

## Ανασκοπήσεις

## Υποτονική σεξουαλική επιθυμία στις γυναίκες: Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Π.Σ. Κυράνα<sup>1</sup>  
 Λ. Αθανασιάδης<sup>1,2</sup>  
 Δ. Γ. Γουλής<sup>3</sup>  
 Ε. Μπίλη<sup>4</sup>  
 Κ. Παπασταμάτης<sup>5</sup>  
 Β.Κ. Ταρλατζής<sup>4</sup>  
 Δ. Χατζηχοήστου<sup>1</sup>  
 Ν. Βαϊδάκης<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Κέντρο Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup>Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

<sup>3</sup>Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

<sup>4</sup>Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

<sup>5</sup>Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΨΥ), Αθήνα

Αλληλογραφία:  
 Παρασκευή - Σοφία Κυράνα  
 ΚΕΣΑΥ, Μητροπόλεως 99, 54622,  
 Θεσσαλονίκη  
 Τηλ.: 2310 999099  
 Fax: 2310 999099  
 E-mail: pskirana@gmail.com  
 Κατατέθηκε: 4/6/09  
 Εγκρίθηκε: 10/11/09

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η υποτονική σεξουαλική επιθυμία (ΥΣΕ) της γυναίκας αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα, με αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής της. Ωστόσο, έως σήμερα δεν έχουν προταθεί σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη βέλτιστη διαχείριση αυτού του προβλήματος.

**Σκοπός:** Η αξιολόγηση των υπαρχουσών ψυχολογικών και οργανικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση της ΥΣΕ στις γυναίκες.

**Μέθοδος:** Ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για τη θεραπεία της ΥΣΕ από το 1970 έως σήμερα.

**Αποτελέσματα:** Η γνωστική - συμπεριφορική ψυχοθεραπεία αποτελεί την ψυχοθεραπεία με την καλύτερη τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας. Από τις φαρμακευτικές θεραπείες, τα επιθέματα τεστοστερόνης και η τιβολόνη θα μπορούσαν να αποτελέσουν εναλλακτικές επιλογές. Η φλιμπασερίνη, ένα νέο μόριο σε στάδιο έγκρισης, έχει δείξει θετικά αποτελέσματα και εάν εγκριθεί θα αποτελέσει το πρώτο σκεύασμα με μοναδική ένδειξη τη συγκεκριμένη πάθηση.

**Συμπεράσματα:** Η παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύει την ανάγκη για: α) υψηλής ποιότητας μελέτες αποτελεσματικότητας, κυρίως στο χώρο των ψυχοθεραπειών, β) μελέτες σχετικές με τη μακροχρόνια ασφάλεια των φαρμακευτικών σκευασμάτων και γ) την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών μορίων, με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

**Όροι ευρετηρίου:** Υποτονική σεξουαλική επιθυμία, σεξουαλικές δυσλειτουργίες, ψυχοθεραπεία, τεστοστερόνη, τιβολόνη, φλιμπασερίνη.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαταραχή της υποτονικής σεξουαλικής επιθυμίας (ΥΣΕ) αποτελεί ένα συχνό σεξουαλικό πρόβλημα, ιδιαίτερα στις γυναίκες.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση DSM-IV της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, διαγνωστικά της κριτήρια αποτελούν:

- α) η επίμονη ή επανειλημμένη αδυναμία της γυναίκας να επιτύχει ή να διατηρήσει επαρκή ύγρανση κατά τη σεξουαλική διέγερση έως την ολοκλήρωση της σεξουαλικής δραστηριότητας,
- β) η διαταραχή προκαλεί έντονη υποκειμενική ενόχληση ή δυσκολία στις διαπροσωπικές σχέσεις και
- γ) η σεξουαλική δυσλειτουργία δεν εξηγείται καλύτερα ως κάποια άλλη διαταραχή του Άξονα I (εκτός από μία άλλη Σεξουαλική Δυσλειτουργία) και δεν οφείλεται στα άμεσα φυσιολογικά αποτελέσματα της δρά-

σης μιας ουσίας (π.χ. ουσία κατάχρησης, φάρμακο) ή μιας άλλης ιατρικής πάθησης.

Η ΥΣΕ μπορεί να οφείλεται σε ψυχολογικούς ή οργανικούς παράγοντες, ή σε συνδυασμό των δύο. Ορισμένες γυναίκες που παρουσιάζουν τη διαταραχή αυτή μπορούν να χαρούν τις μη ερωτικές πλευρές της σεξουαλικής επαφής (π.χ. το χάδι, το πλησίασμα), αλλά χωρίς να τους προκαλεί σεξουαλική επιθυμία.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα της ΥΣΕ στις γυναίκες διαφέρουν εντυπωσιακά μεταξύ των μελετών. Ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 6% έως 53%, γεγονός που οφείλεται κυρίως στα προβλήματα ορισμού της διαταραχής. Παρότι γυναίκες με ΥΣΕ συχνά παρουσιάζουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με γυναίκες που δεν εμφανίζουν σεξουαλικό πρόβλημα, οι μελέτες που αφορούν στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΥΣΕ είναι περιορισμένες.

Το γεγονός αυτό, εν μέρει, οφείλεται στο ότι:

- α) τα διαγνωστικά κριτήρια της ΥΣΕ είναι ευρέα,
- β) απουσιάζουν δεδομένα που να καταγράφουν τις ψυσιολογικές διακυμάνσεις και
- γ) η συχνή συνύπαρξη της διαταραχής αυτής με άλλα σεξουαλικά προβλήματα κάνει τη διάκριση και το διαχωρισμό της συχνά ανέφικτο.

Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις της ΥΣΕ χωρίζονται στις βασιζόμενες στις ψυχοθεραπείες και στις ορμονικές/φαρμακευτικές. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές ερευνητικές προσπάθειες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων ψυχολογικών και φαρμακευτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, επιδιώκοντας την καλύτερη επιστημονική τεκμηρίωση των διαθέσιμων θεραπευτικών εργαλείων.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των υπαρχουσών ψυχολογικών και φαρμακευτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση της ΥΣΕ στις γυναίκες, καθώς και η παρουσίαση των δεδομένων που αφορούν την αποτελεσματικότητά τους.

## ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΣΕ

Οι ψυχολογικές θεραπείες παραμένουν οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι διαχείρισης των γυναικείων σεξουαλικών δυσλειτουργιών. Στις επόμενες παραγράφους περιγράφονται τα βασικά χαρακτηριστικά των περισσότερο συχνά χρησιμοποιούμενων ψυχοθεραπειών για την αντιμετώπιση της ΥΣΕ.

### 1. Τεχνικές sex therapy

Περιγράφηκαν από τους Masters και Johnson και περιλαμβάνουν τις τεχνικές αισθησιακού εστιασμού (sensate focus techniques)<sup>1</sup>. Αυτές βασίζονται στην αμοιβαία σωματική επαφή, ξεκινώντας από μη σεξουαλικά αγγίγματα και προχωρώντας σταδιακά σε σεξου-

αλική επαφή. Οι τεχνικές αυτές στοχεύουν στη μείωση του άγχους μέσα από τη συστηματική απευαισθητοποίηση, που χρησιμοποιείται συχνά στις συμπεριφορικού τύπου θεραπείες. Επιπλέον, οι τεχνικές sex therapy μπορούν να στοχεύουν στην επικέντρωση της προσοχής στα σεξουαλικά ερεθίσματα, στην ενθάρρυνση της χρήσης πιο ευρέων και με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια σεξουαλικών ερεθισμάτων, καθώς και στην ενθάρρυνση του ζευγαριού να καθοδηγεί ο ένας τον άλλον προς τα προτιμώμενα σεξουαλικά ερεθίσματα. Επίσης, το sex therapy διαχειρίζεται θέματα που αφορούν στην ιδιωτικότητα, την αίσθηση ασφάλειας και την επιλογή των κατάλληλων χρονικών στιγμών για σεξουαλική επαφή.

