

Tibolon w terapii substytucyjnej okresu menopauzy

(część 1.)

Tibolone in hormone replacement therapy (part 1)

Jacek Tomaszewski, Michał Bogusiewicz, Artur J. Jakimiuk

Wiedza, dotycząca unikalnych cech farmakologicznych leków stosowanych w terapii substytucyjnej okresu przekwitania, zarówno tych klasycznych, jak i najnowocześniejszych, pozwala praktykującemu lekarzowi na indywidualizację hormonalnej terapii zastępczej. Po opublikowaniu rezultatów badań HERS, WHI oraz Million Women Study szczególną uwagę zwrócono na identyfikację zagrożeń zdrowotnych u pacjentek stosujących długotrwałą terapię hormonalną – zwłaszcza dotyczących układu sercowo-naczyniowego oraz przypadków nowotworzenia w sutku. Ustąpienie dolegliwości związanych z menopauzą, poprawa jakości życia, bezpieczeństwo zastosowanej terapii oraz wysoki odsetek pacjentek kontynuujących leczenie zastępcze, świadczą o wyborze najlepszego schematu leczniczego.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, tibolon

(Przegląd Menopauzalny 2003; 6: 32–41)

Od ponad 40 lat substytucja hormonalna promowana jest jako standardowe postępowanie lecznicze dla kobiet w okresie menopauzy, zwłaszcza tych, które poszukują skutecznej terapii, łagodzącej uciążliwe dolegliwości okresu przekwitania. Ustąpienie zaburzeń naczynioruchowych, poprawa nastroju oraz korzystne opinie pacjentek dotyczące polepszenia jakości życia powiązane były z informacjami, dokumentującymi korzystne działanie ogólnoustrojowe egzogennych hormonów steroidowych. Zwrócono szczególną uwagę na ochronny efekt ETZ/HTZ dotyczący układu sercowo-naczyniowego oraz pożądany wpływ terapii hormonalnej na metabolizm tkanki kostnej.

Kontrowersje związane z opublikowaniem wyników randomizowanych badań HERS oraz WHI doprowadziły do zmiany obowiązujących do niedawna poglądów, dotyczących roli hormonalnej terapii zastępczej w pierwotnej oraz wtórnej prewencji chorób układu sercowo-

-naczyniowego. We wspomnianych powyżej badaniach, jak też w opublikowanych ostatnio danych z badania *Million Women Study* szczególny nacisk położono na identyfikację zagrożeń zdrowotnych u pacjentek stosujących długotrwałą terapią hormonalną – zwłaszcza dotyczących przypadków nowotworzenia w sutku [1].

Tibolon – selektywny modulator enzymów szlaku przemian estrogenów

Zasadniczym elementem hormonalnej terapii zastępczej są estrogeny. Jednak długotrwałe stosowanie estrogenów u kobiet z zachowaną macicą może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia patologii endometrium. Dodatek progestagenu jest niezbędnym działaniem zabezpieczającym, które równoważy efekt proliferacyjny, wywierany przez estrogeny na błonę śluzową macicy [2–6].

**II Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger**



Idealnym lekiem w hormonalnej terapii zastępczej byłby więc preparat, który na metabolizm tkanki kostnej działałby jak estrogen, podczas gdy pozbawiony byłby jego działania stymulującego proliferację w sutku i błonie śluzowej macicy. Wprowadzone pod koniec XX stulecia nowe generacje leków po części spełniają te postulaty, jednak w dalszym ciągu jesteśmy dalecy od stworzenia *idealnego* lekarstwa na dolegliwości związane z okresem przekwitania u kobiet.

Tibolon (Org OD14) należy do grupy tzw. selektywnych modulatorów enzymów szlaku przemian estrogenów (SEEM – *Selective Estrogen Enzyme Modulator*), zwanych inaczej tkankowo selektywnymi regulatorami aktywności estrogenowej (STEAR – *Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator*). Z punktu widzenia lekarza ginekologa, kwalifikującego pacjentkę do terapii substytucyjnej, najbardziej pożądaną cechą tibolonu jest jego działanie specyficzne tkankowo. Unikalny mechanizm działania preparatów z grupy *SEEM/STEAR* polega na przekształceniu ich do ligandów o odmienną aktywności biologicznej oraz różnorodnym, zależnym od rodzaju tkanki powinowactwie do białek receptorowych dla steroidów jajnikowych. *SEEM/STEAR* modulują aktywność układów enzymatycznych szlaku przemian estrogenów w tkankach narządów docelowych: gruczole sutkowy, endometrium, kościach i OUN. *SEEM/STEAR* pobudzają aktywność sulfotransferazy, a hamują aktywność sulfatazy i 17 β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej w sutku. Konsekwencją takiego działania jest zmniejszenie puli aktywnych kancerogennych estrogenów lokalnie w tkance sutka i błonie śluzowej macicy [7, 8].

Wysoki profil bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem *SEEMs* sprawia, że substancje te są niezwykle atrakcyjną alternatywą dla klasycznej HTZ [9]. Od czasu wprowadzenia tibolonu na rynek w 1988 roku jest on dostępny w ponad 70 krajach świata. Do 2002 roku ponad 3 mln kobiet zastosowało tibolon w łagodzeniu dolegliwości okresu przejściowego przez okres co najmniej roku.

Tibolon po doustnym podaniu jest metabolizowany w przewodzie pokarmowym do 3 α - i 3 β -hydroksytibolonu, pochodnych wykazujących aktywność estrogenową, oraz Δ^4 -izomeru, który wykazuje właściwości progestagenowe i androgenowe [10, 11]. Badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że aktywność estrogenowa tibolonu wynosi ok. 1/16 odnotowanej dla etynyloestradiolu [10]. Stężenie 7 α -metylo-etynyloestradiolu w surowicy krwi zmierzone po przyjęciu 2,5 mg tabletki tibolonu wynosi ok. 125 pg/ml i jest zbliżone do zaobserwowanego u pacjentek przyjmujących dwuskładnikową tabletkę antykoncepcyjną zawierającą 30 μ g EE₂ [12]. Siła działania progestagenowego jest porównywalna do 1/8 aktywności reprezentowanej przez noretisteron [13]. Potencjał androgenowy tibolonu odpowiada sile działania 1/20 metylotestosteronu [14]. Relatywną siłę wiązania z receptorami steroidowymi oraz aktywność agonistyczną tibolonu i jego metabolitów przedstawiono w tab. I.

W wątrobie 3 α - i 3 β -hydroksy pochodne ulegają enzymatycznemu sprzęganiu z resztami siarczanowymi, które to metabolity, jako biologicznie nieaktywne for-

Tab. I. Względna aktywność agonistyczna tibolonu i jego metabolitów względem receptorów dla hormonów steroidowych w komórkach linii MCF-7 raka sutka [10]

Substancja	PR (%) w porównaniu do Org 2058* (100%)	ER- α (%) w porównaniu do estradiolu (100%)	ER β (%) w porównaniu do estradiolu (100%)	AR (%) w porównaniu 5 α -DHT (100%)	GR (%) w porównaniu do kortyzolu (100%)
Tibolon	4,6 $\pm$ 2,3	0,2 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,06	5,6 $\pm$ 3,6	<0,1
Δ^4 -tibolon	8,0 $\pm$ 1,7	0,1 $\pm$ 0,01	<0,1	20,3 $\pm$ 6,7	<0,1
3 α -hydroxy-tibolon	<0,1	2,9 $\pm$ 0,28	0,2 $\pm$ 0,07	<0,1	<0,1
3 β -hydroksy-tibolon	<0,1	2,5 $\pm$ 0,38	0,1 $\pm$ 0,03	<0,1	<0,1
noretisteron	12,4 $\pm$ 3,3	<0,1	<0,1	1,1 $\pm$ 0,3	<0,1
noretinodrel	11,6 $\pm$ 6,9	0,2 $\pm$ 0,01	0,2 $\pm$ 0,09	0,6 $\pm$ 0,3	<0,1
progesteron	6,4 $\pm$ 1,3				
etynyloestradiol		77,8 $\pm$ 15,2	28,0 $\pm$ 6,5		
testosteron				16,5 $\pm$ 2,7	
kortyzol					9,7 $\pm$ 2,2

PR – receptor progesteronowy, ER – receptor estrogenowy, AR – receptor androgenowy, GR – receptor glikokortykosteroidowy



my tibolonu są uwalniane i dominują w krążeniu [11]. Tylko 20% przyjętej doustnie dawki tibolonu jest dostępne w surowicy krwi w postaci niezwiązanej [2]. Śladowe ilości tibolonu wykrywane są w krążeniu już po 30 min od podania doustnego ze szczytem stężenia po ok. 4 godz. Okres półtrwania dla tibolonu wynosi ok. 45 godz., co pozwala na stosowanie go w jednorazowej dawce dobowej [15]. Farmakokinetyka tibolonu jest podobna zarówno u pacjentek stosujących ten lek bezpośrednio po zatrzymaniu miesiączkowania, jak i u kobiet będących po menopauzie już od wielu lat [16].

Wpływ tibolonu na tkankę gruczołu sutkowego

Wcześniejsze dane dotyczące bezpieczeństwa terapii zastępczej opartej na tibolonie wykazały ochronne działanie *SEEM/STEAR* na tkankę gruczołu sutkowego. Tibolon miał być więc alternatywą dla klasycznej terapii hormonalnej, zwłaszcza u kobiet zaniepokojonych ryzykiem nowotworzenia w sutku.

Ochronne działanie tibolonu na gruczoł piersiowy zostało udokumentowane wynikami badań opartych na doświadczeniach *in vitro* z użyciem prawidłowych i nowotworowo zmienionych linii komórkowych sutka.

Gompel i wsp. [9] potwierdzili korzystny efekt tibolonu dotyczący wpływu na proliferację, różnicowanie i apoptozę w komórkach sutka *in vitro*. Obniżenie aktywności proliferacyjnej w sutku, odnotowane dla tibolonu i jego Δ^4 -izomeru, było zbliżone do zaobserwowanego po podaniu dihydrotestosteronu oraz Org 2058, substancji o silnym działaniu progestagenowym. Estrogenowe metabolity tibolonu wykazywały działanie zróżnicowane. Pochodne 3α -hydroksytibolonu, podobnie do estradiolu, zwiększały zdolność proliferacyjną komórek sutka, ale jedynie w wysokich stężeniach (1 μ M). Efektu tego nie odnotowano dla 3β -hydroksytibolonu. Pomimo tak różnego efektu tkankowego pochodnych estrogenowych tibolonu, badacze nie odnotowali wzrostu aktywności proliferacyjnej w hodowlach komórek sutka, w których użyto 3α - i 3β -hydroksymetabolitów w stężeniach zbliżonych do występujących w surowicy krwi u ludzi.

Tibolon oraz Δ^4 -izomer tibolonu stymulują *in vitro* mechanizmy, odpowiedzialne za programowaną śmierć komórek w prawidłowych i nowotworowych liniach komórkowych sutka. Działanie proapoptotyczne tibolonu, mierzone zmniejszeniem ekspresji białek bcl-2 i bcl_{xl}, związane jest z jego zdolnością do stymulacji receptora progesteronowego i androgenowego. Interesującym wydaje się fakt, że efekt ten był potęgowany przez estradiol. Estrogenowe metabolity tibolonu również indukowały apoptozę, ale w stężeniach znacznie przekraczających stwierdzane w surowicy krwi pacjentek. Mechanizm działania proapoptotycznego 3α - i 3β -hydroksytibolonu

miałby wynikać ze zdolności komórek sutka do ich dalszej konwersji w kierunku metabolitów progestagenowych [8, 9, 17].

Tibolon hamuje w sutku aktywność sulfatazy, zmniejszając w tej tkance przemianę estronu do estradiolu. Zdolność do hamowania aktywności sulfatazy odnotowano również w liniach komórkowych raka sutka MCF-7 i T47-D oraz dla komórek zrębu tkanki tłuszczowej sutka. W komórkach zrębu zaobserwowano podwyższoną aktywność aromatazy, ale jedynie w hodowlach traktowanych tibolonem w stężeniach rzędu 10^{-6} M [18]. Purohit i wsp. [19] oceniali zdolność tibolonu, 3α - i β -metabolitów oraz ich pochodnych siarczanowych do hamowania aktywności sulfatazy w komórkach linii MCF-7 i T47-D raka sutka. W hodowlach linii MCF-7, tibolon i jego 3β -hydroksypochodne, hamują aktywność sulfatazy odpowiednio o 48 oraz 46%. Przeważające w krążeniu nieczynne formy siarczanowe blokowały działanie sulfatazy od 79 do 95%, zwłaszcza w stężeniu 10 μ M. Nie stwierdzono istotnego wpływu pochodnych tibolonu na ekspresję genu dla sulfatazy w linii MCF-7.

W indukowanym DMBA (dwumetylobenzantracen) modelu raka sutka u szczura, tibolon wykazywał działanie zbliżone do zaobserwowanego po podaniu tamoksyfenu. Lek ten pozbawiony aktywności antyestrogenowej i działania hamującego aktywność aromatazy obniżał, podobnie jak tamoksyfen, zdolność proliferacyjną komórek nowotworowych [8].

Wzrost aktywności 17β -dehydrogenazy hydroksysteroidowej, pierwotnie stwierdzony w błonie śluzowej macicy, odnotowano także w prawidłowych komórkach sutka po podaniu Δ^4 -izomeru tibolonu [20].

