

Testosteron w terapii kobiet z niskim libido w okresie pomenopauzalnym, które nie przyjmują estrogenów

Streszczenie artykułu:

Davis S.R., Moreau M., Kroll R. i wsp.

Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen

N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2005–2017

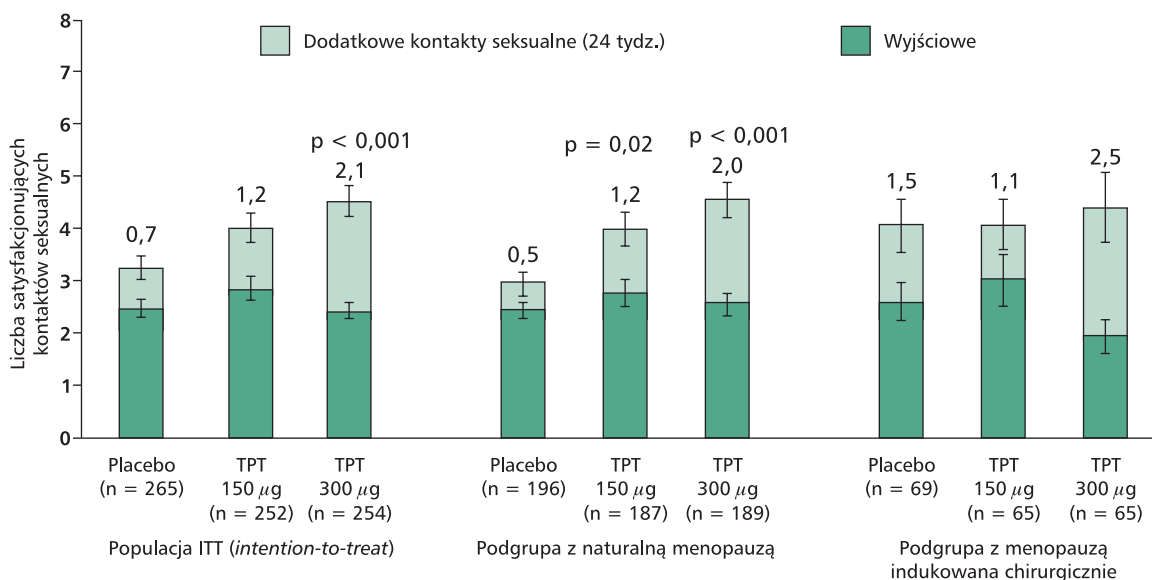
Wstęp

Częstość występowania zaburzeń seksualnych u kobiet według różnych autorów wynosi 9–43%. W tej grupie znajdują się również kobiety z obniżonym popędem seksualnym, które przebyły naturalną menopauzę bądź będącą następstwem obustronnego usunięcia jajników. Na podstawie kilku przeprowadzonych wcześniej prób klinicznych potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo krótkotrwałego stosowania testosteronu w dawce 300 µg/d. (w formie plastrów) u kobiet w okresie pomenopauzalnym, z obniżonym popędem seksualnym, które jednocześnie przyjmowały estrogeny. Uwzględniając ryzyko związane z długotrwałym stosowaniem estrogenów (bądź estrogenów w połączeniu z progestagenem), a także brak danych dotyczących długoterminowego stosowania testosteronu u kobiet nieprzyjmujących estrogenów, autorzy zaprojektowali badanie APHRODITE.

Materiał i metody

Grupę 814 kobiet w okresie pomenopauzalnym z obniżonym popędem płciowym (spełniających kryteria tego zaburzenia według klasyfikacji DSM IV) włączono do trwającego 52 tygodnie wieloośrodkowego, randomizowanego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo. Uczestniczki losowo przydzielono do grup otrzymujących 150 µg lub 300 µg testosteronu na dobę lub placebo (w postaci plastra na skórę brzucha). Grupy nie różniły się znamienne statystycznie pod względem średniego wieku, rasy, typu meno-

paury, BMI, liczby satysfakcjonujących kontaktów seksualnych w okresie kolejnych 4 tygodni, wyników uzyskanych w skalach PFSF i PDS. Skuteczność mierzono do 24. tygodnia, a bezpieczeństwo oceniano w 52. tygodniu badania. Pierwotnym punktem końcowym była zmiana liczby satysfakcjonujących kontaktów seksualnych w okresie 4 tygodni, w porównaniu ze stanem sprzed rozpoczęcia badania. Pacjentki włączane do badania uzyskały prawidłowe wyniki cytologii według Papanicolaou, obustronnej mammografii, stężenie globulin wiążących hormony płciowe powyżej 12 nmol/l oraz stwierdzono w ich przypadku negatywny wywiad w kierunku: zaburzeń psychicznych, dyspareunii, raka piersi, nowotworów dróg rodnych. Uczestniczki badania nie przyjmowały leków przeciwdepresyjnych, estrogenów czy androgenów. Pacjentki badano wyjściowo oraz w 6., 12., 24., 36. i 52. tygodniu trwania próby. Przeprowadzono testy SAL, PFSF, PDS, mierzono stężenie wolnego i całkowitego testosteronu oraz jego pochodnych — estradiolu, estrionu, globulin wiążących hormony płciowe. Oceniano zmiany owłosienia skóry twarzy (*Lorenco Pictorial Rating Scale*), zmiany trądzikowe (*Palatsi Scale*), zmiany fonacji. W 52. tygodniu wykonywano badanie cytologiczne według Papanicolaou, obustronną mammografię, badanie USG narządu rodnego oraz biopsję endometrialną. W przypadku pacjentek pozytywnie zweryfikowanych w 52. tygodniu badania przedłużono okres trwania próby do 104 tygodni (po uzyskaniu ich zgody), poddając je badaniu w 78. i 104. tygodniu.



Rycina 1. Czterotygodniowa częstość satysfakcjonujących kontaktów seksualnych (w 24. tygodniu badania) w porównaniu z częstością wyjściową (przed włączeniem do badania) (N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2011)

Figure 1. 4-week frequency of satisfying sexual episodes (in the 24th week of the study) compared with baseline frequency (before enrollment) (N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2011)

Analiza statystyczna

Dane analizowano zgodnie z zaplanowanym leczeniem ITT, używając narzędzi statystycznych w postaci nieparametrycznego testu kowariancji (ANCOVA), analizy wariancji (ANOVA), analizy *post hoc* ANOVA oraz testu korelacji rang Spearmana.

Wyniki i wnioski

Wyniki oceny skuteczności leczenia dokonane w 24. tygodniu trwania badania ukazują, że częstość satysfakcjonujących kontaktów seksualnych w grupie otrzymującej 300 µg testosteronu była statystycznie większa niż w grupie przyjmującej placebo (2,1 vs. 0,7; p < 0,001), ale nie w grupie stosującej testosteron w dawce 150 µg/d. (1,2 kontaktu; p = 0,11) (ryc. 1). W porównaniu z placebo przyjmowanie testosteronu wiązało się ze znaczącym wzrostem pożądania oraz redukcją złego samopoczucia (dystresu). Częstość działań niepożądanych związana z wpływem androgenów, a zwłaszcza pojawienia się niepożądanego owłosienia, była statystycznie wyższa w grupie stosującej 300 µg testosteronu niż w grupie placebo (19,9% vs. 10,5%). Raka piersi rozpoznano u 4 kobiet przyjmujących testosteron (1 pacjentka miała objawy przed włączeniem do badania, u 1 ustalono diagnozę w 4. miesiącu trwania badania). U kobiet przyjmujących placebo nie stwierdzono żadnego przypadku raka piersi. W żadnej z 3 grup nie odnotowano także hiperplazji

bądź raka endometrium. We wszystkich grupach stwierdzono podobną częstość występowania niepożądanych reakcji miejscowych (49,5% vs. 52,8%) oraz pozostałych androgennych efektów ubocznych, takich jak trądzik, alopecja, obniżenie wysokości głosu (< 8% kobiet w każdej z grup). Grupy nie różniły się znacząco pod względem stężenia lipidów czy frakcji lipoprotein w osoczu, parametrów wątrobowych oraz masy ciała. Ujawniono związek między stężeniem testosteronu i jego pochodnych w osoczu z przyjmowaną dawką hormonu. Wykazano, że wzrost częstości satysfakcjonujących kontaktów seksualnych statystycznie się wiązał ze zwiększonym stężeniem wolnego testosteronu w surowicy krwi w 24. tygodniu badania (współczynnik korelacji Spearmana: 0,26; p < 0,001).

Wnioski

U kobiet w okresie pomenopauzalnym, które nie przyjmują estrogenów, terapia testosteronem w dawce 300 µg/d. (w postaci plastrów) poprawia funkcje seksualne. Należy jednak pamiętać, że wpływ długotrwałej terapii tym preparatem, zwłaszcza na gruczoł piersiowy, wciąż pozostaje niejasny.

