

Skuteczność prasteronu w leczeniu pomenopauzalnych dolegliwości w obrębie układu moczowo-płciowego – opis przypadku (4)

Grzegorz Surkont

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

W okresie okołomenopauzalnym jajniki produkują mniej estrogenów (o 80% w pierwszym roku), progesteronu, dehydroepiandrosteronu (DHEA) i jego siarczanu (DHEA-S) [1]. Wraz z wiekiem (bez związku z menopauzą) dochodzi do stopniowego obniżania się stężenia DHEA-S – w 70. roku życia stanowi ono ok. 20% wartości szczytowej [2]. Stężenie testosteronu w wieku 20–45 lat zmniejsza się o ok. 50–75%, natomiast po menopauzie nie zmienia się w istotnym stopniu [3].

Zaburzenia hormonalne wpływają negatywnie na układ moczowo-płciowy i funkcjonowanie seksualne większości kobiet po menopauzie, pogarszając ich jakość życia [4]. U kobiet pojawiają się uderzenia gorąca i poty nocne – jednak im więcej lat mija od menopauzy, tym objawy te stają się rzadsze. U ponad 47–50% kobiet w późnej fazie pomenopauzalnej występują objawy pomenopauzalnego zaniku pochwy i sromu (*vulvovaginal atrophy* – VVA), czyli atrofii urogenitalnej (*urogenital atrophy* – UGA) [5]. Określenia VVA i UGA zostały ostatnio zastąpione terminem GSM (*genitourinary syndrome of menopause*), co tłumaczy się na język polski jako zespół urogenitalny okresu menopauzy lub menopauzalny zespół moczowo-płciowy [6–9]. Badania wykazały, że dolegliwościom związanym z GSM towarzyszą świąd, suchość pochwy i ból pojawiający się podczas współżycia. Ponadto spośród 3000 kobiet z objawami GSM 85% skarżyło się na jego negatywny wpływ na sferę intymną, 59% – pogorszenie satysfakcji seksualnej, 47% – niekorzystne oddziaływanie na ich związki, 29% – problemy ze snem, 27% – coraz gorszą jakość życia. Tylko 7% kobiet jest pytanych o te problemy przez lekarza [10].

Estrogeny dopochwowe są najczęściej stosowanymi środkami w leczeniu VVA. Wiele pacjentek obawia się jednak ich zażywania, w ulotkach znajdują bowiem ostrzeżenia przed potencjalnymi powikłaniami, co zwiększa ich niepokój. Trzeba przyznać, że efekt działania estrogenów w okresie dłuższym niż 6–12 miesięcy nie jest jeszcze znany, dlatego trwają poszukiwania nowych sposobów leczenia GSM. Od niedawna w Polsce dostępny jest pod nazwą Intrarosa dopochwowy prasteron w dawce 6,5 mg [10].

Opis przypadku

Wizyta 1.

Pięćdziesięcioletnia pacjentka zgłosiła się na wizytę z powodu świądu oraz uczucia suchości sromu i pochwy występujących u niej od ok. 1,5–2 lat. Ostatni raz miesiączkowała w 51. roku życia. We wczesnym okresie pomenopauzalnym pojawiły się u niej uderzenia gorąca o niezbyt dużym nasileniu, bez potów nocnych. Trzy lata przed wizytą przez kilka miesięcy zażywała preparaty sojowe, które nieznacznie zmniejszyły dolegliwości. Nie chciała leczenia uderzeń gorąca. Dwukrotnie rodziła drogami i siłami natury. Raz była operowana – w dzieciństwie usunięto jej wyrostek robaczkowy. Przed wizytą okresowo stosowała leki nasenne oraz clotrimazol – krem na okolicę sromu, gdy nasilały się dolegliwości. W wywiadzie nie podała istotnych czynników ryzyka zakrzepicy i raka piersi. Przedstawiła prawidłowy wynik cytologii oraz mammografii sprzed pół roku. Stężenia TSH, glukozy oraz cholesterolu z surowicy krwi, które zbadano trzy miesiące wcześniej, były prawidłowe.

