

# Niskie dawki w terapii hormonalnej okresu menopauzy

## *Low doses in hormone therapy of the menopausal period*

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; 4: 223–227

### Streszczenie

Niskie dawki estrogenów i progestagenów są coraz popularniejszymi formami w terapii hormonalnej kobiet w okresie menopauzy. Niskodawkowa terapia hormonalna (HT), przy porównywalnej skuteczności terapeutycznej, daje mniej objawów ubocznych i jest bezpieczniejsza od standardowych dawek hormonów. Zaleca się, by tę formę HT preferować przy rozpoczynaniu leczenia hormonalnego, jak również u wszystkich kobiet ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i onkologicznych.

**Słowa kluczowe:** terapia hormonalna, niskie dawki, menopauza

### Summary

Low doses of oestrogens and progestogens are becoming increasingly popular types of hormone therapy (HT) in women during the menopausal period. Low-dose HT, with its similar therapeutic efficacy, gives fewer side-effects to a patient than standard doses of hormones do. It is recommended to prefer this type of HT when commencing hormonal therapy as well as in all females with increased risk of cardiovascular and oncological diseases.

**Key words:** hormone therapy, low doses, menopause

Stosowanie zarówno krótko-, jak i długoterminowej terapii hormonalnej (ang. *hormone therapy* – HT) daje wymierne korzyści u większości kobiet w wieku menopauzalnym, pozytywnie wpływając na stan i funkcjonowanie wielu narządów oraz – co bardzo ważne – przyczyniając się do poprawy jakości życia (ang. *quality of life* – QoL) kobiet.

Za najważniejsze korzyści płynące ze stosowania HT w okresie menopauzy przyjęto się uznawać:

- zniesienie lub złagodzenie dolegliwości zespołu klimakterycznego, w tym objawów wypadowych, depresji, zmian nastroju itp.;
- zmniejszenie atrofii błon śluzowych w obrębie narządów moczowo-płciowych;
- zmniejszenie dolegliwości związanych z wysiłkowym nietrzymaniem moczu i parciem nagłymi;
- prewencję oraz leczenie osteopenii i osteoporozy;
- korzystny efekt dermatotropowy: m.in. zmniejszenie zmarszczek;

- prewencję raka okrężnicy i raka jajnika;
- zahamowanie postępu zmian zwyrodnieniowych stawów;
- prewencję schorzeń układu krążenia;
- prewencję choroby Alzheimera.

Z drugiej strony HT, jak każdy inny rodzaj terapii, ma działania niepożądane, do których zalicza się m.in.:

- nieprawidłowe krwawienia z macicy;
- nudności;
- napięcie piersi;
- bóle głowy;
- drażliwość;
- wzrost ryzyka zachorowania na raka sutka (szczególnie u kobiet stosujących HT powyżej 5 lat);
- wzrost ryzyka zachorowania na raka endometrium przy niezrównoważonej progestagenami estrogenoterapii (ang. *estrogen therapy* – ET) [1].

Adres do korespondencji:

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

Pomimo tego powyższe czynniki nie powinny być traktowane jako przeciwwskazania do tej terapii:

1. Czynniki kardiologiczne:

- przebyty zawał lub choroba wieńcowa;
- kontrolowane nadciśnienie;
- otyłość;
- palenie papierosów;
- przebyte zapalenie żył powierzchownych;
- rodzinne występowanie choroby niedokrwiennej;
- zylaki kończyn dolnych;

2. Czynniki onkologiczne:

- melanoma;
- nieprawidłowa cytologia szyjki macicy w przeszłości;
- przebyty rak szyjki macicy;
- przebyty rak jajnika;
- łagodne schorzenia sutka;
- rodzinne występowanie raka sutka.

Pierwsze pilotażowe studia nad HT z niskimi dawkami hormonów zostały zaprezentowane na 6. Międzynarodowym Kongresie Menopauzy w Bangkoku w roku 1990. Wykazały one, że pacjentki otrzymujące niższą dawkę estrogenów lepiej tolerują leczenie i rzadziej mają epizody krwawień [2].

Wprowadzenie do terapii okresu menopauzy niskodawkowej HT wiąże się z poszukiwaniem idealnej terapii hormonalnej, która powinna być:

- bezpieczna dla pacjentki;
- podnosić długość i jakość życia;
- skuteczna w leczeniu objawów wypadowych;
- skuteczna w profilaktyce osteoporozy i chorób sercowo-naczyniowych;
- dogodną formą terapii, z możliwością zmiany dawki;
- w wysokim stopniu akceptowana przez pacjentki;
- tania (cena leku, cena badań);
- łatwa w monitorowaniu oraz
- bez objawów ubocznych, w tym wzrostu masy ciała, czy nieprawidłowych krwawień macicznych.

Nieregularne (i nieprawidłowe) krwawienia w trakcie terapii są jedną z przyczyn rezygnacji pacjentek z leczenia oraz podnoszą koszty terapii, powodując np. wykonywanie dodatkowych procedur medycznych, w tym abrazyj, czy histeroskopii. Niska dawka estradiolu (1 mg/dobę) zmniejsza w istotny sposób występowanie nieprawidłowych krwawień macicznych w porównaniu z tradycyjną dawką 2 mg/dobę. Powrót krwawień macicznych (w tym i cyklicznych krwawień przelomowych) u kobiet po menopauzie to, oprócz lęku przed nowotworem, jeden z głównych powodów rezygnacji z HT, a niskodawkowa hormonoterapia, z doustną dawką 1 mg 17 $\beta$ -estradiolu na dzień i cykliczną podażą (15.–28. dzień cyklu) progestagenu, cechuje się wysoką, bo ponad 90% akceptacją krwawień macicznych. Należy również podkreślić, że dolegliwości związane z powrotem krwawień podczas niskodawkowej HT (w tym – bolesność piersi, zmiany na-

stroju, nerwowość, bóle głowy czy wzdęcia brzucha) są u większości kobiet zdecydowanie mniejsze niż podczas naturalnych miesiączek, a same krwawienia charakteryzują się mniejszą obfitością i krótszym czasem trwania w stosunku do okresu premenopauzy [3]. Częstość cyklicznych krwawień macicznych w przypadku HT z 1 mg estradiolu jest niższa niż w przypadku terapii 2-miligramowej (odpowiednio 74% i 95%) [4]. 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.

Wykazano, że 1 mg estradiolu jest również optymalną dawką do usunięcia objawów wazomotorycznych (jest to najniższa, maksymalnie efektywna dawka, która nie wywołuje objawów ubocznych). Dodanie do 1 mg estradiolu niskiej dawki NETA (0,5 mg) prowadzi do większego i szybszego zmniejszenia objawów wazomotorycznych w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie 1 mg E<sub>2</sub> [5].

Estradiol w dawce 1 mg/dobę jest efektywny w profilaktyce osteoporozy, szczególnie u starszych kobiet, gdzie niska dawka jest pożądana celem zminimalizowania objawów ubocznych [6]. Również zastosowanie niskiej dawki estradiolu w terapii przezskórnej (25 mikrogramów/dobę) u menopauzalnych kobiet z osteopenią wywiera podobny efekt na kości, jak konwencjonalna dawka estradiolu, co daje zbliżony spadek krążących we krwi biochemicznych markerów kostnych i tkanki łąkowej (ang. *turnover*). Doustna HT złożona z 1 mg E<sub>2</sub> i 0,5 mg NETA powoduje zwiększenie masy kostnej oraz zmniejszenie menopauzalnej przemiany kości [7, 8].

1 mg estradiolu, samego lub w kombinacji z 0,5 mg NETA wywiera pozytywne działanie na cytologię pochwy, zmniejszając atrofię nabłonka. Niskie dawki NETA nie modyfikują działania E<sub>2</sub> [9].

Niskodawkowa HT nie wpływa na wzrost masy ciała kobiet: zastosowanie 1 mg estradiolu lub w kombinacji 1 mg estradiolu z 0,5 mg NETA nie prowadzi do zmian masy ciała pacjentek [10].

Niskie dawki hormonów w HT są również bezpieczne dla endometrium, podczas gdy wyższe dawki E<sub>2</sub> powodują wzrost grubości endometrium, a dodanie niskich dawek progestagenu, np. NETA w sposób ciągły skutecznie zmniejsza występowanie rozrostów endometrium [11].

HT z zastosowaniem połowy konwencjonalnej dawki estradiolu oraz NETA skutecznie znosi lekko- i średnio nasilone objawy wypadowe, ogranicza możliwość wystąpienia rozrostu endometrium, zmniejsza odsetek nieprawidłowych krwawień z macicy, daje dobrą tolerancję i mniejszy odsetek objawów niepożądanych (w tym obrzęków i napięcia piersi), zapewnia też dobrą protekcję osteoporozy i schorzeń układu sercowo-naczyniowego [11].

