

Wybór drogi podania w terapii hormonalnej okresu menopauzy – kiedy warto zamienić tabletki na plastry?

Choosing the route of drug administration for hormone therapy of the menopausal period – when is it worth to truck tablets for patches?

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak

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

Przeгляд Menopauzalny 2006; 5: 323–328

Streszczenie

Wybór właściwej drogi podania hormonów dla kobiet menopauzalnych jest zasadniczym elementem tzw. terapii skrojonej na miarę. W tym kontekście przezskórna terapia hormonalna w postaci plastrów, omijająca krążenie wrotne i utrzymująca stały poziom 17β -estradiolu, jest leczeniem optymalnym w wielu sytuacjach klinicznych. Niniejszy artykuł przedstawia przypadki, w których HT w postaci plastrów wydaje się być lepszą od tabletek opcją leczenia hormonalnego dla kobiet będących w okresie menopauzy.

Słowa kluczowe: menopauza, terapia hormonalna, plastry

Summary

The choice of proper way of hormone administration in menopausal women is a crucial element of so-called tailored therapy. In this context transdermal hormone therapy in the form of patches, passing round portal circulation and maintaining stable 17β -oestradiol levels, is an optimal treatment for many clinical states of affairs. The above article presents these cases where transdermal hormonal patches seem to be more suitable than tablets for women in the menopausal period.

Key words: pregnancy menopause, hormone therapy, patches

Stosowanie *terapii hormonalnej (skrojonej) na miarę potrzeb pacjentki (ang. tailored hormone therapy – tailored HT)* u kobiety w okresie menopauzy wymaga od lekarza, który rozpoczyna lub kontynuuje u niej leczenie hormonalne, podejmowania ważnych decyzji dotyczących wyboru (w tym i ewentualnej zmiany) typu HT. Dotyczy to nie tylko rodzaju zastosowanego estrogenu i progestagenu, czy dawek preparatów hormonalnych, lecz również (a może przede wszystkim!) drogi podania hormonów. Równie ważna jest dokładna analiza wszystkich za i przeciw leczeniu hormonalnemu.

W HT mamy do wyboru różne drogi podania hormonów, np. iniekcje domięśniowe, inhalacje donosowe, czy środki (globulki/tabletki) dopochwowe, mimo to nadal najpopularniejszymi formami HT pozostaje droga doust-

na (*ang. oral HT – oHT*) i przezskórna (*ang. transdermal HT – tHT*) tej terapii.

W przypadku tHT myślimy przede wszystkim o plastrach, gdyż forma żelów przezskórnych stanowi w naszym kraju margines tego typu terapii. Nie wnikając w przyczyny takiego stanu rzeczy, w dalszej części niniejszego opracowania skrót tHT będzie odnosił się właśnie do plastrów przezskórnych, a nie do formy żelowej HT.

tHT to bardzo popularna forma leczenia hormonalnego dla kobiet będących w okresie menopauzy – w USA (największy rynek HT na świecie), już na początku lat 90. XX w. plastry były drugą pod względem częstości stosowania formą leczenia hormonalnego [1]. W Polsce ta forma terapii zaczęła zyskiwać na popularności w połowie lat 90. i obecnie większość pacjentek

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Tomasz Pertyński**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

prosi swojego lekarza właśnie o plastry. Jest to podyktowane nie tylko wygodą stosowania tHT, lecz również ma swoje liczne obiektywne przesłanki.

Przezskórna droga podawania estrogenów w postaci plastrów powoduje, że estradiol (E_2) osiąga określony narząd docelowy z pominięciem krążenia wrotnego. Pozwala to uniknąć efektu *pierwszego przejścia* hormonu przez wątrobę. Dzięki temu dobową dawkę leku zostaje wyrażnie zredukowana (ok. 40 razy!), a metabolizm hepatocytów ulega minimalnym zmianom w porównaniu z oHT. Ma to swoje określone konsekwencje metaboliczne i jest równocześnie przyczyną wielu różnic w działaniu pomiędzy tHT i oHT [2]. W przypadku oHT większa część E_2 zostaje zmetabolizowana w wątrobie do mało aktywnego estronu (E_1), co powoduje, że stosunek E_1/E_2 przy tej terapii wzrasta do 5:1, podczas gdy tHT utrzymuje go na poziomie 1:1, co jest wartością charakterystyczną dla kobiet przed menopauzą [3]. Niewielkie dobowe dawki E_2 uwalniane z plastra wystarczają więc w zupełności do leczenia objawów wypadowych, a redukcja dolegliwości klimakterycznych zachodzi szybko, już w trakcie pierwszego miesiąca HT i jest utrzymywana na wystarczającym poziomie w kolejnych cyklach leczniczych [4].