Część doświadczeń opartych na liniach komórkowych neguje korzystne działanie tibolonu na tkankę sutka. Lippert i wsp. [21] oraz Mueck i wsp. [22] wykazali zdolność tibolonu do stymulowania proliferacji w linii komórkowej MCF-7 ludzkiego raka sutka *in vitro*. Komórki MCF-7 poddane działaniu tibolonu w stężeniach nieprzekraczających 1,0 μ mol wykazywały wyższą aktywność proliferacyjną, zwłaszcza w obecności estradiolu. Efektu takiego nie odnotowano dla noretisteronu, również po dodaniu do płynu hodowlanego estradiolu. W opinii autorów tibolon może wykazywać działanie promujące proliferację w nowotworowo zmienionym gruczole piersiowym. Badacze sugerują ostrożność z wdrażaniem jakiegokolwiek terapii zastępczej, również opartej na tibolonie, u kobiet obciążonych wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór sutka, dopóki nie zostaną opublikowane jednoznaczne wyniki wieloletnich badań klinicznych, dotyczących profilu korzyści – ryzyka leczenia substytucyjnego u takich pacjentek.

Jednak już w 1995 r. Ginsburg i wsp. [23] zastosowali tibolon w łagodzeniu dolegliwości klimakterycznych u pacjentek obciążonych wywiadem w kierunku raka sutka. Z 11 kobiet stosujących tibolon po rozpoznaniu raka sutka (okres od rozpoznania nowotworu:



od 3 mies. do 14 lat) tylko u jednej z nich rozpoznano wznowę procesu nowotworowego. Podobnie Moeslinger i wsp. u ochotniczek leczonych tamoksyfenem z powodu raka sutka uzupełniali terapię przeciwnowotworową tibolone w celu zredukowania uciążliwych objawów naczynioruchowych (*Tibolone and Tamoxifen: Pilot Study*). Nieopublikowane jeszcze rezultaty badania są zachęcające. Po 12 mies. obserwacji u żadnej z 70 kobiet stosujących kurację złożoną z 20 mg tamoksyfenu oraz 2,5 mg tibolonu nie stwierdzono nawrotu choroby nowotworowej sutka, przypadków wzrostu gruczolakowatego endometrium, zwiększenia grubości błony śluzowej macicy, czy też nieprawidłowych krwawień z narządu rodniczego. Tibolon znosił również uciążliwe dolegliwości naczynioruchowe.

W sierpniu 2003 r. opublikowano rezultaty prowadzonego przez 6 lat badania obserwacyjnego *Million Women Study*. Do badania wytypowano 1 084 110 kobiet w wieku 50–64 lat, u których oceniano zachorowalność na raka sutka oraz umieralność z powodu tego nowotworu. W trakcie obserwacji odnotowano, u wszystkich kobiet stosujących i niestosujących HTZ, 9 364 przypadki nowych zachorowań oraz 637 zgonów z powodu nowotworów sutka. W grupie ponad 500 tys. kobiet stosujących aktualnie różne schematy zastępczej terapii hormonalnej najniższe ryzyko zachorowania na inwazyjny nowotwór sutka dotyczyło pacjentek stosujących same estrogeny [RR: 1,3; (95% FCI, 1,22–1,38)] oraz tibolon [RR: 1,45; (95% FCI, 1,25–1,67)]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zachorowaniami na inwazyjny nowotwór sutka pomiędzy tymi grupami. Najwyższe ryzyko odnotowano dla grupy kobiet stosujących estrogenowo-progestagenową terapię zastępczą [RR: 2,0; (95% FCI, 1,91–2,09)], zwłaszcza w schemacie sekwencyjnym [RR: 1,77; (95% CI, 1,59–1,97)]. W grupie pacjentek stosujących inne niż ETZ/HTZ formy terapii hormonalnej ryzyko wynosiło 1,44 (95% FCI, 1,17–1,76) [1].

Najbardziej wiarygodnymi badaniami w medycynie są tzw. badania randomizowane zaślepienie, kontrolowane za pomocą placebo lub komparatora (*Randomized Control Trial: RCT*). W chwili obecnej nie ma wyników takich badań, dotyczących tibolonu. Już za parę lat, dzięki wynikom badań RCT, poznamy odpowiedź na pytanie, czy substytucja tibolone może być bezpiecznie proponowana pacjentkom cierpiącym na dolegliwości okresu menopauzy jako profilaktyka lub wręcz zasadniczy element terapii u kobiet po leczeniu raka sutka.

W 2005 roku powinny zostać opublikowane dane z ukończonego badania *THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study)*, oceniającego wpływ tibolonu oraz terapii skoniugowanymi estrogenami i octanem medroksyprogesteronu na błonę śluzową macicy i sutek u 3 240 kobiet po menopauzie.

Trwające obecnie międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie

kliniczne *LIBERATE (Livial Intervention following Breast cancer: Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints)* ma na celu potwierdzenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii tibolone u pacjentek po leczeniu nowotworów sutka. W 26 krajach 5-letniej obserwacji poddanych zostało 2 600 kobiet po leczeniu raka sutka, które zgłosiły akces ze względu na dolegliwości wypadowe. Pierwsze dane analizujące rezultaty badania *LIBERATE* zostaną opublikowane po 2007 r.

Tibolon a gęstość mammograficzna sutka

Czułość i swoistość mammografii, a co za tym idzie – możliwości diagnostyczne tego podstawowego badania skryningowego w kierunku raka sutka są w dużej mierze zależne od przezierności radiologicznej tkanek gruczołu sutkowego [24]. Wysoka gęstość gruczołów sutkowych utrudnia wiarygodną interpretację mammogramów i wiąże się z dużym ryzykiem przeoczenia toczącego się w ich obrębie procesu nowotworowego [25, 26]. Hormonalna terapia zastępcza jest uznanym czynnikiem zwiększającym gęstość mammograficzną sutków [27]. Zwłaszcza starsze kobiety, które stosują preparaty estrogenowo-progestagenowe w schemacie terapii ciągłej, narażone są bardziej niż pacjentki młodsze, przyjmujące HTZ sekwencyjnie [28]. Zmiany zachodzące w gruczole sutkowym pod wpływem estrogenowo-progestagenowej terapii zastępczej mają charakter przejściowy i są odwracalne pod warunkiem przerwania leczenia substytucyjnego na co najmniej 2 tyg. [29]. Dlatego u pacjentek stosujących klasyczną HTZ, u których uprzednio stwierdzono nieprawidłowe lub nieczytelne obrazy mammograficzne, zaleca się odstawienie terapii substytucyjnej na kilka tygodni przed kolejnym badaniem kontrolnym.

