

Estradiol stosowany dopochwowo w leczeniu dolegliwości uroginekologicznych – doświadczenia własne

Vaginal applying of 17 β -estradiol in the treatment of urogynecological complaints – own experiences

Grzegorz Surkont¹, Jacek Suzin¹, Edyta Wlazlak¹, Tomasz Paszkowski², Tomasz Rechberger³

Badaniem objęto 92 kobiety w wieku od 45 do 77 lat (średnio 62 lata) z dolegliwościami uroginekologicznymi, potencjalnie związanymi z niedoborem estrogenów, pod postacią suchości, pieczenia i świądu w obrębie pochwy i sromu, dyspareunii i/lub wysiłkowego nietrzymania moczu. Analizą objęto 3-miesięczną terapię dopochwowymi tabletkami zawierającymi 17 β -estradiol w dawce 25 μ g. Pacjentki zgłaszały się na wizyty kontrolne przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 i 12 tyg. od jego wdrożenia. Pełny kurs terapeutyczny ukończyły 83 kobiety, co stanowiło 90,2% ogółu pacjentek. Oceniano tolerancję terapii oraz jej skuteczność w zakresie leczenia wybranych dolegliwości uroginekologicznych. Uzyskane wyniki pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków: 1. Stosowanie dopochwowo tabletki zawierającej 17 β -estradiol w dawce 25 μ g jest skuteczne w leczeniu objawów zanikowego zapalenia pochwy oraz dyspareunii u kobiet po menopauzie. 2. U 21,7% pacjentek stwierdzono znaczną poprawę w zakresie subiektywnych objawów nietrzymania moczu podczas dopochwowej terapii ultraniskimi dawkami estradiolu. 3. Zastosowanie tabletki zawierającej estradiol, podawanej dopochwowo za pomocą aplikatora charakteryzuje się korzystnym profilem tolerancji.

Słowa kluczowe: dopochwowa terapia estrogenowa, zanikowe zapalenie pochwy, dyspareunia, nietrzymanie moczu, menopauza

(Przegląd Menopauzalny 2005; 1: 37–43)

Wstęp

Niedobór estrogenów, charakterystyczny dla okresu pomenopauzalnego, u ponad 50% pacjentek powoduje dyskomfort w obrębie układu moczowo-płciowego

[1–3]. Kobiety skarżą się najczęściej na suchość pochwy, świąd i pieczenie sromu, bolesność podczas stosunków seksualnych, a także częstomocz, nykturię, parcie na mocz, nawracające zakażenia oraz nietrzymanie moczu. Bolesne współżycie (dyspareunia) oraz krwawienia po

¹ Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Suzin

² III Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Paszkowski

³ II Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger



Tab. I. Porównanie częstości występowania dolegliwości uroginekologicznych oraz stosowania estrogenowej terapii dopochwowej w zależności od wieku pacjentek [wg 5]

Grupy wiekowe	Odsetek pacjentek z zanikowym zapaleniem pochwy i sromu	Odsetek kobiet stosujących estrogenową terapię dopochwową
50.–60. rok życia	35%	48%
60.–70. rok życia	50%	25%
70.–80. rok życia	78%	5%

stosunku często doprowadzają do spadku libido i zaniechania współżycia. Objawy niedoboru estrogenów w obrębie układu moczowo-płciowego mogą pojawiać się jeszcze przed menopauzą [1–9]. Im dłuższy jest odstęp czasowy od ostatniego krwawienia miesięcznego, tym te charakterystyczne objawy są częstsze i bardziej dokuczliwe (tabela I). Ponieważ dolegliwości związane ze zmianami zanikowymi w obrębie układu moczowo-płciowego nasilają się zwykle wiele lat po menopauzie, dlatego często są niewłaściwie zdiagnozowane i leczone [8].

U pacjentek z przewlekłym zanikowym zapaleniem stwierdza się m.in. gładką, cienką śluzówkę pochwy, czemu towarzyszy zmiana zabarwienia z koloru różowego na błądy oraz wybroczyny. W nabłonku wielowarstwowym nierogowaciejącym pochwy dochodzi do zmniejszenia zawartości glikogenu w komórkach warstwy pośredniej, obniżenia wydzielania kwasu mlekowego przez pałeczki Doederleina i podniesienia wartości pH, co z kolei pogarsza nawilżenie i właściwości biomechaniczne pochwy [1, 3, 6, 8–10]. Do obiektywnej oceny nasilenia tych zmian wysoce przydatny jest *indeks zdrowotności pochwy* opracowany przez Bachman (tabela II).

Niedobór estrogenów zmienia radykalnie obraz nabłonka w rozmazie cytohormonalnym. Znikają komórki powierzchniowe, zmniejsza się odsetek komórek po-

średnich, przeważają komórki przypodstawne. Postępujący zanik i utrata elastyczności mięśni przepony moczowo-płciowej może doprowadzić do obniżenia ścian pochwy, szyi pęcherza moczowego i macicy. Słabsze ukrwienie cewki moczowej jest przyczyną zmniejszenia ciśnienia śródcewkowego i wpływa na pogorszenie funkcjonowania aparatu zwieraczowego [3, 5, 8, 11, 12].

U większości kobiet w wieku pomenopauzalnym estrogeny znoszą objawy związane z zanikiem błony śluzowej pochwy i pęcherza moczowego. Najsilniejszy efekt obserwuje się po upływie 1–3 mies. leczenia preparatami dopochwowymi. Z doświadczeń klinicznych wynika, że terapia zmian zanikowych błony śluzowej pochwy i pęcherza moczowego powinna trwać minimum rok, jakkolwiek często wskazane jest kontynuowanie leczenia przez dłuższy okres [1, 5, 11].

Z badań ankietowych jasno wynika, że kobiety nie pytane o konkretne dolegliwości zwykle ich nie zgłaszają, a jedynie co czwarta spośród kobiet z objawami typowymi dla zaniku błony śluzowej pochwy i pęcherza moczowego zasięga porady lekarskiej i otrzymuje skuteczne leczenie w postaci niskoestrogenowej terapii lokalnej [5, 6, 11].

Z klinicznego punktu widzenia niezwykle istotny jest fakt, że aż u 10 do 30% pacjentek stosujących systemową hormonalną terapię zastępczą nadal występują objawy charakterystyczne dla zaniku błony śluzowej pochwy i pęcherza moczowego, wywołane niedoborem estrogenów. W tych przypadkach należy dodatkowo rozważyć dopochowe podawanie niewielkich dawek estrogenów. Podczas łączenia terapii systemowej i dopochwowej nie ma ryzyka, że dawka estrogenów będzie za wysoka, a więc nie ma konieczności modyfikowania dawek systemowej HTZ [2, 3, 5, 6, 8, 11].

Nową opcją na naszym rynku farmaceutycznym jest, dostępny od wielu lat w krajach zachodnich, dopochwowo stosowany estradiol. W Polsce występuje on pod nazwą Vagifem (Novo Nordisk). Dopochwowe podawanie niskich dawek estradiolu pozwala na bezpieczne i efektywne zlikwidowanie objawów zanikowych w układzie moczowo-płciowym [2, 6, 14–19].

Tab. II. Ocena stanu hormonalnego kobiety w obrębie pochwy za pomocą indeksu zdrowotności pochwy [wg 10]

Elastyczność	Sekrecja i charakter wydzieliny pochwowej	pH	Śluzówka pochwy	Nawilżenie
1. brak	brak	6,1	wybroczyny przed badaniem	brak, zapalenie
2. zła	skąpa, żółtawa	5,6–6,0	krwawienie przy delikatnym badaniu	brak, brak cech zapalenia
3. dostateczna	powierzchniowo, skąpa, biała	5,1–5,5	krwawienie przy zadrapaniu	minimalne
4. dobra	mierna, biaława	4,7–5,0	nie krwawi, śluzówka cienka	mierne
5. doskonała	prawidłowa, kłaczkowanie	≤4,6	nie krwawi, śluzówka prawidłowa	prawidłowe



Tab. III. Odsetek występowania dolegliwości uroginekologicznych przed rozpoczęciem terapii w badanej grupie kobiet

Dolegliwości potencjalnie związane z niedoborem estrogenów	Suchość, świąd, pieczenie w obrębie pochwy i sromu	Nietrzymanie moczu	Dyspareunia
odsetek kobiet zgłaszających objawy (n, %)	78 (84,8%)	57 (62,0%)	60 (65,2%)
brak danych (n, %)	1 (1,1%)	0 (0%)	2 (22%)

W pracy poddano analizie tolerancję terapii za pomocą tabletek dopochwowych w aplikatorze, zawierających 17 β -estradiol w dawce 25 μ g (Vagifem) oraz oceniano jej skuteczność w zakresie leczenia wybranych dolegliwości uroginekologicznych.