Redukcja dawek E<sub>2</sub> zajmuje ważne miejsce w wyborze opcji terapeutycznych, obniża ryzyko wystąpienia wielu objawów niepożądanych, które towarzyszą zwykle terapii prowadzonej standardowymi dawkami E<sub>2</sub>, takich jak [12]:

- zatrzymywanie płynów, obrzęki, przyrost masy ciała;
- bolesne napięcie piersi;
- nieprawidłowe krwawienia w trakcie HT, rozrosty i rak endometrium;
- rak sutka.

Za główne wskazania do HT z niską dawką estrogenów uważa się obecnie:

- starszy wiek pacjentek;
- leczenie objawów wypadowych u kobiet po menopauzie bez cech osteoporozy;
- zmiany zanikowe w narządach moczowo-płciowych;
- występowanie bolesnego napięcia piersi przy zastosowaniu standardowych dawek;
- współistnienie mięśniaków macicy, endometriozy;
- zmiany łagodne w gruczołach piersiowych;
- występowanie objawów ubocznych przy stosowaniu konwencjonalnych dawek.

HT powinno się zaczynać od niskich dawek estrogenów, a następnie (ewentualnie) zwiększać dawkę w miarę potrzeby. U wybranych kobiet cierpiących na tzw. żeński zespół deficytu estrogenów dodanie androgenów może być użyteczne w podnoszeniu ich witalności, aktywności i libido [13].

Korzyści płynące ze stosowania HT nie są realizowane, jeśli kobieta nie kontynuuje terapii wystarczająco długo. Najczęstsze powody rezygnacji z HT to nieoczekiwane lub nieakceptowane objawy uboczne (krwawienia lub lęk o zachorowanie na raka), niedostateczna wiedza o potencjalnych korzyściach HT oraz (niestety!) brak zachęty ze strony lekarza [14].

Kluczem do wzrostu akceptacji HT i kontynuacji przez dłuższy czas jest dobre poinformowanie pacjentki na temat korzyści i ryzyka płynących z terapii, możliwości wystąpienia objawów ubocznych oraz zdobycie zaufania pacjentki. Ciągła kombinowana HT pozbawiona cyklicznych krwawień jest lepiej akceptowana, szczególnie przez starsze pacjentki [14].

Mówiąc o niskodawkowej HT nie należy zapominać o progestagenach, będących nieodzownym składnikiem tej terapii dla wszystkich kobiet z zachowaną macicą. Taki idealny progestagen powinien:

- skutecznie antagonizować wpływ estrogenów (tylko) na endometrium;
- nie neutralizować korzystnego wpływu estrogenów na układ krążenia;
- nie mieć działania androgenowego;
- rzadko powodować objawy uboczne;
- zapobiegać ubytkowi masy kostnej oraz
- mieć korzystny wpływ na centralny układ nerwowy.

Progestageny oddziałują bowiem nie tylko na błonę śluzową macicy, lecz również na wątrobę, metabolizm lipidów, węglowodanów, hemostazę (stan naczyń, układ krzepnięcia i fibrynolizę), gospodarkę wodno-elek-

trolitową, sutek, kości, mózg, układ immunologiczny i układ krążenia [15].

Najczęstszymi objawami ubocznymi związanymi ze stosowaniem progestagenów są:

- objawy somatyczne – napięcie piersi, obrzęki, uczucie pełności, wzdęcia, przybór masy ciała, bóle głowy, trądzik, tłusta skóra i włosy oraz
- objawy psychiczne – depresja, drażliwość.

O wyborze danego progestagenu decyduje wywiad chorobowy i rodzinny, ocena indywidualnych potrzeb i preferencji pacjentki. Niższa dawka, inna droga podania i inny schemat stosowania mogą zmniejszyć działania niepożądane: np. niższa dawka progestagenu (NETA <1 mg/dobę) ma minimalny wpływ na lipidy [15]. Progestageny oddziałują bezpośrednio na tkankę gruczołów sutkowych drogą interakcji z receptorem progesteronowym. Efekt ten może zależeć od dawki, ale także od powinowactwa do receptora i towarzyszącego działania estrogenowego oraz schematu stosowania progestagenu (ciągły lub sekwencyjny). Niektóre progestageny (np. pochodne 19-nortestosteronu) mogą także oddziaływać na sutek drogą interakcji z receptorem androgenowym i estrogenowym zależnie od dawki, czasu leczenia i zastosowanych estrogenów [16]. Wiele progestagenów (choć nie wszystkie, jak np. NETA) ma niekorzystny wpływ na metabolizm węglowodanów i insulinooporność oraz powoduje trądzik, przetłuszczanie włosów i skóry [17].

Monitorowanie HT jest trudniejsze w przypadku, gdy leczymy za pomocą ponadfizjologicznych dawek hormonów – w szczególności estradiolu – co może powodować wenyktazję, zakrzepicę i rozwój nowotworów endokrynozależnych. O hiperestrogenizmie świadczą także takie subiektywne objawy, jak zatrzymanie wody, wenałgia czy mastalgia [18].

HT jest silnym narzędziem do leczenia objawów klimakterycznych, ale wybór prawidłowego hormonu i właściwego pacjenta ma znaczenie krytyczne – niższa dawka HT minimalizuje objawy uboczne i ułatwia porozumienie z pacjentem ważne dla terapii. Wybór niskiej dawki estrogeny prowadzi do częściowej redukcji ryzyka pomenopauzalnej hormonoterapii, co podnosi zyski z HT.

Niskodawkowa HT jest jednym z kierunków w rozwoju współczesnej terapii hormonalnej kobiet w okresie menopauzy. Inne kierunki to:

- sprecyzowanie wskazań do stosowania HT;
- indywidualizacja HT, która – oprócz niskich dawek – zawiera problem wyboru drogi podania hormonu oraz rozważny dobór komponenty progestagennej. Doustną drogę podania preferują kobiety młodsze i lepiej wykształcone, droga przezskórna jest częściej wybierana w przypadku menopauzy chirurgicznej;
- oraz tzw. *compliance*.

Pod tym angielskim terminem kryją się dwa polskie słowa – akceptacja i kontynuacja:

- do kontynuacji leczenia należy bezwzględnie stosować proste dawkowanie i – do uzyskania spodziewanego efektu – systematycznie używać prostych technik zapamiętywania metod stosowania leku;
- ciągłość, kontynuacja leczenia oparta jest na zasadzie minimalnego obciążenia lekowego do osiągnięcia planowanych efektów w czasie;
- należy (również) tak dobrać rodzaj terapii, aby jej koszt dostosowany był do możliwości finansowych pacjentki.

Rekomendacje dotyczące HT pochodzą z bardzo różnych źródeł. Są nimi m.in. *European Menopause Society*, *International Menopause Society*, grupa ekspertów z Lozanny, *Australian Menopause Society*, *American Menopause Society*. Rekomendacje dotyczące HT ogłasza regularnie również Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.

Według PTG wskazaniami do stosowania HT są obecnie [19]:

- nasilone objawy wypadowe;
- atrofia urogenitalna;
- osteopenia i osteoporoza;
- przedwczesna menopauza.

PTG w sprawie stosowania HT wypowiada się następująco [20]:

- leczenie hormonalne należy rozpoczynać w oparciu o małe dawki estrogenów i progestagenów;
- zalecana jest daleko idąca indywidualizacja drogi podania, dawki i rodzaju stosowanych hormonów;
- zaleca się regularne wizyty kontrolne i monitorowanie przebiegu stosowania HT z coroczną weryfikacją wskazań i dawek.

Dziś za skuteczne w znoszeniu objawów klimakterycznych oraz w profilaktyce i leczeniu osteoporozy uznaje się następujące (niskie) dawki estrogenów:

- 1 mg estradiolu doustnie;
- 25 µg 17β-estradiolu uwalnianego w ciągu doby z jednego plastra (terapia przezskórna);
- 0,3 mg estrogenów skoniugowanych doustnie.

Nie od dzisiaj wiadomo, że mimo iż HT jest terapią bezpieczną, to stosowanie estrogenów i progestagenów u kobiet w okresie menopauzy niesie ze sobą wiele zagrożeń. Do najpoważniejszych należą:

- **rak sutka:** Estrogeny to dobrze poznane mitogeny tkanek sutka. W jądrze komórkowym wiążą się z receptorami  $\alpha$  i  $\beta$ , co w obrębie DNA komórkowego może powodować aktywację czynników wzrostu oraz protoonkogenów, a poprzez wzrost aktywności mitogennej komórki, zwiększać prawdopodobieństwo replikacyjnego uszkodzenia DNA [21]. Z teoretycznego punktu widzenia ciągła stymulacja estrogenami daje więc rezultat w postaci bezustannej aktywności komórkowej i stopniowej akumulacji uszkodzonego DNA, co wg hipotezy *nieustannej replikacji DNA* może indukować po-

wstawanie nowych raków, pomimo że estrogeny nie są uważane za genotoksyczne, mutagenne kancerogeny [22]. Przyjmuje się też, że estrogeny to promotory końcowej fazy rozwoju nowotworu, które przyspieszają wzrost istniejących uprzednio lecz klinicznie niejawnych guzów. Nie można jednak całkowicie wykluczyć, że estrogeny i ich metabolity również w sposób bezpośredni uszkadzają DNA [23]. Dane te dają asumpt, by twierdzić, że dawka estrogenów podawanych kobiecie w ramach HT ma zasadnicze znaczenie dla ryzyka rozwoju raka sutka. Natomiast wpływ progestagenów na wywołaną przez estrogeny aktywność mitotyczną komórki może być synergistyczny bądź antagonistyczny. Antagonistyczne w stosunku do estrogenów działanie progestagenów może wynikać z ujemnego wpływu (tzw. *downregulation*) na ER, aktywacji określonych ścieżek metabolicznych, stymulacji apoptozy [24]. Wielkość dawki i czas trwania terapii progesteronowej mają wpływ na mechanizm protekcji apoptotycznej [25];

- **rak endometrium:** zagrożenie rakiem występowało, gdy stosowano wyłącznie ET. Natomiast wprowadzenie progestagenów (wywierających antyproliferacyjny wpływ na endometrium) do HT spowodowało redukcję ryzyka hiperplazji i raka błony śluzowej macicy [26]. Należy pamiętać jednak, że HT zmniejsza, aczkolwiek nie eliminuje całkowicie występowania zjawiska hiperplazji lub raka endometrium [27]. Wykonując biopsję endometrium u kobiet stosujących niskodawkową lub standardową HT stwierdzono, że 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) uzyskano 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 estradiolu) – daje to wysoką, bo ponad 98% skuteczność HT w zapobieganiu patologii błony śluzowej macicy [4];

- **powikłania zakrzepowo-zatorowe w układzie krążenia:** Dane z dużych randomizowanych badań klinicznych (np. HERS, WHI) świadczą o tym, że HT jest nieskuteczna we wtórnej prewencji choroby wieńcowej serca (ang. *coronary heart disease* – CHD) – stosowano tu standardowe dawki hormonów np. 0,625 mg skoniugowanych estrogenów końskich na dobę. Natomiast badanie prewencji wtórnej WHISP, wykorzystujące różne reżimy niskodawkowej HT, wykazało zmniejszenie incydentów wieńcowych. Nie do końca wiadomo też, czy HT należy stosować w prewencji CHD – na pewno istnieje tu konieczność indywidualnego podejścia do każdej pacjentki, jak również zdecydowane preferowanie stosowania niskich dawek hormonów. Badania prewencji pierwotnej CHD – większe niż WHI – wykazały korzystniejsze działanie HT w przypadku incydentów wieńcowych u kobiet młodszych lub będących wcześniej po menopauzie. Natomiast badania obserwacyjne wykazują korzystne efek-

ty HT zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej CHD (dawki hormonów użyte w tych badaniach były niższe od tych zastosowanych w badaniach randomizowanych). Uważa się, że korzystne zmiany dotyczące progresji miażdżycy w tętnicach wieńcowych dotyczą jedynie kobiet we wczesnej postmenopauzie. Bezdykusyjnie pozytywny wpływ ma HT na ścianę naczyń i metabolizm, w tym na peroksydację lipidów. Wzrost ryzyka udaru i żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism* – VTE) powodowany przez HT jest prawdopodobnie także zależny od dawki i wieku rozpoczęcia terapii, lecz jest na to mniej dowodów. W przypadku istnienia czynników ryzyka dla VTE należy rozważyć łączne stosowanie HT z profilaktyką przeciwzakrzepową (np. niewielkie dawki heparyn niskocząsteczkowych). Konieczne są dalsze badania nad różnymi preparatami i dawkami leków hormonalnych. Można przyjąć, że dawka HT jest wartością krytyczną, a większa możliwość wywierania przez HT korzystnego efektu na układ krążenia kobiet menopauzalnych z chorobami sercowo-naczyniowymi jest związana z rozpoczęciem terapii wcześniej po menopauzie. Również typ podanego estrogenu i progestagenu ma wpływ na końcowy rezultat działania HT na lipidy oraz inne markery sercowo-naczyniowe [28, 29].