Οι Masters και Johnson παρουσίασαν τα αποτελέσματα της θεραπείας τους σε δείγμα από 500 ζευγάρια με διάφορα σεξουαλικά προβλήματα<sup>1</sup>. Η παρέμβαση περιλάμβανε 2-3 εβδομάδες εντατικού sex therapy στο χώρο του ινστιτούτου και η μέτρηση της αποτελεσματικότητας βασιζόταν στην υποκειμενική κρίση ενός κλινικού ιατρού για βελτίωση ή μη. Επίσης, η μελέτη αυτή δεν περιλάμβανε ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα αισιόδοξα, με ποσοστά επιτυχίας άνω του 70% για τα περισσότερα σεξουαλικά προβλήματα, αν και δε μελετήθηκαν χωριστά γυναίκες με ΥΣΕ. Τα μεθοδολογικά σφάλματα της μελέτης αυτής δε βοηθούν στην επαρκή αξιολόγηση της συγκεκριμένης θεραπευτικής παρέμβασης.

Πιο πρόσφατα, οι Sarwer και Durlak<sup>2</sup> ακολούθησαν παρόμοια θεραπευτική παρέμβαση σε 365 ζευγάρια με διάφορα σεξουαλικά προβλήματα. Η παρέμβαση περιλάμβανε sex therapy μέσα στην Κλινική και η αποτελεσματικότητα μετρήθηκε και πάλι με μία μεταβλητή στηριζόμενη στην υποκειμενική εκτίμηση του κλινικού ιατρού: επιτυχής θεραπεία έναντι μη επιτυχούς θεραπείας. Το 65% των ασθενών είχε επιτυχή θεραπεία, η οποία δε συσχετιζόταν σημαντικά με το φύλο ή τη διάγνωση. Επίσης, δεν περιλαμβανόταν ομάδα ελέγχου. Η μελέτη όχι μόνο χαρακτηρίζεται από σημαντικά μεθοδολογικά σφάλματα, αλλά επίσης δεν μπόρεσε να αναδείξει τα συγκεκριμένα σεξουαλικά προβλήματα που είχαν το μεγαλύτερο όφελος από τη συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση.

Μια μελέτη με διαφορετική μεθοδολογία από τις παραπάνω είναι αυτή των Hawton et al<sup>3</sup>. Το δείγμα αποτελούνταν από 140 ασθενείς που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία για κάποιο σεξουαλικό πρόβλημα. Η παρέμβαση ήταν μια τροποποιημένη θεραπεία των Masters και Johnson. Η αξιολόγηση του αποτελέσματος γίνονταν από εξωτερικούς αξιολογητές σε 5-βαθμια κλίμακα. Το 56% των γυναικών με μειωμένη σεξουαλική επιθυμία ανταποκρίθηκε στη θεραπεία, αλλά το ποσοστό υποτροπής σε έξι έτη ήταν ιδιαίτερα υψηλό (75%). Η μελέτη αυτή δεν είχε ομάδα ελέγχου, η θερα-

πεντυική προσέγγιση είχε χαμηλή αποτελεσματικότητα και το επίπεδο τεκμηρίωσης ήταν χαμηλό.

Δύο παλαιότερες μελέτες<sup>4,5</sup> προσπάθησαν να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα του sex therapy, με ή χωρίς θεραπεία, με την αποτελεσματικότητα των τεχνικών χαλάρωσης. Και στις δύο μελέτες η αποτελεσματικότητα του sex therapy ήταν μεγαλύτερη. Δυστυχώς όμως, και οι δύο μελέτες βασίστηκαν σε ανομοιογενές δείγμα ατόμων που είχαν διαφορετικά σεξουαλικά προβλήματα και δεν παρουσιάστηκαν δεδομένα για χωριστές διαγνωστικές κατηγορίες.

Μια συγκριτική μελέτη του sex therapy με ισχυρή μεθοδολογική προσέγγιση είναι αυτή των Hurlbert et al<sup>6</sup>. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία έγινε σύγκριση μεταξύ sex therapy ως μοναδική θεραπεία και sex therapy σε συνδυασμό με πρόγραμμα αναντισμού. Το δείγμα αποτελούνταν από 39 γυναίκες με ΥΣΕ, που ακολούθησαν μία από τις δύο θεραπευτικές παρεμβάσεις. Μετά τη θεραπεία, οι γυναίκες και των δύο ομάδων ανέφεραν σημαντικά θετικές αλλαγές στη διέγερση και τη σεξουαλική αυτοπεποίθηση. Ωστόσο, συγκριτικά με τις γυναίκες που ακολούθησαν sex therapy ως μοναδική θεραπεία, οι γυναίκες που τη συνδύασαν με πρόγραμμα αναντισμού ανέφεραν μεγαλύτερη διέγερση και σεξουαλική αυτοπεποίθηση αμέσως μετά τη θεραπεία, τρεις και έξι μήνες μετά τη θεραπεία, καθώς και υψηλότερη γενική σεξουαλική ικανοποίηση μετά έξι μήνες.

## 2. Γνωστική - συμπεριφορική θεραπεία

Η γνωστική - συμπεριφορική θεραπεία (ΓΣΘ) δίνει έμφαση στη γνωσιακή αναδόμηση των αντιλήψεων και των πεποιθήσεων που σχετίζονται με το σεξουαλικό πρόβλημα<sup>7</sup>. Οι σχετικές αντιλήψεις και πεποιθήσεις καταγράφονται, αμφισβητούνται και αντικαθίστανται μέσα από γνωστικού τύπου ασκήσεις που εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, αλλά και από την ασθενή στο σπίτι της. Το συμπεριφορικό κομμάτι της ΓΣΘ περιλαμβάνει τη διαχείριση θεμάτων όπως τα ελλιπή σεξουαλικά ερεθίσματα, τις συνθήκες που επικρατούν πριν και κατά τη διάρκεια των επαφών, καθώς επίσης και άλλους παράγοντες, όπως η επίδραση της έλλειψης ύπνου και της φροντίδας των παιδιών.

Οι μελέτες αποτελεσματικότητας της ΓΣΘ για την αντιμετώπιση της ΥΣΕ είναι λίγες. Ο McCabe (2001) αναφέρει αποτελέσματα από πρόγραμμα ΓΣΘ σε 45 άνδρες και 54 γυναίκες με σεξουαλική δυσλειτουργία, που προσήλθαν σε ειδικό ιατρείο<sup>8</sup>. Η σεξουαλική λειτουργία των ασθενών αξιολογήθηκε πριν και μετά από δέκα συνεδρίες θεραπευτικής παρέμβασης με ειδικά ερωτηματολόγια. Μετά τη θεραπεία, οι συμμετέχοντες ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα σεξουαλικών δυσλειτουργιών, πιο θετικές στάσεις για τη σεξουαλικότητα, μεγαλύτερη σεξουαλική ικανοποίηση και χαμηλότερη πιθανότητα να

