

Формирование сексуальных дисфункций у женщин в постменопаузе и подходы к их устранению

О.В. Ромашенко, д.мед.н., профессор, главный научный сотрудник отдела;

В.Н. Григоренко, д.мед.н., профессор, руководитель отдела;

С.Н. Мельников, д.мед.н.; В.В. Билоголовская, к.мед.н.; Н.А. Мироненко, к.мед.н.;

Л.С. Джураева, А.В. Бабич

ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

Отдел восстановительной урологии и новейших технологий

Представленные данные литературы а также опыт собственных наблюдений свидетельствуют о том, что у женщин в период постменопаузы (физиологической и хирургической) возможны различные сексуальные дисфункции, обусловленные дефицитом как эстрогенов, так и андрогенов. Обоснование индивидуальных подходов к коррекции и устранению возникших нарушений требует научной аргументации и должно проводиться адаптировано с учетом дисгормональных проявлений данного возрастного периода с включением в курс заместительной гормональной терапии одновременно эстрогенов и андрогенов, адекватной психотерапевтической помощи.

Тиболон (Эспа-тибол) способствует улучшению показателей сексуальной функции у женщин в период постменопаузы и может быть использован как препарат выбора не только для устранения ранних и средневременных климактерических нарушений, а также для сохранения сексуального здоровья пары.

Ключевые слова: постменопауза, сексуальное здоровье, женские сексуальные дисфункции, андрогены, Эспа-тибол.

Сексуальное здоровье – комплекс соматических, эмоциональных, интеллектуальных и социальных аспектов полового существования человека, позитивно обогащающих личность, повышающих коммуникабельность и способность к любви при отсутствии не только сексуальных заболеваний, но и сексуальных дисфункций, является важной составляющей качества жизни современной женщины [1].

Современные особенности сексуальной активности у людей старшего возраста

В последнее время многие женщины перименопаузального возраста отмечают повышенную сексуальную раскрепощенность, которая объясняется переоценкой жизненных ценностей, достижением независимого социального положения в обществе, отсутствием опасений наступления нежелательной беременности [2, 3]. К тому же в условиях настоящего времени произошла переоценка возрастных категорий: молодость от 25 до 44 лет, средний возраст от 44 до 60 лет, пожилой возраст от 61 до 75 лет, старость от 75 до 90 лет, а долгожители – люди в возрасте 90 и старше [4].

Исследования, проведенные в 31 стране мира (опрошено 40 тыс. человек), показали, что 80-летние мужчины и женщины отмечают уход молодости после 52-55 лет, а ощущение возрастных изменений – в 67-69 лет [5]. Данные социологических опросов свидетельствуют о том, что среди людей старшего возраста во многих странах мира сохранение сексуальной активности отождествляется с показателем соматического благополучия. Так, во многих европейских странах (Великобритании, Италии, Франции, Нидерландах, Австрии, Португалии) а также в США частота половых контактов среди мужчин и женщин, находящихся в пансионатах для пожилых людей, в среднем составляет от 1 до 3-4 раз в месяц. Именно этот показатель большинство из опрошенных респондентов данной возрастной группы расценивает как значимый критерий жизненной активности [6, 7]. Проведенные ранее нами исследования позволили убедиться в том, что 32,4% женщин после 60 и 18,7% после 70 лет связывают реализацию сексуальных переживаний с утверждением жизненного потенциала [8]. К тому же множество мужчин и женщин более зрелого возраста

в унисон положительным изменениям общественного мнения и терпимости общества к сексуальной раскованности человека (независимо от возраста) свидетельствуют, что хотели бы получать компетентную сексологическую помощь. Это, вероятно, является современной особенностью сексуальных отношений в цивилизованном мире, продолжением результата сексуальной революции начала 60-х годов прошлого столетия [9-11]. Проведенные исследования подтверждают, что 47% замужних женщин в возрасте от 66 до 71 года, а также 29% супружеских пар старше 78 лет остаются сексуально активными. По данным Американского национального совета по старению, 60% из 1000 мужчин и женщин в возрасте старше 50 лет были удовлетворены своей сексуальной жизнью. При этом 61% респондентов отмечали, что их сексуальные отношения были более эмоционально насыщенными, чем в молодом возрасте, в то же время 70% – имели сексуальный контакт по меньшей мере один раз в неделю. Среди участников данного опроса 34% засвидетельствовали, что причиной снижения их сексуальной активности были различные нарушения психосоматического состояния, которые негативно влияли на общую и сексуальную активность [12, 13].

Залежимості сексуальної функції жінки від змін гормонального гомеостазу в період менопаузи

Для жінок, менопауза, яка в среднем начинається в 50-річному віці, представляється явним маркером старіння. В період менопаузи відмічаються зміни в поведінці жінок, спрямовані з психоемоціональними, вегетосудинними та нейроендокринними преобразуваннями [9]. В той же час слід зазначити, що жінки після 45 та більше років, особливо з активною соціальною позицією, відчувають своєї молодості зв'язані з збереженням соматичного, гінекологічного та сексуального благополуччя, в зв'язку з чим період вступлення в менопаузу воспринимається їхніми як поєднання зрелості та значимості реалізації осмислених жадань. Потому саме цей вік називають елегантним [14]. Однак цей етап життя асоціюється з цілим рядом якісних преобразувань, постійно відбуваються в організмі, обумовлені змінами ендокринного рівноваження, угасанням функції яичників; особливостей змінюючихся взаємозв'язків в нейроендокринній системі, в значительній мірі визначаючи акценти настрою, ступінь життєвих можливостей та перспектив [15, 16]. Цей переходний фізіологічний період в житті жінки від можливості реалізувати свій репродуктивний потенціал до змін функціональної активності багатьох процесів в організмі в сторону їх увядання є початком климактеричних змін в організмі [15, 17].

Постменопауза має визначені клінічні проявлення, а також гормональні критерії, оцінка яких дозволяє з точністю свідчити про сформування якісних змін в організмі.

Гормональні критерії постменопаузи:

- низький рівень естродіолу в крові (< 80 пмоль/л);
- високий рівень ФСГ;
- індекс лютенизуючого /фолікулостимулюючого гормонів (ЛГ/ФСГ) < 1;
- індекс естриол/естрон < 1;
- можлива відносительна гіперандрогенія;
- низький рівень полового стероїду – связуючого глобулина (ПССГ);
- низький рівень інгібіну, особливо інгібіну В [18].

Постменопауза як природна, так і штучна протикає за типом істинної ендокринопатії та характеризується низьким рівнем полівих гормонів на фоні підвищенням рівня ФСГ та ЛГ, а також атрофічними змінами з боку полової системи. В період, передхідний до наступлення менопаузи, характерно постійне зниження продукції полівих гормонів яичниками та підвищення продукції гонадотропів – ФСГ, ЛГ, вироблені як аденогіпофізом за принципом обратної зв'язки. Якщо в пременопаузі немає стабільного підвищення продукції аденогіпофізу ЛГ та ФСГ, можливі овуляторні та ановуляторні менструальні цикли, але в постменопаузі аменорея супроводжується високими рівнями ЛГ та ФСГ. В постменопаузі естрогени виступають як продукт периферичної ароматизації стероїдів, в значительній мірі відповідаючи за производство надпочечниками. Прогестерон та дегідроепіандростерон (ДГЭА) мають переважно надпочечникове походження; андростендіон та тестостерон – смешане надпочечниково-яичникове. Домінуючим гормоном в постменопаузі є естрон [19].

Аналіз результатів наукових досліджень останніх років свідчить про те, що яичники в постменопаузі залишаються важливим джерелом тестостерону, навіть якщо їх абсолютна продукція знижується [20-24]. Після панкістеректомії або оваріоектомії, проведеної у жінок репродуктивного віку, рівень тестостерону та андростендіону в крові знижується приблизно на 50% [25]. В разі проведення тільки гістеректомії з збереженням яичників хірургічна менопауза супроводжується меншими колічественними змінами андрогенів та в меншій мірі негативно впливає на сексуальну функцію [26]. Колічественні зміни в сторону зниження рівня концентрації в крові як естрогенів, так і андрогенів пов'язані з віковою перестройкою в організмі, формуючоюся за декілька років до менопаузи, що призводить до якісних змін в органах різних систем.

и систем. Они проявляются индивидуально с различной степенью интенсивности и устранимы даже в случае ярких нарушений по мере прогрессирования атрофических изменений в яичниках [27].

