Standard w doustnej hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie

– czy jest nim 1 mg 17β-estradiolu w połączeniu z dydrogesteronem?

A standard of oral hormone replacement therapy in women after menopause – 1 mg of 17β-estradiol plus dydrogesterone?

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak

Niskie dawki naturalnego estrogenu – jakim jest 17β-estradiol – w połączeniu z progestagenem o niskim lub zerowym powinowactwie do receptorów androgenowych, gliko- i mineralokortykoidowych – dydrogesteron – zastosowane u kobiet po menopauzie pozwalają zmniejszyć ryzyko szeregu objawów ubocznych typowych dla HTZ, takich jak rak sutka, nowotwory endometrium, nieprawidłowe krwawienia maciczne, czy choroby układu krążenia – miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, choroba zakrzepowo-zatorowa. Będąc skuteczną terapią dolegliwości i schorzeń okresu menopauzy, w tym osteoporozy, mogą w niedalekiej przyszłości stać się standardem w doustnej HTZ.

Słowa kluczowe: *dydrogesteron, 17β-estradiol, niskodawkowa HTZ, rak sutka, menopauza*

(Przegląd Menopauzalny 2005; 4: 60–64)

Wraz z nowymi informacjami płynącymi z kończonych kolejno dużych, randomizowanych badań klinicznych (*Randomized Clinical Trials* – RCTs), takich jak HERS, ERAS, czy WHI ulega zmianie pogląd na rolę, w tym i bezpieczeństwo stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w leczeniu dolegliwości i schorzeń u kobiet w okresie menopauzy [1, 2].

W powstających (cyklicznie) na ich podstawie *Rekomendacjach Zarządu Głównego PTG* zwraca się obecnie uwagę na:

- konieczność stosowania możliwie jak najmniejszych, lecz skutecznych dawek hormonów,
- wprowadzenie do HTZ *bezpieczniejszych* progestagenów oraz
- potrzebę wczesnego rozpoczynania HTZ, zaraz po wystąpieniu wskazań.

W tym kontekście zastosowanie niskich dawek *naturalnego* estrogenu – 1 mg 17β-estradiolu doustnie – w połączeniu z progestagenem o niskim odsetku działań ubocznych, jakim jest dydrogesteron, to perspektywa wielce obiecująca.

Z wyników zamkniętego w kwietniu 2004 r. ramienia estrogenowego badania WHI jasno wynika, że ryzyko (w tym i objawy uboczne) długotrwale prowadzonej HTZ jest wyraźnie powiązane ze stosowaniem odpowiedniego progestagenu [3].

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

Dydrogesteron jest nowoczesnym lekiem hormonalnym o charakterze retroprogesteronu, który pozbawiony jest aktywności androgennej, a jego szlak metaboliczny nadaje mu właściwości niemal idealnego progestagenu [4].

Należąc do grupy SEEM (ang. *selective estrogen enzyme modulators*) pobudza on w tkance gruczołu sutkowego aktywność sulfotransferazy, hamując jednocześnie aktywność sulfatazy, aromatazy i 17β-dehydrogenazy hydroksysteroidowej, co korzystnie wpływa na aktywność układów enzymatycznych, biorących udział w lokalnej biosyntezie estrogenów i prowadzi do zmniejszenia kancerogennej puli hormonów w tkance sutka [5].

Carcinoma mammae

Doustne podawanie 17β-estradiolu z dydrogesteronem w ramach HTZ korzystnie wpływa na poziom SHBG w dwojaki sposób:

1. Wzrost produkcji SHBG w wątrobie następuje pod wpływem składowej estrogenowej: SHBG można uznać tu za czynnik spustowy, aktywujący antyestrogenową ścieżkę metaboliczną organizmu (brak efektu pierwszego przejścia w przypadku terapii przezskórnej jest równoznaczny z brakiem wzrostu stężeń SHBG) [6].
2. Brak aktywności androgennej dydrogesteronu nie zmniejsza korzystnego wpływu estradiolu na poziom SHBG, a cykliczna, doustna HTZ złożona z 17β-estradiolu i dydrogesteronu powoduje szybki wzrost stężeń SHBG, czego nie obserwuje się przy przezskórnej hormonoterapii (17β-estradiol + NETA) [7, 8].

Doustna HTZ złożona z 17β-estradiolu i dydrogesteronu korzystnie zmniejsza aktywność krążącego IGF-I, poprzez hamowanie jego syntezy w wątrobie oraz zwiększenie poziomu białka wiążącego IGFPB-I (niezależnie od jego poziomów wyjściowych), czego nie obserwuje się w trakcie przezskórnej HTZ (17β-estradiol + NETA) [8, 9]. Dydrogesteron, odmiennie niż NETA i MPA, nie zmniejsza korzystnego wpływu estradiolu na poziom IGF-I [10].

Rezultaty szeregu badań mogą świadczyć o tym, że pewne kombinacje estrogenów i progestagenów w HTZ (w tym również doustna hormonoterapia złożona z dydrogesteronu i 17β-estradiolu) przynoszą więcej korzyści niż szkód w swym działaniu na tkanki sutka oraz rozwój i przebieg raka tego narządu:

- w badaniu, w którym inkubowano komórki linii raka sutka m.in. z dihydrodydrogesteronem (główny metabolit dydrogesteronu) obserwuje się wzrost ekspresji mucyny 1 w komórkach ER+ w przypadku inkubacji z 17β-estradiolem oraz kompleksem tamoxifen/17β-estradiol/dihydrodydrogesteron, a w komórkach ER- podczas inkubacji z 17β-estradiolem/dihydrodydrogesteronem oraz kompleksem tamoxifen/17β-estradiol/dihydrodydrogesteron, co sugeruje korzystny wzrost stopnia dojrzałości tych komórek [11];
- najwyższą ekspresję cykliny D1 w komórkach ER+ stwierdza się po 48 godz. inkubacji w kompleksie tamoxifen/17β-estradiol/dihydrodydrogesteron, natomiast w przypadku komórek ER- najniższa ekspresja tej proteiny jest obserwowana po 24 godz. inkubacji z 17β-estradiolem i dihydrodydrogesteronem [12];
- wzrost wskaźnika apoptoza/proliferacja (co sugeruje regresję procesu nowotworowego), zarówno w komórkach ER+ jak i ER-, jest obserwowany w przypadku inkubacji komórek ER+ z 17β-estradiolem i dihydrodydrogesteronem (jak się można było spodziewać, zjawisko to nie występowało w trakcie inkubacji z komórkami ER-) [12]. W innym badaniu *in vitro* stwierdzono, że stosunek apoptoza/proliferacja jest wyższy od 1 dla progesteronu, równy 1 dla dihydrodydrogesteronu, natomiast dla MPA, NETA, dienogestu i 17β-estradiolu niższy od 1 (dominacja procesów proliferacyjnych). Co ciekawe, w przypadku inkubacji komórek MCF-7 w środowisku estrogenowo-progestagenowym, najwyższy (i jedyny powyżej 1) wskaźnik apoptoza/proliferacja uzyskano w przypadku połączenia 17β-estradiolu z dihydrodydrogesteronem; dla kombinacji 17β-E_2 + progesteron wskaźnik ten wynosił 1, a w pozostałych przypadkach (17β-E_2 + MPA, 17β-E_2 + NETA, 17β-E_2 + dienogest) wynosił mniej niż 1 [13].

W kontekście zakończonego niedawno ramienia estrogenowego badania WHI, gdzie odnotowano spadek ryzyka raka sutka podczas ETZ (HR=0,77), pamiętając o wzroście tego ryzyka (HR=1,24) podczas *klasycznej* estrogenowo-progestagenowej HTZ (CEE + MPA) – ramię estrogenowo-progestagenowe WHI, wydaje się, że jedną z bezpiecznych dla sutka terapii typu E-P, szczególnie w przypadku leczenia długotrwałego, może być połączenie niskich dawek 17β-E_2 z dydrogesteronem [3].

