

## Wpływ tibolonu na układ sercowo-naczyniowy i hemostazę kobiet menopauzalnych

### *The impact of tibolone on cardiovascular system and haemostasis of menopausal women*

Grzegorz Stachowiak, Tomasz Pertyński

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

Przeгляд Menopauzalny 2009; 4: 179-183

#### Streszczenie

Tibolon – syntetyczny steroid o aktywności estrogenowej, progesteronowej i androgenowej – wywiera złożony wpływ na układ krążenia i hemostazę kobiet menopauzalnych. Wpływając na profil lipidowy, markery zapalne, krzepnięcie i fibrynolizę oraz ścianę naczyń krwionośnych, może modyfikować ryzyko choroby niedokrwiennej serca, udaru niedokrwiennego mózgu i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet. Dostępne dane wyraźnie świadczą o tym, że tibolon stanowi dobrą alternatywę dla estrogenowo-progesteronowej menopauzalnej terapii hormonalnej (MHT).

**Słowa kluczowe:** tibolon, menopauza, układ sercowo-naczyniowy, krzepnięcie, fibrynoliza

#### Summary

Tibolone – a synthetic steroid with oestrogen, progesterone and androgen activity – influences circulatory system and haemostasis of menopausal women. Its impact on lipid profile, inflammatory parameters, coagulation, fibrinolysis and vascular wall can modify the risk of ischemic heart disease, stroke and deep vein thrombosis. Available data testify clearly that tibolone is a good alternative to oestrogen-progesterone menopausal hormone therapy (MHT).

**Key words:** tibolone, menopause, cardiovascular system, coagulation, fibrinolysis

Występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie terapii hormonalnej okresu menopauzy (*menopausal hormone therapy* – MHT) w postaci np. zawału serca, udaru mózgu czy zakrzepicy żył głębokich (*deep vein thrombosis* – DVT) to jedna z podstawowych przyczyn niestosowania lub odstawiania tej terapii u kobiet, pomimo istnienia ewidentnych wskazań (głównie w postaci nasilonych objawów zespołu klimakterycznego). Jest to o tyle istotne, że:

- z jednej strony, duża część kobiet menopauzalnych wymagająca MHT jest obciążona czynnikami ryzyka zakrzepowo-zatorowego (zarówno w układzie tętniczym, jak i żylnym) i znajduje się w grupie o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy;
- z drugiej zaś, badania (na dużych populacjach kobiet) dotyczące wpływu MHT na hemostazę świadczą o:

- zwiększeniu ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej,
- zwiększeniu częstości udarów mózgu,
- niekorzystnym wpływie tej terapii (m.in. zwiększenie liczby zawałów serca) na układ krążenia w grupie starszych kobiet po menopauzie (> 60. roku życia) [1–3].

Trzeba jednak od razu dodać, że powtórna analiza najgłośniejszego w ostatnich latach badania dotyczącego MHT, jakim było *Women's Health Initiative* (WHI), wyraźnie wskazuje na rolę wieku i wieku menopauzalnego (czyli czasu, jaki upłynął od wystąpienia menopauzy) w generowaniu ryzyka zakrzepowo-zatorowego w układzie krążenia przez egzogenne steroidy płciowe [4]. W powyższym badaniu stosowano doustną MHT w postaci skoniugowanych estrogenów końskich (*conjugated*

Adres do korespondencji:

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

*equine estrogens* – CEE) w połączeniu lub nie z octanem medroksyprogesteronu (*medroxyprogesterone acetate* – MPA), a główne wyniki tej powtórnej analizy były następujące:

- u kobiet w wieku menopauzalnym poniżej 10 lat HR (*hazard ratio*) dla IHD (*ischemic heart disease*) wyniósł 0,76 (przy 95% CI: 0,50–1,16), w grupie 10–19 lat po menopauzie – 1,10 (95% CI: 0,84–1,45), dla wieku menopauzalnego 20 lat i powyżej – 1,28 (95% CI: 1,03–1,58), *p* dla trendu wynosiło 0,02;
- obliczone absolutne zwiększenie ryzyka IHD dla kobiet do 10 lat po menopauzie było ujemne (zmniejszenie ryzyka!) i wyniosło –6/10 000 osób/rok, dla pozostałych grup kobiet (odpowiednio 10–19 i  $\geq$  20 lat po menopauzie) było już dodatnie, wynosząc odpowiednio 4/10 000 osób/rok i 17/10 000 osób/rok;
- w przedziale wiekowym 50–59 lat HR dla IHD wyniósł 0,93 (95% CI: 0,65–1,33), a absolutne zwiększenie ryzyka (ujemne!) obliczono na –2/10.000 osób/rok; w przedziale 60–69 lat HR i absolutne zwiększenie ryzyka wynosiły odpowiednio 0,98 (95% CI: 0,79–1,21) i –1/10 000 osób/rok, a w przedziale 70–79 lat 1,26 (95% CI: 1,00–1,59) i 19/10 000 osób/rok; *p* dla trendu wyniosło 0,16;
- hormonalna terapia okresu menopauzalnego zwiększyła ogólne ryzyko udaru mózgu (HR = 1,32; 95% CI: 1,12–1,56); ryzyko to nie zależało ani od wieku, ani czasu, jaki upłynął od ostatniej miesiączki;
- zaobserwowano niezamienną statystycznie tendencję do wpływu MHT na całkowitą śmiertelność kobiet, przy HR najkorzystniejszym (równym 0,70) w grupie 50–59 lat, a w grupach 60–69 i 70–79 lat wynoszącym odpowiednio 1,05 i 1,14; *p* dla trendu wyniosło 0,06.

Na podstawie tych wyników wyciągnięto trzy podstawowe wnioski:

- kobiety, które rozpoczynały stosowanie MHT w terminie bliskim menopauzy, miały tendencję do mniejszego ryzyka IHD w porównaniu ze zwiększonym ryzykiem tej choroby u kobiet stosujących MHT, będących dawno po menopauzie, lecz trend ten nie spełnił kryterium znamienności statystycznej;
- podobny, niezamienny trend obserwowano dla śmiertelności całkowitej, choć ryzyko udaru mózgu było zwiększone niezależnie od wieku menopauzalnego;
- powyższe dane powinno się brać pod uwagę przy kwalifikowaniu kobiet do krótkoterminowej MHT celem leczenia u nich objawów wypadowych.

Z jednej strony, powyższe wyniki muszą cieszyć, z drugiej zaś powstaje od razu pytanie – a co z grupą starszych kobiet menopauzalnych (powyżej 60. roku życia i/lub ponad 10 lat po menopauzie) – czy nie ma dla niej bezpiecznej MHT? Odpowiedź na to pytanie nie jest prosta, gdyż do tej pory nie ma wyników dużych badań typu RCT (*randomized controlled trial*) dotyczących ww. problemu.

Badacze nie ustają jednak w poszukiwaniach maksymalnie bezpiecznej MHT, która byłaby jak najlepiej dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjentki (tzw. *tailored therapy*) – różnicuje się m.in. drogi podania hormonów, redukuje się ich dobowe dawki, poszukuje się i wprowadza nowe rodzaje progestagenów.

Na tym tle niezwykle korzystnie prezentuje się tibolon – specyficzny tkankowo, syntetyczny steroid o unikalnym na polu opieki menopauzalnej powinowactwie do trzech rodzajów receptorów – estrogenowego, progesteronowego i androgenowego [5].

Przypomnijmy, w chwili obecnej głównymi wskazaniami do leczenia tibolonem są nasilone objawy wypadowe oraz osteoporoza menopauzalna. Uważa się, że jest on dobrą alternatywą dla klasycznej estrogenowo-progestagenowej MHT, szczególnie gdy u kobiet wymagających leczenia hormonalnego występuje zwiększone ryzyko wystąpienia raka sutka (tibolon należy do grupy SEEM), plamienia z dróg rodnych podczas klasycznej MHT, obniżone libido (wyraźna przewaga nad MHT estrogenowo-progestagenową), nasilone zmiany zanikowe pochwy, brak satysfakcji z seksu oraz (wyraźne) obniżenie jakości życia (*quality of life* – QoL). Kompleksowe działanie tibolonu na organizm kobiet, poprzez aktywację wszystkich trzech rodzajów receptorów dla steroidów płciowych, w możliwie pełny sposób reguluje bowiem pomenopauzalne zaburzenia hormonalne, co skutkuje podwyższeniem QoL [6–8].

Istnieją także przesłanki, że lek ten winno się preferować w przypadku występowania u kobiet czynników ryzyka oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. Wiedza na temat wpływu tibolonu na hemostazę i układ krążenia nie jest tak powszechna, jak w przypadku klasycznej MHT estrogenowo-progestagenowej, a krążące opinie są często mylne. Dostępne informacje świadczą natomiast wyraźnie o tym, że tibolon różni się od klasycznej MHT w swym działaniu na naczynia, krzepnięcie i fibrynolizę oraz czynniki ryzyka chorób naczyniowych.

