

# Wpływ hormonalnej terapii zastępczej prowadzonej drogą przezskórną na profil lipidowy, dolegliwości okresu menopauzalnego oraz wynik próby wysiłkowej u kobiet z chorobą niedokrwienną serca w okresie pomenopauzalnym

Anna Baczyńska

II Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej w Gdańsku

## Hormone replacement therapy (HRT) in women with coronary artery disease (CAD)

**Introduction:** *Epidemiological studies almost universally report a lower risk of CAD in postmenopausal women, who take HRT compared to that in women who do not.*

**The aim of the study:** *To analyse effects of transdermal HRT on lipid profile, fibrinogen level, parameters of exercise treadmill test (ETT) and menopausal symptoms in postmenopausal women with CAD.*

**Material and methods:** *Study group consisted of 30 postmenopausal women with CAD treated over one year with combined, transdermal HRT. Control group consisted of 26 postmenopausal women with CAD who were not on HRT. ETT parameters, lipid parameters, fibrinogen level and menopausal Kupperman index were analysed twice: at baseline and after one year of observation.*

**Results:** *There was a significant improvement in ETT parameters, lipid profile (with exception of triglycerides) and menopausal symptoms according to Kupperman index after one year of treatment with HRT in patients with CAD as compared to women who were not on HRT.*

**Conclusion:** *Transdermal, combined HRT in postmenopausal women with CAD is related to improvements of ETT parameters, lipid profile and menopausal symptoms.* (Folia Cardiol. 2000; 7: 171–180)

## transdermal hormone replacement therapy, estrogens, menopause, coronary artery disease in women

### Wstęp

Od 1900 roku średnia długość życia kobiet w krajach uprzemysłowionych wzrosła z 60 do 80 lat, podczas gdy średni wiek, w którym pojawia się menopauza nie zmienił się i wynosi 51 lat. W około 1/3 części życia w organizmie kobiety brakuje estrogenów. Przed

naturalną czy chirurgiczną menopauzą choroby układu sercowo-naczyniowego występują u kobiet sporadycznie, zaś po menopauzie ich częstość gwałtownie wzrasta. Według danych epidemiologicznych deficyt estrogenów może być związany z rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego. Metaanalizy wielkich badań klinicznych wykazały, że estrogeny zmniejszają ryzyko chorób tego układu o około 40% [1], jednak korzyść z leczenia wydaje się znacznie większa u tych kobiet, u których już wystąpiła choroba niedokrwienna serca, w porównaniu z tymi, u których estrogeny były stosowane w prewencji pierwotnej [2].

Adres do korespondencji: Lek. med. Anna Baczyńska  
 II Klinika Chorób Serca AMG  
 ul. Kieturakisa 1, 80–742 Gdańsk  
 Nadesłano: 17.05.2000 r. Przyjęto do druku: 3.07.2000 r.

Chociaż wiele badań epidemiologicznych wskazywało na potencjalne korzyści mogące wynikać ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z chorobą niedokrwienną serca [1, 3–5], to do 1998 roku nie było ani jednego dużego, prospektywnego, randomizowanego badania z wykorzystaniem placebo, w którym rozpatrywano by to zagadnienie. Wbrew oczekiwaniom w zakończonym wówczas badaniu HERS nie stwierdzono spadku ryzyka incydentów wieńcowych wśród chorych stosujących hormonalną terapię zastępczą. Rozbieżność pomiędzy rezultatami badań obserwacyjnych i badania HERS może wynikać z wielu czynników, np. z różnic w rodzaju stosowanej HTZ.

Celem niniejszej pracy jest ocena wpływu stosowanej przez rok przezskórnej hormonalnej terapii zastępczej na wybrane parametry elektrokardiograficznej próby wysiłkowej, profil lipidowy i poziom fibrynogenu we krwi oraz nasilenie dolegliwości okresu przejściowego u kobiet z chorobą niedokrwienną serca będących w okresie pomenopauzalnym.

### Materiał i metody

Badaniem objęto 30 kobiet w wieku 45–65 lat (śr. wieku 59 lat), z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, które znajdowały się w okresie pomenopauzalnym i zostały poddane hormonalnej terapii zastępczej. Grupę kontrolną stanowiło 26 kobiet będących w okresie pomenopauzalnym, w wieku 48–64 lat (śr. wieku 57,3 lat) również z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, u których nie zastosowano hormonalnej terapii zastępczej (tab. 1).

Okres menopauzalny rozpoznawano na podstawie następujących czynników:

- wieku powyżej 40 lat;
- braku samoistnych krwawień miesięczkowych przez okres dłuższy niż 6 miesięcy;
- poziomu hormonu folikulotropowego we krwi powyżej 30 U;
- poziomu estrogenu we krwi poniżej 30 pg/ml [6].

W obydwu grupach chorobę niedokrwienną serca rozpoznawano na podstawie przebytego zawału serca, zabiegu CABG oraz PTCA w wywiadzie, badania koronarograficznego, scyntygrafii perfuzyjnej serca, dobutaminowej próby echokardiograficznej lub dodatniej próby wysiłkowej.

Grupa kontrolna powstała już po utworzeniu grupy badanej. Została ona tak dobrana, by prawie każdej chorej w grupie badanej odpowiadała podobna jej chora w grupie kontrolnej.

Wyjściowo grupa kontrolna i badana nie różniły się pod względem parametrów próby wysiłkowej. Charakteryzowały się również porównywalnymi

wartościami ciśnienia tętniczego, masami ciała, wskaźnikami masy ciała oraz wartościami profilu lipidowego i fibrynogenu we krwi.