Endometrium et haemorrhagiae uterinae anomales

Progestageny poprzez antyproliferacyjny wpływ na endometrium redukują ryzyko hiperplazji i raka błony śluzowej macicy [14, 15]. Należy pamiętać, że hormonoterapia zmniejsza, lecz nie eliminuje całkowicie występowania hiperplazji lub raka endometrium [16]. Dydrogesteron jest progestagenem, który skutecznie zabezpiecza przed patologią endometrium i nieprawidłowymi krwawieniami macicznymi:

- cykliczna, doustna HTZ (dydrogesteron + 17β-estradiol) charakteryzuje się dobrą kontrolą krwawień macicznych oraz niskim procentem kobiet rezygnujących z powodu nieprawidłowych krwawień – jest

to zgodne z częstością krwawień z odstawienia u kobiet 50–60-letnich, które występują podczas innych typów cyklicznej HTZ [17];

- w trakcie 12 mies. doustnej HTZ złożonej z 17β-estradiolu (2 mg) i dydrogesteronu rozrost prosty endometrium został wykryty u 0,7% kobiet, endometrium proliferacyjne stwierdzono u 2,1% pacjentek, natomiast pozostała grupa (97,2%) charakteryzowała się amitotycznym/wydzielniczym lub atroficznym endometrium [18].

W przypadku ciągłej, niskodawkowej HTZ, złożonej z 1 mg 17β-estradiolu i różnych dawek dydrogesteronu (od 5 do 20 mg/dobę) *amenorrhoea* po roku terapii utrzymuje się u ponad 3/4 kobiet (75–89%) [19].

Badanie oceniające występowanie krwawień macicznych oraz charakter zmian w endometrium w trakcie doustnej, 2-letniej HTZ złożonej z 17β-estradiolu w dawce 1 lub 2 mg w połączeniu z cykliczną podażą dydrogesteronu w dawkach 5–20 mg (15.–28. dzień każdego cyklu) u kobiet po menopauzie dało następujące wyniki [20]:

- biopsja endometrium:
  - w grupie stosującej 1 mg estradiolu przeważało atroficzne/nieaktywne endometrium, natomiast w grupie z 2 mg estradiolu endometrium wydzielnicze;
  - nieprawidłowe wyniki (tzn. polip endometrialny z atypią, rak endometrium) stwierdzono u 2 na 195 (1,02%) kobiet z grupy terapii niskodawkowej i u 2 z 194 (1,03%) kobiet z grupy stosującej terapię standardową (2 mg estardiolu) – daje to wysoką, bo ponad 98% skuteczność HTZ w zapobieganiu patologii błony śluzowej macicy.
- powrót cyklicznych krwawień macicznych:
  - grupę z terapią z 1 mg estradiolu charakteryzowała niższa niż w przypadku terapii 2-miligramowej częstość cyklicznych krwawień – odpowiednio 74 i 95%;
  - częstość krwawień wzrastała wraz z dawką dydrogesteronu i wynosiła odpowiednio: w grupach 1/5 i 1/10 mg – 69 i 79%, w grupach 2/10 i 2/20 mg – 91 i 98%; początek krwawienia cyklicznego zależał od dawki dydrogesteronu i wynosił: od 12,4 dnia w przypadku dawki 5 mg do 15,1 dnia przy dawce 20 mg;
  - nie było różnic w długości (średnio nieco powyżej 5 dni), nasileniu i regularności krwawień w zależności od dawki estrogenu/progestagenu;
- krwawienia dodatkowe cechowała:
  - niska częstość (15 kobiet w trakcie 2 lat terapii – 4,7%),
  - brak zależności długości krwawienia od dawki estrogenu/progestagenu;
- niższa częstotliwość krwawień macicznych obserwowana w przypadku terapii niskodawkowej, przy porównywalnej z terapią standardową skuteczności w protekcji endometrium czyni ją terapią z wyboru dla kobiet pomenopauzalnych.