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

Komentarz do artykułu

Życie intymne jest jedną z najważniejszych części ludzkiej egzystencji. Pogorszenie w tym zakresie, do którego dochodzi u kobiet po menopauzie, nie oznacza, że sfera ta przestaje mieć znaczenie. Przeciwnie, korzyści psychospołeczne związane z satysfakcjonującym współżyciem mogą być szczególnie istotne w tej grupie pacjentek. Czynniki wpływające na brak zadowolenia z życia intymnego są oczywiście różne i nie zawsze winą można obarczyć jedynie zmiany hormonalne [1]. Wpływ stresu, na przykład związanego z zaprzestaniem aktywności zawodowej, utrata partnera, brak akceptacji własnej fizyczności lub partnera, wreszcie — większa częstość przewlekłych chorób somatycznych dodatkowo niekorzystnie wpływają na ten aspekt funkcjonowania [2]. Stosowanie preparatów estrogenowych poprawia funkcje seksualne u kobiet po naturalnej menopauzie [3]. Nadzieje pokładane w hormonalnej terapii zastępczej, opartej na stosowaniu preparatów estrogenowych (w połączeniu z progestagenami lub w monoterapii), nie spełniły się z kilku powodów. Najważniejszym z nich jest niepewność dotycząca bezpieczeństwa takiego leczenia, a zwłaszcza jego wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Pewną nadzieję daje możliwość zastosowania tybolonu — leku wykazującego działanie estrogenowe oraz częściowo androgenowe [3]. Tę ostatnią metodę omówiono w bieżącym numerze *Gerontologii Polskiej*, w komentarzu artykułu opublikowanego w *New England Journal of Medicine* [4], w którym wskazano na inną możliwość korzystnego wpływu na funkcje seksualne po menopauzie — związaną z zastosowaniem testosteronu. Testosteron może pozytywnie wpływać na funkcje seksualne kobiet w okresie pomenopauzalnym [5], jednak dotychczasowe dane pochodziły głównie z badań, gdzie pacjentki stosowały jednocześnie hormonalną terapię zastępczą, a ocenę prowadzono w stosunkowo krótkim czasie (zwykle 3–6 miesięcy) [6]. W oma-

wianym badaniu testosteron przyjmowały kobiety, które nie stosowały estrogenów. Częstość satysfakcjonujących kontaktów seksualnych w grupie otrzymującej testosteron w dawce 300 µg w 24-tygodniowej obserwacji była znamienne statystycznie większa niż w grupie przyjmującej placebo. W porównaniu z placebo stosowanie testosteronu wiązało się ze znaczącym wzrostem pożądania oraz redukcją złego samopoczucia. Efekt ten osiągnięto przy podobnej częstości występowania działań niepożądanych jak w grupie placebo. Niestety, pozytywny obraz rysujący się na podstawie wyników tego badania jest zaburzony faktem, że u 4 kobiet przyjmujących testosteron stwierdzono raka sutka, czego nie obserwowano w grupie placebo. Z powodu zbyt małej liczby przypadków nowotworu nie można przeprowadzić formalnej analizy statystycznej, jednak wynik ten zdecydowanie zmusza do zachowania ostrożności, do czasu uzyskania danych potwierdzających, że terapia testosteronem jest bezpieczna u kobiet po menopauzie.

PIŚMIENICTWO

1. Bancroft J., Loftus J., Long J.S.: *Distress about sex: a national survey of women in heterosexual relationships*. Arch. Sex Behav. 2003; 32: 193–208.
2. Laumann E.O., Nicolosi A., Glasser D.B. i wsp.: *Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors*. Int. J. Impot. Res. 2005; 17: 39–57.
3. Nijland E.A., Weijmar Schultz W.C., Nathorst-Boös J. i wsp.: *Tibolone and transdermal 2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial*. J. Sex Med. 2008; 5: 646–656.
4. Davis S.R., Moreau M., Kroll R. i wsp.: *Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen*. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2005–2017.
5. North American Menopause Society: *The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society*. Menopause 2005; 12: 497–511.
6. Shifren J.L., Davis S.R., Moreau M. i wsp.: *Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study*. Menopause 2006; 13: 770–779 (errata: Menopause 2007; 14: 157).

dr med. Jerzy Gąsowski
Katedra Chorób Wewnętrznych
i Gerontologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie