

# Przezskórne podawanie 17 $\beta$ -estradiolu.

## Postęp w hormonalnej terapii zastępczej?

*Transdermal applying of 17 $\beta$ -oestradiol. Is this a progress in hormone replacement therapy?*

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak

*W badaniu wzięło udział 1 790 kobiet (51,92 $\pm$ 4,52 lat), u których rozpoczęto przezskórną hormonoterapię w postaci plastrów typu matrix z 17 $\beta$ -estradiolem (Oesclim, Laboratoires Fournier). Okres obserwacji – 3 mies. HTZ. W jego trakcie oceniano następujące parametry: 1. nasilenie objawów klimakterycznych; 2. obecność objawów niepożądanych (bolesność piersi, reakcje alergiczne, zmiany w masie ciała i ciśnieniu tętniczym krwi); 3. częstość odklejania się plastra; 4. chęć kontynuowania terapii hormonalnej oraz 5. ogólną skuteczność zastosowanego leczenia. Uzyskane wyniki: 1. Przezskórny estradiol w postaci plastrów typu matrix jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu objawów klimakterycznych kobiet w wieku menopauzalnym; 2. Bolesność piersi i niewielki wzrost masy ciała to typowe objawy startowe przezskórnej HTZ, dotyczące mniej niż połowy pacjentek; 3. Plastry typu matrix charakteryzują się dobrym przyleganiem do skóry i niskim procentem miejscowych oraz ogólnych reakcji alergicznych; 4. Pacjentki bardzo wysoko oceniły zastosowaną terapię, co miało również odbicie w wysokim i wzrastającym odsetku kobiet chcących kontynuować leczenie hormonalne.*

**Słowa kluczowe:** 17 $\beta$ -estradiol, przezskórna HTZ, menopauza, objawy klimakteryczne

(Przegląd Menopauzalny 2004; 3: 41–48)

W Stanach Zjednoczonych, które są największym rynkiem dla hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) na świecie, już na początku lat 90. ubiegłego stulecia przezskórne podawanie estrogenów u kobiet w okresie menopauzy w postaci plastrów było drugą pod względem popularności, po tabletkach doustnych, formą leczenia hormonalnego [1].

W naszym kraju ta forma HTZ zaczęła zyskiwać na popularności w połowie lat 90. Ponieważ koszty terapii przezskórnej były początkowo zdecydowanie wyższe od kosztów terapii doustnej, w oczywisty

sposób wpływało to na preferowanie doustnej formy HTZ przez pacjentki. Stan ten na szczęście należy już do przeszłości, dzięki czemu obecnie ta forma leczenia hormonalnego stała się równie popularna, jak doustna HTZ. Także pojawienie się nowych sposobów podawania estrogenów w ramach HTZ (np. żełe przezskórne) nie wpłynęło na fakt, że pacjentki rozpoczynając terapię hormonalną często proszą lekarza właśnie o plastry, a w przypadku, gdy już od pewnego czasu *biorą hormony*, domagają się zmiany na tę formę przezskórnej hormonoterapii.

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. Tomasz Pertyński



Pod wieloma względami przezskórne podawanie estrogenów ma przewagę nad drogą doustną. Oto najczęściej przytaczane przykłady [2-4]:

- ▶ brak wyraźnego, prozakrzepowego wpływu na układ krzepnięcia, co bywa obserwowane w trakcie doustnej HTZ (wzrost stężenia czynnika VII, wzrost stężenia  $F_{1+2}$  i D-dimerów, spadek stężenia t-PA, wzrost stężenia białka C-reaktywnego);
- ▶ brak wzrostu stężenia trójglicerydów w trakcie przezskórnej HTZ;
- ▶ brak wpływu na stężenie angiotensynogenu (substrat reniny) – wzrost podczas doustnej HTZ;
- ▶ brak wpływu na wzrost wysycenia żółci cholesterolu, co jest charakterystyczne dla terapii doustnej.

Przezskórny typ HTZ powinien być więc preferowany u kobiet z podwyższonym poziomem trójglicerydów, żylakami kończyn dolnych, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, czy kamicą żółciową.

Z punktu widzenia pacjentki najważniejszą rzeczą jest skuteczność zastosowanej terapii, manifestująca się (głównie) poprzez redukcję nasilenia dolegliwości klimakterycznych oraz brak objawów ubocznych, mogących towarzyszyć leczeniu hormonalnemu. Wysoka skuteczność przy niskim odsetku objawów niepożądanych powoduje dobrą akceptację terapii przez pacjentki, a także chęć powrotu do HTZ po dłuższej lub krótszej przerwie.

W pracy poddano klinicznej ocenie skuteczność przezskórnego zastosowania  $17\beta$ -estradiolu w postaci plastrów u kobiet w wieku menopauzalnym.

## Materiał i metodyka

Badaniem objęto 1 790 kobiet (średni wiek  $51,92 \pm 4,52$  lat), które po wyrażeniu pisemnej zgody na udział w niniejszym programie badawczym, rozpoczęły przezskórną hormonoterapię pod postacią plastrów typu

*matrix*, zawierających  $17\beta$ -estradiol w średniej dawce dobowej  $50 \mu\text{g}$  – od  $25 \mu\text{g}$ , przez  $37,5 \mu\text{g}$  i  $50 \mu\text{g}$  do  $75 \mu\text{g}/\text{dobę}$  (*Oesclim, Laboratoires Fournier*). Kobiety biorące udział w badaniu podzielono na 2 grupy:

- a. grupa I – kobiety stosujące HTZ po raz pierwszy ( $n=901$ , średni wiek  $50,88 \pm 4,34$  lat);
- b. grupa II – kobiety rozpoczynające HTZ po raz kolejny ( $n=889$ , średni wiek  $52,96 \pm 4,47$  lat).

Obie grupy kobiet, przed rozpoczęciem terapii hormonalnej, scharakteryzowano pod względem: wieku menopauzy, masy ciała i BMI, chorób towarzyszących (wymagających systematycznego leczenia) oraz stosowania używek (papierosy). Przedstawia to tab. I.

Okres obserwacji każdej z kobiet obejmował pierwsze 3 mies. leczenia hormonalnego. W jego trakcie, w odstępach miesięcznych (4 wizyty), oceniano następujące parametry:

- ▶ nasilenie objawów klimakterycznych: skala Greena;
- ▶ obecność objawów niepożądanych, takich jak bolesność piersi, reakcje alergiczne, zmiany w masie ciała i ciśnieniu tętniczym krwi pacjentek;
- ▶ częstość odklejanie się plastra;
- ▶ chęć kontynuowania terapii hormonalnej.

Ponadto po 3 mies. terapii każda z kobiet subiektywnie oceniła skuteczność zastosowanej HTZ.

Najwięcej czasu poświęcono nasileniu objawów klimakterycznych. Wykorzystana w tym badaniu punktowa skala Greena, dokładniej opisująca dolegliwości okresu menopauzy niż podobna skala Kuppermana, obejmuje 23 różne objawy klimakteryczne, z których każdy oceniany jest od 0 (brak objawu) do 3 (duże nasilenie objawu) punktów: maksymalnie można więc uzyskać 69 punktów. 20 lub więcej punktów w tej skali było elementem, kwalifikującym daną kobietę do badania i rozpoczęcia hormonoterapii.

Tab. I. Ogólna charakterystyka badanych grup kobiet

	Grupa I: HTZ po raz pierwszy		Grupa II: powrót do HTZ		P
	n	%	n	%	
palenie papierosów	205	22,8	168	18,9	0,046
nadciśnienie tętnicze	208	23,1	210	23,6	ns
choroba wieńcowa serca	53	5,9	67	7,5	ns
cukrzyca	27	3,0	27	3,0	ns
żylaki kończyn dolnych	79	8,8	94	10,6	ns
BMI [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]	$25,43 \pm 3,47$		$25,55 \pm 3,59$		ns
czas od OM	$2,24 \pm 3,28$		$4,21 \pm 3,86$		ns

OM – ostatnia miesiączka



W opracowaniu statystycznym uzyskanych wyników wykorzystano: analizę wariancji, test t-Studenta, test  $\chi^2$ .

## Wyniki

1. 3-miesięczna przeskórna HTZ okazała się być skuteczną w redukcji objawów zespołu klimakterycznego u ponad 90% pacjentek – tab. II.
2. Podczas hormonoterapii u 1/3 kobiet nie doszło do żadnych zmian w masie ciała, u 45% kobiet doszło do wzrostu (średnio o  $2,07 \pm 2,89$  kg) a u 22% do spadku masy ciała (średnio o  $2,01 \pm 3,99$  kg) – tab. III i IV.
3. Przeskórna HTZ nie wpływa niekorzystnie na ciśnienie tętnicze krwi – tab. V.
4. Największy odsetek kobiet zgłaszających bolesność piersi obserwowano w 2. mies. badania w grupie kobiet stosujących HTZ po raz pierwszy. Procent kobiet z miejscowymi i ogólnymi reakcjami alergicznymi na plaster był niski w obu grupach – tab. VI.
5. Zastosowane plastry typu *matrix* cechował niski procent *odklejalności* – tab. VII.
6. Wraz z długością trwania HTZ wzrasta chęć kontynuowania terapii przez pacjentki. Po 2 mies.

Tab. II. Nasilenie objawów klimakterycznych podczas HTZ – punktowa skala Greena

		Grupa I		Grupa II		Razem	
		n	%	n	%	n	%
zmiana liczby punktów w 2. mies. terapii	wzrost	53	6,1	60	7,0	113	6,5
	brak zmian	29	3,3	60	4,3	66	3,8
	spadek	784	90,5	763	88,7	1 547	89,6
zmiana liczby punktów w 3. mies. terapii	wzrost	94	11,7	107	13,6	201	12,6
	brak zmian	72	9,0	123	15,6	195	12,3
	spadek	634	79,3	558	70,8	1 192	75,1
zmiana liczby punktów po 3 mies. terapii	wzrost	52	6,6	58	7,4	110	7,0
	brak zmian	9	1,1	26	3,3	35	2,2
	spadek	725	92,2	703	89,3	1 428	90,8

Tab. III. Zmiana masy ciała kobiet podczas HTZ

		Grupa I		Grupa II		Razem	
		n	%	n	%	n	%
zmiana masy ciała w 1. mies. terapii	przyrost	111	15,9	85	12,9	196	14,5
	brak zmian	532	76,3	511	77,7	1 043	77,0
	ubytek	54	7,7	62	9,4	116	8,5
zmiana masy ciała w 2. mies. terapii	brak zmian	276	40,4	261	41,4	537	40,8
	przyrost	247	36,1	223	35,3	470	35,7
	ubytek	161	23,5	147	23,3	308	23,4
zmiana masy ciała w 3. mies. terapii	przyrost	257	37,6	238	38,0	495	37,8
	brak zmian	243	35,6	221	35,4	464	35,5
	ubytek	183	26,8	166	26,6	349	26,7
zmiana masy ciała po 3 mies. terapii	przyrost	322	46,6	278	43,2	600	45,0
	brak zmian	215	31,2	226	35,1	441	33,0
	ubytek	153	22,2	140	21,7	293	22,0

Tab. IV. Zmiany masy ciała (kg) podczas HTZ

Zmiana masy ciała	Przyrost masy ciała	Ubytek masy ciała
po mies. terapii	$2,22 \pm 3,74$	$2,66 \pm 6,18$
po 3 mies. terapii	$2,07 \pm 2,89$	$2,01 \pm 3,99$



**Tab. V. Zmiany ciśnienia tętniczego krwi podczas HTZ**

		Grupa I		Grupa II		Razem	
		n	%	n	%	n	%
zmiana ciśnienia w 1. mies. terapii	pogorszenie	39	5,7	41	6,5	80	6,1
	brak zmian	593	86,3	539	86,7	1 132	86,5
	poprawa	55	8,0	42	6,8	97	7,4
zmiana ciśnienia w 2. mies. terapii	pogorszenie	83	12,1	79	12,6	162	12,4
	brak zmian	511	74,4	444	71,1	955	72,8
	poprawa	93	13,5	101	16,2	194	14,8
zmiana ciśnienia w 3. mies. terapii	pogorszenie	81	11,9	93	14,8	174	13,3
	brak zmian	499	73,3	438	69,6	937	71,5
	poprawa	101	14,8	98	15,6	199	15,2
zmiana ciśnienia po 3 mies. terapii	pogorszenie	79	11,8	76	12,3	155	12,0
	brak zmian	460	68,5	450	72,9	910	70,6
	poprawa	133	19,8	91	14,7	224	17,4