πιστεύουν ότι είναι σεξουαλικά αποτυχημένοι. Ωστόσο, το 54% των γυναικών εξακολουθούσαν να αντιμετωπίζουν το σεξουαλικό πρόβλημα για το οποίο είχαν απευθυνθεί στο ιατρείο. Στη μελέτη αυτή δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, η υψηλή συνοσηρότητα δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η μοναδική ισχυρή μεθοδολογικά μελέτη αξιολόγησης της ΓΣΘ για τη γυναικεία ΥΣΕ είναι αυτή των Trudel et al (2001)<sup>9</sup>. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη σύγκριση της ΓΣΘ ομαδικής θεραπείας με ομάδα ελέγχου, σε 74 ζευγάρια με ΥΣΕ. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με βάση μια σειρά ερωτηματολογίων πριν και μετά την παρέμβαση. Από το σύνολο των γυναικών που πληρούσαν τα κριτήρια για ΥΣΕ πριν την παρέμβαση, μόνο το 26% συνέχισε να τα πληρεί αμέσως μετά τη ΓΣΘ και το 36% ένα έτος μετά. Επιπλέον, η ομάδα της ΓΣΘ εμφάνισε σημαντική βελτίωση στην ποιότητα της συζυγικής και σεξουαλικής ζωής, αύξηση της σεξουαλικής ικανοποίησης και διέγερσης, αύξηση της ικανοποίησης από τη σχέση και της αυτοπεποίθησης, καθώς και μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης και άγχους. Η διατήρηση υψηλής αποτελεσματικότητας ένα έτος μετά τη θεραπεία και το υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης της μελέτης αποτελεί ένδειξη της αποτελεσματικότητας της ΓΣΘ για τη γυναικεία ΥΣΕ.

## 3. Θεραπεία ζεύγους

Συχνά, αποτελεί κομμάτι του sex therapy και δίνει έμφαση σε θέματα που αφορούν στη διαπροσωπική σχέση<sup>10</sup>. Τέτοιο θέμα είναι η εκπαίδευση του ζευγαριού σε τεχνικές καλύτερης σεξουαλικής επικοινωνίας. Οι τεχνικές αυτές μπορούν να βοηθήσουν το ζευγάρι να αποκτήσει εφόδια, ώστε να διαχειριστεί καλύτερα το σεξουαλικό πρόβλημα και τη σεξουαλική του σχέση. Παρότι η θεραπεία υποστηρίζει αποτελεσματικά ζευγάρια με σεξουαλικό πρόβλημα, δεν υπάρχουν μελέτες σε αμιγές δείγμα γυναικών με ΥΣΕ.

## 4. Ψυχοδυναμικές θεραπείες

Σχετίζονται με τη γυναικεία σεξουαλικότητα, καθώς η θεραπεία σε αυτήν την περίπτωση εστιάζει στις αναπτυξιακές περιόδους της γυναίκας και τις επιδράσεις τους στη σεξουαλική λειτουργία, κυρίως τη σεξουαλική διέγερση<sup>11</sup>. Πληροφορίες που αφορούν στην οικογένεια από την οποία προέρχεται η γυναίκα, καθώς και στη γονεϊκή σχέση, βοηθούν στην κατανόηση του σεξουαλικού προβλήματος.

Ανέκδοτη τεκμηρίωση υποστηρίζει την υψηλή ικανοποίηση των ασθενών από τις ψυχοδυναμικές θεραπείες. Ωστόσο, η μεθοδολογική βαρύτητα αυτών των μελετών είναι μικρή. Λίγες προσπάθειες έχουν γίνει για να περιγραφεί η επίδραση των ψυχοδυναμικών θεραπειών σε σεξουαλικά προβλήματα. Οι μελέτες αυτές πρέπει να επιβεβαιωθούν από άλλες και επιπλέον, δεν αφο-

ρούν συγκεκριμένα την ΥΣΕ. Τέλος, το υψηλό κόστος αυτών των θεραπειών, εξαιτίας κυρίως της μακροχρόνιας διάρκειάς τους, αποτελεί σημαντικό ερωτηματικό για το κατά πόσο αξίζει να συμπεριλαμβάνονται σε προγράμματα δημόσιας υγείας<sup>12</sup>.

### 5. Συστημική θεραπεία

Στα πλαίσια της συστημικής θεραπείας, ο Schnarch προτείνει τη «σεξουαλική διαφοροποίηση» (sexual differentiation). Με τον όρο αυτό περιγράφει την ικανότητα του ατόμου να διαχωρίσει και να ισορροπήσει από την μία μεριά την επιθυμία για επικοινωνία και επαφή και από την άλλη μεριά την επιθυμία να είναι ανεξάρτητος και αυτεξούσιος<sup>13</sup>. Η προσέγγιση αυτή, παρότι ενδιαφέρουσα επιστημονικά, δεν έχει υποστηριχθεί ερευνητικά.

### 6. Συνδυασμός διαφόρων ψυχοθεραπειών - το μοντέλο MIST

Οι Wylie et al υποστηρίζουν πως, εξαιτίας της πολυδιάστατης φύσης της, η ΥΣΕ αποτελεί ένα πρόβλημα για το οποίο απαιτείται η χρήση τεκμηριωμένης και ευέλικτης θεραπευτικής προσέγγισης, που να μπορεί να διαχειρίζεται ταυτόχρονα πολλές παραμέτρους του προβλήματος<sup>12</sup>. Σε αυτά τα πλαίσια περιγράφηκε από τους Daines και Hallam-Jones (2007) το μοντέλο MIST (Multifaceted Intervention Sex Therapy), το οποίο συνδυάζει διάφορες ψυχοθεραπείες με φαρμακευτικές θεραπείες<sup>14</sup>.

Το μοντέλο έχει τέσσερα κύρια χαρακτηριστικά:

- α) χρησιμοποιεί παραμέτρους της ΓΣΘ και των ψυχοδυναμικών θεραπειών, ώστε η θεραπεία να μπορεί να προσαρμοστεί σε εκείνους που εμφανίζουν ή όχι την ικανότητα ενδοσκοπήσης,
- β) εξυπηρετεί τους ασθενείς που επιθυμούν μια πρακτική προσέγγιση στο πρόβλημά τους, αλλά και εκείνους που επιθυμούν μια περισσότερο διερευνητική προσέγγιση του παρελθόντος τους,
- γ) τα ζευγάρια συχνά παρουσιάζουν συγκεκριμένα συμπτώματα που οι τεχνικές sex therapy μπορούν να διαχειριστούν αποτελεσματικά σε σύντομο χρονικό διάστημα,
- δ) για τα ζευγάρια που δε συμμορφώνονται με τα πρακτικά προγράμματα ασκήσεων, η ψυχοδυναμική προσέγγιση μπορεί να διευκολύνει.

Παρότι το MIST στοχεύει σε μία ευέλικτη προσέγγιση, προτείνει μια λογική σειρά των παρεμβάσεων:

- α) οργανικού τύπου παρεμβάσεις: ακόμη και σε ψυχογενή σεξουαλικά προβλήματα,
- β) sex therapy: σαφείς και επικεντρωμένες στο πρόβλημα εκπαιδευτικές/συμπεριφορικές τεχνικές και
- γ) ΓΣΘ/ψυχοδυναμική προσέγγιση: λιγότερο εστιασμένη προσέγγιση που προσαρμόζεται στις ανάγκες της κάθε ασθενούς.

Οι συγγραφείς τονίζουν τη σπουδαιότητα του να έχει

ο θεραπευτής πολύ καλή γνώση όλων των προσεγγίσεων, ώστε να μη χρησιμοποιούνται οι διάφορες μέθοδοι με τρόπους που να αλληλο-ακυρώνονται, αλλά αντίθετα, να χρησιμοποιούνται με θεραπευτική στρατηγική. Η μέθοδος αυτή δεν έχει τεκμηριωθεί για την αποτελεσματικότητά της, καθώς κάτι τέτοιο είναι ιδιαίτερα δύσκολο μεθοδολογικά. Ωστόσο, ανοίγει ένα παράθυρο για την εισαγωγή θεραπευτικών προσεγγίσεων που ταιριάζουν σε ένα ολιστικό μοντέλο προσέγγισης με επίκεντρο τον ασθενή (patient-centered care).

