Hormonalna terapia zastępcza oparta na podawaniu 17β-estradiolu przezskórnie i mikronizowanego progesteronu dopochwowo

– ocena skuteczności i tolerancji

Hormonal replacement therapy based on the transdermal estradiol and intravaginal progesterone – evaluation of efficacy and tolerability

Tomasz Paszkowski

Przeprowadzono kliniczną analizę skuteczności i tolerancji hormonalnej terapii zastępczej opartej na podawaniu 17β-estradiolu przezskórnie (40 μg/24 godz.) oraz mikronizowanego progesteronu dopochwowo (2 razy 50 mg). Grupę badana stanowiło 41 kobiet w wieku od 44 do 59 lat (24 z nich otrzymywały HTZ wg schematu sekwencyjnego zaś 17 wg schematu ciągłego). W oparciu o skalę Greene'a oraz kwestionariusz SSA-P stwierdzono wysoce znamienną statystycznie poprawę jakości życia już po 4 tyg. HTZ, z dalszą poprawą po kolejnych 2 mies. terapii. Po 3 mies. terapii stwierdzono znamienne obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o niskiej gęstości. Nie zaobserwowano krwawień międzymiesiączkowych u pacjentek otrzymujących złożoną sekwencyjną HTZ. U 29,4% pacjentek otrzymujących złożoną ciągłą HTZ wystąpiło plamienie w 1. mies. terapii – w 3. mies. odsetek ten wynosił 6,7%. Nie zaobserwowano znamiennej różnicy w zakresie grubości i struktury echa endometrium po 1 i 3 mies. kuracji. Dwie pacjentki (4,9%) przerwały kurację po 1. mies. jej prowadzenia z powodu złej tolerancji plamień. Jedna pacjentka (2,4%) zgłosiła objawy podrażnienia śluzówki pochwy. Badany schemat HTZ wydaje się spełniać kryteria skuteczności i tolerancji stawiane przed nowoczesną terapią hormonalną.

Słowa kluczowe: *menopauza, hormonalna terapia zastępcza, progesteron dopochwowy, jakość życia, nieprawidłowe krwawienia z macicy, tolerancja*

(Przegląd Menopauzalny 2003; 3:61–66)

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

Jeden z najważniejszych wniosków wynikających z analizy wyników badania *Women's Health Initiative* [1] zwraca uwagę na bezpieczeństwo długotrwałego stosowania gestagenu dla celów hormonalnej terapii zastępczej. Uzyskanie zadowalającego klinicznie efektu w obrębie endometrium przy relatywnie niskiej ekspozycji ogólnoustrojowej na działanie progestagenu staje się w świetle doniesień z ostatnich miesięcy jednym z najważniejszych celów stojących przed medycyną menopauzalną [2].

Coraz więcej doniesień z ostatnich lat wskazuje na dobrą tolerancję długoterminowego leczenia mikronizowanym progesteronem w porównaniu z syntetycznymi progestagenami [3, 4, 5].

Mikronizacja progesteronu umożliwiła zwiększenie spektrum możliwych dróg jego podawania o drogę doustną, doodbytniczą i dopochwową. Szczególnie ta ostatnia droga podawania progesteronu zyskuje na popularności w ostatnich latach [6]. Okazuje się, że stosunek stężeń progesteronu endometrium/surowica jest po podaniu dopochwowym prawie 14-krotnie wyższy aniżeli po podaniu domięśniowym [7, 8].

Dla wytłumaczenia tego zjawiska w literaturze ostatnich lat pojawiły się terminy *pochwowo-maciczny układ wrotny* i *efekt pierwszego przejścia macicznego*, za pomocą których próbuje się opisać zjawiska przeciwprądowego transportu progesteronu z pochwy do tkanek macicy, w rezultacie którego stężenia tego steroidu w endometrium są znacznie wyższe aniżeli we krwi krążącej [9]. Opisanie unikalnego profilu farmakodynamicznego mikronizowanego progesteronu podawanego dopochwowo rozbudziło nadzieję na jego zastosowanie w hormonalnej terapii zastępczej.

