

Selektywne modulatory receptora estrogenowego – przełom w terapii menopauzy?

Selective Estrogen Receptor Modulators – turning point in therapy of menopause

Artur J. Jakimiuk, Michał Bogusiewicz

Selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. Selective Estrogen Receptor Modulator – SERM) są substancjami, które w zależności od tkanki działają agonistycznie lub antagonistycznie w stosunku do estrogenów. Związki te oddziałują na komórki docelowe poprzez receptor estrogenowy, a ich selektywność uwarunkowana jest różnym wpływem na receptory α i β , zróżnicowaną dystrybucją tkankową receptorów oraz jakościowym i ilościowym składem koaktywatorów i korepresorów transkrypcji. SERM pierwszej generacji – tamoksyfen już od ponad 20 lat wykorzystywany jest w prewencji i leczeniu raka sutka. Obecnie postuluje się, że poprzez redukcję dawki leku można uniknąć objawów niepożądanych związanych z jego działaniem, bez zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Raloksyfen jest dotychczas jedynym lekiem z grupy SERM, zarejestrowanym do zapobiegania i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. Preparat ten redukuje częstość złamań kręgow oraz zwiększa gęstość mineralną kości. Ponadto zapobiega zachorowaniu na raka sutka, korzystnie oddziałuje na gospodarkę lipidową, obniża stężenia wskaźników ryzyka miażdżycy naczyń w surowicy krwi.

Słowa kluczowe: selektywne modulatory receptora estrogenowego, menopauza

(Przegląd Menopauzalny 2002, 4: 14–24)

Wprowadzenie

Pomimo niewątpliwych korzyści hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) mniej niż 20% kobiet po menopauzie decyduje się na jej stosowanie [68]. Odsetek kobiet przyjmujących estrogeny przez długi okres (5–7 lat), co pozwala na uzyskanie długotrwałego, pozytywnego efektu klinicznego, jest jeszcze mniejszy. Przyczyną niewielkiej liczby kobiet stosujących HTZ jest relatywnie wysoka częstość występowania objawów ubocznych, takich jak plamienia lub krwawienia z dróg rodnych, napięcie i obrzęk piersi, a ponadto lęk przed zachorowaniem na nowotwory [68]. Najczęstszym po-

wodem zdecydowanej odmowy stosowania HTZ przez pacjentkę jest obawa przed wystąpieniem raka piersi [27]. Głównymi przyczynami przerwania terapii są natomiast napięcie gruczołów sutkowych oraz plamienia z macicy [27].

Udokumentowany w licznych opracowaniach wzrost ryzyka wystąpienia raka endometrium przez podawanie jedynie estrogenów spowodował konieczność zastosowania preparatów gestagenowych jako osłony błony śluzowej macicy przed proliferacyjnym działaniem estrogenów [3]. Pozytywnemu oddziaływaniu gestagenów względem endometrium towarzyszy jednakże niekorzystny wpływ na gospodarkę lipi-

II Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki: prof. zw. dr hab. Jerzy A. Jakowicki



dową, przejawiający się obniżeniem frakcji HDL-cholesterolu oraz podwyższeniem LDL-cholesterolu, a ponadto wywoływanie niekorzystnych zmian nastroju (depresje) i napięcia gruczołów sutkowych [27]. W badaniach obejmujących duże populacje kobiet (*Nurses Health Study*) wykazano niewielki wzrost zachorowalności na raka sutka u kobiet przyjmujących długotrwale 2-składnikową HTZ [13]. Dane te wskazują na konieczność ponownego rozważenia bezpieczeństwa hormonalnej terapii zastępczej oraz relacji pomiędzy płynącymi z niej korzyściami a objawami niepożądanymi. Od idealnej terapii zastępczej oczekuje się korzystnego wpływu na układ kostny, układ sercowo-naczyniowy, metabolizm lipidów, tkankę łączną i układ nerwowy, przy jednoczesnym braku stymulującego działania na gruczoł piersiowy, macicę oraz zabezpieczenia przed zagrożeniem zakrzepowo-zatorowym. Substancjami, które przynajmniej w części spełniają te kryteria są selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. *Selective Estrogen Receptor Modulator* – SERM). Do grupy tej należą związki, które w zależności od tkanki i rodzaju receptora estrogenowego mogą działać agonistycznie lub antagonistycznie w stosunku do estrogenów.

Pierwszy związek z grupy SERM zsyntetyzowano w latach 60. Był nim cytrynian klomifenu, który początkowo zastosowano jako postkoitalny środek antykoncepcyjny u szczura, a obecnie, paradoksalnie, jest szeroko wykorzystywany w indukcji owulacji [73]. Kliniczne zastosowanie u kobiet po menopauzie znalazły dotychczas 3 leki z grupy SERM – tamoksyfen, raloksyfen oraz toremifen.

Mechanizm działania selektywnych modulatorów receptora estrogenowego

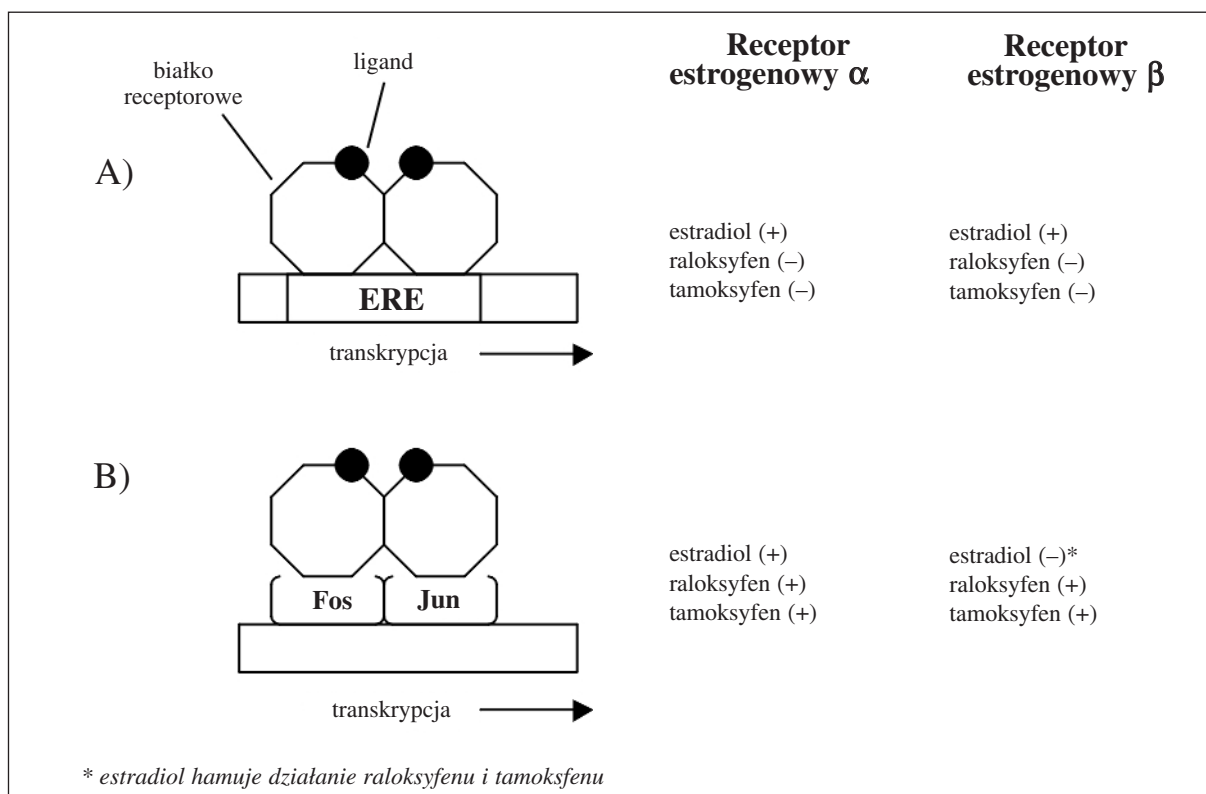
Substancje z grupy SERM oddziałują na narządy docelowe poprzez receptory estrogenowe. Do chwili obecnej znane są 2 typy receptora estrogenowego: typ α oraz odkryty w 1996 roku typ β [45]. Obydwa receptory są białkami zbudowanymi z pięciu domen A/B, C, D, E, F. Pomiedzy receptorem α i β występują różnice w sekwencji i liczbie aminokwasów. O ile domena C (łącząca się z DNA) wykazuje 86% homologii na poziomie aminokwasów, w domenie A/B (posiadającej funkcję aktywującą transkrypcję-1, ang. *transcription-activating function-1* – TAF-1) homologia ta wynosi 58%, to w domenie F (wiążącej ligand) jedynie 12% [51]. Rozmieszczenie oraz gęstość poszczególnych typów receptora są zmienne i charakterystyczne dla poszczególnych tkanek organizmu. W macicy, przysadce mózgowej, wątrobie, jądrach, nadnerczach i nerce stwierdzono przewagę receptora estrogenowego typu α , natomiast receptor typu β występuje głównie w gruczole krokowym, tkance płuc, śledzionie, pęche-



rze moczowym oraz przewodzie pokarmowym. Tkaniki kości, gruczołu piersiowego oraz mózgu wykazują ekspresję obu typów receptora [31, 42].

Po połączeniu się z estradiolem białko receptorowe podlega dimeryzacji, a jego domena C nabywa powinowactwa do fragmentu DNA, zwanego elementem oddziałującym z receptorem (ang. *estrogen responsive element* – ERE), zlokalizowanym w promotorze genu. Kluczową rolę dla inicjacji transkrypcji przez receptor estrogenowy pełnią zawarte w nim fragmenty polipetydowe, nazwane funkcjami aktywującymi transkrypcję – TAF-1 i TAF-2. Aktywność wspomnianej już TAF-1 jest niezależna od ligandu, podczas gdy aktywność TAF-2 zlokalizowanej w domenie E regulowana jest przez substancję oddziałującą z receptorem. Po przyłączeniu związanego z ligandem receptora do ERE, w białku receptorowym dochodzi do pobudzenia TAF-1 i/lub TAF-2, od których zależny jest promotor genu aktywowanego. Aktywność transkrypcyjna receptorów estrogenowych w jednych tkankach zależna jest od TAF-1, w innych od TAF-2, natomiast w jeszcze innych od obu [51]. Ponadto, w zależności od typu komórek docelowych oraz struktury promotora przyłączenie receptora do ERE może pobudzać lub hamować transkrypcję [75].

W komórkach, w których ekspresja genów zależna jest od TAF-2 przyłączenie estradiolu do receptora α pobudza transkrypcję, podczas gdy kompleks receptor-tamoksyfen hamuje ją. Natomiast w komórkach wymagających aktywacji TAF-1, która jest niezależna od ligandu, transkrypcja zachodzi zarówno pod wpływem estradiolu, jak i tamoksyfenu, a więc oba ligandy mają działanie agonistyczne [51]. Dlatego też, w tkance guza sutka tamoksyfen poprzez TAF-1 oraz TAF-2 działa jako antagonist i nie powoduje zwiększonej proliferacji poprzez transkrypcję genów zależnych od estrogenów, podczas gdy w endometrium działa jako agonista tylko poprzez TAF-1. Z kolei po przyłączeniu się raloksyfenu do białka receptorowego typu α dochodzi do zmian konformacyjnych w obrębie helisy 12, które uniemożliwiają przyłączenie koaktywatorów transkrypcji do TAF-2, tak więc aktywność transkrypcyjna wyraża się poprzez TAF-1 [51]. W świetle najnowszych badań istotną rolę w mechanizmie działania estrogenów i związków z grupy SERM odgrywają rekrutowane przez związany z ligandem receptor estrogenowy białka regulujące transkrypcję: wspomniane już koaktywatory oraz korepresory. Skład jakościowy i ilościowy tych białek jest charakterystyczny dla poszczególnych typów komórek, co stanowi kolejny ele-



Ryc. 1. Wpływ estradiolu, raloksyfenu i tamoksyfenu na ekspresję genów za pośrednictwem elementu oddziałującego z receptorem (ang. *estrogen responsive element* – ERE) (A) oraz czynników transkrypcyjnych AP-1 (Fos, Jun) (B) (+) – pobudzenie/hamowanie transkrypcji



ment warunkujący różną odpowiedź tkanek docelowych na działanie estrogenów i selektywnych modulatorów receptora estrogenowego [71].

Oprócz klasycznej drogi oddziaływania na DNA w wyniku połączenia receptora estrogenowego z ERE, odkryto szereg innych molekularnych mechanizmów regulacji transkrypcji przez kompleks ligand-receptor. Z punktu widzenia różnic pomiędzy działaniem estrogenów i związków z grupy SERM istotne znaczenie ma pobudzenie ekspresji genów za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych z rodziny AP-1 (Fos, Jun). Badania Peacha i wsp. [64] wykazały, że o ile w przypadku oddziaływania poprzez ERE efekt działania estradiolu, raloksyfenu i tamoksyfenu przez białko receptorowe typu α i β jest jednakowy (pobudzenie transkrypcji przez estradiol, a hamowanie przez raloksyfen i tamoksyfen), to w przypadku mechanizmu wykorzystującego AP-1 rezultat działania poszczególnych ligandów różni się pomiędzy typami receptora (ryc. 1.). Oddziałując przez receptor α wszystkie 3 substancje wykazują cechy agonistów, podczas gdy po połączeniu z receptorem β , raloksyfen i tamoksyfen aktywują transkrypcję, a estradiol hamuje ją.

W chwili obecnej wydaje się więc, że zróżnicowany wpływ estrogenów oraz związków z grupy SERM na poszczególne tkanki i komórki jest bardziej skomplikowany niż sądzono początkowo i uzależniony jest od specyficznych, indukowanych przez ligand zmian konformacyjnych receptora estrogenowego, dystrybucji obu typów tego receptora, struktury promotorów genów docelowych oraz obecności białek regulatorowych: koaktywatorów i korepresorów transkrypcji.

Tamoksyfen

Tamoksyfen, który podobnie jak cytrynian klomifenu początkowo zastosowano do antykoncepcji postkoitalnej u zwierząt [34], jest pochodną trifenyletylenu, obecnie klasyfikowaną jako SERM pierwszej generacji.

Tamoksyfen był pierwszym lekiem z grupy SERM zarejestrowanym w 1978 r. w Stanach Zjednoczonych do leczenia raka sutka. Szacuje się, że ogólna liczba kobiet, które przyjmowały bądź aktualnie stosują tamoksyfen zbliża się do 10 mln [28]. Lek należy do najczęściej przepisywanych preparatów antynowotworowych na świecie. Liczbę kobiet, które żyją dzięki leczeniu tamoksyfenem ocenia się na 400 tys. [14].

Metaanaliza 61 randomizowanych prób klinicznych (29 tys. kobiet) wykazała znaczący wzrost długości okresu przeżycia kobiet w wieku pomenopauzalnym z rakiem gruczołu piersiowego leczonych tamoksyfenem [19]. Lek jest bardziej skuteczny w przypadkach, gdy nowotwór wykazuje obecność receptora estrogenowego lub receptora estrogenowego i progesteronowego [14].

Tamoksyfen, który w stosunku do sutka zachowuje się jako antagonist estrogenów, na układ kostny, metabolizm lipidów oraz endometrium działa jako agonista. Przyjmowany długotrwale działa ochronnie na gęstość mineralną kości [48], obniża stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL, nie wpływając przy tym na HDL-cholesterol oraz trójglicerydy [29]. Ponadto tamoksyfen obniża surowicze stężenia markerów zagrożenia miażdżycą: homocysteiny [10] i lipoproteiny (a) [67].

W latach 80. pojawiły się pierwsze doniesienia, wskazujące na związek przyczynowy między terapią tamoksyfenem a powstawaniem raka endometrium [43]. W badaniu Nevena i wsp. [56] u 6% pacjentek nieprzerwanie przez 3 lata przyjmujących tamoksyfen rozwinął się rak endometrium, u 25% polipy endometrialne, a jedynie u 50% endometrium pozostało atroficzne. Dane te potwierdziły badania Gala i wsp. [22], którzy obserwowali rozrost endometrium u 18% pacjentek leczonych tamoksyfenem przez 12 mies. oraz Schwartz i wsp. [70] odnotowujące raka endometrium u 4%, polipy endometrialne u 30%, a proliferację lub rozrost błony śluzowej macicy u 13% pacjentek. Po 6-letniej terapii tamoksyfenem (20 mg/dzień) u 13 388 kobiet przed i po menopauzie (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*) ryzyko względne zachorowania na raka endometrium oceniono na 2,53, przy czym u kobiet w wieku 50 lat i więcej ryzyko to wynosiło 4,01. Wszystkie przypadki raka endometrium rozpoznano w I° zaawansowania klinicznego, żaden z nich nie był przyczyną zgonu pacjentki [21]. Ponadto, w powyższym badaniu u 45,7% pacjentek przyjmujących lek w porównaniu do 28,7% przyjmujących *placebo* obserwowano uderzenia gorąca. U kobiet leczonych tamoksyfenem stwierdzono również częstsze występowanie udarów mózgu, zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich, a także odnotowano wzrost częstości zachorowań na zaćmę.

Pewne obawy przed stosowaniem tamoksyfenu wzbudziły wyniki badań przeprowadzonych na modelu szczurzym wskazujące, że lek indukuje powstawanie adduktów DNA w hepatocytach i w związku z tym może powodować raka wątroby [33]. Jednak nie stwierdzono, aby terapia tamoksyfenem zwiększała ryzyko rozwoju tego nowotworu u ludzi [80].

Zauważono, że ryzyko zapadnięcia na raka trzonu macicy wzrasta wraz z dawką dobową tamoksyfenu [66], a z drugiej strony, działanie antynowotworowe leku względem sutka osiąga *plateau* po wysyceniu receptorów estrogenowych [78]. Ponadto, skuteczność leku w prewencji złamań osteoporotycznych okazała się być większa w dawce 10 mg/dobę niż 20 mg/dobę [8]. Korzystny efekt działania małych dawek leku może być uwarunkowany faktem gromadzenia się tamoksyfenu w kompartmentcie tkankowym, co powoduje wyższe stężenie tej substancji w tkankach w porównaniu do su-



rowicy krwi oraz utrzymywanie się działania przez kilka tygodni po odstawieniu [47]. Powyższe obserwacje sugerują, że objawy niepożądane leku można złagodzić poprzez zredukowanie jego dawki, bez jednoczesnego osłabienia efektu terapeutycznego. W związku z tym podjęto badanie kliniczne, mające na celu ocenę skuteczności tamoksyfenu w zapobieganiu rakowi gruczołu piersiowego przy zastosowaniu dawek 1 mg/dobę, 5 mg/dobę lub 10 mg/tydz. [30].

Raloksyfen

Raloksyfen, pochodna benzotiofenu, klasyfikowany jest obecnie jako SERM II generacji. Wykazuje działanie agonistyczne w stosunku do estrogenów na układ kostny, lipidy osocza oraz układ krzepnięcia, zaś antagonistyczne w tkankach sutka oraz macicy [17].

Jako pierwszy i dotychczas jedyny SERM, raloksyfen zarejestrowano w USA w 1997 r. do prewencji oraz ostatnio również do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie. W Polsce lek został zarejestrowany do leczenia i prewencji osteoporozy w 1999 r.

Najwięcej danych dotyczących klinicznych efektów działania raloksyfenu przyniosło rozpoczęte w roku 1994, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe badanie MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*). Objęto nim 7 705 kobiet, o średniej wieku 66,5 lat, będących przynajmniej 2 lata po menopauzie, u których stwierdzono osteoporozę. Pacjentki otrzymywały raloksyfen w dawce 60 mg lub 120 mg/dobę albo *placebo*. Analiza wyników po 3 latach badania wykazała, że przyjmowanie raloksyfenu zmniejsza ryzyko złamań kręgow zarówno u kobiet, u których miały one miejsce, jak również u kobiet, u których złamania nie były wcześniej notowane [20]. Raloksyfen redukuje częstość złamań kręgow o 68% już w pierwszym roku leczenia, a efekt utrzymuje się przez następne 3 lata terapii. Towarzyszy temu wzrost gęstości mineralnej kości od 2,1% do 2,7% (w zależności od miejsca pomiaru i dawki leku). Nie wykazano natomiast, aby raloksyfen zmniejszał ryzyko złamań kości poza kręgosłupem. Niedawno opublikowane wyniki kontynuacji badania MORE wskazują, że prewencyjne działanie raloksyfenu utrzymuje się także w czwartym roku terapii [18].

Podobnie jak w przypadku estrogenów, korzystny wpływ raloksyfenu na układ kostny wyraża się prawdopodobnie poprzez obniżenie tzw. obrotu kostnego, co znajduje odbicie w spadku stężenia markerów zarówno tworzenia (osteokalcyny oraz specyficznego dla kości izoenzymu fosfatazy zasadowej w surowicy krwi), jak i resorpcji kości (opornej na winian fosfatazy kwaśnej w surowicy krwi oraz stosunku stężeń karboksyterminalnego telopeptydu kolagenu typu I do kreatyniny w moczu) [17].

Raloksyfen wykazuje podobne do estrogenów działanie na metabolizm lipidów. Wpływ leku na lipoproteidy oraz czynniki krzepnięcia był przedmiotem badań w grupie 390 kobiet po menopauzie w 6-miesięcznym, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu klinicznym [79]. Lek obniżał stężenie biochemicznych markerów ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, redukując w surowicy krwi całkowity cholesterol oraz LDL-cholesterol; nie wpływał wprawdzie na stężenia HDL-cholesterolu, ale nie powodował też wzrostu stężenia trójglicerydów [79]. Identyczny efekt działania raloksyfenu obserwowano również w innym badaniu, obejmującym 601 kobiet leczonych raloksyfenem przez 3 lata [4, 17]. O ile istnieje duża zgodność pomiędzy wynikami różnych badań dotyczących wpływu raloksyfenu na LDL-cholesterol oraz trójglicerydy, można zauważyć pewne rozbieżności w zakresie efektu wywieranego na stężenie HDL-cholesterolu. W badaniu *Euralox 1* [59], jak również w badaniu Meunier i wsp. [52] stwierdzono kilkuprocentowy wzrost stężenia HDL-cholesterolu, podczas gdy analiza wyników badania MORE po 4 latach terapii wykazała niewielki spadek stężenia tego wskaźnika w surowicy krwi [1].

Pod wpływem raloksyfenu zmniejsza się również stężenie innych wskaźników ryzyka rozwoju miażdżycy, takich jak fibrynogen oraz lipoproteina (a) [59, 79], a także homocysteina i białko C-reaktywne [53, 63].

Szereg badań doświadczalnych wskazuje, że ochronne działanie raloksyfenu na układ sercowo-naczyniowy może wiązać się nie tylko z korzystnym wpływem na profil lipidowy i układ krzepnięcia. Raloksyfen zmniejsza stres oksydacyjny, pobudzając produkcję tlenu azotu poprzez indukowanie ekspresji syntazy tlenu azotu w śródbłonku naczyń szczura [65]. U owiec poddanych ovariectomii zapobiega rozrostowi błony wewnętrznej naczyń, procesowi, będącemu jednym z etapów powstawania blaszki miażdżycowej [71].

Potencjalnie protekcyjne działanie raloksyfenu na układ sercowo-naczyniowy jest o tyle istotne, że podczas gdy wiele obserwacji wskazuje na zmniejszenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca pod wpływem terapii estrogenowej, efekt terapii estrogenowo-progestagenowej jest niepewny. Badanie HERS (ang. *Heart and Oestrogen/Progestin Replacement Therapy*), przeprowadzone w podwójnie ślepej próbie, kontrolowane za pomocą *placebo*, na dużej grupie kobiet nie udowodniło korzyści HRT we wtórnej prewencji choroby wieńcowej serca [37]. Niedawno opublikowane wyniki badania *Women's Health Initiative* [81] podważyły skuteczność ciągłej estrogenowo-progestagenowej HRT w pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Jednakże należy podkreślić, że dotychczas nie przedstawiono ostatecznych wyników, a ponadto pozostaje niejasne, czy faktycznie celem HRT w tym badaniu była pierwotna, czy też wtórna prewencja chorób układu krążenia.



Analiza wyników badania MORE wykazała, że 4-letnia terapia raloksyfenem nie powoduje wzrostu ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u stosujących ją kobiet, a nawet zmniejsza je o 40% u kobiet z grupy ryzyka [1]. Zważywszy jednak, że badanie to miało na celu przede wszystkim ocenę wpływu leku na prewencję osteoporozy (kobiety obciążone ryzykiem schorzeń sercowo-naczyniowych stanowiły jedynie 13% badanej populacji), a poddane analizie czynniki ryzyka wystąpienia tych schorzeń są dyskusyjne [50], nie pozwala ono na jednoznaczne stwierdzenie kardioprotekcyjnego działania raloksyfenu.

Dlatego też potencjalne korzyści w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego wynikające ze stosowania raloksyfenu są obecnie przedmiotem wieloośrodkowego badania RUTH (*Raloxifene Use for The Heart*). Badaniem tym objęto grupę ponad 10 tys. kobiet, ale końcowych wyników należy się spodziewać dopiero za 5–7 lat. Głównym celem programu jest ocena wpływu raloksyfenu na ograniczenie liczby zgonów z powodu choroby wieńcowej serca oraz na przebieg rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego niezakończonym zgonem [2]. Badanie analizuje również przypadki raka sutka, złamań osteoporotycznych oraz występowanie choroby zakrzepowo-zatorowej.

W oparciu o badania doświadczalne na zwierzętach oraz badania kliniczne wykazano, że raloksyfen, w przeciwieństwie do estrogenów oraz tamoksyfenu, nie ma stymulującego wpływu na macicę. U szczurów poddanych owariektomii nie wywołuje zmian typowych dla działania estrogennego, a ponadto znosi stymulujące działanie estradiolu oraz tamoksyfenu na endometrium [5]. W badaniu Boss i wsp. [7] obejmującym 288 kobiet po menopauzie, zmiany proliferacyjne endometrium obserwowano u 77% kobiet leczonych skoniugowanymi estrogenami, 15% kobiet przyjmujących *placebo*, lecz nie stwierdzono u żadnej z 54 kobiet otrzymujących raloksyfen. Delmas i wsp. [17] w trakcie 2-letniego badania obejmującego 444 kobiety nie odnotowali żadnych różnic w grubości błony śluzowej ocenianej przy pomocy przezpochwowej ultrasonografii pomiędzy grupą przyjmującą raloksyfen w relacji do otrzymujących *placebo*. Również jednocześnie ocena endometrium przy zastosowaniu dopochwowego USG, sonohisterografii oraz badania histologicznego biopsatów nie wykazała stymulującego wpływu raloksyfenu na tę tkankę [25]. W badaniu MORE potwierdzono, że lek nie powoduje zwiększonego ryzyka rozrostu lub raka endometrium ani częstszego występowania krwawień z jamy macicy [15].

Antyestrogenowy efekt działania raloksyfenu obserwowano w mięśniakach macicy. Lek znacząco zmniejsza rozmiary tych guzów u kobiet po menopauzie [38, 62]. Nie stwierdzono natomiast, aby raloksyfen powodował redukcję rozmiarów mięśniaków czy też zmniejszał nasilenie spowodowanych

przez nie krwawień z jamy macicy u kobiet przed menopauzą [61].

W odróżnieniu do estrogennego działania na kości i metabolizm lipidów, raloksyfen działa jako antagonist estrogenów w tkankach sutka. Zastosowanie preparatu nie powoduje bólu oraz napięcia piersi [16]. Co więcej, w badaniu MORE zaobserwowano mniejszą o 76% liczbę przypadków raka sutka po 40-miesięcznej terapii raloksyfenem w porównaniu do *placebo* [15]. Korzystny efekt leku związany jest głównie ze zmniejszeniem o 90% częstości występowania guzów wykazujących obecność receptora estrogenowego, podczas gdy zapadalność na raka sutka niezawierających tego receptora była zbliżona w grupie leczonych raloksyfenem i w grupie przyjmującej *placebo*. Na podstawie analizy wyników autorzy wyliczyli, że aby zapobiec jednemu przypadkowi inwazyjnego raka sutka należy u 126 kobiet włączyć leczenie przez 40 mies. [15]. Kontynuacja badania MORE wykazała, że prewencyjny efekt raloksyfenu wobec nowotworzenia w gruczole sutkowym utrzymuje się również po czterech latach przyjmowania preparatu, a zastosowanie terapii przez ten okres pozwala na zapobiegnięcie jednemu przypadkowi raka sutka wśród 93 leczonych kobiet [11].

Wyniki badania Goldstein i wsp. [24] obejmującego 6 926 kobiet po menopauzie wskazały korzystny efekt działania raloksyfenu w utrzymaniu prawidłowej statyki dna miednicy. Terapia raloksyfenem przez 3 lata w porównaniu do *placebo* istotnie zmniejszyła liczbę zabiegów chirurgicznych wykonywanych z powodu zaburzeń statyki narządu płciowego.

W badaniach klinicznych stwierdzono dobrą tolerancję dawki leku 30–600 mg/dobę. Najczęstsze objawy uboczne stanowiły uderzenia gorąca oraz kurcze łydek. Objawy naczynioruchowe występowały u 25% kobiet przyjmujących raloksyfen, w porównaniu do 18% kobiet przyjmujących *placebo*, jakkolwiek po 6 mies. terapii odsetek uderzeń gorąca nie różnił się statystycznie pomiędzy obiema grupami [16, 49]. Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem uderzeń gorąca a wiekiem pacjentek, czasem jaki upłynął od ostatniego krwawienia miesięcznego, wcześniejszym stosowaniem HRT, czy obecnością objawów naczynioruchowych przed rozpoczęciem terapii [49]. Kurcze nóg występowały u 5,5% kobiet w porównaniu do 1,9% kobiet przyjmujących *placebo*, jednakże ich nasilenie było na tyle małe, że nie powodowały przerwania terapii [16]. Patogeneza kurczów nóg podczas stosowania raloksyfenu jest niejasna, gdyż nie wiąże się z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, niewydolnością naczyń czy zakrzepicą żył.

Poważnymi, ale rzadko występującymi powikłaniami terapii raloksyfenem są zakrzepica żył głębokich, zator płucny oraz zakrzepica żył siatkówki oka. W ba-



daniu MORE ryzyko względne zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego było 3,1 razy większe u kobiet przyjmujących raloksyfen w porównaniu do przyjmujących *placebo* [15]. Podobne stopnie ryzyka obserwuje się jednak u kobiet przyjmujących estrogeny [37].

Mało znany jest wpływ raloksyfenu na centralny układ nerwowy oraz funkcje poznawcze przyjmujących go kobiet. Zaobserwowano, że u kobiet po menopauzie osłabienie procesów uczenia pozostaje w związku z częstością występowania uderzeń gorąca, co zważywszy na względnie częste występowanie objawów naczynioruchowych podczas terapii raloksyfenem, może rodzić obawy o sprawność intelektualną przyjmujących go pacjentek [12]. Badania kliniczne z wykorzystaniem testów psychometrycznych nie wykazały jednak pogorszenia funkcji poznawczych ani też zmian nastroju u kobiet przyjmujących raloksyfen [60]. Ponadto, w badaniach na szczurach po owariektomii zauważono, że raloksyfen, podobnie jak estradiol, wywiera korzystny wpływ na mózg przywracając prawidłowe przekazywanie cholinergiczne w hipokampie [82].

Interesującą ocenę funkcji mózgu przy pomocy czynnościowego rezonansu magnetycznego (ang. *functional magnetic resonance* – fMRI) u kobiet leczonych raloksyfenem dokonali Nelle i wsp [55]. Pacjentki przyjmujące 60 mg/dobę raloksyfenu lub *placebo* zaznajamiano z dziesięcioma zdjęciami, a następnie wykonywano badanie fMRI, podczas którego serię poznanych już obrazów przeplatano z nowymi. Dodatkowo uczestniczkom badania w trakcie fMRI zadawano pytania, na które odpowiadały przyciskając jedną

z dwóch gumowych gruszek oraz stosowano bodziec świetlny. U kobiet otrzymujących raloksyfen w porównaniu do *placebo* zaobserwowano zwiększoną aktywację niektórych obszarów mózgu, jak prawy górny płat czołowy i prawy płat ciemieniowy, a zmniejszoną innych (lewy zakręt okołohipokampalny i lewy zakręt językowy). Ze względu na trudności w interpretacji uzyskanych wyników (obniżona aktywacja mózgu może świadczyć o jego gorszej funkcji albo też zmniejszonym zapotrzebowaniu na energię podczas wykonywania czynności umysłowych) niemożliwe jest jednoznaczne określenie czy raloksyfen wywiera na mózg działanie korzystne, podobne do estrogenów, czy też antyestrogenowe.

Pewne obawy odnośnie stosowania raloksyfenu wywołała obserwowana u szczurów poddanych owariektomii zwiększona zapadalność na raka jajnika w wyniku stosowania preparatu [42]. Jednakże, niedawno opublikowane wyniki badania obejmującego blisko 10 tys. kobiet nie wykazały, aby raloksyfen zwiększał ryzyko wystąpienia raka jajnika, a nawet zapadalność na ten nowotwór w grupie leczonej była niższa niż w grupie otrzymującej *placebo* (ryzyko względne 0,5) [57].

Pomimo że terapia raloksyfenem nie jest pozbawiona objawów ubocznych, kobiety przyjmujące ten lek odczuwają większą satysfakcję oraz mniejszy niepokój wynikający z leczenia niż pacjentki stosujące ciągłą estrogenowo-progestagenową HTZ [77]. Ponadto, w porównaniu do kobiet przyjmujących ciągłą terapię estrogenową o 25% mniej pacjentek leczonych raloksyfenem rezygnuje z terapii [39].