Wcześniejsze badania, przeprowadzone na zwierzętach doświadczalnych, jak i dane uzyskane z badań klinicznych od kobiet stosujących tibolon wykazały, że lek ten nie zwiększa gęstości mammograficznej sutka [17, 30, 31, 33, 52]. Lundström [31], w trwającym 6 mies. badaniu RCT z udziałem 166 kobiet stosujących w schemacie ciągłym 17β-estradiol z NETA lub tibolon, odnotował dla grupy przyjmującej klasyczną terapię HTZ wzrost gęstości radiologicznej sutka o 46%, ponad 23 razy więcej niż w grupie pacjentek stosujących tibolon. Valvidia i Ortega [33] ocenili przezierność radiologiczną sutków po zastosowaniu różnych schematów terapeutycznych stosowanych w HTZ oraz u kobiet przyjmujących tibolon. W przebiegu rocznej obserwacji badacze stwierdzili wzrost gęstości mammograficznej sutków o 67% u kobiet stosujących tylko estradiol, o 57% w grupie leczonej sekwencyjnie E₂/MPA, o 30% u pacjentek przyjmujących E₂/MPA w schemacie ciągłym, o 47% u kobiet stosujących tylko skoniugowane estrogeny (CEE) oraz 27% w grupie stosującej CEE/MPA sekwencyjnie. Tyl-



ko u pacjentek leczonych tibolone lub stosujących estriol nie odnotowano wpływu terapii substytucyjnej na przezierność radiologiczną sutków. Zbliżone rezultaty opublikowali Erel i wsp. [28], którzy po 4-letniej obserwacji jedynie w grupie pacjentek stosujących tibolon odnotowali znacząco niższy odsetek nieprawidłowych obrazów mammograficznych (8%) w porównaniu do stosujących CEE (22%), CEE/MPA w schemacie cyklicznym (19%) oraz ciągłym (35%).

Tylko w jednym badaniu, oceniającym gęstość mammograficzną sutków po zastosowaniu różnych schematów HTZ przezierność radiologiczna w grupie kobiet stosujących tibolon zbliżona była do odnotowanej u pacjentek stosujących tylko estrogeny lub sekwencyjną terapię estrogenowo-progestagenową. Na uwagę zasługuje fakt, że w końcowej ocenie radiologicznej odsetek pacjentek stosujących tibolon, ETZ lub sekwencyjną HTZ, u których odnotowano wzrost gęstości mammograficznej był nieznaczny [27].

U kobiet przyjmujących leki z grupy *SEEMs* i *SERMs* częstość nieprawidłowych obrazów radiologicznych oraz trudności w interpretacji mammogramów jest zbliżona do zaobserwowanych u kobiet niestosujących leczenia zastępczego. Christodoulakos i wsp. [34] nie wykazali różnic w gęstości mammograficznej sutka u kobiet stosujących tibolon (n=56) i raloksifen (n=48) przez rok. U kobiet stosujących tibolon oraz przyjmujących raloksifen odnotowano nieistotny statystycznie wzrost gęstości radiologicznej gruczołów piersiowych, odpowiednio o 10,7% i 6,3%. Natomiast w grupie pacjentek niestosujących substytucji hormonalnej przezierność radiologiczna sutka zwiększyła się o 25,9%.

Tibolon poprawia jakość życia oraz redukuje gęstość mammograficzną sutka także u kobiet, u których stwierdzono uprzednio dyskomfort związany z obecnością zmian mastopatycznych. Egarter i wsp. [35] po 6 mies. obserwacji w grupie pacjentek przyjmujących tibolon odnotowali u 4 z nich mniejszą gęstość mammograficzną piersi, podczas gdy w grupie kontrolnej tylko u jednej z badanych.

Wpływ tibolonu na metabolizm tkanki kostnej

Kobiety po menopauzie tracą rocznie od 3–5% tkanki kostnej [36]. Tibolon wykazuje działanie ochronne na tkankę kostną, promując mechanizmy stymulujące kościotworzenie i doprowadza do wzrostu gęstości mineralnej kości (BMD) [15, 37–41]. Działanie to jest związane z aktywnością estrogenową tibolonu oraz stymulacją białek receptorowych dla steroidów jajnikowych w tkance kostnej [42].

Liczne badania potwierdziły skuteczność działania ochronnego tibolonu na kości u kobiet bezpośrednio, jak i wiele lat po menopauzie [37, 41, 43].

Lyrakis i wsp. [44] w trwającym 52 tyg. randomizowanym badaniu klinicznym u kobiet stosujących tylko suplementację wapniową odnotowali zmniejszenie gęstości mineralnej trzonu o 12,4%, a głowy kości promieniowej o 15,8%. W grupie pacjentek przyjmujących tibolon gęstość mineralna kości pozostała bez zmian.

Pacjentki, u których zastosowano tibolon krótko po zakończeniu miesiączkowania, odnotowano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wzrost BMD średnio o 15% (tomografia komputerowa), oraz w przybliżeniu o 3% mierzony densytometrycznie metodą absorpcji podwójnej wiązki fotonowej (DEXA) [45]. Zbliżone dane uzyskano w przebiegu 2-letniego badania z udziałem 47 kobiet po menopauzie stosujących tibolon, u których stwierdzono wzrost mineralizacji tkanki kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz szyjce, trójkącie Warda i krętarzach kości udowej w porównaniu do pacjentek z grupy nieleczzonej (BMD odpowiednio: 3,67%, 0,78%, 1,99% i 3,82% vs -0,94%, -3,94%, -3,51 oraz 0,57%) [46].

W 2-letnim badaniu, do którego zakwalifikowano 91 pacjentek, u których od ostatniego krwawienia miesiączkowego upłynęło co najmniej 10 lat, potwierdzono korzystny wpływ tibolonu na mineralizację kręgosłupa i kości przedramienia (wzrost BMD odpowiednio o 5,1% i 1,9%) w porównaniu do grupy kontrolnej (BMD odpowiednio: 0,4% oraz -2,1%) [38].

Istotny wzrost BMD, zbliżony do zaobserwowanego po zastosowaniu estrogenów, fluorków i bifosfonianów zaobserwowano u pacjentek przyjmujących tibolon, u których potwierdzono densytometrycznie osteoporozę [47]. Geusens i wsp. [40] oraz Bjarnason i wsp. [38] wykazali korzystne działanie tibolonu na wzrost gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa u kobiet z osteoporozą, odpowiednio o 8 i 5%, nawet po upływie kilku lat od ostatniego krwawienia miesiączkowego. Podobnie Pavlov i wsp. [48] u ponad 107 kobiet przyjmujących tibolon odnotowali zwiększenie mineralizacji kości kręgosłupa i szyjki kości udowej u kobiet bez i ze złamaniami osteoporotycznymi.

W grupie 88 kobiet ze złamaniem osteoporotycznym w wywiadzie, tibolon po 2 latach stosowania zwiększał BMD, zarówno w kości beleczkowej kręgosłupa, jak i w kości korowej szyjki kości udowej, odpowiednio o 6,9% i 4,5%, w porównaniu do pacjentek przyjmujących placebo [49].

Obecnie prowadzone są 2 duże badania: *OPAL* (*Osteoporosis Prevention and Anti-atherosclerosis effects of Livial*) oraz *LIFT* (*Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone*), które mają na celu udowodnienie korzystnego działania tibolonu w profilaktyce złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie. W projekcie badawczym *LIFT* bierze udział ok. 4 tys. kobiet przyjmujących tibolon w dawce 1,25 mg lub placebo, oraz dodatkowo wapń i witaminę D₃, przez 3 lata, z 2-letnim nadzorem po zakończeniu badania.