**Tab. VI. Bolesność piersi, uczulenie na plaster oraz reakcje alergiczne podczas HTZ**

		Grupa I		Grupa II		Razem		p
		n	%	n	%	n	%	
bolesność piersi	1. mies.	142	21,5	130	17,7	272	19,5	0,072
	2. mies.	226	31,3	159	21,0	385	26,0	0,001
	3. mies.	132	20,6	85	12,6	217	16,5	0,001
uczulenie na plaster	1. mies.	7	1,2	7	1,0	14	1,1	0,835
	2. mies.	4	0,7	4	0,6	8	0,6	0,883
	3. mies.	0	0,0	5	0,8	5	0,4	0,063
reakcje alergiczne	1. mies.	35	5,3	42	5,7	77	5,5	0,727
	2. mies.	54	7,5	50	6,6	104	7,0	0,511
	3. mies.	42	6,6	32	4,8	74	5,6	0,155

**Tab. VII. Odklejanie plastra podczas 3 mies. HTZ**

		Grupa I		Grupa II		Razem	
		n	%	n	%	n	%
plaster odklejony raz	1. mies.	127	19,3	96	13,2	223	16,1
	2. mies.	184	25,1	177	23,1	361	24,1
	3. mies.	160	24,2	129	18,8	289	21,5
odklejanie sporadyczne plastra	1. mies.	89	13,5	133	18,2	222	16,0
	2. mies.	181	24,7	168	22,0	349	23,3
	3. mies.	144	21,8	139	20,3	283	21,0
częste odklejanie plastra	1. mies.	14	2,1	15	2,1	29	2,1
	2. mies.	21	2,9	9	1,2	30	2,0
	3. mies.	7	1,1	8	1,2	15	1,1

terapii okazała się być ona nieco wyższa w grupie kobiet stosujących HTZ po raz pierwszy – tab. VIII.  
7. Zdecydowana większość pacjentek bardzo wysoko oceniła skuteczność 3-miesięcznej HTZ – tab. IX.

8. Wiek menopauzy a palenie papierosów: menopauza w grupie palaczek pojawia się nieco wcześniej niż w grupie kobiet, które nigdy nie paliły – tab. X.



Tab. VIII. Chęć kontynuowania terapii przez pacjentki

	Grupa I		Grupa II		Razem		p
	n	%	n	%	n	%	
po 2 mies. terapii	544	79,5	571	76,5	1 115	78,0	0,172
po 3 mies.terapii	771	93,3	744	89,3	1 515	91,3	0,003

Tab. IX. Subiektywna ocena skuteczności terapii przez pacjentki

Ocena pacjentki	Grupa I		Grupa II		Razem	
	n	%	n	%	n	%
brak odpowiedzi	31	3,9	34	4,3	65	4,1
brak skuteczności	9	1,1	10	1,3	19	1,2
słaba skuteczność	28	3,5	42	5,3	70	4,4
bardzo dobra skuteczność	729	91,5	700	89,1	1 429	90,3

Tab. X. Średni wiek menopauzy wśród palaczek i kobiet niepalących

	Kobiety palące	Kobiety niepalące	p
wiek menopauzy	48,7±3,6	49,1±3,7 lat	0,08

## Dyskusja

Przezskórna droga podawania estrogenów w postaci plastrów powoduje, że 17β-estradiol osiąga określony narząd swego docelowego działania (np. pochwę, kość, czy ośrodkowy układ nerwowy) z pominięciem krążenia wrotnego, co pozwala uniknąć tzw. efektu pierwszego przejścia hormonu przez wątrobę. Dzięki temu dobową dawkę leku zostaje wyraźnie zredukowana (zastosowane plastry uwalniają do organizmu od 25, przez 37,5 i 50 do 75 μg 17β-estradiolu dziennie), a metabolizm komórek wątrobowych podlega zmianom w znacznie mniejszym stopniu, niż ma to miejsce w przypadku terapii doustnej. Ma to określone konsekwencje metaboliczne i jest równocześnie przyczyną różnic w działaniu przezskórnej i doustnej HTZ [5]. W przypadku terapii doustnej znacząca część estradiolu jest metabolizowana w wątrobie do mało aktywnego estronu – stosunek estron/estradiol przy terapii doustnej wzrasta do 5:1, podczas gdy terapia przezskórna utrzymuje go na poziomie 1:1, co jest wartością charakterystyczną dla kobiet przed menopauzą [6].