Obecny stan wiedzy dotyczący klinicznych efektów działania raloksyfenu przedstawia tab. I.

Tab. I. Kliniczne efekty działania raloksyfenu

Układ/narząd/proces metaboliczny	Działanie
układ kostny	zmniejsza częstość złamań kompresyjnych kręgow, zwiększa gęstość mineralną kości
gruczoł piersiowy	zmniejsza ryzyko zachorowania na raka sutka
układ moczowo-płciowy	nie indukuje rozrostów i raka endometrium, nie zwiększa ryzyka raka jajnika, zmniejsza rozmiary mięśniaków macicy u kobiet po menopauzie, poprawia statykę miednicy
metabolizm lipidów, czynniki ryzyka miażdżycy naczyń	obniża stężenie LDL-cholesterolu w surowicy krwi, nie wpływa znacząco na HDL-cholesterol i trójglicerydy, obniża stężenia lipoproteiny (a), homocysteiny i fibrynogenu w surowicy krwi
układ sercowo-naczyniowy	nie zwiększa częstości chorób sercowo-naczyniowych, być może działa kardioprotekcyjnie u kobiet z grupy ryzyka
układ krzepnięcia	zwiększa ryzyko zakrzepicy żył głębokich, zatoru płucnego oraz zakrzepicy żył siatkówki oka
centralny układ nerwowy	w bliżej nieznanym sposobie wpływa na czynność mózgu, zwiększa częstość uderzeń gorąca, nie osłabia funkcji umysłowych



Inne leki z grupy SERM

Toremifen jest analogiem tamoksyfenu, który uzyskano w wyniku przyłączenia atomu chloru do węgla w pozycji czwartej. W Stanach Zjednoczonych lek został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego raka sutka [80]. Przewaga toremifenu nad tamoksyfemem miała wiązać się z tym, że ten pierwszy nie indukuje powstawania adduktów DNA oraz raka wątroby, które to działania toksyczne tamoksyfenu wykazano na modelu szczurzym [33]. Jednakże, jak już wspomniano, u ludzi terapia tamoksyfemem nie powoduje zwiększonego ryzyka raka wątroby [80]. Wiązano pewne nadzieje z zastosowaniem toremifenu w przypadkach raka sutka niewrażliwego na tamoksyfen, ale oba leki wykazują całkowitą oporność krzyżową [76]. Obecnie uważa się, że leczenie zaawansowanego raka sutka przy pomocy toremifenu nie ma przewagi nad stosowaniem tamoksyfenu [80]. Trwają badania nad skutecznością toremifenu jako leku wspomagającego chemioterapię (ang. *adjuvant therapy*) raka sutka [36].

Toremifen wykazuje aktywność antynowotworową w sutku, wydaje się nie mieć negatywnego wpływu na kości, obniża stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-cholesterolu oraz apolipoproteiny B stężenia w surowicy krwi, zwiększa natomiast stężenia HDL-cholesterolu. Stymulujący efekt działania toremifenu na endometrium jest porównywalny do tamoksyfenu. Najczęstszymi objawami ubocznymi stosowania toremifenu są uderzenia gorąca, nudności, krwawienia z dróg rodnych [26].

Idoksyfen (pochodna jodowa tamoksyfenu) wykazuje większą stabilność metaboliczną oraz lepsze powinowactwo do receptora estrogenowego w porównaniu do substancji macierzystej. Obecnie trwają badania kliniczne nad zastosowaniem leku w prewencji osteoporozy i leczeniu raka sutka. Wstępne wyniki wskazują na zmniejszenie się stężenia biochemicznych markerów resorpcji kości u kobiet po menopauzie z osteopenią po 3 mies. leczenia [54]. Idoksyfen obniża LDL-cholesterol oraz fibrynogen w surowicy krwi i nie powoduje rozrostu błony śluzowej macicy u kobiet [6].

Arzoksyfen (LY 353381) jest tak jak raloksyfen pochodną benzotiofenu. Działa antagonistycznie do estrogenów na tkanki sutka oraz błonę śluzową macicy. Ponadto wykazuje ochronne działanie na układ kostny oraz korzystny wpływ na metabolizm lipidów. Może okazać się skutecznym środkiem w leczeniu i prewencji raka sutka, pozbawionym ryzyka indukowania raka endometrium [74].

Bazodeksyfen (WAY 140424). Lek jest w trakcie badań klinicznych mających na celu ocenę jego skuteczności w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że bazodeksyfen oddziałuje korzystnie na kości i metabolizm lipidów, nie przejawiając przy tym stymulującego wpływu na macicę. Interesujące wyniki uzyskano pod-

czas doświadczeń na szczurach uzależnionych od morfiny, u których podając nalokson wywołano uderzenia gorąca obserwowane jako wzrost temperatury ogona, ustępujące z kolei pod wpływem estradiolu (eksperymentalny model uderzeń gorąca). Dawka bazodeksyfenu znosząca działanie estradiolu była kilkakrotnie wyższa niż dawka skutecznie chroniąca przed utratą masy kostnej [44]. Sugeruje to, że bazodeksyfen może być pozbawiony niekorzystnych objawów ubocznych w postaci uderzeń gorąca.

Droloksyfen jest pochodną trójfenyloetylenu. W badaniach klinicznych III fazy okazał się być mniej skuteczny od tamoksyfenu jako lek pierwszego rzutu w terapii zaawansowanego raka sutka, wykazującego obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych. Dalsze badania nad skutecznością droloksyfenu w leczeniu raka sutka zostały wstrzymane [9]. Lek jest skuteczny w zapobieganiu osteoporozie u szczurów po owariektomii [40]. W badaniach klinicznych stwierdzono korzystny, podobny do raloksyfenu, wpływ na metabolizm lipidów oraz układ krzepnięcia [35]. Badania nad zastosowaniem droloksyfenu w leczeniu osteoporozy są w trakcie.

Lewormeloksyfen (pochodna benzopirany) powoduje wzrost gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz obniża LDL-cholesterol i fibrynogen w surowicy krwi kobiet po menopauzie [54]. Badanie kliniczne III fazy zaplanowane na 3 lata przerwano po 10 mies. z powodu nasilonych objawów ubocznych, takich jak upławy, stymulacja endometrium, wypadanie narządu rodowego, nietrzymanie moczu, zwiększenie liczby mikcji, bóle w dole brzucha, uderzenia gorąca oraz kurcze łydek [23].

Również z powodu objawów ubocznych przerwano badania kliniczne nad trioksyfenem, zindoksyfenem oraz nafoksydinem [58].

EM-562 (SCH 57068) jest klasyfikowany jako SERM III generacji. Charakteryzuje się najsilniejszym z dotychczas poznanych substancji powinowactwem do receptora estrogenowego. Hamuje zarówno TAF-1, jak i TAF-2 w obu typach receptora. W związku z tym w tkankach sutka i błonie śluzowej macicy wykazuje wyłącznie działanie antyestrogenowe, podczas gdy tamoksyfen hamując jedynie TAF-2 wywiera zróżnicowany wpływ na te tkanki [46]. W doświadczeniu na myszach, którym przeszczepiono ludzkiego raka sutka, EM-562 jako jedyny z kilku badanych związków z grupy SERM powodował zmniejszanie się guzów [32].

Lasofoksyfen (CP 336156) oraz **GW 5638**, uważane za SERM IV generacji, w szczurzym modelu doświadczalnym wykazują niewielkie działanie na macicę przy korzystnym oddziaływaniu na sutek, kość oraz lipidy osocza [41, 69].

W fazie badań przedklinicznych znajdują się kolejne substancje z grupy SERM jak: **EM-800**, czy **MDW 103323**.



Summary

Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) are compounds, which reveal estrogenic or antiestrogenic activity, depending on target tissue. SERMs act through estrogen receptors. Their selectivity is associated with different affinity to estrogen receptors α and β , tissue distribution of both receptors as well as presence of transcription coactivators and corepressors in the cell. Tamoxifen, a SERM of first generation, since over 20 years is used in prevention and treatment of breast cancer. Recently, it has been proposed that reduction of drug dose may decrease the incidence of adverse events without loss of therapeutic efficacy. Raloxifene is the first SERM approved for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. It prevents from vertebral fractures and increases bone mineral density. Moreover, the drug decreases the risk of breast cancer, beneficially affects lipoprotein metabolism and declines serum concentrations of arteriosclerosis markers.

Key words: selective estrogen receptor modulators, menopause

Piśmiennictwo

1. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-57.
2. Barrett-Connor E, Wenger NK, Grady D, et al. Coronary heart disease in women, randomized clinical trials, HERS and RUTH. *Maturitas* 1998; 31: 1-7.
3. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-61.
4. Bjarnason NH, Delmas PD, Mitlak BH. Raloxifene maintains favourable effects on bone mineral density, bone turnover and serum lipids without endometrial stimulation in postmenopausal women. 3-year study results. *Osteopor Int* 1998; 8 (Suppl. 3): 11.
5. Black LJ, Sato M, Rowley ER, et al. Raloxifene (LY139481 HCl) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest* 1994; 93: 63-9.
6. Bolognese M, Moffett A, Jensen C. Idoxifene is well tolerated in osteopenic postmenopausal women. Abstr. no 98.072, North American Menopause Society 9th Annual Meeting, Toronto 1998.
7. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, et al. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1458-64.
8. Breuer B, Wallenstein S, Anderson R. Effect of tamoxifen on bone fractures in older nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 968-72.
9. Buzdar A, Hayes D, El-Khoudary A, et al. Phase III randomized trial of droloxifene and tamoxifene as first-line endocrine treatment of ER/PgR-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72: 161-75.
10. Cattaneo M, Baglietto L, Zighetti ML, et al. Tamoxifen reduces plasma homocysteine levels in healthy women. *Br J Cancer* 1998; 77: 2264-6.
11. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 123-34.
12. Clarkson TB. Raloxifene revisited. *Fertil Steril* 2002; 77: 445-7.
13. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
14. Craig JV. The past, present and future of selective estrogen receptor modulation. *Ann NY Acad Sci* 2001; 949: 72-9.
15. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
16. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558-65.
17. Delmas PJ, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration and uterine endometrium in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7.
18. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-17.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trial. *Lancet* 1999; 351: 1451-67.
20. Ettinger B, Black D M, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
21. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
22. Gal D, Kopel S, Bashevkin M, et al. Oncologic potential of tamoxifen on endometria of postmenopausal women with breast cancer. Preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 120-23.
23. Goldstein SR, Nanavati N. Adverse events that are associated with the selective estrogen receptor modulator levormeloxifene in a aborted phase III osteoporosis study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 187: 521-7.
24. Goldstein SR, Neven P, Zhou L, et al. Raloxifene effect on frequency of surgery for pelvic floor relaxation. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 91-6.
25. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, et al. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 95-103.
26. Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe L. A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulator. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 212-24.
27. Goldstein SR. Selective estrogen receptor modulators: a new category of therapeutic agents for extending the health of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1479-84.
28. Gradishar WJ, Jordan VC. Clinical potential of new antiestrogens. *J Clin Oncol* 1997; 15: 840-52.



29. Grey AB, Strapleton JP, Evans MC, Reid IR. *The effect of anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3191-5.
30. Guerrieri-Gonzaga A, Galli A, Rotmensz N, Decensi A. *The Italian Breast Cancer Prevention Trial with tamoxifen: findings and new perspectives.* Ann N Y Acad Sci 2001; 949: 113-22.
31. Gustafsson JA. *Estrogen receptor β -a new dimension in estrogen mechanism action.* J Endocrinol 1999; 163: 379-83.
32. Gutman M., Couillard S, Roy J, et al. *Comparison of the effect of EM-652 (SCH57068), tamoxifen, toremifene, droloxifene, idoxifene, GW-5638 and raloxifene on growth of human ZR-75-1 breast tumors in nude mouse.* Int J Cancer 2002; 99: 273-8.
33. Hard GC, Iatropoulos K, Jordan K, et al. *Major difference in the hepatocarcinogenicity and DNA adduct forming ability between toremifene and tamoxifen in female Crl: CD (BR) rats.* Cancer Res 1993; 53: 4534-41.
34. Harper M, Walpole A. *Mode of action of ICI 46,474 in preventing implantation in rats.* J Reprod Fertil 1967; 13: 101-19.
35. Herrington DM, Pusser BE, Riley WA, et al. *Cardiovascular effect of droloxifen, a new estrogen selective receptor modulator in healthy postmenopausal women.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1606-12.
36. Holli K, Valavaara R, Blanco G, et al. *Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer.* J Clin Oncol 2000; 18: 3487-94.
37. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. *Randomized trial of estrogens plus progestin for the secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.* Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280: 605-13.
38. Jakimiuk AJ, Haczyński J, Tarkowski R, Czarnocki KJ, Jakowicki JA. *A randomized study of the effect of tibolone and raloxifene therapy on uterine size and endometrial thickness in postmenopausal women.* 10th World Congress of Gynecological Endocrinology, Wrocław, Poland, Sept 21-24, 2002, Gynecol Endocrinol 2002; 16 (Suppl. 1): 40, [Abstract].
39. Kayser J, Ettinger B, Pressman A. *Postmenopausal hormonal support: discontinuation of raloxifene versus estrogen.* Menopause 2001; 8: 328-32.
40. Ke HZ, Chen HK, Qi H, et al. *Effect of droloxifen on prevention of cancellous bone loss and bone turnover in the axial skeleton of aged, ovariectomized rats.* Bone 1995; 17: 491-6.
41. Ke HZ, Paralkar M, Grasser WA. *Effects of CP-336,156, a new nonsteroidal estrogen agonist/antagonist on bone, serum cholesterol, uterus and body composition in rat models.* Endocrinology 1998; 139: 2068-76.
42. Khovidhunkit W, Shoback DM. *Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women.* Ann Int Med 1999; 130: 431-9.
43. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. *Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogen.* Cancer Treat Rep 1985; 69: 237-8.
44. Komm B, Lyttle CR. *Developing a SERM: strengthen preclinical selection criteria leading to an acceptable candidate (WAY-140424) for clinical evaluation.* Ann N Y Acad Sci 2001; 949: 317-26.
45. Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. *Cloning of the novel receptor expressed in rat prostate and ovary.* PNAS 1996; 93: 5925-30.
46. Labrie F, Labrie C, Belanger A, et al. *EM-652 (SCH57068), pure SERM having complete antiestrogenic activity in the mammary gland and endometrium.* J Steroid Biochem Mol Biol 1991; 79: 213-25.
47. Lien EA, Solheim E, Ueland PM. *Distribution of tamoxifen and its metabolites in rat and human tissues during steady-state treatment.* Canc Res 1991; 51: 4837-44.
48. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. *Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer.* N Engl J Med 1992; 326: 852-6.
49. Lu Y, Cohen F, Lakshmanan M. *Characterization of hot flashes during raloxifene therapy: analyses of adverse event reports from an integrated placebo-controlled clinical trial database.* Menopause 1998; 5: 282.
50. Mayer DF. *Raloxifene and risk of the cardiovascular events [Letter].* JAMA 2002; 288: 42.
51. McDonnell DP, Wijayarathna A, Chang C, Morris JD. *Elucidation of the molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator.* Am J Cardiol 2002; 90 (suppl): 35F-43F.
52. Meunier PJ, Whitaker MD, Nickelson T, et al. *Treatment of postmenopausal women with osteoporosis with raloxifene: a randomized trial.* J Bone Mineral Res 1998; 13: 1747-54.
53. Mijatovic V, Netelenbos C, van der Moeren MJ, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women.* Fertil Steril 1998; 70: 1085-9.
54. Mitlak BH, Cohen FJ. *Selective estrogen receptor modulators.* Drugs 1999; 57: 653-63.
55. Nelle SJM, Rombouts SAR, Bierlaagh M, et al. *Raloxifene affects brain activation patterns in postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1422-4.
56. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, et al. *Hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990; 35: 235-8.
57. Neven P, Goldstein SR, Ciaccia AV, et al. *The effect of raloxifene on the incidence of ovarian cancer in postmenopausal women.* Gynecol Oncol 2002; 85: 388-90.
58. Neven P. *Other selective oestrogen receptor modulators (SERMs) in development.* Eur J Cancer 2000; 36: 59-67.
59. Nickelsen T, Creatsas G, Rechberger T, et al. *Differential effect of raloxifene and continuous combined hormone replacement therapy on biochemical markers of cardiovascular risk: results from the Euralox 1 study.* Climacteric 2001; 4: 320-31.
60. Nickelsen T, Lufkin EG, Riggs BL, et al. *Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator; safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women.* Psychoneuroendocrinology 1999; 24: 115-1128.
61. Palomba S, Orio F Jr, Morelli M, et al. *Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study.* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3603-8.
62. Palomba S, Sammaritano A, Di Carlo C, et al. *Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women.* Fertil Steril 2001; 76: 38-43.
63. Paul S, Dean RA, Tracy RP. *Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on homocysteine and C-reactive protein levels in postmenopausal women.* Circulation 1998; 98 (Suppl. 17): 1-7.
64. Peach K, Webb P, Kuiper GGJM, et al. *Differential ligand activation of estrogen receptors ER α and ER β at AP1 sites.* Science 1997; 277: 1508-10.
65. Rahimian R, Dube GP, Toma W, et al. *Raloxifene enhances nitric oxide release in rat aorta via increasing endothelial nitric oxide mRNA expression.* Eur J Pharmacol 2002; 434: 141-9.
66. Rutqvist LE, Johanson H, Signomklao T, et al. *Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies: Stockholm Breast Cancer Study Group.* J Natl Cancer Inst 1995; 87: 645-51.
67. Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C, et al. *Antiatherogenic effect of adjuvant antiestrogens: a randomized trial comparing the effect of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node-positive cancer.* J Clin Oncol 1996; 14: 429-33.
68. Salamone LM, Pressman AR, Seeley DG, Cauley JA. *Estrogen replacement therapy. A survey of older women's attitudes.* Arch Intern Med 1996; 156: 1293-97.
69. Sato M, Grese TA, Dodge JA. *Emerging therapies for the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis.* J Med. Chem 1999; 42: 1-24.
70. Schwartz LB, Snyder J, Horan C, et al. *The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen.* Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11: 48-53.
71. Selzman CH, Turner AS, Gaynor JS, et al. *Inhibition of intimal hyperplasia using the selective estrogen receptor modulator.* Arch Surg 2002; 137: 333-6.
72. Shang Y, Brown M. *Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs.* Science 2002; 295: 2465-8.
73. Spencer CP, Morris EP, Rymer JM. *Selective estrogen receptor modulators: women's panacea for the next millenium?* Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 763-70.



74. Suh N, Glasebrook AL., Palkowitz AD, et al. *Arzoxifene, a new estrogen selective receptor modulator for chemoprevention of experimental breast cancer.* Cancer Res 2001; 61: 8412-5.
75. Tzukerman MT, Esty A, Santiso-Mere D, et al. *Human estrogen receptor transactivation capacity is determined by both cellular and promoter context and is mediated by two functionally distinct intramolecular regions.* Mol Endocrinol 1994; 8: 21-30.
76. Vogel CL, Shemano J, Schoenfelder J, et al. *Multicenter phase II efficacy trial of toremifene in tamoxifen-refractory patients with advanced breast cancer.* J Clin Oncol 1993; 11: 345-50.
77. Voss S, Quail D, Dawson A, et al. *A randomized, double-blind trial comparing raloxifene HCl and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: effect on compliance and quality of life.* BJOG 2002; 109: 874-85.
78. Wakeling AE. *Comparative studies on the effect of steroidal and nonsteroidal oestrogen antagonists on the proliferation of human breast cancer cells.* J Steroid Biochem 1989; 34: 4595-601.
79. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. *Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women.* JAMA 1998; 279: 1445-51.
80. Wolff A, Davidson NE. *Use of SERMs for the adjuvant therapy of early-stage breast cancer.* Ann N Y Acad Sci 2001; 949: 80-8.
81. *Wrighting Group for the Women's Health Initiative Investigators.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-33.
82. Wu X, Glinn MA, Ostrowski NL, et al. *Raloxifene and estradiol benzoate both fully restore hippocampal choline acetyltransferase activity in ovariectomized rats.* Brain Res 1999; 847: 98-104.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Artur J. Jakimiuk
 II Katedra i Klinika Ginekologii
 Akademii Medycznej w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 8
 20-954 Lublin
 tel. 0 (prefiks) 81 742 54 26, 742 52 31
 faks 0 (prefiks) 81 742 55 08