W badaniu w ramach hormonalnej terapii zastępczej stosowano preparaty o nazwie handlowej *Estraderm TTS* (u kobiet z operacyjnie usuniętą macicą) oraz *Estracomb TTS* (u kobiet z zachowaną macicą). *Estraderm TTS* uwalnia naturalny żeński hormon estradiol, natomiast *Estracomb TTS* jest preparatem złożonym, zawierającym naturalny hormon żeński estradiol oraz gestageną pochodną 19-nortestosteronu — noretisteron. Oceniano poziom estradiolu we krwi po rozpoczęciu stosowania plastrów (za zadowalający uznawano poziom > 70 pg/ml). Gdy nie osiągnięto zadowalającego poziomu estradiolu we krwi po zastosowaniu plastra *Estraderm TTS 50/Estracomb TTS 50* lub gdy teoretycznie zadowalający poziom nie wystarczał, aby objawy menopauzalne ustąpiły, stosowano plastry *Estraderm TTS 100/Estracomb TTS 100*. Dawka podawanych leków wymagała zwiększenia jedynie u dwóch chorych z grupy badanej. U pacjentek, u których dochodziło do retencji płynów zmieniono *Estraderm/Estracomb TTS 50* na *Estraderm/Estracomb TTS TTS 25*.

W obydwu grupach 2-krotnie (wyjściowo oraz po roku obserwacji) wykonywano próbę wysiłkową, oceniano profil lipidowy oraz poziom fibrynogenu we krwi chorych, masę ciała, wskaźnik masy ciała, wartość ciśnienia tętniczego (3-krotny pomiar uśredniano) oraz obliczano wskaźnik nasilenia dolegliwości okresu menopauzalnego według Kuppermana.

W grupie badanej porównywano następujące parametry, uzyskane wyjściowo oraz po roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej: poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL oraz trójglicerydów we krwi, poziom fibrynogenu we krwi, całkowity czas marszu na bieżni ruchomej, czas marszu na bieżni ruchomej do wystąpienia bólu dławicowego, czas marszu na bieżni ruchomej do obniżenia ST o 1 mm, całkowite obciążenie osiągnięte podczas próby wysiłkowej, produkt podwójny (iloczyn maksymalnej częstotliwości serca i maksymalnej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego podczas próby wysiłkowej), stopień nasilenia bólu w czasie próby wysiłkowej według skali Borga oraz wskaźnik Kuppermana. W celu zminimalizowania potencjalnych błędów wynikających z postępu choroby niedokrwienną serca bądź wpływu innych czynników na zmianę ocenianych parametrów, różnice uzyskane w czasie roku obserwacji w grupie badanej porównywano z analogicznymi różnicami uzyskanymi w trakcie rocznej obserwacji kobiet, które nie stosowały HTZ (grupa kontrolna).

**Tabela 1.** Podstawowa charakterystyka badanych grup**Table 1.** Basic characteristic of participants of study according to two study group

Dane demograficzne	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
Wiek (lata)	59	57,3	NS
Wykształcenie wyższe (%)	10	11,5	NS
Czynniki ryzyka CAD	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
Kobiety palące tytoń (%)	13,3	15,3	NS
Cukrzyca leczona doustnie lub insuliną (%)	10	11,5	NS
Ciśnienie skurczowe krwi, średnia $\pm$ SD, [mm Hg]	139 $\pm$ 17	140 $\pm$ 18	NS
Ciśnienie rozkurczowe krwi [mm Hg]	84 $\pm$ 12	82 $\pm$ 13	NS
Cholesterol LDL [mg/dl]	144 $\pm$ 38	154 $\pm$ 40	NS
Cholesterol HDL [mg/dl]	51 $\pm$ 8	53 $\pm$ 8	NS
Trójglicerydy [mg/dl]	199 $\pm$ 70	203 $\pm$ 64	NS
Czas od ostatniego krwawienia miesięcznego (lata)	9 $\pm$ 6	10 $\pm$ 6	NS
BMI > 27 kg/m <sup>2</sup> (%)	36,6	34,6	NS
Wcześniejsze przyjmowanie estrogenów po menopauzie (%)	16,6	15,3	NS
Ćwiczenia fizyczne > 3 x tygodniowo (%)	33,3	30,8	NS
Objawy CAD	Grupa badana	Grupa kontrolna	P
Niewydolność zastoinowa serca (%)	10	11,5	NS
Przebyty zawał serca z załamkiem Q (%)	16,6	15,3	NS
Przezkórna rewaskularyzacja naczyń wieńcowych (%)	13,3	11,5	NS
Pomostowanie tętnic wieńcowych (%)	20	19,2	NS
Stosowane leki	Grupa badana	Grupa kontrolna	P
Kwas acetylosalicylowy (%)	83,3	84,6	NS
$\beta$ -blokery (%)	33,3	30,7	NS
Leki zmniejszające stężenie lipidów (%)	40	42,3	NS
Antagoniści wapnia (%)	46,6	42,3	NS
Inhibitory konwertazy angiotensyny (%)	20	23	NS
Leki moczopędne (%)	33,3	30,7	NS

Wartości parametrów podano jako wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe

Porównania parametrów uzyskanych w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej przed obserwacją i po jej zakończeniu dokonywano za pomocą analizy wariancji dla danych zebranych w modelu zmiennych powiązanych (dane przed zakończeniem obserwacji i po ich zakończeniu w poszczególnych grupach) i niepowiązanych (dane uzyskane od chorych z grupy badanej i kontrolnej). Zastosowano wieloczynnikową analizę wariancji ANOVA oraz test Scheffego dla analizy *post hoc*. Porównania różnic ( $\Delta$ ) parametrów w grupach kontrolnej i badanej, uzyskanych przed rozpoczęciem obserwacji i po jej zakończeniu, dokonano wykorzystując test Studenta dla zmiennych niepowiązanych (dla da-

nych o rozkładzie normalnym) lub test Manna-Whitneya (dane, które nie spełniały warunku normalności rozkładu). Obliczenia wykonano posilkując się pakietem oprogramowania statystycznego *STATISTICA* for Windows w wersji 5.1 (*StatSoft, Inc*, Stany Zjednoczone).

## Wyniki

### Grupa badana

U chorych w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia wartość wskaźnika Kuppermana wynosiła średnio  $29,6 \pm 8$ , zaś po roku hormonalnej terapii zastępczej u 27 spośród 30 leczonych kobiet

zmniejszyła się do  $19 \pm 7$  ( $p < 0,05$ ). Parametry, które najczęściej ulegały poprawie, to: częstość uderzeń krwi do głowy (poprawę zgłosiły 24 chore), nadmierna nerwowość (21) oraz depresja (20).