Celem niniejszego badania była ocena skuteczności i tolerancji hormonalnej terapii zastępczej opartej na przezskórnym podawaniu 17β-estradiolu oraz dopochwowym podawaniu mikronizowanego progestronu.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 41 pacjentek w oparciu o następujące kryteria włączenia:

- świadoma pisemna zgoda,
- wiek 45–65 lat,
- znamienne obniżenie jakości życia związane z występowaniem objawów peri- lub postmenopauzy (wynik badania w skali Greene'a powyżej 30 punktów).

Kryteria wyłączenia stanowiły:

- przeciwwskazania do hormonalnej terapii zastępczej,
- przyjmowanie jakiekolwiek leczenia hormonalnego w ciągu miesiąca poprzedzającego wdrożenie HTZ,
- stan po histerektomii,
- nadwrażliwość na jakikolwiek składnik proponowanej terapii,
- dodatni wywiad w kierunku alkoholizmu, narkomanii lub innych uzależnień,
- jednoczesny udział w badaniu klinicznym w ostatnich 3 mies.

Tab. I. zawiera charakterystykę badanej populacji kobiet.

Tab. I. Charakterystyka kobiet zakwalifikowanych do badania (mediana i rozstęp wartości).

Wiek	51 lat (44–59)
BMI	27,0 (20,6-35,8)
Liczba miesięcy po ostatniej miesiączce	25 (2–84)
Rodność	2 (0–5)
Liczba punktów w skali Greene'a	42 (32–53)

Pacjentki zakwalifikowane do badania otrzymywały następujące leki:

- 17β-estradiol w postaci plastrów przezskórnych uwalniających 40 μg E_2/24 godz. (ESTROPLAST 40; Adamed),
- mikronizowany progesteron w postaci tabletek dopochwowych – 50 mg (LUTEINA, Adamed).

24 pacjentki otrzymywały terapię hormonalną złożoną sekwencyjną (plaster co 3–4 dni; od 15–24 dnia cyklu 2 razy 50 mg progesteronu), podczas gdy 17 kobiet otrzymywało terapię złożoną ciągłą (plastry co 3–4 dni; progesteron codziennie 2 razy 50 mg).

Przed rozpoczęciem kuracji oraz po 4 i 12 tyg. prowadzenia terapii hormonalnej poddawano pacjentki szczegółowej ocenie klinicznej, wykonywano ultrasonograficzną ocenę narządów miednicy mniejszej sondą przezpochwową i pobierano krew do badań laboratoryjnych. Ponadto we wszystkich tych punktach czasowych przeprowadzano badania kwestionariuszowe w oparciu o skalę Greene'a oraz kwestionariusz jakości życia i objawów podmiotowych (SSA-P) [10].

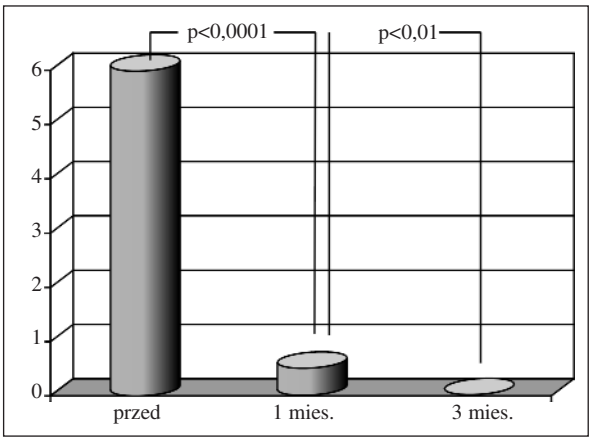
Analizę statystyczną wyników badań przeprowadzono za pomocą nieparametrycznego testu kolejności rang Wilcoxona.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Lublinie.

Wyniki

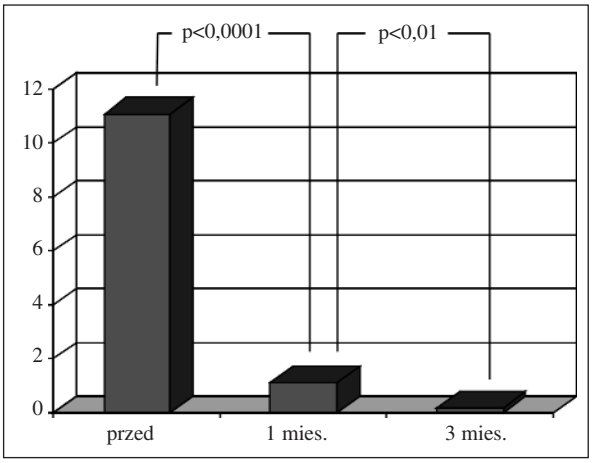
Jednym z zasadniczych przedmiotów badania była poprawa jakości życia w rezultacie wdrożonej terapii hormonalnej. Ryc. 1. obrazuje wpływ zastosowanej HTZ na częstość występowania uderzeń krwi do głowy o znacznym nasileniu. Przed rozpoczęciem terapii ba-

