proizlazi iz dizajna opservacijskog istraživanja poznatog kao Nurses' Health Study.[12,17] Stoga nije ni vjerojatno da bi navedena grana studije WHI mogla imati dovoljno snage da otkrije statistički značajnu razliku između HT-a i placeba u žena koje su počele liječenje tijekom menopauzalne tranzicije.[12] Usprkos tomu, analiza ispitanica, koje su počele liječenje uz pomoć samih estrogena u dobi od 50 do 59 godina, sugerirala je drukčiji učinak s trima slučajevima koronarne bolesti *manje* i samo jednim dodatnim slučajem venske tromboembolije te 0,1 moždanim udarom na deset tisuća žena. Studija WHI također jasno pokazuje korelaciju između dobi i broja venskih tromboembolija.[15]

• Rezultati studije WHI ne mogu se primijeniti na populacije za čije istraživanje ta studija nije bila dizajnirana, odnosno uspoređivati s rezultatima opservacijskih istraživanja na perimenopauzalnoj populaciji žena koje zbog simptoma estrogenskog deficita uzimaju HNL. *Stoga u procjeni kardioprotektivnosti perimenopauzalnoga hormonskog liječenja (PHL) trenutno jedinu vrijednost imaju epidemiološka i opservacijska istraživanja. Njihovi su rezultati sukladni onima iz laboratorijskih animalnih modela, upućujući na kardioprotektivnost estrogena čija je primjena započeta u razdoblju perimenopauzalne tranzicije.*

Istraživanja WHI i MWS nisu razjasnila mogućnost da vremenski ograničeno perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) uzrokuje povećanje rizika od raka dojke.[1–3,8]

Zaključno, randomizirana kontrolirana ispitivanja s HL-om do danas nisu pokazala je li vremenski ograničena primjena estrogena ili kombinacije estrogena i gestagena započeta tijekom prirodne perimenopauzalne tranzicije ili inducirane postmenopauze (većinom riječ je o HNL-u) učinkovita u primarnoj prevenciji kardiovaskularne bolesti ili drugih dugoročnih posljedica nedostatka spolnih steroida.

Imajući na umu navedene činjenice, Povjerenstvo predlaže smjernice za konzultacije sa ženama u klimakteriju.

I. Danas dostupni rezultati randomiziranih kontroliranih ispitivanja s hormonskim liječenjem (HL) nemaju statističku snagu za procjenu ishoda hormonskog liječenja započetog tijekom perimenopauzalne tranzicije (PHL). *U nedostatku novih, relevantne informacije o HNL-u započetom u vrijeme perimenopauze (pozitivni rezultati iz estrogenske grane studije WHI u mlađoj skupini žena), Izvršno povjerenstvo preporučuje nastavak trenutno prihvaćene prakse u svijetu: koristiti se kombinacijama estrogena i gestagena (ili samih estrogena u žena koje su histerektomirane) za ublažavanje menopauzalnih i urogenitalnih tegoba, izbjegavanje propadanja kostiju i koštanih prijeloma te atrofije vezivnog tkiva i epitela.* Mogući povoljni klinički učinci u prevenciji kardiovaskularne bolesti i zaštita živčanog sustava čine se vjerojatnim, ali ih treba još potvrditi.

II. *Ne postoje novi razlozi koji nalažu ograničenje trajanja liječenja kao ni prekid HNL-a u žena koje su započele s liječenjem tijekom perimenopauze i koje su, zahvaljujući hormonima, bile bez simptoma.* S obzirom na ubrzanu stopu pojavnosti kardiovaskularnih incidenata nakon prerane menopauze i nestanka kardioprotektivnosti nakon prekida perimenopauzalnog hormonskog liječenja (PHL), odluka o prekidu terapije može biti štetna.[17–19] Protuslovlje podataka iz studije WHI o učestalosti raka dojke ne pojašnjavaju ovo područje.

III. *Tijekom svake konzultacije moraju se raspraviti saznanja o rizicima i povoljnim učincima HNL-a tako da zainteresirana osoba može donijeti primjerenu, informiranu, individualnu odluku o nastavku ili prekidu liječenja.* Takva bi odluka morala biti dio godišnje procjene odnosa koristi i rizika HNL-a koju treba raspraviti sa svakom pacijenticom u kontekstu redovitih protokola za probir.

IV. *Rizik od komplikacija perimenopauzalnog hormonskog liječenja (PHL) i dalje je važno kliničko pitanje. Nema općenito primjenjivih smjernica, osim onih koje pokazuju da je kombinirano estrogensko-gestagensko i samo estrogensko perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) povezano s malim apsolutnim povećanjem broja slučajeva duboke venske tromboze, s posljedičnim moždanim udarom i plućnom embolijom. Ispitivanje WHI nastavlja trend suprotnih učinaka na rak dojke (malo apsolutno povećanje u grani s kombinacijom estrogena i gestagena te smanjen rizik u grani sa samim estrogenima) i smanjenje rizika od kolorektalnog raka, prijeloma kostiju, uključujući prijelome kuka.*[1,3,8] Ta pitanja ostaju temom razgovora između pacijenta i liječnika. Nijedan od tih općenitih zaključaka ne smije unaprijed isključiti redovite preglede odgovarajućih organskih sustava, neovisno o odluci hoće li se perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL) započeti ili nastaviti. *Rak, metaboličke bolesti, krvožilne bolesti i moždana distrofija nisu samo briga žena koje rabe perimenopauzalno hormonsko liječenje (PHL), nego su univerzalna briga svih žena nakon razdoblja reprodukcije.*

V. Uporaba hormona/hormonskih nadomjestaka, kao dijela skrbi za populaciju koja stari, bit će od povećane važnosti za oba spola.

Načela za produljenje trajanja i kvalitetu života:

(a) *Prevencija umjesto liječenja osnovno je načelo.* Uporaba hormona/hormonskih nadomjestaka treba biti dio opće strategije koja uključuje prilagodbe načina života i druge preven-

tivne mjere, poglavito prekid pušenja i prekomjerna uzimanja alkohola.[20]

(b) *Nema dokaza da HL ima povoljan učinak na srčanu bolesti ili demenciju, ali početak primjene HNL-a tijekom perimenopauze, izgleda, pruža zaštitu od komplikacija klimakterija kao što su prijelomi, srčana bolest i bolest mozga.*[21–23] Budući da ni u jednom randomizirano kontroliranom ispitivanju nisu primjereno obuhvaćene žene koje s liječenjem započinju tijekom menopauzalne promjene, prethodni je zaključak utemeljen na opservacijskim i pretkliničkim istraživanjima.[24] Zaključci studije WHI vezani uz demenciju ne smatraju se vrijednima s obzirom na kasni početak hormonskog liječenja, nedostatak promjena u minimalnoj kognitivnoj disfunkciji i mogućnost da se u žena iz skupine sklone tromboemboliji pojavila vaskularna demencija prije negoli Alzheimerova bolesti.[15,25]

(c) *Za svaki sustav koji je potrebno zaštititi/liječiti potrebno je odrediti odgovarajuće i učinkovite doze. Dozu HNL-a treba individualizirati.* Starije žene u perimenopauzi i žene u postmenopauzi općenito zahtijevaju niže doze nego mlađe žene.

(d) *Pitanje puta primjene HNL-a ostaje i dalje otvorenim.* Izbjegavanje učinka prvog prolaza oralnog liječenja može biti prednost poglavito u žena s povećanim čimbenicima rizika od venske tromboze. Potrebno je više podataka iz dugotrajnih istraživanja kliničkih ishoda pri neoralnim putovima primjene.

(e) Različiti tipovi i vrste HNL-a nemaju nužno iste tkivne i metaboličke učinke i ne smiju se svrstavati u zajedničku skupinu s istim učinkom. Idealno, kvalitetne podatke trebalo bi prikupiti za svaki hormonski pripravak, ali kako to nije moguće, nedostatak takve informacije ne znači da rezultati istraživanja nekih pripravaka trebaju biti automatski preneseni na druge.

(f) *Progesteron/gestageni nužni su samo za zaštitu endometrija.* Taj povoljni efekt treba biti u ravnoteži s drugim tkivnim i metaboličkim učincima. Sustavi koji izravno oslobađaju aktivnu tvar u genitalne organe mogu imati neke prednosti. Potrebno je dalje istraživati uloge progesterona/gestagena i različitih putova njihove primjene.

(g) Kombinacija hormona s ostalim načinima liječenja može biti korisna.

(h) *Dokazi izvedeni iz rezultata populacijskih studija ne mogu se izravno primijeniti na svaku korisnicu HT-a.* Ipak, takvi se dokazi mogu iskoristiti kao opće smjernice u kliničkom donošenju odluke, pri čemu naglasak treba biti na apsolutnom, a ne relativnom riziku.

Istraživanja (opservacijska i randomizirana) treba podupirati u svrhu poboljšanja kliničke prakse. *Čak i u najvećim randomiziranim kontroliranim ispitivanjima kvaliteta dizajna istraživanja je ključni čimbenik u prosudbi primjenjivosti rezultata.*[13] Zato Izvršno povjerenstvo IMS-a predlaže da se što prije omogući neovisni uvid u bazu podataka iz estrogensko-gestagenske grane WHI i MWS.

IMS posebno podupire proširenje istraživanja hormonskih učinaka na krvožilni, mišićno-koštani i živčani sustav, kao i na ulogu hormona i tvari nalik hormonima u karcinogenezi i njezinoj prevenciji. Suočavamo se s rastućim brojem žena i muškaraca u postreprodukcijskoj dobi. *Uz promjene u načinu života i prehrani, HNL je i dalje glavno oruđe u prevenciji bolesti i održanju kvalitete života.* Stoga ono mora biti predmetom stalnoga znanstvenog interesa.

13. veljače 2004, revizija 15. listopada 2004.

Izvorni pozicijski članak IMS-a objavljen u časopisu *Climacteric* 2004;7:8–11. Revidirani pozicijski članak objavljen je u časopisu *Climacteric* 2004;7:333–7.

Preveo i obradio: *I. Fistonić*
tajnik Hrvatskoga društva za menopauzu HLZ-a

LITERATURA

1. *Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i sur.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2002;288:321–33.
2. *Manson JE, Hsia J, Johnson KC i sur.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349:523–34.
3. *Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD i sur.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. J Am Med Assoc 2003;289:3243–53.
4. *Million Women Study Collaborators.* Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419–27.
5. *Sturdee DW, MacLennan A.* HT or HRT, that is the question? Climacteric 2003;6:1.
6. *Gambacciani M, Genazzani AR.* The missing R. Gynecol Endocrinol 2003;17:91–4.
7. *Kuhl H.* Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? Climacteric 2004;7:319–22.
8. *The Women's Health Initiative Steering Committee.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2004;291:1701–12.
9. *Hulley S, Grady D, Bush T i sur.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. J Am Med Assoc 1998;280:605–13.
10. *Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB i sur.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000;343:522–9.
11. *Hays J, Ockene JK, Brunner RL i sur.* Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. N Engl J Med 2003;348:1839–54.
12. *Naftolin F, Taylor HS, Karas R.* Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. Fertil Steril 2004;81:1498–501.
13. *Shapiro S.* Effects of HRT on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence. U: Schneider HPG, Naftolin F, ur. Climacteric Medicine – Where Do We Go? Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society. London, New York: Parthenon Publishing, 2004:166–74.
14. *Lobo RA.* Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from two large clinical trials. Arch Intern Med 2004;64:482–4.
15. *Cushman M, Kuller LH, Prentice R i sur.* Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. J Am Med Assoc 2004;292:1573–80.
16. *Karas RH, Clarkson TB.* Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. Menopausal Med 2003;10:8–12.
17. *Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ.* A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000;133:933–41.
18. *Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA i sur.* Postmenopausal hormone treatment and mortality. N Engl J Med 1997;336:1769–75.
19. *Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK.* Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. J Clin Epidemiol 2000;53:525–30.
20. *Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE i sur.* Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. N Engl J Med 2000;343:530–7.
21. *Mack WJ, Hameed AB, Xiang M i sur.* Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. Atherosclerosis 2003;168:91–8.
22. *Tang MX, Jacobs D, Stern Y i sur.* Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 1996;348:429–32.
23. *Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL i sur.* Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. J Am Med Assoc 2002;88:2123–9.
24. *Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB i sur.* Inhibition of coronary atherosclerosis by 17β-estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. Arteriosclerosis 1990;10:1051–7.
25. *Shumakers SA, Legault C, Kuller i sur.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. J Am Med Assoc 2004;291:2947–58.