

# Efekt działania tybolonu u kobiet w starszym wieku w okresie pomenopauzalnym

Streszczenie artykułu:

*Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D. i wsp.*

*The effects of tibolone in older postmenopausal women  
N. Engl. J. Med. 2008; 359: 697–708*

## Wstęp

Tybolon należący do syntetycznych, selektywnych regulatorów estrogenowej aktywności tkankowej jest stosowany jako preparat łagodzący objawy menopauzy oraz w profilaktyce osteoporozy u kobiet. Jednak jego wpływ na występowanie złamań kości, raka gruczołu piersiowego czy endometrium, a także na choroby układu sercowo-naczyniowego pozostaje niejasny. Autorzy próby LIFT zaprojektowali randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo, aby sprawdzić skuteczność tybolonu (w dawce 1,25 mg/d.) w redukcji złamań kręgow u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym.

## Material i metody

Kobiety (n = 4538) w wieku 60–85 lat, z gęstością mineralną (BMD) kości udowej lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa mniejszą lub równą –2,5 w skali T-score lub mniejszą bądź równą –2, ale z potwierdzonym radiologicznie złamaniem trzonu kręgu (bez objawów klinicznych), losowo przydzielono do grup otrzymujących doustnie tybolon w dawce 1,25 mg/d. bądź placebo. Pacjentki w obu grupach otrzymywały ponadto 600–1000 mg cytrynianu wapnia oraz 400–800 j.m. witaminy D<sub>3</sub>/d. Grupy nie różniły się znamienne statystycznie pod względem średniego wieku, wskaźnika masy ciała (BMI), częstości stosowania terapii hormonalnej w przeszłości, palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, średniej BMD, częstości złamań kręgu czy innych złamań w wywiadzie. W trakcie badania uczestniczki poddawano cyklicznej ocenie radiologicznej (kręgosłup i kość udowa), wykonano u nich dwuwiązkową absorpcjometrię rentgenowską odcinka lędźwiowego

kręgosłupa i proksymalnego odcinka kości udowej, ponadto mammografię i USG narządów rodnych (przezpochwowe), badanie cytologiczne, a jeżeli istniały wskazania — również biopsję endometrium. Epizody sercowo-naczyniowe ocenila według ściśle określonych kryteriów grupa ekspertów. Należy podkreślić, że pacjentkom, u których redukcja BMD między badaniami wyniosła co najmniej 7%, proponowano leczenie osteoporozy o udowodnionej skuteczności, wycofując je z badania.

## Analiza statystyczna

Analizą objęto pacjentki, które poddano randomizacji i które otrzymały co najmniej 1 dawkę leku. Do analizy złamań zakwalifikowano wszystkie kobiety, u których przeprowadzono co najmniej 1 kontrolę radiologiczną. Używano modelu regresji Coxa oraz modelu regresji Poisson.

## Wyniki i wnioski

W grupie pacjentek przyjmujących tybolon, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, uzyskano redukcję ryzyka złamania kręgu — 70/1000 osobolat vs. 126/1000 osobolat (HR: 0,55; 95% CI: 0,41 vs. 0,74; p < 0,001) oraz zmniejszenie ryzyka innego złamania niż złamanie kręgu — 122/1000 osobolat vs. 166/1000 osobolat (HR: 0,74; 95% CI: 0,58 vs. 0,93; p = 0,01). Różnice między grupami były jeszcze bardziej widoczne wśród kobiet z przebytym złamaniem kręgu przed włączeniem do badania (tab. 1).