Po roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej poprawiła się większość parametrów ocenianych w czasie próby wysiłkowej. Produkt podwójny był jedynym, który nie uległ poprawie. Całkowity czas marszu na bieżni ruchomej wydłużył się w grupie badanej z  $340 \pm 137$  s w badaniu wykonywanym przed rozpoczęciem obserwacji do  $384 \pm 135$  s w badaniu przeprowadzonym po roku obserwacji ( $p < 0,05$ ). Czas marszu do wystąpienia istotnych zmian odcinka ST wydłużył się z  $257 \pm 136$  s do  $297 \pm 133$  s ( $p < 0,05$ ). Wydłużeniu uległ również czas do wystąpienia bólu w klatce piersiowej w czasie marszu z  $282 \pm 138$  do  $322 \pm 134$  s ( $p < 0,05$ ). Istotnie zmniejszył się ból odczuwany przez chore w trakcie próby wysiłkowej (według skali Borga:  $3,13 \pm 1,9$  przed rozpoczęciem leczenia, natomiast po roku HTZ:  $1,55 \pm 1,9$ ). W czasie próby wysiłkowej chore osiągnęły także w czasie próby wysiłkowej większe obciążenie wymagające wydatku energetycznego równego  $7,2 \pm 2,4$  MET, w porównaniu z obciążeniem wyjściowym:  $6,4 \pm 2,5$  MET ( $p < 0,05$ ).

W trakcie roku obserwacji doszło do korzystnych zmian profilu lipidowego we krwi u chorych w grupie badanej. Poziom cholesterolu całkowitego mierzony po roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w grupie badanej wynosił  $221 \pm 34$  mg/dl i był istotnie niższy od poziomu ocenianego wyjściowo ( $235 \pm 42$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). Nie wykazano istotnej różnicy w poziomie trójglicerydów we krwi u chorych z grupy badanej, ocenianych przed rozpoczęciem terapii ( $196 \pm 70$  mg/dl) i po roku jej stosowania ( $186 \pm 51$  mg/dl). Poziom cholesterolu frakcji HDL zwiększył się z  $51 \pm 8$  mg/dl (wyjściowo) do  $55 \pm 7$  mg/dl;  $p < 0,05$  (po roku leczenia), natomiast poziom cholesterolu frakcji LDL zmniejszył się w grupie badanej ze  $144 \pm 38$  mg/dl do  $128 \pm 32$  mg/dl ( $p < 0,05$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy w poziomie fibrynogenu we krwi oznaczanego u chorych w grupie badanej wyjściowo ( $3 \pm 0,56$  mg/dl) i po roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej ( $3,13 \pm 0,5$  mg/dl; NS).

W trakcie rocznego badania nie zaobserwowano różnic w wartości masy ciała w grupie badanej ( $72 \pm 12$  kg przed leczeniem i  $72 \pm 11$  kg po roku leczenia; NS). W tym samym czasie nie doszło też do istotnej zmiany wskaźnika masy ciała ( $26,7 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup> przed leczeniem i  $27,5 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup> po roku leczenia; NS). U 14 kobiet z grupy badanej doszło do redukcji masy ciała (46%), u 4 chorych masa ciała nie zmieniła się (13%), natomiast u 12 — wzrosła (41%). Choć u większości chorych z grupy badanej ciśnie-

nie tętnicze nie uległo zmianie, to w trakcie roku stosowania HTZ zmniejszyła się wartość skurczowego ciśnienia tętniczego (ze  $139 \pm 17$  mm Hg do  $133 \pm 14$  mm Hg;  $p < 0,05$ ). Wartość ciśnienia rozkurczowego w tej grupie chorych nie uległa zmianie ( $84 \pm 13$  przed leczeniem i  $83 \pm 12$  po roku leczenia).

### Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną (tab. 2)

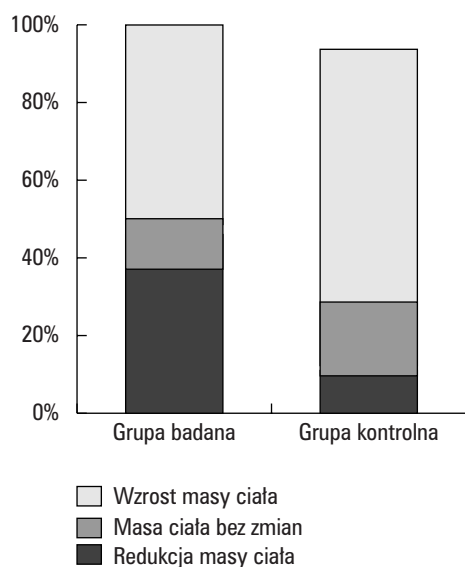
Nie stwierdzono różnic pomiędzy średnimi wartościami zmian masy ciała, natomiast zaobserwowano inny rozkład zmian masy ciała w dwóch ocenianych grupach (ryc. 1).

