

# Porównanie skuteczności hipolipemicznej statyn i hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z hipercholesterolemią po menopauzie

Julita Chojnowska-Jezierska, Halina Adamska-Dyniewska,  
Jan Stefaniak i Marlena Broncel

Zakład Farmakologii Klinicznej Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi

## The comparison of hypolipaeamic efficacy of statins and hormone replacement therapy in postmenopausal women with hypercholesterolaemia

**Introduction:** *In postmenopausal women the incidence of hyperlipidaemia and coronary artery disease is increased. Despite controversy, hormone replacement therapy has been found to have favourable effects on serum lipid profile.*

**The aim of the study:** *The comparison of hypolipaeamic efficacy of hormone replacement therapy and three potent statins.*

**Material and methods:** *The study population consisted of 128 women with type II hyperlipidaemia, after menopause, ranging in age from 42 to 65. The patients were divided into four groups: group I — 36 women receiving hormone replacement therapy (17- $\beta$ -estradiol orally or transdermally for 21 days; medroxyprogesterone orally for 10 days a month); group II — 35 women receiving atorvastatin 10 mg/day; group III — 42 women receiving simvastatin 20 mg/day; group IV — 15 women treated with pravastatin 20 mg/day. The patients were selected for treatment after 2-month hypolipaeamic diet. Active treatment lasted 3 months. Before and after pharmacotherapy serum lipid profile was measured: total cholesterol (TC), triglycerides (TG) — with the enzymatic method, HDL-cholesterol (HDL-C) — directly, LDL-cholesterol (LDL-C) — calculated according to Friedewald formula, lipoprotein(a) (Lp(a)) — with immunoassay.*

**Results:** *Both statins and hormone replacement therapy significantly decreased TC, LDL-C, Lp(a). Furthermore, TG significantly decreased after atorvastatin and simvastatin. A comparative analysis revealed that statins were more potent in decreasing TC, LDL-C and TG, with the difference being significant in the case of atorvastatin and simvastatin. LDL-C < 130 mg/dl was achieved in 54.3% of those receiving statins and only in 13.9% of those treated with hormone replacement therapy.*

**Conclusions:** *In postmenopausal women with mild hypercholesterolaemia hormone replacement therapy normalises lipid profile, however in patients with severe hyperlipidaemia hormone replacement therapy cannot be the only form of hypolipemic therapy. Hormone replacement therapy should be taken into account in all women with hypercholesterolaemia without contraindications; hormone replacement therapy is especially valuable in those women who cannot be treated with statins. (Folia Cardiol. 2001; 8 (supl. D): D1–D7)*

## statins, hormone replacement therapy, hyperlipidemia

Adres do korespondencji: Prof. Julita Chojnowska-Jezierska  
Zakład Farmakologii Klinicznej WAM  
Szpital im. Biegańskiego  
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź

## Wstęp

U kobiet po menopauzie wzrasta zapadalność i umieralność na chorobę wieńcową serca.

Liczne dowody wskazują, że hormonalna terapia zastępcza (HTZ) u kobiet po menopauzie działa ochronnie na układ sercowo-naczyniowy [1–4]. To korzystne działanie jest w znacznej mierze wynikiem wpływu estrogenów na metaboliczne czynniki ryzyka miażdżycy, w tym głównie na lipidy surowicy [5, 6].

Stosowanie estrogenowej terapii zastępczej (ETZ) u większości kobiet powoduje obniżenie stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) i podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (HDL-C). Niekorzystną zmianą jest często spotykany wzrost stężenia triglicerydów (TG, *triglycerides*). Ze względu na bezpieczeństwo HTZ wymaga kojarzenia estrogenu z progestagenem. Część autorów uważa, że progestageny osłabiają, a nawet mogą znosić korzystne działania estrogenów na lipidy, zwłaszcza na stężenie HDL-C i LDL-C, i w konsekwencji zmniejszać ich działanie kardioprotekcyjne [6]. Inni autorzy nie zgadzają się z tym poglądem, a nawet uważają, że progestageny zwiększają przeciwmiażdżycowe działanie estrogenów, głównie przez obniżenie stężenia triglicerydów [7]. Te sprzeczne opinie wynikają z oceny stosowania różnych preparatów estrogenowych, a zwłaszcza progestagenowych, w małych liczebnie grupach kobiet.

Pomimo istniejących kontrowersji, II Panel Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej zalecił rozważenie stosowania estrogenów jako leczenia pierwszego rzutu w zwalczaniu hiperlipidemii typu II u kobiet po menopauzie [8].

Przełomem w leczeniu ciężkich hipercholesterolemii (hiperlipidemia typu II wg Fredricksona) stało się — w drugiej połowie lat 80. — wprowadzenie statyn. Leki te mają silne działanie hipolipemizujące i udokumentowane wynikami dużych programów badawczych działanie hamujące rozwój miażdżycy [9].

Celem pracy było porównanie u kobiet z hiperlipidemią typu II po menopauzie skuteczności hipolipemicznej HTZ i trzech silnie działających statyn.

## Materiał i metody

Ustalono następujące kryteria włączenia do badań:

- stężenie TC > 250 mg/dl; LDL-C > 160 mg/dl, stężenie TG < 400 mg/dl;
- przebycie menopauzy;
- obecność lub brak choroby wieńcowej.

Kryteria wyłączenia obejmowały osoby: z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią i innymi (oprócz typu II) typami hiperlipidemii, z chorobami wątroby, nerek, cukrzycą, niestabilną chorobą wieńcową, zawałem serca przeżytym w czasie ostatnich 6 miesięcy, zaawansowaną niewydolnością krążenia, otyłością znacznego stopnia (BMI > 35) oraz osoby nadużywające alkoholu.

Do badań zakwalifikowano 128 kobiet w wieku 42–65 lat po menopauzie z hiperlipidemią typu II a i b. Charakterystykę badanych podano w tabeli 1.

Program badań obejmował okres 5 miesięcy. Po kwalifikacji badanych zalecono dietę hipolipemiczną. Po 2 miesiącach diety wyodrębniono pacjentki z zespołem klimakterycznym do leczenia HTZ (grupa 1). Głównym kryterium kwalifikacji pacjentek do HTZ było występowanie objawów neurowegetatywnych, ocenianych wskaźnikiem Kupermana (średnie wartości wskaźnika Kupermana w grupie 1 wyniosły  $14,0 \pm 6,8$  [A —  $15,4 \pm 7,4$ ; B —  $12,9 \pm 6,3$ ). Pozostałe osoby wybierano metodą randomizacji do leczenia trzema statynami: atorwastatyną (grupa 2), simwastatyną (grupa 3) i prawastatyną (grupa 4; tab. 1). Przez cały okres aktywnego leczenia badane pozostawały na diecie hipolipemicznej.

Leczenie statynami obejmowało podawanie atorwastatyny (Sortis firmy Parke-Davis) w dawce 10 mg/d., simwastatyny (Zocor firmy MSD) w dawce 20 mg/d. i prawastatyny (Lipostat firmy Bristol-Myer Squibb) w dawce 20 mg/d.; leki stosowano

**Tabela 1.** Charakterystyka badanych

**Table I.** Characteristics of the study patients

Grupy badane	n	Średni wiek	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Hiperlipidemia (%)		% osób z LDL $\geq$ 200 mg/dl
				Ila	Ilb	
1. HTZ	36	52,0 $\pm$ 6,1	27,5 $\pm$ 4,1	86,1	13,9	38,9
2. Atorwastatyna	35	61,3 $\pm$ 8,8	25,2 $\pm$ 3,3	68,6	31,4	74,3
3. Simwastatyna	42	55,4 $\pm$ 10,6	25,9 $\pm$ 1,4	28,6	71,4	83,3
4. Prawastatyna	15	55,9 $\pm$ 8,8	26,0 $\pm$ 3,1	73,9	26,1	53,3