### 7. Συνολική αξιολόγηση των ψυχοθεραπειών

Όσον αφορά στις ψυχοθεραπείες, το παραδοσιακό sex therapy και ιδιαίτερα οι τεχνικές αισθησιακού εστιασμού, είναι η προσέγγιση που έχει μελετηθεί περισσότερο για την αντιμετώπιση της ΥΣΕ. Ενώ, σύμφωνα με τις μελέτες, η αποτελεσματικότητα δεν είναι τόσο υψηλή όσο ήταν εκείνη που αναφέρθηκε από τους Masters και Johnson, υπάρχουν αρκετά εμπειρικά δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της. Επιπλέον, φαίνεται πως υπάρχουν αρκετά ισχυρά δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ΓΣΘ σε ζευγάρια με ΥΣΕ. Βέβαια, τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν από περισσότερες μελέτες. Όσον αφορά στις ψυχοδυναμικές θεραπείες, δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου, εν μέρει λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών αυτής της μεθόδου. Επίσης, η συστημική προσέγγιση που προτείνει ο Schnarch, αν και ελκυστική, δεν έχει τεκμηριωθεί.

Στο σημείο αυτό, κρίνεται σημαντικό να αναφερθούμε στις σημαντικότερες ελλείψεις/προβλήματα που εμποδίζουν την επιστημονική τεκμηρίωση των ψυχοθεραπειών για την αντιμετώπιση της γυναικείας ΥΣΕ. Με αυτό τον τρόπο καταδεικνύονται και οι μελλοντικές ερευνητικές ανάγκες.

Μία σημαντική δυσκολία είναι η έλλειψη κοινά αποδεκτών μεταβλητών μέτρησης της αποτελεσματικότητας. Με άλλα λόγια, με ποιον τρόπο θα μπορούσε να αξιολογηθεί η βελτίωση ή η επιδείνωση της διαταραχής. Όσον αφορά στην επιθυμία με την έννοια των σεξουαλικών σκέψεων, φαντασιώσεων, ή της ανάγκης για αυτοϊκανοποίηση, μία δυσκολία στην αξιολόγησή τους είναι ότι οι νόρμες δείχνουν πως οι γυναίκες διαφέρουν πολύ μεταξύ τους, με μεγάλη διασπορά. Επομένως, είναι δύσκολο να καθορισθούν τιμές αναφοράς και άρα, τιμές που θα αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Σύμφωνα με τις προτάσεις της Διεθνούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για τη Σεξουαλική Ιατρική (International Consultation of Sexual Medicine), θα υπήρχε ίσως μεγαλύτερο όφελος αν γίνονταν επικέντρωση στο βαθμό δυσφορίας των γυναικών για τη μειωμένη επιθυμία ή τα μειωμένα σεξουαλικά κίνητρα<sup>15</sup>.

Η πλειοψηφία των μελετών αποτελεσματικότητας

εμφανίζουν χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης, υποδεικνύοντας τις σημαντικές μεθοδολογικές ελλείψεις. Μία μόνο μελέτη από όσες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση είναι τυχαιοποιημένη και με ομάδα ελέγχου. Είναι σημαντικό να γίνει προσπάθεια υλοποίησης μελετών με υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης, καθώς, προς το παρόν, η έλλειψη δεδομένων μπορεί να οδηγήσει στην παραμέληση μεθόδων, όχι επειδή δεν είναι αποτελεσματικές, αλλά επειδή δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένες.

Η μειωμένη επιθυμία συχνά συνυπάρχει με τη δυσκολία διέγερσης, με αποτέλεσμα ο διαχωρισμός των δύο καταστάσεων να είναι πολλές φορές δύσκολος. Ωστόσο, υπάρχει πλήρης απουσία δημοσιευμένων μελετών αποτελεσματικότητας των ψυχοθεραπειών για την αντιμετώπιση της δυσκολίας διέγερσης.

Όπως αναφέρει ο Wylie (2007), η ισχυρή παρουσία του βιο-ιατρικού μοντέλου έχει οδηγήσει στην κοινή πεποίθηση ότι μια απλή λύση, σε μορφή δισκίου, μπορεί να διορθώσει την περιπλοκότητα των σεξουαλικών προβλημάτων<sup>12</sup>. Στα πλαίσια αυτά, η χρηματοδότηση μελετών αποτελεσματικότητας των ψυχοθεραπειών για την ΥΣΕ αποτελεί ένα ακόμη πρόβλημα. Εκτός του ότι, ιστορικά, η οικονομική υποστήριξη απευθύνονταν σε μελέτες για σεξουαλικά προβλήματα των ανδρών, η μέτρηση της αποτελεσματικότητας των ψυχοθεραπειών δεν αποτέλεσε ποτέ προτεραιότητα χρηματοδότησης για κανένα δημόσιο ή ιδιωτικό φορέα.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΣΕ

Πολλές φαρμακευτικές παρεμβάσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ΥΣΕ. Ωστόσο, μόνο η χορήγηση τεστοστερόνης έχει μέχρι σήμερα επίσημη έγκριση για τη θεραπεία της διαταραχής και μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ ένα νέο μόριο, η φλιμπασερίνη, έχει δοκιμαστεί επιτυχώς σε κλινικές μελέτες και αναμένεται η απόφαση των αρχών (European Medicines Agency - EMA, Food and Drug Administration - FDA) για την κυκλοφορία του.

### 1. Τεστοστερόνη

#### α. Ενέσιμη και από του στόματος χορήγηση τεστοστερόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Μία μελέτη που έπαιξε σημαντικό ρόλο στο να εστιαστεί η προσοχή στη θεραπεία με ανδρογόνα είναι αυτή των Sherwin et al (1987)<sup>16</sup>. Γυναίκες που είχαν υποστεί ολική υστερεκτομή με ταυτόχρονη αφαίρεση των ωοθηκών τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τρεις ομάδες:

- α) ομάδα ενδομυϊκής λήψης οιστρογόνων,
- β) ομάδα οιστρογόνων - ανδρογόνων ή
- γ) ομάδα ελέγχου.

Η ομάδα που λάμβανε συνδυασμό οιστρογόνων - ανδρογόνων ανέφερε, μέσα από ειδικά ερωτηματολόγια,

σημαντικότερη αύξηση της σεξουαλικής επιθυμίας, της σεξουαλικής διέγερσης και των φαντασιώσεων, συγκριτικά με την ομάδα που λάμβανε μόνο οιστρογόνα και την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, ο αριθμός των σεξουαλικών επαφών δεν αυξήθηκε σημαντικά.

Στη συνέχεια, ένας σημαντικός αριθμός ερευνών δημοσίευσε αποτελέσματα που υποστήριζαν τη συγχρόνηση οιστρογόνων και τεστοστερόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η μελέτη των Davis et al (1995), σε 34 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έδειξε πως η ομάδα που λάμβανε 50mg οιστραδιόλης μαζί με 50mg τεστοστερόνης ανά τρεις μήνες επί δύο έτη είχε σημαντικά υψηλότερη σεξουαλική ορμή, σεξουαλική δραστηριότητα, ικανοποίηση, ευχαρίστηση, και οργασμό, συγκριτικά με την ομάδα που λάμβανε μόνο 50mg οιστραδιόλης<sup>17</sup>.