## Podsumowanie

1. Po indywidualnym rozważeniu korzyści z zalecanej HT, z uwzględnieniem jej ryzyka i po indywidualnym zaprogramowaniu czasu jej trwania, należy każdorazowo dopasować rodzaj preparatu, jego dawki i drogi podania w stosunku do potrzeb i oczekiwań pacjentki oraz jej możliwości finansowych – nazywamy to terapią skrojoną na miarę lub tzw. *tailored therapy*.
2. Zawsze konieczna jest szczerza i otwarta rozmowa z pacjentką, wysłuchanie wszystkich jej wątpliwości i dokładne poinformowanie jej możliwości o wystąpienia określonych objawów ubocznych.
3. Terapię należy rozpoczynać od niskich dawek, a następnie w miarę możliwości kontynuować na najniższych skutecznych dawkach HT.
4. W czasie terapii należy stosować odpowiedni, zgodny z przyjętymi standardami *monitoring* HT.

## Piśmiennictwo

1. Ringel M. Targeting women's health preferences. *Med Manag Netw* 1998; 6: 1-5.
2. Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1534-39.
3. van der Weijer PMH, Bartensen R, Kenemans P. Women's expectations and acceptance of cyclic induced HRT bleeds. *Maturitas* 1998; 30: 257-63.
4. Ferenczy A, Gelfand MM, van de Weijer PM, et al. Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17 beta-estradiol combined with sequential 5-20 mg dydrogesterone. *Climacteric* 2002; 5: 26-35.

5. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 726-31.
6. Stevenson JC. Optimising delivery systems for HRT. *Maturitas* 1999; 33 Suppl. 1: 31-8.
7. Sharp CA, Evans SF, Risteli L, et al. Effects of low- and conventional-dose transcutaneous HRT over 2 years on bone mineralism in younger and older postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 763-71.
8. Evans SF, Davie M. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at postmenopausal ages. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 79-84.
9. Mizunuma H, Okano H, Soda M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy: a 2-year prospective study. *Maturitas* 1997; 27: 69-76.
10. Moyer DL, Felix JC. The effects of progesterone and progestins on endometrial proliferation. *Contraception* 1998; 57: 399-403.
11. Gambacciani M, Spielmann D, Genazzani AR. Efficacy of climacteric symptoms of a continuous combined regimen of 1 mg 17beta-estradiol and tri-megestone versus two regimens combining 1 or 2 mg 17beta-estradiol and norethisterone acetate. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 65-73.
12. Kurman RJ, Felix JC, Archer DF, et al. Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 373-79.
13. Huber JC, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Recommendations for estrogen and progestin replacement in the climacteric and postmenopause. *European Progestin Club. Maturitas* 1999; 33: 197-209.
14. Sturdee DW. The importance of patient education in improving compliance. *Climacteric* 2000; 3 Suppl. 3: 9-13.
15. Sturdee DW. How should we give progestogen? *Climacteric* 2000; 3: 153-54.
16. Genazzani AD. Which form of HRT should we choose? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 683.
17. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Aspects of progestin activity on the breast. *European Progestin Club. Maturitas* 1998; 29: 61-65.
18. Godsland IF, Stevenson JC. Postmenopausal hormone replacement therapy and insulin metabolism: effects on route of administration and implications for heart disease and diabetes risk. *Br J Clin Pract Suppl* 1996; 86: 1-5.
19. Gruber DM, Huber JC. Conjugated estrogens – the natural SERMs. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13 Suppl. 6: 9-12.
20. Rekomendacje PTG w sprawie stosowania HRT. *Prz Menopauz* 2004; 4: 6-9.
21. Rekomendacje PTG w sprawie stosowania HRT po badaniach WHI i Million Women Study. *Prz Menopauz* 2003; 5: 8-9.
22. Kenemans P, Bosman A. Breast cancer and post-menopausal hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol* 2003; 17: 123-37.
23. Hesch RD, Kenemans P. Hormonal prevention of breast cancer: proposal for a change in paradigm. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1006-18.
24. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocrin Rev* 2000; 21: 40-54.
25. 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.
26. Druckmann R. Progestins and their effect on breast. *Maturitas* 2003; 46 Suppl. 1: 59-69.
27. Harlap S. The benefits and risk of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1986-92.
28. Grady D, Gebretsadk T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
29. Stevenson JC, Rioux JE, Komer L, et al. 1 and 2 mg 17beta-estradiol with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women. *Climacteric* 2005; 8: 352-9.