## Dyskusja

W licznych badaniach potwierdzono korzystny wpływ estrogenowej terapii zastępczej (ETZ) na profil lipidowy krwi [7, 8]. Dowiedzono, że korzystne działanie estrogenów odpowiada za około 25% ich ochronnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy [9], choć (według niektórych autorów) progestageny mogą znieść lub znacznie je osłabić [10]. Przewidywania te nie potwierdziły się w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach [11, 12]. Niewiele jest informacji na temat roli, jaką mogą odgrywać progestageny podawane drogą przezskórną, gdzie nie dochodzi do efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym przez autorkę niniejszej pracy po roku stosowania skojarzonej HTZ stwierdzono istotny spadek stężenia cholesterolu całkowitego średnio o 6%. Inni autorzy w kilku badaniach oceniali wpływ nieskojarzonego, przezskórnego stosowania estradiolu na poziom cholesterolu całkowitego. Istotny spadek stężenia cholesterolu stwierdzono jedynie w jednym badaniu i był on nieco mniejszy niż 5% po dwóch latach ETZ [13]. Natomiast w czasie jednoczesnego podawania progestagenu i estrogenu zauważono spadek stężenia o 10%. Zmiany te są nieco mniejsze niż 10–20%, co zazwyczaj obserwowano przy skojarzonej hormonalnej terapii zastępczej stosowanej drogą doustną [14]. Korzystną zmianę (wzrost o 7,5%) zaobserwowano również w poziomie cholesterolu HDL we krwi chorych z grupy badanej. Jest to szczególnie ważne, ponieważ wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wykazały, że poziom cholesterolu frakcji HDL w surowicy jest najlepszym wskaźnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet [15]. Dane te są zgodne z wynikami badań prowadzonych również przez innych autorów. Stańczyk i wsp. [16] donoszą o znacznym (25%) zwiększeniu stężenia cholesterolu frakcji HDL po 6 miesiącach przezskórnego stosowania estradiolu. Badania Ekkoli

**Tabela 2.** Porównanie różnic parametrów próby wysiłkowej przed rozpoczęciem hormonalnej terapii zastępczej i po roku leczenia w grupach kontrolnej i badanej**Table 2.** Comparison of differences in exercise treadmill test parameters before HRT and after one year of treatment in two groups

Różnica ( $\Delta$ ) parametrów	Grupa badana	Grupa kontrolna	P
Całkowity czas marszu [s]	44 ± 64	14 ± 43	< 0,05
Czas marszu do wystąpienia bólu [s]	40 ± 57	5,6 ± 37	< 0,05
Czas marszu do wystąpienia zmian ST [s]	41 ± 53	- 4 ± 46	< 0,05
Obciążenia (MET)	0,8 ± 1,2	- 0,44 ± 1,1	< 0,05
Produkt podwójny 10 <sup>-3</sup>	- 85,1 ± 264	12,1 ± 136,6	NS, (p = 0,1)
Natężenia bólu wg skali Borga	-1,6 ± 1,8	0,48 ± 1,4	< 0,05
Cholesterol [mg/dl]	-14 ± 24	15 ± 22	< 0,05
Trójglicerydy [mg/dl]	-10 ± 29	11 ± 22	< 0,05
Cholesterol HDL [mg/dl]	4 ± 8	- 3,7 ± 15	< 0,05
Cholesterol LDL [mg/dl]	-16 ± 23	15 ± 19	< 0,05
Fibrynogen [mg/dl]	0,12 ± 0,49	- 0,12 ± 0,2	< 0,05
Masa ciała [kg]	- 0,27 ± 3,2	1 ± 1,3	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	- 0,009 ± 0,1	0,04 ± 0,3	NS
RR skurczowe [mm Hg]	- 6 ± 16	- 4 ± 8	NS
RR rozkurczowe [mm Hg]	-1,03 ± 12	4,4 ± 6,5	NS

**Ryc. 1.** Porównanie odsetka zmian masy ciała uzyskanych w czasie roku obserwacji wśród chorych z grupy badanej i kontrolnej.**Fig. 1.** Comparison of percent changes in body mass received over one year of observation in patients from treated and control groups.

i wsp. potwierdzają korzystny wpływ skojarzonej HTZ na poziom cholesterolu frakcji HDL [17]. Informacje te nie znalazły natomiast potwierdzenia w badaniach Panga i wsp. [13] oraz innych autorów [18, 19]. W badaniu opisanym w niniejszej pracy przez

rok stosowania hormonalnej terapii zastępczej w grupie badanej nie zmienił się poziom trójglicerydów we krwi. Wynik ten jest zgodny z obserwacjami innych autorów, którzy podczas stosowania przezskórnej estrogenowej terapii zastępczej nie stwierdzili jej znamiennej zmiany na trójglicerydy [13]. Jest on natomiast sprzeczny z obserwowanym wzrostem poziomu trójglicerydów o 20–30% po doustnym podaniu estrogenów. Prawdopodobnie wynika to z braku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę przez estrogeny podawane parenteralnie. W badaniu prowadzonym przez autorkę niniejszej pracy w trakcie roku stosowania hormonalnej terapii zastępczej istotnemu zmniejszeniu uległ również poziom cholesterolu frakcji LDL w grupie leczonej. Badania niektórych autorów dowodzą, że najkorzystniejszą zmianę frakcji cholesterolu osiąga się w fazie łącznego stosowania estrogenów i progestagenów [20]. Największym badaniem prospektywnym i randomizowanym, w którym oceniano zmiany poziomu lipidów w surowicy krwi po zastosowaniu hormonalnej terapii zastępczej, było badanie PEPI (*The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial*) [14]. Skojarzona hormonalna terapia zastępcza była stosowana w nim drogą doustną. Badanie trwało 3 lata i objęło 875 zdrowych kobiet po menopauzie, którym na podstawie doboru losowego za pomocą podwójnej ślepej (odnoszonej do placebo) próby podawano skoniugowane estrogeny końskie (CEE 625 mg/d) — w monoterapii lub skojarzone z pro-

gestagenami. W porównaniu z placebo we wszystkich grupach znamienne obniżyło się stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL a wzrosło stężenie cholesterolu frakcji HDL i trójglicerydów. Wpływ przezskórnie podawanego estradiolu różni się od estradiolu podawanego doustnie, ponieważ wyraźnie obniża poziomy trójglicerydów, co jest niewątpliwie pożądanym efektem ochronnym w wypadku zagrożenia chorobą niedokrwienną serca. Z kolei słabszy jest korzystny efekt HTZ prowadzonej drogą przezskórną w odniesieniu do poziomów cholesterolu frakcji HDL i LDL. Nie wiadomo ostatecznie, która metoda leczenia mogłaby być skuteczniejsza u kobiet z chorobą niedokrwienną serca. Uważa się, że u chorych z izolowaną hipercholesterolemią korzystniejsze byłoby jednak leczenie doustne, natomiast u chorych z przeważającymi zaburzeniami w zakresie trójglicerydów — leczenie przezskórne [21].

W powtarzanych próbach wysiłkowych w grupie badanej istotnej poprawie uległy prawie wszystkie oceniane parametry, co świadczy o poprawie rezerwy wieńcowej po zastosowaniu określonego rodzaju leczenia [22, 23]. Autorka niniejszej pracy nie stwierdziła istotnej zmiany jedynie w wartości podwójnego produktu, zarówno wśród chorych z grupy badanej jak i z grupy kontrolnej. Holdright i wsp. [24] po wykonaniu wyjściowego testu wysiłkowego kwalifikowali chore, stosując metodę podwójnie ślepej próby, do leczenia 17- $\beta$ -estradiolem drogą przezskórną lub placebo. Nie znaleźli oni różnic pomiędzy fazą leczenia aktywnego a okresem stosowania placebo w odniesieniu do wartości całkowitego czasu marszu na bieżni ruchomej, czasu marszu do wystąpienia bólu, czasu marszu do wystąpienia znamienych zmian odcinka ST. Zatem wyniki znacznie się różniły od wyników uzyskanych przez autorkę niniejszego opracowania. Prawdopodobnie powyższe rozbieżności były spowodowane znacznie dłuższym czasem stosowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z chorobą niedokrwienną serca w obserwowanej przez autorkę grupie (1 rok w porównaniu z 1 dniem w pracy Holdrighta). Cztery tygodnie trwała faza stosowania estrogenowej terapii zastępczej drogą doustną przed wykonaniem próby wysiłkowej u kobiet z chorobą niedokrwienną serca w badaniu prowadzonym przez Sbarouni i wsp. [25]. W odróżnieniu od badania prowadzonego przez autorkę, nie znaleziono różnic w ocenianych parametrach testu wysiłkowego przeprowadzonego w fazie estrogenowej terapii zastępczej w porównaniu z placebo. Liczba kobiet biorących udział w tym badaniu była mała (10 chorych), a okres obserwacji — znacznie krótszy. Inna była również

droga podawania estrogenów, a także nie stosowano w nim łącznie z estrogenami powszechnej już dziś komponenty progestagenowej, co stanowi znaczne ograniczenie omówionych wyżej badań. Zgodnie z zaleceniami międzynarodowych towarzystw [26] skojarzona estrogenowo-progestagenowa terapia zastępcza jest jedyną dopuszczalną metodą hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z zachowaną macicą, zatem estrogenowa terapia zastępcza oceniana w wielu wspomnianych wcześniej badaniach nie powinna być w praktyce stosowana.

Najbardziej miarodajna wydaje się weryfikacja uzyskanych wyników przez porównanie z rezultatami otrzymanymi przez Cybulską i wsp. [27]. W analogicznym badaniu zaobserwowali oni istotne zmniejszenie bólów w klatce piersiowej, a także znamienne redukcję maksymalnego obniżenia odcinka ST ocenianego w teście wysiłkowym, w grupie kobiet z chorobą niedokrwienną serca, u których oprócz typowego leczenia prowadzono leczenie hormonalne. Było to badanie, w którym okres stosowania HTZ trwał znacznie dłużej niż w omawianych wcześniej próbach. Jest to zapewne powód, dla którego uzyskane wyniki są zbliżone do tych, które otrzymała w swoich badaniach autorka niniejszego opracowania. Podobnie Rosano i wsp. wykazali, że estrogeny stosowane w HTZ wydłużają czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm i całkowity czas trwania marszu na bieżni ruchomej w przeciwieństwie do placebo u kobiet będących w okresie pomenopauzalnym z chorobą niedokrwienną serca [28]. Wadą tego badania były znacznie wyższe od fizjologicznych poziomy estradiolu we krwi, które według niektórych badaczy [25] przyczyniły się do tak korzystnej reakcji na wysiłek fizyczny. Udowodniono już wcześniej, że różne poziomy estradiolu we krwi wywierają różny wpływ na zależny i niezależny od śródbłonna rozkurcz naczyń u kobiet będących w okresie pomenopauzalnym [29], tzn. wyższe ich poziomy nasilają, a niższe nie zmieniają reakcji rozkurczowej naczyń w odpowiedzi na nitroglicerynę i acetylocholinę. Możliwe zatem, że wyższe dawki estrogenów korzystniej wpływają na wydolność wysiłkową kobiet w okresie pomenopauzalnym, jednak hipoteza ta nie została ostatecznie potwierdzona. Niektórzy badacze [30] przypuszczają, że do poprawy parametrów próby wysiłkowej dochodzi jedynie w zakresie pewnego okna terapeutycznego dla poziomu estradiolu we krwi podczas HTZ. Oznaczałoby to, że zbyt duże i zbyt niskie poziomy estrogenów we krwi wpływają niekorzystnie na szybkość i stopień nasilenia zmian w elektrokardiogramach wysiłkowych u kobiet leczonych HTZ z chorobą niedokrwienną serca. Mogłoby to stano-

wić wytłumaczenie dla doniesień dotyczących zwiększenia ilości fałszywie dodatnich prób wysiłkowych u kobiet leczonych HTZ [31] (prawdopodobnie próby wysiłkowe wykonywano przy нефизиologicznie wysokich poziomach estradiolu we krwi).

W trakcie rocznego stosowania hormonalnej terapii zastępczej autorka nie stwierdziła istotnych zmian poziomu fibrynogenu we krwi u pacjentek z chorobą niedokrwienną serca. Dokładna ocena jego zmian pod wpływem HTZ jest szczególnie ważna, ponieważ parametr ten, zgodnie z wynikami badania Framingham, jest uznany za niezależny czynnik ryzyka zawału serca i udaru mózgu [32]. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na poziom fibrynogenu we krwi nie został dotychczas jednoznacznie wyjaśniony, ponieważ do jego oceny wykorzystano rozmaite schematy leczenia hormonalnego, w różnych populacjach kobiet. Autorzy największych prób klinicznych dotyczących oceny tego zagadnienia wskazują na istotnie niższy poziom fibrynogenu we krwi u kobiet, które stosują hormonalną terapię zastępczą, w porównaniu z kobietami, które nie przyjmują substytucji hormonalnej [33–35]. We wspomnianym badaniu PEPI [14] stwierdzono znamienne obniżenie fibrynogenu u wszystkich chorych leczonych aktywnie HTZ w stosunku do placebo. Jak wiadomo, wpływ substytucji hormonalnej na układ krzepnięcia zależy przede wszystkim od wpływu tego leczenia na metabolizm wątrobowy. Należy więc oczekiwać, że będą one istotnie mniejsze przy przezskórnej drodze podawania tych leków. Wniosek ten potwierdzają wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach badań dotyczących przezskórnej terapii estradiolem, w których nie stwierdzono istotnego wpływu tego leczenia na różnorodne czynniki hemostazy, zarówno w przypadku krótkiego jak i długiego jego stosowania [36]. Również wyniki najnowszych prób klinicznych [37], w których zastosowano łączną estrogenowo-progestagenową HTZ w sposób randomizowany, w porównaniu z placebo, wskazują na brak wpływu tego rodzaju substytucji hormonalnej na poziom fibrynogenu we krwi u kobiet z angiograficznie potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca.

Przez wiele lat podejrzewano, że estrogeny stosowane w HTZ przyczyniają się do wzrostu ciśnienia tętniczego, dlatego odradzano chorym z nadciśnieniem tętniczym przyjmowanie substytucji hormonalnej w okresie pomenopauzalnym. Wyniki badań prowadzonych w latach 80. w celu wyjaśnienia tego zagadnienia były niejednoznaczne [38, 39]. W większości z tych prób hormonalną terapię zastępczą stosowano stosunkowo krótko (kilka miesięcy) i brało w nich udział niewiele kobiet. W opubliko-

wanym w 1995 roku badaniu PEPI wykazano, że hormonalna terapia zastępcza nie wpływała na wysokość ciśnienia tętniczego, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji kobiet obserwowanej przez autorkę niniejszej pracy, chociaż w obydwu badaniach stosowano różne rodzaje HTZ. Inni autorzy uzyskali podobne wyniki w badaniach oceniających zmiany wartości ciśnienia tętniczego pod wpływem substytucji hormonalnej [40].

Wiele kobiet obawia się przyrostu masy ciała w trakcie stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Jest to jednym z najczęstszych powodów rezygnacji z tego rodzaju leczenia, ponieważ statystyki informują, że około 60% kobiet w okresie okołomenopauzalnym charakteryzuje się otyłością pokarmową. Tkanka tłuszczowa i hormony płciowe pozostają w układzie wzajemnego oddziaływania, którego mechanizm nie został do końca wyjaśniony. Wykazano natomiast wpływ hormonów płciowych na aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL) — bierze ona udział w regulacji komórkowych zasobów trójglicerydów. Częsty wzrost masy ciała w początkowym okresie stosowania HTZ jest zjawiskiem przejściowym, spowodowanym retencją sodu i wody. Wybór preparatu oraz sposób jego podania ma istotne znaczenie w patogenezie otyłości u kobiet stosujących substytucję hormonalną w okresie pomenopauzalnym, ze względu na jego wpływ na insulinemię oraz insulinoporność. Pomimo tego, że zarówno estrogeny jak i progestageny zwiększają uwalnianie insuliny przez trzustkę pod wpływem glukozy, to ich działanie na insulinoporność jest przeciwne. Estrogeny, szczególnie te podawane przezskórnie, nasilają wrażliwość tkanek na insulinę, podczas gdy progesteron ją zmniejsza. Wielu badaczy w czasie prowadzenia wielomiesięcznej, a czasem nawet wieloletniej hormonalnej terapii zastępczej nie stwierdziło istotnego przyrostu masy ciała u leczonych chorych [41, 42].

Chociaż nie wystąpiły różnice w średnich wartościach masy ciała i wskaźnika masy ciała u kobiet z grupy badanej przed rozpoczęciem hormonalnej terapii zastępczej i po roku jej stosowania, to szczegółowa analiza wyników badań prowadzonych przez autorkę niniejszej pracy wskazuje, że jedynie u 13% kobiet z grupy badanej masa ciała nie uległa zmianie. W ok. 50% przypadków w trakcie rocznej HTZ masa ciała zmniejszyła się średnio o 2,5 kg, natomiast u około 40% chorych — wzrosła (średnio o 2,3 kg). U dwóch chorych z grupy badanej masa ciała wzrosła o 7 kg. Obydwie chore wiązały ten przyrost ze znacznym zwiększeniem łaknienia w trakcie hormonalnej terapii zastępczej. Interesujące byłoby zatem sprawdzenie, czy nie doszło u nich do spodzie-

wanego przy HTZ wzrostu peptydów hamujących łaknienie (cholecystokininy i serotoniny), czy też w procesie tym brały udział inne czynniki. Istotne jest, że do wzrostu masy ciała znacznie częściej dochodziło u kobiet z grupy kontrolnej (65%) niż u kobiet z grupy badanej (41%). Obserwowane zmiany masy ciała u kobiet w grupie kontrolnej były znacząco mniejsze niż analogiczne zmiany w grupie badanej. Nie wyjaśniono, w jakim stopniu zmiany te są zależne od poziomu estradiolu we krwi u chorych stosujących hormonalną terapię zastępczą.

Wskaźnik nasilenia objawów okresu menopauzalnego według Kuppermana (*Blatt-Kupperman menopausal index*) jest powszechnie stosowany w szybkiej ocenie stopnia nasilenia dolegliwości okresu przejściowego. Został on po raz pierwszy zaproponowany w latach 50. w Nowym Jorku i do dziś pozostaje stosunkowo dobrym, praktycznym i pomocnym narzędziem w codziennej pracy lekarza leczącego zajmującego się kobietami w okresie pomenopauzalnym. Do największych jego zalet należy zwięzła i prosta forma, która umożliwia zrozumienie go przez każdą pacjentkę, zaś niewielka objętość pozwala na korzystanie z niego podczas (ograniczonej czasowo) wizyty lekarskiej.

Hormonalna terapia zastępcza w ogólnej populacji kobiet bez wątplenia pozytywnie wpływa na dolegliwości okresu menopauzalnego, natomiast nie wyjaśniono do końca, jak działają na nie poszczególne rodzaje HTZ stosowane u pacjentek z chorobą niedokrwienną serca, podawane różnymi droga-

mi. W badanej przez autorkę niniejszego opracowania populacji kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą zaobserwowano istotną poprawę parametrów ocenianych za pomocą wskaźnika Kuppermana. Zmiana taka nie wystąpiła u kobiet z grupy kontrolnej. Powyższe dane są zgodne z wynikami innych badaczy oceniających wpływ hormonalnej terapii zastępczej stosowanej drogą przezskórną na dolegliwości okresu przejściowego [43, 44].

## Wnioski

W trakcie rocznego stosowania hormonalnej terapii zastępczej prowadzonej drogą przezskórną u kobiet z chorobą niedokrwienną serca:

- zmniejsza się nasilenie objawów okresu menopauzalnego oceniane za pomocą wskaźnika Kuppermana;
- poprawia się tolerancja wysiłku fizycznego i większość parametrów ocenianych w elektrokardiograficznej próbie wysiłkowej;
- obniża się poziom cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, a zwiększa poziom cholesterolu frakcji HDL we krwi;
- nie zmienia się poziom fibrynogenu we krwi;
- zmienia się masa ciała i wskaźnik masy ciała (u ok. 50% chorych leczenie to prowadzi do redukcji masy ciała), zmniejsza się wartość skurczowego ciśnienia tętniczego (bez wpływu na wartość ciśnienia rozkurczowego).

## Streszczenie

### Hormonalna terapia zastępcza u kobiet z chorobą wieńcową

**Wstęp:** *Metaanalizy wielkich badań klinicznych dowodzą, że hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w okresie pomenopauzalnym zmniejsza ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego o około 40%, jednak prawdopodobnie korzyści z tego leczenia są większe u kobiet z chorobą niedokrwienną serca niż u kobiet, u których estrogeny były stosowane w prewencji pierwotnej.*

**Cel pracy:** *Ocena wpływu stosowanej przez rok przezskórnej HTZ na wybrane parametry elektrokardiograficznej próby wysiłkowej, profil lipidowy i poziom fibrynogenu we krwi oraz nasilenie dolegliwości okresu przejściowego u kobiet z chorobą niedokrwienną serca będących w okresie pomenopauzalnym.*

**Materiał i metody:** *Badanie objęło 30 kobiet w okresie pomenopauzalnym z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, u których rozpoczęto hormonalną terapię zastępczą metodą przezskórną. Grupę kontrolną stanowiło 26 chorych, u których nie zastosowano HTZ. W obydwu grupach 2-krotnie (wyjściowo oraz po roku obserwacji) wykonywano próbę wysiłkową na bieżni ruchomej, oceniano profil lipidowy oraz poziom fibrynogenu we krwi, masę ciała, wskaźnik masy ciała, wartość ciśnienia tętniczego oraz obliczano wskaźnik nasilenia dolegliwości okresu menopauzalnego według Kuppermana.*

**Wyniki:** *W trakcie rocznego stosowania HTZ w grupie badanej doszło do poprawy wszystkich parametrów próby wysiłkowej (poza wartością produktu podwójnego), poprawy parametrów*



*profilu lipidowego (poza poziomem trójglicerydów), zmniejszenia dolegliwości okresu mienopauzalnego według wskaźnika Kuppermana. Nie zmienił się poziom fibrynogenu we krwi chorych z grupy badanej, nie wzrosła wartość ciśnienia tętniczego oraz masy ciała. Podobnych zmian nie zaobserwowano u chorych z grupy kontrolnej.*

**Wnioski:** *Skojarzona hormonalna terapia zastępcza prowadzona drogą przezskórną w okresie pomenopauzalnym u kobiet z chorobą niedokrwienną serca przyczynia się do poprawy parametrów profilu lipidowego, parametrów próby wysiłkowej oraz pozytywnie wpływa na dolegliwości okresu mienopauzalnego.* (Folia Cardiol. 2000; 7: 171–180)

**hormonalna terapia zastępcza, estrogeny, choroba niedokrwienna serca u kobiet, okres pomenopauzalny**

### Piśmiennictwo

1. Stampfer M.J., Colditz G.A. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev. Med.* 1991; 20: 47–63.
2. Bush T.L., Barret-Connor E., Cowan L.D. i wsp. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of oestrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102–1109.
3. Grady D., Rubin S.M., Petitti D.B. i wsp. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 1016–1037.
4. Psaty B.M., Heckbert S.R., Atkins D. i wsp. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1333–1339.
5. Sidney S., Petitti D.B., Quesenberry C.P. i wsp. Myocardial infarction and the use of estrogen and estrogen-progestogen in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 501–508.
6. Pawlikowski M. Leczenie hormonami i pochodnymi hormonów. W: Słowińska-Srzednicka J. red. Leczenie menopauzy Wydawnictwo Lekarskie PZWL 1996; 241–265.
7. Walsh B.W., Schiff I., Rosner B. i wsp. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1196.
8. Lafferty F.W., Fiske M.E. Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study. *Am. J. Med.* 1994; 97: 66–76.
9. Barret-Connor E., Bush T.L. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861–1867.
10. Miller V., Muesing R.A., LaRosa J.C., Stoy D.P., Phillips E.A., Stilman R.J. Effects of conjugated equine estrogens with and without three different progestogens on lipoproteins, high density lipoprotein subfractions and apolipoprotein. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 235–240.
11. Adams M.R., Kaplan J.R., Manuck S.B. i wsp. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17- $\beta$ -estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051–1057.
12. Haarbo J., Leth-Espensen P., Stender S., Christiansen C. Estrogen monotherapy and combined estrogen-progestogen replacement therapy attenuate aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1274–1279.
13. Pang S.C., Greendale G.A., Cedars M.I. i wsp. Long-term effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate. *Fertil. Steril.* 1993; 59: 76–82.
14. The Writing Group for PEPI Trial: Effects of Estrogen and Estrogen/Progestin Regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
15. Bush T.L. Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Eur. Heart J.* 1996; Aug. (supl. 17): D9–14.
16. Stanczyk F.Z., Shoupe D., Nunez V. i wsp. A randomized comparison of non oral estradiol delivery in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 1540–1546.
17. Erkkola R., Hirvonen E., Juntunen K. i wsp. One year metabolic effects of transdermal or oral hormone replacement therapy. *Eur. J. Menopause* 1995.
18. Crook D., Cust M.P., Gangar K.F. i wsp. Comparison of transdermal and oral estrogen/progestin hormone replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 950–955.
19. Lindgren R., Berg G., Hammar M., Larsson-Cohn U., Olsson A.G. Plasma lipid and lipoprotein effects of transdermal administration of estradiol and estradiol/norethisterone acetate. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992; 47: 213–221.

20. Matteson L.A., Samsione G., von Schoultz B., Uverbrant M., Wilklund I. Transdermally administered oestradiol combined with oral medroxyprogesterone acetate: the effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women: *Br. Obstet. Gynaecol.* 1993; 100: 450–453.
21. Końcowy Raport Uzgodnień Konferencji Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. PTMA Warszawa 1997.
22. Kośmicki M., Sadowski Z., Dąbrowski R., Żelazny P., Jędrzejczyk B., Suwalski B., Purzycki Z., Malczewska B., Kowalik I., Skorybow-Sapińska A. Przydatność maksymalnych elektrokardiograficznych prób wysiłkowych na bieżni w ocenie skuteczności operacji naprawczych tętnic wieńcowych. *Kardiol. Pol.* 1995; 43 (supl. II).
23. Kośmicki M., Sadowski Z., Malczewska B., Purzycki Z., Sosnowski C., Kowalik I. Estimation of a simple parameter received from the submaximal treadmill exercise test for evaluating coronary angioplasty – a pilot study. *Kardiol. Pol.* 1995; 43 (supl. I): 107.
24. Holdright D.R., Sullivan A.K., Wright C.A., Sparrow J.L., Cunningham D., Fox K.M. Acute effect of estrogen replacement therapy on treadmill performance in postmenopausal women with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 1566–1570.
25. Sbarouni E., Kyriakides Z.S., Nikolaou N., Kremastinos D.T. Estrogen replacement therapy and exercise performance in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 87–89.
26. American College of Physicians. Guidelines for counseling post-menopausal women about preventive hormone therapy. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 1038–1041.
27. Cybulska K., Syska-Sumińska J., Sanocka U. i wsp. Estrogen/progestine replacement therapy improves the course of coronary artery disease in menopausal women. *Atherosclerosis* 1997; 134: 179.
28. Rosano G.M.C., Sarrel P.M., Poole-Wilson P.A., Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133–136.
29. Gilligan D.M., Badar D.M., Panza J.L., Quyyumi A.A., Cannon R.O. Effects of estrogen replacement therapy on peripheral vasomotor function in postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 264–268.
30. Al-Khalili F., Landgren B.M., Eksborg S., Franco-Cereceda A., Scheck-Gustafsson K. Does sublingual 17- $\beta$ -estradiol have any myocardial ischaemia in postmenopausal women with stable coronary artery disease? *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1019–1026.
31. Barrett-Connor E., Wilkosky T., Wallace R.B., Heiss G. Resting and exercise electrocardiographic abnormalities associated with sex hormone use in women. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Am. J. Epidemiol.* 1986; 123: 81–88.
32. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P., D'Agostino R.B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987; 258: 1183.
33. Nabulsi A.A., Aaron B.C., Folsom R., White A., Patsch W., Heiss G., Wu K.K., Szklo M. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators: Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1069–1075.
34. Kroon U.B., Tengborn L., Rita H., Backstrom A.C. The effects of transdermal oestradiol and oral progestogens on haemostasis variables. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104 (supl. 16): 32–37.
35. Conrad J., Gompel A., Pelissier C., Mirabel C., Basdevant A. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. *Fertil. Steril.* 1997; 68: 449–53.
36. Cheang A., Sitruk-Ware R., Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular riskfactors. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 101: 571–581.
37. Hoibraaten E., Os I., Seljeflow I., Andersen T.O., Hofstad A., Sandset P.M. The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease: results from the estrogen in women with atherosclerosis study. *Thromb. Res.* 2000; 98: 19–27.
38. Mashchak C.A., Lobo R.A. Estrogen replacement therapy and hypertension. *J. Reprod. Med.* 1985; 30: 805–810.
39. Barrett-Connor E. Putative complications of estrogen replacement therapy: hypertension, diabetes, thrombophlebitis, and gallstones. W: Korenman S.G. red. *The Menopause: Biological and Clinical Consequences of Ovarian Failure: Evolution and Management.* Norwell, Mass: Serono Symposia 1990; 199–209.
40. Lip G.Y.H., Beevers M., Churchill D., Beevers D.G. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8: 491–494.
41. Milewicz A. Hormonalna terapia zastępcza, czyli urodzić się na nowo. *Terapia* 1996; IV, 8, 38: 3–7.
42. Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagalli B., Piaggese L., de Simone L., Orlandi R., Genazzani A.R. Body weight, body fat distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol.* 1997; 82: 414–417.
43. A randomized study to compare the effectiveness, tolerability, and acceptability of two different transdermal estradiol replacement therapies. The transdermal HRT Investigators Group. *Int. J. Fertil. Menopausal Study* 1993; 38: 5–11.
44. De Vrijer B., Snijders M.P., Troostwijk A.L., Iding R.J., Friese S., Smit D.A., Schierbeek J.M., Brandts H., van Kempen P.J., van Buuren I., Monza G. Efficacy and tolerability of a new estradiol delivering matrix patch (Estraderm MX) in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 34: 47–55.