Ważne jest także, że stosowanie tHT zapewnia utrzymanie względnie stałego poziomu steroidów płciowych, bez tak charakterystycznych dla oHT wahań w stężeniach przyjmowanych hormonów – szybki wzrost (tzw. pik) z następnym szybkim spadkiem poziomu podawanego leku.

Poniżej przedstawiamy kilka sytuacji klinicznych, w których tHT może lub powinna być preferowana, tj. gdzie rozpoczynając leczenie hormonalne należy pomyśleć najpierw o plastrach lub też zmienić tabletki na tę formę leczenia hormonalnego.

Schorzenia układu tętniczego – nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, miażdżyca

Średnia wartość ciśnienia tętniczego wzrasta wraz z wiekiem, a proces ten ulega szczególnemu nasileniu w okresie menopauzalnym, np. w badaniach Framingham stwierdzono, że pomiędzy 30. a 65. rokiem życia ciśnienie skurczowe u kobiet wzrasta średnio o 20 mmHg, a rozkurczowe o 10 mmHg [5]. Pomimo, że w istotnym odsetku przyczyną nadciśnienia tętniczego pozostaje nieznana, za ważny w patogenezie tego schorzenia uznaje się układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS). Np. zwiększenie ekspresji receptora AT_1 tego układu w okresie menopauzy niekorzystnie odbija się na funkcji RAAS, co ma wpływ na wzrost liczby incydentów sercowo-naczyniowych w tym okresie [6]. Uważa się, że angiotensyna II (jeden z produktów aktywacji RAAS), poza wpływem na hemodynamikę (= skurcz naczyń), ma również – poprzez działanie mitogenne, pro-

zakrzepowe, czy nasilające stres oksydacyjny – uszkadzający wpływ na ścianę naczyniową, odgrywa więc ważną rolę w procesach aterogenezy [7].

Doustne estrogeny (w szczególności skoniugowane estrogeny końskie, CEE – ang. *conjugated equine estrogens*), poprzez efekt *pierwszego przejścia* przez wątrobę, mogą nasilać syntezę angiotensynogenu, co w konsekwencji zwiększa aktywność RAAS (wzrost aktywności reninowej osocza, wzrost stężenia angiotensyny II i aldosteronu). Estradiol podawany przezskórnie nie zwiększa natomiast aktywności RAAS, a wywierając działanie wazodylatacyjne, może nawet obniżyć ciśnienie tętnicze [8]. Ciśnienie tętnicze obniżyło się w czasie tHT w 11 na 13 badań, podczas gdy przy stosowaniu oHT obniżenie ciśnienia uzyskano tylko w 4 na 11 przeprowadzonych badań [9]. Dla większości menopauzalnych kobiet z podwyższonym ciśnieniem tętniczym tHT może więc być optymalną opcją leczenia hormonalnego.

Wiele z dostępnych danych świadczy o tym, że tHT korzystniej niż oHT wpływa na czynniki mające wpływ na ryzyko rozwoju miażdżycy i choroby wieńcowej serca (ang. *coronary heart disease* – CHD) – tHT generuje m.in. spadek aktywności czynnika VII krzepnięcia, zmniejsza stężenie PAI-1, fragmentów $_{1+2}$ protrombiny, TXB_2 , poziomów E-selektyny, MCP-1 i ACE, nie wpływa na CRP, korzystniej niż tabletki oddziałuje na profil lipidowy oraz gospodarkę węglowodanową (co omówiono poniżej), natomiast oHT może podwyższać surowicze poziomy czynnika VII i IX krzepnięcia oraz stężenie białka C-reaktywnego i amyloidu A (podobnie jak tHT wpływa natomiast na PAI-1 i molekuly adhezyjne) [10–14].

