

## Czym się kierować w doborze progestagenu do terapii hormonalnej wieku menopauzalnego?

### *How to choose a progestogen for hormone therapy of the menopausal period?*

Tomasz Pertyński, Grzegorz Stachowiak

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

Przeгляд Menopauzalny 2008; 3: 132–137

#### Streszczenie

Wybór odpowiedniego progestagenu oraz jego dawki i drogi podania w terapii hormonalnej (HT) wieku menopauzalnego jest zasadniczym elementem tzw. terapii skrojonej na miarę. Pamiętając o wszystkich wskazaniach i przeciwwskazaniach do tego typu leczenia, należy wiedzieć, że progestageny stosowane w HT to duża grupa związków mających różne powinowactwo do receptorów – progesteronowego, estrogenowego, androgenowego, glukokortykoidowego i mineralokortykoidowego – powodujących tym samym różne, w wielu wypadkach przeciwstawne, końcowe efekty metaboliczne. Wiedza ta pozwala wybrać optymalną dla danej kobiety formę progestagenoterapii i uniknąć lub zminimalizować wiele niepotrzebnych efektów ubocznych związanych z tą formą hormonoterapii.

**Słowa kluczowe:** progestageny, terapia hormonalna, menopauza, objawy uboczne, wskazania, przeciwwskazania

#### Summary

The choice of a proper progestogen for hormone therapy (HT) of the menopausal period, including its dosage and route of administration, is a crucial element of so-called tailored therapy. Remembering all the indications and contraindications for this kind of treatment one should know that progestogens used in HT are a big group of compounds with different affinity for the receptors – progesterone, estrogen, androgen, mineral and glucocorticoid – what results in different, in many cases even opposed, final metabolic effects. This knowledge allows to choose the best possible form of progestogen therapy and to avoid, or minimize, some side-effects connecting with this kind of hormone administration.

**Key words:** progestogens, hormone therapy, menopause, side-effects, indications, contraindications

Zastosowanie progestagenów w terapii hormonalnej okresu menopauzy (ang. *hormone therapy* – HT) wynika z konieczności protekcji błony śluzowej przed rozwojem procesów rozrostowo-nowotworowych w jej obrębie.

Stosując złożoną HT, zawsze należy pamiętać o potencjalnych objawach ubocznych progestagenoterapii, w tym o możliwościach powikłań krążeniowych. Uważa się, że progestageny wywierają negatywny wpływ na układ krążenia, znosząc szereg korzystnych działań estrogenów – zmniejszają m.in. efekt naczyniorozkurczowy HT, osłabiają fibrynolizę (m.in. wzrost PAI-1),

działają trombogennie, stymulują insulinooporność oraz zwiększają progresję zmian miażdżycowych – efekt prozapalny, zwiększenie wychwytu LDL przez blaszkę miażdżycową, podwyższenie stężenia trójglicerydów [1, 2]. Powyższe dane dotyczą progestagenów starszej generacji, o niekorzystnym – z punktu widzenia krążenia – profilu metabolicznym [3].

Progestageny dostępne w HT, z powodu różnic w budowie i metabolizmie, powodują różnorodne – w wielu wypadkach przeciwstawne – końcowe efekty metaboliczne.

Adres do korespondencji:

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

## Budowa chemiczna, grupy leków

Progestageny to cała gama związków chemicznych o budowie steroidowej, których cechą wspólną jest powinowactwo do receptora progesteronowego (PR). Jest to grupa 21-węglowych steroidów, których głównym przedstawicielem jest *progesteron*. Klasyfikację progestagenów przedstawiono w tab. I.

## Wskazania, przeciwwskazania

Trzeba pamiętać, że zastosowanie progestagenów w leczeniu dolegliwości i schorzeń kobiet menopauzalnych to nie tylko HT wieku menopauzalnego.

Progestageny podawane kobietom w wieku menopauzalnym, oprócz korzystnego antyproliferacyjnego wpływu na błonę śluzową macicy, powodują również:

- regulację krwawień miesięczkowych,
- działają antykoncepcyjnie,
- potencjalizują antyosteoporotyczne działanie estrogenów na metabolizm tkanki kostnej.