Korzystny efekt tibolonu na odbudowę tkanki kostnej jest zależny od dawki. U pacjentek stosujących tibolon w dawce 1,25 mg i 2,5 mg odnotowano wzrost BMD w kości beleczkowej kręgow i istocie korowej paliczków, jednak w grupie kobiet stosujących lek w wyższej dawce mineralizacja kości była prawie 2-krotnie wyższa. Dawka 1,25 mg okazała się ponadto niewystarczająca w tłumieniu objawów naczynioruchowych. Dalsze zwiększanie dawki tibolonu powikłane było wzrostem odsetka krwawień z narządu rodowego [15, 37].

Podobne rezultaty zaobserwowano w grupie 770 kobiet po menopauzie, stosujących tibolon przez 2 lata. Lek w dawkach dobowych: 1,25 mg, a zwłaszcza 2,5 mg zwiększał gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze i szyjce kości udowej. Mineralizacja kości była tym większa, im dłuższy był okres stosowania leku [39].

Po 8 latach terapii zastępczej u 41 pacjentek leczonych tibolonem stwierdzono wzrost mineralizacji segmentu lędźwiowego kręgosłupa (o 4,1%) i szyjki kości udowej (o 4,6%). W grupie 31 kobiet nieprzyjmujących aktywnego leku wykazano spadek BMD odpowiednio o 7,5% i 6,7% (27). Zbliżone rezultaty dotyczące oceny BMD badacze odnotowali również po 10-letniej obserwacji pacjentek [50].

Proces remineralizacji tkanki kostnej jest utrzymywany przez cały czas stosowania tibolonu. Jednak u kobiet, które zrezygnowały z terapii obserwuje się już po roku przerwy w leczeniu istotny ubytek BMD, dotyczący zwłaszcza kości beleczkowej kręgow, zwłaszcza u pacjentek stosujących tibolon w dawce 2,5 mg. Dla istoty korowej paliczków nie odnotowano znamiennej zmniejszenia BMD [51].

Większość analiz porównujących skuteczność tibolonu oraz innych schematów HTZ w remineralizacji tkanki kostnej potwierdza ich korzystne działanie lecznicze, mierzone wzrostem gęstości densytometrycznej [52–54]. Tylko w jednym badaniu oceniającym mineralizację kości po 36 mies. leczenia tibolonem oraz CEE/MPA, grupie kobiet przyjmujących skoniugowane estrogeny/MPA odnotowano nieistotny wzrost BMD jedynie w obrębie kręgosłupa, podczas gdy ocena densytometryczna biodra i kości udowej nie zmieniła się [55]. W porównaniu do kobiet stosujących przeskrornie 17 β -estradiol, tibolon okazał się skuteczniejszym lekiem, efektywnie zwiększając BMD kręgosłupa [56].

W badaniach oceniających aktywność biochemicznych markerów metabolizmu tkanki kostnej potwierdzono korzystne działanie tibolonu poprzez hamowanie procesów resorpcji i odnowy kości [38, 39, 41, 43, 54, 57]. Tibolon w przebiegu 2-letniej terapii znacząco obniżał poziom osteokalcyny osoczowej, podczas gdy w grupie pacjentek niestosujących leczenia odnotowano jej wzrost [39]. Podobne obserwacje dotyczyły obniżenia aktywności fosfatazy zasadowej

oraz koncentracji wiązań krzyżowych dezoksyperydynoliny i N-końcowego fragmentu telopeptydu kolagenu, po 24-miesięcznym przyjmowaniu leku [58]. Przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu tibolonu na metabolizm tkanki kostnej przedstawiono w tab. II.

Wpływ tibolonu na układ sercowo-naczyniowy

Tibolon podwyższa stężenie tlenu azotu w surowicy krwi. Wartości ciśnienia tętniczego krwi w przebiegu terapii były stabilne lub wykazywały korzystny trend spadkowy [60, 61].

Długoterminowa terapia tibolonem zwiększa siłę i częstość skurczów mięśnia sercowego oraz wartość amplitudy skurczowo-rozkurczowej [62].

U kobiet po menopauzie tibolon nie wpływał lub zwiększał szybkość przepływu krwi w naczyniach krwionośnych [14, 63, 64], także u kobiet cierpiących na cukrzycę typu 2 [19]. Efekt ten jest zależny od wzrostu stężenia VEGF [65], obniżenia poziomu endoteliny [66] oraz leukocytarnych molekuł adhezyjnych [67] w surowicy krwi leczonych pacjentek. U kobiet obciążonych dusznicą bolesną lub potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową serca, pojedyncza 2,5 mg dawka tibolonu wydłuża czas pojawienia się elektrokardiograficznych wykładników niedokrwienia serca odpowiednio o 31 oraz 102 sekundy [61].

Tibolon rozkurcza komórki mięśniówki gładkiej [68] oraz hamuje proces tworzenia się blaszek miażdżycowych w naczyniach tętniczych [69]. Efekt ten związany jest z bezpośrednim działaniem leku na ścianę tętnicy i nie zależy od stężenia cholesterolu [69]. Leczenie tibolonem nie wpływało na grubość błony środkowej tętnic szyjnych – ultrasonograficznego wykładnika zaawansowania miażdżycy [51]. Erenus i wsp. [70] odnotowali zmniejszenie grubości tej struktury o 30% już po rocznym stosowaniu leku. W aktualnie prowadzonym badaniu *OPAL (Osteoporosis Prevention and Atherosclerosis Livial)* poddaje się ultrasonograficznej analizie grubość intymy tętnic szyjnych, gęstość mineralną kręgosłupa lędźwiowego oraz jakość życia u kobiet przyjmujących livial i CEE/MPA. Wyniki tego 3-letniego badania zostaną wkrótce opublikowane.

