

# Tibolon w terapii substytucyjnej okresu menopauzy

(część 2.)

## *Tibolone in hormone replacement therapy (part 2)*

Artur J. Jakimiuk, Michał Bogusiewicz, Jacek Tomaszewski

*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. W podsumowaniu rezultatów badania WHI autorzy zastrzegli jednak, że rezultaty ich analizy nie odnoszą się do krótkoterminowej terapii substytucyjnej, mającej na celu zniwelowanie uciążliwych objawów neurovegetatywnych.*

**Słowa kluczowe:** menopauza, hormonalna terapia zastępcza, tibolon

(Przegląd Menopauzalny 2004; 5: 6–13)

Zaburzenia neurovegetatywne związane z przekwitaniem mogą pogarszać jakość życia pacjentek na kilka lat przed i przez wiele lat po menopauzie. Ponad połowa kobiet w okresie perimenopauzy uskarża się na uderzenia gorąca, których początek ma miejsce nawet do 2 lat przed definitywnym ustaniem miesiączkowania. Problem ten dotyczy ponad 80% populacji kobiet po menopauzie, żyjących w krajach wysoko uprzemysłowionych. Aż 75% pacjentek uznaje dolegliwości związane z uderzeniami gorąca za uciążliwe, zwłaszcza w ciągu pierwszych 2–4 lat ich trwania. U kolejnych 25% kobiet dolegliwości będą utrzymywały się przez kolejne 5–10 lat klimakterium [1–3].

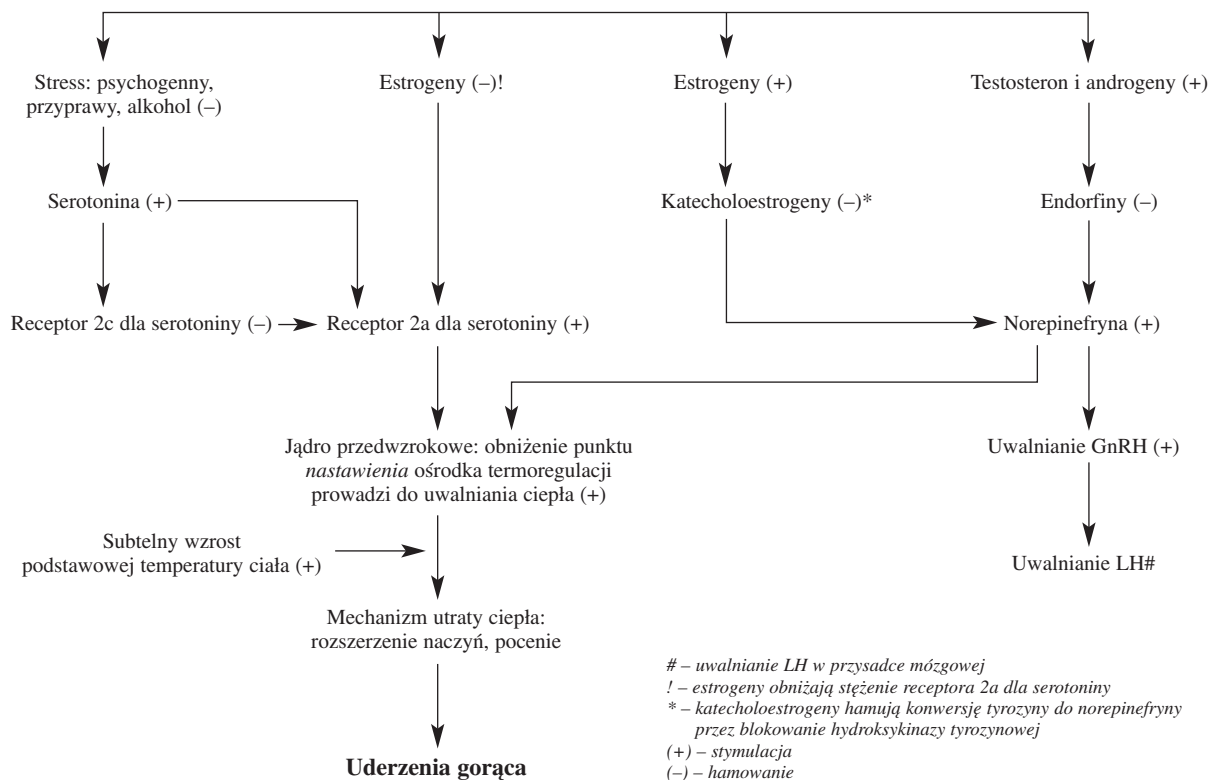
Uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry, zlewne poty, a nawet dreszcze są często poprzedzone zwiastunami w postaci dokuczliwych bólów głowy, nudności, kołatania serca, fenomenów słuchowych czy uczuciem *mrowienia skóry*. Powyższe symptomy, o różnym stopniu nasilenia, występują przeważnie spontanicznie, w sytu-

acjach najmniej przez kobiety oczekiwanych. Często są potęgowane przez spożywanie gorących pokarmów, używki (kawę, alkohol, przyprawy), pobyt w zamkniętych, ciasnych pomieszczeniach, stres emocjonalny, a nawet upalną i wilgotną pogodę. Zaburzenia termoregulacji, trwające zwykle kilkanaście sekund, u niektórych kobiet mogą przybierać formę ciężkich, kilkuminutowych napadów, dezorganizujących całkowicie ich aktywność życiową. Uderzenia gorąca często pojawiają się w godzinach nocnych, podczas snu, doprowadzając do zaburzeń wzorca snu i czuwania. Zmiany dotyczące jakości snu są często pierwszymi zwiastunami klimakterium.

Mechanizmy, które doprowadzają do utraty ciepła pod postacią uderzeń gorąca nie są do końca poznane. Zgodnie z teorią dysregulacji, za powstawanie uderzeń gorąca u kobiet po menopauzie odpowiedzialne są nieprawidłowości dotyczące dystrybucji estrogenów, endorfin i norepinefryny na poziomie ośrodka termoregulacji w podwzgórzu [4].

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





Ryc. 1. Czynniki hormonalne i ogólnoustrojowe inicjujące uderzenia gorąca u kobiet po menopauzie

We krwi pobranej od kobiet w czasie trwania napadów uderzeń gorąca odnotowano wysokie stężenie norepinefryny. Uwalnianie norepinefryny w OUN jest hamowane przez endorfiny oraz katecholeestrogeny. Estrogeny i androgeny stymulują powstawanie endorfin i przez to regulują wpływ norepinefryny na ośrodek termoregulacji [5, 6].

Niedobór estrogenów prowadzi do zmniejszenia poziomu serotoniny oraz zwiększenie gęstości jej receptora w podwzgórzu. Aktywacja receptorów serotoninowych doprowadza do utraty ciepła w postaci napadów naczynioruchowych i pocenia się [7–10].

Wszystkie działania terapeutyczne, mając na celu podwyższenie stężenia estrogenów oraz endorfin lub obniżenie uwalniania norepinefryny w mózgowiu prowadzą do zredukowania częstości epizodów uderzeń gorąca. Leki, które wykazywałyby działanie odwrotne, mogłyby nasilać ich powstawanie [1].

Estrogenowa terapia zastępcza zmniejsza u kobiet po menopauzie dolegliwości związane z uderzeniami gorąca o 80–90% i jest powszechnie uznawana za *złoty standard* w leczeniu tych stanów [1, 2, 11, 12].

Progestageny, stosowane doustnie lub parenteralnie, obniżają liczbę uderzeń gorąca, nawet u 75–90% pacjentek. Efekt ten zależy od dawki i odstępu pomię-

dzy kolejnymi dawkami, zwłaszcza w postaci iniekcji domięśniowych [1, 2, 11, 12].

Opublikowane dane, dotyczące efektu skojarzonego podawania estrogenów skoniugowanych (0,625 CEE) i metylotestosteronu (1,25 i 2,5 mg) w leczeniu dolegliwości naczynioruchowych są zachęcające. Korzystne opinie pacjentek stosujących tego typu leczenie wymagają jednak potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych [1, 2, 11, 12].

### Tibolon w leczeniu zaburzeń neurovegetatywnych okresu przekwitania

Tibolon jest związkiem łączącym w sobie aktywność estrogenową (3 $\alpha$  i 3 $\beta$  pochodne), progestagenową oraz androgenową (izomer  $\Delta^4$ ) [13, 14]. U pacjentek przyjmujących tibolon stężenie 7 $\alpha$ -metylo-etynylloestradiolu w surowicy krwi wynosi 125 pg/ml i jest zbliżone do wartości odnotowanych u pacjentek przyjmujących 2-składnikową tabletkę antykoncepcyjną, zawierającą 30  $\mu$ g EE<sub>2</sub> [15]. Siła działania progestagenowego jest porównywalna do 1/8 aktywności reprezentowanej przez noretisteron [16]. Potencjał androgenowy tibolonu odpowiada sile działania 1/20 metylotestosteronu [17].



Biorąc pod uwagę unikalny profil farmakologiczny tibolonu należy przypuszczać, że korzystny efekt jego działania polega na kontroli dystrybucji norepinefryny, endorfin i serotoniny na poziomie ośrodkowego układu nerwowego.

Wysoka skuteczność tibolonu w łagodzeniu objawów menopauzalnych jest dobrze udokumentowana. W większości randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w których porównywano działanie tibolonu do *placebo*, odnotowano zmniejszenie częstości występowania oraz nasilenia objawów naczynioruchowych u kobiet przyjmujących lek [18–25]. Tibolon łagodzi objawy naczynioruchowe równie skutecznie, jak walerianian estradiolu [26], skoniugowane estrogeny [27], ciągła terapia oparta na 17 $\beta$ -estradiolu i octanie norethisteronu [28] oraz terapia sekwencyjna estrogenami skoniugowanymi i octanem medroksyprogesteronu [25].

Landgren i wsp. [24] wykazali, że redukcja uciążliwych objawów menopauzalnych u kobiet zależy od zastosowanej dawki leku. Po 12 tyg. terapii aż 86% kobiet przyjmujących tibolon nie zgłaszało dolegliwości związanych z uderzeniami gorąca albo były one łagodnie wyrażone. W grupie kobiet stosujących skoniugowane estrogeny lub przyjmujących *placebo* poprawę zgłaszało jedynie 56% z nich. Tibolon w dawce 1,25 ng powodował całkowite ustąpienie objawów lub występowanie tylko jednego łagodnego epizodu warów u 51,2% pacjentek, podczas gdy dla dawek 2,5 mg i 5 mg odpowiednio u 62,9 oraz 76,6% kobiet. W grupie pacjentek stosujących skoniugowane estrogeny lub *placebo* odsetek kobiet zgłaszających poprawę był niższy i wynosił odpowiednio 27,9 i 28,6%. Zbliżone rezultaty odnotował Ginnsburg i wsp. [29], którzy wykazali, że po 6 mies. terapii tibolonem odsetek kobiet zgłaszających objawy naczynioruchowe zmniejszył się z 38,6 do 2,6%.