jednorazowo wieczorem. Przed leczeniem oraz po 1 i 3 miesiącach terapii statynami pobierano krew rano na czczo, w okresie nie krótszym niż 12 h po ostatnim posiłku. W surowicy oznaczano stężenia TC, TG, HDL-C, Lp(a), enzymy wątrobowe (ALAT, ASPAT, ALP) i mięśniowe (CPK — kinaza kreatynowa). W leczeniu hormonalnym wybierano metodą randomizacji badane kobiety do 2 typów cyklicznej HTZ:

— 16 osób otrzymało doustnie estrogen (zmi-kronizowany 17- $\beta$ -estradiol — Estrofem 2 mg/d.) przez 21 dni w miesiącu oraz octan medroksyprogesteronu (MPA) 5 mg/d. — przez 10 dni w miesiącu;

— 20 kobiet stosowało 17- $\beta$ -estradiol przezskórnie (Estraderm TTS-50 2  $\times$  w tygodniu) przez 21 dni w miesiącu oraz MPA 5 mg/d. przez 10 dni w miesiącu.

Przed leczeniem i po 3 miesiącach stosowania HTZ określano stężenie lipidów surowicy (TC, TG, HDL-C, Lp(a)). Stężenie Lp(a) określano metodą immunoenzymatyczną Tint-Elize Lp(a) firmy Biopool, TC, TGb — metodą enzymatyczną, HDL-C — metodą bezpośrednią przy użyciu testów firmy *bioMerieux*. Stężenie LDL-C wyliczono ze wzoru Friedewalda. Schemat postępowania przedstawia [rycina 1](#).

Program badań zaakceptowała Regionalna Komisja Etyki Badań Naukowych WAM w Łodzi. Analizę statystyczną przeprowadzono testem t-Studenta.

## Wyniki

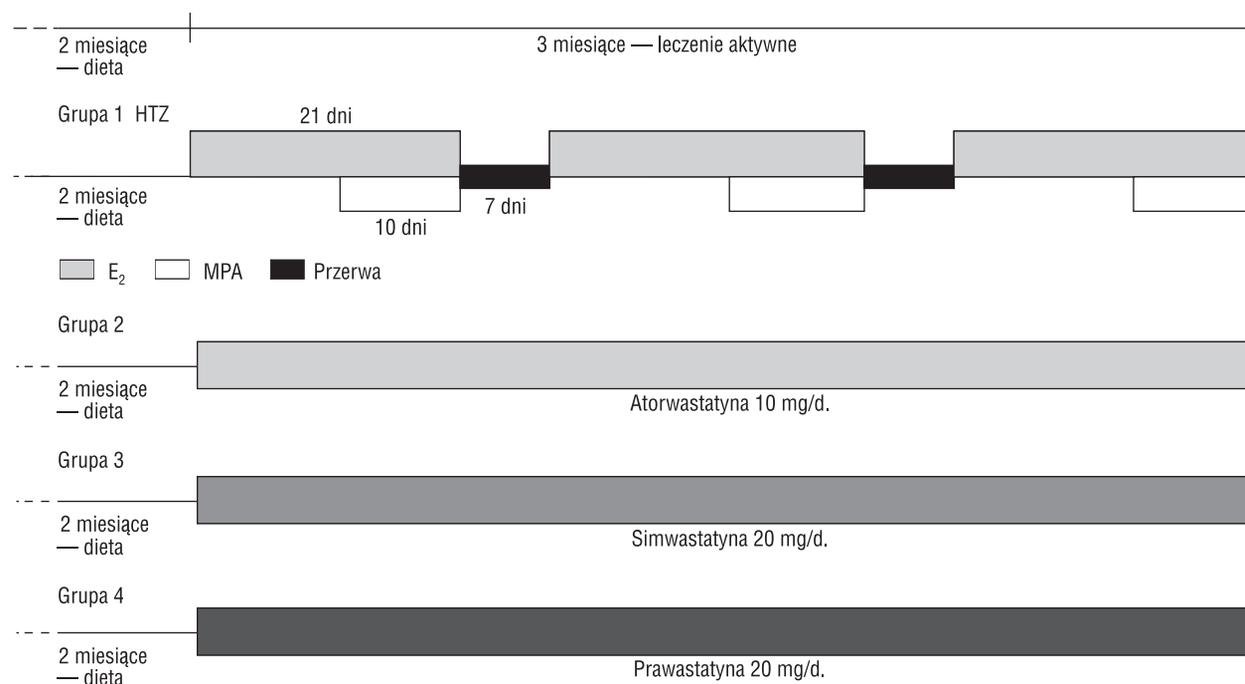
Stosowanie HTZ (zarówno doustnie, jak i przezskórnie) istotnie obniżyło stężenie TC, LDL-C i Lp(a). Wzrost stężenia HDL-C i TG był nieznamienne (tab. 2, 3). Nie stwierdzono istotnych różnic zmian lipidów w zależności od typu HTZ (A i B), co pozwoliło na ich łączną ocenę.

Wszystkie 3 statyny istotnie obniżyły stężenie LDL-C, TC i Lp(a). Dodatkowo, obserwowano znaczne obniżenie stężenia TG podczas terapii atorwastatyną i simwastatyną. Zmiany stężenia HDL-C były nieznaczące (tab. 4).

Porównanie wpływu na lipidy surowicy HTZ i 3 statyn wykazało, że statyny silniej obniżają stężenie LDL-C, TC i TG; różnica była znamienna dla atorwastatyny i simwastatyny ([ryc. 2](#)).

Obniżenie stężenia LDL-C < 160 mg/dl uzyskało 82,6% kobiet leczonych statynami i 61% stosujących HTZ, różnica nieznamienne. Istotnie większy procent kobiet leczonych statynami, w porównaniu z leczonymi HTZ, uzyskał wartości stężenia LDL-C poniżej 130 mg/dl (odpowiednio 54,3 vs 13,9%,  $p < 0,01$ ), najwięcej wśród leczonych atorwastatyną — 60% (tab. 5).

Tolerancja obu sposobów leczenia (HTZ albo statyny) była bardzo dobra. Nie obserwowano klinicznych objawów niepożądanych, zwłaszcza bólów



**Ryc. 1.** Schemat postępowania.

**Fig. 1.** Therapeutic regime.

**Tabela 2.** Średnie wartości lipidów surowicy w grupie kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą  
**Table 2.** Mean serum lipids in women receiving hormone replacement therapy

	TC [mg/dl]	LDL-C [mg/dl]	HDL-C [mg/dl]	TG [mg/dl]	Lp(a) [mg/dl]
<b>A. n=16</b>					
1. Przed leczeniem	276,2 ± 22,7	190,3 ± 22,7	59,1 ± 14,7	134,3 ± 72,5	30,8 ± 30,1
2. Po leczeniu	241,2 ± 28,0	153,7 ± 29,3	62,6 ± 15,5	149,9 ± 65,8	24,5 ± 28,5
Porównanie statystyczne 1:2	p < 0,01	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001
<b>B. n=20</b>					
3. Przed leczeniem	276,6 ± 36,2	191,6 ± 30,0	56,3 ± 14,0	143,8 ± 59,6	25,4 ± 20,6
4. Po leczeniu	251,9 ± 31,5	163,4 ± 24,5	60,4 ± 19,5	145,6 ± 51,1	20,9 ± 15,2
Porównanie statystyczne 3:4	p < 0,01	p < 0,001	NS	NS	p < 0,001

TC — cholesterol całkowity, LDL-C — cholesterol frakcji LDL, HDL-C — cholesterol frakcji HDL, Lp(a) — lipoproteina (a)

**Tabela 3.** Procentowe zmiany lipidów w trakcie hormonalnej terapii zastępczej

**Table 3.** Percent lipid changes during hormone replacement therapy

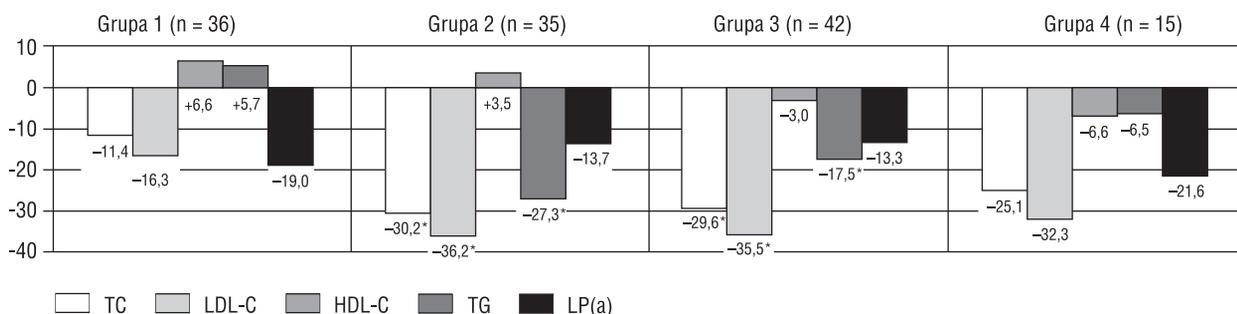
	TC	LDL-C	HDL-C	TG	Lp(a)
A.	12,7%	19,3	+ 5,9	+ 11,6	20,5
B.	8,9%	14,7	+7,3	+1,3	17,7

mięśniowych i zaburzeń żołądkowych. U kobiet leczonych statynami stężenia enzymów wątrobowych i mięśniowych nie zmieniały się istotnie w trakcie terapii. Niewielki wzrost CPK, nieprzekraczający 2-krotnej górnej wartości normy, obserwowano jako objaw przemijający u 3 pacjentek leczonych simwastatyną. Wszystkie pacjentki objęte programem badań zakończyły go w całości.

## Dyskusja

Większość autorów uważa, że wpływ estrogenów na lipidy surowicy jest silniejszy, jeżeli

stosuje się je doustnie. Przy podaniu przezskórnym, wskutek omięcia pierwszego przejścia przez wątrobę i w konsekwencji mniejszego stężenia śródwątrobowego, ich działanie na lipidy, zwłaszcza na stężenie HDL-C, jest słabiej wyrażone [2, 10]. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono istotnych różnic w zmianach lipidów w zależności od drogi podania estradiolu (tab. 2). Obserwowany w trakcie stosowania HTZ procent obniżenia LDL-C był podobny do uzyskanego przez innych autorów [10, 11], natomiast wzrost stężenia HDL-C był mniejszy od stwierdzonego przez Walsh i wsp. (odpowiednio 6,6 vs 15–18%) [10]. Na uwagę zasługuje fakt, że niektórzy autorzy podczas stosowania estrogenowo-progestagenowej HTZ stwierdzili znaczne obniżenie stężenia HDL-C (o 10–17%) [11, 12]. Szczególnie korzystne zmiany lipidogramu obserwowali autorzy, którzy stosowali ETZ w celu leczenia hipercholesterolemii u kobiet po menopauzie [13, 14]. Tikkanen i wsp. uzyskali obniżenie stężenia LDL-C o 18% i wzrost stężenia HDL-C o 30% [13], zaś Granfone i wsp. stwierdzili (u 20 kobiet po usunięciu macicy) obniżenie stężenia LDL-C o 27% i wzrost stężenia HDL-C o 24%



**Ryc. 2.** Zmiany lipidów surowicy w trakcie leczenia (%).

**Fig. 2.** Lipid changes during treatment (%).

**Tabela 4.** Średnie wartości lipidów surowicy w trakcie leczenia (x ± SD)**Table 4.** Mean serum lipids during treatment (x ± SD)

Grupy	TC [mg/dl]	LDL-C [mg/dl]	HDL-C [mg/dl]	TG [mg/dl]	Lp(a) [mg/dl]
<b>1. Przed a</b>	276,4±30,5	191,0±26,6	57,6±14,4	139,5±64,8	27,8±25,0
<b>Po b</b>	244,9±30,1	159,9±28,3	61,4±17,8	147,5±58,4	22,5±21,9
<b>2. Przed a</b>	305,4±41,9	218,5±49,3	57,2±15,2	159,7±80,5	17,9±15,4
<b>Po b</b>	213,2±38,3	139,4±41,9	59,2±18,0	116,1±61,7	15,5±11,1
<b>3. Przed a</b>	307,4±55,5	221,1±56,2	55,7±12,4	178,2±56,2	28,7±25,1
<b>Po b</b>	216,4±46,3	142,6±35,9	54,0±12,1	147,0±79,9	24,9±22,3
<b>4. Przed a</b>	291,4±32,6	202,7±28,0	54,9±11,6	178,1±97,8	17,9±13,7
<b>Po b</b>	218,4±32,6	137,3±31,2	51,3±14,2	166,5±71,1	14,0±10,9

Objaśnienia jak w tabeli 2.

Porównanie statystyczne a:b.

Grupa 1: TC p &lt; 0,01; LDL-C i Lp(a) p &lt; 0,001

Grupa 2: LDL-C; TG p &lt; 0,001, Lp(a) p &lt; 0,05

Grupa 3: LDL-C p &lt; 0,001; TG i Lp(a) p &lt; 0,05

Grupa 4: TC, LDL-C p &lt; 0,001; Lp(a) p &lt; 0,01

**Tabela 5.** Liczba i procent kobiet, które w czasie terapii uzyskały obniżenie LDL-C < 160 mg/dl i < 130 mg/dl**Table 5.** Proportion of women with decreased LDL-C < 160 mg/dl and < 130 mg/dl during treatment

Grupy	n	LDL-C < 160 mg/dl		Porównanie statystyczne	LDL-C < 130 mg/dl		Porównanie statystyczne
		n	%		n	%	
1	36	22	61		5	13,9	
2	35	30	85,7	1:2 NS	21	60	1:2 p<0,01
3	42	33	78,6	1:3 NS	22	52,4	1:3 p<0,05
4	15	13	86,7	1:4 NS	7	46,7	1:4 NS
Łącznie							
2+3+4	92	76	82,6	1: (2+3+4) NS	50	54,3	1: (2+3+4) p<0,01

LDL-C — cholesterol frakcji LDL

z towarzyszącym wzrostem stężenia TG o 30%. Autorzy ci podkreślają, że ETZ efektywnie obniża stężenie LDL-C i zwiększa stężenie HDL-C, jednak nie powinno się jej stosować bez dołączenia progestagenów u kobiet z wyjściowym stężeniem TG p > 250 mg/dl [14].

Zmiany stężenia TG, w trakcie estrogenowo-progestagenowej HTZ, obserwowane przez innych autorów, mieściły się w szerokim zakresie. Jedni stwierdzali wzrost stężenia TG o 24–42% [10], inni — jego obniżenie o 16% [11]. W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy wzrost stężenia TG był statystycznie nieistotny.

Przeprowadzone przez różnych autorów badania nad wpływem HTZ na stężenie Lp(a) wykazały, że stosowanie różnych estrogenów, progestagenów i skojarzonej terapii obniża stężenie Lp(a) o 10–50%. W badaniach tych stężenie Lp(a) obniżyło się o 19% [15].

W trakcie stosowanej przez autorów terapii statynami stwierdzono znamienne obniżenie stężenia TC, LDL-C u osób leczonych simwastatyną i atorwastatyną TG. Uzyskane wyniki były podobne do stwierdzanych przez innych autorów w krótkotrwałych badaniach z użyciem atorwa-, simwa- i prawastatyny w tych samych dawkach [16–18]. Autorzy ci stwierdzali, że pożądane wartości stężenia LDL-C (< 130 mg/dl) uzyskało po 16 tygodniach leczenia: atorwastatyną — 46% i 72% [17, 18], simwastatyną — 27% [17], zaś prawastatyną — 19% leczonych kobiet [18]. W badaniach autorów wartości stężenia LDL-C < 130 mg/dl uzyskał podobny odsetek kobiet leczonych atorwastatyną (60%), a wyższy — leczonych simwastatyną (52,4%) i prawastatyną (46,7%).

W przeprowadzonych badaniach obserwowano obniżenie stężenia Lp(a). Inni autorzy stosujący statyny w większości nie wykazywali zmian Lp(a), a nawet stwierdzali jego wzrost [19]; tylko nieliczni obserwowali obniżenie stężenia tej lipoproteiny [20].

Porównanie siły działania hipolipemicznego HTZ z działaniem niewielkich dawek 3 statyn wykazały, że statyny silniej obniżają TC, LDL-C i TG (tab. 4, ryc. 2). Obniżenie stężenia LDL-C < 160 mg/dl uzyskał zbliżony odsetek kobiet we wszystkich leczonych grupach, natomiast stężenie LDL-C < 130 mg/dl osiągnęło ponad 50% kobiet leczonych statynami, a tylko 13,9% otrzymujących HTZ. Należy podkreślić, że wśród leczonych statynami w porównaniu ze stosującymi HTZ prawie 2-krotnie większy odsetek kobiet charakteryzował się ciężką hipercholesterolemią (LDL  $\geq$  200 mg/dl).

## Wnioski

1. U kobiet po menopauzie z łagodną hipercholesterolemią stosowanie HTZ prowadzi do normalizacji lipidogramu, jednakże w ciężkich postaciach hiperlipidemii HTZ nie może być jedyną formą terapii hipolipemicznej.

2. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej powinno się brać pod uwagę u wszystkich kobiet z hipercholesterolemią, u których nie ma przeciwwskazań do tego typu terapii; szczególną rolę HTZ odgrywa u kobiet, których nie można leczyć statynami.

## Streszczenie

### Statyny i HTZ u kobiet

**Wstęp:** U kobiet po menopauzie wzrasta częstość hiperlipidemii i choroby niedokrwiennej serca. W piśmiennictwie, pomimo istniejących kontrowersji, podkreśla się korzystny wpływ hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) na lipidogram surowicy.

**Cel pracy:** Porównanie skuteczności hipolipemicznej HTZ i trzech silnie działających statyn.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 128 kobiet z hiperlipidemią typu II, po menopauzie, w wieku 42–65 lat. Pacjentki podzielono na 4 grupy: grupa 1 — 36 kobiet leczonych cyklicznie HTZ; grupa 2 — 35 kobiet leczonych atorwastatyną w dawce 10 mg/d., grupa 3 — 42 kobiety leczone simwastatyną w dawce 20 mg/d.; grupa 4 — 15 kobiet leczonych prawastatyną w dawce 20 mg/d. Pacjentki kwalifikowano do leczenia po 2 miesiącach stosowania diety hipolipemicznej. Leczenie aktywne prowadzono przez 3 miesiące. Przed i po leczeniu farmakologicznym oznaczano lipidogram surowicy: cholesterol całkowity (TC, total cholesterol), triglicerydy (TG, triglycerides) — metodą enzymatyczną, cholesterol frakcji HDL (HDL-C, HDL-cholesterol) — metodą bezpośrednią, cholesterol frakcji LDL (LDL-C, LDL-cholesterol) — ze wzoru Friedewalda, lipoproteinę(a) — Lp(a) — metodą immunoenzymatyczną.

**Wyniki:** Zarówno leczenie statynami, jak i HTZ istotnie obniżyły stężenie TC, LDL-C, Lp(a). Dodatkowo obserwowano istotne obniżenie stężenia TG podczas terapii atorwastatyną i simwastatyną. Porównanie siły działania hipolipemicznego HTZ ze statynami wykazało, że statyny silniej obniżają TC, LDL-C i TG; różnica istotna w przypadku atorwastatyny i simwastatyny. Obniżenie stężenia LDL-C < 130 mg/dl uzyskało 54,3% kobiet leczonych statynami i tylko 13,9% stosujących hormonalną terapię zastępczą.

**Wnioski:** U kobiet po menopauzie z łagodną hipercholesterolemią stosowanie HTZ prowadzi do normalizacji lipidogramu, jednakże w ciężkich postaciach hiperlipidemii HTZ nie może być jedyną formą terapii hipolipemicznej. Hormonalną terapię zastępczą należy brać pod uwagę u wszystkich kobiet z hipercholesterolemią, u których nie ma przeciwwskazań do tego typu terapii; szczególną rolę HTZ odgrywa u kobiet, które nie mogą być leczone statynami. (Folia Cardiol. 2001; 8 (supl. D): D1–D7)

**statyny, hormonalna terapia zastępcza, hiperlipidemia**

## Piśmiennictwo

1. Bush T.L., Barret-Connor E., Cowan L.D. i wsp. Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women: results from the Lipids Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102–1109.
2. Cheang A., Sitruk-Ware R., Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 101: 571–582.
3. Falkeborn M., Persson I., Adami H. i wsp. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen-progestogen replacement. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 99: 821–828.
4. Stampfer M.J., Golditz G.M. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative of the epidemiologic evidence. *Prevent. Med.* 1991; 20: 47–63.
5. Sacks F., Walsh B.W. Sex hormones and lipoprotein metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 1994; 5: 236–241.
6. Seed M., Crook D. Post-menopausal hormone replacement therapy, coronary heart disease and plasma lipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol.* 1994; 5: 48–58.
7. Nabulshi A.A., Folsom A.R., White A. i wsp. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1069–1075.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adults Treatment Panel II) *JAMA* 1993; 289: 3015–3023.
9. Vaughan C.J., Gotto A.M., Basson C.T. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1–10.
10. Walsh B.W., Schiff I., Rosner B. i wsp. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1196–1203.
11. Whitcroft S.I., Crook D., Marsh M.S. i wsp. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on serum lipid and lipoprotein concentrations. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 222–226.
12. Pansini F., Alberazzi P., Bonaccorsi G. i wsp. Hormonal replacement therapy and lipids: is transdermal norethisterone acetate better than oral medroxyprogesterone acetate? *Menopause* 1994; 1: 119–123.
13. Tikkanen M., Nikkila E.A., Vartiainen E. Natural oestrogen as an effective treatment for type II hyperlipoproteinaemia in postmenopausal women. *Lancet* 1978; 2: 490–491.
14. Granfone A., Campos H., McNamara J.R. i wsp. Effects of oestrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dyslipidemic women. *Metabolism* 1992; 41: 1193–1198.
15. Chojnowska-Jeziarska J. Korzyści kardiologiczne hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie. *Problemy Terapii Monitorowanej* 1996; 7: 3–12.
16. Jones P., Kafonek S., Laurora I. i wsp. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the Curves Study). *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 582–587.
17. Dart A., Jerum G., Nicholson G. i wsp. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 39–44.
18. Bertolini S., Bon G., Campbell L. i wsp. Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997; 130: 191–196.
19. Hunninghake D.B., Stein E.A., Mellies M.J. Effects of one year of treatment with pravastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor on lipoprotein(a). *J. Clin. Pharmacol.* 1993; 33: 574–580.
20. Adamska-Dyniewska H., Chojnowska-Jeziarska J. Wpływ rocznego leczenia niewielkimi dawkami simwastatyny na lipidogram i Lp(a) u chorych z nasiloną hipercholesterolemią. *Pol. Arch. Med. Wew.* 1998; 99: 366–372.