W przypadku terapii ciągłej złożonej z 1 mg 17β-estradiolu i różnych dawek dydrogesteronu (od 2,5 do 20 mg/dobę) stwierdzono, że skuteczną protekcję błony śluzowej macicy (brak cech polipa, rozrostu, raka w badaniu hist.-pat.) osiąga się począwszy od dawki 5 mg dydrogesteronu/dobę – w przypadku dawki 2,5 mg dydrogesteronu skuteczność HTZ wynosiła 93%, natomiast przy dawkach 5, 10 i 20 mg odpowiednio 97, 97 i 98% (podobne rezultaty uzyskano podczas terapii *standardowej*, złożonej z 2 mg 17β-E_2 i dawek dydrogesteronu 2,5–15 mg: 85–98%) [21].

Powrót krwawień macicznych (w tym i cyklicznych krwawień przełomowych) u kobiet po menopauzie to, oprócz lęku przed nowotworem, jeden z głównych powodów rezygnacji z HTZ: zastosowanie 1 mg 17β-estradiolu w połączeniu z cykliczną podażą (15.–28. dzień cyklu) dydrogesteronu w dobowej dawce 5 (grupa 1/5) lub 10 mg (grupa 1/10) cechowało się wysoką, bo ponad 90% akceptacją krwawień macicznych (w grupie 1/5 częstość krwawień wynosiła 51–62%/cykl, a 34% kobiet pozostawało bez krwawień podczas HTZ; w grupie 1/10 krwawienia występowały nieco częściej – z częstością 59–74%/cykl, a 18% kobiet nie miało ich w ogóle). Należy również podkreślić, że dolegliwości związane z powrotem krwawień podczas HTZ (m.in. bolesność piersi, zmiany nastroju, nerwowość, bóle głowy, czy wzdęcia brzucha) były u większości kobiet zdecydowanie mniejsze niż podczas naturalnych miesiączek, a same krwawienia charakteryzowały się mniejszą obfitością i krótszym czasem trwania w stosunku do okresu premenopauzy [22].

Systema circulatorium et haemostasis

Estrogeny u kobiet po menopauzie pozytywnie wpływają na profil lipidowy, poprzez redukcję cholesterolu całkowitego, zmniejszenie LDL oraz wzrost HDL, a składowa progestagenna powinna być pozbawiona efektu androgennego [23, 24]. Osiąga się to stosując dydrogesteron. Cykliczna HTZ złożona z 17β-estradiolu oraz dydrogesteronu (podawanego przez 14 dni w II fazie 28-dniowego cyklu) wywiera bowiem korzystny wpływ na lipidy osocza [25]. Dydrogesteron w porównaniu, np. z MPA ma zdecydowanie korzystniejszy wpływ na profil lipidowy [26]. W przypadku ciągłej, niskodawkowej, doustnej HTZ polegającej na łączeniu 1 mg 17β-estradiolu z dydrogesteronem (dawki 2,5–20 mg) dochodzi do spadku stężenia cholesterolu całkowitego (o 4,6–7,6%) i LDL (o 6,3–11,6%) oraz wzrostu stężeń HDL (o 4,3–7,4%) i apolipoprotein A1 i B [27]. W ramach cyklicznej, jak i ciągłej HTZ dydrogesteron może być więc dobrą alternatywą dla innych progestagenów, a jego stosowanie zalecać należy za-

wsze u kobiet menopauzalnych, charakteryzujących się nieprawidłowym profilem lipidowym i zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia.

Zmiany w profilu lipidowym mogą być jedną z przyczyn korzystnego wpływu HTZ złożonej z 17β-estradiolu i dydrogesteronu na ciśnienie tętnicze u kobiet. Choć mechanizm obniżający ciśnienie tętnicze nie jest do końca poznany, za jego wystąpienie *obwinia* się zazwyczaj właściwości dylatacyjne estrogennego składnika HTZ – m.in. wpływ na aktywność PGI_2, stężenie tlenku azotu i endoteliny-1 [28, 29]. Z drugiej strony należy pamiętać, że egzogenne podawanie estrogenów nasila wątrobową syntezę angiotensyny, co – poprzez aktywację układu RAA – zwiększa osoczowe stężenia aldosteronu i tym samym retencję sodu w nerkach. Większość ze stosowanych obecnie progestagenów cechuje obecność różnie nasilonego efektu mineralokortykotropowego. Natomiast dydrogesteron, podobnie jak naturalny progesteron, poprzez konkurencję z aldosteronem w nerkach, wywiera efekt odwrotny, zwiększając wydzielanie sodu. To antymineralokortykotropowe działanie dydrogesteronu antagonizuje retencję sodu w organizmie, wywoływaną przez estrogeny. Zastosowanie tego progestagenu w HTZ powinno być preferowane u kobiet z granicznym nadciśnieniem, w przypadku nadciśnienia dobrze kontrolowanego farmakologicznie oraz u wszystkich kobiet mających tendencję do retencji sodu w organizmie [30].