Udokumentowano korzystne działanie tibolonu u pacjentek po menopauzie, skarżących się na naczynioruchowe bóle i zawroty głowy [18–20, 25–27], bóle kręgosłupa [27], parestezje [25], suchość skóry [25], bezsenność [18–20, 25–27], uczucie znużenia [18–20, 26], duszność [20, 26], kołatanie serca [18, 25, 26, 30] oraz zgłaszających problemy z koncentracją [27] i drażliwością [20, 26]. Skuteczność tibolonu w łagodzeniu tych dolegliwości była porównywalna z efektem terapeutycznym uzyskanym po zastosowaniu walerianianu estradiolu [26, 27], estrogenów skoniugowanych [27] oraz po terapii sekwencyjnej estrogenami skoniugowanymi i octanem medroksyprogesteronu [25].

W przypadku dolegliwości bólowych głowy tibolon był przez pacjentki oceniany jako bardziej efektywny w porównaniu do walerianianu estradiolu [27]. Podobnie u kobiet, które skarżyły się na uciążliwe zawroty głowy, zastosowanie tibolonu dało korzystniejszy rezultat terapeutyczny niż sekwencyjna terapia skoniugowanymi estrogenami i octanem medroksyprogesteronu [25].

Jedynie Cittadini i wsp. [30] oraz Trevox i wsp. [31] nie potwierdzili korzystnego efektu leczniczego tibolonu na istotną redukcję objawów naczynioruchowych u kobiet po menopauzie.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, tibolon, pomimo braku publikacji o tzw. *dużej sile statystycznego obrazowania*, wydaje się być atrakcyjną opcją terapeutyczną dla kobiet w okresie klimakterium, cierpiących z powodu objawów wypadowych.

## Wpływ tibolonu na nastrój

W okresie okołomenopauzalnym wiele kobiet doświadcza zaburzeń nastroju, głównie stanów depresyjnych. Dotychczas nie udało się jednoznacznie rozstrzygnąć, czy objawy te są wynikiem niedoboru estrogenów jajnikowych i/lub deficytu androgenów, czy też pojawiają się wtórnie do objawów naczynioruchowych [32]. Pomimo że bezpośredni związek przyczynowy dotyczący zależności pomiędzy depresją a wejściem kobiety w okres menopauzy jest kwestionowany [33], estrogenowa terapia zastępcza wydaje się korzystnie wpływać na nastrój [34, 35]. Poprawę nastroju u kobiet będących w okresie menopauzy zaobserwowano również po zastosowaniu preparatów zawierających androgeny [34, 35]. Z drugiej strony progestageny mogą inicjować zaburzenia depresyjne [36]. Większość randomizowanych badań klinicznych wykazała poprawę nastroju u kobiet przyjmujących tibolon [20, 25–27, 37–39]. Lek był równie skuteczny w przeciwdziałaniu stanom depresyjnym, jak walerianian estradiolu [22, 27], a nawet dawał lepszy efekt terapeutyczny niż estrogeny skoniugowane z sekwencyjną wstawką octanu progesteronu [25]. Istnieją hipotezy, że poprawa nastroju u kobiet przyjmujących tibolon może być związana z podwyższeniem koncentracji  $\beta$ -endorfiny w OUN [37, 38] i/lub jest wynikiem androgennego działania jego izomeru  $\Delta^4$ .

## Wpływ tibolonu na funkcje seksualne

Wiele kobiet zgłasza problemy sfery intymnej jako jedną z głównych dolegliwości okresu menopauzy [32, 40]. W świetle współczesnych badań u podłoża dysfunkcji seksualnych okresu przekwitania duże znaczenie odgrywają zmiany w gospodarce androgenowej: zmniejszenie syntezy testosteronu oraz siarczanu dehydroepiandrosteronu [32, 40]. Zgodnie z tymi obserwacjami zastosowanie testosteronu u kobiet po menopauzie ma poprawiać jakość życia seksualnego nie tylko w porównaniu do *placebo*, ale również w stosunku do estrogenowej terapii zastępczej [41–43].

Rezultaty większości opublikowanych badań wykazały, że tibolon korzystnie wpływa na funkcje seksualne kobiet [18, 23, 44–47]. Uważa się, że korzystne działanie na popęd seksualny tibolon zawdzięcza swoim uni-



kalnym właściwościom estrogenowym i androgenowym. Co więcej, u kobiet przyjmujących tibolon odnotowano wyższe stężenia wolnego testosteronu oraz niższe stężenia SHBG w porównaniu do pacjentek stosujących estradiol z octanem noretisteronu [48].

Laan i wsp. [23] poddali ocenie stopień ukrwienia ścian pochwy w przebiegu 3-miesięcznej terapii tibolonom. W grupie kobiet przyjmujących lek obserwowali istotne zwiększenie przepływu krwi przez naczynia ściany pochwy w porównaniu do grupy *placebo*. Tibolon potencjalizował odpowiedź seksualną kobiety, zwłaszcza dotyczącą podniecenia w wyniku działania bodźców wewnętrznych (fantazji erotycznych), ale nie bodźców zewnętrznych (filmów o tematyce erotycznej). Pacjentki stosujące tibolon częściej zgłaszały fantazje erotyczne, większą wrażliwość na bodźce seksualne oraz poprawę w nawilżaniu pochwy w odpowiedzi na pobudzenie seksualne.

Nathorst-Boos i Hammar [45] porównali wpływ przyjmowania tibolonu lub  $17\beta$ -estradiolu w połączeniu z octanem noretisteronu na funkcje seksualne kobiet po menopauzie. Oba rodzaje terapii istotnie zwiększyły libido, jednakże po 24 i 48 tyg. leczenia stwierdzono korzystniejsze działanie tibolonu w zakresie częstości oraz zadowolenia ze współżycia.

## Wpływ tibolonu na błonę śluzową macicy – krwawienia w przebiegu terapii

W błonie śluzowej macicy tibolon jest przekształcany do izomeru  $\Delta^4$ , który nie posiada właściwości estrogenowych, lecz wykazuje aktywność progestagenową i androgenową [49]. W związku z tym długotrwała terapia tibolonom nie wymaga dodatkowego stosowania progestagenów [50]. Potwierdzają to obrazy histologiczne skrawków błony śluzowej macicy pobranych od kobiet przyjmujących tibolon. U zdecydowanej większości pacjentek nie zaobserwowano stymulacji endometrium. Genazzani i wsp. [50], analizując obrazy histologiczne endometrium uzyskanego od 168 kobiet leczonych tibolonom (2,5 mg/dobę) przez okres od 3 mies. do 5 lat nie stwierdzili zmian w wyglądzie tej tkanki u 90% pacjentek. W 15 przypadkach (8,9%) wykazano zmiany proliferacyjne, typowe dla wczesnej fazy wzrostowej endometrium. Punnonen i wsp. [51], oceniając histopatologicznie skrawki błony śluzowej macicy u 69 kobiet przyjmujących tibolon przez 90 dni nie odnotowali cytologicznych wykładników stymulacji tej tkanki (83,5% pacjentek). Jedynie u 11 z nich (16,4%) stwierdzili pobudzenie endometrium o charakterze wczesnych zmian proliferacyjnych. Po zastosowaniu progestagenu (lynesterolu w dawce 1 mg/dobę) w 91. dniu badania krwawienie z odstawienia wystąpiło jedynie u 5 z tych pacjentek.

Meuwissen i wsp. [52] porównali częstość występowania krwawień z odstawienia po 12-dniowym przy-

mowaniu octanu noretisteronu (NETA), octanu medroksyprogesteronu (MPA) oraz tibolonu u kobiet leczonych uprzednio estrogenami. U kobiet, u których początkowa grubość endometrium nie przekraczała 9 mm krwawienia miały miejsce u wszystkich pacjentek przyjmujących NETA, 80% przyjmujących MPA oraz jedynie u 34% kobiet leczonych tibolonom. W przypadku, gdy wyjściowa grubość błony śluzowej macicy była wyższa niż 9 mm, krwawienia obserwowano u wszystkich stosujących MPA, niemal wszystkich przyjmujących NETA, ale tylko u 56% otrzymujących tibolon. Jednocześnie w wyniku terapii tibolonom dochodziło do regresji endometrium, co pozwala sądzić, że lek ten zastosowany jako progestagen powoduje zmiany atroficzne błony śluzowej bez wywoływania krwawień z odstawienia.

Hänggi i wsp. [53] wykazali, że 12-miesięczna terapia tibolonom nie miała istotnego wpływu na grubość endometrium, ani na objętości macicy.

Pomimo ograniczonego oddziaływania tibolonu na endometrium u pewnego odsetka kobiet (11 do 51%) przyjmujących lek obserwuje się krwawienia z jamy macicy, przy czym częstość występowania epizodów krwawień uzależniona jest od okresu, jaki upłynął pomiędzy ostatnią miesiączką a rozpoczęciem terapii oraz od dawki leku (tab. I).

Odsetek pacjentek zgłaszających epizody krwawień był ponaddwukrotnie większy w grupie stosującej tibolon w dawce 2,5 mg w porównaniu do grupy *placebo*. Średni czas trwania menopauzy u badanych kobiet nie przekroczył 2 lat [54–57].

W badaniu Rymera i wsp. [54] u połowy kobiet zgłaszających krwawienia z jamy macicy w trakcie terapii tibolonom okres, jaki upłynął od ostatniej miesiączki wahał się w przedziale 6–12 mies. Pacjentki, u których wystąpiły krwawienia charakteryzował wcześniejszy wiek wystąpienia menopauzy, a 83% z nich było młodsze niż średnia wieku wystąpienia menopauzy. U blisko 70% kobiet krwawiących wykrywano estradiol w surowicy krwi. W żadnym przypadku nie stwierdzono stymulacji endometrium.

Berning i wsp. [57] odnotowali krwawienia z macicy u ponad połowy kobiet przyjmujących 2,5 mg tibolonu na dobę. Liczba epizodów krwawień była wyższa u pacjentek przyjmujących tibolon (42 dla dawki 2,5 mg oraz 20 dla dawki 1,25 mg) w porównaniu do grupy *placebo* (8 epizodów). W grupie *placebo* pacjentki zgłaszające krwawienia w porównaniu do kobiet, u których nie obserwowano krwawień były młodsze, wcześniej odnotowały ostatnie krwawienie miesięczne, a także charakteryzowały się krótszym czasem trwania menopauzy i wyższym średnim stężeniem estradiolu w surowicy krwi. Odwrotne zależności w zakresie wieku oraz czasu wystąpienia menopauzy odnotowano w grupie przyjmującej 2,5 mg tibolonu. U pacjentek stosujących tibolon nie obserwowano zależności pomiędzy okresem, jaki upłynął od ostatniej miesiączki i stężeniem estradiolu a częstością występowania krwawień.



**Tab. I. Przegląd badań oceniających częstość krwawień z macicy podczas przyjmowania tibolonu**

Badanie	Liczba pacjentek	Czas trwania badania	Wiek pacjentek (lata)	Okres jaki upłynął od menopauzy	Odsetek pacjentek zgłaszających krwawienia (%)
Rymer i wsp. (1994)		24 mies.	49,5±4,2	21 mies. (6–36 mies.)	
Tibolon 2,5 mg	46				20
Placebo	45				9,4
Ginsburg i wsp. (1995)		1–8 lat			
Tibolon 2,5 mg	301		63,3±4,2	14,9±9,3 lat	12,7
Ginsburg i wsp. (1996)					
Tibolon 2,5 mg	434	35,2±1,3 mies.	61,2±1,2	12,4±1,1 lat (1–34 lat)	12
Bjarnason i wsp. (1996)		24 mies.			
Tibolon 2,5 mg	35		65,5	17,5 lat	20
Tibolon 1,25 mg	36		66,4	19,6 lat	11
Placebo	20		68,4	68,4 lat	5
Berning i wsp. (2000)		24 mies.	52,7±2,9	20 mies. (12–30 mies.)	
Tibolon 2,5 mg	35				51
Tibolon 1,25 mg	36				44
placebo	23				22

W oparciu o badania obserwacyjne Ginsburg i wsp. [29] stwierdzili mniejszy, w porównaniu do powyższych doniesień, odsetek (ok. 12%) kobiet zgłaszających krwawienia z jamy macicy w przebiegu terapii tibolonem. Podsumowując 8-letnie doświadczenia z zastosowaniem tibolonu (n=301 kobiet) krwawienia z jamy macicy odnotowano u 33 pacjentek, przy czym u 17 mogły wiązać się one z wcześniejszą terapią estrogenową. Należy jednak zauważyć, że średni wiek uczestniczek badania (ponad 63 lata) był wyższy niż typowy wiek rozpoczęcia leczenia substytucyjnego w okresie menopauzy, chociaż, jak podkreślają autorzy, u większości kobiet objętych obserwacją od czasu ostatniej miesiączki upłynęło od 3 do 5 lat.

W kolejnym doniesieniu Ginsburg i wsp. [55] analizą objęły 434 kobiety przyjmujące tibolon w dawce 2,5 mg. Podobnie jak w poprzednim badaniu, średni wiek kobiet w momencie rozpoczęcia terapii przekraczał 60 lat, a u większości z nich od ostatniego krwawienia miesięcznego upłynęło przynajmniej 3 lata. U 52 uczestniczek wystąpiły krwawienia z jamy macicy, przy czym u 43 odnotowano tylko 1 epizod. Autorzy zwrócili uwagę na fakt, że u 30 pacjentek krwawienia pojawiły się podczas pierwszych 4 mies. leczenia, przy czym 17 kobiet stosowało estrogeny w przeciągu 6 mies. przed rozpoczęciem przyjmowania tibolonu. 17 pacjentek zgłosiło krwawienia z dróg rodnych po roku trwania terapii. W tej grupie kobiet u niemal połowy stwierdzono patologiczne zmiany w zakresie endometrium lub macicy: polipy endometrialne, mięśniaki, prosty rozrost błony śluzowej, przedinwazyjną postać gruczolakoraka endometrium. 5 kobiet, u których krwawienia wystąpiły pod-

czas pierwszych miesięcy leczenia i mogły być związane z wcześniejszym stosowaniem estrogenów, nie poddano analizie ze względu na niekompletność danych.

Pomimo że krwawienia z macicy związane z przyjmowaniem tibolonu występują częściej podczas pierwszych miesięcy terapii, lek ten wykazuje korzystniejszy profil krwawień w porównaniu z ciągłą terapią estrogenowo-progestagenową. Hammar i wsp. [28] oraz Winkler i wsp. [58] zauważyli, że krwawienia z macicy są 2-krotnie rzadziej zgłaszane przez kobiety przyjmujące tibolon niż w przypadku stosujących walerianian estradiolu z octanem noretisteronu. Jednakże, opierając się na rezultatach uzyskanych przez Al-Azzawi i wsp. [59], tylko podczas pierwszych 3 mies. leczenia epizody krwawień występowały częściej u pacjentek stosujących walerianian estradiolu z octanem noretisteronu, w porównaniu do grupy przyjmującej tibolon. Podobne wyniki uzyskano w badaniu porównującym krwawienia u kobiet przyjmujących tibolon oraz ciągłą terapię estrogenowo-progestagenową opartą na skoniugowanych estrogenach i octanie medroksyprogesteronu [60]. O ile podczas pierwszych 6 cykli leczenia krwawienia rzadziej występowały u kobiet przyjmujących tibolon, to w dalszym przebiegu terapii nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami.

