

Hormonalna terapia zastępcza u kobiet uzależnionych od dymu tytoniowego

Hormonal replacement therapy in women addicted to the tobacco smoke

Tomasz Paszkowski, Wojciech Wrona

Autorzy przedstawiają epidemiologię i patofizjologię narażenia kobiety około- i postmenopauzalnej na dym tytoniowy. Szczegółowo opisano wpływ palenia tytoniu na metabolizm estrogenów oraz na skuteczność i profil bezpieczeństwa terapii hormonalnej u palaczek. W świetle obecnego stanu wiedzy u kobiet palących papierosy, które kwalifikują się do HTZ należy prowadzić terapię hormonalną drogą parenteralną przy użyciu minimalnie skutecznych dawek.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, palenie tytoniu

(Przegląd Menopauzalny 2005; 4: 68–72)

Palenie tytoniu jest niezmiernie istotnym problemem zdrowotnym o wymiarze społecznym. Polska od ponad 20 lat jest krajem o jednym z najwyższych na świecie spożyciu tytoniu [1–5]. Wraz z upowszechnieniem tego nałogu szczególnej wagi nabiera uzależnienie kobiet od dymu tytoniowego.

Odsetek kobiet palących regularnie papierosy w Polsce w 1992 r. wynosił 23%, w 1993 r. – 25%, w 1994 r. – 26% i w 1995 r. – 23% [4]. W porównaniu z wynikami wcześniejszych sondaży występują tylko niewielkie zmiany w rozpowszechnieniu palenia tytoniu wśród kobiet w naszym kraju. Najczęściej, bo aż w 42 i 40%, regularnie palą papierosy kobiety 30- i 40-letnie. W badaniach OBOP-u w grupie kobiet w wieku 40–49 lat odsetek palących codziennie papierosy zwiększył się z 34% w 1994 r. do 40% w 1995 r., czyli o 6%. Natomiast w grupie pań w wieku 16–19 lat odsetek regularnie palących znacznie zmalał. Odsetek kobiet regularnie palących papierosy wg wieku w poszczególnych grupach wiekowych w 1995 r. wynosił odpowiednio: w grupie 16–19 lat – 10%, 20–29 lat – 21%, 30–39 lat – 42%, 40–49 lat – 40%, 50–59 lat – 24%, 60 lat i więcej – 8%. Odsetki kobiet palących re-

gularnie papierosy wg miejsca zamieszkania kształtowały się w 1995 r. następująco: na wsi – 18%, w mieście do 100 tys. mieszkańców – 32%, w mieście powyżej 100 tys. mieszkańców – 22%. Obiecująco przedstawiają się dane mówiące o tym, że w ostatnich latach wśród kobiet zamieszkujących duże miasta powyżej 100 tys. mieszkańców, notuje się wyraźny spadek odsetka kobiet palących regularnie papierosy (1993 r. – 45%, 1994 r. – 30%, 1995 r. – 22%) [3]. W badaniach sondażowych przeprowadzonych przez Ośrodek Badań Opinii Publicznej na zlecenie Centrum Onkologii odsetek kobiet regularnie palących papierosy wg struktury społeczno-zawodowej przedstawiał się w 1995 r. następująco: w grupie kobiet zatrudnionych w rolnictwie – 10%, wśród robotnic niewykwalifikowanych – 20%, wśród robotnic wykwalifikowanych – 26%, wśród pracownic umysłowych bez wyższego wykształcenia – 30%, w grupie pracownic umysłowych z wyższym wykształceniem – 19% [4]. Porównując dane z 1995 r. z danymi z 1994 r. można zauważyć spadek odsetka kobiet palących codziennie papierosy o 8% wśród robotnic wykwalifikowanych i o 6% wśród robotnic niewykwalifikowanych. Również w grupie pra-

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



cownic umysłowych z wyższym wykształceniem spadł odsetek regularnie palących o 4%. W pozostałych grupach zawodowych nie nastąpiły istotne zmiany. Kobiety (10%) znacznie rzadziej niż mężczyźni (24%) zapalają pierwszego papierosa w ciągu pierwszych 5 min po przebudzeniu. Panie częściej (32%) niż panowie (23%) odkładają zapalenie pierwszego papierosa na później, to jest po upływie więcej niż godziny po przebudzeniu. Kobiety (18%) częściej niż mężczyźni (3%) udaje się nie palić przez dłużej niż pół roku. Panie (20%) przerywają palenie na tydzień do 3 mies. rzadziej niż panowie (29%). Kobiety, które regularnie palą tytoń podejmowały bezskuteczne próby zaprzestania palenia średnio 4,2 razy, zaś panowie podejmowali średnio 4,1 prób zaprzestania palenia [4].

Na świecie co 10 sekund ktoś umiera na chorobę wywołaną paleniem tytoniu. Negatywne skutki tego nałogu nie dotyczą jedynie samych palaczy. Także u osób niepalących wdychanie dymu tytoniowego, ulatniającego się z palącego się papierosa (tzw. boczny strumień) lub wydychanego przez palaczy, podnosi ryzyko wystąpienia m.in. raka płuc i chorób serca. Stwierdzono, że niepalący wdycha od 1/3 do 1/2 zawartości tzw. strumienia bocznego z dymu tytoniowego rozprzestrzeniającego się w pomieszczeniu, w którym palone są papierosy. Bierne palenie ulega sezonowemu nasileniu w zimie i stanowi szczególnie problem w środowisku domowym i miejscu pracy. Według wielu doniesień palenie bierne niesie za sobą podobne ryzyko zagrożenia toksycznymi składnikami dymu tytoniowego, jak palenie czynne [5].

40% nałogowych palaczy umrze przed 65. rokiem życia, podczas gdy spośród niepalących umiera tylko 15%. Palenie tytoniu jest najbardziej upowszechnionym antyzdrowotnym elementem stylu życia człowieka. Uznaje się, że tytoń stanowi główną przyczynę zagrożenia zdrowia ludności [5].

W dymie tytoniowym, poza nikotyną występuje ponad 400 związków chemicznych, które powstają w wyniku pirolizy i destylacji tytoniu oraz spalania bibułki papierosowej w wysokiej temperaturze (600–1 000°C). Dym tytoniowy powstaje w czasie niecałkowitego spalania tytoniu, a wyżej wymienione reakcje warunkują jego skład. Ksenobiotyki zawarte w dymie tytoniowym wykazują toksyczne działanie w stosunku do komórek, tkanek i narządów wszystkich organizmów żywych [3].

Wśród znanych mechanizmów działania składników dymu tytoniowego na ludzki organizm należy m.in. wymienić [3,6]:

- zaburzenia syntezy hemu, wzrost stężenia hemoglobiny, liczby krwinek czerwonych, średniej objętości krwinek czerwonych, zwiększenie wartości hematokrytu, zwiększenie liczby krwinek białych, płytek krwi, podwyższenie stężenia hemoglobiny tlenkowej, wzrost lepkości krwi spowodowany zwiększeniem agregacji krwinek czerwonych, skrócenie

czasu rekalcynacji, zahamowanie aktywności fibrynolitycznej, skłonność do nadkrzepliwości krwi, wzrost stężenia globulin α_1 i α_2 , przy równoczesnym zmniejszeniu stężenia albumin,

- spadek liczby przeciwciał klasy IgG oraz IgA w surowicy krwi i w ślinie, wzrost liczby przeciwciał klasy IgM oraz IgD w surowicy, wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej, kwaśnej fosfatazy, wzrost aktywności granulocytów obojętnochłonnych,
- wpływ na funkcję wątroby spowodowany modulacją aktywności enzymatycznej hepatocytu oraz zmianę przepływu krwi przez ten narząd,
- indukcję procesów nowotworowych (benzopiren, benzantracen, nitrozaminy),
- podwyższenie stężenia adrenaliny, noradrenaliny, wazopresyny, kortyzonu,
- podwyższenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych.

Palenie tytoniu znacząco wpływa na metabolizm hormonów płciowych, szczególnie estrogenów [7, 8]. Nałóg tytoniowy stanowi bardzo istotny czynnik ryzyka niedoboru estrogenów. W literaturze przedmiotu istnieje określenie *wypalanie estrogenów*, które dotyczy zmniejszenia stężenia i biodostępności tych hormonów u kobiet palących. Wpływ składników i metabolitów dymu tytoniowego na funkcje jajnika jest długotrwały oraz zależny od dawki [8]. Dzieje się tak, ponieważ substancje zawarte w dymie tytoniowym poza bezpośrednim toksycznym oddziaływaniem na komórki ziarniste jajników powodują inaktywację enzymów steroidogenezy jajnikowej (zmniejszenie aktywności aromatazy) oraz wywołują skurcz drobnych naczyń krwionośnych zaopatrujących pęcherzyki jajnikowe, w ten sposób upośledzając stymulację efektorów przez gonadotropiny.

Z niedawno opublikowanych doniesień wiadomo, że płyn pęcherzykowy we wnętrzu pęcherzyka Graafa zawiera kotylinę, metabolit nikotyny, w stężeniach porównywalnych z jej stężeniami w surowicy krwi [9]. Narażenie na dym tytoniowy powoduje zjawisko stresu oksydacyjnego w środowisku pęcherzyka jajnikowego, w którym potencjał antyoksydacyjny jest znacznie obniżony. Wśród czynników stymulujących nadmierną produkcję reaktywnych form tlenu na szczególną uwagę zasługują ksenobiotyki, takie jak leki, trucizny środowiskowe i używki. Spośród używek najlepiej udokumentowany wpływ na indukcję stresu oksydacyjnego ma dym tytoniowy. Palenie papierosów przebiega z wytworzeniem i wdychaniem ogromnych ilości wolnych rodników. W dymie tytoniowym zawarte są prooksydanty, zarówno w swojej frakcji gazowej, jak i w obrębie substancji smołowych. Wśród reaktywnych form tlenu zawartych w filtrach papierosowych dominują rodniki semichinonowe. Dym tytoniowy zawiera znaczne ilości tlenu i dwutlenku azotu oraz hydrochinonów. Hydrochinony są to rozpuszczalne w tłuszczach związki, któ-



re w cyklu redoks mogą stawać się donorami elektronów w jedno- lub dwuelektronowej redukcji tlenu cząsteczkowego. W rezultacie palenia tytoniu wzrasta intensywność wolnorodnikowej degradacji białek i lipidów we krwi, czemu towarzyszy spadek zawartości antyoksydantów niskocząsteczkowych [9].

U kobiet palących papierosy wcześniej niż u niepalących dochodzi do menopauzy i szeregu zmian charakterystycznych dla okresu klimakterium [8]. Jest to niewątpliwie związane ze zmniejszeniem stężenia estrogenów w ich organizmie. Stan ten jest spowodowany również stymulacyjnym wpływem dymu tytoniowego na stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG), co powoduje znaczne zmniejszenie biodostępności estrogenów u tych kobiet [10]. Palenie papierosów wywiera efekt antyestrogenowy poprzez indukcję syntezy mało aktywnych katecholowych pochodnych estrogenów poprzez aktywację toru 2-hydroksylacji estradiolu [11]. Palenie tytoniu przyspiesza menopauzę, również wskutek bezpośredniego wpływu degeneracyjnego wywieranego przez węglowodory aromatyczne zawarte w dymie tytoniowym na oocyty [12]. Ostatnie krwawienie miesięczne występuje u kobiet palących papierosy średnio od 1 do 1,5 roku wcześniej aniżeli u kobiet niepalących [8].

Osteoporoza, proces ewidentnie estrogenozależny, postępuje szybciej i występuje z większym nasileniem u palaczek tytoniu [13, 14]. Ward i Klesges w opublikowanej w 2001 r. metaanalizie dotyczącej efektów palenia tytoniu na mineralną gęstość kości zwracają uwagę na zwiększone ryzyko osteoporozy u palaczy tytoniu i szacują, że w przypadku kobiet nałóg ten zwiększa ryzyko patologicznych złamań kręgow o 13% oraz złamań biodra o 31% [15].

Akhter i współpracownicy w doniesieniu dotyczącym doświadczenia przeprowadzonego na samicach szczerów sugerują, że nie sama nikotyna, ale inne składniki dymu tytoniowego są odpowiedzialne za zmniejszenie gęstości kości oraz zwiększenie ryzyka złamań kości u palaczy tytoniu [16].

Opublikowano szereg doniesień dotyczących stosowania hormonalnej terapii zastępczej u pacjentek palących papierosy [17, 18]. Problem palenia po menopauzie dotyczy bardzo wielu kobiet. W badaniu WHI (*Women's Health Initiative*) 50% z 8 500 kobiet poddawanych hormonalnej terapii zastępczej paliło papierosy przed rozpoczęciem badania lub też kontynuowało palenie w jego trakcie [19].

W przypadku kobiet palących bardzo ważną rolę odgrywa droga podania leku. Tanko i Christiansen w opublikowanym niedawno obszernym opracowaniu poglądowym, zwracają uwagę na antyestrogenowy efekt palenia tytoniu i podkreślają, że w wielu badaniach podczas podawania leku drogą doustną u palących pacjentek wykazano znacznie (nawet o połowę) obniżony poziom estrogenów we krwi w porównaniu z pacjentkami niepalącymi [20].

Dokładnie takie same wnioski ze swojego badania wyciągnęli Geisler i wsp., zwracając jednocześnie uwagę, że tak znamienne obniżony poziom estrogenów we krwi nie występuje u pacjentek przyjmujących estrogeny drogą parenteralną [21].

Mueck i Seeger w niedawno opublikowanej pracy stwierdzają, że w odniesieniu do kobiet palących papierosy doustna droga podawania HTZ jest najgorszą z możliwych [22]. W zależności od rodzaju wypalanych papierosów, ich liczby, a także czasu trwania w nałogu palenie może znacznie zredukować lub nawet całkowicie znieść terapeutyczny efekt doustnie podawanych estrogenów. Takich problemów autorzy nie obserwowali w przypadku przezskórnej drogi podawania leku. Ta droga podania pozwala uniknąć tzw. efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i nie wiąże się z preferencyjną indukcją metabolizmu estradiolu w kierunku nieaktywnych produktów jego 2-hydroksylacji.

W doniesieniu z 2004 r. Girdler z grupą współpracowników [23] porównali wpływ przezskórnej i doustnej hormonalnej terapii zastępczej na układ sercowo-naczyniowy. Sześciomiesięcznym badaniem objęto 82 pacjentki po menopauzie, palące papierosy, które podzielono na III grupy. Grupa I (31 kobiet) otrzymywała 17-beta-estradiol drogą przezskórną w dawce 0,05 mg/d, grupa II (30 kobiet) otrzymywała doustnie skoniugowane estrogeny końskie w dawce 0,625 mg/d, grupa III (21 kobiet) otrzymywała *placebo*. Wszystkie pacjentki poddane estrogenosubstytucji otrzymywały wg jednakowego schematu te same dawki takiego samego progestagenu (MPA – 2,5 mg/d). Autorzy ci sformułowali wniosek, że znacznie lepsze efekty protekcyjne na układ sercowo-naczyniowy wywiera u palaczek hormonalna terapia zastępcza podawana drogą parenteralną. U pacjentek otrzymujących estradiol drogą przezskórną zaobserwowano w porównaniu z kobietami suplementowanymi estradiolem *per os* znacznie bardziej nasilone korzystne zmiany w zakresie ciśnienia tętniczego, zarówno w spoczynku, jak i po bodźcu stresowym, markerów obwodowego oporu naczyniowego, poziomu norepinefryny w warunkach stresu, wazodilatacji zależnej od śródbłonna oraz receptorowej odpowiedzi beta2-adrenergicznej. Wyniki tej pracy potwierdzają spostrzeżenia Garcia-Fernandez i wsp. [24], którzy stwierdzili, że palenie papierosów osłabia ochronny wpływ estrogenów podawanych doustnie na śródbłonek naczyniowy.