Перекрестный опрос 4517 респонденток в возрасте от 20 до 70 лет, проведенный в США, Великобритании, Германии, Италии и Франции, показал, что симптомами, являющимися маркером менопаузальных расстройств в большинстве из обследований показал приливы, нарушения памяти и сна, генитоуринарные нарушения и сексуальные дисфункции [28]. Следует отметить при этом, что пропаганда научно обоснованной информации о физиологии половой функции у людей старшего возраста может способствовать устраниению ложных ожиданий. Представители данной возрастной группы часто не владеют необходимыми знаниями о состоянии сексуального здоровья в различные возрастные периоды как у них самих, так и у их половых партнеров [29, 30]. Менопаузальные симптомы, продолжающиеся в течение нескольких лет, могут нарушать стереотипность и комфортность сложившихся сексуальных взаимоотношений пары. В психологическом отношении, менопауза может представляться условным этапом, за пределами которого женщина испытывает определенный дискомфорт, в т.ч. и по причине изменений сексуальной востребованности и привлекательности.

Среди сексологических жалоб, наиболее часто встречающихся у женщин менопаузального возраста, следует выделить такие:

- недостаточное или сниженное сексуальное желание;
- физические или психологические трудности при формировании сексуального возбуждения;
- затруднения при достижении оргазма;
- дискомфорт и болевые ощущения непосредственно при половом акте;
- страх за возможность непроизвольного мочеиспускания во время половой близости;
- дискомфорт при общении с половым партнером [31].

В дополнение к этим проблемам женщины высказывают сожаление об изменении формы, размеров, эластичности их тела в сравнении с его характеристиками в прошлом. Их беспокоят и проблемы со стороны их полового партнера – изменение физических характеристик тела, снижение эмоциональной насыщенности переживаний, сопровождающих интимные отношения, инициации и частоты половых контактов, игнорирование сексуальной прелюдии половой близости. Психологически и физически эти жалобы усиливаются при различных видах хирургического лечения, гинекологических заболеваниях, перенесенных стрессах.

Прямая или косвенная зависимость сексуальной функции женщины (особенностей формирования желания, возбуждения и достижения оргазма)

от качественных физиологических или патологических изменений гормонального гомеостаза в период менопаузы требует углубленного научного изучения, анализа и обоснования. Гормональная регуляция сексуального поведения осуществляется на центральном уровне (гипоталамус, передняя доля гипофиза, эпифиз), на уровне эндокринных желез и транспортировки (выделение гормонов и доставка их к тканям) и на периферическом уровне (передача гормональной информации в самой ткани). На центральном уровне сигналы, направленные к гипоталамусу и регулирующие эндокринную систему, поступают из лимбической системы и гипокампа. Центры, расположенные вне гипоталамической области, функционируют на основе адренергической регуляции (норадреналин стимулирует, а серотонин тормозит их активность). В гипоталамус поступают раздражители как из внутренней, так и из внешней среды. Кроме центров, регулирующих сексуальное поведение, здесь находятся также центры, контролирующие деятельность гормональной системы на основе обратных связей, которые имеют различный характер.

Гонадотропные гормоны принимают участие в синтезе и выделении половых гормонов путем взаимодействия с рецепторами клеточных мембран, связанных с аденилатциклазой. На периферическом уровне половые гормоны играют роль эффекторов, оказывая биологическое влияние на определенные клетки.

Половым стероидам принадлежит ключевая роль в модулировании координирующих и контролирующих сигналов при формировании сексуальных реакций у женщин. Именно они оказывают непосредственное или косвенное влияние на создание чувственного компонента полового влечения, возбуждения и оргазма у женщин. Общеизвестно, что выраженность полового влечения и желания находится в прямой зависимости от уровней концентрации андрогенов в крови [32]. Еще в 1978 г. Martini продемонстрировал, что тестостерон и другие андрогены подвержены разнообразным метаболическим превращениям в центральной нервной системе при участии двух крупных ферментативных систем – 5 α -редуктазы и ароматазы. Продукты этих двух ферментативных реакций могут оказывать большое влияние на роль тестостерона в сексуальном поведении:

- при участии 5 α -редуктазы в головном мозге тестостерон может трансформироваться в 5 α -андростан-17 β -ол-3-он (дегидротестостерон) и 5 α -андростан-17 β -диол (3 α -диол);
- путем ароматизации андрогены превращаются в эстрогены.

Этот процесс происходит в гипоталамусе и лимбической системе. Очевидно, ароматизация с образованием эстрогенов необходима для эффективности воздействия андрогенов на определенные отделы центральной нервной системы. В преоптической области и медиальных отделах

гипоталамуса, а также в структурах лимбико-ретикулярной системы концентрация тестостерона в 7-10 раз выше, чем эстрадиола. Однако вопрос о влиянии тестостерона на сексуальное поведение женщин через его ароматизацию до эстрогена по-прежнему остается открытым и требует более углубленного изучения [33, 34]. Циркулирующий в крови тестостерон в 55-60% связан с половым стероидсвязывающим глобулином (SHBG), в 35-40% – с альбумином и свободный тестостерон не связан ни с чем [35]. По-прежнему поддерживается гипотеза, что биологически активным является свободный тестостерон [36, 37]. Уровни тестостерона в сыворотке крови с возрастом постепенно снижаются. В период физиологической менопаузы, характеризующейся завершением фолликулярной активности яичников, наблюдается достоверное снижение образования андростерона и тестостерона. К 50-летнему возрасту уровень андрогенов снижается на 50% по сравнению с его концентрацией в крови у женщин 30-40 лет и на 50-70% – в течение 24 ч после удаления яичников [38]. Влияние овариоэктомии на сексуальность женщины качественно отличается от кастрации у мужчины. На основании того, что последствия овариоэктомии не всегда отражаются на сексуальной активности женщины (почти так же как и климакс), сделано предположение о вторичной роли гормонов яичников в выраженности сексуального влечения, сексуальной активности и способности к переживанию оргазма [39].

Исследования, проведенные S. Davis, позволили установить, что степень сексуального вознаграждения (*гратификации*) у женщин в период менопаузы (в возрасте от 51 до 60 лет) не связана с уровнем эстрадиола в плазме. Однако у женщин данной возрастной группы с высоким содержанием тестостерона обнаружены более высокие концентрации эстрадиола и кортизола, а также отмечена высокая степень гратификации. Авторы делают вывод, что эстрогены оказывают опосредованное влияние на сексуальное поведение путем стимуляции продукции андрогенов надпочечниками, которые в свою очередь оказывают решающее воздействие на интенсивность сексуального влечения и способность переживания оргазма [40]. Значительно драматичнее отражается на состоянии сексуального здоровья женщины резекция надпочечников, сопровождающаяся снижением или даже полным исчезновением полового влечения.

Роль дефицита андрогенов в развитии климактерического симптомокомплекса

Сексуальная функция женщины многофакторна по своей природе. Одному из составляющих адекватной биофизиологической сексуальной модели женщины – андрогенам – еще не определена окончательно должна роль. Высокая или более низкая степень сексуального желания не всегда формирует меру сексуального удовлетворения. Женщины

группы риска дефицита андрогенов – это пациентки с патофизиологическими проблемами, обусловленными снижением их продукции в яичниках и/или надпочечниках. Большинство андрогенов в женском организме, особенно в менопаузе, синтезируются также в периферических интракринных тканях из неактивных предшественников – ДГЭА и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) надпочечникового происхождения. Научные данные в этой области эндокринной физиологии были получены путем клонирования множества ферментов, ответственных за преобразование ДГЭА и ДГЭА-С в активные андрогены и эстрогены в периферических интракринных тканях. Здесь, в местном масштабе, половые стероиды проявляют свое действие в тех же клетках, в которых они преобразуются, без существенного распространения с плазмой крови [41]. Андрогены могут проявлять эффекты прямо через андрогенный receptor, могут служить гормонами – предшественниками для эстрадиола в некоторых тканях, как например: жировой клетчатке, костной ткани, головном мозге и ткани сосудов, а также могут оказывать эффекты посредством снижения уровня глобулина, связывающего половые стероиды.

Значимость адекватных эстрогенных уровней в сохранении вагинальной чувствительности и в предупреждении возникновения диспареунии невозможно переоценить в период перименопаузы. При уровне эстрадиола ниже 50 пг/мл у пациенток данной возрастной группы наблюдается повышенная сухость слизистой влагалища (уменьшение любрикации), что предопределяет повышение частоты и степени выраженности диспареунии, формирования генитоуринарного менопаузального синдрома [42].