Natomiast **wskazaniami** do stosowania progestagenów w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym, poza oczywiście HT, są:

- zaburzenia miesiączkowania – m.in. *polymenorrhoea*, *oligomenorrhoea*, *hypermenorrhoea*, *premenstrual tension syndrome*, *dysmenorrhoea*,
- rozrosty endometrium,
- endometrioza,
- mięśniaki macicy,
- łagodne zmiany sutka,
- niektóre nowotwory (rak trzonu macicy, rak jajnika),
- antykoncepcja stosowana do 1. roku po menopauzie (tabletki, pierścienie pochwowe, iniekcje domięśniowe implanty podskórne).

Potencjalnymi działaniami niekorzystnymi progestagenów są natomiast:

1. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy (mikrokrążenie, tętnice i żyły), w tym na:
  - krzepnięcie/fibrylizację – stymulacja PAR-1, spadek TFPI, APCR, osłabienie fibrylizacji (wzrost PAI-1),
  - śródbłonek/właściwości wazomotoryczne naczyń krwionośnych: efekt aterogenny, synteza endoteliny 1 i tromboksanu, hamowanie NO, PGI<sub>2</sub>,
  - układ lipidowo-lipoproteinowy: wzrost stężenia LDL, spadek stężenia HDL,
  - metabolizm węglowodanów – IGT, hiperinsulinemia,
  - ciśnienie obwodowe i centralne krwi – retencja H<sub>2</sub>O i Na<sup>+</sup>.
2. Wpływ na gruczoł piersiowy (zwiększenie ryzyka zachorowania na raka tego narządu).

W chwili obecnej brak jest badań klinicznych z randomizacją porównujących wpływ różnych progestagenów na ryzyko raka piersi u kobiet okołomenopauzalnych i pomenopauzalnych. Istnieją jednak przesłanki wynikające z badań eksperymentalnych wskazujące na istnienie takich różnic. Z dostępnych dużych badań

typu RCT (ang. *randomized controlled trial*) dotyczących wpływu HT na ryzyko raka sutka najbardziej znane są wyniki grupy *Women's Health Initiative* (WHI). W ramieniu E-P tego badania, w którym stosowano u kobiet po menopauzie skoniugowane estrogeny końskie (CEE) oraz octan medroksyprogesteronu (MPA), wskaźnik ryzyka (ang. *hazard ratio* – HR) wyniósł 1,26, natomiast w ramieniu E tego badania (stosowano wyłącznie CEE w grupie kobiet po histerektomii) HR=0,77: wniosek – MPA zwiększa ryzyko wystąpienia raka sutka [4].

W innym badaniu na dużej populacji menopauzalnej – *Million Women Study* – stwierdzono również podwyższenie ryzyka raka sutka u kobiet podczas złożonej estrogenowo-progestagenowej HT (RR=2,00), zarówno w stosunku do kobiet dawniej stosujących tę terapię (RR=1,01), jak i stosujących obecnie same estrogeny (1,30) [5]. Świadczy to o zwiększeniu ryzyka wystąpienia raka sutka przez progestageny.

Z kolei badania eksperymentalne dostarczają rozbieżnych wyników. Z jednej strony opisywane jest mitogenne działanie progestagenów w tkance gruczołu sutkowego, z drugiej zaś hormony te wykazują efekt

**Tab. I.** Podstawowe grupy progestagenów (podział ze względu na budowę chemiczną).

Klasyfikacja progestagenów		
lp.	grupa	lek
1.	progesteron	<b>naturalny progesteron</b>
2.	retroprogesteron	<b>dydrogesteron</b>
3.	pochodne progesteronu	medrogeston
4.	pregnany: pochodne 17 $\alpha$ -OH-progesteronu	<b>octan medroksyprogesteronu (MPA)</b> , octan megestrolu, octan chlormadinonu, octan cyproteronu
5.	norpregnany: pochodne 17 $\alpha$ -OH-norprogesteronu	<b>octan nomegestrolu</b> , kapronian gestonoronu
6.	norpregnany: pochodne 19-norprogesteronu	promegeston, demegeston, nestoron, trimegeston
7.	estrany: pochodne 19-nortestosteronu	noretysteron, <b>octan noretysteronu (NETA)</b> , octan etynodiolu, <b>linestrenol</b> , noretynodrel
8.	gonany: pochodne 19-noretysteronu	norgestrel, <b>lewonorgestrel</b> , dezogestrel, etonogestrel, gestoden, norgestimast, dienogest
9.	pochodne spironolaktonu	<b>drospirenon</b>

*pismem pogrubionym oznaczono progestageny populame w HT*

antymitogeny [6]. Progestageny wpływają na równowagę pomiędzy procesem zaprogramowanej śmierci komórki (apoptozą) a proliferacją komórkową, co determinuje stopień wzrostu nowotworu i jest elementem kluczowym w niekontrolowanym wzroście guzów złośliwych [7].

W przypadku inkubacji komórek MCF-7 (linia komórek raka sutka) w środowisku samego progestagenu stwierdzono, że stosunek apoptoza/proliferacja wynosi dla progesteronu  $>1$ , dla dihydrodydrogesteronu  $=1$ , natomiast dla MPA, NETA, dienogestu,  $17\beta$ -estradiolu  $<1$ , co świadczy o dominacji procesów proliferacyjnych w tym przypadku. Podczas inkubacji komórek MCF-7 w mieszanym środowisku estrogenowo-progestagenowym wskaźnik apoptoza/proliferacja powyżej 1 uzyskano dla połączenia  $17\beta$ -E<sub>2</sub> z dihydrodydrogesteronem; dla kombinacji  $17\beta$ -E<sub>2</sub> + progesteron wskaźnik ten wynosił 1, w pozostałych zaś przypadkach:  $17\beta$ -E<sub>2</sub> + MPA,  $17\beta$ -E<sub>2</sub> + NETA,  $17\beta$ -E<sub>2</sub> + dienogest był niższy od 1 [7]. Powyższe rezultaty świadczą o tym, że pewne kombinacje estrogenowo-progestagenowe mogą wykazywać więcej korzyści niż szkód w swym działaniu na tkanki sutka oraz rozwój i przebieg raka tego narządu.

Progestageny z grupy SEEM (ang. *selective estrogen enzyme modulators*) w tkance gruczołu sutkowego pobudzają aktywność sulfotransferazy, hamują aktywność sulfatazy, aromatazy oraz  $17\beta$ -dehydrogenazy hydroksysteroidowej [8]. Ten korzystny wpływ SEEM na aktywność układów enzymatycznych biorących udział w lokalnej biosyntezie estrogenów prowadzi do zmniejszenia kancerogennej puli hormonów w tkance sutka.

Do grupy SEEM należą m.in. promegeston, octan nometgestolu, medrogeston, dydrogesteron i jego 20-dihydro-pochodna, 17-diacetylonorgestimat, trimegeston, drospirenon, nestoron, TX 525. Mając na uwadze ryzyko wystąpienia raka sutka, bezpieczna hormonoterapia okresu menopauzy powinna preferować te właśnie progestageny.

3. Wpływ na OUN – progestagenów nie wolno stosować w przypadku guzów OUN zawierających receptory progesteronowe.

**Przeciwwskazaniami** do stosowania progestagenów są:

- ciąża (wyjątki to m.in. progesteron, hydroksyprogesteron i dydrogesteron stosowane w ciąży zagrożonej przedwczesnym ukończeniem),
- ostre i przewlekłe choroby wątroby: żółtaczką cholestatyczną, hiperbilirubinemię wrodzoną,
- porfirię,
- krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii,
- wczesny rak sutka,
- choroba zakrzepowo-zatorowa – aktualna i w wywiadzie,
- ostry zawał serca,
- świeży udar mózgu,
- otosklerozę,
- nadwrażliwość na dany lek (rzadka),
- guzy OUN z obecnością receptorów progesteronowych.

## Możliwości rynku farmaceutycznego, czyli co mamy do dyspozycji?

Wbrew pozorom lista progestagenów stosowanych lub mogących mieć zastosowanie w HT okresu menopauzy nie jest wcale krótka i stale się wydłuża. Zdecydowana większość progestagenów może być podawana tylko doustnie, z tego część dostępna jest tylko w złożonych preparatach estrogenowo-progestagenowych. W preparatach dopochwowych stosowany jest w Polsce tylko progesteron, przezskórną zaś w chwili obecnej stosuje się (ale tylko w terapii E-P) octan nortestosteronu (NETA) i lewonorgestrel. Listę progestagenów dostępnych w Polsce w HT, wraz z dawkami i drogami podania, przedstawiono w tab. II.

## Profil farmakologiczny progestagenów

Różnice w działaniu progestagenów wynikają w dużej mierze z różnego powinowactwa do określonych typów receptorów. Wiadomo bowiem, że progestageny cechuje różne powinowactwo do receptorów estrogenowego, androgenowego, glukokortykoidowego i mineralokortykoidowego. Ma to swoje określone implikacje kliniczne.

1. Aktywność androgenowa progestagenów:

- w skórze i jej przydatkach powoduje trądzik, łojotok, nadmierne owłosienie, łysienie androgenetyczne,
- ma działanie anaboliczne, co pociąga za sobą m.in. wzrost masy ciała,
- działa proaterogenicznie – m.in. niekorzystny wpływ na profil lipidowy, z przesunięciem w kierunku frakcji cholesterolu o działaniu aterogennym (m.in. wzrost LDL i VLDL); pochodne 19-nortestosteronu w dawkach stosowanych aktualnie w HT nie znoszą korzystnego wpływu estrogenów na lipidy surowicy.

2. Aktywność glukokortykoidowa progestagenów:

- zaburza gospodarkę węglowodanową ustroju, powodując upośledzenie tolerancji glukozy (IGT), hiperinsulinomię i wzrost insulinooporności tkanek;
- w układzie krążenia powoduje relaksację ściany naczyń żylnych, indukcję ekspresji receptora dla trombin (PAR-1), co skutkuje wzrostem ogólnego ryzyka zakrzepowo-zatorowego.

3. Aktywność mineralokortykoidowa progestagenów:

- wpływa na gospodarkę wodno-mineralną ustroju (głównie na retencję sodu i wody), co skutkuje wzrostem masy ciała, bólami głowy, mastodynią, bolesnymi kurczami kończyn, a u osób predysponowanych genetycznie może wywołać nadciśnienie tętnicze. Niestety, znaczna część stosowanych obecnie progestagenów, w tym m.in. pochodne  $17\alpha$ -hydroksyprogesteronu i 19-nortestosteronu, nie są antagonistami aldosteronu, co skutkuje brakiem (korzystnego) efektu antymineralkortykoidowego.

Wybór odpowiedniego leczenia hormonalnego dla kobiety w wieku menopauzalnym to m.in. poszukiwa-

**Tab. II.** Progestageny stosowane w HT w Polsce (drogi podania, dawki, nazwy handlowe).

Droga podania	Progestagen	Nazwa handlowa	Dawka dobowa	Preparaty złożone – nazwa handlowa	Dawka dobową progestagenu
doustna	progesteron	Luteina – tabletki podjęzykowe	100–00 mg		
	dydrogesteron	Duphaston	10–20 mg	dydrogesteron+E <sub>2</sub> = <b>Femoston mite</b> , Femoston, Femoston conti	5–10 mg
	MPA	Provera Gestomikron	2,5–10 mg	MPA+walerianian E <sub>2</sub> =Divina MPA+CEE=Premella <b>Cyclo-Premella</b>	2,5–10 mg
	NETA	Primolut Nor	5–10 mg	NETA+E <sub>2</sub> = <b>Novofem</b> , Trisequens, Trisequens forte, <b>Activelle</b> , Kliogest	0,5–1 mg
	lewonorgestrel			LNG+walerianian E <sub>2</sub> =Klimonorm LNG+E <sub>2</sub> +E <sub>3</sub> = <b>Cyclo-Menorette</b>	0,15–0,25 mg
	norgestrel			NGS+walerianian E <sub>2</sub> =Cyclo-Progynova	0,5 mg
	drosipirenon			DRSP+E <sub>2</sub> = <b>Angeliq</b>	2 mg
	octan nomegestrolu	Luthenyl	10 mg		
	linestrenol	Orgametril	5–10 mg		
	przezskórna	lewonorgestrel			LNG+E <sub>2</sub> =Fem7combi
NETA				NETA+E <sub>2</sub> =System Conti, System sequi, Estalis sequi, Estalis 50/140, Estalis 50/250	140–250 µg
dopochwowa	progesteron	Luteina – tabletki dopochwowe	100–200 mg		

*pismem pogrubionym oznaczono preparaty z niską dawką estrogenu*

nie idealnego progestagenu, który winien charakteryzować się silnym powinowactwem do receptora progesteronowego (PR), brakiem powinowactwa do receptora estrogenowego (ER), brakiem aktywności androgennej, glukokortykoidowej i mineralokortykoidowej, mieć zaś powinien aktywność antymineralokortykoidową. Cechy zbliżone do takiego profilu ma np. naturalny progesteron.

W ostatnich dwóch dekadach zsyntetyzowano i wprowadzono do terapii wiele nowych progestagenów zwanych progestagenami 4. generacji. Są to dienogest, nestoron, octan nomegestrolu, drosipirenon, trimegeston. Progestageny te charakteryzuje brak powinowactwa do receptora estrogenowego i androgenowego oraz profil metaboliczny zbliżony do naturalnego progesteronu.

## Drogi podania progestagenów

Progestageny można podawać doustnie, domięśniowo, przezskórnie lub przezśluzówkowo (jama ustna, pochwa, jama macicy) metodami sekwencyjną, przez 10–14 dni w miesiącu, lub jako terapię ciągłą. Progestageny w ramach HT są najczęściej podawane drogą doustną lub przezskórnie.

W chwili obecnej doustnie stosuje się najczęściej drosipirenon (w dawce 2 mg/dobę), dydrogesteron (w dawkach 5–10 mg/dobę) oraz NETA w dawkach (0,5–1 mg/dobę).

Przezskórnie dostępne są tylko dwa progestageny – ww. NETA (podawany w dawkach 140–250 µg/dobę) oraz lewonorgestrel (w dawce 10 µg/dobę).

Z punktu widzenia *bezpieczeństwa metabolicznego* danej kobiety menopauzalnej należałoby preferować parenteralne drogi podania progestagenów, w tym mało wykorzystywaną drogę dopochwową. Głównymi ograniczeniami tego sposobu dawkowania jest to, że nie wszystkie kobiety mogą lub chcą stosować progestageny dopochwowo oraz wybór progestagenów dopochwowych jest wyjątkowo mały.

Obecnie z progestagenów dopochwowych na polskim rynku farmaceutycznym dostępny jest jedynie progesteron. Mikronizacja progesteronu umożliwiła zwiększenie zakresu dróg podania tego gestagenu – można go obecnie podawać zarówno doustnie, jak i dopochwowo oraz doodbytniczo. Podanie progesteronu transdermalnie w postaci żelu wodno-alkoholowego ma ograniczenia związane z szybkim metabolizmem wskutek działania  $5\alpha$ -reduktazy skórnej.

**Dopochwowe** podawanie mikronizowanego progesteronu ma przewagę nad drogą doustną lub domięśniową za względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa i tolerancji. Dzięki unikalnej charakterystyce farmakologicznej, terapia progesteronem w tabletkach dopochwowych możliwa jest w oparciu o dwie tabletki na dobę, czyli 100 mg. Progesteron w tabletkach dopochwowych powoduje ponad 10-krotnie wyższe stężenie w endometrium przy 7-krotnie niższym jego stężeniu w surowicy w porównaniu z podaniem domięśniowym. Jest to możliwe dzięki mechanizmowi znanemu jako **pochowowo-maciczny układ wrotny**. Dzięki temu progestogenoterapia dopochwowa wiąże się z minimalnym w porównaniu z innymi drogami podawania obciążeniem ogólnoustrojowym progestagenem i jego metabolitami [9]. Długotrwałe stosowanie progesteronu w tabletkach dopochwowych nie wpływa na parametry czynności wątroby, profil lipidowy surowicy, stężenia FSH i LH oraz stężenia kortyzolu i aldosteronu [10]. Progesteron podawany drogą dopochwową to mniejsza stymulacja komórek wątroby, neutralny profil metaboliczny, mniejsze ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz poprawa *compliance* pacjentek [11].

W planach jest, podobnie jak to było w przypadku antykoncepcji hormonalnej, wprowadzenie do HT pierścieni pochwowych uwalniających hormony. Pierwsze doniesienia na ten temat pojawiły się już kilka lat temu (2005 r.), kiedy to stosowanie pierścieni pochwowych z estradiolem i progesteronem u kobiet po menopauzie okazało się wysoce efektywne w leczeniu objawów klimakterycznych i skuteczne w prewencji patologii endometrium (brak cech hiperplazji), przy dobrej w kontroli krwawień macicznych – wysoki odsetek *amenorrhoea* [12].

### Konkretne przypadki kliniczne

Stosowanie HT, w tym również wybór odpowiedniego progestagenu, powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjentki, niejako skrojone na jej miarę (ang. *tailored therapy*). Jest to szczególnie ważne w przypadku

konieczności zastosowania HT u kobiet z różnego typu obciążeniami, w tym schorzeniami typowymi dla okresu menopauzy, czy zwiększonym ryzykiem onkologicznym.

**Choroby sercowo-naczyniowe** – brak jest badań klinicznych z randomizacją porównujących wpływ różnych progestagenów na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych podczas terapii hormonalnej u kobiet okołomenopauzalnych i pomenopauzalnych.

**Nadciśnienie tętnicze** – w tym przypadku lekiem z wyboru jest drospirenon, progestagen o silnej aktywności antymineralokortykoidowej [13].

**Choroba niedokrwienna serca** – nie stosować MPA, preferować zaś podawany dopochwowo naturalny progesteron, który nie znosi beneficjalnego (antyaterogenego, wazodylatacyjnego) wpływu estradiolu na naczynia kobiet. Naturalny progesteron, w przeciwieństwie do MPA i NETA, nie wywiera niekorzystnego wpływu na lipidy krwi, reaktywność naczyń oraz wywołaną wysiłkiem ischamię mięśnia sercowego [14].

**Cukrzyca typu 2** – częste schorzenie kobiet menopauzalnych, wymaga zastosowania progestagenu pozbawionego szkodliwej dla gospodarki węglowodanowej aktywności glukokortykoidowej, np. dydrogesteronu.

**Krwawienia okresu okołomenopauzalnego** – aby uzyskać regularne krwawienia z odstawienia najlepiej podawać progestagen o silnej aktywności biologicznej, co zapewnia optymalną kontrolę cyklu – m.in. octan nomegestrolu lub NETA w dawce 10 mg pomiędzy 16. a 25. dniem cyklu.

**Żyłaki kończyn dolnych** – unika się stosowania progestagenów powodujących nasilenie ekspresji PAR-1 (ang. *protease-activated receptor 1*) w naczyniach – m.in. MPA, progesteron. W tych przypadkach wskazane jest stosowanie przeskórnej HT z lewonorgestremem lub NETA [15].

**Rak sutka** – aby zminimalizować ryzyko wystąpienia raka sutka w trakcie HT – jak wspomniano powyżej – preferować należy progestageny z grupy SEEM.

### Podsumowanie

Choć prawdopodobnie progesteron i nowe progestageny mogą być neutralne w stosunku do ryzyka choroby wieńcowej serca i raka sutka w grupie młodszych kobiet po menopauzie, to hipoteza ta musi być potwierdzona w dużych badaniach typu RCT.

Podstawowe kierunki we współczesnej progestagenoterapii, takie jak wprowadzanie nowych leków o lepszym profilu farmakologicznym (m.in. aktywność antymineralokortykoidowa, grupa SEEM) oraz różnicowanie dróg podania hormonów, ze szczególnym zwróceniem uwagi na drogę domaciczną czy dopochwową podania leku, spowodują redukcję dawek, mniej objawów ubocznych hormonoterapii, a co za tym idzie – ogólną poprawę bezpieczeństwa stosowania HT u kobiet menopauzalnych.

## Piśmiennictwo

1. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91: 1952-89.
2. Clarkson TB, Appt SE. MPA and postmenopausal coronary artery atherosclerosis revisited. *Steroids* 2003; 68: 941-51.
3. Stachowiak G, Faflik U, Stetkiewicz T, Pertyński T. Choroby układu krążenia u kobiet – wpływ okresu menopauzy. *Przeгляд Menopauzalny* 2006; 6: 382-7.
4. Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
5. Beral V and Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
6. Santen RJ. Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data. *Steroids* 2003; 68: 953-64.
7. Franke HK, Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer lines. *Maturitas* 2003; 46 (suppl 1): S55-8.
8. Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46 (supl 1): S45-54.
9. Shantha S, Brooks-Gunn J, Locke RJ, Warren MP. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 991-7.
10. Levy T, Gurevitch S, Bar-Hava I, et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. *Hum Reprod* 1999; 14: 606-10.
11. Sitruk-Ware R. New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation. *Climacteric* 2007; 10: 358-70.
12. Ben-Chetrit A, Hochner-Celnikier D, Lindenberg T, et al. Vaginal ring delivering estradiol and progesterone: a possible alternative to relieve climacteric symptoms. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 302-6.
13. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric* 2005; 8 (suppl. 3): 19-27.
14. Sitruk-Ware R. Progestins and cardiovascular risk markers. *Steroids* 2000; 65: 651-8.
15. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826-31.