W pracy z 2003 r. zespół pod kierownictwem Valimaki [25] opisał wpływ przezskórnej terapii estrogenowej na zmiany masy kostnej. Dwuletnim badaniem objęto 148 kobiet po menopauzie w wieku 46–58 lat. Pacjentki palące otrzymywały estradiol drogą doustną lub przezskórną w ekwiwalentnych dawkach. Rezultaty opublikowanych w tej mierze badań wskazują na to, że przezskórna terapia estrogenowa w takim samym stop-



niu chroni przed ryzykiem osteoporozy, zarówno kobiety palące, jak i niepalące, czego nie można powiedzieć o terapii doustnej [26, 27].

W literaturze przedmiotu brak doniesień o profilu bezpieczeństwa i skuteczności niskodawkowej doustnej HTZ prowadzonej u kobiet palących papierosy. W wielu publikacjach autorzy zwracają jednak uwagę, że kobiety palące często wymagają większych dawek leków w celu uzyskania pozytywnego, porównywalnego z niepalącymi efektu terapeutycznego [11, 28–30]. Ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych jest od 2 do 5 razy większe u kobiet palących, stosujących hormonalną terapię zastępczą w porównaniu z pacjentkami wolnymi od nałogu [31].

Korzyści dla zdrowia, wynikające z zaprzestania palenia tytoniu powinny być przedstawiane przez lekarza każdej pacjentce decydującej się na hormonalną te-

rapię zastępczą, co spowoduje poza ogólnoustrojowymi skutkami porzucenia palenia także to, że pacjentka ta będzie wymagała podawania znacznie mniejszych dawek leków hormonalnych [28].

W świetle obecnego stanu wiedzy hormonalna terapia zastępcza nie jest przeciwwskazana u pacjentek palących papierosy. Cicco i wsp. zdecydowanie zalecają zmniejszenie liczby wypalanych papierosów, a najlepiej całkowite porzucenie nałogu przez około- i pomenopauzalne pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą, co ma w znaczący sposób zmniejszyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych HTZ [32]. Pacjentki, które pomimo zalecenia lekarza nie zdecydują się na zerwanie z nałogiem palenia papierosów powinny otrzymywać hormonalną terapię zastępczą drogą parenteralną, przy użyciu minimalnie skutecznych dawek [21].

Summary

The authors review epidemiology and pathophysiology of the peri- and postmenopausal women's exposure to the tobacco smoke. The influence of tobacco smoking on the estrogen metabolism as well as on the efficacy and safety profile of the HRT is discussed in detail. According to the currently accepted opinions, in women with indications for HRT, the parenteral route of administration and the minimally effective doses of hormones should be used.

Key words: menopause, hormonal replacement therapy, tobacco smoking

Piśmiennictwo

1. Emeryk A. *Palenie tytoniu a zdrowie dzieci i młodzieży*. W: *Palenie tytoniu. Wpływ na zdrowie i program walki z nałogiem*. Malinowski J (red.). Lublin 2001.
2. Kowalewska A, Mazur J, Woynarowska B. *Palenie tytoniu wśród dziewcząt i mężczyzn w wieku 11–15 lat z uwzględnieniem miejsca zamieszkania*. W: *Kobieta i tytoń. Aktualne badania w Polsce*. Florek E, Piekoszewski W, Wrzosek J (red.). Poznań 2002.
3. Radomański T. *Palenie tytoniu jako czynnik ryzyka dla zdrowia kobiety oraz czynnik ryzyka perinatalnego*. W: *Palenie tytoniu. Wpływ na zdrowie i program walki z nałogiem*. Milanowski J (red.). Lublin 2001.
4. Ośrodek Badania Opinii Publicznej. *Raport na zlecenie Centrum Onkologii*. Wyd. OBOP, Warszawa 1995.
5. Zatoński W, Przewoźniak K. *Palenie tytoniu w Polsce: Postawy, następstwa zdrowotne i profilaktyka*. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1996.
6. Łapińska-Szumczyk S, Emerich J, Dębniak J. *Rola palenia tytoniu w onkologii ginekologicznej*. W: *Kobieta i tytoń. Aktualne badania w Polsce*. Florek E, Piekoszewski W, Wrzosek J (red.). Poznań 2002.
7. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. *The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women*. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 502-14.
8. Tziomaios K, Charsoulis F. *Endocrine effects of tobacco smoking*. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 664-74.
9. Paszkowski T, Clarke RN, Hornstein MD. *Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle*. *Human Reprod* 2002; 17: 921-25.
10. Greenberg G, Thompson SG, Meade TW. *Relation between cigarette smoking and use of hormonal replacement therapy for menopausal symptoms*. *J Epidemiol Commun Health* 1987; 41: 26-9.
11. Michnovic JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, et al. *Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking*. *N Engl J Med* 1986; 315: 1305-9.
12. Paszkowski T, Janeczek L. *Stres oksydacyjny po menopauzie*. W: *Menopauza*. Pertyński T (red.). Biblioteka Naukowa Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki. Tom III. Łódź 2000; 51-6.
13. Cubrilo-Turek M, Stavljenic-Rukavina A, Turek S, et al. *The usefulness of biochemical bone markers in predicting the response of hormone replacement therapy in perimenopausal cigarette smoking women*. *Coll Antropol* 1999; 23: 195-201.
14. Law MR, Cheng R, Hackshaw AK, et al. *Cigarette smoking, sex hormones and bone density in women*. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 553-8.



15. Ward KD, Klesges RC. *A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density*. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 259-70.
16. Akhter MP, Iwaniec UT, Haynatzki GR, et al. *Effects of nicotine on bone mass and strength in aged female rats*. *J Orthop Res* 2003; 21: 14-9.
17. Jensen J, Christianson C. *Effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopausal hormone replacement therapy*. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 820-5.
18. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. *Cigarette smoking, serum estrogens and bone loss during hormone-replacement therapy early menopause*. *N Engl J Med* 1985; 313: 973-5.
19. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women*. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
20. Tanko LB, Christiansen C. *An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners*. *Menopause* 2004; 11: 104-9.
21. Geisler J, Omsjo IH, Helle SI, et al. *Plasma oestrogen factors in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy: influence of route of administration and cigarette smoking*. *J Endocrinol* 1999; 162: 265-70.
22. Mueck AO, Seeger H. *Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy*. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 45-54.
23. Girdler SS, Hinderliter AL, Wells EC, et al. *Transdermal versus oral estrogen therapy in postmenopausal smokers: hemodynamic and endothelial effects*. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 169-80.
24. Garcia-Fernandez R, Perez-Velasco JG, Concepcion-Millan A, et al. *Estrogen does not prevent endothelial dysfunction caused by cigarette smoking*. *Clin Cardiol* 2004; 27: 71-3.
25. Valimaki MJ, Laitinen KA, Tahtela RK, et al. *The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: a prospective, controlled study*. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1213-20.
26. Os I, Hoieggren A, Larsen A, et al. *Smoking and relation to other risk factors in postmenopausal women with coronary artery disease, with particular reference to whole blood viscosity and beta-cell function*. *J Intern Med* 2003; 253: 232-9.
27. Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, et al. *Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hip fracture among women*. *Ann Intern Med* 1992; 116: 716-21.
28. Cassidenti DL, Vijod AG, Vijod MA, et al. *Short-term effects of smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol on postmenopausal women*. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1953-69.
29. Tansavatdi K, McClain B, Herrington DM. *The effects of smoking on estradiol metabolism*. *Minerva Ginecol* 2004; 56: 105-14.
30. Geisler J, Omsjo IH, Helle SI, et al. *Plasma oestrogen fractions in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy: influence of route of administration and cigarette smoking*. *J Endocrinol* 1999; 162: 265-70.
31. Girdler SS, Hinderliter AL, West SG, et al. *Postmenopausal smokers show reduced hemodynamic benefit from oral hormone replacement*. *Am J Cardiol* 2000; 86: 590-2.
32. Cicco G, Dolce E, Vicenti P, et al. *Hemorheological aspects in hypertensive menopausal smoker women treated with female hormones*. *Clin Hemorheol Microcirculation* 1999; 21: 343-7.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. **Tomasz Paszkowski**
 III Katedra i Klinika
 Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 8
 20-954 Lublin
 tel. +48 81 724 42 68
 e-mail: tomasz.paszowski@am.lublin.pl

