

Rola tibolonu w leczeniu dolegliwości i schorzeń okresu menopauzy

The role of tibolone in the treatment of ailments and diseases of the menopausal period

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 Menopausalny 2009; 3: 132–136

Streszczenie

Tibolon jest syntetycznym steroidem, który poza aktywnością estrogenową wykazuje również powinowactwo do receptora progesteronowego i androgenowego. Stosowany w leczeniu zespołu klimakterycznego i osteopenii/osteoporozy kobiet pomenopausalnych jest dobrą alternatywą dla klasycznej estrogenowo-progestagenowej terapii hormonalnej, szczególnie w grupie starszych kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka sutka, z niskim libido i plamieniami występującymi w trakcie leczenia hormonalnego.

Słowa kluczowe: tibolon, menopauza, rak sutka, osteoporoza, układ krążenia

Summary

Tibolone is a synthetic steroid having, apart from its estrogen activity, also affinity for progesterone and androgen receptors. Administered for climacteric syndrome and osteopenia/osteoporosis treatment of postmenopausal women, it is a good alternative for classic estrogen-progestagen hormone therapy, especially in older group of women after menopause, with increased breast cancer risk, low libido and vaginal spotting or bleedings during MHT.

Key words: tibolone, menopause, breast cancer, osteoporosis, circulatory system

W przyszłym roku minie 30. rocznica rozpoczęcia badań nad tibolonem (znanym wówczas pod nazwą Org OD 14). Pierwsze doniesienia na jego temat, pochodzące z lat 1980–1982, dotyczyły jego wpływu na metabolizm kostny i zastosowania w prewencji osteoporozy, oceny właściwości hamujących owulację oraz zastosowania w leczeniu dolegliwości klimakterycznych [1–5].

Wprowadzony w następnych latach do opieki menopausalnej tibolon jest specyficznym tkankowo, syntetycznym steroidem o powinowactwie zarówno do receptora estrogenowego, jak i progesteronowego oraz androgenowego. Jest pochodną farmakologicznej aktywności trzech jego metabolitów, mających w poszczególnych tkankach różne powinowactwo do trzech wymienionych uprzednio receptorów steroidowych. Tibolon to tkankowo selektywny regulator aktywności estrogenowej (*selective tissue estrogen activity regulator* STEAR). Wpływa zarówno na aktywację receptorów steroidowych, jak i działa drogą pozareceptorową, jako regulator

określonych szlaków enzymatycznych oraz specyficznego metabolizmu tkankowego [6].

Z tibolonu (droga podania *per os*) powstają w organizmie trzy podstawowe metabolity – 3 α -hydroksy-tibolon, 3 β -hydroksy-tibolon oraz Δ 4-izomer. Dwa pierwsze wykazują typową aktywność estrogenową w kościach, układzie krążenia, pochwie i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Za unikalne działanie tibolonu odpowiada natomiast trzecia pochodna (Δ 4-izomer), która w endometrium wykazuje aktywność progestageną, natomiast w OUN i wątrobie aktywność androgeną [7].

Tibolon a dolegliwości klimakteryczne

Tibolon w terapii objawów zespołu klimakterycznego stosuje się głównie w Europie i Australii. Jest szczególnie skuteczny w zwalczaniu uderzeń gorąca i suchości pochwy. Lek ten może również efektywniej niż klasyczna menopausalna terapia hormonalna (*menopausal hormone*

Adres do korespondencji:

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

therapy – MHT) zwiększać libido kobiet [8]. Androgenne właściwości $\Delta 4$ -izomeru w połączeniu ze zmniejszeniem stężenia białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) wywołanym przez tibolon skutkują większymi stężeniami testosteronu u kobiet. Tibolon znacząco wzmacnia przepływ krwi przez pochwę, zwiększa libido i zadowolenie z seksu – efekty te są bardziej widoczne niż w trakcie typowej MHT [9]. W badaniu porównującym wpływ tibolonu i przeskórnej MHT ($E_2 + NETA$) na poprawę seksualnych funkcji kobiet po naturalnej menopauzie stwierdzono wyższość tibolonu – powodował on bardziej znaczące zwiększenie FSFI (*female sexual function index*) u kobiet niż $E_2 + NETA$ podawane drogą przeskórną; $p = 0,036$ [10].