Choć niektóre z badań donoszą, że do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi dochodzi w trakcie przezskórnej, a nie doustnej ERT [31], w badaniu, w którym wzięło udział 29 kobiet po menopauzie odnotowano, że roczna, doustna HTZ złożona z 1 mg 17β-estradiolu i dydrogesteronu podawanego cyklicznie (15.–28. dzień każdego cyklu) w dawkach 5–10 mg powoduje znamienny statystycznie spadek ciśnienia tętniczego (średnio o 5,54 mmHg). W tym samym czasie w grupie kontrolnej doszło do niewielkiego wzrostu ciśnienia (o 3,33 mmHg). Warto nadmienić, że wyniki te zostały uzyskane u kobiet bez nadciśnienia tętniczego, przy użyciu 24-godzinnego systemu monitorującego o nazwie ABMP (*ambulatory blood pressure monitoring*) [32]. Płynący stąd wniosek, że HTZ należy rozpoczynać możliwie wcześnie, gdy nie występują jeszcze schorzenia układu sercowo-naczyniowego, jest nad wyraz oczywisty.

Potwierdzają to również badania nad hemostazą, gdzie w trakcie HTZ złożonej z 17β-E_2 i dydrogesteronu u kobiet menopauzalnych odnotowano:

- spadek osoczowego poziomu endoteliny-1, co korzystnie wpływa na funkcję endotelium [33];
- spadek stężenia fibrynogenu [34];
- wzrost aktywności fibrynolitycznej osocza – spadek stężeń PAI-1 i Lp (a) [35];
- brak znamiennego statystycznie spadku AT III, co obserwuje się w przypadku innych progestagenów, np. MPA, a ma związek z zakrzepicą żylną [36].

Osteoporosis

Według WHO ryzyko złamań kostnych u kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ jest o 100% większe w stosunku do kobiet stosujących tę terapię [37]. Zastosowanie estrogenów, w tym 17β-estradiolu, korzystnie wpływa na gęstość tkanki kostnej, co zapobiega, a nawet odwraca procesy utraty masy tkanki kostnej u kobiet menopauzalnych [38]. Dodanie progestagenów wiąże się natomiast z szeregiem działań niepożądanych, minimalizujących korzystny wpływ estrogenów na daną tkankę lub organ. W przypadku dydrogesteronu doustna HTZ, złożona z tego progestagenu i 17β-estradiolu korzystnie wpływa na metabolizm, zwiększając BMD:

- w ciągu 6 mies. ciągłej HTZ złożonej z 2 mg 17β-estradiolu i dydrogesteronu (w czterech różnych dawkach: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 15 mg) dochodzi do zahamowania procesów resorpcji w tkance kostnej [39];
- także niskodawkowa HTZ, zawierająca 17β-estradiol w dawce 1 mg w połączeniu z dydrogesteronem (w dawkach 5–20 mg) powoduje wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L_2-L_4) u kobiet menopauzalnych [40].

Brak zależności pomiędzy dobową dawką dydrogesteronu a uzyskanymi zmianami w parametrach resorpcji kostnej i BMD (także w przypadku terapii niskodawkowej) świadczy o neutralnym wpływie tego progestagenu na metabolizm kostny. Obserwowana skuteczność niskodawkowej HTZ zawierającej dydrogesteron i 17β-estradiol pozwala na zmniejszenie częstości objawów ubocznych, związanych z doustnym przyjmowaniem estrogenów, co jest szczególnie wskazane u kobiet po sześćdziesiątce.

Summary

Low-doses of natural estrogen – such as 17β-estradiol – plus progestin with low, or zero, androgenic, gluco- or mineralocorticoid properties (dydrogesterone) applied in women after menopause allow to reduce some of the typical HRT side effects – breast and endometrial cancers, abnormal uterine bleedings, or cardiovascular illnesses (atherosclerosis, arterial hypertension, venous thrombosis). Being an effective therapy of menopausal complaints and diseases, e.g. osteoporosis, it could be in the near future a standard of oral HRT.

Key words: *dydrogesterone, 17β-estradiol, low-dose HRT, breast cancer, menopause*

Piśmiennictwo

1. Halley S, Grady D, Bush T, et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women*. J Am Med Assoc 1998; 280: 605-13.
2. Naftolin F, Taylor HS, Karas R. *Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could have not detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition*. Fertil Steril 2004; in press.
3. WHI webside www. whi. org
4. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. *Classification and pharmacology of progestins*. Maturitas 2003; 46 (suppl 1): S7-16.
5. Pasqualini JR. *Differential effects of progestins on breast tissue enzymes*. Maturitas 2003; 46 (suppl 1): S45-54.
6. Campagnoli C, Biglia N, Altare F, et al. *Differential effects of oral conjugated estrogens and transdermal estradiol on insulin-like growth 1, growth hormone and sex hormone binding globulin levels*. Gynaecol Endocrinol 1993; 7: 251-8.
7. Miller VT, Muesing RA, LaRosa JC, et al. *Effects of conjugated equine estrogens with and without three different progestogens on lipoproteins, high-density lipoprotein subfractions, and apolipoprotein A-1*. Obstet Gynecol 1991; 77: 235-40.
8. Campagnoli C, Colombo P, De Aloysio D, et al. *Positive effects on cardiovascular and breast metabolic markers of oral estradiol and dydrogesterone in comparison with transdermal estradiol and norethisterone acetate*. Maturitas 2002; 41: 299-311.
9. Carmina E, Lo Dico F, Carollo F, et al. *Serum IGF-I and binding proteins 1 and 3 in postmenopausal women and the effects of estrogen*. Menopause 1996; 3: 85-9.
10. Campagnoli C, Biglia N, Lanza MG, et al. *Androgenic progestogens oppose the decrease of insulin-like growth factor I serum level induced by conjugated oestrogens in postmenopausal women*. Preliminary report. Maturitas 1994; 19: 25-31.
11. Franke HR, Kole S, Ciftci Z, et al. *In vitro effects of estradiol, dydrogesterone, tamoxifen and cyclophosphamide on proliferation vs. death in human breast cancer cells*. Cancer Letters 2003; 190: 113-8.
12. Yu Q, Geng Y, Sicinski P. *Specific protection against breast cancers by cyklin D 1 ablation*. Nature 2001; 411: 1017-21.
13. Franke HK, Hermes I. *Differential effects of progestogens on breast cancer lines*. Maturitas 2003; 46 (suppl 1): S55-8.
14. Harlap S. *The benefits and risk of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview*. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1986-92.
15. Cust MP, Hangar KF, Hillard TC, et al. *A risk benefit assessment of estrogen therapy in post-menopausal women*. Drug Safety1990; 5: 345-58.
16. Grady D, Gebretsadlk T, Kerlikowske K, et al. *Hormone replacement therapy and endometrial risk: a meta-analysis*. Obstet Gynecol 1995; 85: 304-13.
17. Bewtra C, Kable WT, Gallagher JC, et al. *Endometrial histology and bleeding patterns in menopausal women treated with estrogen and continuous or cyclic progestin*. J Reprod Med 1988; 33: 205-8.
18. Frenczy A, Gelfand MM. *Endometrial histology and bleeding patterns in post-menopausal women taking sequential, combined estradiol and dydrogesterone*. Maturitas 1997; 26: 219-26.
19. Stevenson JC, Teter P, Lees B. *17β-estradiol (1 mg/day) continuously combined with dydrogesterone (5, 10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women*. Maturitas 2001; 38: 197-203.
20. Ferenczy A, Gelfand MM, van der Weijer PMH, Rioux JE. *Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17β-estradiol combined with sequential 5-20 mg dydrogesterone*. Climacteric 2002; 5: 26-35.