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε η μελέτη των Sarell et al (1998) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (n=20), με φυσική εμμηνοπαυση, που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε οιστρογόνα από του στόματος (αιθινυλοιστραδιόλη 1,25mg), είτε συνδυασμό οιστρογόνων - τεστοστερόνης (μεθυλτεστοστερόνη 2,5mg) για τέσσερις εβδομάδες<sup>18</sup>. Η συνδυαστική θεραπεία βελτίωσε σημαντικά τη σεξουαλική επιθυμία και τον αριθμό των σεξουαλικών επαφών.

Μια πιο πρόσφατη διπλή τυφλή μελέτη, των Lobo et al (2003), τυχαιοποίησε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΥΣΕ που βρισκόταν σε θεραπεία με οιστρογόνα σε ομάδες που λάμβαναν είτε 0,625mg συζευγμένων οιστρογόνων (n=111) είτε συνδυασμό οιστρογόνων και 1,25mg μεθυλτεστοστερόνης (n=107), για τέσσερις μήνες<sup>19</sup>. Η συχνότητα της σεξουαλικής επιθυμίας, όπως μετρήθηκε με ειδικό ερωτηματολόγιο, αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα που λάμβανε την συνδυαστική θεραπεία.

Μια ενδιαφέρουσα μετα-ανάλυση των μελετών που αφορούσαν τη συνδυαστική θεραπεία οιστρογόνων με τεστοστερόνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δημοσιεύτηκε από τους Somboonporn et al (2005)<sup>20</sup>. Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν οι σχετικές μελέτες από το 1972 έως το 2003. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι ο μικρός αριθμός των μελετών και των δειγμάτων τους δεν επιτρέπει τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η συγχρόνηση τεστοστερόνης και οιστρογόνων έχει θετικές επιδράσεις στη σεξουαλική λειτουργία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Επίσης, υπήρξε σημαντική μείωση της HDL-χοληστερόλης με την προσθήκη της τεστοστερόνης στη θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μελέτες με διαφορετική φαρμακομορφή τεστοστερόνης, γεγονός που καθιστά αδύνατο να εκτιμηθεί η συσχέτιση της επίδρασης της τεστοστερόνης στη σεξουαλική λειτουργία με οποιαδήποτε συγκεκριμένη φαρμακομορφή.

**β. Διαδερμική χορήγηση τεστοστερόνης σε χειρουργικά μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες**

Οι Shifren et al (2000) δημοσίευσαν αποτελέσματα από μία διπλή τυφλή, διασταυρούμενη μελέτη σε 75 γυναίκες με ολική υστερεκτομή και ταυτόχρονη αφαίρεση των ωοθηκών<sup>21</sup>. Οι γυναίκες αυτές λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα, στην οποία προστέθηκε είτε διαδερμικό επίθεμα 150μg τεστοστερόνης, είτε επίθεμα 300μg τεστοστερόνης, είτε εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Τα επίπεδα ελεύθερης και βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης αυξήθηκαν σημαντικά. Τα επίπεδα στην ομάδα των 150μg αυξήθηκαν στα μέσα φυσιολογικά όρια, ενώ στην ομάδα των 300μg αυξήθηκαν στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Στην ομάδα των 300μg, το ποσοστό των γυναικών που είχε σεξουαλικές φαντασιώσεις, που αυτοϊκανοποιούνταν ή που είχε σεξουαλική επαφή τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα αυξήθηκε κατά δύο έως τρεις φορές σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, ένα ενδιαφέρον αποτέλεσμα αυτής της μελέτης είναι πως η βελτίωση σημειώθηκε μόνο στις γυναίκες άνω των 46 ετών. Οι νεότερες γυναίκες δεν εμφάνισαν καμία διαφορά στη θεραπεία με τεστοστερόνη, σε σχέση με την ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η μελέτη αυτή έστρεψε το ενδιαφέρον των επιστημόνων σχετικά με τη χρήση των ανδρογόνων σε γυναίκες με μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, με αποτέλεσμα να ακολουθηθεί από άλλες μελέτες που ενίσχυσαν τα αποτελέσματα αυτά.

Δυο μελέτες (Intimate SM-1 και SM-2) με κοινή και ισχυρή μεθοδολογία αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της διαδερμικής χρήσης τεστοστερόνης σε χειρουργικά μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα<sup>22-24</sup>. Η Intimate SM-1 είχε δείγμα 562 και η Intimate SM-2 532 γυναικών. Σκοπός των μελετών αυτών ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του επιθέματος τεστοστερόνης σε χειρουργικά εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΥΣΕ. Οι πολυκεντρικές, διεθνείς, φάσης III μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, με διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Συγκρίθηκαν η ομάδα ελέγχου (placebo) και η ομάδα διαδερμικού επιθέματος 300μg τεστοστερόνης (τοποθέτηση του επιθέματος δύο φορές την εβδομάδα στην κοιλιακή χώρα). Στα ισχυρά μεθοδολογικά χαρακτηριστικά των μελετών αυτών συγκαταλέγεται η αξιολόγηση της σεξουαλικής λειτουργίας με ειδικά σταθμισμένα ερωτηματολόγια. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν, εκτός από εβδομαδιαίο ημερολόγιο καταγραφής ικανοποιητικών σεξουαλικών επαφών, το Profile of Female Sexual Function (PFSF)<sup>25</sup> και το Personal Distress Scale (PDS)<sup>26</sup>. Το PFSF έχει σταθμιστεί σε χειρουργικά μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, σε διάφορες χώρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση του συνολι-

κού αριθμού των ικανοποιητικών σεξουαλικών επαφών κατά 75% και 51% στην Intimate SM-1 και SM-2, αντίστοιχα. Στο PFSF υπήρξε σημαντική βελτίωση σε όλες τις υποκλίμακες της σεξουαλικής λειτουργίας, στην ομάδα που λάμβανε τεστοστερόνη. Όσον αφορά τη σεξουαλική επιθυμία, στην ομάδα τεστοστερόνης αυξήθηκε από 29% σε 56%, και από 18% σε 49% στην Intimate SM-1 και SM-2, αντίστοιχα. Η βελτίωση παρέμεινε σημαντική στις 24 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Επίσης και στις δύο μελέτες μειώθηκε σημαντικά ο βαθμός ενόχλησης/δυσφορίας των γυναικών από το πρόβλημα. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε ήταν ο τοπικός ερεθισμός του δέρματος. Τέλος, το 85% των γυναικών ανέφερε πως θα ήθελε να συνεχίσει τη θεραπεία.

Τα επιθέματα τεστοστερόνης είναι το μόνο φαρμακευτικό σκεύασμα με άδεια χορήγησης σε γυναίκες με αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή που βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα στην Ευρώπη. Παρά την έγκριση από τον EMEA, ο αντίστοιχος οργανισμός των ΗΠΑ, το FDA, εξέδωσε αρνητική απόφαση. Αυτό ίσως οφείλεται στο ότι όταν κατατέθηκε ο φάκελος για την έγκριση του φαρμάκου, είχαν μόλις δημοσιευτεί δεδομένα που υποστήριζαν αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακών παθήσεων και καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λάμβαναν οιστρογόνα και μεδροξυπρογεστερόνη.

**γ. Διαδερμική χορήγηση τεστοστερόνης σε φυσιολογικά μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες**

Οι παραπάνω μελέτες<sup>22,23</sup> επαναλήφθηκαν με την ίδια ακριβώς μεθοδολογία από τους Shifren et al (2006) σε δείγμα 483 γυναικών με φυσιολογική εμμηνόπαυση και ΥΣΕ<sup>27</sup>. Κατά παρόμοιο τρόπο, όλες οι γυναίκες λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: στην ομάδα ελέγχου και σε εκείνη του διαδερμικού επιθέματος 300μg τεστοστερόνης. Στην ομάδα της τεστοστερόνης αυξήθηκε το σύνολο των ικανοποιητικών σεξουαλικών επαφών κατά 73% σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα ελέγχου ήταν μόνο 19%. Επίσης, στατιστικά σημαντική ήταν η αύξηση της σεξουαλικής επιθυμίας και η μείωση της δυσφορίας. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Ωστόσο, τα επιθέματα τεστοστερόνης δεν έχουν λάβει έγκριση χορήγησης σε γυναίκες με φυσιολογική εμμηνόπαυση.

Πολύ πρόσφατα μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης επιθέματος τεστοστερόνης σε φυσιολογικά και χειρουργικά εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δε βρίσκονταν σε θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα<sup>28</sup>. Πρόκειται για διπλή τυφλή, με ομάδα ελέγχου, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων.

Το δείγμα ήταν 814 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες,

με χειρουργική ή φυσιολογική εμμηνόπαυση, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τρεις ομάδες:

- α) ομάδα ελέγχου,
- β) διαδερμικό επίθεμα 150μg τεστοστερόνης και
- γ) διαδερμικό επίθεμα 300μg τεστοστερόνης. Καμία από τις γυναίκες δε λάμβανε οιστρογόνα.

Όπως και στις προηγούμενες μελέτες, χορηγήθηκε ημερολόγιο καταγραφής ικανοποιητικών σεξουαλικών επαφών, καθώς και τα PFSF και PDS. Στο τέλος της μελέτης, καταγράφηκε σημαντική αύξηση των ικανοποιητικών σεξουαλικών επαφών στην ομάδα που λάμβανε 300μg τεστοστερόνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (αύξηση 2,1 έναντι 0,7 επαφών,  $p < 0,001$ ), αλλά όχι στην ομάδα με τη χαμηλότερη δοσολογία. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και οι δύο δοσολογίες συσχετίστηκαν με σημαντική αύξηση της επιθυμίας (300μg,  $p < 0,001$ , 150μg,  $p = 0,04$ ) και σημαντική μείωση της ενόχλησης (300μg,  $p < 0,001$ , 150μg,  $p = 0,04$ ). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περισσότερες στην ομάδα των 300μg, με κύρια την αυξημένη τριχοφυΐα. Επίσης, διαγνώστηκε καρκίνος του μαστού σε τέσσερις γυναίκες που έλαβαν τεστοστερόνη. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές που δε λαμβάνουν οιστρογόνα, τα επιθέματα 300μg τεστοστερόνης εμφανίζουν μέτρια αποτελεσματικότητα και επισημαίνουν ότι οι μακροχρόνιες επιδράσεις της τεστοστερόνης πρέπει να ελεγχθούν πιο διεξοδικά. Όσο το θέμα της ασφάλειας εκκρεμεί, δεν αναμένεται άδεια χορήγησης επιθεμάτων τεστοστερόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δε λαμβάνουν οιστρογόνα.

#### δ. Διαδερμική χορήγηση τεστοστερόνης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Οι μελέτες σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας είναι περιορισμένες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διαδερμική χορήγηση τεστοστερόνης μπορεί να αυξήσει την αντικειμενική διέγερση σε σεξουαλικά ερεθίσματα, καθώς και τη σεξουαλική ορμή σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με σεξουαλικά προβλήματα<sup>29</sup>. Η μελέτη αυτή είχε μικρό δείγμα ( $n=8$ ) και δε χρησιμοποίησε σταθμισμένα ερωτηματολόγια μέτρησης της σεξουαλικής λειτουργίας.

Πολύ πρόσφατα δημοσιεύτηκε μία μεγαλύτερη μελέτη, που είχε σκοπό να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης τεστοστερόνης υπο μορφή ψεκάσμου (spray) σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ανέφεραν μείωση των ικανοποιητικών σεξουαλικών επαφών, δυσανάλογη της ηλικίας τους<sup>28</sup>.

Το δείγμα αποτελούνταν από 261 γυναίκες 35-46 ετών που τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τέσσερις ομάδες:

- α) ομάδα ελέγχου,
- β) spray 56μl,
- γ) spray 90μl και

δ) spray 180μl.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η καθημερινή χρήση 90μl τεστοστερόνης αυξάνει σημαντικά τις ικανοποιητικές σεξουαλικές επαφές σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μειωμένη σεξουαλική επιθυμία. Ωστόσο, σημαντική ήταν και η επίδραση του εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη αυτή προσφέρει κάποιες ενδείξεις για τη χρήση τεστοστερόνης σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά ασφαλώς, δεν αρκεί για να προταθεί η χρήση της στη κλινική πρακτική.

#### ε. Μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες χορήγησης τεστοστερόνης

Ο Braunstein (2007) δημοσίευσε ανασκοπική μελέτη των δημοσιευμένων εργασιών σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης τεστοστερόνης σε γυναίκες<sup>30</sup>. Σύμφωνα με αυτή, οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της τεστοστερόνης είναι η τριχοφυΐα και η ακμή. Η HDL-χοληστερόλη μειώνεται με τη χορήγηση τεστοστερόνης. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τη μακροχρόνια ασφάλεια σχετικά με το μαστό, το ενδομήτριο και την καρδιά, ώστε να μπορέσουν να διεξαχθούν ισχυρά συμπεράσματα, παρότι τα υπάρχοντα δεδομένα είναι καθυστερημένα. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση τεστοστερόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με στόχο φυσιολογικές ή λίγο πάνω από το φυσιολογικό τιμές της ελεύθερης τεστοστερόνης, είναι ασφαλής για δύο τουλάχιστον έτη.

Ωστόσο, πιο πρόσφατα, δημοσιεύτηκε προοπτική μελέτη σε δείγμα 31.842 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, που είχε σκοπό να αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ συνδυασμένης θεραπείας οιστρογόνων και τεστοστερόνης (εθινυλοιστραδιόλη και μεθυλτεστοστερόνη) με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού<sup>31</sup>. Σε χρονικό διάστημα 4,6 ετών, η χρήση της θεραπείας είχε ασήμαντη επίδραση στον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του μαστού (σταθμισμένη αναλογία κινδύνου 1,42). Επιπρόσθετα, τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου του μαστού ήταν χαμηλότερα για τις γυναίκες που ακολούθησαν μακροχρόνια θεραπεία οιστρογόνων και τεστοστερόνης, σε σύγκριση με εκείνες που ακολούθησαν βραχυχρόνια θεραπεία. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χρήση συνδυασμένης θεραπείας οιστρογόνων και τεστοστερόνης δε σχετίζεται με ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.

## 2. Τιβολόνη

Η τιβολόνη είναι συνθετικό στεροειδές με οιστρογονική, προγεσταγονική και ήπια ανδρογονική δράση. Έχει ένδειξη χορήγησης για τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, όπως και για την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Τα δεδομένα υποστηρίζουν

θετική επίδραση σε σεξουαλικά συμπτώματα μέσω της μείωσης της σφαιρίνης που συνδέει τα στεροειδή του φύλου (Sex Hormone-Binding Globulin - SHBG) και της αύξησης της τεστοστερόνης. Συγκεκριμένα, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση τιβολόνης σε γυναίκες με φυσιολογική εμμηνόπαυση είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική βελτίωση σε όλες τις υποκλίμακες του Female Sexual Function Index (FSFI), συμπεριλαμβανομένης της σεξουαλικής επιθυμίας<sup>32</sup>. Η τιβολόνη παρουσιάζει καλή ανοχή, αλλά οι μελέτες για την ασφάλειά της, όσον αφορά τους καρκίνους του μαστού και του ενδομητρίου, δεν είναι επαρκείς. Επίσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>33</sup>.

### 3. Βουπροπριόνη

Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η βουπροπριόνη, ένας αναστολέας επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης, έχει ήπια ή μέτρια αποτελέσματα στη σεξουαλική επιθυμία γυναικών με ΥΣΕ. Μελέτη των Segraves et al (2004) σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια για ιδιοπαθή ή επίκτητη ΥΣΕ, είχε ως σκοπό να αξιολογήσει την επίδραση της βουπροπριόνης στη σεξουαλική επιθυμία<sup>34</sup>. Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική, με ομάδα ελέγχου. Η χορήγηση έγινε με σταδιακή αύξηση της δόσολογίας της βουπροπριόνης, σε διάστημα 112 ημερών. Η βουπροπριόνη είχε σημαντική θετική επίδραση στις υποκλίμακες της σεξουαλικής διέγερσης, οργασμού και σεξουαλικής ικανοποίησης του Sexual Functioning Questionnaire (SFQ).

### 4. Φλιμπασερίνη

Η φλιμπασερίνη είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο σκέυασμα, που βρίσκεται στη διαδικασία υποβολής για έγκριση στους FDA και EMEA για την θεραπεία της ΥΣΕ στις γυναίκες. Πρόκειται για αγωνιστή των υποδοχέων 5-HT<sub>1A</sub> και ανταγωνιστή των υποδοχέων 5-HT<sub>2A</sub> της σεροτονίνης<sup>35</sup>. Προς το παρόν, τα δημοσιευμένα αποτελέσματα περιορίζονται σε μελέτες σε ποντίκια, ενώ αποτελέσματα από τις μεγάλες μελέτες σε περισσότερες από 5000 προ-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες έχουν δημοσιευτεί ως προφορικές ανακοινώσεις, σε διεθνή συνέδρια.

### 5. Συνολική αξιολόγηση της φαρμακοθεραπείας

Σε σχέση με τις μελέτες των ψυχοθεραπειών, οι αντίστοιχες των φαρμακευτικών θεραπειών είναι σαφώς περισσότερες σε αριθμό και ισχυρές μεθοδολογικά. Οι βασικότερες δυσκολίες που εντοπίζονται στις μελέτες αποτελεσματικότητας είναι οι εξής:

Η έλλειψη κοινά αποδεκτών μεταβλητών μέτρησης της αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, οι περισσότερες πρόσφατες μελέτες που αναφέρθηκαν έχουν χρησιμο-

ποιήσει σταθμισμένα εργαλεία μέτρησης της γυναικείας ΥΣΕ, και μάλιστα πολλές από αυτές έχουν χρησιμοποιήσει τα ίδια εργαλεία, γεγονός που κάνει τα αποτελέσματα συγκρίσιμα.

Έλλειψη μελετών μακροχρόνιας παρακολούθησης για την ασφάλεια των θεραπειών. Το θέμα αυτό αποτελεί σημαντικότατο εμπόδιο στην ένταξη των θεραπειών στην κλινική πράξη.

Πολλές γυναίκες με μειωμένη επιθυμία δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με ορμόνες. Οι υπάρχουσες μελέτες αδυνατούν να παρέχουν επαρκή εξήγηση των παραγόντων που προβλέπουν την ανταπόκριση των ασθενών. Τα αποτελέσματα των μελετών που αναφέρθηκαν δείχνουν πως ίσως η ανταπόκριση των γυναικών να σχετίζεται με την ηλικία<sup>21</sup>, αλλά ο ακριβής ρόλος των αρχικών επιπέδων τεστοστερόνης ή παραγόντων που αφορούν στη σχέση του ζευγαριού ή άλλων ψυχολογικών παραγόντων δεν έχει αξιολογηθεί. Η καλύτερη κατανόηση των παραγόντων που συμβάλουν στην ανταπόκριση ή μη των ασθενών στις θεραπείες θα παίξει σημαντικό ρόλο στην κατάλληλη επιλογή των ασθενών.

Ακόμα, είναι σημαντικό να τονίσουμε πως ο διαχωρισμός των μελετών σε φαρμακευτικού ή ψυχοθεραπευτικού τύπου αναδεικνύει ότι πρόκειται για επιστημονικές προσεγγίσεις, που ενώ έχουν ως κοινό στόχο την αντιμετώπιση της ΥΣΕ, ακολουθούν μέχρι σήμερα ανεξάρτητη πορεία. Ωστόσο, τα σεξουαλικά προβλήματα είναι πολυδιάστατα. Οργανικοί, συναισθηματικοί και κοινωνικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν στην έκφραση της σεξουαλικότητας. Επομένως, πολλά σεξουαλικά προβλήματα δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με μία μόνο προσέγγιση. Αυτό συμβαίνει γιατί οι θεραπείες των σεξουαλικών προβλημάτων οφείλουν να δρουν τόσο σε οργανικό όσο και σε ψυχολογικό επίπεδο, προκειμένου να είναι αποτελεσματικές. Οι θεραπείες οφείλουν να προσαρμόζονται στις αντιλήψεις των ασθενών, τις αξίες και την κουλτούρα τους. Αυτό σημαίνει ότι οι θεραπείες οφείλουν να συμπεριλαμβάνουν τους ασθενείς στη διαδικασία επιλογής της βέλτιστης θεραπευτικής στρατηγικής. Βέβαια, ένα τέτοιο ολιστικό μοντέλο προσέγγισης των ασθενών, απαιτεί θεραπευτές που έχουν σημαντική εξοικείωση με όλες τις διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Όσο δύσκολο και αν φαίνεται κάτι τέτοιο, κρίνεται απαραίτητο, ιδιαίτερα σήμερα που οι θεραπευτικές επιλογές είναι πολλές.

Τέλος, η διεπιστημονική αντιμετώπιση, που μόλις τα τελευταία χρόνια άρχισε να διαφαίνεται στις επιστημονικές δραστηριότητες που αφορούν στην ανθρώπινη σεξουαλικότητα, αποτελεί αισιόδοξο σημάδι ότι ο επιστημονικός κόσμος θα μπορέσει να ανταποκριθεί στις ανάγκες των ασθενών, προσφέροντας διεπιστημονική φροντίδα στη σεξουαλική τους υγεία. Στο συγκεκριμένο πρόβλημα, φαίνεται ότι η συνεργασία γυναικολόγου - ενδοκρινολό-

γου και σεξολόγου θεραπευτή είναι απαραίτητη.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία, η ψυχοθεραπεία με την καλύτερη τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας είναι η γνωστική - συμπεριφορική. Ωστόσο, μεθοδολογικά αριότερες μελέτες αποτελεσματικότητας, ίσως αναδείξουν τη χρησιμότητα των άλλων ψυχοθεραπειών. Οι φαρμακευτικές θεραπείες δεν είναι ακόμη επαρκώς τεκμηριωμένες, κυρίως γιατί εκκρεμούν θέματα ασφάλειας. Τα επιθέματα τεστοστερόνης και η τιβολόνη ίσως αποτελούν επιλογές, ενώ πιθανή έγκριση και κυκλοφορία της φλιμπασερίνης θα παρέχει μια νέα φαρμακευτική πρόταση στην αντιμετώπιση του προβλήματος.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχει σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον για αποτελεσματικές θεραπείες της ΥΣΕ των γυναικών, ο σύγχρονος κλινικός ιατρός καλείται να διαχειριστεί την έλλειψη τεκμηριωμένων ψυχοθεραπευτικών επιλογών και την απουσία σκευασμάτων με έγκριση χρήσης. Επιπλέον, καλείται να προσφέρει θεραπεία για ένα συχνό και με αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής πρόβλημα, χωρίς να έχει στη διάθεσή του σαφείς επιστημονικές οδηγίες για το σχεδιασμό θεραπευτικών στρατηγικών σύμφωνα με το βιο-ψυχοκοινωνικό μοντέλο.

Η ανασκόπηση αυτή αναδεικνύει την ανάγκη για υψηλής ποιότητας έρευνες τόσο σχετικά με την αποτελεσματικότητα, κυρίως στο χώρο των ψυχοθεραπειών, όσο και σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια των σκευασμάτων. Καθώς η επιστημονική έρευνα οφείλει να εξυπηρετεί τις ανάγκες των ασθενών, είναι σημαντικό η νέα επιστημονική γνώση να μπορέσει να μεταφραστεί στην κλινική πράξη με την ανάπτυξη μοντέλων φροντίδας, με επίκεντρο τις γυναίκες με ΥΣΕ.

### Summary

*Kyrana PS, Athanasiadis L, Goulis DG, Mpili E, Papastamatis K, Tarlatzis BK, Xatzichristou D, Baidakis N.*

*Hypoactive sexual desire disorder in women: Therapeutic approaches.*

*Helen Obstet Gynecol 21(4):313-322, 2009*

Background: Hypoactive sexual desire (HSD) disorder in women is a frequent problem with adverse effects on quality of life. However, there are no clear guidelines for optimal management of this problem.

Aim: To review the existing psychological and organic therapeutic approaches for HSD, as far as efficacy and safety are concerned.

Method: Review of international literature on treatment of HSD from 1970 until today.

Results: Cognitive - behavioral therapy is the psychotherapeutic approach with the best evidence available. As

far as pharmaceutical treatments are concerned, testosterone patches and tibolone constitute alternative options. Flibanserin, a new molecule under regulatory approval, has shown positive results and, if approved, it will be the first treatment with exclusive indication for the condition.

Conclusions: This review highlights the need for a) high quality studies on treatment effectiveness, particularly in the field of psychotherapy, b) studies on the long-term safety of pharmaceutical agents and c) the development of new pharmaceutical agents, with proven effectiveness and safety.

**Key words:** *Hypoactive sexual desire, sexual disorders, psychotherapy, testosterone, tibolone, flibanserin.*

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Masters W, Johnson V. Human Sexual Inadequacy, Boston: Little, Brown and Co 1970.
2. Sarwer DB, Durlak JA. A field trial of the effectiveness of behavioral treatment for sexual dysfunctions. *J Sex Marital Ther* 1997; 23:87-97.
3. Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 1986; 24:665-675.
4. Crowe MJ, Gillan P, Golombok S. Form and content in the conjoint treatment of sexual dysfunction: a controlled study. *Behav Res Ther* 1981; 19:47-54.
5. Zimmer D. Does marital therapy enhance the effectiveness of treatment for sexual dysfunction? *J Sex Marital Ther* 1987; 13:193-209.
6. Hulbert DF. A comparative study using orgasm consistency training in the treatment of women reporting hypoactive sexual desire. *J Sex Marital Therapy* 1993; 19:47-54.
7. Baker CD. A cognitive-behavioural model for the formulation and treatment of sexual dysfunction. Psychological perspectives on sexual problems. London: Routledge, 1993.
8. McCabe MP. Evaluation of a cognitive behavior therapy program for people with sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2001; 27:259-271.
9. Trudel G, Marchand A, Ravart M, Aubin S, Turgeon L, Fortier P. The effect of a cognitive behavioral group treatment program on hypoactive sexual desire in women. *Sex. Rel. Ther* 2001; 16:145-164.
10. Crowe M. Couple therapy and sexual dysfunctions. *International Review of Psychiatry*, 1995; 7:195-204.
11. Daines B, Perrett A. Psychodynamic approaches to sexual problems. Buckingham: Open University Press, 2000.
12. Wylie K, Daines B, Jannini EA, Hallam-Jones R, Boul L, Wilson L, Athanasiadis L, Brewster M, Kristensen E. Loss of sexual desire in the postmenopausal woman.

- J Sex Med. 2007; 4:395-405.
13. Schnarch D. Constructing the sexual crucible: An integration of sexual and marital therapy. New York: Norton and Co, 1991.
  14. Daines B, Hallam-Jones P. Multifaceted intervention sex therapy (MIST): Sexual & Relationship Therapy 2007; 22:339-350.
  15. Lue T, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F. Sexual Medicine: Sexual Dysfunctions in men and women. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunctions June 28 - July 1st, 2004. Paris, FR: Health Publications, 2004.
  16. Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. Psychosom Med 1987; 49:397-409.
  17. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality Maturitas 1995; 21:227-236.
  18. Sarrel PM, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. Sexual behavior and neuroendocrine responses. J Reprod Med 1998; 43:847-856.
  19. Lobo RA, Rosen RC, Yang HM, Block B, Van Der Hoop RG. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. Fertil Steril 2003; 79:1341-1352.
  20. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 4:Art. No.: CD004509.
  21. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, Caramelli KE, Mazer NA. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. N Engl J Med 2000; 343:682-688.
  22. Buster J, Kingsberg S, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, & Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: A randomized trial. Obstet Gynecol 2005; 105:944-952.
  23. Simon JA, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, & Davis S. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5226-5233.
  24. Kingsberg S. Testosterone treatment for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Postmenopausal women. JSM 2007; 4(suppl.3):227-234.
  25. McHorney CA, Rust J, Golombok S, Davis S, Bouchard C, Brown C. Profile of Female Sexual Function: a patient-based, international, psychometric instrument for the assessment of hypoactive sexual desire in oophorectomized women. Menopause 2004; 11:474-483.
  26. Derogatis LR, Rust J, Golombok S. Validation of the profile of female sexual function (PFSS) in surgically and naturally menopausal women. J Sex Marital Ther 2004; 30:25-36.
  27. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, Derzko C, Bearson P, Kakos N, O'Neill S, Levine S, Wekselman K, Buch A, Rodenberg C, Kroll R. 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.
  28. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, Braunstein GD, Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, Koch H, Moufarege A, Studd J. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. N Engl J Med 2008; 359:2005-2017.
  29. Tuiten A, Van Honk J, Koppeschaar H, Bernaards C, Thijssen J, Verbaten R. Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:149-153.
  30. Braunstein GD. Management of female sexual dysfunction in postmenopausal women by testosterone administration: safety issues and controversies. J Sex Med 2007; 4(4 Pt 1):859-66.
  31. Ness RB, Albano JD, McTiernan A, Cauley JA. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. Arch Intern Med 2009; 169:41-46.
  32. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boops J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, Norman RJ, Mulder RJ, Davis SR. Tibolone and transdermal E2/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.
  33. Koh KK, Schenke WH, Waclawiw MA, Csako G, Cannon RO. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. Circulation 2002; 105:1531-1533.
  34. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. J Clin Psychopharmacol 2004; 24:339-342.
  35. Borsini F, Evans K, Jason K, Rohde F, Alexander B, Pollentier S. Pharmacology of flibanserin. CNS Drug Rev 2002; 8:117-142.