Częstą przyczyną krwawień z macicy u kobiet przyjmujących tibolon są zmiany organiczne: polipy endometrialne oraz mięśniaki macicy. Habiba i wsp. [61] w grupie 37 krwawiących pacjentek w 10 przypadkach wykrył polipy endometrialne, u 5 kobiet mięśniaki, a u 2 wrodzone wady macicy. Podobnie Ginsburg i wsp. [55] pośród 47 kobiet krwawiących podczas le-



czenia tibolonom aż u 11 stwierdzili polipy endometrialne, a u 7 pacjentek mięśniaki macicy. W 2 przypadkach badanie histologiczne wykazało prosty rozrost błony śluzowej, a w 2 kolejnych przedinwazyjnego raka endometrium. W połowie przypadków nie stwierdzono jednoznacznej przyczyny krwawień. Pewien wpływ na wyniki badania mógł mieć wiek uczestniczących w nim kobiet (średnio 61,2±1,2 lata).

Inną przyczynę krwawień u kobiet podczas przyjmowania tibolonu przedstawili Berning i wsp. [57]. W grupie 34 kobiet (średnia wieku 52,7±2,9) stwierdzono endometrium atroficzne lub nie uzyskano materiału przy pomocy biopsji aspiracyjnej. Jedynie u 2 pacjentek przyjmujących tibolon w dawce dobowej 1,25 mg obserwowano zmiany proliferacyjne błony śluzowej. Autorzy opisali również przypadek pacjentki, u której wystąpiło 8 epizodów krwawień, a przyczyną były mięśniaki macicy.

Podsumowując wyniki powyższych badań należy stwierdzić, że długotrwałe stosowanie tibolonu wiąże się z występowaniem krwawień z jamy macicy u pewnej liczby pacjentek. Epizodów krwawień częściej można spodziewać się u kobiet, u których rozpoczęto leczenie w kilka lub kilkanaście miesięcy od ostatniej miesiączki oraz u tych, które wcześniej przyjmowały preparaty estrogenowe. W pierwszych kilku cyklach terapii tibolon wywołuje krwawienia rzadziej niż preparaty estrogeno-progestagenowe przyjmowane w sposób ciągły, co może mieć pozytywny wpływ na kontynuację leczenia. U niektórych kobiet u podłoża krwawień mogą leżeć patologie macicy, zwłaszcza polipy endometrialne i mięśniaki, jednakże związek etiologiczny pomiędzy tibolonom i występowaniem polipów ze względu na stosunkowo nieliczne badane grupy pacjentek jest niejasny.

## Tibolon a mięśniaki macicy

Wzrastanie mięśniaków macicy uzależnione jest od działania hormonów jajnikowych-estrogenów i progesteronu. Z tego powodu decyzja o rozpoczęciu hormonalnej terapii zastępczej u kobiet z mięśniakami często stanowi dylemat kliniczny. Wyniki nielicznych dotychczas opublikowanych badań wykazują, że zastosowanie tibolonu u kobiet po menopauzie nie stymuluje wzrostu tych guzów. Ultrasonograficzne pomiary mięśniaków w trakcie rocznej terapii tibolonom nie wykazały zmiany ich wielkości u 70% pacjentek [62]. W pozostałej grupie pacjentek u połowy z nich zaobserwowano niewielki wzrost, a u połowy zmniejszenie rozmiarów mięśniaków. W grupie przyjmującej *placebo* odnotowano niemal identyczne wyniki. Podobnie po 3 latach obserwacji nie wykazano istotnego wpływu tibolonu na mięśniaki macicy [63]. Niewielki wzrost mięśniaków uwidocznił się jedynie u kilku procent pacjentek, ale jedynie w pierwszych 2 latach terapii [64].

Palomba i wsp. [65] wykazali, że zastosowanie tibolonu wraz z analogami GnRH (*add-back therapy*) nie zmniejsza efektywności terapii związanej z obecnością mięśniaków, a znacznie łagodzi objawy naczynioruchowe oraz przeciwdziała utracie masy kostnej u leczonych w ten sposób kobiet.

## Tibolon w leczeniu endometriozy

Leczenie analogami GnRH wiąże się z wystąpieniem uciążliwych objawów wynikających z hipostrogenizmu. Pomimo skąpych danych, dotyczących możliwości uzupełnienia tibolonom farmakoterapii z zastosowaniem analogów GnRH (*add-back therapy*) wydaje się, że lek ten skutecznie przeciwdziała objawom naczynioruchowym, zmniejsza utratę masy kostnej, a jednocześnie nie wykazuje stymulującego wpływu na endometrium [66, 67]. Badania przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej grupie pacjentek pozwalają sądzić, że tibolon może być bezpiecznie wykorzystywany w terapii substytucyjnej u kobiet po usunięciu jajników z powodu głęboko naciekającej endometriozy [68].

## Objawy uboczne związane z tibolonom. Przyczyny rezygnacji z terapii

Tibolon jest lekiem dobrze tolerowanym. Po roku terapię tym lekiem kontynuuje ponad 80% stosujących go kobiet [29].

Obok krwawień z macicy, niepożądane objawy związane z terapią tibolonom najczęściej zgłaszane przez pacjentki (ok. 5% pacjentek) dotyczyły: wzrostu masy ciała, wzdęć, uczucia napięcia piersi, dolegliwości bólowych głowy i segmentu lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa, objawów dyspeptycznych oraz pojawienia się owłosienia na twarzy [25, 29, 60].

W najdłuższym z dotychczas przeprowadzonych badań [29], spośród 301 uczestniczek jedynie 8 (2,6%) zrezygnowało z terapii z powodu objawów ubocznych (wzrost masy ciała, tendencji do obrzęków i wzdęć). Podobnie w badaniu Egartera i wsp. [25] wzrost masy ciała był przyczyną rezygnacji z leczenia tibolonom u 2 z grupy 77 pacjentek.

Ginsburg i wsp. [29] w przebiegu 8-letniej obserwacji kobiet przyjmujących tibolon, wzmożone napięcie piersi odnotowali u 7,5% uczestniczek. W grupie 70 kobiet, które podjęły terapię tibolonom ze względu na złą tolerancję estrogenów (20%) objaw ten wystąpił jedynie u 1 pacjentki (1,4%), w porównaniu do okresu, gdy przyjmowała ona tylko estrogeny. W badaniu Hubera i wsp. [60] napięcie piersi występowało znacznie rzadziej u pacjentek przyjmujących tibolon (2,4%) w porównaniu do estrogenów skoniugowanych z octanem medroksyprogesteronu (17,1%).



## 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 hot flushes, mood, sexual function and uterus.

**Key words:** menopause, hormone replacement therapy, tibolone

## Piśmiennictwo

1. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, et al. *Pathophysiology and treatment of hot flashes*. Mayo Clin Proc 2002; 77: 1207-18.
2. Porter C, Rees M. *Menopause, climacteric and premature ovarian failure*. Current Obstet Gynaecol 2002; 12: 212-7.
3. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. *The menopause*. Lancet 1999; 353: 571-80.
4. Freedman RR, Norton D, Woodward S, et al. *Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2354-8.
5. Kronenberg F, Downey JA. *Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes: a review*. Am J Physiol Pharmacol 1987; 65: 1312-24.
6. Rosenberg J, Arsen SH. *Hypothesis: pathogenesis of postmenopausal hot flush*. Med Hypotheses 1991; 35: 349-50.
7. Gonzales GF, Carrillo C. *Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels*. Maturitas 1993; 17: 23-9.
8. Blum I, Vered Y, Lifshitz A, et al. *The effect of estrogen replacement therapy on plasma serotonin and catecholamines of postmenopausal women*. Isr J Med Sci 1996; 32: 1158-62.
9. Fink G, Sumner BE. *Oestrogen and mental state*. Nature 1996; 383: 306.
10. Berendsen HH. *The role of serotonin in hot flushes*. Maturitas 2000; 36: 155-64.
11. Fitzpatrick LA, Santen RJ. *Editorial: Hot Flashes: the Old and the New, What Is Really true?* Mayo Clin Proc 2002; 77: 1115-58.
12. Davis AR. *Recent advances in female sexual dysfunction*. Curr Psychiatry Rep 2000; 2: 211-4.
13. de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WGEJ, et al. *Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone*. Steroids 2003; 68: 21-30.
14. 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.
15. Wiegratz I, Sanger N, Kuhl H. *Formation of 7 alpha-methyl-ethinyl estradiol during treatment with tibolone*. Menopause 2002; 9: 293-5.
16. 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.
17. Jakowicki JA. *Struktura i charakterystyka sterydów stosowanych w HRT*. W: red. Jakowicki J. *Klimakterium. Hormonalna terapia zastępcza. Poradnik Terapeutyczny*. Bifolium. Lublin 2001: 171-204.
18. Kicovic PJL, Cortes-Prieto M, Milojević S, et al. *Placebo controlled cross-over study of effect of Org OD 14 in menopausal women*. Reproduction 1982; 6: 81-91.
19. Nevinny-Stickel J. *Long-term cross-over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients*. Arch Gynecol 1983; 234: 27-34.
20. Bedenek-Jaszmann LJ. *Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women*. Maturitas Suppl 1987; 1: 25-33.
21. De Aloyisio D, Fabiani AG, Mauloni M, et al. *Use of Org OD 14 for the treatment of climacteric complaints*. Maturitas Suppl; 1987; 1: 49-65.
22. Lindsay R, Hart DM, Kraszewski A. *Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis*. Br Med J 1980; 280: 1207-9.
23. Laan E, van Lunsen RHW, Everaerd W. *The effect of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women*. Climacteric 2001; 4: 28-41.
24. Landgren MB, Bennik HJT, Helmond FA, et al. *Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric syndrome*. BJOG 2002; 109: 1109-14.
25. Egarter C, Huber J, Leikermoser R, et al. *Tibolone versus conjugated estrogen and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints*. Maturitas 1996; 23: 55-62.
26. Crona N, Samsioe G, Lindberg UB, et al. *Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo*. Maturitas 1988; 9: 303-8.
27. Volpe A, Facchinetti F, Grasso A, et al. *Benefits and risks of different hormonal replacements therapies in postmenopausal women*. Maturitas 1986; 8: 327-34.
28. Hammar M, Christau J, Rud T, et al. *A double-blind, randomised trial comparing the effect of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms*. Br J Obstet Gynecol 1998; 105: 94-911.
29. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, et al. *Clinical experience with tibolone (Livial®) over 8 years*. Maturitas 1995; 21: 71-6.
30. Cittadini JB, Ben AR, Denari HJ, et al. *Use of a new steroid (Org OD 14) in the climacteric syndrome*. Reproduction 1982; 6: 69-79.
31. Trevous R, Dieulaggard P, Blum A. *Efficacy and safety of Org OD 14 the treatment of climacteric complaints*. Maturitas 1983; 5: 89-96.
32. Davis SR. *The effects of tibolone on mood and libido*. Menopause 2002; 9: 162-70.
33. Nicol-Smith L. *Casualty, menopause and depression: A critical review of the literature*. BMJ 1997; 313: 1229-32.
34. Sherwin BB, Gelfand NM. *Sex steroids and affect in the surgical menopause: A double-blind, crossover-study*. Psychoneuroendocrinology 1985; 10: 325-35.
35. Sherwin BB. *Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgical menopause*. J Affect Disord 1988; 14: 177-87.
36. Sherwin BB. *The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behaviour in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 336-43.
37. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, et al. *Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral  $\beta$ -endorphin in castrated rats and postmenopausal women*. Maturitas 1997; Suppl 1: 35-48.
38. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, et al. *Steroid replacement therapy increases  $\beta$ -endorphin and  $\beta$ -lipotropin plasma levels in postmenopausal women*. Gynecol Obstet Invest 1988; 26: 153-9.
39. Tax L, Goorissen E, Kicovic P. *Clinical profile of Org OD 14*. Maturitas 1987; Suppl 1: 3-13.
40. Palacios S, Tobar AC, Menendez C. *Sexuality in the climacteric years*. Maturitas 2002; 43 Suppl. 1: S69-S77.
41. Sherwin BB, Gelfand NM, Brender W. *Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in surgical menopause*. Psychosom Med 1997; 47: 339-51.
42. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, et al. *Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: The Rancho Bernardo Study*. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 645-51.



43. Burger HG, Hailes J, Nelson J, et al. *Effect of combined implants of estradiol and testosterone on libido in postmenopausal women.* BMJ 1987; 294: 936-7.
44. Palacios S, Menendez C, Jurado R, et al. *Changes in sex behaviour after menopause; effect of tibolone.* Maturitas 1995; 22: 155-61.
45. Nathorst-Boos J, Hammar M. *Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen.* Maturitas 1997; 26: 15-20.
46. Castelo-Branco C, Vincente J, Figueras F, et al. *Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern, and sexuality in postmenopausal women.* Maturitas 2000; 34: 161-8.
47. Egarter C, Topcuoglu A, Vogl S, et al. *Hormone replacement therapy with tibolone; effect on sexual function in postmenopausal women.* Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 649-53.
48. Dören M, Ruebig A, Holzgreve W. *Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy.* Fertil Steril 2001; 75: 554-8.
49. Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, et al. *Human endometrial 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14).* J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 45: 245-351.
50. Genazzani AR, Benedek-Jaszman DM, Andolsek L, et al. *Org OD 14 and the endometrium.* Maturitas 1991; 13: 234-251.
51. Punnonen R, Liukko P, Cortes-Prieto J, et al. *Multicentre study of effects of Org OD 14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in post-menopausal and oophorectomized women.* Maturitas 1984; 5: 281-6.
52. Meuwissen JHJM, Wiegerinck MAHM, Haverkorn MJ. *Regression of endometrial thickness in combination with reduced withdrawal bleeding as a progestational effect of tibolone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy.* Maturitas 1995; 21: 121-5.
53. Hänggi W, Bersinger N, Altermatt HJ, et al. *Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users.* Maturitas 1997; 27: 133-43.
54. Rymer J, Fogelman I, Chapman MG. *The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment.* Br J Obstet Gynecol 1994; 101: 53-6.
55. Ginsburg J, Prelevic GM. *Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone.* Maturitas 1996; 24: 107-10.
56. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, et al. *Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2419-22.
57. Berning B, van Kuijk CV, Bennink HJT, et al. *Absent correlation between vaginal bleeding and oestradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women.* Maturitas 2000; 35: 81-8.
58. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, et al. *Effect of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study.* Fertil Steril 2000; 74: 10-9.
59. Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, et al. *Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone.* Obstet Gynecol 1999; 93: 258-64.
60. Huber J, Palacios S, Berglund L, et al. *Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women.* BJOG 2002; 109: 886-93.
61. Habiba M, Ramsay J, Akad A, et al. *Immunohistochemical and hysteroscopic assessment of postmenopausal women with uterine bleeding whilst taking tibolone.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 66: 45-9.
62. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, et al. *Effect of tibolone on postmenopausal women with myomas.* Maturitas 1997; 27: 197-1.
63. Gregoriou O, Conidaris S, Botsis D, et al. *Long effect of tibolone on postmenopausal women with uterine leiomyomas.* Maturitas 2001; 40: 95-9.
64. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli S, et al. *A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 88: 91-4.
65. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, et al. *A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomas.* Fertil Steril 1998; 70: 111-8.
66. Uryan II, Taskin O, Erden F, et al. *Effectiveness and long-term safety of prolonged goserelin and tibolone in women with endometriosis.* J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996; 3 (4 Supp): S51-S52.
67. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S. *Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis.* Fertil Steril 1997; 67: 40-5.
68. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. *Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis.* Maturitas 1999; 32: 189-93.

## Adres do korespondencji

II Katedra i Klinika Ginekologii  
Akademii Medycznej w Lublinie  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4  
ul. Jaczewskiego 8  
20-954 Lublin