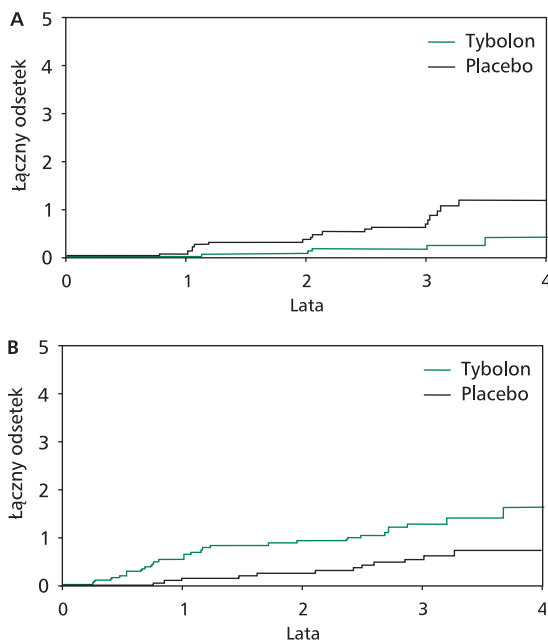
Ponadto w grupie pacjentek przyjmujących tybolon uzyskano redukcję ryzyka raka piersi (HR: 0,32; 95% CI: 0,13 vs. 0,8; p = 0,02) oraz raka jelita

Tabela 1. Główne wyniki

Table 1. Main results

	Tybolon (n = 2249)		Placebo (n = 2257)		HR (95% CI)	p (95% CI)	Różnica w grupie leczoney tybolonem Liczba zdarzeń na 1000 osobolat
	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 1000 osobolat	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń na 1000 osobolat			
Nowe złamanie kręgu	70	10,9	126	19,6	0,55 (0,41–0,74)	< 0,001	-8,6 (-12,9 do -4,4)
Złamanie inne niż kręgu	122	19,5	166	26,3	0,74 (0,58–0,93)	0,01	-6,9 (-12,2 do -1,6)
Rak piersi	6	0,9	19	2,8	0,32 (0,13–0,8)	0,02	-1,9 (-3,4 do -0,5)
Rak jelita grubego	4	0,6	13	1,9	0,31 (0,10–0,96)	0,04	-1,3 (-2,6 do -0,1)
Udar (niedokrwienny lub krwotoczny)	28	4,3	13	1,9	2,19 (1,14–4,23)	0,02	2,3 (0,4–4,2)
Choroba niedokrwienna serca	27	4,1	20	3,0	1,37 (0,77–2,45)	0,28	1,1 (-0,9 do 3,2)
Zakrzepica żylna	5	0,8	9	1,3	0,57 (0,19–1,69)	0,31	-0,6 (-1,7 do 0,5)

(N. Engl. J. Med. 2008; 359: 702)



Rycina 1. Łączny odsetek pacjentów z rakiem piersi (A) i udarem (B) (N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2011)

Figure 1. Cumulative percentages of patients with breast cancer (A) and stroke (B) (N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2011)

grubego (HR: 0,31; 95% CI: 0,1 vs. 0,96;  $p = 0,04$ ) w porównaniu z grupą stosującą placebo. Nie wykazano znamienych różnic w zakresie ryzyka choroby wieńcowej czy żylną choroby zakrzepowo-zatorowej między porównywanymi grupami. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały: krwawienia z dróg rodnych, dyskomfort w obrębie pochwy, gruczołu piersiowego, stan za-

palny dróg rodnych, ból w obrębie miednicy, upadki. W lutym 2006 roku badanie przerwano (średnio 34 miesiące obserwacji) z powodu znacznego wzrostu ryzyka udaru mózgu (HR: 2,19; 95% CI: 1,14 vs. 4,23;  $p = 0,02$ ) w grupie kobiet przyjmującej tybolon. Wykazano, że wzrost ryzyka jest najbardziej znaczący w 1. roku obserwacji u kobiet w wieku ponad 70 lat (ryc. 1).

Terapia tybolonem w dawce 1,25 mg zmniejsza zagrożenie wystąpienia złamań oraz raka piersi, ale znacząco zwiększa ryzyko udaru mózgu u kobiet chorujących na osteoporozę w wieku powyżej 70 lat.

lek. Małgorzata Sacha  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu  
Jagiellońskiego w Krakowie

## Komentarz do artykułu

Cummings i wsp. [1] przedstawili bardzo obiecujące wyniki randomizowanego badania *Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone* (LIFT), kontrolowanego placebo, z podwójnie ślepą próbą, w którym w grupie 2267 kobiet w średnim wieku 68 lat (w tym 915 kobiet w wieku  $\geq 70$  lat), w okresie przeciętnie 3-letniego stosowania tybolonu w dawce 1,25 mg uzyskano redukcję względnego ryzyka złamań kręgowych o 45%, złamań pozakręgowych — o 26%, złamań kości nadgarstka — o 46% i złamań bliższego odcinka kości udowej — o 28%. Jeszcze bardziej korzystne zmniejszenie

ryzyka dotyczyło kobiet z istniejącym już wcześniej złamaniem kręgu (redukcja względnego ryzyka kolejnego złamania kręgu o 61%, a złamań pozakręgowych — o 47%). Tybolon jest syntetycznym steroidem, z którego na drodze tkankowo selektywnego metabolizmu powstają 3 związki wykazujące działanie estrogenowe, progestagenowe i androgenowe. Stosuje się go głównie (również w Polsce) w leczeniu objawów naczynioruchowych w okresie pomenopauzalnym; w niektórych krajach jest też wykorzystywany w profilaktyce osteoporozy.

W aktualnych wskazówkach dotyczących rozpoznawania i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie [2], jak i w opublikowanych w Polsce zaleceniach postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie [3] nie ujęto przyjmowania tybolonu. Natomiast u osób zagrożonych złamaniem osteoporotycznym rekomenduje się stosowanie 4 zasadniczych grup leków:

- **bisfosfonianów**: alendronian, ryzedronian, ibandronian;
- **wybiórczych modulatorów receptora estrogenowego** (SERM, *selective estrogen receptor modulators*): raloksyfen;
- **pochodnych parathormonu**: teryparatyd;
- **ranelinianu strontu**.

Leczenie należy uzupełniać suplementacją wapnia i witaminy D i — jak w każdej sytuacji podejmowania interwencji farmakologicznej — jej wybór zależy od indywidualnie ocenionego bilansu korzyści i ryzyka. Zalecenie przyjmowania tych właśnie grup leków jest wynikiem udowodnionej ich skuteczności. Obecnie najczęściej stosowane (raz w tygodniu) alendronian w dawce 70 mg i ryzedronian (35 mg raz w tygodniu) zmniejszają ryzyko złamań kręgow, kości nadgarstka i bliższego odcinka kości udowej o około 50% [4]. Podobną skuteczność w zwiększeniu przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*), zmniejszeniu stężeń markerów obrotu kostnego oraz w stosunku do redukcji częstości złamań kręgow wykazano, stosując ryzedronian w dawce 150 mg raz w miesiącu (w badaniu nie oceniano częstości złamań pozakręgowych) [5]. Stosowany ostatnio coraz częściej ibandronian (również w formie parenteralnej u osób z przeciwwskazaniami do leczenia doustnego) zmniejsza ryzyko złamań kręgow o 50–60%, a analizy statystyczne wskazują również na możliwość redukcji częstości złamań pozakręgowych pod jego wpływem, w tym również bliższego odcinka kości udowej, pod jego wpływem [6]. Raloksyfen — jedyny przedstawiciel SERM stosowany w Polsce w leczeniu osteoporozy — zwiększa BMD kręgow i szyjki kości udowej, ale

redukcję ryzyka złamań o 30–50% wykazano tylko u kobiet po menopauzie w lokalizacji osiowej, bez wpływu na złamania pozakręgowie [2, 7]. Teryparatyd, stosowany jeszcze dość rzadko w Polsce (wysoki koszt leczenia), charakteryzuje się wysoką skutecznością w redukcji częstości wszystkich typów złamań u chorych z ciężką osteoporozą [2]. Z kolei stosowanie ranelinianu strontu w ciągu 5 lat terapii obniżało ryzyko złamań kręgow o 24–35%, a bliższego odcinka kości udowej — o 43% [8], wykazując również skuteczność u kobiet powyżej 74. roku życia, u których uzyskano redukcję ryzyka złamań bliższego odcinka kości udowej o 36% [9].

Czy zatem poszukiwania i badania kolejnych leków przeciwosteoporotycznych są celowe? Odpowiedź musi być pozytywna. Zawsze należy poszukiwać optymalnego leku — o wysokiej skuteczności i pozbawionego działań niepożądanych, zwłaszcza uwzględniając fakt, że obecnie około 1/3 życia kobiety przypada na okres po menopauzie oraz to, iż wszystkie wymienione powyżej grupy leków, oprócz podobnej skuteczności przeciwzłamaniowej, wykazują liczne działania utrudniające ich stosowanie. Ograniczeniem stosowania bisfosfonianów najczęściej są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz ryzyko zapalenia i owrzodzeń przetyku, ale powikłaniami leczenia mogą być też: migotanie przedsionków, bóle mięśniowe i objawy rzekomo grypowe, martwica żuchwy, upośledzenie funkcji nerek, a więc zaburzenia istotne u osób w podeszłym wieku [10]. Dodatkową korzyść z terapii raloksyfenem stanowi pozytywny wpływ na profil lipidowy (zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL o 7–12% w ciągu 3 lat), brak pobudzającego działania na endometrium oraz redukcję ryzyka inwazyjnego raka sutka o 76% [7, 11]; preparat zwiększa jednak ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, może też nasilać objawy naczynioruchowe [2, 7]. To lek raczej stosowany w terapii kobiet w krótkim okresie po menopauzie, tym bardziej, że nie udowodniono wpływu na redukcję złamań w obrębie bliższego odcinka kości udowej, typowych w starszym wieku. Stosowanie pochodnych parathormonu jest przeciwwskazane u osób zagrożonych hiperkalcemią, z ciężką niewydolnością nerek, z pierwotnymi i przerzutowymi nowotworami kości; ze względu na możliwość hiperkalciurii należy zachować ostrożność u pacjentów z kamicą nerkową [2, 3]. Korzyścią ze stosowania ranelinianu strontu jest jego dwojakié działanie przeciwresorpcyjne i pobudzające tworzenie kości, a ograniczeniem — obecność ciężkiej niewydolności nerek z kliren-

sem kreatyniny poniżej 30 ml/min oraz ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, choć w przypadku tego drugiego schorzenia związek przyczynowy nie został do końca ustalony [2, 3]. Kwestią otwartą w stosunku do wszystkich leków pozostaje bezpieczeństwo długotrwałej terapii, gdyż leczenie osteoporozy powinno trwać dożywotnio, a zaprzestanie podawania leków powoduje stopniowe narastanie ubytku masy kostnej i ponowny wzrost ryzyka złamań. Dotychczasowe doświadczenia obejmują 10 lat stosowania alendronianu, 7 lat terapii rizedronianem, 5-letnią terapię raloksyfenem i ranelinianem strontu oraz jeszcze krótsze okresy w stosunku do nowych form bisfosfonianów. Leczenie pochodnymi PTH jest ograniczone maksymalnie do 24 miesięcy w krajach Unii Europejskiej i do 12 miesięcy w Ameryce [2, 3]. W części obserwacji sugeruje się możliwość redukcji wytrzymałości tkanki kostnej, z towarzyszącym zwiększeniem ryzyka złamań w wyniku wieloletniego stosowania bisfosfonianów [10, 12], które silnie hamują resorpcję oraz metabolizm kostny, wbudowując się do tkanki kostnej, a ich eliminacja jest długotrwała i sięga nawet 10 lat.

Czy stosowany w badaniu LIFT tybolon wobec swojej skuteczności w redukcji złamań przewyższa bezpieczeństwem dotychczas stosowane leki przeciwosteoporotyczne? Autorzy wykazali zmniejszenie względnego ryzyka inwazyjnego raka sutka o 68% i raka okrężnicy o 69%, natomiast nieistotnie częściej w grupie leczonej tybolonem obserwowano występowanie raka endometrium, zwiększenie jego grubości powyżej 4 mm w badaniu ultrasonograficznym, częściej też występowały cechy dysplazji w badaniu cytologicznym. Jednak największe ograniczenia zastosowania tybolonu w leczeniu osteoporozy mogą wynikać ze stwierdzenia wzrostu ryzyka udaru mózgu [wskaźnik względnego ryzyka (HR, *hazard ratio*) 2,19; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1,14–4,23], zwłaszcza u kobiet powyżej 70. roku życia i w 1. roku stosowania leku (HR: 4,1 vs. 1,6 w kolejnych latach), co było przyczyną wcześniejszego zakończenia programu [1]. Choć nie stwierdzono zwiększonego ryzyka choroby niedokrwiennej serca, autorzy zastrzegają, że badanie nie miało odpowiedniej mocy statystycznej do oceny tych incydentów, podobnie jak do analizy raka endometrium, a uzyskane dane szacujące profil ryzyka mogłyby ulec zmianie wraz z wydłużeniem stosowania leku. Wyniki badania *Osteoporosis Prevention and Arterial Effects of Tibolone* (OPAL) wskazują na wzrost grubości kompleksu *intima-media*

tętnic szyjnych u kobiet, którym podawano tybolon w dawce 2,5 mg [13]; zmniejsza on również stężenie cholesterolu frakcji HDL [1]. Trzeba też pamiętać, że istnieją w literaturze doniesienia na temat zwiększenia ryzyka raka sutka (LIBERATE, *The Livial Intervention following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence, and Tolerability Endpoints*) [14] oraz obu nowotworów hormonozależnych sutka i endometrium (*Million Women Study*) [15], przy czym pierwsze badanie dotyczyło kobiet z rakiem sutka w wywiadzie, a drugie było badaniem obserwacyjnym i wysunięto w stosunku do niego zastrzeżenia metodyczne. Niemniej jednak o ile zachowując wszystkie przeciwwskazania i środki ostrożności, można rozważyć zastosowanie tybolonu w leczeniu osteoporozy u młodszych kobiet po menopauzie, u których ryzyko udaru jest niskie, tym bardziej, że w badaniu udowodniono skuteczność niższej dawki (1,25 mg) niż dotychczas stosowana (2,5 mg), nie powiększy on zapewne spektrum leków przeciwosteoporotycznych możliwych do zastosowania w okresie późnej starości, zwłaszcza u kobiet zagrożonych udarem mózgu — palących tytoń, z migotaniem przedsionków, nadciśnieniem tętniczym lub chorych na cukrzycę.

## PIŚMIENNICTWO

1. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D. i wsp.: *The effects of tibolone in older postmenopausal women*. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 697–708.
2. Kanis J.A., Burlet N., Cooper P.D. i wsp.: *European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporosis Int. 2008; 19: 399–428 (Medycyna Praktyczna 2008; 10, wydanie specjalne).
3. Lorenc R.S., Glusko P., Karczmarewicz E. i wsp.: *Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie*. Terapia 2007; 9: 14–39.
4. Stevenson M., Lloyd Jones M., De Nigris M. i wsp.: *A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis*. Health Technol. Assess. 2005; 9: 1–160.
5. Delmas P.D., McClung M.R., Zanchetta J.R. i wsp.: *Efficacy and safety of risedronate 150 mg once month in the treatment of postmenopausal osteoporosis*. Bone 2008; 42: 36–42.
6. Chesnut I.C., Skag A., Christiansen C. i wsp.: *Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis*. J. Bone Miner. Res. 2004; 19: 1241–1249.
7. Johnston C.C. Jr, Bjarnasen N.H., Cohen F.J. i wsp.: *Long-term efficacy of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid level in early postmenopausal women; three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials*. Arch. Int. Med. 2000; 160: 3444–3450.
8. Reginster I.Y., Felsenberg D., Boonen S. i wsp.: *Effects of long-term strontium ralenate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-years randomized, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum. 2008; 58: 1687–1695.

9. Adami S.: *Protelos — nonvertebral and hip antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis*. Bone 2006; 38 (2 supl. 1): 2327.
10. Arum S.M.: *New developments surrounding the safety of bisphosphonates*. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2008; 15: 508–513.
11. Clemett D., Spencer C.M.: *Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis*. Drugs 2000; 60: 379–411.
12. Tucci J.R.: *Effect of inappropriate and continuous therapy with alendronate for ten years on skeletal integrity — observations in two elderly patients*. J. Endocrinol. Invest. 2008; 3: 251–254.
13. Bots M.L., Evans G.W., Riley W. i wsp.: *The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of TiboLone (OPAL) study*. Eur. Heart J. 2006; 27: 746–755.
14. Fuleihan G.E.H.: *Tibolone and the promise of ideal hormone-replacement therapy*. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 753–755.
15. Million Women Study Collaborators. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet 2003; 362: 419–427.

dr med. Anna Skalska  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
w Krakowie