Tibolon a sutek

W sutku metabolity tibolonu hamują konwersję estronu (mało aktywny estrogen) do estradiolu, proliferację komórek tkanek sutka oraz stymulują apoptozę [7]. Tibolon zalicza się do grupy selektywnych modulatorów enzymów metabolizmu estrogenów (*selective estrogen enzyme modulators* – SEEM), które w tkankach sutka korzystnie wpływają na generację hormonów płciowych *in situ*, pobudzając aktywność sulfotransferazy oraz hamując aktywność aromatazy, sulfatazy i 17β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej [11]. Z dostępnych danych wynika, że całkowity wpływ tibolonu na tkanki sutka – zarówno na aktywność mitotyczną, jak i apoptozę komórek – jest z punktu widzenia zagrożenia rakiem tego narządu korzystny. W porównaniu z konwencjonalną MHT tibolon wywiera słabszy efekt stymulujący na tkanki sutka (proliferaacja, gęstość mammograficzna sutka) [12]. Również badania na modelach zwierzęcych potwierdzają obserwacje, że lek ten różni się od konwencjonalnej MHT we wpływie na tkanki gruczołu sutkowego – tibolon w sutku zwiększa ekspresję obu typów receptorów progesteronowych (PR-A i PR-B), nie wpływając na ekspresję receptorów estrogenowych α i β ($ER-\alpha$ i $ER-\beta$) [13]. Pierwszym badaniem, w którym odnotowano zwiększenie względnego ryzyka podczas terapii tibolonem, było *Million Women Study* (RR = 1,45). Mimo że zwiększone, ryzyko to było znacząco mniejsze niż wywołane w sutku przez estrogenowo-progestagenową MHT [14]. Choć było to badanie z udziałem dużej populacji kobiet, nie spełniało jednak kryteriów RCTs (*randomized controlled trials*). W lipcu 2007 r., po 5 latach trwania, przerwano badanie o nazwie LIBERATE. Było to wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne z randomizacją, zaprojektowane w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności tibolonu w leczeniu objawów klimakterycznych u kobiet (3098 kobiet z nasilonymi objawami wypadowymi) po operacji raka sutka. Po (średnio) 3,1 roku terapii u 237 z 1556 kobiet (czyli u 15,2%) stosujących tibolon w dawce 2,5 mg/dobę doszło do nawrotu choroby nowotworowej, tymczasem w grupie placebo odsetek nawrotów był staty-

stycznie nieco mniejszy i wyniósł 10,7%: obliczony HR = 1,40 [15].

Najnowsze badania donoszą o korzystnym wpływie terapii tibolonem na ryzyko raka sutka:

- w badaniu kanadyjskim ryzyko względne wystąpienia tego nowotworu u kobiet stosujących tibolon (średni wiek 61 lat) zmniejszyło się do 0,86, natomiast doustna estrogenowo-progestagenowa MHT spowodowała zwiększenie RR do 1,38 [16];
- w badaniu norweskim z randomizacją po 12 tyg. leczenia u kobiet po menopauzie w wieku 45–65 lat tibolon spowodował niewielkie zmniejszenie mammograficznej gęstości sutka (mniejsze niż raloksyfen), natomiast pod wpływem estrogenowo-progestagenowej MHT, w tym niskodawkowej, doszło do zwiększenia gęstości sutka w mammografii [17];
- w dużym badaniu amerykańskim (LIFT; 4538 kobiet w wieku 60–85 lat) odnotowano znaczące zmniejszenie ryzyka inwazyjnego raka sutka pod wpływem tibolonu stosowanego w dawce 1,25 mg/dobę [18].

Tibolon a endometrium

Tibolon to lek bezpieczny dla endometrium kobiet menopauzalnych. Jego selektywny tkankowo metabolit ($\Delta 4$ -izomer) ma właściwości progestagenne. W obrębie błony śluzowej trzonu macicy tibolon korzystnie wpływa na układ sulfataza–sulfotransferaza, co redukuje jego estrogenową aktywność w endometrium [7]. Z badań krajowych wynika, że jego stosowanie po menopauzie jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla klasycznej, estrogenowo-progestagenowej MHT i wiąże się z niewielkim odsetkiem niepożądanych krwawień z dróg rodnych. Co więcej, stosowanie tibolonu w tym okresie prowadzi do korzystnych z punktu widzenia zagrożenia onkologicznego zmian zanikowych endometrium [19].

W badaniu amerykańskim stosowanie przez 3 lata tibolonu w grupie starszych, pomenopauzalnych kobiet z osteoporozą (średni wiek 68 lat) spowodowało minimalne zwiększenie grubości endometrium (o 1 mm w ciągu pierwszego roku terapii), zmian hiperplastycznych w polipach endometrialnych (przeszło dwukrotnie w stosunku do grupy placebo), raka endometrium (w I stopniu zaawansowania; $p = 0,06$) i częstości krwawień macicznych (10,8% w grupie badanej i 2,8% w grupie placebo). Tibolon w ww. badaniu stosowano w dawce 1,25 mg/dobę [20]. U zdecydowanej większości (91,9%) kobiet stosujących tibolon endometrium pozostaje jednak atroficzne w porównaniu z ciągłą MHT, a terapia tibolonem powoduje znacząco mniej krwawień macicznych i mniej kobiet rezygnuje z jej stosowania [9].

Tibolon a kości

Tibolon jest zarejestrowany w 45 krajach jako lek do terapii osteoporozy. Wraz z kalcytoniną, bisfosfonia-

nami, preparatami wapnia, estrogenami czy selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators* – SERM) należy do grupy leków nie tylko zwiększających gęstość mineralną kości, ale – co najważniejsze – zwiększających wytrzymałość kości i redukujących ryzyko złamań osteoporotycznych [21]. Stosowanie tibolonu (1,25 mg/dobę lub 2,5 mg/dobę) w grupie kobiet po menopauzie (w wieku 52–75 lat) przez 2 lata spowodowało znaczące (o 60%) zahamowanie resorpcji kości, przy braku wpływu na procesy degradacyjne chrząstek stawowych [22]. W trakcie (średnio) 34 mies. leczenia tibolonem (1,25 mg/dobę) u starszych kobiet po menopauzie z osteoporozą (w wieku 60–85 lat) doszło do zmniejszenia zarówno ryzyka załamań kręgosłupa (70 przypadków/1000 osobolat w grupie badanej w stosunku do 126 przypadków/1000 osobolat; względne ryzyko = 0,55), jak i złamań pozakręgowych (122 przypadków/1000 osobolat w grupie badanej w stosunku do 166 przypadków/1000 osobolat; względne ryzyko = 0,74) [18]. Zastosowanie tibolonu w małej dawce 1,25 mg/dobę jest skuteczniejsze w zwiększaniu BMD (*bone mineral density*) odcinka lędźwiowego kręgosłupa i biodra, pomenopauzalnych kobiet z osteopenią niż stosowanie leku z grupy SERM – raloksyfenu w dawce 60 mg/dobę: po roku i 2 latach terapii tibolonem zwiększenie BMD wynosiło odpowiednio 2,2 i 3,8%, w grupie z raloksyfenem było natomiast mniejsze – 1,2 i 2,1% [23].

Tibolon a inne nowotwory

W tym samym badaniu zaobserwowano zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego (ryzyko względne wynosiło 0,31).

Tibolon a układ krążenia

Stosowanie tibolonu w grupie starszych kobiet po menopauzie nie wpływało na zwiększenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [18]. W dużym kohortowym badaniu kanadyjskim nie stwierdzono zwiększenia ryzyka udaru mózgu (RR = 1,08) w trakcie terapii tibolonem, co obserwowano podczas estrogenowej i estrogenowo-progestagenowej MHT (RR = 1,19–1,26) [24].

Wpływ tibolonu na markery zapalne mające znaczenie w patologii układu krążenia jest zbliżony do doustnej MHT – tibolon powoduje m.in. nieznaczne zwiększenie stężeń białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), przy zmniejszeniu TNF- α (*tumour necrosis factor*) i HGF (*hepatocyte growth factor*) [25]. Z drugiej strony, tibolon stosowany u kobiet po menopauzie korzystnie wpływa na fibrynolizę i triglicerydy niż klasyczna doustna MHT (złożona ze skoniugowanych estrogenów końskich i octanu medroksyprogesteronu) – po 12 mies. terapii tibolonem zaobserwowano zwiększenie aktyw-

ności t-PA, zmniejszenie aktywności PAI-1 oraz zmniejszenie stężenia triglicerydów. Oba typy terapii spowodowały ponadto korzystne z punktu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego [26]. Tibolon zmniejszył wyraźnie stężenie cholesterolu i zwiększył nieznacznie stężenie CRP również w grupie menopauzalnych kobiet z nadciśnieniem tętniczym [27]. W badaniu duńskim stwierdzono, że tibolon – w przeciwieństwie do ciągłej doustnej MHT – nie zwiększa ryzyka zawału serca u zdrowych kobiet menopauzalnych [28].

Tibolon – wysoki compliance

W wieloośrodkowym europejskim badaniu TOTAL (32 ośrodki w 7 krajach) porównywano działanie tibolonu (2,5 mg/dobę) z niskodawkową MHT (1 mg E₂ + 0,5 mg NETA/dobę) – stwierdzono, że oba typy leczenia hormonalnego w jednakowym stopniu redukują objawy wypadowe u kobiet menopauzalnych. Tibolon powodował natomiast zdecydowanie mniej objawów ubocznych niż niskodawkowa MHT – w tym mniejszą częstotliwość nieprawidłowych krwawień macicznych (odpowiednio 18,3 i 33,1% po 3 mies. oraz 11 i 19% w 7.–9. mies. terapii), co przekładało się na większy odsetek kontynuacji terapii w grupie z tibolonem [29]. Tibolon, działając wielowymiarowo (*psyche + soma*, w tym poprawa libido) na organizm kobiet, zwiększa znacząco jakość życia (*quality of life* – QoL) po menopauzie [30]. Jego duża skuteczność terapeutyczna skojarzona z małym odsetkiem działań ubocznych oraz korzystnym wpływem na QoL jest gwarantem dużego *compliance* pacjentek.

Tibolon – uwagi praktyczne

1. Głównymi wskazaniami do leczenia tibolonem u kobiet są:

- a) nasilone objawy wypadowe,
- b) osteoporoza menopauzalna.

Tibolon odznacza się bowiem dużą, porównywalną z klasyczną estrogenowo-progestagenową MHT, skutecznością w leczeniu zarówno uderzeń gorąca, napadowego pocenia się (i innych licznych objawów zespołu klimakterycznego), jak i w zwiększaniu gęstości mineralnej kości oraz redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych.

2. Tibolon jest dobrą alternatywą dla klasycznej estrogenowo-progestagenowej MHT, szczególnie zaś, gdy ww. wskazaniom towarzyszą:

- a) zwiększone ryzyko raka sutka: zwiększona gęstość mammograficzna sutka, dodatni wywiad rodzinny: dostępne dane świadczą o tym, że tibolon jest bezpieczniejszy dla sutka niż estrogenowo-progestagenowa MHT, a należąc do grupy SEEM korzystnie wpływa na (tj. hamuje) generację estradiolu *in situ* w tkankach sutka;

- b) plamienia z dróg rodnych podczas MHT (po wykluczeniu procesów rozrostowych endometrium): tibolon generuje zmiany zanikowe w endometrium, a jego podawanie cechuje mniejszy niż w przypadku klasycznej MHT odsetek nieprawidłowych krwawień macicznych;
- c) zmniejszone libido (szczególnie, jeśli jest to główna skarga pacjentek): androgenne właściwości $\Delta 4$ -izomeru tibolonu w połączeniu z generowanym zmniejszeniem SHBG skutkują zwiększonymi stężeniami testosteronu u kobiet;
- d) nasilone zmiany zanikowe pochwy (główny objaw – suchość pochwy): odwracanie atroficznych zmian pochwy i sromu kobiet po menopauzie jest pochodną aktywności estrogenowej i progestagenowej tibolonu;
- e) brak satysfakcji z seksu: jak w punktach 2c i 2d;
– czynniki ryzyka i/lub choroby układu sercowo-naczyniowego: choć pod wieloma względami tibolon działa w układzie krążenia w sposób zbliżony do dostnej, złożonej MHT (powodując np. zwiększenie stężenia CRP czy zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego), to wydaje się jednak nie zwiększać ryzyka zawału serca u kobiet menopauzalnych, co może być pochodną korzystniejszego – niż w MHT – wpływu na fibrynolizę ustrojową (zwiększenie t-PA i zmniejszenie PAI-1) oraz stężenia triglicerydów (zmniejszenie stężenia);
– (wyraźne) obniżenie jakości życia kobiet – kompleksowe działanie leku poprzez aktywację wszystkich trzech rodzajów receptorów dla steroidów płciowych – ER (*estrogen receptor*), PR (*progesteron receptor*) i AR (*androgen receptor*) w możliwie pełny sposób wyrównuje pomenopauzalne braki ww. hormonów, co korzystnie modyfikuje ich QoL (*quality of life*).
3. Tibolon należy stosować:
- a) u kobiet będących co najmniej rok po menopauzie – wywołana przez tibolon aktywacja receptora progesteronowego w endometrium upodabnia go do ciągłej MHT ze stałą wstawką progestageną;
- b) w szczególności zaś w grupie kobiet starszych – powyżej 55. roku życia (m.in. wpływ na osteoporozę, ryzyko zawału serca, jakość życia);
- c) i/lub u pacjentek wymagających przewlekłego leczenia hormonalnego – korzystne działanie na układ kostny, małe ryzyko raka sutka, przy względnie korzystnym działaniu na układ krążenia to 3 główne przyczyny, dla których tibolon jest lekiem szczególnie przydatnym (tu: bezpiecznym) w terapii przewlekłej.
4. Zalecane dawki dobowe tibolonu to 1,25 lub 2,5 mg: dawkę 1,25 mg – w praktyce to często stosowana ze względów ekonomicznych połowa tabletki – można traktować jako niskodawkową postać ciągłej MHT, która jest skuteczna zarówno w leczeniu objawów wypadowych, jak i osteoporozy.

Piśmiennictwo

- Coope J. Trial of synthetic steroid for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1980; 281: 456-7.
- Fogelman I, Bessent RG, Smith ML, et al. Assessment of synthetic steroid (Org OD 14): effect on skeletal metabolism by 24-h whole-body retention of diphosphonate. *Maturitas* 1981; 3: 265-9.
- Franchimont P, Franchi F, Luisi M, Kicovic PM. Ovulation-inhibiting properties of Org OD 14. *Reproduction* 1982; 6: 61-7.
- Kicovic PM, Cortés-Prieto J, Luisi M, et al. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. *Reproduction* 1982; 6: 81-91.
- Cittadini J, Ben J, Badano AR, et al. Use of a new steroid (Org OD 14) in the climacteric syndrome. *Reproduction* 1982; 6: 69-79.
- Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor regulators. *Endocr Rev* 2004; 25: 45-71.
- Kloosterboer H. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004; 48 (suppl 1): S30-40.
- 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.
- Kenemans P. Tibolone: How does its mode of action translate into clinical effects? 4th Livial Expert Meeting, March 17-19, 2005, Lisbon, Portugal.
- 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.
- Pasqualini JR. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas* 2003; 46 (suppl 1): S45-54.
- Conner P. Effects of tibolone on conventional hormone therapy on the breast. 4th Livial Expert Meeting, March 17-19, 2005, Lisbon, Portugal.
- Ma L, Hofling M, Masironi B, et al. Effects of tibolone and conventional HRT on the expression of estrogen and progesterone receptors in the breast. *Maturitas* 2008; 61: 345-9.
- Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al.; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135-46.
- Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008; 115: 169-75.
- Eilertsen AL, Karssemeijer N, Skaane P, et al. Differential impact of conventional and low-dose oral hormone therapy, tibolone and raloxifene on mammographic breast density, assessed by an automated quantitative method. *BJOG* 2008; 115: 773-9.
- 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.
- Szendlak-Sauer K, Wierzba W, Radowicki S. Wpływ stosowania tibolonu na obraz endometrium u kobiet po menopauzie. *Ginekol Pol* 2008; 79: 758-61.
- Ettinger E, Kenemans P, Johnson SR, et al. Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 653-9.
- Miller PD. Anti-resorptives in the management of osteoporosis. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 849-68.
- Karsdal MA, Byrjalsen I, Leeming DJ, Christiansen C. Tibolone inhibits bone resorption without secondary positive effects on cartilage degradation. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 18: 153.
- Delmas PD, Davis SR, Hensen J, et al. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 1153-60.
- Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, et al. Hormone replacement therapy use and the risk of stroke. *Maturitas* 2008; 61: 305-9.
- Kauffman RP. Tibolone reduced risk of fractures and breast cancer but increased risk for stroke in older women with osteoporosis. *ACP J Club* 2008; 149: 8.

26. 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.
27. Engin-Ustün 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.
28. 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.
29. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, et al.; TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone therapy: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007; 114: 1522-9.
30. Bhattacharya SM. Effects of tibolone on health-related quality of life in menopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 43-5.