Sekwencyjna złożona tHT (E_2 + NETA) powoduje większy niż złożona oHT wzrost poziomów NO (a wiadomo, że niski poziom NO to uznany czynnik ryzyka chorób serca i naczyń) [15]. Można więc wnioskować, że również w przypadku obecności czynników ryzyka CHD lub samej CHD, tHT będzie terapią pierwszego rzutu dla kobiet wymagających leczenia hormonalnego.

Schorzenia układu żylnego – żyłaki kończyn dolnych, zwiększone ryzyko zakrzepowe, w tym dodatni wywiad zakrzepowo-zatorowy

Coraz więcej wiemy również o różnicach pomiędzy tHT i oHT w ich wpływie na hemostazę w układzie żylnym. Jest to szczególnie ważne w kontekście powikłań zakrzepowo-zatorowych obserwowanych w trakcie leczenia hormonalnego. Z jednej strony bowiem aktywny proces zakrzepowo-zatorowy jest jednym z zasadniczych przeciwwskazań do HT, z drugiej zaś lęk przed ewentualną zakrzepicą żył głębokich i zatorem płuc to jedna z głównych przyczyn niestosowania HT w okresie menopauzalnym.

Z wyników coraz liczniejszych badań wiemy natomiast, że tHT korzystniej niż oHT wpływa na poszczególne elementy hemostazy żylną, co powinno predysponować ją do bycia terapią z wyboru dla kobiet w okresie menopauzy mających czynniki ryzyka żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ang. *venous thromboembolism* – VTE) takie, jak np. żylaki kończyn dolnych i przewlekła niewydolność żylna, przebyta zakrzepica żył głębokich, otyłość, czy wrodzone trombofilie (m.in. niedobór antytrombiny III, białka C, białka S) [16]. Oto kilka przykładów ww. badań:

- porównując wpływ różnych dróg podania hormonów na układy krzepnięcia i fibrylizy stwierdzono, że niekorzystne zmiany w koagulogramie, w tym wzrost stężenia czynnika VII, wzrost stężenia F₁₊₂ i D-dimerów, czy spadek stężenia t-PA, występuje tylko w przypadku oHT. Nie odnotowano natomiast żadnych zmian w badanych parametrach u kobiet z tHT, co potwierdza fakt, że ominięcie krążenia wrotnego przy tej terapii ma korzystny wpływ na wątrobową syntezę białek biorących w udział procesach krzepnięcia i fibrylizy [17];
- oHT powoduje wystąpienie oporności na aktywowane białko C (ang. *activated protein C resistance* – APCR), czego nie obserwuje się w przypadku tHT [18];
- przezskórna estrogenoterapia (ang. *estrogen therapy* – ET) w postaci plastrów u kobiet po menopauzie nie powoduje zmian w aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia, takich jak białko C (PC), białko S (PS), czy antytrombina III (ATIII), co jest obserwowane (często) w trakcie oHT [19];
- ocenia się ogólnie, że OR (ang. *odds ratio*) dla VTE u menopauzalnych kobiet aktualnie stosujących i nie stosujących HT wynosi odpowiednio 4,9 (CI: 2,9–8,2) i 1,2 (CI: 0,8–1,7). Dla samej tHT OR jest natomiast zdecydowanie niższe, wynosząc (tylko!) 0,9 (CI: 0,4–2,0). Wniosek nasuwa się sam: powikłania zatorowo-zakrzepowe w układzie żylnym są generowane głównie przez doustną formę HT [20];
- w projekcie ESTHER, w którym badano związek pomiędzy występowaniem prozakrzepowych mutacji (czynnik V Leiden oraz mutacja genu protrombiny G20210A) a ryzykiem VTE stwierdzono, że tylko stosowanie doustnych (oET), a nie przezskórnych estrogenów (tET) jest związane ze zwiększonym ryzykiem VTE – OR dla obydwu terapii wynosiło odpowiednio 4,3 (95% CI: 2,6–7,2) i 1,2 (95% CI: 0,8–1,7). Po wyeliminowaniu czynników mylących, kombinacja czynnika V Leiden (lub G20210A) i oET powodowała 25-krotny (!) wzrost ryzyka VTE. Ryzyko zakrzepowe u kobiet z mutacjami, które stosowały tET był podobny do tego u kobiet z mutacjami, które nie stosowały estrogenów. Wyciągnięto wniosek, że tET, w przeciwieństwie do oET, nie generuje dodatkowego ryzyka zakrzepowego u kobiet-nosicielek ww. mutacji [21].

Również NETA – jedyny progestagen stosowany obecnie w tHT – wykazuje korzystne działanie w kwestii ryzyka

zakrzepowo-zatorowego, bowiem przy braku aktywności glikokortykoidowej nie powoduje indukcji biosyntezy receptorów trombiny PAR-1 [22].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej, cukrzyca typu II

W okresie menopauzy dochodzi do zaburzeń w metabolizmie glukozy oraz zmniejszenia liczby obwodowych receptorów dla insuliny. Wykazano, że estrogeny stosowane u kobiet z cukrzycą typu II (DM-II) obniżają stężenia wolnego testosteronu oraz powodują wzrost stężeń SHBG, co poprawia homeostazę glukozy [23]. Ostatnie doniesienia mówią wyraźnie o możliwej roli pomenopauzalnego hypostenozymu w rozwoju cukrzycy insulinoniezależnej, a HT, szczególnie przezskórna, zaczyna się uważać za efektywny środek w zapobieganiu DM-II. Obliczono, że stosowanie przezskórnego E₂ u zdrowych, nieotyłych kobiet po menopauzie powoduje znaczącą redukcję, bo aż o 60% (!), występowania tego typu cukrzycy [24]. Również w badaniach HERS i WHI, w których stosowano oET (tj. CEE), zaobserwowano (znamienną, choć mniejszą niż w przypadku tET) redukcję częstości występowania DM-II, odpowiednio o 35 i 21% [25, 26]. Zarówno oET, jak i tET, zmniejszają insulinoporność poprzez supresję produkcji glukozy w wątrobie [27]. Podczas gdy tET korzystnie wpływa na wydzielanie insuliny przez trzustkę w początkowej fazie oraz na eliminację insuliny (czego efektem jest zmniejszenie jej stężenia oraz pozytywny wpływ na insulinoporność), oET (w postaci CEE) może pogarszać tolerancję glukozy – związane jest to z nasiloną wątrobową eliminacją insuliny oraz równoczesnym brakiem wyrównawczego wzrostu jej wydzielania przez trzustkę w fazie początkowej. Warto również dodać, że różne gestageny w odmienny sposób wpływają na insulinoporność – i tak np. progesteron i lewonorgestrel mają nań niekorzystny wpływ, natomiast noretisteron nie wykazuje ujemnego działania [28].

Dyslipidemie – hipertrójglicerydemia

Podwyższony poziom stężenia cholesterolu całkowitego u kobiet po menopauzie, wraz z towarzyszącym wzrostem LDL, VLDL i trójglicerydów oraz spadkiem HDL, wynika z braku regulującego wpływu estrogenów na syntezę białkowej składowej lipoprotein, gęstość i aktywność receptorów lipidowych oraz enzymatyczny rozkład lipoprotein. Stosowanie HT odwraca szereg z ww. zmian, powodując m.in. wzrost HDL (zwłaszcza HDL₂), obniżenie LDL i Lp (a). Niekorzystny jest natomiast wzrost stężenia trójglicerydów obserwowany w trakcie oHT [29]. tHT obniża poziom trójglicerydów oraz korzystnie wpływa na wielkość cząsteczki LDL, co predestynuje ją do stosowania u kobiet z dyslipidemiami (w tym zarówno z izolowaną hipertrójglicerydemią, jak i hipertrójglicerydemią połączoną z hipercholesterolemią) [30, 31].

Schorzenia układu pokarmowego – choroby wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Stosowanie oHT z oczywistych względów wiąże się z większą niż ma to miejsce w przypadku tHT, liczbą niepożądanych objawów żołądkowo-jelitowych (m.in. wzdęcia, nudności, wymioty, bóle brzucha), a schorzenia przewodu pokarmowego związane z upośledzonym wchłanianiem (np. stany zapalne trzustki, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy) wymagają innych, parenteralnych (w tym i tHT) dróg podania hormonów. tHT, w przeciwieństwie do oHT, nie ma wpływu na wzrost wysycenia żółci cholesterolu i rozwój (oraz naturalny przebieg) kamicy żółciowej. Omijając krążenie wrotne, tHT w znacznie mniejszym stopniu niż oHT wpływa na metabolizm hepatocytów – jest więc z oczywistych względów terapią z wyboru dla pacjentek z umiarkowaną zaburzoną funkcją komórki wątrobowej (np. stany po wirusowym, toksycznym lub jatrogennym uszkodzeniu wątroby), a pozytywne efekty działania estrogenów są zachowane również u kobiet-palaczek tytoniu [32, 33].

Otyłość brzuszna, zespół polimetaboliczny

Po menopauzie zwiększa się częstość występowania zespołu polimetabolicznego. Jest to spowodowane głównie redystrybucją tkanki tłuszczowej i pojawieniem się zwiększonej ilości tzw. tłuszczu wisceralnego. Adipocyty tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej produkują wiele substancji mających wpływ na reakcje zapalne, insulinooporność oraz ryzyko chorób układu krążenia. Należą do nich adipocytokiny, wśród których wyróżnia się m.in. leptynę, adiponektynę, rezystynę oraz grelinę. Kobiety pomenopauzalne charakteryzują się podwyższonymi poziomami leptyny i rezystyny oraz obniżonymi stężeniami adiponektyny i greliny (wysoka leptyna + niska adiponektyna wykazują dodatnią korelację z markerami insulinooporności). Zastosowanie oET w grupie kobiet pomenopauzalnych z zespołem polimetabolicznym powoduje zwiększenie poziomu leptyny i rezystyny oraz spadek poziomu greliny. W przypadku tET dochodzi natomiast do wzrostu stężenia adiponektyny i spadku stężenia greliny (przy braku wpływu na leptynę i BMI), co świadczy o jej korzystniejszym (niż oET) oddziaływaniu na parametry zespołu polimetabolicznego kobiet po menopauzie [34, 35].

Tzw. niski compliance

Z punktu widzenia danej pacjentki menopauzalnej, najważniejszą rzeczą jest skuteczność zastosowanej terapii manifestująca się głównie redukcją nasilenia dolegliwości klimakterycznych oraz brakiem objawów ubocznych mogących towarzyszyć leczeniu hormonalnemu. HT ma korzystnie wpłynąć na jakość życia kobiety, co jest podsta-

wowym celem opieki menopauzalnej. Wysoka skuteczność zastosowanej HT przy niskim odsetku objawów niepożądanych spowoduje zarówno dobrą akceptację terapii przez pacjentki, jak również chęć powrotu do HT po dłuższej lub krótszej przerwie. Wszystkie te cechy spełnia współczesna tHT. Wprowadzenie do tHT plastrów typu *matrix* (są cieńsze od plastrów starszego typu – *reservoir*, nie zawierają alkoholu, można je przecinać) spowodowało ich lepsze przyleganie do skóry (=niewielki procent odklejania plastrów), niski procent miejscowych reakcji alergicznych oraz większą możliwość regulowania dawki podawanych hormonów.

Z badań własnych wynika, że tET w postaci plastrów typu *matrix* jest skuteczną i bezpieczną formą leczenia objawów klimakterycznych kobiet menopauzalnych, wysoko ocenianą przez pacjentki, co ma swe odbicie w wysokim i wzrastającym (wraz z czasem trwania terapii) odsetku kobiet chcących kontynuować leczenie hormonalne [4]. Stwierdzono bowiem, że kobiety menopauzalne stosujące przeskórną metodę, w mniejszym procencie (3,7%) nie przestrzegają zaleceń lekarskich, niż panie stosujące doustną formę HT (9,2%). tHT charakteryzuje się również wyższym odsetkiem kontynuacji – po roku terapii stosuje ją o 25% więcej kobiet niż ma to miejsce w wypadku terapii doustnej, a ponad 70% kobiet biorących udział w badaniach klinicznych woli stosować plastry niż wcześniej przyjmowane tabletki [36, 37]. Jest to więc prawdziwa terapia na miarę – *tailored therapy*.

Ryzyko raka sutka (?)

Problematyka raka sutka w kontekście stosowania HT u kobiet menopauzalnych to ciągle ważne i trudne zagadnienie kliniczne. Wiadomo bowiem z jednej strony, że estrogeny to mitogeny tkanek sutka, a z teoretycznego punktu widzenia ciągła stymulacja za ich pomocą może dać rezultat w postaci bezustannej aktywności komórkowej i stopniowej akumulacji uszkodzonego DNA – przyjmuje się obecnie, że estrogeny to promotory końcowej fazy rozwoju raka sutka, które przyspieszają wzrost istniejących uprzednio, lecz klinicznie niejawnych guzów [38]. Wpływ progestagenów na wywołaną przez estrogeny aktywność mitotyczną komórki może być synergistyczny bądź antagonistyczny, w zależności od aktywacji określonych ścieżek metabolicznych, czy stymulacji lub hamowania apoptozy [39].

Wyniki dwóch dużych badań, mówiące o wzroście częstości raka sutka podczas HT, dotyczą głównie doustnej drogi podania. W badaniu WHI estrogenowo-progestagenowa oHT (CEE + octan medroksyprogesteronu – MPA: należy pamiętać, że wybór właściwego progestagenu ma dla rozwoju raka sutka bardzo ważne znaczenie!) spowodowała w ciągu 5,2 lat wzrost częstości raka sutka o 26%, natomiast w badaniu *Milion Women Study* stosowanie samych estrogenów przyczyniło się do

wzrostu RR dla raka sutka z 1,01 do 1,30, a w przypadku złożonej terapii E-P RR wyniosło aż 2,00 [40, 41].

Ważnym parametrem świadczącym o ryzyku raka sutka w trakcie HT jest oznaczanie gęstości mammograficznej tego narządu. Zwiększona gęstość gruczołu sutkowego (wg klasyfikacji gęstości Wolfego) w porównaniu z niską gęstością jest związana ze zwiększonym ryzykiem raka sutka: RR = 5,2 (CI = 3,6–7,5) [42].

W badaniach mammograficznych kobiet po menopauzie, otrzymujących HT, stwierdza się często zwiększoną gęstość sutków, co jest związane ze wzmożoną ich tkliwością. Ten wzrost gęstości może być ogniskowy, wielogniskowy lub rozsiany [43].

Pomenopauzalna HT może zwiększać mammograficzną gęstość sutków (MGS), a efekt ten zależy od:

- rodzaju zastosowanych hormonów: terapia estrogenowo-progestagenowa (E/P) najbardziej zwiększa MGS, podczas gdy ET i tibolon wykazują znacznie mniejszy wpływ [44];
- sposobu ich dawkowania: wg Topala i wsp. gęstość sutka jest większa u kobiet stosujących terapię ciągłą w stosunku do terapii sekwencyjnej – MGS w ciągu roku wzrosła odpowiednio o 38% i 12,5% [45];
- dawki leku: wg Christodoulakosa i wsp. terapia niskodawkowa w ciągu roku powoduje wzrost MGS o 12,2%, podczas gdy wyższe dawki HT zwiększają ją o (aż!) 31,8% [46].
- drogi podania: w badaniu z roku 2006 stwierdzono, że terapia przezskórna powoduje mniejszy wzrost (o 38,4%) MGS niż terapia doustna (wzrost o 46,9%) [47]. Czas pokaże, czy stanie się ona terapią z wyboru dla kobiet o zwiększonym ryzyku wystąpienia raka sutka.

Podsumowując, przezskórny typ HT jest w wielu sytuacjach klinicznych lepszą opcją terapeutyczną dla kobiet w okresie menopauzy niż droga doustna i powinien być wprowadzany u pacjentek z chorobami układu krążenia (CHD, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca naczyń, żylaki kończyn dolnych), nieprawidłowym profilem lipidowym (szczególnie hipertrójglicerydemią) i gospodarką węglowodanową (DM-II), chorobami układu pokarmowego (np. kamica pęcherzyka żółciowego), otyłością brzuszną (i zespołem polimetabolicznym) oraz niskim *compliance*.

Piśmiennictwo

1. Wysowski DK, Golden L, Burke L. Use of menopausal estrogens and medroxyprogesterone in Unites States. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 6-10.
2. 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.
3. Boyd RA, Zegarac EA, Eldon MA, et al. Pharmacokinetic characterization of 7-day 17 β -estradiol transdermal delivery system in healthy postmenopausal women. *Pharm Res* 1993; 10: S332.
4. Pertyński T, Stachowiak G. Przezskórne podawanie 17 β -estradiolu. Postęp w hormonalnej terapii zastępczej? *Prze Menopauz* 2004; 3: 41-8.
5. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA, et al. Blood pressure as a risk factor for

- cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (5 suppl): 13-18.
6. Nickenig G, Stablein A, Wassmann S, et al. Acute effects of ACE inhibition on coronary endothelial function. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 361-4.
7. Nicholls MG, Robertson JL. The renin-angiotensin system in the year 2000. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 649-66.
8. Modena MG, Molinari R, Muia N Jr, et al. Double-blind randomized placebo controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1000-8.
9. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 189-203.
10. Stevenson JC, Oladipo A, Manassiev N, et al. Randomized trial of effect of transdermal continuous combined hormone replacement therapy on cardiovascular risk markers. *Br J Haematol* 2004; 124: 802-8.
11. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, et al. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein—a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost* 2001; 86: 550-6.
12. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005; 96: 148-53.
13. Menon DV, Vongpatanasin W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat Endocrinol* 2006; 5: 37-51.
14. Persico N, Mancini F, Artini PG, et al. Transdermal HRT and Doppler findings in normotensive and hypertensive postmenopausal patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 651-7.
15. Kurtay G, omen B, Erguder I. A comparison of effects of sequential transdermal administration versus oral administration of estradiol plus norethisterone acetate on serum NO levels in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 53: 32-8.
16. Nicoloides AN. Zakrzepica żył głębokich. *Chirurgia Współczesna* 1993; 1: 151-2.
17. 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.
18. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, et al. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein – a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost* 2001; 86: 550-6.
19. Martinez C, Basurto L, Zarate A, et al. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 50: 39-43.
20. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of progestogens. *The ESTHER study. Climacteric* 2005; 8 (supl. 2): 125.
21. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-500.
22. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826-31.
23. Anderson B, et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 638-43.
24. Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004; 27: 645-9.
25. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-9.
26. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-87.

27. O'Sullivan AJ, Ho KK. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1783-8.
28. Godsland IF, Gangar K, Walton C, et al. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42: 846-53.
29. Dembińska-Kieć A. Gospodarka lipidowa po menopauzie. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100: 211-9. Kornacewicz-Jach Z. Choroby serca i naczyń w wieku menopauzalnym. W: Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego. Pertyński T (red.). Urban & Partner, Wrocław 2004; 23-39.
30. Chen FP, Lee N, Soong YK, et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Menopause* 2001; 8: 347-52.
31. Sanada M, Tsuda M, Kodama I, et al. Substitution of transdermal estradiol during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: effects on hypertriglyceridemia. *Menopause* 2004; 11: 331-6.
32. 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.
33. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 45-54.
34. Fournet N, Judd H. Menopause overview. W: *Reproductive Medicine and Surgery*. St. Louis 1995; 961-81.
35. Cagnacci A, Malmusi S, Aragino S, et al. Influence of transdermal estradiol in the regulation of leptin levels of postmenopausal women: a double blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 65-71.
36. Cano A. Compliance to hormone replacement therapy in menopausal women controlled in a third level academic centre. *Maturitas* 1994; 20: 91-9.
37. 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.
38. Hesch RD, Kenemans P. Hormonal prevention of breast cancer: proposal for a change in paradigm. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1006-18.
39. Kandouz M, Lombet A, Perrot JY, et al. Proapoptotic effects of antiestrogens, progestins and androgen in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 463-71.
40. 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.
41. Beral V and Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
42. Warner E, Lockwood G, Trichler D, et al. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detect Prev* 1992; 16: 67-72.
43. Lundstrom E, Christov A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717-22.
44. Speroff L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2002; 41: 171-5.
45. Topal NB, Ayhan S, Topal U, et al. Effects of hormone replacement therapy regimens on mammographic breast density: the role of progestins. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 305-8.
46. Christodoulakos GE, Lambrinoukaki IV, Voutrsi AD, et al. The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density. *Maturitas* 2006; 54: 78-85.
47. Harvey J, Scheurer C, Kawakami FT, et al. Hormone replacement therapy and breast density changes. *Climacteric* 2005; 8: 185-92.