Materiał i metodyka

Prospektywnym, wieloosrodkowym badaniem objęto 92 kobiety w wieku od 45 do 77 lat (średnio 62 lata), które po wyrażeniu pisemnej zgody, otrzymały tabletki dopochwowe w aplikatorze zawierające 17 β -estradiol w ultraniskiej dawce 25 μ g (Vagifem, Novo Nordisk) przez 3 mies. Przez pierwsze 2 tyg. pacjentki stosowały lek codziennie, a następnie 2 razy tygodniowo. Badania przeprowadzono w trzech ośrodkach: Klinice Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej przy I Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, III Katedrze i Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie oraz II Katedrze i Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie.

Kryterium włączającym pacjentkę do badania były objawy uroginekologiczne, potencjalnie związane z niedoborem estrogenów pod postacią suchości, pieczenia i świądu w obrębie pochwy i sromu, dyspareunii i/lub wysiłkowego nietrzymania moczu. Częstość występowania analizowanych dolegliwości przedstawiono w tabeli III.

Charakterystykę pacjentek, które objęto analizą, przedstawiono w tabeli IV.

Z badania wykluczono pacjentki, u których stwierdzono przeciwwskazania do estrogenowej terapii dopochwowej: rak endometrium, rak sutka oraz uczulenie na estrogeny.

W przypadku stosowania dopochwowych estrogenów w wywiadzie, przerwa w leczeniu wynosiła minimum 8 tyg.

Okres obserwacji obejmował pierwsze 3 mies. terapii lekiem Vagifem (Novo Nordisk). W jego trakcie, w odstępach półtoramiesięcznych, za pomocą badania fizykalnego, badań dodatkowych oraz wystandaryzowanych ankiet, oceniano następujące parametry:

• występowanie wybranych objawów uroginekolo-

Tab. IV. Charakterystyka kliniczna badanej grupy kobiet

wiek	45–77 (średnio 62 lata)
BMI	16,1–50,2 (średnio 26,8)
stosowanie systemowego HTZ	21 pacjentek (22,8%)

Tab. V. Przyczyny rezygnacji z terapii Vagifemem

Przyczyny rezygnacji z leczenia	Liczba pacjentek (odsetek)
obawa o raka	3 (3,3%)
wzrost RR	1 (1,1%)
świąd skóry	1 (1,1%)
pieczenie w pochwie	1 (1,1%)
nie zgłosiły się na wizytę – brak danych o przyczynie rezygnacji	3 (3,3%)
razem	9 (9,8%)

gicznych pod postacią suchości, świądu oraz pieczenia pochwy i sromu, wysiłkowego nietrzymania moczu oraz dyspareunii,

- pH w pochwie,
- rozmaz cytohormonalny z pochwy,
- zadowolenie z terapii,
- występowanie objawów niepożądanych.

Ogólne zadowolenie z zastosowanego leczenia pacjentka oceniała w skali 7-stopniowej: od 0 do 6 (od *bardzo niezadowolona* do *bardzo zadowolona*). Podobnie analizowano sposób aplikacji tabletki z estradiolem, chęć kontynuowania terapii oraz skłonność do polecenia badanego sposobu leczenia innym.

Występowanie nadmiernie obfitej wydzieliny z pochwy oraz wypadanie tabletki z pochwy oceniano z pacjentką za pomocą 7-stopniowej skali od 0 do 6. Brak tych objawów oznaczano cyfrą 0, częste występowanie cyfrą 6.

W opracowaniu statystycznym wykorzystano analizę wariancji, test t-Studenta oraz test chi-kwadrat. Do oceny różnic pomiędzy wartościami przeciętnymi cech



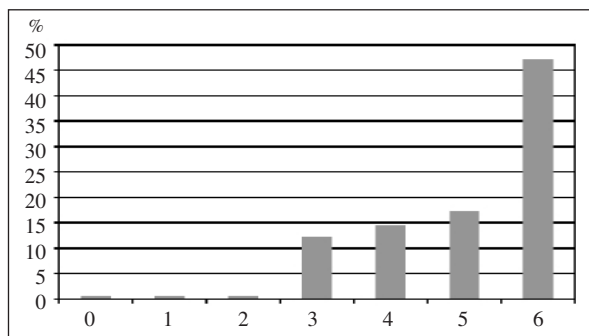
wykorzystano test Kruskala-Wallisa dla więcej niż dwóch zmiennych oraz test Manna-Whitneya dla dwóch zmiennych. Przyjęto znamienność badanych różnic na poziomie $p < 0,05$. Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono wykorzystując pakiet statystyczny SYSTAT for Windows.

Wyniki

Ostateczną analizą objęto 83 kobiety (90,2% spośród pacjentek zrekrutowanych do badania), które zgłosiły się na ostatnią wizytę. Z leczenia zrezygnowało 9 (9,8%) pacjentek – przyczyny dyskontynuacji leczenia przedstawiono w tabeli V.

Podczas 12-tygodniowej obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w zakresie wartości BMI oraz ciśnienia tętniczego krwi w całej badanej grupie kobiet.

Po 12 tyg. wszystkie pacjentki były zadowolone z zastosowanej terapii w stopniu od miernego do dużej.



Ryc. 1. Charakterystyka zadowolenia kobiet z zastosowanej terapii w skali od 0 (bardzo niezadowolona) do 6 (bardzo zadowolona)

go. Co drugiej kobiecie sposób leczenia bardzo odpowiadał (ryc. 1.)

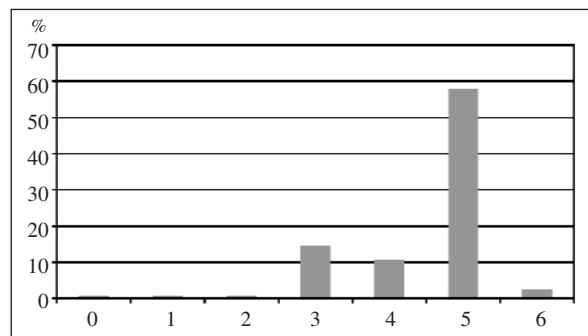
Zdecydowanej większości pacjentek ($n=56$; 67,4%) sposób aplikacji leku bardzo odpowiadał (ryc. 2.).

Żadna pacjentka nie zgłaszała częstego wypadania tabletki z pochwy po jej aplikacji – niespełna 80% badanych kobiet nie stwierdziło ani razu wypadnięcia tabletki z pochwy (ryc. 3.).

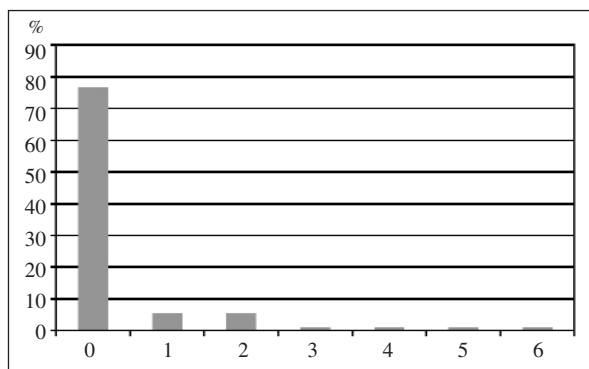
O wystąpieniu nadmiernie obfitej wydzieliny z pochwy informowało jedynie 5 pacjentek (6%) (ryc. 4.).

Po zakończeniu 3-miesięcznej obserwacji 95,8% kobiet wyraziło chęć kontynuacji leczenia preparatem Vagifem (ryc. 5.).

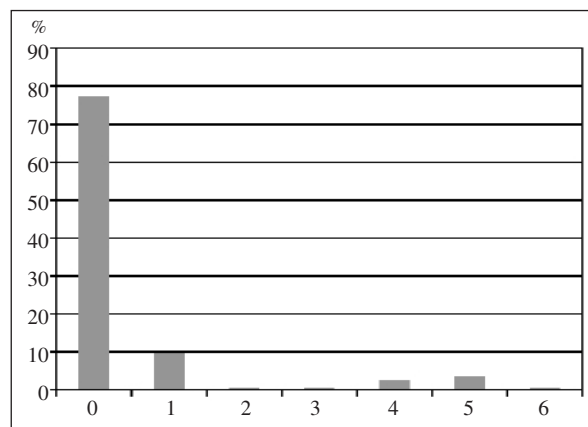
Po zakończeniu udziału w badaniu 96% pacjentek stwierdziło, iż poleciliby innym kobietom stosowanie Vagifemu (ryc. 6.).



Ryc. 2. Charakterystyka oceny aplikacji leku przez pacjentki w skali od 0 (zupełnie nie odpowiada) do 6 (bardzo odpowiada)

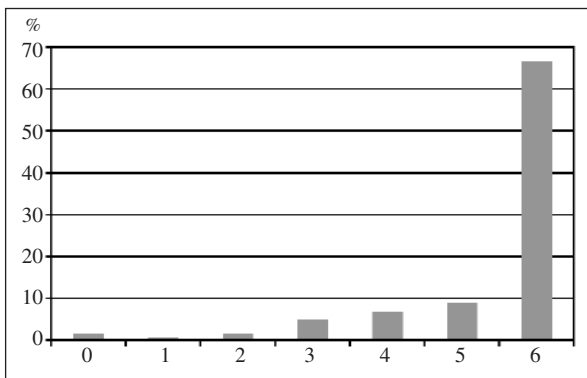


Ryc. 3. Częstość wypadania tabletki z pochwy oceniana przez badane kobiety w skali od 0 (nigdy nie wypada) do 6 (często wypada)

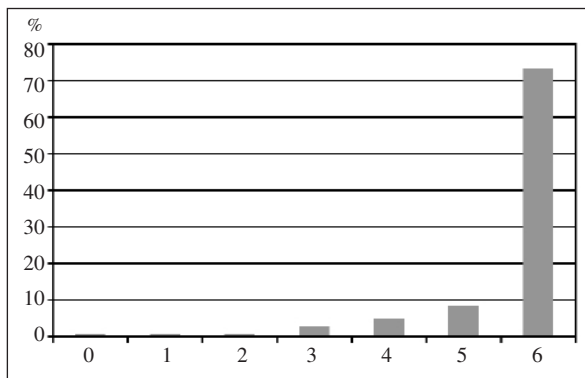


Ryc. 4. Częstość występowania nadmiernie obfitej wydzieliny z pochwy oceniana przez pacjentki w skali od 0 (nigdy) do 6 (często)

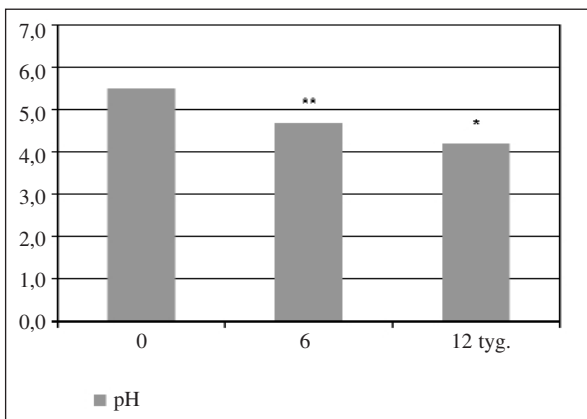




Ryc. 5. Deklarowana przez pacjentki chęć kontynuowania leczenia preparatem Vagifem w skali od 0 (zdecydowana chęć przerwania leczenia) do 6 (zdecydowana chęć kontynuacji)



Ryc. 6. Deklarowana skłonność do polecenia zastosowanego sposobu leczenia innym pacjentkom, określana przez badane kobiety w skali od 0 (zdecydowanie nie poleciłabym) do 6 (zdecydowanie poleciłabym)



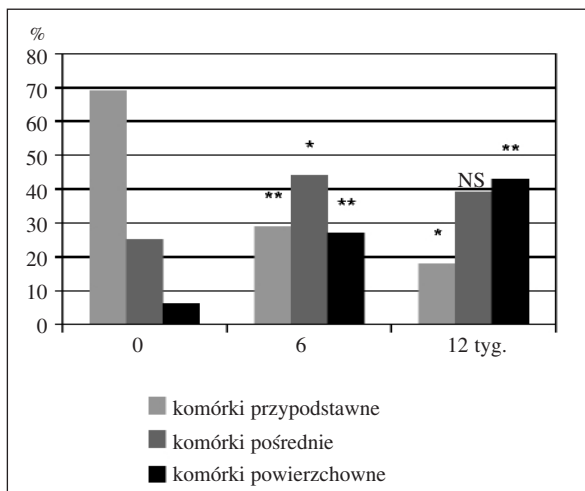
* $p < 0,05$
** $p < 0,01$

Ryc. 7. Zmiany wartości pH w ciągu 3 mies. terapii

Po 6 tyg. terapii ultraniską dawką estradiolu stwierdzono istotne statystycznie obniżenie się pH pochwy. Kontynuacja terapii przez następne 6 tyg. spowodowała mniejszy, ale również istotny statystycznie spadek wartości pH pochwy (ryc. 7.).

Po pierwszych 6 tyg. terapii w rozmazie cytohormonalnym pochwy stwierdzono istotny statystycznie wzrost odsetka komórek powierzchniowych i pośrednich oraz spadek odsetka komórek przypodstawnych. Kolejne 6 tyg. leczenia spowodowało dalszy wzrost odsetka komórek powierzchniowych i zmniejszenie odsetka komórek przypodstawnych. W zakresie komórek pośrednich nie stwierdzono dalszych istotnych statystycznie zmian (ryc. 8.).

Ultraniskodawkowa terapia dopochwowym estradiolem już po 6 tyg. spowodowała znaczną subiektyw-



* $p < 0,05$
** $p < 0,01$
NS – zmiana nieistotna statystycznie

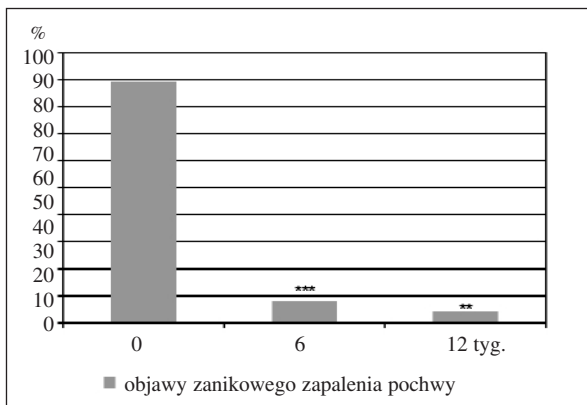
Ryc. 8. Zmiany odsetkowego udziału poszczególnych typów komórek w badaniu cytohormonalnym pochwy w zależności od długości stosowania dopochwowej terapii estradiolem

ną poprawę w zakresie objawów zanikowego zapalenia pochwy u 84,3% pacjentek. Kontynuacja leczenia przez następne 6 tyg. zwiększyła ten odsetek do 97,4% (ryc. 9.).

Po 6 tyg. leczenia Vagifemem u 73,8% pacjentek ustąpiła bolesność podczas stosunku płciowego. Kontynuacja leczenia spowodowała poprawę w zakresie dyspareunii u kolejnych 7,3% pacjentek (ryc. 10.).

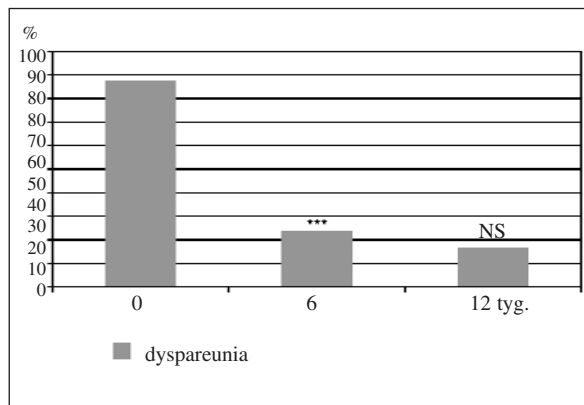
Po 6 tyg. u 19,2% pacjentek nastąpiło znaczne zmniejszenie nasilenia objawów nietrzymania moczu





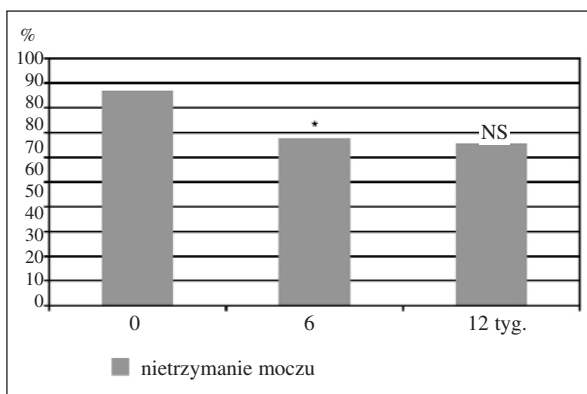
** $p < 0,01$
 *** $p < 0,001$

Ryc. 9. Odsetek pacjentek z objawami zanikowego zapalenia pochwy



*** $p < 0,001$
 NS – zmiana nieistotna statystycznie

Ryc. 10. Odsetek kobiet z dyspareunią w zależności od czasu stosowania terapii dopochwowym estradiolem



* – $p < 0,05$
 NS – zmiana nieistotna statystycznie

Ryc. 11. Odsetek pacjentek niestwierdzających istotnej poprawy w zakresie objawów nietrzymania moczu po wdrożeniu terapii dopochwowym estradiolem

($p < 0,05$). Kontynuacja terapii spowodowała poprawę w tym zakresie u kolejnych 2,5% kobiet (ryc. 11.).

Objawy uboczne potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem stwierdzono zaledwie u 3 pacjentek i były to nadciśnienie tętnicze ($n=1$), świąd skóry ($n=1$) oraz pieczenie w pochwie ($n=1$).

Dyskusja

Według najnowszych zaleceń dotyczących HTZ, w tym również stanowiska opracowanego przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, występowanie zmian zanikowych w układzie moczowo-płciowym jest jednym z podstawowych wskazań do hormonalnej

terapii zastępczej. Gdy powyższe dolegliwości stanowią jedyne wskazanie, leczeniem z wyboru powinien być niskoestrogeny preparat dopochwowy [19, 20]. Obecnie w Polsce w tej grupie leków dysponujemy gałkami i kremami zawierającymi estriol oraz ultraniskodawkową tabletką z estradiolem.

Uzyskane wyniki badań wskazują na dobrą tolerancję i wysoką skuteczność preparatu Vagifem w przypadkach objawowej atrofii urogenitalnej. Na szczególne podkreślenie zasługuje wysoka subiektywna ocena tej terapii przez pacjentki, skutkująca niskim odsetkiem dyskontynuacji i wysokim stopniem satysfakcji z leczenia.

W efekcie stosowania systemowej monoterapii estrogenowej u kobiet z zachowaną macicą występuje zwiększone ryzyko rozrostów i raka endometrium [21]. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują na brak proliferacyjnego wpływu dopochwowego podawania estriolu i ultraniskich dawek estradiolu na błonę śluzową macicy [22]. Brak również dowodów na to, by leki te oddziaływały niekorzystnie na gruczoł piersiowy [2, 11, 13, 17, 22].

Zarówno estradiol w ultraniskiej dawce (25 μg), jak i estriol podawane dopochwowo stanowią w obecnym stanie wiedzy metodami z wyboru w leczeniu dolegliwości będących rezultatem atrofii urogenitalnej w okresie około- i pomenopauzalnym [2, 16, 18–23].

Wnioski

1. Stosowanie dopochwowo tabletki zawierającej 17 β -estradiol w dawce 25 μg jest skuteczne w leczeniu objawów zanikowego zapalenia pochwy u kobiet po menopauzie.



2. U 21,7% pacjentek stwierdzono znaczną poprawę w zakresie subiektywnych objawów nietrzymania moczu podczas douchowej terapii ultraniskimi dawkami estradiolu.
3. Zastosowanie tabletki zawierającej 25 µg estradiolu, podawanej douchowo za pomocą aplikatora charakteryzuje się korzystnym profilem tolerancji.

Summary

92 women (aged 45-77 yrs) with urogenital complaints (atrophic vaginitis, dyspareunia and/or urinary incontinence) were recruited to take part in this prospective study. We analyzed the tolerability profile, compliance, patient's satisfaction and the efficacy variables during the three months of treatment with vaginal tablets containing 25 µg of 17β-estradiol (Vagifem, Novo Nordisk). Clinical evaluation and the questionnaire study were performed at the baseline and after 6 and 12 weeks of the treatment. Eighty three women (90.2%) who fulfilled the last visit served as a study population. Treatment with vaginal tablets containing 25 µg of 17β-estradiol appeared to be effective in reducing atrophic vaginitis symptoms in postmenopausal women. A significant reduction of subjective symptoms of urinary incontinence was observed by 21.7% of patients. Vaginal tablets with ultra-low dose of estradiol have good tolerability profile and are associated with high degree of compliance.

Key words: vaginal estrogen therapy, atrophic vaginitis, dyspareunia, urinary incontinence, menopause

Piśmiennictwo

1. Rechberger T, Adamiak A. Rola estrogenów w funkcjonowaniu dolnego odcinka układu moczowego u kobiet oraz w etiologii nietrzymania moczu. *Prz Menopauz* 2003; 5: 35-42.
2. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, et al. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (4): 556-62.
3. Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59: S35-S39.
4. Paszkowski T. Wspomaganie jakości życia seksualnego po menopauzie. *Menopauza* 2003; 2 (1): 1-5.
5. Petri E. Urogenital aging. *Wykład na sympozjum Reoperacje w ginekologii* Lublin 2004.
6. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. *Incontinence*. 2nd International Consultation on Incontinence Plymbridge Distributors Ltd., Paris 2002.
7. Rechberger T, Skorupski P. Red. Rechberger T, Jakowicki JA. *Rola tkanki łącznej w patomechanizmie nietrzymania moczu u kobiet*. Diagnostyka i leczenie. BiFolium. Lublin 2001; 39-40.
8. Boos KW, Cardozo L, Staskin D. *Textbook of Female Urology and Urogynaecology*. London Taylor & Francis, A Martin Dunitz Book 2001; 926-48.
9. Rapa D, Paszkowski T. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na jakość życia seksualnego kobiet po menopauzie. *Nowa Medycyna: Hormonalna Terapija Zastępcza*. Wydanie specjalne 2002: 11-7.
10. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 1995; 22: S1-S5.
11. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. *Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee*. *Obstet Gynecol*. 1998; 92 (4 Pt 2), 722-7.
12. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. *A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; Oct, 83 (10): 892-7. Review.
13. Nilsson K, Heimer G. *Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency – a pharmacokinetic and pharmacodynamic study*. *Maturitas* 1992; 15: 121-7.
14. Iosif CS, Bekassy Z. *Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 257-60.
15. Eriksen PS, Rasmussen H. *Low-dose 17β-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study*. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 1992; 44: 137-44.
16. Cicinelli E, Di Naro E, De Ziegler D, et al. *Placement of the vaginal 17β-estradiol tablets in the inner or outer one third of the vagina affects the preferential delivery of 17β-estradiol toward the uterus or periurethral areas, thereby modifying efficacy and endometrial safety*. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 55-8.
17. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM. *17β-estradiol vaginal tablet Versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis*. *Menopause* 2000; 56-161.
18. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, et al. *Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms*. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82 (2): 187-97.
19. Global Experts Team. *Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond*. *Climacteric* 2004; 7: 8-11.
20. *Praktyczne zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej 2004*. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne 2004: 1-15.
21. Whitehead M, Godfree V. *Hormone Replacement Therapy – Your Questions Answered*. 1998 Lancs Parthenon Publishing Group Limited.
22. Wlazlak E, Surkont G, Suzin J. *Estradiol – nowość czy standard w terapii douchowej?* *Prz Menopauz* 2004; 5: 50-6.
23. Dugal R, Hesla K, Sordal T, et al. *Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 293-7.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Grzegorz Surkont**
 I Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej
 I Katedra Ginekologii i Położnictwa
 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
 Szpital im. M. Madurowicza
 ul. Wileńska 37
 94-029 Łódź
 tel. +48 42 686 04 71
 e-mail: grzegorz.4838843@pharmanet.com.pl, edytawlazlak@wp.pl