Wpływ tibolonu na gospodarkę lipidową

U kobiet z hipoeestrogenizmem najczęściej obserwowane zmiany dotyczące gospodarki lipidowej dotyczą wzrostu stężenia całkowitego cholesterolu, trójglicerydów, frakcji LDL-cholesterolu, podczas gdy



Tab. II. Wpływ tibolonu na metabolizm tkanki kostnej – przegląd randomizowanych badań klinicznych, lata 1980–2001 [59]

Referencja	Liczba pacjentek (n) oraz wiek w latach	Czas trwania obserwacji (tyg.)	Gęstość mineralna kości (BMD)	Markery metabolizmu tkanki kostnej
Tibolon vs placebo				
Lindsay (1980)	n=63 (50)	96	brak wpływu na BMD kości nadgarstka	obniżenie: – współczynnika Ca/kreatynina o 54%; – współczynnika hydroksypolina/kreatynina o 11%
Geusens (1991)	n= 38 (68)	96	– Tibolon: wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego o 8% przez rok – placebo: obniżenie BMD o 2% przez rok	brak zmian w stężeniach w surowicy krwi i moczu: wapnia, fosfatazy zasadowej, współczynnika hydroksypolina/kreatynina
Bjarnason (1997)	n=91 (68)	104	wzrost BMD: – kręgosłupa lędźwiowego o 5% – kości przedramienia o 4%	brak danych
Bjarnason (1996)				obniżenie: – stężenia osteokalcyny o 30%; – stężenia kreatyniny w moczu o 60%
Bering (1996)	n=94 (52)	96	wzrost BMD: – kręgosłupa lędźwiowego o 15% – paliczków o 7%	brak danych
Gallagher (2001)	n=519 (52)	96	wzrost BMD: – kręgosłupa lędźwiowego o 2,6% – biodra o 2,3% – szyjki kości udowej o ok. 1%	obniżenie: – zawartości N-końcowego fragmentu telopeptydu kolagenu o 50% – osoczonego stężenia osteokalcyny o 25% – fosfatazy zasadowej o 20%
Tibolon vs E₂/NETA				
Netelenbos (1991)	n=21 (56)	8	brak danych	obniżenie: – współczynnika hydroksypolina/kreatynina – współczynnika wapń/kreatynina. Tibolon nie zmniejszał stężenia wapnia w surowicy krwi

stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C) pozostaje niezmiennione lub ulega obniżeniu [59].

W porównaniu z *placebo*, tibolon zmniejsza stężenie frakcji HDL-C o ponad 30% [71–73]. Jednak obecna w tej frakcji cholesterolu sfingomielina reguluje zawartość cholesterolu w błonach komórkowych w sposób niezmienniony. Mechanizm, w którym tibolon obniżałby koncentrację HDL-C, polega na pobudzeniu aktywności wątrobowej lipazy lipoproteinowej [24].

Zwraca uwagę na fakt, że zmniejszeniu stężenia HDL-C towarzyszy korzystne działanie tibolonu, dotyczące pozostałych parametrów gospodarki lipidowej, co może zmniejszać ryzyko wystąpienia miażdżycy naczyń [73, 74].

Farish i wsp. [75] odnotowali istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, VLDL, trójglicerydów i lipoproteiny A. Ponadto zaobserwowano

korzystny trend malejący, dotyczący obniżenia stężenia frakcji LDL-C, wolnych kwasów tłuszczowych oraz homocysteiny [62, 75, 76].

Wpływ tibolonu na hemostazę

Wcześniejsze badania wykazały wzrost ryzyka zakrzepicy tętniczej i żyłnej u kobiet stosujących HTZ [77]. U zdrowych pacjentek przyjmujących substytucję hormonalną zagrożenie zakrzepicą wynika z przesunięcia równowagi mechanizmów hemostazy w kierunku prozakrzepowym, co nie jest skompensowane wzrostem aktywności fibrynolitycznej osocza.

Tibolon nieznacznie wpływa na mechanizmy stymulujące powstawanie zakrzepicy. Jego działanie ochronne na procesy hemostazy dotyczy raczej pobu-



Tab. III. Wpływ tibolonu na hemostazę i gospodarkę lipidową – przegląd randomizowanych badań klinicznych, lata 1985–2000 [59]

Referencja	Liczba pacjentek (n) oraz wiek w latach	Czas trwania obserwacji (tyg.)	Parametry lipidowe	Parametry hemostazy
Tibolon vs placebo				
Walter (1985)	n=27 (38-67)	12	HDL-C: obniżenie o 34%; LDL-C: brak wpływu	HgB: wzrost ATIII: wzrost plazminogen: wzrost
Badenек-Jaszman (1987)	n= 60 (44-61)	52	HDL-C: obniżenie o 35%; TG: obniżenie o 40%; TChol: brak wpływu	brak danych
Genazzani (1987)	n=30 (36-59)	24	HDL-C: obniżenie o 11%; TG: obniżenie o 14%; LDL-C: brak wpływu	brak danych
Cortes-Prieto (1987)	n=60 (47-55)	12	brak danych	wzrost: plazminogen, AT III, HgB, HCT, płytki krwi, aktywność fibrynolityczna
Parkin (1987)	n=98 (50)	104	brak danych	AT III: wzrost
Bjarnason (1997)	n=91 (66)	104	HDL-C: obniżenie o 30%; Tchol i TG: obniżenie o 15%	plazminogen: wzrost; AT III: brak wpływu
Lloyd (2000) (82)	n=30 (60)	24	HDL-C: obniżenie o 22%; TG: obniżenie o 33%; LDL-C oraz Lp(a): brak wpływu	obniżenie poziomu fibrynogenu
Tibolon vs E₂/NETA				
Doren (2000)	n=100 (56)	48	HDL-C: obniżenie o 17%; TG: obniżenie o 16%; LDL-C oraz Lp(a): brak wpływu	brak wpływu na mięśniówkę gładką naczyń macicznych
Windler (2000)	60 (54)	24	brak danych	wzrost: aPTT, kompleks PAP, plazminogen obniżenie: białko S

dzenia fibrynolizy [78–80]. To działanie powiązane jest z zależnym od komponenty androgenowej tibolonu wpływem na obniżenie osoczowego stężenia lipoproteiny A [Lp(a)] [80, 81]. U pacjentek stosujących tibolon zaobserwowano obniżenie koncentracji niektórych osoczowych czynników układu krzepnięcia i fibrynolizy: fibrynogenu, czynnika VIIc, antytrombiny, tkankowego aktywatora plazminogenu, białka C, białka S, PAI-1 oraz wydłużenie czasu aPTT. Odnotowano nieznaczny wzrost stężenia produktów degradacji fibrynogenu i fibryny oraz kompleksu trombina – antytrombina, ale mniejszy niż kobiet stosujących substytucję opartą na hormonach steroidowych [77, 80]. Przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu tibolonu na hemostazę i gospodarkę lipidową przedstawiono w tab. III.

Tibolon a gospodarka węglowodanowa

U zdrowych kobiet po menopauzie nie wykazano wpływu tibolonu na gospodarkę węglowodanową [12]. U pacjentek stosujących ten rodzaj leczenia zastępczego odnotowano niższe wartości glikemii przy niezmiennych wartościach stężenia insuliny oraz peptydu C, co prawdopodobnie odgrywa istotną rolę w zmniejszeniu obwodowej insulinooporności [83].

W grupie kobiet ze stabilną cukrzycą typu 2 zaobserwowano nieznaczne pogorszenie kontroli glikemii [84]. Innymi pożądanymi działaniami tibolonu u tych pacjentek było korzystne działanie naczyniowo-sercowe, dotyczące zmniejszenia poziomu trójglicerydów, lipoproteiny A, zwiększenia siły, częstości oraz wartości amplitudy skurczowo-rozkurczowej i objętości wyrzutowej serca [42, 73, 85].



Summary

Since over 40 years hormone replacement therapy (HRT) is a standard treatment for menopausal symptoms. Quality of life improvement caused by the use of HRT was regarded to be beneficial for bone and cardiovascular system. However, recent studies showed that the prolonged use of HRT may be associated with increased risk of breast cancer. Moreover, HERS and WHI trials changed accepted opinion on use of hormone therapy in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Tibolone, a drug acting by a unique mechanism, since 1988 has been widely used in over 70 countries. This review presents contemporary data on the effect of tibolone on the breast, bone, lipids and cardiovascular system.

Key words: menopause, hormone replacement therapy, tibolone

Piśmiennictwo

1. Million Women Study Collaborators. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet 2003; 362: 419-27.
2. Langer R. *Progestins: pharmacologic characteristics and clinically relevant differences*. Int J Fertil 2000; 45: 63-72.
3. Sitruk-Ware R. *Progestins in the menopause*. J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69: 185-93.
4. Sitruk-Ware R. *Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits*. Menopause 2002; 9: 6-15.
5. Sitruk-Ware R. *Hormonal Replacement Therapy*. Rev Endo Metab Disor 2002; 3: 243-56.
6. Whitehead M, Hillard TC, Crook D. *The role and use of progestins*. Obstet Gynecol 1990; 75: 595-765.
7. Brincat MP, Galea R, Muscat Baron Y. *Selective oestrogen receptor modulators*. Current Obstet Gynecol. 1999; 9: 229-34.
8. Kloosterboer HJ. *Endocrine prevention of breast: any role of tibolone?* European J Cancer 2002; 38 (Supplement 6): S24-S25.
9. Gompel A, Chaouat M, Jacob D et al. *In vitro studies of tibolone in breast cells*. Fertil Steril 2002; 78: 351-9.
10. de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WGEJ, et al. *Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone*. Steroids 2003; 68: 21-30.
11. de Gooyer ME, Kleyn GTOV, Smits KC, et al. *Tibolone: w compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase*. Molec Cell Endocrinol 2001; 183: 55-62.
12. Wiegatz I, Sanger N, Kuhl H. *Formation of 7 alpha-methyl-ethinyl estradiol during treatment with tibolone*. Menopause 2002; 9: 293-5.
13. Vies J. *Pharmacological studies with ORG Od14*. Maturitas 1987; 1: 15-24.
14. Jakowicki JA. *Struktura i charakterystyka sterydów stosowanych w HRT*. W: red. Jakowicki J. Klimakterium. *Hormonalna terapia zastępcza. Poradnik terapeutyczny*. Bifolium, Lublin 2001: 171-204.
15. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. *Tibolone: a review*. Maturitas 1998; 30: 295-305.
16. Timmer CJ, Verheul HAM, Doorstam DP. *Pharmacokinetics of tibolone in early and late postmenopausal women*. British J Clin Pharmacol 2002; 54: 101-10.
17. Gompel A, Kanduz M, Siromachkova M, et al. *The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells*. Gynecol Endocrinol 1997; 11 (1 Suppl): 77-9.
18. van de Ven J, Donker GH, Sprong M, et al. *Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on aromatase activity and estrone sulfatase activity in human breast adipose stromal cells and in MCF-7 and T47D breast cancer cells*. J Steroid Biochem Mol Biol 2002; 81: 237-47.
19. Purohit A, Malini B, Hooymans C, Newman SP. *Inhibition of oestrone sulphatase activity by tibolone and its metabolites*. Horm Metab Res 2002; 34: 1-6.
20. Markiewicz L, Gorpide E. *In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD14) and its metabolites on human endometrium*. J Steroid Biochem 1991; 35: 535-41.
21. Lippert C, Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. *Tibolone versus 17beta-estradiol/norethisterone: effects on the proliferation of human breast cancer cells*. Eur J Gynaecol Oncol 2002; 23: 127-30.
22. Mueck AO, Lippert C, Seeger H, Wallwiener D. *Effects of tibolone on human breast cancer cells and human vascular coronary cells*. Arch Gynecol Obstet 2003; 267: 139-44.
23. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. *Clinical experience with tibolone over 8 years*. Maturitas 1995; 21: 71-6.
24. Warwick J, Pinney E, Warren RML, et al. *Breast density and breast cancer risk factors in high-risk population*. The Breast 2003; 12: 10-6.
25. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, et al. *Mammographic densities and breast cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomark Prev 1998; 7: 1133-44.
26. Lehman CD, White E, Peacock S, et al. *Effect of age and breast density on screening mammograms with false-positive findings*. AJR Am J Roentgenol 1999; 173: 1651-5.
27. Sendag F, Terek MC, Ozsener S, et al. *Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies*. Fertil Steril 2001; 76: 445-50.
28. Erel CT, Esen G, Seyisoglu H, et al. *Mammographic density increase in women receiving different hormonal replacement regimens*. Maturitas 2001; 40: 151-7.
29. Speroff L. *The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy*. Maturitas 2002; 41: 171-5.
30. Cline JM, Register TC, Clarkson TB. *Effects of tibolone and hormone replacement therapy on the breast of cynomolgus monkeys*. Menopause 2002; 9: 422-9.
31. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, et al. *Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density*. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 717-22.
32. Pasqualini JR, Chettrie GS. *Estrone sulfatase versus estrone sulfotransferase in human breast cancer: potential clinical application*. J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69: 287-92.
33. Valdivia I, Ortega D. *Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estril or conventional hormone replacement therapy*. Clin Drug Invest 2000; 20: 101-7.
34. Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsi AD, et al. *Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study*. Menopause 2002; 9: 110-16.
35. Egarter C, Eppel W, Vogel S, Wolf G. *A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mastopathic breasts*. Maturitas 2001; 40: 165-71.
36. Rechberger T. *Osteoporoz pomenopauzalna*. W: red. Jakowicki J. Klimakterium. *Hormonalna terapia zastępcza. Poradnik terapeutyczny*. Bifolium, Lublin 2001: 57-81.
37. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW., et al. *Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: A two-year Randomized, placebo – controlled study*. Bone 1996; 19: 395-9.
38. Bjarnason N, Bjarnason J, Rosenquist C, Christiansen C. *Tibolone prevention of bone loss in late postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2419-22.
39. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. *Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies*. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4717-26.
40. Geusens P, Dequeker J, Schot LP. *Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (ORG OD14) in women with established osteoporosis*. Maturitas 1991; 13: 155-162



41. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. *Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss*. Osteoporos Int 2001; 12: 478-83.
42. Prelevic GM, Beljic T, Ginsburg J. *The effect of tibolone on cardiac flow in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus*. Maturitas 1997; 27: 85-90.
43. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I. *Effect of tibolone on postmenopausal bone loss*. Osteoporosis Int 1994; 4: 314-9.
44. Lyritis GP, Karpathios S, Basdekis K, et al. *Prevention of post-oophorectomy bone loss with tibolone*. Maturitas 1995; 22: 247-53.
45. Morris EP, Denton ERE, Robinson J, et al. *High resolution ultrasound assessment of the carotid artery: its relevance in postmenopausal women and the effects of tibolone on carotid artery ultrastructure*. Climacteric 1999; 2: 13-20.
46. Beardsworth SA, Kearney CE, Purdie DW. *Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone: a two-year randomised controlled trial*. Br J Obstet Gynaecol 1999; 13: 230-7.
47. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. *Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis*. New Engl J Med 1990; 332: 1265-1671.
48. Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, et al. *Double-blind, placebo controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures*. Gynecol Endocrinol 1999; 13: 230-7.
49. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, et al. *A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures*. Obstet Gynecol 1998; 92: 574-9.
50. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. *Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women*. Climacteric 2002; 5: 390-8.
51. Berning B, van Kuijk C, Kuiper JW, et al. *Increased loss of trabecular but not cortical bone density, 1 year after discontinuation of two years hormone replacement therapy with tibolone*. Maturitas 1999; 31: 151-9.
52. Milner M, Harrison RF, Gilligan E, Kelly A. *Bone density changes during 2 years treatment with tibolone or conjugated estrogens and norgestrel, compared with untreated controls in postmenopausal women*. Menopause 2000; 7: 327-33.
53. Reginster JY. *Postmenopausal hormonal treatment: conventional hormonal replacement therapy or tibolone? Effects on bone*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002; 31: 541-9.
54. Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, et al. *Randomized, double-blind, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss*. Osteoporosis Int 2002; 13: 241-8.
55. Thiébaud D, Bigler JM, Renteria S, et al. *A 3-year study of prevention of postmenopausal bone loss: conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone*. Menopause Sonderheft 1999; 1: 19-26.
56. Prelevic GM, Bartram C, Wood J, et al. *Comparative effects on bone mineral density of tibolone, transdermal estrogen and oral estrogen/progestogen therapy in postmenopausal women*. Gynecol Endocrinol 1996; 10: 413-20.
57. Bjarnason NH, Bjarnason K, Hassager C, Christiansen C. *The response in spinal bone mass to tibolone treatment is related to bone turnover in elderly women*. Bone 1997; 20: 151-5.
58. Parviainen MT, Jääskeläinen K, Kröger H, et al. *Urinary bone resorption markers in monitoring treatment of symptomatic osteoporosis*. Clinica Chimica Acta 1999; 279: 145-54.
59. Modelska K, Cummings S. *Tibolone for postmenopausal women: Systematic review of randomized trials*. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 16-23.
60. Cicinelli E, Ignarro LJ, Galantino P, et al. *Effects of tibolone on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women*. Fertil Steril 2002; 78: 464-8.
61. Lloyd G, 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.
62. Lloyd G, 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.
63. Dören M, Rübig A, Coelingh-Bennink HJT, Holzgreve W. *Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: comparative study of tibolone and continuous combined oestradiol and norethindrone acetate replacement therapy*. Am J Obstet Gynecol 2000; 3: 575-82.
64. Hardiman P, Nihoyannopoulos P, Kicovic PM, Ginsburg J. *Cardiovascular effects of Org OD 14 – a new steroidal therapy for climacteric symptoms*. Maturitas 1991; 13: 235-42.
65. Agrawal R, Prelevic G, Conway GS, et al. *Serum vascular endothelial growth factor concentrations in postmenopausal women: the effect of hormone replacement therapy*. Fertil Steril 2000; 73: 56-60.
66. Haenggi W, Bersinger NA, Mueller MD, Birkhäuser MH. *Decrease of serum endothelin levels with postmenopausal hormone replacement therapy or tibolone*. Gynecol Endocrinol 1999; 13: 202-5.
67. Simoncini T, Genazzani AR. *Tibolone inhibits leukocyte adhesion molecule expression in human endothelial cells*. Mol Cell Endocrinol 2000; 162: 87-94.
68. Zandberg P, Peters JLM, Demacker PNM, et al. *Tibolone prevents atherosclerotic lesion formation in cholesterol-fed, ovariectomised rabbits*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1844-54.
69. Zandberg P, Peters JLM, Demacker PNM, et al. *Comparison of the antiatherosclerotic effect of tibolone with that of estradiol and ethinyl estradiol in cholesterol-fed, ovariectomised rabbits*. Menopause 2001; 8: 96-105.
70. Erenus M, Ilihan AH, Elter K. *Effect of tibolone treatment on intima-media thickness and the resistive indices of the carotid arteries*. Fertil Steril 2003; 79: 268-73.
71. Bedenek-Jaszmann LJ. *Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women*. Maturitas 1987; Supp 1: 25-33.
72. Bjarnason N, Bjarnason KH, Bennink HJ, Christiansen C. *Tibolone: influence on markers cardiovascular disease*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1752-6.
73. Feher MD, Cox A, Levy A, Mayne P, Lant AF. *Short-term blood pressure and metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes*. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 281-3.
74. Castelo-Branco C, Casals E, Figueras F, et al. *Two-year prospective and comparative study on the effects of tibolone on lipid pattern, behavior of apolipoproteins A1 and B*. Menopause 1999; 6: 92-7.
75. Farish E, Barnes JF, Rolton HA, et al. *Effects of tibolone on lipoprotein (a) and HDL subfractions*. Maturitas 1995; 20: 215-9.
76. Celik H, Ayar A, Tug N, et al. *Effects of tibolone on plasma homocysteine levels in postmenopausal women*. Fertil Steril 2002; 78: 347-50.
77. Norris LA, Joyce M, O'Keeffe N, et al. *Haemostatic risk factors in healthy postmenopausal women taking hormone replacement therapy*. Maturitas 2002; 43: 125-33.
78. Rosati D, Miheli S, Pinto S, et al. *Changes in lipidic and hemostatic parameters induced by tibolone treatment*. Thromb Res 1997; 85: 273-8.
79. Van Wersch JW, Ubachs JM, van den Ende A, van Enk A. *The effect of two regimens of hormone replacement therapy on the haemostatic profile in postmenopausal women*. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994; 32: 449-53.
80. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, et al. *Effects of tibolone and continuous combined replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double blind, randomized study*. Fertil Steril 2000; 74: 10-9.
81. Crook D, Sidhu M, Seed M, et al. *Lipoprotein Lp (a) levels are reduced by danazol, an anabolic steroid*. Arteriosclerosis 1992; 92: 41-7.
82. Lloyd G, McGing E, Cooper A, et al. *A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women*. J Hum Hypertension 2000; 14: 99-104.
83. Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, et al. *Effect of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 251-3.
84. Cox A, Feher MD, Levy A, et al. *Short-term metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus*. Br J Clin Pharm 1994; 37: S10-S11P.
85. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. *Metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Maturitas 1998; 28: 271-6.

Adres do korespondencji

II Katedra i Klinika Ginekologii
Akademii Medycznej w Lublinie
SPSK 4
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin

