

Tibolon (Livial[®], Organon) v hormonálnej substitučnej liečbe v postmenopauze

Pavel Šuška

Tibolon (Livial[®], Organon) in hormone replacement therapy in postmenopause

Súhrn

Autor v prehľadovej práci informuje o tibolone (Livial[®], Organon) a jeho použití v hormonálnej substitučnej liečbe. Uvádza aj vlastné skúsenosti s podávaním tibolonu 10 pacientkám. Predbežné výsledky jeho klinického sledovania potvrdzujú priaznivé hodnotenie Livialu[®] v zahraničnej literatúre (tab. 1, obr. 1, cit. 26).

Kľúčové slová: tibolon, Livial[®], hormonálna substitučná liečba.

Summary

Autor gives in his review informations about tibolone (Livial[®], Organon) and its use in hormone replacement therapy. He gives his own experiences with tibolone administration to 10 postmenopausal women as well. Preliminary results of his clinical examinations confirms favourable evaluation of Livial[®] in abroad (Tab. 1, Fig. 1, Ref. 26).

Key words: tibolone, Livial[®], hormone replacement therapy.

Prakt. Gynec., 4, 1997, č. 4.

Úvod

Z hľadiska vplyvu vaječníkových hormónov jestvujú v živote ženy tri rozdielne obdobia, a to obdobie bez tvorby vaječníkových hormónov, alebo len s ich minimálnou tvorbou, obdobie s ich nevyrovnanou tvorbou a obdobie s vyrovnanou, cyklickou tvorbou vaječníkových hormónov. Kým obdobie s vyrovnanou, cyklickou tvorbou vaječníkových hormónov je len jedno, obdobia s nevyrovnanou tvorbou a obdobia s minimálnou, prípadne žiadnou tvorbou vaječníkových hormónov sa vyskytujú dvakrát – pred začiatkom a po ukončení reprodukčnej fázy života ženy.

Prechod z reprodukčnej, fertilnej fázy do pokojovej fázy sa podľa WHO delí na perimenopauzu (klimaktérium) a postmenopauzu. Perimenopauza je charakterizovaná zmenami menštruačného cyklu. K zmenám pravidelného menštruačného cyklu dochádza individuálne v rôznom veku, obvykle až po 40. roku života. V dôsledku atrofizácie kôry ovárií, znižujúcej sa citlivosti folikulov na gonadotropínovú stimuláciu dochádza najskôr k anovulačným cyklom s relatívnou

prevahou estrogénov, neskôr k znižovaniu hladín estrogénov a zvyšovaniu hladín gonadotropných hormónov. Menštruačný cyklus sa postupne predlžuje, dochádza k rôzne dlhým obdobiam amenorey. Napriek zvyšujúcim sa hladinám gonadotropných hormónov (sú 10–20-krát vyššie ako pri pravidelnom cykle) zostávajúce folikuly nie sú schopné vytvoriť hladiny estrogénov potrebné na proliferáciu endometria a dochádza k trvalej amenoree. Posledná menštruácia, obvykle vo veku 50–52 rokov, sa označuje ako menopauza. Perimenopauza končí rok po poslednej menštruácii, ďalšie obdobie sa označuje ako postmenopauza. Estrogénna aktivita však úplne nevymizne ani v postmenopauze, v redukovaných hladinách sa dá dokázať dlhé roky. Základným estrogénom v postmenopauze je estrón, ktorý sa extraglandulárnou a extrahepatálnou aromatizáciou vytvára z androstendionu. Väčšina androstendionu pochádza z nadobličky a určitý čas aj z ovariálnej strómy. V niektorých prípadoch môže dôjsť k zvýšenej konverzii androstendionu na estrón. Napríklad u obéznych žien k tomu dochádza v dôsledku schopnosti tukových buniek aromatizovať androgény.

Úloha vaječníkových hormónov, najmä estrogénov, nie je len v zabezpečení reprodukčne-sexuálnych funkcií. Majú aj iné, veľmi významné funkcie. Estrogény, okrem CNS, ovplyvňujú predovšetkým kosti, ďalej proteínový, uhľohydrátový

II. gynekologicko-pôrodná klinika LFUK a FN v Bratislave
Adresa: Doc. MUDr. P. Šuška, CSc., II. gynekologicko-pôrodná klinika, Šulekova 20, 811 03 Bratislava, Slovensko.

a lipidový metabolizmus, rovnováhu vody, elektrolytov a zrážanie krvi.

Je samozrejmé, že najskôr poruchy, neskôr vyhasnutie funkcie vaječníkov v perimenopauze a postmenopauze nájdu svoj odraz aj vo všetkých uvedených miestach pôsobenia vaječníkových hormónov. V perimenopauze ide najmä o poruchy menštruačného cyklu s následnými rôzne dlho trvajúcimi dysfunkčnými metrorágiami. Zapríčinené sú zvýšeným pôsobením endogénnych estrogénov a neprítomnosťou endogénneho progesterónu pri anovulačných cykloch. Endometrium môže byť morfológicky charakterizované ako proliferatívne endometrium bez sekrečnej premeny, ale aj ako jednoduchá alebo komplexná hyperplázia bez atypií alebo s atypiami (1).

V postmenopauze sa vyhasnutie vaječníkových funkcií prejavuje súborom subjektívnych a objektívnych príznakov označovaných ako klimakterický, metabolický a organický postmenopauzálny syndróm.

Klimakterický syndróm je charakterizovaný komplexom psychosomatických a vegetatívnych ťažkostí, ako sú návaly tepla, potenie, depresívne stavy, palpitácie, predráždenosť, poruchy koncentrácie, poruchy spánku a podobne. Jeho závažnosť možno objektivizovať určením tzv. Kuppermanovho indexu (2).

Metabolický postmenopauzálny syndróm predstavuje zmeny metabolizmu lipidov a kostného metabolizmu (zmeny lipidového spektra a s nimi spojené riziko kardiovaskulárnych ochorení, zvýšenie kostného obratu s dominanciou osteoreporcie a rizikom vzniku osteoporózy).

Organický postmenopauzálny syndróm predstavuje najmä trofické zmeny jednotlivých orgánových systémov:

- vagína sa znižuje, jej epitel sa stenčuje, bledne a vysušuje sa, intermediárne a superficiálne bunky v pošvových náteroch sa nevyskytujú, labia minora sú bledšie a suchšie, labia majora majú redukované množstvo tukového tkaniva, v dôsledku straty tonu panvových tkanív a ligamentov vzniká predispozícia k descenzu až prolapsu uteru a vagíny,
- maternica sa znižuje v dôsledku atrofie myometria, endometrium atrofuje, znižujú sa aj myómy,
- v uretre a močovom mechúri atrofuje epitel,
- v prsníkoch žľazové tkanivo atrofuje, zvyšuje sa podiel tukového tkaniva,
- atrofuje aj koža, znižuje sa axilárne a pubické ochlpenie (3, 4, 5, 6, 7).

Hormonálna substitučná liečba

Potreba hormonálnej substitučnej liečby (HSL) v prevencii a liečbe uvedených syndrémov u žien v perimenopauze a postmenopauze je všeobecne známa. U užívateľiek sa znižuje intenzita a frekvencia vegetatívnych príznakov. Klesá percento žien s urologickými ťažkosťami, menej časté sú príznaky atrofie vulvovaginitídy. Estrogény zlepšujú spektrum plazma-

tických lipidových frakcií, hlavne znížením hladiny LDL a zmenou pomeru HDL/LDL. Jestvuje veľa štúdií potvrdzujúcich priaznivý ochranný účinok proti ICHS, infarktu myokardu, cerebrovaskulárnym príhodám. Jednoznačne je dokázaný priaznivý vplyv HSL v prevencii osteoporózy (8, 9).

Indikácie HSL v perimenopauze a postmenopauze sú (10):

- predčasná spontánna menopauza (menopausa praecox),
- predčasná kastrácia (pred 50. rokom života),
- veľmi silné klimakterické ťažkosti,
- reaktívne klimakterické depresívne stavy,
- ťažkosti z urogenitálnej atrofie (kolpitída, suchosť pošvy s kohabitačnými ťažkosťami, uretrocystitída, inkontinencia moču),
- atrofia kože a slizníc s ťažkosťami,
- hirutizmus-virilizmus z androgénovo-estrogénovej nerovnováhy,

- viacnásobné rizikové faktory pre osteoporózu,
- manifestná osteoporóza,
- hyperlipidémia (hladiny LDL zvýšené, HDL znížené).

Pri HSL je v súčasnosti k dispozícii viacero možností (6, 11, 12) (tab. 1). Jednotlivé hormóny možno používať v monoterapii alebo v rôznych kombináciách. Pri substitučnej liečbe estrogénmi sa uprednostňujú prirodzené estrogény. Najčastejšie ide o konjugované ekvinné estrogény zložené najmä z estrónu a estrón-sulfátu. Ďalej sa používajú estradiol a jeho deriváty. Estriol sa používa lokálne. Estrogénová monoterapia sa v súčasnosti vzhľadom na možný nepriaznivý vplyv na endometrium odporúča len u pacientok po hysterektómii. U ostatných pacientok je vhodnejšie podávať estrogény v kombinácii s gestagénmi. Gestagény sa podľa základnej látky, od ktorej sú odvodené, delia na gestagény prirodzené a gestagény syntetické (progestíny, progestagény).

Napriek takmer všeobecne akceptovanej prospešnosti HSL je percento užívateľiek tejto liečby v rôznych krajinách veľmi rozdielne (5–40 % postmenopauzálnych žien). Na Slovensku je napriek každoročnému nárastu stále veľmi nízke (podľa odhadov na základe spotreby viacerých farmaceutických firiem užívalo HSL roku 1993 0,8 %, roku 1994 1,2 %, roku 1995 2,6 % a roku 1996 4–5 % postmenopauzálnych žien). Ako ukázali viaceré práce slovenských autorov (13, 14, 15), nízke percento užívateľiek nie je spôsobené nižším výskytom klimakterického a estrogénovo-deficientného syndrómu na Slovensku ako v iných krajinách. Pri zisťovaní príčin sa ukázalo, že 60 % pacientok nebolo o možnosti a význame HSL informovaných. Z pacientok, ktoré informované boli, asi 50 % nepripisovalo HSL význam, no zásadne liečbu neodmietali. Zvyšná časť pacientok liečbu z rôznych dôvodov odmietala (pre strach z rakoviny, obezity, obnovy menštruačného krvácania a iné).

Tibolon (Livial[®], Organon) pri HSL

Situácia na slovenskom farmaceutickom trhu sa sústavne vyvíja. Všeobecne možno konštatovať, že postupne sa stávajú

Tabuľka 1. Prehľad prípravkov používaných v HSL.

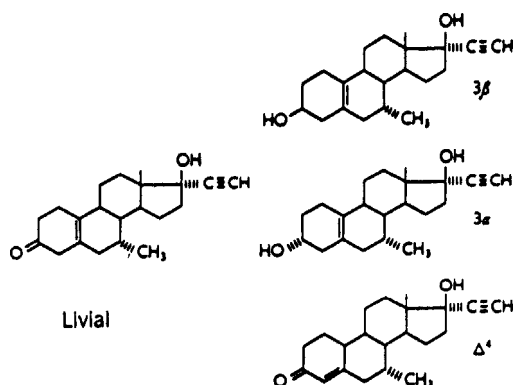
Názov forma	Účinná látka	Dávkovanie	Výrobca
Estraderm TTS tts transdermálne náplaste	17 β -estradiol	2x týždenne	Ciba
System TTS tts transdermálne náplaste	17 β -estradiol	2x týždenne	Janssen-Cilag
Vagifem vag tbl vaginálne tablety	17 β -estradiol	1 tbl/d	Novo Nordisk
Ortho-Gynest crm vaginálny krém	estriol	lok	Janssen-Cilag
Ovestin tbl tbl 21x1	estriol	Organon	
vaginálne tablety		1 vag tbl/d	
krém lok			
Presomen tbl tbl 21x1	konjugované estrogény	1 dr/d	Kali-Chemie
Estrofem tbl tbl 21x1	17 β -estradiol	1 tbl/d	Novo Nordisk
Provera tbl tbl 20x5 mg	medroxyproges. acetát	2x1 tbl/d	Upjohn
Duphaston tbl tbl 20x10 mg	dydrogesteron	2x1 tbl/d	Solvay Pharma
Kombinované preparáty			
Estracomb TTS tts transdermálne náplaste	17 β -estradiol norethisteron-acetát	2x týždenne	Ciba
Kliogest tbl tbl 28x1	17 β -estradiol norethisteron-acetát	1 tbl/d	Novo Nordisk
Klimonorm tbl tbl 21x1	estradiol valerát levonorgestrel	1 tbl/d	Jenapharm
Climen tbl tbl 21x1	estradiol valerát cyproteron acetát	1 tbl/d	Schering
Cyclo-Menorette tbl tbl 21x1	estradiol valerát estriol	1 tbl/d	Wyeth Lederle
Trisequens tbl tbl 28x1	levonorgestrel 17 β -estradiol estron norethisteron acetát	1 tbl/d	Novo Nordisk
Livial tbl tbl 28x1	Tibolon	1 tbl/d	Organon

dostupnými lieky v podobnom rozsahu ako vo vyspelých krajinách západnej Európy. V plnej miere to platí aj pre preparáty používané pri HSL. Výhody a nevýhody jednotlivých liekov sú gynekologickej verejnosti dobre známe nielen z početných firemných sympózií, ale aj z výsledkov vlastných klinických sledovaní na našich pracoviskách (16, 17, 18).

Jedným z posledných prípravkov, ktorý prichádza na náš trh, je Livial[®] firmy Organon. Keďže doteraz na Slovensku neboli s jeho užívaním žiadne skúsenosti a ide o liek úplne

iného typu ako doteraz užívané, pokladáme za potrebné uviesť aspoň predbežné výsledky zo sledovania jeho polročného podávania na našej klinike.

Livial[®] obsahuje tibolon (kódové označenie Org OD 14). Ide o steroid, ktorý je odvodený od progestínu noretynodrelu. Jeho štruktúrny vzorec, ako aj štruktúrne vzorce jeho hlavných metabolitov sú na obrázku 1. Tibolon je "gonadomimetický" steroid, ktorý má kombinované estrogénne, progestagénne, androgénne a centrálné účinky. Dôsledkom jeho hor-



Obrázok 1. Štruktúrny vzorec tibolonu a jeho hlavných metabolitov.

monálnych účinkov je supresia vazomotorických symptómov, obnova normálnych hladín endorfínov, supresia hypersekrecie gonadotropínov a prevencia postmenopauzálnnej osteoporózy (19, 20, 21).

Livial[®] obsahuje v jednej tablete 2,5 mg tibolonu. V tejto orálne podanej dennej dávke spôsobuje signifikantnú supresiu plazmatických hladín FSH a v menšom stupni LH. Na hladiny prolaktínu nemá vplyv. Z periférnych účinkov má tibolon v terapeutickej dávke mierne estrogénne účinky. Na vaginálny epitel a produkciu hlienu pôsobí stimulačne s následnou obnovou zdravého pošvového prostredia. Na endometrium ani po dlhodobom užívaní nemá vplyv. Slabý vplyv na endometrium je spôsobený vysokou afinitou k progesterónovému receptorom jedného z metabolitov tibolonu. Má aj miernu androgénnu aktivitu. V terapeutickej dávke zabraňuje kostnej resorpcii.

Odstránenie príznakov klimakterického syndrómu, najmä potenia a návalov tepla, je spôsobené normalizáciou hladín plazmatických endorfínov. Zaznamenalo sa aj signifikantné zlepšenie nálady (22, 23, 24).

Nezaznamenali sa žiadne závažnejšie vedľajšie účinky. Prírastok hmotnosti sa signifikantne nelíšil od prírastku u žien užívajúcich placebo. Pri podávaní v perimenopauze sa môže vyskytnúť nepravidelné krvácanie. Najmä z tohto dôvodu sa Livial[®] odporúča ordinovať najskôr po 1-ročnej postmenopauze. K nepravidelnému krvácaniu môže dôjsť aj u postmenopauzálnych žien s pretrvávajúcou estrogénnou aktivitou, ale aj z iných príčin (napr. endometriálny polyp) nesúvisiacich s užívaním tibolonu (25).

Celkový cholesterol ani LDL-cholesterol tibolon signifikantne neovplyvňuje. Hladiny HDL-cholesterolu sa spočiatku znižia, po ročnom užívaní sa normalizujú. Hladiny triacylglycerolov znižuje.

Tibolon nemá na rozdiel od estrogénov trombogénne účinky. Hladiny fibrinogénu znižuje, zvyšuje hladiny antitrombínu III a fibrinolytickú aktivitu.

Nedokázal sa žiaden vplyv na pečenevú funkcie, ani na uhľohydrátový metabolizmus. Nevplyva nepriaznivo na krvný tlak (26).

Na našej klinike sme mali Livial[®] v obmedzenom množstve k dispozícii od firmy Organon od septembra 1996. Aj keď preparát bol už registrovaný, vzhľadom na jeho pomerne vysokú cenu a nízky podiel úhrady od zdravotných poisťovní (1 balenie približne 990 Sk) firma Livial[®] na slovenský trh dovtedy neviedla. Predpokladalo sa, že pacientky pre vysokú finančnú náročnosť budú uprednostňovať iné spôsoby liečby. Z tohto dôvodu sú naše skúsenosti s týmto preparátom len predbežné a naše výsledky zatiaľ neumožňujú štatistické spracovanie. Vstúpením nového liečebného poriadku do platnosti sa situácia zmenila a od 1. októbra 1997 Livial[®] plne hradia poisťovne.

Spolu sme na našej klinike preparát podávali 10 postmenopauzálnym pacientkám 3–6 mesiacov. Výber pacientok bol náhodný. U 5 pacientok sme liečbu začali po vysadení (najmenej 1 mesiac) dovtedajšej HSL pre jej vedľajšie, resp. nedostatočné účinky. U všetkých pacientok sme vykonali základné gynekologické vyšetrenie. Hormonálny stav sme posúdili pošvovou cytológiou, ako aj vyšetrením sérových hormonálnych hladín. Závažnosť klimakterického syndrómu sme hodnotili pomocou Kuppermanovho indexu. Vnútorne prostredie sme hodnotili kompletným biochemickým vyšetrením. Zaznamenávali sme hmotnosť pacientok.

Z 10 pacientok sme u 9 zaznamenali pozitívny efekt liečby vo všetkých sledovaných parametroch. V popredí boli najmä zlepšenie psychickej kondície a zlepšenie kvality pohlavného života. Suchosť pošvy, na ktorú sa sťažovali všetky pacientky, vymizla u 8 pacientok. Ani u jednej pacientky nedošlo k obnove menštruačného krvácania. Vedľajšie účinky sme zaznamenali len u jednej pacientky. Išlo o zhoršenie migrenózneho záchvatu hneď v priebehu 1. mesiaca liečby. Toto bolo aj dôvodom odmietnutia pokračovania liečby. Nedalo sa však jednoznačne určiť, či išlo skutočne o nepriaznivý efekt tibolonu, alebo o náhodný, jednorazový výskyt.

Všetkých 9 pacientok hodnotilo liečbu ako dobrú. Prejavili záujem o dlhodobú liečbu.

Záver

Naše doterajšie skúsenosti, v zhode s údajmi z literatúry, potvrdili vysokú účinnosť a dobrú znášanlivosť Livialu[®] v liečbe klimakterického, metabolického a organického postmenopauzálného syndrómu. Medzi jeho najväčšie výhody patria: vysoká efektívnosť v liečbe návalov tepla a potenia, zlepšenie nálady pacientok, efektívnosť v liečbe suchosti pošvy so zlepšením kvality pohlavného života. Je účinný v prevencii osteoporózy, počas jeho užívania nedochádza k obnove menštruačného krvácania. Uvedenie Livialu[®] na slovenský trh možno privítať, lebo rozširuje možnosti výberu najvhodnejšieho preparátu v individuálne indikovanej HSL.

Literatúra

1. **Redecha M., Korbel M., Sasko A.:** Histologické nálezy endometria pri krvácaní v klimaktériu a senu. Prakt. Gynek., 3, 1996, s. 61–64.
2. **Hauser R.:** Überlegungen zu einer qualitativen und quantitativen Bemessung klimakterischer Beschwerden. S. 70–73. In: Lauritzen Ch. (Ed.): Menopause. Hormonsubstitution heute 4. München, Informed 1991.
3. **Beck Jr. W.W.:** Menopause. S. 357–366. In: Beck Jr. W.W. (Ed.): Obstetrics and Gynecology. Philadelphia–London–Munich–Sydney–Tokyo, Harwal Publishing 1993.
4. **Göretzlehner G., Lauritzen CH.:** Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie. Berlin–New York, Walter de Gruyter 1995, 436 s.
5. **Fischl F.H., Huber J.C. (Eds.):** Menopause. Purkersdorf, Krause & Pachernegg GmbH 1995, 277 s.
6. **Blaško P.:** Perimenopauza (klimaktérium) a postmenopauza. S. 109–123. In: Šuška P. a spol. (Eds.): Vybrané kapitoly z gynekológie a pôrodnictva II. Bratislava, Slovak Academic Press 1996.
7. **Šuška P.:** Hormonálna liečba v peri- a postmenopauze a jej vplyv na endometrium. S. 130–135. In: Šuška P., Holomáň K. (Eds.): Endometrium v peri- a postmenopauze. Bratislava, SAP 1997.
8. **Borovský M.:** Hormonálna substitučná liečba v postmenopauze. Prakt. Gynek., 2, 1995, s. 11–14.
9. **Borovský M., Payer Jr. J.:** Novšie poznatky o hormonálnej substitučnej liečbe v postmenopauze. Prakt. Gynek., 4, 1997, s. 25–28.
10. **Lauritzen C.:** Hormonsubstitution in der Prä-, Peri- und Postmenopause. S. 89–105. In: Fischl F.H., Huber J.C. (Eds.): Menopause. Purkersdorf, Krause & Pachernegg GmbH 1993.
11. **Šulc J., Čekal M., Velek J.:** Režimy hormonální substituční léčby, teorie a praxe. Gynekolog, 3, 1994, s. 148–153.
12. **Siddle N.C., Knight M.A.:** Managing the menopause. A practical guide to HRT. Crawley, Novo Nordisk Pharmaceutical Ltd. 1991.
13. **Šušková E., Šuška P., Kováč G., Šoka A.:** Occurrence of untreated climacteric and estrogen-deficient syndrome in general medicine practice. S. 485–488. In: Genazzani A.R. a spol. (Eds.): Recent Developments in Gynecology and Obstetrics. New York–London, The Parthenon Publishing Group 1996.
14. **Murín J.:** Kardiovaskulárne zmeny a komplikácie v klimaktériu. Prakt. Gynek., 1, 1994, s. 17–21.
15. **Payer J.:** Postmenopauzálna osteoporóza. Prakt. Gynek., 1, 1994, s. 28–33.
16. **Cupaník V.:** Kliogest[®] v liečbe postmenopauzálnych ťažkostí. Prakt. Gynek., 3, 1996, s. 160–163.
17. **Danko J., Višňovský J.:** Liečba arteficiálnej menopauzy prípravkom Estrofem[®]. S. 22–24. In: Dodic M. (Ed.): Postmenopauza a možnosti liečby estrogénového deficitu. Prešov–Bratislava, Novo Nordisk 1996.
18. **Šuška P., Borovský M., Uherčík D.:** Klimonorm[®] in postmenopausal hormonal therapy. S. 473–478. In: Genazzani A.R. a spol. (Eds.): Recent Developments in Gynecology and Obstetrics. New York–London, The Parthenon Publishing Group 1996.
19. **Presl J.:** Tibolon – nový steroid v terapii klimakterického syndromu a prevencii osteoporózy. Čs. Gynek., 56, 1991, s. 299–301.
20. **Aloysio De D., Fabiani A.B., Mauloni M., Bottiglion F.:** Use of Org OD 14 for the treatment of climacteric complaints. Maturitas, Suppl. 1, 1987, s. 49–65.
21. **Ross L.A., Alder E.M.:** Tibolone and climacteric symptoms. Maturitas, 21, 1995, s. 127–136.
22. **Kicovic P.M., Cortes-Prieto J., Luisi M., Milojevic S., Franchi F.:** Placebo controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. Reproduction 6, 1982, s. 81–91.
23. **Cittadini J., Ben J., Badano A.R.:** The use of a new steroid (Org OD 14) in the climacteric syndrome. Reproduction, 6, 1982, s. 69–79.
24. **Biarnason N.H., Biarnason K., Haarbo J., Rosenquist C., Christiansen C.:** Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. J. clin. Endocrinol. Metab., 81, 1996, s. 2419–2422.
25. **Ginsburg J., Prelevic G.M.:** Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone. Maturitas, 24, 1996, s. 107–110.
26. **Ginsburg J., Prelevic G., Butler D., Okolo S.:** Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. Maturitas, 21, 1995, s. 71–76.

Do redakcie došlo 20.9.1997.