dane kobiety doznawały przeciętnie 6 takich epizodów na dobę (od 1 do 19) – po 4 tyg. terapii średnia liczba uderzeń gorąca na dzień spadła do poniżej jednego (od 0 do 7) – różnica ta była wysoce znamienna statystycznie (p<0,0001). Pomiędzy 1. a 3. mies. kuracji nasilenie tego objawu wypadowego uległo dalszej redukcji (p<0,01) i po 12 tyg. 85,4% pacjentek w ogóle nie zgłaszało występowania uderzeń gorąca do głowy.



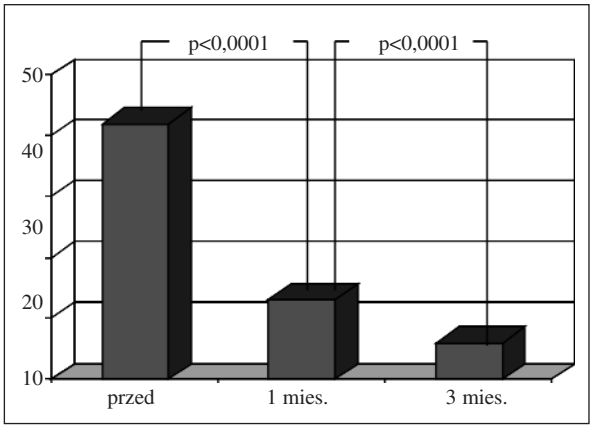
Ryc. 1. Liczba epizodów uderzenia krwi do głowy o znacznym nasileniu na dobę (wartości środkowe) – wpływ terapii hormonalnej

Kolejnym objawem wypadowym poddanym analizie były nocne poty powodujące zaburzenia snu. Jak przedstawiono na ryc. 2., liczba nocnych potów na tydzień wynosiła przeciętnie 5 w tygodniu (od 1 do 15). Po 4 tyg. kuracji liczba ta uległa istotnemu zmniejszeniu do wartości mniejszej niż 1 (od 0 do 7) (p<0,0001), by po następnych 2 mies. terapii ulec dalszej znamiennej redukcji (mediana: 0; rozstęp wartości: 0–2; p<0,01).



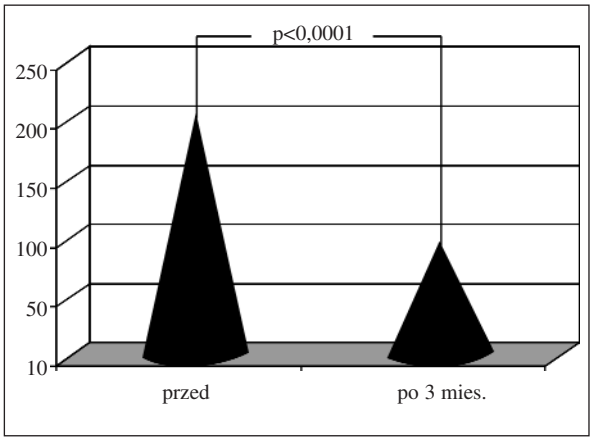
Ryc. 2. Liczba epizodów potów nocnych zaburzających sen w tygodniu (wartości środkowe) – wpływ terapii hormonalnej

Ryc. 3. przedstawia wpływ zastosowanej terapii hormonalnej na wartość punktową skali Greene'a, która ocenia nasilenie dolegliwości menopauzalnych. Przed rozpoczęciem kuracji mediana liczby punktów w kwestionariuszu Greene'a wynosiła w badanej grupie kobiet 42 (od 31 do 53). Wartości te po 4 i 12 tyg. prowadzenia terapii wynosiły odpowiednio 13 (3–36) (znamienny spadek w stosunku do wartości wyjściowej; p<0,0001) oraz 6 (1–22) (znamienny spadek w porównaniu z wartością po 1. mies. kuracji: p<0,0001).