21. Bergeron C, Ferenczy A. *Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17β-estradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone*. Maturitas 2001; 37: 191-9.
22. van der Weijer PMH, Bartensen R, Kenemans P. *Women's expectations and acceptance of cyclic induced HRT bleeds*. Maturitas 1998; 30: 257-63.
23. Lobo RA, Speroff L. *International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system*. Fertil Steril 1994; 61: 592-5.
24. Tausk M. *A general summary of dydrogesterone, a derivative of retroprogesterone. In: Tausk M, ed. International encyclopaedia of pharmacology and therapeutics*. Vol. II. Oxford, New York: Pergamon Press, 1972: 481.
25. Gelfand M, Fugere P, Bissonnette F. *Cardiovascular risk factors during sequentially combined 17β-estradiol and dydrogesterone (Femoston): results from a one-year study in post-menopausal women*. Maturitas 1997; 26: 125-32.
26. Gelfand M, Fugere P, Bissonnette F. *Conjugated estrogens combined with sequential dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: effects on lipoproteins, glucose tolerance, endometrial histology, and bleeding*. Menopause 1997; 4: 110-8.
27. Pornel B, Chevallier O, Netelenbos JC. *Oral 17β-estradiol (1 mg) continuously combined with dydrogesterone improves the serum lipid profile of postmenopausal women*. Menopause 2002; 9 (3): 171-8.
28. Schwartz J, Freeman R, Frishman W. *Clinical pharmacology of estrogens: cardiovascular actions and cardioprotective benefis of replacement therapy in postmenopausal women*. J Clin Pharmacol 1995; 314: 314-329.
29. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, et al. *Effects of estrogen replacement therapy on renin-angiotensin system in postmenopausal women*. Circulation 1997; 95: 39-45.
30. Rosano GMC, Vitale C, Silvestri A, Fini M. *Metabolit and vascular effect of progestins in post-menopausal women. Implications for cardioprotection*. Maturitas 2003; 46S1: S17-29.
31. Akkad AA, Halligan AW, Abrams K, et al. *Differing responsem in blond pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy*. Obstet Gynecol 1997; 89: 97-103.
32. van Ittersum FJ, van Baal WM, Kenemans P, et al. *Ambulatory – Not Office – Blood Pressures Decline During Hormone Replacement Therapy in Healthy Postmenopausal Women*. AJH 1998; 11: 1147-52.
33. Gambacciani M, Monteleone P, Vitale C, et al. *Dydrogesterone does not reverse the effects of estradiol on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women: a randomized clinical trial*. Maturitas 2002; 43: 117-23.
34. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W, et al. *Long-term influence of different post-menopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomized study*. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 708-17.
35. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos JC, et al. *Oral 17 beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone lowers serum lipoprotein (a) concentrations in healthy post-menopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3543-7.
36. Acs N, Vajo Z, Miklos Z, et al. *The effects of postmenopausal replacement therapy on hemostatic variables: a meta-analysis of 46 studies*. Gynecol Endocrinol 2002; 16: 335-46.
37. World Health Organisation. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. WHO Technical Report Series 843, 1994.
38. Clinical Synthesis Panel on HRT. *Clinical synthesis conference: hormone replacement therapy*. Lancet 1999; 354: 152-5.
39. Voetberg GA, Netelenbos JC, Kenemans P, et al. *Estrogen replacement therapy continuously combined with four different dosages of dydrogesterone: effect on calcium and lipid metabolism*. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1465-9.
40. Stevenson JC, Teter P, Lees B. *17β-estradiol (1 mg/day) continuously combined with dydrogesterone (5, 10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women*. Maturitas 2001; 38: 197-203.

Adres do korespondencji

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