Dlatego też niewielkie dobowe dawki 17β-estradiolu uwalniane z plastra wystarczają w zupełności do leczenia objawów zespołu klimakterycznego: redukcja dolegliwości zachodzi szybko w trakcie pierwszego miesiąca HTZ i jest utrzymywana na wystarczającym poziomie w kolejnych cyklach leczniczych.

Pojawienie się w terapii przezskórnej plastrów typu *matrix* (główne plusy: 1. cieńsze od plastrów typu *reservoir*; 2. bez alkoholu) spowodowało lepsze przyleganie do skóry (=niewielki procent odklejania plastrów) oraz niski procent miejscowych reakcji alergicznych, co jest obserwowane również w naszym badaniu. Natomiast 4 różne dawki estrogeny w zastosowanym plastrze pozwalają na indywidualizację terapii i dostosowanie jej do potrzeb każdej pacjentki bez konieczności przycinania plastra (ang. *tailored therapy*).

Bolesność piersi (typowy *objaw startowy* hormonalnej terapii, który może zniechęcać część pacjentek do HTZ) jest największa w pierwszych 2 mies. leczenia hormonalnego, a od 3. cyklu ulega stopniowej redukcji. Dotyczy ona ok. 1/5 pacjentek. Bardzo charakterystyczne jest także to, że kobiety, które rozpoczynają terapię hormonalną po raz kolejny, rzadziej (od kobiet stosujących HTZ po raz pierwszy w życiu) zgłaszają ten objaw lekarzom. Ważnym więc jest, by każdą kobietę (szczególnie w przypadku jej pierwszego kontaktu z hormonami) uprzedzić o możliwości wystąpienia tej przejściowej dolegliwości, co spowoduje, że nie zrezygnuje ona pochopnie z leczenia w przypadku (ewentualnego) pojawienia się tego objawu.

Częstą obawą kobiet przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego jest możliwość wzrostu masy ciała w trakcie HTZ. Trzeba jednak powiedzieć, że u większości z nich (55%) w trakcie naszego badania masa



ciała nie uległa zmianie lub nawet zmniejszyła się. Należy także zaznaczyć, że średni przyrost masy ciała o 2,2–2,6 kg w ciągu 1. mies. terapii uległ zmniejszeniu w kolejnych dwóch cyklach (=miesiącach) leczenia hormonalnego. Jest to więc kolejny *objaw startowy* HTZ i nie należy go demonizować.

Zastosowanie plastrów *matrix* w ogólnym rozrachunku nie wpłynęło niekorzystnie na ciśnienie tętnicze krwi pacjentek: u większości z nich (70,6%) nie odnotowano żadnych zmian w parametrach RR, a grupa w której doszło do wzrostu parametrów ciśnienia (12% kobiet) była mniej liczna niż ta, w której ciśnienie obniżyło się (17,4% kobiet).

Przytoczone powyżej dane przełożyły się bezpośrednio na wysoką ocenę skuteczności leczenia przez zdecydowaną większość pacjentek (90%) oraz miały wpływ na wzrastającą wraz z czasem trwania HTZ chęć kontynuowania terapii (nieco większą w grupie kobiet stosujących hormony po raz pierwszy).

Przezskórne podawanie estrogenów w ramach HTZ jest równie skuteczne, co droga doustna. zarówno w leczeniu objawów klimakterycznych, jak i w zapobieganiu osteoporozie – podczas 3-letniej HTZ oba typy terapii zwiększają gęstość mineralną kości o 4% w obrębie kręgosłupa i o 2% w obrębie szyjki kości udowej [7].

Przezskórna HTZ jest uważana za bardziej fizjologiczny niż droga doustna sposób podawania hormonów, który umożliwi precyzyjną regulację stężenia estradiolu we krwi [8]. Choć w obydwu typach terapii objawy niepożądane mają podobny charakter i są wyraź-

nie zależne od dawki leku, to wiele kobiet (np. z bólami głowy i wymiotami podczas doustnej HTZ) lepiej toleruje przezskórną formę hormonoterapii [9].

Kobiety menopauzalne w mniejszym procencie nie przestrzegają zaleceń lekarskich, jeśli stosują przezskórną (3,7%), a nie doustną HTZ (9,2%). Przezskórna HTZ charakteryzuje się również wyższym odsetkiem kontynuacji – po roku terapii stosuje ją o 25% więcej kobiet niż ma to miejsce w przypadku terapii doustnej [10], a ponad 70% kobiet biorących udział w badaniach klinicznych woli stosować plastry niż wcześniej przyjmowane tabletki [11].

## Wnioski

1. Zastosowany przezskórny estradiol w postaci plastrów typu *matrix* okazał się skutecznym i bezpiecznym rodzajem HTZ w leczeniu objawów klimakterycznych kobiet w wieku menopauzalnym.
2. Bolesność piersi i niewielki wzrost masy ciała to typowe objawy startowe przezskórnej HTZ, dotyczące mniej niż połowy pacjentek.
3. Zastosowane plastry typu *matrix* charakteryzują się dobrym przyleganiem do skóry i niskim procentem miejscowych i ogólnych reakcji alergicznych.
4. Pacjentki bardzo wysoko oceniły zastosowaną terapię, co miało również odbicie w wysokim, i wzrastającym wraz z długością trwania leczenia odsetkiem kobiet chcących kontynuować HTZ.

## Summary

*The group of 1790 women (51.92 ± 4.52 years), having commenced transdermal HRT – matrix patches with 17β-oestradiol (Oesclim, Laboratoires Fournier), entered this study. The observational period – three months of HRT. The following parameters were under evaluation: 1) climacteric symptoms intensity; 2) side-effects estimation (breast pain, allergic reactions, changes in body weight and arterial hypertension); 3) patch detachment frequency; 4) patient's will for continuation of hormonal therapy and 5) general efficacy of the treatment. Obtained results: 1) Transdermal oestradiol in the form of matrix patch is effective and safe in the therapy of climacteric symptoms in menopausal women; 2) Breast pain and a slight body mass gain are typical "start" symptoms for HRT, being present in less than half of patients; 3) Matrix patches are characterized by good skin adherence and low percentage of local and general allergic reactions; 4) Positive assessment of the therapy made by our patients resulted in high and increasing percentage of women willing to continue this type of transdermal HRT.*

**Key words:** 17β-oestradiol, transdermal HRT, menopause, climacteric symptoms

## Piśmiennictwo

1. Wysowski DK, Golden L, Burke L. *Use of menopausal estrogens and medroxyprogesterone in United States*. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 6-10.
2. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. *Effects of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Inflammation and Serum Lipids and Lipoproteins in Postmenopausal Women*. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619-25.



3. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L, et al. *Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women.* Gastroenterology 1991; 100: 482-8.
4. Cheang A, Sitruk-Ware R, Samsioe G. *Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors.* Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 571-81.
5. Corson SL. *A decade of experience with transdermal estrogen replacement therapy: overview of key pharmacologic and clinical findings.* Int J Fertil 1993; 38: 79-91.
6. Boyd RA, Zegarac EA, Eldon MA, et al. *Pharmacokinetic characterization of 7-day 17 $\beta$ -estradiol transdermal delivery system in healthy postmenopausal women.* Pharm Res 1993; 10: S332.
7. Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsch MS, et al. *Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on post-menopausal bone loss.* Osteoporosis Int 1994; 4: 341-8.
8. Connell EB. *Przeszkórne leczenie estrogenami.* Med po Dyp 1998; 3: 45-52.
9. Evans MP, Fleming KC, Evans MJ. *Hormone replacement therapy: management of common problems.* Mayo Clin Proc 1995; 70: 800-5.
10. Cano A. *Compliance to hormone replacement therapy in menopausal women controlled in third level academic centre.* Maturitas 1994; 20: 91-9.
11. Balfour JA, Heel RC. *Transdermal estradiol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints.* Drugs 1990; 40: 561-82.

## Adres do korespondencji

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy  
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki  
ul. Rzgowska 281/289  
93-338 Łódź  
tel. + 48 42 271 15 07  
e-mail: kgcm@interia.pl