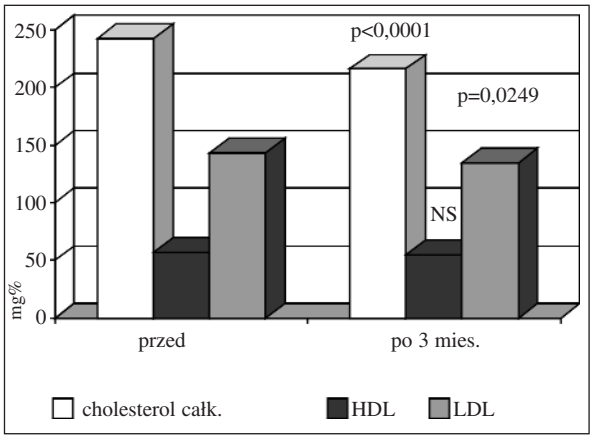
Ryc. 3. Liczba punktów w skali Greene'a (wartości środkowe) – wpływ terapii hormonalnej

Za pomocą kwestionariusza SSA-P oceniono nasilenie dolegliwości charakterystycznych dla wieku około- i pomenopauzalnego przed i po 12 tyg. terapii hormonalnej (ryc. 4.). Ponaddwukrotny spadek wyniku punktowego tej skali był wysoce znamienny statystycznie i odzwierciedla znaczną poprawę ogólnej jakości życia, uzyskaną w trakcie leczenia hormonalnego.



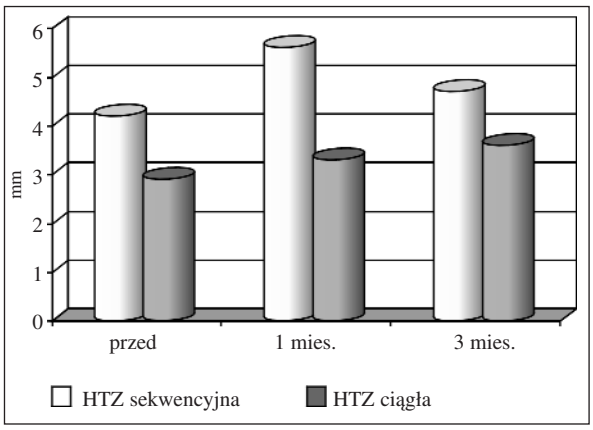
Ryc. 4. Mediany wyników badania kwestionariuszem SSA-P przed i po 3 mies. terapii hormonalnej (skrajne pozycje na skali odpowiedzi przyjęto za 0 i 10 punktów)

Ryc. 5. obrazuje zmiany w lipidogramie, zaobserwowane po 12 tyg. stosowania terapii hormonalnej. Stężenie całkowitego cholesterolu po 3 mies. HTZ spadło o średnio 10,8% (różnica znamienna statystyczne na poziomie p<0,0001). Istotny statystycznie spadek (o średnio 5,9%; p=0,0249) zanotowano również w odniesieniu do lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Natomiast stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) po 3 mies. HTZ nie uległo zmianie w stosunku do wartości sprzed leczenia.



Ryc. 5. Wpływ terapii hormonalnej na lipidogram. Wartości środkowe stężeń poszczególnych frakcji lipidowych w surowicy krwi żylnej

Ryc. 6. przedstawia średnią grubość endometrium, mierzoną za pomocą ultrasonograficznej sondy endowaginalnej po 1 i 3 mies. prowadzenia HTZ w porównaniu do wartości wyjściowych sprzed wdrożenia terapii. Zarówno wśród pacjentek otrzymujących terapię sekwencyjną, jak i tych, które przyjmowały hormony w sposób ciągły nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie grubości endometrium. U żadnej z analizowanych pacjentek nie stwierdzono również w badaniach kontrolnych nieprawidłowości w zakresie echostruktury endometrium.



Ryc. 6. Grubość endometrium oceniona ultrasonograficznie sondą endowaginalną przed i w trakcie prowadzenia terapii hormonalnej (wartości środkowe)

Szczegółowej analizie poddano tolerancję zastosowanej terapii hormonalnej przez badane kobiety. Nie stwierdzono nieprawidłowych krwawień z macicy u pacjentek otrzymujących HTZ sposobem sekwencyjnym. Po 3 mies. kuracji mediana czasu trwania krwawienia z odstawienia wynosiła w tej grupie 4 dni (od 3 do 5 dni) i była znamiennie krótsza aniżeli przed jej wdrożeniem (p=0,041). W grupie pacjentek otrzymujących złożoną ciągłą HTZ 5 kobiet (29,4%) zgłosiło plamienie w 1. mies. terapii. 3 z nich kontynuowały terapię hormonalną w niezmienionej formie. W 3. mies. terapii plamiła tylko 1 z nich. 2 pacjentki (4,9%) przerwały terapię w 1. mies. z powodu nietolerancji plamienia. Jedna spośród tych pacjentek (2,4%) zgłosiła dodatkowo objawy podrażnienia śluzówki pochwy towarzyszące terapii. Badane kobiety nie zgłaszały innych objawów nietolerancji składnika gestagennego, charakterystycznych dla większości progestagenów syntetycznych (wahania nastroju, stany lękowe, irytacja, labilność emocjonalna itp).

A zatem 95,1% pacjentek, u których prowadzono HTZ wg wybranego schematu nie znalazło powodów do jej przerwania.

Badania laboratoryjne wykonane przed wdrożeniem HTZ oraz po 3 mies. jej prowadzenia nie wykazały istotnych zmian w zakresie morfologii krwi, glikemii na czczo oraz markerów funkcji wątroby i nerek

Dyskusja

Pierwsze doniesienie dotyczące zastosowania progesteronu dopochwowego w ramach hormonalnej terapii zastępczej ukazało się w roku 1981 [11]. Autorzy tej pracy w oparciu o zachęcające wyniki rekomendowali oparcie całej HTZ (zarówno podawanie etrogenów, jak i progesteronu) o drogę przezpochwową.

W dyskusji po opublikowaniu wyników badania WHI podkreśla się, iż poprawa jakości życia pozostaje głównym celem HTZ i powinna być uzyskana przy jak najmniejszym narażeniu pacjentki na uboczne skutki podawania egzogennych steroidów płciowych [12]. Zastosowany schemat HTZ wydaje się spełniać wymogi tak rozumianej nowoczesnej terapii hormonalnej. Uzyskane wyniki badań wskazują na dużą skuteczność HTZ opartej na podawaniu przezskórnym estradiolu i dopochwowym progesteronu, w zakresie poprawy jakości życia. Istotna redukcja nasilenia i częstości występowania klasycznych objawów wypadowych oraz dolegliwości charakterystycznych dla okresu postmenopauzy ujawniła się już po miesiącu terapii, a dalszą poprawę obserwowano w następnych 2 mies. hormonosubstytucji. Wyniki badań własnych potwierdzają spostrzeżenia innych autorów. Fitzpatrick i wsp. [3] porównali schematy HTZ zawierające jako gestagen octan medroksyprogesteronu i mikronizowany progesteron. U kobiet otrzymujących progesteron następo-

wała znaczniejsza poprawa jakości życia, szczególnie w zakresie objawów wazomotorycznych oraz zaburzeń nastroju. Wyniki tej analizy potwierdzili Shantha i wsp. [13], którzy stwierdzili, że zastosowanie dopochwowego progesteronu jako komponenty progestagennej w ramach HTZ wiąże się z minimalnego stopnia niesomatycznymi objawami niepożądanymi, takimi jak depresja. Autorzy ci upatrują przyczyny tak dobrego profilu tolerancji progesteronoterapii dopochwowej w relatywnie niskim stężeniu progesteronu w surowicy podczas tej terapii, a tym samym mniejszym narażeniu na psychoaktywne metabolity progesteronu, takie jak 5-alfa pregnenolon czy 5-beta pregnenolon.

Niezależnie od wpływu na jakość życia, zastosowana terapia już po 3 mies. jej stosowania skutkowała korzystnymi zmianami w zakresie lipidogramu. Spadkowi poziomu cholesterolemii i zawartości LDL nie towarzyszyła zmiana zawartości HDL, obserwowana w przypadku stosowania enteralnego wielu gestagenów [14]. Uzyskane wyniki badań wydają się zatem potwierdzać korzystny profil metaboliczny progesteronu podawanego drogą dopochwową, co pozwala oczekiwać niskiego ryzyka ogólnoustrojowych konsekwencji przewlekłej gestagenoterapii prowadzonej przy użyciu tego leku.

Uzyskane wyniki wskazują na to, że przy użyciu 100 mg/dobę progesteronu dopochwowego uzyskuje się dobrą kontrolę nad endometrium podczas podawania przezskórnego estradiolu w dawce 40 μg/24 godz. Odsetek pacjentek otrzymujących złożoną ciągłą HTZ, które plamiły w pierwszych 3 mies. terapii lokuje się w dolnym zakresie wartości cytowanych w literaturze przedmiotu (18–86%), a dotyczących innych schematów HTZ [15]. W złożonej ciągłej HTZ opartej na różnych schematach lekowych po upływie 3 mies. krwawienia z macicy zanikają średnio u ok. 80% kobiet [15]. W przypadku ocenianej HTZ z przezskórnym 17β-estradiolem i progesteronem dopochwowym zanik krwawień po 3-miesięcznej obserwacji stwierdzono u prawie 94% pacjentek.

Wyniki monitorowania sonograficznego endometrium podczas prowadzonej terapii hormonalnej były zachęcające. Doświadczenia własne w tej mierze potwierdzają spostrzeżenia innych autorów. Lewin i wsp. [16] zastosowali mikronizowany progesteron w tabletkach dopochwowych (2 razy 100) jako gestagen podczas wysokodawkowej, złożonej sekwencyjnej HTZ przy użyciu estradiolu doustnego (4 mg/dobę). Biopsja endometrialna wykonywana w 21. dniu cyklu wykazała adekwatną późnowydzielniczą przemianę śluzówki jamy macicy u ponad 93% pacjentek.

de Ziegler i wsp. [17] zastosowali u kobiet około- i pomenopauzalnych drogą dopochwową 4% żel progesteronowy jako gestagen w schemacie złożonym sekwencyjnym oraz złożonym ciągłym HTZ. W obserwacji 6-miesięcznej regularne krwawienia z odstawienia występowały u 91,9% pacjentek otrzymujących estrogen i progesteron sekwencyjnie. Z kolei ponad 80% kobiet przyjmujących hormony przy użyciu schematu ciągłego nie krwawiło z macicy w ciągu 6 mies. terapii.

Dawka progesteronu dopochwowego musi rzecz jasna być dostosowana do rodzaju, dawki i drogi podawania estrogenu. Porównując dawki 200 i 400 mg/dzień progesteronu podawanego dopochwowo podczas HTZ przy użyciu doustnego 17β-estradiolu podawanego w relatywnie wysokich dawkach (ogółem 56 mg w ciągu 28 dni), Pasquale i wsp. [18] nie stwierdzili różnic w skuteczności protekcji endometrium i kontroli krwawień, podczas gdy dawka 100 mg/dobę okazała się przy tych dawkach doustnego E_2 zbyt niska. Badania własne wskazują na to, że podczas estrogenoterapii przezskórnej w dawce 40 μgE_2/dobę, dawka progesteronu dopochwowego w wysokości 100 mg/dobę jest wystarczająca.

Podsumowując, zestawienie estradiolu przezskórnego z progestagenem o relatywnie korzystnym profilu metabolicznym i minimalnym oddziaływaniu ogólnoustrojowym, jakim jest naturalny mikronizowany progesteron podawany drogą dopochwową, spełnia wymogi nowoczesnej hormonalnej terapii zastępczej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji.

Summary

The aim of the present study was to assess the efficacy and tolerability during HRT with the use of transdermal estradiol and progesterone in vaginal tablets.

Fourty one women aged 44–59 were recruited for HRT including transdermal estradiol (40 mcg/24 h; Estroplast, Adamed) and vaginal micronized progesterone tablets (50 mg bd; Luteina, Adamed) in either sequential (25 women) or continuous regimen (17 patients). The patients were followed-up for 3 months for the quality of life improvement (Greene Climacteric Scale and SSA-P questionnaire were used), blood lipids, bleeding pattern and ultrasonographic appearance of endometrium.

The quality of life significantly improved after 4 weeks of therapy with further improvement observed in the following 2 months of HRT. After 3 months of therapy, a significant decline in total cholesterol and LDL levels was observed with unchanged HDL level. After 3 months of treatment the median endometrial thickness was 4.3 mm (range 2.0–7.6 mm) and did not differ significantly from the baseline value. In none of the patients sonographic ab-

normalities were found in endometrium after 3 months of treatment. 5 out of 17 patients receiving combined continuous therapy (29.4%) reported spotting episodes during the first month of therapy. Two of those patients stopped HRT due to the intolerance of spotting/bleeding. In the remaining 3 patients bleeding episodes had a tendency to shorten or disappear in the 2nd and 3rd treatment cycle and they formed no reason for HRT discontinuation. Of the 25 patients who received sequential HRT, none reported abnormal bleeding during the observation period (the average duration of withdrawal bleeding was 4.0 days).

Conclusions: HRT based on transdermal E2 and vaginal P results in the significant improvement of the quality of life and favorable changes of the blood lipids profile. Progesterone containing vaginal tablets (50 mg bd) provides an effective endometrial protection during estrogen replacement therapy.

Key words: *menopause, hormonal replacement therapy, intravaginal progesterone, quality of life, vaginal bleeding, tolerability*

Piśmiennictwo

1. *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*. J Am Med Assoc 2002; 288: 321-33.
2. 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*. Circulation 2001; 104: 2826-31.
3. Fitzpatrick LA, Pace C, Wiita B. *Comparison of regimens containing oral micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on quality of life in postmenopausal women: a cross-sectional study.* J Women's Health Gender-based Med 2000; 9: 381-7.
4. de Lignieres B, Drigues PC. *Long-term experience with oral micronized progesterone and effects on the endometrium*. Contemp Obstet Gynecol 1998 Sept (suppl): 10-7.
5. Padwick ML, Endacott J, Matson C, Whitehead MI. *Absorption and metabolism of oral progesterone when administered twice daily*. Fertil Steril 1986; 46: 402-7.
6. Paszkowski T. *Progesteron – druga młodość starego leku*. Ginekol Prakt 2003; 70: 52-7.
7. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, et al. *Direct transport of progesterone from vagina to uterus*. Obstet Gynecol 2000; 95: 403-6.
8. Cicinelli E, Schonauer LM, Galantino P, et al. *Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone*. Human Reprod 2000; 15 (suppl 1): 159-65.
9. Cicinelli E, de Ziegler D. *Transvaginal progesterone: evidence for a new functional' portal system' flowing from the vagina to the uterus*. Hum Reprod Update 1999; 5: 365-72.
10. Paszkowski T. *Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na jakość życia*. Zeszyty Novo Nordisk 2001; 16: 3-20.
11. Villanueva B, Casper R, Yen SS. *Intravaginal administration of progesterone: enhanced absorption after estrogen treatment*. Fertil Steril 1981; 35: 433-7.
12. Grimes DA, Lobo RA. *Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy*. Obstet Gynecol 2002; 100: 1344-53.
13. Shantha S, Brooks-Gunn J, Locke RJ, Warren MP. *Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study*. J Women's Health Gender-based Med 2001; 10: 991-7.
14. Milart P, Paszkowski T. *Progestageny w praktyce ginekologicznej*. Ginekol Prakt 2002; 67: 16-21.
15. Paszkowski T. *Krwawienia z macicy podczas złożonej ciągłej hormonalnej terapii zastępczej –próba oceny klinicznej problemu i propozycja algorytmu postępowania*. Przegląd Menopauzalny 2002; 3: 26-32.
16. Lewin A, Pisov G, Turgeman R, et al. *Simplified artificial endometrial preparation, using oral estradiol and novel vaginal progesterone tablets: a prospective randomized study*. Gynecol Endocrinol 2002; 16: 131-6.
17. de Ziegler D, Ferriani R, Moraes LA, Buletti C. *Vaginal progesterone in menopause: Crinone 4% in cyclical and constant regimens*. Human Reprod 2000; 15 (supl 1): 149-58.
18. Pasquale SA, Foldesy RG, Levine JP, et al. *Peripheral progesterone (P) levels and endometrial response to various dosages of vaginally administered P in estrogen-primed women*. Fertil Steril 1997; 68: 810-5.

Adres do korespondencji

dr hab. med. Tomasz Paszkowski
III Katedra i Klinika Ginekologii
Akademii Medycznej w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
e-mail: tompasz@eskulap.am.lublin.pl