Podczas zbierania wywiadu pacjentka powiedziała, że świąd nasila się po stosunku. Współżycie bywa bolesne pomimo stosowania żelów nawilżających. Raz, ok. dwa miesiące przed wizytą, zdarzyło się płamienie po stosunku, które trwało krócej niż pół godziny i nie pojawiło się ponownie. Pacjentka oceniła suchość pochwy i dyspareunię jako ciężką. Było to przyczyną znacznego obniżenia odczuwanej przez nią satysfakcji seksualnej; jej poczucie braku atrakcyjności i wrażenie starzenia się nasiliły się. Pacjentka obawiała się, czy dolegliwości podczas współżycia i spadek libido nie będą miały negatywnego wpływu na jej związek. Jej partner był wyrozumiały, ale chciała „coś z tymi dolegliwościami zrobić”, zauważyła bowiem, że odczucia partnera także nie były takie jak wcześniej. Mogło to, jej zdaniem, mieć związek z suchością pochwy. Od kilku miesięcy podczas współżycia stosowali żele nawilżające, ale efekt był nie do końca satysfakcjonujący. Podczas wizyty oceniono satysfakcję seksualną według FSFI (*female sexual function index*, ocena funkcjonowania seksualnego kobiet)

na 10,7 punktów. FSFI obejmuje sześć domen: pożądanie, podniecenie, lubrykacja, orgazm, satysfakcja seksualna oraz dolegliwości bólowe związane ze współżyciem. Po zsumowaniu wartości zawierają się pomiędzy 2–36 punktów. Wartość 26 punktów i mniej wskazuje na obecność znamienne klinicznych dysfunkcji seksualnych [11].

Pacjentka negocowała występowanie nietrzymania moczu i objawów pęcherza nadreaktywnego, przyznawała jednak, że czasami musiała szybciej iść do toalety, gdy pęcherz był pełen. W ostatnim roku okresowo, co 1–2 miesiące, pojawiało się u niej pieczenie na początku mikcji. Dwa razy dolegliwości utrzymywały się kilka dni, co zmusiło ją do zażycia preparatu Furagin, po którym dolegliwości ustąpiły. Kilkukrotne badania ogólne moczu nie wykazały nieprawidłowości.

Od ponad roku miała kłopoty ze snem, dlatego okresowo stosowała leki nasenne.

Pół roku wcześniej była u ginekologa w celu ogólnej kontroli i pobrania cytologii. Podczas wizyty nie powiedziała o swoich dolegliwościach, bo się wstydziła, a lekarz nie pytał o te kwestie. Ginekolog ocenił, że wszystko jest w porządku. Poinformował, że w obrębie pochwy i sromu nie ma stanu zapalnego. Do mnie przyszła, bo dowiedziała się, że zajmuję takimi dolegliwościami.

W badaniu ginekologicznym stwierdziłem pH pochwy – 7, oraz zauważalne kliniczne cechy VVA:

- bladość, zanik i suchość śluzówek,
- praktycznie brak wydzieliny pochwowej, bez cech zapalenia,
- zanik fałdów i brak elastyczności pochwy,
- plamienie ze ścian pochwy, pomimo delikatnego badania nażelowanym wziernikiem.

VHI (ang. *vaginal health indeks*, indeks zdrowotności pochwy) oceniłem na stopień 1/2. Stopień 5. oznacza całkowity brak zmian zanikowych. Stopień 1. występuje u kobiet z maksymalnymi cechami zaniku. Przy rozpoznaniu stopnia 1., 2. i 3. należy rozpocząć terapię [12].

Pacjentka zgłosiła nieprzyjemne odczucia podczas badania dwuręcznego i zakładania wziernika, pomimo zastosowania żelu.

W obrębie sromu, okolicy cewki moczowej, odbytu, pochwy i szyjki macicy nie stwierdziłem żadnych zmian. Podczas parcia nie występowały istotne klinicznie obniżenia ścian pochwy, a jedynie pierwszego stopnia obniżenie w obrębie przedniej ściany pochwy.

W badaniu dwuręcznym wyczuwalna była mała, ruchoma macica, przydatki obustronnie były niebadalne, niebolesne. W piersiach, dołach pachowych oraz w okolicy obojczyków nie było zmian ogniskowych.

W badaniu USG widoczny był niepowiększony trzon macicy, o wymiarach 47 × 40 × 42 mm i jednorodnej echogeniczności. Endometrium było dobrze widoczne, szer. 2 mm, szyjka macicy bez zmian ogniskowych, w rzucie przydatków obustronnie bez zmian ogniskowych.

Pacjentka została poinformowana o możliwości stosowania dopochwowych leków: estrogenów lub DHEA. Estrogenów wolała jednak nie brać. Nie wiedziała, że DHEA można używać dopochwowo (słyszała tylko o opcji doustnej). Po analizie zalet i wad obu sposobów leczenia, pacjentka zdecydowała się na terapię prasteronem 6,5 mg codziennie 1 gałka na noc. Przekazałem numer telefonu, by mogła zadzwonić w przypadku pojawienia się niepokojących objawów bądź wątpliwości.

Wizyta 2. po 3 miesiącach

Pacjentka była bardzo zadowolona z efektów terapii. Zauważyła zwiększoną ilość wydzieliny z pochwy, ale nie było to uciążliwe. Świąd oraz pieczenie sromu i pochwy, jak również dolegliwości w czasie współżycia stopniowo się zmniejszały.

Pierwsze 2 tygodnie zakładała globulkę bez aplikatora, później zaczęła stosować aplikator. Obydwa sposoby jej odpowiadały.

Suchość pochwy i dyspareunię oceniła jako umiarkowaną. Wartość FSFI wzrosła do 27,5 pkt.

W badaniu ginekologicznym widoczna była niewielka ilość przezroczystej wydzieliny, nie stwierdziłem cech infekcji w pochwie ani na sromie, pH pochwy wynosiło 5,5, elastyczność była mierna, nie wystąpiło krwawienie podczas badania. VHI oceniłem na stopień 3.

Pacjentka zapytała, jakie jest prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych w ulotce skutków ubocznych leku Intrarosa (rak piersi, zakrzepica, choroby pęcherzyka żółciowego). Wy tłumaczyłem, że zażywanie tego farmaceutyku w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) nie jest groźne. Niewielki wzrost stężenia estrogenów i testosteronu we krwi, do którego dochodzi podczas jego stosowania, nie przekracza typowych stężeń występujących u kobiet po menopauzie. Poza tym podawany dopochwowo wchłania się głównie do komórek znajdujących się w pochwie, do krwi dostaje się w niewielkiej ilości, stąd ryzyko powikłań jest bardzo małe. Wymienione w ulotce poważne działania uboczne dotyczą estrogenów (a nie prasteronu), najczęściej po podaniu ogólnym – doustnym lub w postaci plastrów, a nie dopochwowym. Zawsze jednak należy zakładać, że wszystkich działań ubocznych nie zbadano.

Ostatecznie ustalono kontynuację leczenia prasteronem.

Wizyta 3. po kolejnych 3 miesiącach

Pacjentka nadal była bardzo zadowolona. Stosowała żełe nawilżające, ale prawdopodobnie nie były one już konieczne. Od 3 miesięcy nie musiała stosować leków nasennych. Była ciekawa, czy może to być zastępstwo prasteronu. Poinformowałem, że prasteron nie jest lekiem nasennym, ale u niektórych pacjentek zaobser-

wowano negatywny wpływ na sen świądu i pieczenia pochwy oraz sromu. Eliminacja tych dolegliwości zapobiega bezsenności i poprawia jakość życia.

Po ponownej analizie zalet i wad prasteronu dopochwowego ustalono kontynuację leczenia.

Wizyta 4. po kolejnych 3 miesiącach

Pacjentka zgłosiła się na wizytę kontrolną już bez dolegliwości. Nie występowały świąd, pieczenie, suchość, współżycie nie było bolesne. Tylko kilka razy po dłuższym stosunku miała uczucie nieznacznej suchości i świądu. Satisfakcja seksualna u niej i u partnera poprawiła się na tyle, że jest usatysfakcjonowana. Partner też był zadowolony z efektu. Wartość FSFI wynosiła 31,1 pkt.

Od 9 miesięcy nie musiała stosować Furaginu. Dolegliwości związane z mikcją praktycznie ustąpiły.

Nie wróciła do tabletek nasennych.

W badaniu ginekologicznym nie stwierdziłem odstępstw od normy. W pochwie była niewielka ilość przezroczystej wydzieliny. Nie zauważyłem cech infekcji w pochwie ani na sromie, pH pochwy wynosiło 5,0, elastyczność pochwy była dobra, podczas badania nie było krwawienia ze ścian pochwy. VHI – 4 stopień.

Po ponownej analizie zalet i wad prasteronu dopochwowego ustalono kontynuację leczenia. Ostrzegłem, że badania bezpieczeństwa stosowania leku trwały maksymalnie 52 tygodnie.

Dyskusja

Większość kobiet z objawami GSM uważa, że objawy z czasem ustąpią lub przypisują je naturalnemu procesowi starzenia się. Nie wiedzą, że jest to stan przewlekły związany z menopauzą. Tylko ok. 20–25% kobiet zgłasza się na wizytę z powodu GSM [13]. Nie tylko większość pacjentek, ale też i wielu pracowników opieki zdrowotnej uważają, że dolegliwości GSM są drażliwe i dlatego nie poruszają tego tematu podczas wizyty [14].

Estrogeny dopochwowe są obecnie najczęściej stosowanym sposobem leczenia VVA. Zbadano ich bezpieczeństwo w okresie 6–12 miesięcy terapii [15]. Nie ma danych wskazujących, że stężenia te mogą nieść ryzyko powikłań. Obecnie jednak nie dysponujemy wynikami długoterminowych prospektywnych badań porównawczych z terapią doustną. Z tych powodów w ulotkach estrogenów dopochwowych umieszcza się informacje takie same, jak w ulotkach doustnych estrogenów lub złożonej doustnej terapii estrogenowo-progestanowej. Wiele pacjentek obawia się stosowania estrogenów. Ich lęk zwiększa się po przeczytaniu ulotki estrogenu dopochwowego, w której można znaleźć informacje o możliwym zwiększonym ryzyku powstania m.in. raka endometrium, piersi, jajnika, wystąpieniu udaru oraz zakrzepicy [16].

Doustny selektywny modulator receptora estrogenowego (agonista/antagonista receptora estrogenowego) – ospemifen, był pierwszym lekiem, który FDA zarejestrowała do leczenia VVA i dyspareunii. W USA ulotka zawiera ostrzeżenia, podobnie jak w przypadku estrogenów dopochwowych, o zwiększonym ryzyku raka endometrium, udaru i zakrzepicy, pomimo że dostępne wyniki badań nie wskazują jednoznacznie na wzrost takiego ryzyka przy zarejestrowanej dawce leku (6,5 mg). Wśród objawów ubocznych, które mogą przyczynić się do przerwania terapii, wymieniane są: nasilenie uderzeń gorąca, skurcze mięśniowe, bóle głowy, upławy [17, 18].

Drugim lekiem zarejestrowanym przez FDA stosowanym w leczeniu VVA i dyspareunii był dopochwowy prasteron (DHEA). W amerykańskiej ulotce przeczytać można, że jedynym przeciwwskazaniem do jego stosowania są niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych. Jest też informacja, że lek nie był badany pod kątem bezpieczeństwa u pacjentek z rakiem piersi, niewydolności nerek i wątroby.

U kobiet z nieprawidłowymi, przedłużającymi się krwawieniami przed rozpoczęciem leczenia należy najpierw wykonać diagnostykę krwawień. U analizowanej pacjentki nie było przedłużonego krwawienia, tylko epizod plamienia po stosunku. Obraz USG był prawidłowy, charakter i długość krwawienia nie budziły podejrzeń, dlatego diagnostyka inwazyjna była niepotrzebna.

W Unii Europejskiej przeciwwskazaniami do stosowania preparatu Intrarosa są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- niezdiagnozowane krwawienie z narządów płciowych,
- rozpoznanie lub podejrzenie raka piersi albo rak piersi w wywiadzie,
- rozpoznanie lub podejrzenie estrogenozależnych nowotworów złośliwych (np. raka endometrium),
- nieleczonego rozrost endometrium,
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, dopóki wyniki badań czynnościowych wątroby nie powrócą do normy,
- stwierdzona obecnie lub w przeszłości żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zator płucny),
- potwierdzona skłonność do zakrzepów żylnych (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny),
- aktywna lub przebyta niedawno tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego),
- porfiria.

Leczenie prasteronem należy przerwać, jeżeli wystąpią nagły duży skok ciśnienia tętniczego krwi, bóle głowy o charakterze migrenowym, żółtaczką lub cechy istotnych zaburzeń funkcji wątroby [19].

Bezpieczeństwo dopochwowego prasteronu podczas terapii trwającej powyżej 1 roku nie zostało do tej

pory zbadane. Dlatego w przypadku planowanej dłuższej terapii należy pacjentkę poinformować o ryzyku stosowania preparatów zawierających estrogeny lub androgeny (rak piersi lub jajnika, udar, zakrzepica żylna, choroba wieńcowa, nadciśnienie) [19, 20].

Do tej pory nie dysponujemy badaniami łączonej terapii dopochwowego prasteronu z ogólną hormonalną terapią menopauzy (HTM), dlatego nie jest wskazane łączenie tych dwóch terapii [21].

Po 12 tygodniach stosowania dopochwowo prasteronu stwierdzono istotne statystycznie:

- zmniejszenie w rozmazach cytohormonalnych odsetka komórek parabazalnych, wzrost odsetka komórek powierzchniowych,
- obniżenie pH pochwy,
- zmniejszenie dyspareunii,
- poprawę w zakresie suchości i pieczenia,
- poprawę czynności wydzielniczej, integralności nabłonka, grubości nabłonka powierzchniowego i koloru (badanie cytologiczne),
- poprawę nawilżenia pochwy, pogrubienie śluzówki pochwy, poprawę koloru śluzówki pochwy (badanie ginekologiczne) [22, 23].

W badaniach nad prasteronem stwierdzono poprawę funkcji seksualnych u kobiet na podstawie kwestionariusza FSFI (ang. *Female Sexual Function Index*), w którym analizuje się 6 aspektów: pożądanie, pobudzenie, nawilżenie, orgazm, satysfakcja i ból podczas aktywności seksualnej [24, 25]. Stwierdzono również wzrost zadowolenia u mężczyzn, wynikający ze zmniejszenia suchości pochwy u partnerek [26].

Dopochwowy prasteron może być stosowany w każdym wieku. W dotychczas przeprowadzonych badaniach od 11 do 19% pacjentek było w wieku 65–80 lat. Pozytywny efekt nie zależy od wieku, czasu, który minął od menopauzy oraz czy w przeszłości był HTM [27, 28]. Wiek pacjentek nie miał wpływu na tolerancję leku [20].

Po podaniu dopochwowo DHEA szybko przekształca się w bardziej stabilny siarczan, DHEA-S; jest także prekursorem do wewnątrzkomórkowej konwersji dehydrogenazy, hydroksylaz, aromatazy i innych enzymów w określonych tkankach docelowych do estronu, estradiolu, testosteronu i dihydrotestosteronu [29, 30]. Ostateczna wewnątrzkomórkowa inaktywacja steroidów płciowych następuje przez glukuronidację przez enzymy z rodziny difosforanów-glukuronozylotransferaz urydyny [31]. Ten proponowany mechanizm konwersji i inaktywacji został opisany jako intrakrynologiczny, by odróżnić go od innych hormonalnych mechanizmów regulacji hormonów. Może on mieć pozytywny wpływ na bezpieczeństwo prasteronu [1].

Podczas 52 tygodni stosowania prasteronu stwierdzono utrzymujący się wzrost stężenia estradiolu i testosteronu w surowicy krwi o ok. 20%. Stężenia utrzymywały się w prawidłowych zakresach u kobiet po menopauzie: estradiol < 10 pg/ml, testosteron < 260 pg/ml [19].

Wyniki potwierdzają brak działania stymulującego na błonę śluzową macicy. Zanikowe lub nieaktywne endometrium, bez widocznej proliferacji lub hiperplazji, zaobserwowano u 668 kobiet, od których pobrano wystarczający materiał do oceny histologicznej [32].

Po 12 tygodniach stosowania jedynym działaniem ubocznym $\geq 2\%$ i jedynym częstszym niż placebo była zwiększona ilość wydzieliny w pochwie (6–8%) [6, 10, 21]. Podczas 52 tygodniowej obserwacji bez grupy porównawczej wystąpiły tylko dwa objawy o częstości $\geq 2\%$: zwiększona ilość wydzieliny w pochwie (14%), oraz wątpliwe wyniki cytologii ($n = 11$, 2,1%). W 10 przypadkach był to ASCUS, w jednym – LSIL. Tylko 0,8% pacjentek zrezygnowało z leczenia z powodu upławów. Częstość wątpliwych wyników cytologii nie wykroczyła poza typową dla danych grup wiekowych [21, 33]. Analizowana pacjentka odczuła zwiększoną ilość wydzieliny, ale objaw ten nie przeszkadzał chorej.

Wstępne badania sugerują, że androgeny biorą udział w regulacji nawilżania pochwy i sromu, aktywności mięśni gładkich i przepływu krwi, mogą poprawiać elastyczność pochwy nawet przy braku estrogenów [34, 35]. Obecnie nie dysponujemy porównawczymi badaniami prasteronu z estrogenami dopochwowymi, ale konwersja DHEA nie tylko do estrogenów, lecz także do testosteronu, teoretycznie może powodować skuteczniejsze działanie na objawy GSM. Ta kwestia wymaga jednak przeprowadzenia porównawczych badań [20, 36, 37, 38].

Prasteron podawany dopochwowo wydaje się dobrą alternatywą dla estrogenów dopochwowych, bez względu na wiek pacjentek, także do długotrwałego stosowania.

Reasumując: terapia prasteronem w GSM zmniejsza suchość, dyspareunię, świąd, pieczenie, co ma pozytywny wpływ na funkcjonowanie seksualne kobiet i ich partnerów oraz poprawia jakość życia.

Artykuł powstał we współpracy z firmą Theramex

Piśmiennictwo

1. Labrie F, Belanger A, Pelletier G i wsp. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause* 2017; 24: 702-712.
2. Davison SL, Bell R, Donath S i wsp. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847-3853.
3. Labrie F, Martel C, Balse J. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? *Menopause* 2011; 18: 30-43.
4. Davis SR, Davison SL, Donath S i wsp. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005; 294:91-96.
5. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 87-94.
6. Bińkowska M, Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V i wsp. Position Statement by Experts of the Polish Menopause and Andropause Society, and the Polish Society of Aesthetic and Reconstructive Gynaecology on the medicinal product Intrarosa. *Prz Menopauzalny* 2019; 18: 127-132.
7. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal

- dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016; 23: 243-256.
8. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas* 2015; 81: 46-56.
 9. La Rosa VL, Ciebiera M, Lin L-T i wsp. Treatment of genitourinary syndrome of menopause: the potential effects of intravaginal ultralow-concentration oestrilol and intravaginal dehydroepiandrosterone on quality of life and sexual function. *Prz Menopauzalny* 2019; 18:116-122.
 10. Portman DJ, Goldstein SR, Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. *Climacteric* 2019; 22: 65-72.
 11. Nowosielski K, Wróbel B, Sioma-Markowska U i wsp. Development and Validation of the Polish Version of the Female Sexual Function Index in the Polish Population of Females. *J Sex Med* 2013; 10: 386-395.
 12. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A i wsp. Fractional CO₂ Laser for Vulvovaginal Atrophy (VVA) Dyspareunia Relief in Breast Cancer Survivors. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294: 841-846.
 13. Wysocki S, Kingsberg S, Krychman M. Management of vaginal atrophy: implications from the Revive Survey. *Clin Med Insights Reprod Health* 2014; 8:23-30.
 14. Reiter S. Barriers to effective treatment of vaginal atrophy with local estrogen therapy. *Int J Gen Med* 2013; 6:153-8.
 15. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L i wsp. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med* 2013; 10: 1790-1799.
 16. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnich D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 microg 17beta-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010; 13: 219-227.
 17. Kingsberg SA, Krychman ML. Resistance and barriers to local estrogen therapy in women with atrophic vaginitis. *J Sex Med* 2013;10: 1567-74.
 18. Simon JA, Altomare C, Cort S i wsp. Overall Safety of Ospemifene in Postmenopausal Women From Placebo-Controlled Phase 2 and 3 Trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27: 14-23.
 19. Shiongi Inc. Ospemifene (Ospemifene) Tablets. Prescribing Information. Florham Park, NJ; 2015.
 20. European Medicines Agency. Intrarosa: summary of product characteristics. 2019. <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed 20 June 2019.
 21. European Medicines Agency. Intrarosa: European public assessment report. 2017. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 20 June 2019.
 22. Heo Y-A. Prasterone: A Review in Vulvovaginal Atrophy. *Drugs Aging* 2019; 36: 781-788.
 23. Archer DF, Labrie F, Bouchard C i wsp. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015; 22: 950-963.
 24. Labrie F, Archer DF, Koltun W i wsp. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016; 23: 243-256.
 25. Labrie F, Derogatis L, Archer DF i wsp. Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *J Sex Med.* 2015; 12: 2401-2412.
 26. Bouchard C, Labrie F, Derogatis L i wsp. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230 open-label study. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 25: 181-90.
 27. Labrie F, Montesino M, Archer DF i wsp. Influence of treatment of vulvovaginal atrophy with intravaginal prasterone on the male partner. *Climacteric* 2015; 18: 817-25.
 28. Archer D, Labrie F, Martel C i wsp. Effect of age, time since menopause and previous hormone therapy on the response to intravaginal 6.5 mg prasterone [abstract no. S-4]. *Menopause* 2018; 25:1485.
 29. Labrie F, Archer DF, Martel C i wsp. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause* 2017; 24: 1246-56.
 30. Traish AM, Kang HP, Saad F i wsp. Dehydroepiandrosterone (DHEA)-a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 2011; 8: 2960-82.
 31. Crawford S, Santoro N, Laughlin GA i wsp. Circulating dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2945-51.
 32. Belanger A, Pelletier G, Labrie F i wsp. Inactivation of androgens by UDP-glucuronosyltransferase enzymes in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 473-9.
 33. Portman DJ, Labrie F, Archer DF i wsp. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause* 2015; 22: 1289-1295.
 34. Keating JT, Wang HH. Significance of a diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance for Papanicolaou smears in perimenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2001; 93: 100-5.
 35. Bertin J, Dury AY, Ouellet J i wsp. Localization of the androgensynthesizing enzymes, androgen receptor, and sex steroids in the vagina: possible implications for the treatment of postmenopausal sexual dysfunction. *J Sex Med* 2014; 11: 1949-1961.
 36. Kennedy TG, Armstrong DT. Induction of vaginal mucification in rats with testosterone and 17beta-hydroxy-5alpha-androstan-3one. *Steroids* 1976; 27: 423-30.
 37. Labrie F. Intravaginal DHEA for the treatment of vulvovaginal atrophy, intracrinology at work. *Pre-Menopause, Menopause and Beyond* 2018; 269-284.
 38. Archer DF, Labrie F, Montesino M i wsp. Comparison of intravaginal 6.5 mg (0.50%) prasterone, 0.3 mg conjugated estrogens and 10 µg estradiol on symptoms of vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 174:1-8.
 39. Simon JA, Goldstein I, Kim NN i wsp. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018; 25: 837-74.