### Tibolon a profil lipidowy i markery zapalenia

Po 12 mies. terapii tibolonem doszło do korzystnego z punktu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów (podczas gdy doustna MHT – CEE + MPA – zmniejszyła tylko stężenie cholesterolu) [9]. Tibolon zmniejszył wyraźnie stężenie cholesterolu i zwiększył nieznacznie stężenie białek ostrej fazy (*C-reactive protein* – CRP) również w grupie menopauzalnych kobiet z nadciśnieniem tętniczym [10]. Poza tym tibolon zmniejsza również stężenie HDL, nie zmieniając jednocześnie niekorzystnie wartości współczynnika AIP (*atherogenic index of plasma*) będącego logarytmem (triglicerydy [mmol/l]/HDL-C [mmol/l]) [11]. Wpływ tibolonu na markery zapalne mają-

ce znaczenie w patologii układu krążenia przypomina najbardziej doustną MHT – po 6 mies. terapii tibolon, podobnie jak CEE + MPA, spowodował zwiększenie stężeń CRP oraz zmniejszenie stężenia czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ). Ponadto, czego nie obserwowano w przypadku wspomnianej doustnej MHT, doszło pod jego wpływem do zmniejszenia stężenia czynnika wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF) – tibolon wydaje się więc mieć nieco korzystniejszy wpływ na ww. trzy niezależne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [12].

### Tibolon a układy krzepnięcia i fibrylizy

Tibolon stosowany u kobiet po menopauzie korzystniej wpływa na fibrylizę niż klasyczna doustna MHT (złożona ze skoniugowanych estrogenów końskich i octanu medroksyprogesteronu) – po 12 mies. terapii tibolonem zaobserwowano wzrost aktywności t-PA oraz spadek aktywności PAI-1 [9]. Ci sami badacze stwierdzili, że po roku terapii grupa stosująca tibolon charakteryzuje się wyższymi stężeniami białka S i TFPI oraz wyższym APCR (*activated protein C resistance*) niż grupa z CEE + MPA. Pod wpływem tibolonu doszło do znaczącego zwiększenia APCR. W badaniu tym tibolon powodował mniej farmakologicznych zmian w krzepnięciu krwi niż doustna MHT oraz wykazał potencjalnie korzystny wpływ na APCR [13]. Również w najnowszym badaniu włoskim, gdzie porównywano działanie tibolonu i estrogenowo-progestagenowej MHT (przezskórny estradiol + doustny MPA), stwierdzono korzystniejsze działanie tibolonu, który indukował homogenny, antyzakrzepowy profil – zmniejszenia stężenia fibrynogenu i czynnika VII, zwiększenie stężenia plazminogenu i zmniejszenie stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)] [1] (w tym samym czasie MHT spowodowała zwiększenie stężenia fibrynogenu, czynnika VII i plazminogenu, stężenie Lp(a) nie uległo zmianie). Co ważne, tibolon nie zmniejszał stężenia AT III, co obserwuje się często w trakcie (głównie doustnej) MHT [14]. Potwierdzają to wyniki badaczy greckich, w których roczna terapia tibolonem nie miała wpływu na stężenia endogennych inhibitorów krzepnięcia (AT III, białko C i białko S), natomiast różne typy MHT powodowały w tym czasie niekorzystne z punktu widzenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zmniejszenie ww. parametrów. Terapia złożona CEE + MPA zmniejszyła stężenia wszystkich trzech naturalnych antykoagulantów, CEE zmniejszyły stężenie AT III i białka C, podawanie estradiolu wraz z octanem norethisteronu (NETA) ( $E_2$  + NETA) spowodowało spadek AT III [15]. Bezpieczniejszy profil zakrzepowy tibolonu wykazano również w Norwegii, gdzie porównywano go z doustną MHT (1 mg  $E_2$  + 0,5 mg NETA lub 2 mg  $E_2$  + 1 mg NETA) – tibolon wywołał znacznie większe zmniejszenie stężenia czynnika VII, zwiększenie stężenia TFPI, zwiększenie stężenia

białka S i choć stwierdzono niewielkie zmniejszenie stężeń AT III i białka C, było ono zdecydowanie mniejsze niż w przypadku MHT [16]. Również we wcześniejszych badaniach wykazano bezpieczniejszy profil tibolonu w stosunku do doustnej MHT – tibolon nasilał fibrylizę (m.in. znacznie większe zwiększenie stężenia plazminogenu i kompleksów plazminogen-antyplazminogen – PAP) i w mniejszym stopniu wpływał na krzepnięcie (m.in. zmniejszenie aktywności czynnika VII) [17].

### Tibolon a naczynia krwionośne

Sześć miesięcy terapii tibolonem u kobiet po menopauzie ( $n = 19$ ) korzystnie wpłynęło na stan naczyń tętniczych, co przejawiało się spadkiem PI i RI w tętnicach ramieniowych (wykonywano stymulację ww. naczyń tętniczych za pomocą bodźców przekrwieniowych) [18]. Tibolon korzystnie wpływa również na stan śródbłonna naczyń kobiet menopauzalnych ( $n = 36$ ). Po 6 i 12 mies. terapii tibolonem odnotowano znamienny spadek VCAM-1, ICAM-1 i E-selektyny – molekuł adhezyjnych biorących udział w procesach aterosklerozy [19].

### Tibolon a choroba niedokrwienna i zawał serca

W badaniu na modelu zwierzęcym (*matpy Cynomolgus* po owariektomii) stwierdzono, że tibolon zmniejszał częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego. Zaobserwowano redukcję obniżenia odcinka ST pod wpływem dobutaminy: w grupie otrzymującej niskie dawki tibolonu (ekwiwalent dawki 1,25 mg) o 33%, w grupie otrzymującej wysokie dawki tibolonu (ekwiwalent dawki 2,5 mg) o 25% – dla porównania w grupie otrzymującej CEE (ekwiwalent dawki 0,626 mg) redukcja wyniosła 23%, a w przypadku podawania terapii złożonej (CEE + MPA) efektu tego nie obserwowano w ogóle. Sugeruje to możliwość bezpośredniego, korzystnego (tu: antyischemicznego) działania tibolonu na myocardium [20].

Z badania z końca lat 90. XX w. przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wynika, że tibolon ma korzystne, antyischemiczne właściwości w stosunku do mięśnia sercowego kobiet z rozpoznaną IHD – było to badanie z udziałem niewielkiej grupy kobiet menopauzalnych ( $n = 10$ ), w którym przed zastosowaniem tibolonu i po 24 godzinach od podania leku (2,5 mg *per os*) wykonywano EKG wysiłkowe. Stwierdzono, że po jednorazowym podaniu tibolonu początek pojawienia się cech niedokrwienia w EKG (tu: obniżenie odcinka ST) wydłużył się średnio o 102 sekundy ( $p = 0,022$ ), a bóle dławicowe podczas wysiłku pojawiały się średnio o 31 s później ( $p = 0,038$ ) [21]. Powyższe spostrzeżenia potwierdza późniejsze badanie włoskie, podczas którego stwierdzono, że 6-miesięczna terapia tibolonem poprawia ukrwie-

nie mięśnia sercowego u kobiet po menopauzie ( $n = 26$ ) z IHD [22].

Stosowanie tibolonu w starszej grupie kobiet po menopauzie nie miało wpływu na zwiększenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca [23]. W dużym, kohortowym badaniu duńskim, na podstawie informacji pochodzących z krajowej bazy danych z lat 1995–2001 od wszystkich zdrowych kobiet po menopauzie ( $n = 698\,098$ ; wiek 51–69 lat; 4947 nowych przypadków zawału serca) stwierdzono, że tibolon – w przeciwieństwie do ciągłej, doustnej MHT – nie zwiększa ryzyka zawału serca [24]. W brytyjskim badaniu kohortowym (z 2006 r.; 4537 przypadków zawału serca u 2,62 mln kobiet/rok) przeprowadzonym na podstawie danych z UK *General Practice Research Database* stwierdzono natomiast, że stosowanie tibolonu, podobnie jak i różnych typów estrogenowo-progestagenowej MHT, jest związane ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia i ciężkości przebiegu ostrego zawału serca, co sugeruje protekcyjny wpływ ww. terapii na serce [25].

### Tibolon a udar niedokrwienno mózgu

Udar niedokrwienno mózgu stanowi poważny problem zdrowotny dla kobiet menopauzalnych:

- w Stanach Zjednoczonych jest to trzecia co do częstości przyczyna zgonów kobiet;
- jego częstość po menopauzie dramatycznie wzrasta – w przedziale wiekowym 50–59 lat wynosi 0,6–0,8/1000 kobiet/rok, a po 60. roku życia powyżej 2/1000 kobiet/rok (przy czym dla kobiet 65–74-letnich jest to już 4,2/1000 kobiet/rok i (aż!) 11,3/1000 kobiet/rok w przedziale 75–84 lat) [26].

Naturalny przebieg tej choroby i odległe wyniki leczenia są gorsze u kobiet niż u mężczyzn, a profilaktyka za pomocą niskich dawek kwasu acetylosalicylowego skuteczna (czego nie obserwuje się u mężczyzn). Uważa się, że MHT jest (niestety) – oprócz m.in. palenia papierosów, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, czy otyłości – czynnikiem ryzyka udaru mózgu u kobiet. I tak w badaniu WHI zarówno estrogenowo-progestagenowa MHT, jak i sama estrogenoterapia spowodowały znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka udaru mózgu: HR dla terapii CEE/MPA wyniósł 1,41 (95% CI: 1,07–1,85), a dla samych CEE – 1,39 (95% CI: 1,10–1,77) [27]. Alternatywą dla MHT, szczególnie w przypadku istnienia czynników ryzyka udaru mózgu, może być tibolon.

W dużym, kohortowym badaniu przeprowadzonym w Kanadzie na populacji kobiet 50–79-letnich nie stwierdzono znamienne statystycznego zwiększenia ryzyka udaru niedokrwienno mózgu u kobiet stosujących tibolon w stosunku do kobiet nieleczonych – RR = 1,08 (95% CI: 0,8–1,44). Jednocześnie zaobserwowano zwiększenie ryzyka udaru zarówno w przypadku stosowania samych estrogenów – RR = 1,26 (95% CI: 1,10–1,45), jak i ty-

powej estrogenowo-progestagenowej MHT – RR = 1,19 (95% CI: 1,05–1,36) [28]. W badaniu LIFT, wieloośrodkowym badaniu typu RCT na dużej grupie starszych kobiet po menopauzie ( $n = 4538$ , w wieku 60–85 lat) stwierdzono natomiast, że tibolon powoduje zwiększenie ryzyka udaru niedokrwienno mózgu (ryzyko względne wyniosło 2,19; 95% CI: 1,14–4,23;  $p = 0,02$ ). Trzeba dodać, że w badaniu tym tibolon znacząco zmniejszył ryzyko złamań kręgosłupa (ryzyko względne – 0,55; 95% CI: 0,41–0,74;  $p < 0,001$ ), złamań pozakręgowych (ryzyko względne – 0,74; 95% CI: 0,58–0,93;  $p = 0,01$ ), ryzyko raka sutka (ryzyko względne – 0,32; 95% CI: – 0,13–0,80;  $p = 0,02$ ) oraz ryzyko raka jelita grubego (ryzyko względne – 0,31; 95% CI: – 0,10–0,96;  $p = 0,04$ ), a stosowany był w dawce 1,25 mg/dobę (średnio) przez 34 mies. [23].

### Tibolon a żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Terapia hormonalna okresu menopauzy, głównie poprzez dylatacyjny wpływ na naczynia żyłne oraz zmniejszenie aktywności endogennych inhibitorów krzepnięcia (AT III, białko S), niekorzystnie wpływa na ryzyko wystąpienia DVT, zwiększając je 2–3-krotnie. Wzrost ryzyka jest szczególnie wysoki w pierwszym roku terapii, po czym nieco spada, lecz cały czas utrzymuje się na podwyższonym poziomie [29]. O tym, jak na układ żylny i ryzyko wystąpienia DVT wpływa tibolon, wiadomo natomiast zdecydowanie mniej. W jednym z nielicznych badań dotyczących ww. tematyki oceniano wpływ 6-miesięcznej terapii tibolonem na funkcję komórek śródbłonna żył kobiet menopauzalnych (mierzone średnicę żył grzbietu ręki za pomocą żyłnej pletyzmografii okluzyjnej, wykonując kolejno infuzje z noradrenaliny, bradykininy, L-NMMA oraz nitroprusydku sodu) – stwierdzono, że terapia ta poprawia parametry zależnej od endotelium wazodylatacji żyłnej, co świadczy o pozytywnym wpływie tibolonu na funkcje śródbłonna żył u kobiet [30]. Potwierdzają to ostatnie badania, w których tibolon stosowany w starszej grupie kobiet po menopauzie nie zwiększał ryzyka wystąpienia DVT [23].

Podsumowując, korzystny wpływ tibolonu na układ krążenia i hemostazę kobiet menopauzalnych sprawia, że jego stosowanie w grupie kobiet będących co najmniej rok po menopauzie, w szczególności zaś w grupie kobiet starszych, wymagających przewlekłego leczenia hormonalnego, staje się jak najbardziej zasadne, lek ten stanowi dobrą alternatywę dla klasycznej estrogenowo-progestagenowej MHT.

### Piśmiennictwo

1. Daly E, Vessey MP, Hawking MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
2. Viscogli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischaemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9.

3. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease; the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056-62.
4. Rossouw JE, Prentice RL, Mason JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
5. Smith C, O'Malley B. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor regulators. *Endocr Rev* 2004; 25: 45-71.
6. Garefalakis M, Hickey M. Role of androgens, progestins and tibolone in the treatment of menopausal symptoms: a review of the clinical evidence. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 1-8.
7. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, et al.; LISA study investigators. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med* 2008; 5: 646-56.
8. Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl 1): S45-54.
9. Skouby S, Sidelman JJ, Nilas L, et al. The effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on cardiovascular metabolic risk factors. *Climacteric* 2008; 11: 489-97.
10. Engin-Ustun Y, Ustün Y, Türkçüoğlu I, et al. Short-term effect of tibolone on C-reactive protein in hypertensive postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 305-9.
11. Christodoulakos GE, Lambrinoukaki IV, Economou EV, et al. Differential effect of hormone therapy and tibolone on lipids, lipoproteins, and the atherogenic index of plasma. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 542-8.
12. Sezer Ozer K, Erenus M, Yoldemir T. The impact of tibolone and hormone therapy on serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha and hepatocyte growth factor in postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12: 66-71.
13. Skouby SO, Sidelmann JJ, Nilas L, Jespersen J. A comparative study of the effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on blood coagulability. *Hum Reprod* 2007; 22: 1186-91.
14. Perrone G, Capri O, Galoppi P, et al. Effects of either tibolone or continuous combined transdermal estradiol with medroxyprogesterone acetate on coagulatory factors and lipoprotein (a) in menopause. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68: 33-9.
15. Keramaris NC, Christodoulakos GE, Lambrinoukaki IV, et al. The differential effect of estrogen, estrogen-progestin and tibolone on coagulation inhibitors in postmenopausal women. *Climacteric* 2007; 10: 400-7.
16. Eilertsen AL, Sandvik L, Mowinckel MC, et al. Differential effects of conventional and low dose oral hormone therapy (HT), tibolone, and raloxifene on coagulation and fibrinolysis. *Thromb Res* 2007; 120: 371-9.
17. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74: 10-9.
18. Carranza-Lira S, Cuan-Martínez JR, Rosales-Ortiz S. Brachial artery responses in menopausal women using tibolone. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 43-6.
19. Cicinelli E, Ranieri G, Maffei S, et al. Long-term effects of tibolone on circulating levels of vascular cell adhesion molecules and E-selectin in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2006; 86: 899-904.
20. Williams JK, Hall J, Anthony MS, et al. A comparison of tibolone and hormone replacement therapy on coronary artery and myocardial function in ovariectomized atherosclerotic monkeys. *Menopause* 2002; 9: 41-51.
21. Lloyd GW, Patel NR, McGing EA, et al. Acute effects of hormone replacement with tibolone on myocardial ischaemia in women with angina. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 155-7.
22. Campisi R, Camilletti J, Mele A, et al. Tibolone improves myocardial perfusion in postmenopausal women with ischemic heart disease: an open-label exploratory pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 559-64.
23. Cummings SR, Ettinger B, Delman PD, et al.; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697-708.
24. Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2660-8.
25. de Vries CS, Bromley SE, Farmer RD. Myocardial infarction risk and hormone replacement: differences between products. *Maturitas* 2006; 53: 343-50.
26. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 27-31.
27. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; 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.
28. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Hormone replacement therapy use and the risk of stroke. *Maturitas* 2008; 61: 305-9.
29. Peverill RE. Hormone therapy and venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 149-64.
30. Ceballos C, Ribes C, Amado JA, et al. Venous endothelial function in postmenopausal women after six months of tibolone therapy. *Maturitas* 2001; 39: 63-70.