



Nőgyógyászati hormonterápia és a cardiovascularis rizikó. – 2. rész: a menopauzális hormonterápia

LÁSZLÓ ÁDÁM

GYNAECOLOGICAL HORMONE THERAPY
AND CARDIOVASCULAR RISK. PART 2:
MENOPAUSAL HORMONE THERAPY

Cardiovascularis vonatkozásai szempontjából a hormonális fogamzásgátlás mellett a menopauzális hormonterápia bír kiemelkedő klinikai jelentőséggel. Ha a menopauzális hormonterápiát 60 évesnél fiatalabb nők, illetve a menopauza után kevesebb mint tíz évvel kezdik el, csökken a koszorúér-betegségek kockázata és a mortalitás. Hagyományos, tablettás menopauzális hormonterápia mellett a vénás thromboemboliák és a stroke rizikója kisfokban nő, transzdermalis bevétel esetén azonban nem. A 60 év feletti nőkben elkezdve a menopauzális hormonterápia fokozza a cardiovascularis események kockázatát, ezért a menopauzális hormonterápiát érdemes elkezdni a menopauza szindróma tüneteinek (elsősorban a hőhullámok) megjelenésekor, lehetőleg fiatalabb korban. A súlyos késői szövődmények megelőzése céljából korai petefészek-elégtelenségben és korai menopauzában a menopauzális hormonterápia megkezdése és folytatása legalább a természetes menopauza idejéig mindenképpen szükséges. Az alábbiakban a terápia és az alternatív kezelési lehetőségek cardiovascularis vonatkozásait foglaljuk össze.

**hormonális kezelés,
menopauzális hormonterápia,
cardiovascularis kockázat,
hormonális fogamzásgátlás,
nők egészsége**

Concerning cardiovascular (CV) risk, beside hormonal contraception, menopausal hormone therapy (MHT) has a pre-eminent clinical significance. If women start MHT younger than 60 years of age, or within 10 years after their menopausal transition, the risk of coronary diseases and mortality too decreases. Conventional oral MHT slightly increases the risk of venous thromboembolism (VTE) and stroke, while transdermal admission does not it. MHT initiated in women above 60, raise the risk of cardiovascular (CV) diseases, thus it is useful to start MHT at the onset of menopause syndrome signs (primarily hot flashes), preferably at a younger age. Preventing serious late complications to start and continue MHT at least until natural menopause is essential in premature ovarian insufficiency and early menopause. Below, we summarize the CV implications of MHT and its alternative treatment options.

**hormone therapy,
menopausal hormone therapy,
cardiovascular risk,
hormonal contraception,
women's health**

dr. LÁSZLÓ Ádám (levelezési cím/correspondence): Budapesti Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály/Bajcsy-Zsilinszky Hospital, Budapest, Department of Obstetrics and Gynecology; H-1106 Budapest, Maglódi út 89–91. E-mail: laszlo.adam@bajcsy.hu

Érkezett: 2023. szeptember 21.

Elfogadva: 2023. november 27.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0039>

Bevezetés: a menopauzális hormonterápia

A cardiovascularis (CV) kockázat szempontjából a hormonális fogamzásgátlás mellett a menopauzális hormonterápia (MHT) bír kiemelkedő kli-

nikai jelentőséggel. Az MHT a menopauza szindróma kezelésére szolgál. Hipoösztrógen állapotokban, például korai petefészek-elégtelenségben az MHT akkor is szükséges, ha a beteg teljesen panaszmentes. Az MHT definíciója: vagy tüszőhormon önmagában, vagy progesztogénnel kombináltan (a progesztogén kompo-

A nők férfiakkal szembeni előnye coronariabetegség, főleg akut myocardialis infarktus vonatkozásában a menopauzát követően megfordul: a nőkben ezek a betegségek gyakoribbá válnak.

nensre kizárólag a méhnyálkahártya védelme, a hyperplasia és az endometriumrák megelőzése céljából van szükség, méheltávolítás után ezért csak ösztrogént adunk). A készítmények ösztrogénkomponense vagy kancsászérumból nyert úgynevezett konjugált ösztrogén (CEE), ez az USA-ban leginkább használt protokoll, vagy 17 β -ösztradiol, ez az európai – és hazai – „gold standard”. Az MHT CV vonatkozásokkal is rendelkező alternatívái a szövetspecifikus tibolon, a szelektív ösztrogén- és progeszteronreceptor-modulátorok, valamint a növényi eredetű fitoösztrogének és izoflavonok.

Az MHT és a CV prevenció kérdéseiről a LAM hasábjain 2012-ben jelent meg részletes összefoglaló (1).

Előzmények

Régóta ismert, hogy a nők férfiakkal szembeni előnye coronariabetegség, főleg akut myocardialis infarktus (AMI) vonatkozásában a menopauzát (azaz a menstruáció megszűntét, pontosabban: az első kimaradt havi vérzést) követően megfordul: a nőkben ezek a betegségek gyakoribbá válnak. Ennek hátterében többek között a tüszőhormon-termelés menopauza utáni fokozatos csökkenése áll (2).

A mintegy 40 korábbi megfigyeléses tanulmány a tüszőhormonnak a lipid- és szénhidrátanyagcserére, a veseműködésre gyakorolt előnyös hatásaira hívták fel a figyelmet. Az ösztrogén közvetlen CV hatásokkal is rendelkezik, jelzi ezt az is, hogy a szívben és az erek endotheliumában a vasodilatációért és a trombocyttaaggregáció gátlásáért felelős ösztrogénreceptorok mutathatók ki. A korai eredmények alapján úgy tűnt, hogy az MHT hatására a coronariabetegség és AMI incidenciája és a teljes mortalitás csökken. Mindezek alapján feltételezték, hogy az ösztrogén alkalmas CV prevencióra. Az első két nagyobb, randomizált, placebokontrollált vizsgálat (RCT): az úgynevezett HERS (3) és az ERA (4) tanulmány azonban azt találta, hogy posztmenopauzás, már coronariabetegségben szenvedő nőkben az MHT nem csökkentette a CV kockázatot, sőt: növelte a stroke és a tüdőembolia rizikóját. 2001-ben az úgynevezett EPAT vizsgálat

(5) szerint viszont fiatalabb nőkben (átlagosan 10 évvel voltak fiatalabbak, mint a HERS és az ERA tanulmányokban vizsgált alanyok) az atherosclerosis progressziója csökkent, ez lehet az úgynevezett „időzítéselmélet” (lásd lentebb) első bizonyítéka.

2002-ben, az első igazán nagy betegszámon végzett RCT: a híres-hírhedt Women’s Health Initiative vizsgálat (WHI) azt találta, hogy az MHT nem csökkentette, hanem – legalábbis a teljes vizsgált populációra vonatkoztatva – növelte a coronariabetegség és az AMI, a stroke, a vénás thromboemboliák (VTE) rizikóját, de a teljes halálozás nem változott (6). A bevásztott betegek vagy csak CEE-t (méheltávolítás után), vagy CEE-t és medroxi-progeszteron acetátot (MPA-t) kaptak. Ezeket az eredményeket megerősítette az úgynevezett Million Women Study: MHT mellett nőtt a CV szövődmények, elsősorban a VTE rizikója (7). A WHI vizsgálatot utóbb számos kritika illette: a bevásztás során a betegek átlagos életkora 63,3 év (!) volt, és volt olyan is, aki 76 évesen kezdte el a kezelést. A betegek jelentős hányada az MHT-t indikáció nélkül is, azaz sokszor teljesen panaszmentes állapotban kezdte el a „megfiatalosodás” reményében. A WHI eredményeit a laikus – és sajnos a nem laikus – sajtó nem megfelelően interpretálta, ami azután súlyos következményekkel járt: sok száz-ezer, a kezeléssel egyébként teljesen elégedett nő hagyta abba az MHT használatát, elsősorban az emlőráktól és az AMI-től való félelmében. A menopauza szindróma sokszor súlyos tünetei (hőhullámok, alvászavar, hüvelyszárazság stb.) visszatértek, és egy releváns tanulmány szerint összefüggés mutatható ki az MHT elmaradása és a mortalitás növekedése között (8). A WHI tanulmány későbbi reanalízisei azután bebizonyították, hogy számos eredmény torzított, és a – például Európában és hazánkban – megfelelően kezelt populációra nem vonatkoztathatóak. A WHI eredményeinek újraértékelése, valamint a WHI publikálása óta eltelt több mint 20 évben közzét számos újabb tanulmány és metaanalízis (9–11) alapján ma már tisztább képet látunk az MHT CV vonatkozásairól, a következőkben ezeket foglaljuk össze.

Vénás thromboemboliák

A fentiekben láthattuk, hogy a kombinált orális fogamzásgátlók ösztrogénkomponense dózisfüggő módon növeli a VTE kockázatát. Ezt azután az MHT-ban adott tüszőhormon vonatkozásában több vizsgálat, többek között a fentebb

már citált WHI tanulmány is megerősítette: az MHT kis mértékben ugyan, de növelte a VTE kockázatát, ugyanakkor az abszolút rizikó alacsony maradt (6). A kockázatnövekedés az MHT elkezdésének első egy-két évében, és 60 éves kor felett a legjelentősebb ($HR = 1,74$) (9, 12, 13). Posztmenopauzában – ellentétben a nem teljesesség korával – nem csak a tüszőhormon, hanem a progesztogének önmagukban is növelik a VTE kockázatát, ilyen szempontból a természetes (mikronizált) progeszteron és a didrogeszteron előnyösebb, mint a többi szintetikus gesztagén (9, 12). Transzdermalis bevétel esetén viszont a VTE kockázata nem nő, sőt: transzdermalisan még obesitas és pozitív családi VTE anamnézis esetén is adható (9, 12, 13).

Akut myocardialis infarktus. Az időzítéselmélet

A WHI vizsgálat adatainak újraértékelésekor kiderült, hogy a csak CEE-karban a coronariabetegség rizikója nem változott ($HR = 0,91$), és a 60 év alattiakban, illetve a menopauza után 10 éven belül elkezdett csak CEE, illetve CEE + MPA terápia mellett a coronariabetegségek kockázata szignifikánsan csökkent ($HR = 0,56$ és $0,76$) (14). A WHI vizsgálatban részt vevő betegek utánvizsgálata bizonyította, hogy a 60 év alattiakban a 11 éves nyomon követés során az MHT-t használókban a coronariaesemények száma ($HR = 0,59$), az AMI kockázata ($HR = 0,54$), valamint a teljes mortalitás ($HR = 0,73$) csökkent (15). Huszonhárom placebokontrollált vizsgálat (RCT) 191 340 betegadatainak metaanalízise megerősítette, hogy a 60 éves kor előtt megkezdett MHT-használókban lényegesen csökken ($HR = 0,68$) a coronariaesemények száma (9). Ugyanezt találta egy svéd tanulmány ($HR = 0,56$) (13) és az úgynevezett Nurses' Health Study is (csak ösztrogén mellett $HR = 0,66$, progesztogénnel kombinálva $0,72$) (17). Egy 2011-ben publikált vizsgálat szerint kombinált MHT mellett az AMI kockázata a használat első 6 évében még nem, de utána több mint felére ($HR = 0,46$) csökkent, e szerint az AMI vonatkozásában a hosszabb távú kezelés volna előnyös (18). Az úgynevezett dán tanulmányban a fiatal, 50 év körüli menopauzatünetes betegekben az MHT 10 év alatt a felére csökkentette a CV és AMI-rizikót és a mortalitást (19). Ugyanakkor az úgynevezett Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) vizsgálatban alacsony dóziszú orális CEE-t vagy transzdermalis ösztradiolt használtak és mérték a carotisartéria falvastagságát és a coronariák kalcium-

umtartalmát, és következtetésük szerint az MHT nem csökkentette az atherosclerosis mértékét (20), sőt az is felvetődött, hogy az MHT fokozza a coronariákban lerakódott thromboticus plakk rupturájának a veszélyét (21).

Felmerül a kérdés, hogy egy MHT-használat alatt kialakult AMI miatt fel kell-e függeszteni az egyébként sikeres hormonterápiát? Egy 2011-ben közzétett vizsgálatban olyan nők szerepeltek, akik AMI miatt abbahagyták az MHT-t, majd rövidesen ismét elkezdték, a kontrollcsoportot pedig azok alkották, akik az AMI után végleg elhagyták az MHT-t. A két csoport között nem találtak különbséget sem az ismételt infarktuszok, sem a CV mortalitás tekintetében, ami azt sugallja, hogy másodlagos prevencióra az MHT ugyan nem javasolt, de felfüggeszteni egy már megkezdett MHT-t nem szükséges (22).

A WHI eredményeinek publikálása óta eltelt időben tehát számos új megfigyeléses tanulmány és – többek között egy 2015-ben publikált – metaanalízis (9) bizonyította, hogy a cardiovascularis szempontból egészséges, viszonylag fiatal (azaz 60 év alatti), posztmenopauzában lévő nők esetén, akikben az érrendszer még viszonylag egészséges, illetve a coronariákban nincs még jelentős érlemezés, a menopauza követő legfeljebb 10 éven belül elkezdett MHT csökkenti a coronariabetegség rizikóját és a halálozást (1, 11, 14, 17, 18, 23). Ezt a jelenséget a szakirodalom „időzítéselméletnek” nevezte el (24, 25). Ennek valamelyest ellentmond az, hogy nagy kohort tanulmányok szerint a természetes menopauza nem növeli a nők CV kockázatát (26).

Az „időzítéselmélet” nem csak a coronariaeseményekre, hanem a teljes mortalitásra is igaz: több újabb tanulmány, majd egy 119 118 nőre kiterjedő 30 RCT adatait feldolgozó metaanalízis szerint a 60 év alattiakban elkezdett MHT szignifikánsan csökkentette a teljes mortalitást, míg a 60 év felettiekben nem változtatta meg (27).

Mindezek alapján a Nemzetközi és a Magyar Menopausa Társaság állásfoglalásai szerint az MHT-t a panaszok jelentkezésekor, minél korábban javasolt elkezdni (11, 28, 29).

Azokban a nőkben, akik már valamilyen CV betegségben szenvednek, az MHT növeli a coronariabetegségek és az AMI kockázatát, ezért az MHT másodlagos prevencióra biztosan nem alkalmas.

A 45 évesnél fiatalabb korban bekövetkező természetes vagy sebészi menopauza a stroke kockázatát is növeli.

Stroke

A 45 évesnél fiatalabb korban bekövetkező természetes vagy sebészi (kétoldali petefészkek eltávolítást követő) menopauza nem csak a coronariabetegségek, hanem a stroke kockázatát is növeli. Ez azt sugallja, hogy a tüszőhormon véd a stroke kialakulásával szemben. Ezzel ellentétben az első két nagyobb RCT: a már említett

HERS (3) és az ERA tanulmány (4) szerint a már coronariabeteg nőkben CEE önmagában vagy MPA-val kombináltan növelte a stroke kockázatát. Ezt a WHI tanulmány adatai is alátámasztották: a teljes populációra vonatkoztatva MHT hatására nőtt elsősorban az ischaemiás stroke kockázata (HR = 1,29) (6). A kockázat növekedése – szemben az AMI-

rizikóval – független a MHT megkezdésének időpontjától és a kezelés tartamától. Jelen tudásunk szerint tehát a *per os* adott MHT szokványos dózisban nemcsak az idősebbekben, hanem a 60 év alattiakban is, kis mértékben ugyan, de növeli a stroke-rizikót. Ez vonatkozik az önmagában csak ösztrogénnel végzett kezelésre is. Ezzel ellentétben transzdermalis hormonbevitel esetén a stroke-kockázat nem nő (RR = 0,95) (30). A nemzetközi és hazai menopauzátársaság ajánlása ezért is hangsúlyozza a transzdermalis MHT jelentőségét (11, 28, 29).

Mindezek alapján az MHT sem elsődleges, sem másodlagos stroke-prevencióra nem javasolt (11, 28, 29).

Az MHT egyéb cardiovascularis vonatkozású hatásai

MHT során a szisztolés vérnyomás nem változik, a diasztolés vérnyomás szignifikánsan csökken, az endothel diszfunkcióját leginkább jelző microalbuminuria szignifikánsan csökken, a szérumkreatinin-szint és a glomerularis filtrációs ráta nem változik. A tüszőhormonnak a szénhidrát-anyagcserére kifejtett előnyös hatása révén az MHT-t használókban szignifikánsan ritkább a cukorbetegség (diabetes mellitus, DM) előfordulása: 8500 nő adatait életkorra, szülésszáma, testtömegindexre, hypertóniára, előzetes méheltávolításra egyeztetve az újonnan jelentkező DM-esetek számát korábbi MHT-használókban és jelenlegi használókban is kevesebbnek találták

(HR = 0,81, illetve 0,31–0,53) (32). Az MHT javítja a lipidprofilot, csökkenti az inzulinrezisztenciát, és csökkenti a metabolikus szindróma rizikóját, és – nem utolsósorban – szignifikánsan javítja az életminőséget (28, 29).

Egyéb hormonális kezelések cardiovascularis vonatkozásai

A tibolon az MHT-hoz hasonló hatású szövet-specifikus szintetikus szteroid, amely a szervezetben három, ösztrogén-, progeszteron-, és androgén hatású izomerre bomlik. Ösztrogén hatású a csontra, hüvelyre és központi idegrendszerre, progeszteronszerű hatású az emlőre és a méhnyálkahártyára, androgén hatású a libidóra, ezek mind előnyös hatások (33). Az MHT megfelelő alternatívája, csökkenti a hőhullámokat és a menopauza szindróma egyéb tüneteit. Különösen előnyös szexuális diszfunkcióban (libido és szexuális fantáziálás csökkenése, dyspareunia stb.). Hatvanévesnél fiatalabbakban nincsen CV hatása, de 60 éves kor felett elkezdve növeli a stroke kockázatát (33). Sem elsődleges, sem másodlagos CV prevencióra nem javasolják.

A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM-ek) közül a raloxifen elsősorban osteológiai kezelésre használatos: posztmenopauzában növeli a csontsűrűséget és csökkenti a törési rizikót (34). Előnye, hogy csökkenti az emlőrák kockázatát (ösztrogénreceptor-pozitív esetekben a HR = 0,56) (34). Az AMI rizikót nem változtatja meg, de növeli a VTE kockázatát (HR = 1,52) (35, 36). A stroke kockázatát nem, de a fatális kimenetű stroke kockázatát szintén növeli (HR = 1,49). Mellékhatásként hőhullámokat okozhat, ezért a használata leginkább akkor jön szóba, ha csontritkulás áll fenn, MHT ellenjavallt, és – már – nincsenek menopauza szindróma tünetek (35, 36). Egy másik SERM, a bazedoxifen CEE-val kombinálva (ez az úgynevezett Tissue Selective Estrogen Complex, TSEC) előnyös hormonterápiát biztosít menopauza szindrómás betegekben (sajnos hazánkban nem kapható), de a hosszabb távú biztonságossági adatok még nem állnak rendelkezésre (37, 38). A SERM-ek közé tartozik a tamoxifen: az emlőben gátolja az ösztadiolreceptorhoz való kötődését, ezért az emlőrák adjuváns kezelésében kiterjedten használják (39). A lazovoxifen csak néhány országban érhető el. Csökkenti a coronariabetegségek kockázatát (HR = 0,64), nem emeli a stroke és a fatális kimenetű stroke rizikóját, de a VTE incidenciáját növeli (HR = 2,11) (39).

A növényi eredetű fitoösztrogének, fito-SERM-ek, izoflavonok népszerűek, vény nélkül kaphatók; becsült hatékonyságuk körülbelül ezredrésze a 17 β -ösztradiolénak. Vannak előnyös csonthatásai, a CV szövődmények kockázatát valószínűleg nem növelik, de a nagy RCT-k még hiányoznak. Alkalmazásuknak határt szab továbbá az, hogy közlemények jelentek meg súlyos mellékhatásokról és gyógyszerkölcsonhatásokról (40). Az MHT-t nem helyettesíthetik, leginkább akkor jönnek szóba, ha a beteg nem akar hormontartalmú gyógyszert használni, vagy ennek orvosi ellenjavallata áll fenn, és ha a tünetek enyhék (40, 41).

Összefoglalás

Ha az MHT-t 60 évesnél fiatalabb nők, illetve a menopauza után kevesebb mint tíz évvel kezdik el, a teljes mortalitás és a coronariabetegségek, elsősorban az AMI incidenciája csökken (HR = 0,70, illetve 0,52). Kisfokban, statisztikailag nem szignifikáns mértékben nő a stroke kockázata (HR = 1,37), és szignifikánsan nő a VTE kockázata (HR = 1,74). Ha az MHT 60 évesnél idősebb nőben, vagy több mint tíz évvel a menopauza után kezdődik, nő a VTE és a stroke kockázata, de ez a coronariabetegségekkel kapcsolatban nem bizonyított.

A WHI tanulmány hibái és hiányosságai, vala-

mint az elmúlt 20 év sok új eredményének bizonyítóereje ellenére a hazai média, az internet, és sok orvos ma is lebeszéli a rászoruló betegeket az MHT használatáról. Az MHT-ra hipoösztrogén állapotokban (például korai petefészkek-elégtelenségben), illetve viszonylag fiatal, azaz a 60 év alatti, menopauza szindrómában szenvedő nők esetén van szükség (a peri- és posztmenopauzában lévő nők körülbelül 75%-ának vannak kisebb-nagyobb panaszai), és ebben a korcsoportban az MHT biztonságosan adható, csökkenti a CV morbiditást és a mortalitást, és általában használatának előnyei messze felülmúlják a hátrányokat. Transzdermalis bevitel esetén az MHT nem növeli sem a stroke, sem a VTE rizikóját. Az MHT-t a tünetek jelentkezésekor javasolt megkezdeni, és azok megszűntéig folytatni egyénre szabott módon, a beteg igényeinek, elvárásainak, kívánságainak megfelelően, éves ellenőrzések mellett (11, 28, 29).

Magyarországon az alulkezeltség elképesztő mértékű: az MHT-ra szoruló betegek kevesebb mint 3%-a részesül a megfelelő kezelésben. Ennek legfőbb oka a valószínűleg nagyon ritka mellékhatásoktól való félelem, a beteg esetleges veszélyektől való megóvásának hamis illúziója. Sokszor tapasztaljuk, hogy a panaszok miatt egyébként indokolt MHT-t az orvos nem javasolja, sőt esetleg még annak abbahagyására is rábeszéli a beteget.

Irodalom

1. László Á. Alkalmas-e a menopauzális hormonterápia cardiovascularis prevencióra? *LAM* 2012;22: 582-9.
2. László Á, Jakab A. Szív- és érrendszeri betegségek. In: László Á, Jakab A. Menopauzális Medicina. Budapest: Oriold és társai Kft.; 2021. pp. 79-84.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13. <https://doi.org/10.1001/jama.280.7.605>
4. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008243430801>
5. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-53. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-11-200112040-00005>
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
7. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14596-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14596-5)
8. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-6. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.04008.x>
9. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10 March 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
10. Xie M Q, Xie X Q. Benefits and risks of menopausal hormone therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 30 September 2023. <https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2023-0130>
11. László Á, Jakab A. Az MHT cardiovascularis vonatkozásai. In: László Á, Jakab A. Menopauzális Medicina. Budapest: Oriold és társai Kft.; 2021. pp. 166-78.
12. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: Managing meno-pausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011;69:195-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.03.011>
13. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hor-

- mone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31. <https://doi.org/10.1136/bmj.39555.441944.BE>
14. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years after menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77. <https://doi.org/10.1001/jama.297.13.1465>
 15. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. for the WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-14. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.382>
 16. Lokkegaard E, Lidegaard O, Møller LN, et al. Hormone replacement therapy in Denmark, 1995-2004. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1342-51. <https://doi.org/10.1080/00016340701505523>
 17. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35-44. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.35>
 18. Harman SM. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 2011;124:199-205. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.09.021>
 19. Bretler D-M, Hansen PR, Sørensen R. Discontinuation of hormone replacement therapy after myocardial infarction and short term risk of adverse cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012;344:e1802. <https://doi.org/10.1136/bmj.e1802>
 20. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Internal Med* 2014;161:249-60. <https://doi.org/10.7326/M14-0353>
 21. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, et al. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2013;121:172-6. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31827a08c8>
 22. Bretler DM, Hansen PR, Abildstrom SZ, et al. Use and discontinuation of hormone replacement therapy in women with myocardial infarction: a nationwide study. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:105-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03790.x>
 23. László Á. A menopauzális hormonterápia és a cardiovascularis prevenció. *Magy Nőorv L* 2015;78:4-9.
 24. Rosano G, Vitale C, Spoletini I, Fini M. Cardiovascular health in the menopausal women: impact of the timing of hormone replacement therapy. *Climacteric* 2012;15:299-305. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.658899>
 25. Clarkson TB, Meléndez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-53. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182843aad>
 26. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-10. <https://doi.org/10.1056/NEJM198704303161801>
 27. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791-804. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x>
 28. Baber RJ, Panay N, Fenton A and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
 29. László Á. A nők egészségének megőrzése és betegségeik megelőzése a változókorban. Ajánlások a menopauzális hormonterápiával kapcsolatban. A Magyar Menopauza Társaság 2016. augusztusi állásfoglalása. *Magy Nőorv L* 2016;79:237-45.
 30. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2519>
 31. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425-34. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077>
 32. Pentti K, Tuppurainen M, Honkanen R, et al. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:979-83. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0151>
 33. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. LIFT: The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800743>
 34. Eng-Wong J, Reynolds JC, Venzon D, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density in premenopausal women at increased risk of breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3941-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2827>
 35. Chapurlat RD, Ewing SK, Bauer DC, et al. Influence of smoking on the antiosteoporotic efficacy of raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4178-82. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7848>
 36. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062462>
 37. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E189-98. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1707>
 38. Rosen HN. Selective estrogen receptor modulators for prevention and treatment of osteoporosis. *UpToDate* 17. Oct. 2023.
 39. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255-69. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2258>
 40. Panay N, Fenton A. Complementary therapies for managing the menopause: has there been any progress? *Climacteric* 2010;13:201-2. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.483618>
 41. László Á. A fitoösztrogének szerepe a menopauza szindróma tüneteinek kezelésében. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle* 2016;18:34-6.



Köszönjük támogatóinknak, hogy hozzájárultak „A nők egészsége” rovat cikkeinek megjelenéséhez. Hirdetőink a cikk tartalmára, szerkesztésére semmilyen hatást nem gyakoroltak. A szerkesztőség a kéziratot a LAM megszokott független szerkesztési elvei szerint, kettős vak lektorálás segítségével bírálta el.

Rovatunk támogatói:



„A nők egészsége” rovat cikkei megtalálhatóak: **eLitMed.hu**