Вопрос первичности роли эстрогенов или андрогенов в возникновении климактерического симптомокомплекса по-прежнему остается дискуссионным. Классические клинические проявления, характерные для данного возрастного периода (возомоторные расстройства, сухость слизистой влагалища и урогенитальных тканей, развитие остеопороза), обусловленные дефицитом эстрогенов, у многих женщин устраняются при применении традиционной эстроген/гестагенной заместительной терапии. Однако использование такой терапии в большинстве случаев не приводит к восстановлению сексуального здоровья и устранению сексуальных дисфункций. В то же время гормональная терапия с включением андрогенов нормализует настроение, повышает половое желание и способствует достижению сексуального комфорта при ее назначении женщинам данной возрастной группы. Степень влияния андрогенов на возомоторные реакции остается неизвестной.

Концепция женского синдрома недостатка андрогенов хотя и новая, но полна противоречий. Андрогены – качественно преобладающие половые стероиды в организме женщины определяются



в наномолярній концентрації. Приблизно 0,4-0,6 нанограмм/л тестостерона в плазмі крові обслуговують гомеостаз і фізіологіческе функціонування органів і систем у жінок. Боліші низькі концентрації обумовлюють депресію, остеопороз, зниження лібідо, диспареунию і ожиріння [43].

Несомненно, рівень андрогенів в периферичній крові як у чоловіків, так і у жінок – це лише бедне відображення чутливості клеточних андроген-рецепторів. К тому ж пацієнткам з жалобами, наводящими на размислення щодо відносительного дефіциту андрогенів, характерних клініческих підсумків і низьких концентрацій сывороточного андрогена, необхідно в першу чергу рекомендувати рішення психосоціальних проблем. Затем важко виключити і при наявності коригувати дефіцит естрогенів. Якщо пацієнтки продовжують пред'являти первинні жалоби, целесообразно пересмотріти тактику їх лікування з позицією андрогензамінюючої терапії.

В групу ризка дефіциту андрогенів включені жінки з патофізіологічними проблемами, обумовленими самим зниженням продукції андрогенів в яичниках і/або наділочечниках. Як вже відзначалось, більшість андрогенів у жіночому організмі, особливо в період менопаузи, синтезуються в периферичних інтрахірічних тканинах з неактивних предшественників ДГЭА і ДГЭА-С наділочечникового походження. В літературі є згадки про результати досліджень по встановленню серологіческих рівнів андрогенів у жінок предклиматичного віку при відсутності жалоб на сексуальні дисфункції. По предварительним результатам виявлено возрастне зниження тестостерону, свободного тестостерону і наділочечникового предшественника ДГЭА-С. Індекс свободного тестостерону відображає ці зниження, що підтверджує їх повноту в клінічній практиці. У 2004 р. Guay *et al.* зазначили, що жінки предклиматичного віку з жалобами на полівітальні дисфункції з високою ступінью достовірності мали нижчі рівні наділочечникових предшественників андрогенів і тестостерону в порівнянні з підібраними групами контролю жінок того ж віку, але без таких жалоб [44].

Психоемоціональна лабільність, пов'язана з зниженням рівня естрогенів і андрогенів – ще один фактор, обслуговуючи сексуальний дискомфорт для частини жінок менопаузального віку. Клініческі дослідження демонструють, що ефекти центральної нервової системи при дефіциті естрогенів не обмежуються вазомоторною лабільністю, вони проявляються в психологічній сфері за типу депресій, з змінами поведінческих реакцій і познавальних інтересів. У той же час

недостаток прогестерону приводить до дистрофії настрою (дистимії) і емоційної нестабільності [45].

Все більше розпространюючися в клінічній практиці замісництва гормональна терапія андрогенами з метою підвищення сексуальних желань жінок базується на концепції, згідно з якою низькі рівні андрогенів обумовлюють формування зниженого сексуального желання жінок і сексуального дискомфорту [46]. Следует отметить, что для большинства из них этот процесс происходит постепенно, позволяя им адаптироваться к менее интенсивной, но не обязательно менее приятной форме половой активности. По данным Laumann (1999), наиболее распространенной сексуальной дисфункцией среди женщин перименопаузального возраста является снижение либидо (снижение полового желания), которое диагностировано у одной трети обратившихся пациенток. Проведенные ранее нами исследования также подтвердили снижение сексуального желания в сочетании с возрастающей частотой диспареуний у обследованных женщин 55-74 лет [14, 47].

Распространенность снижения сексуального желания связана с уменьшением или отсутствием сексуальных фантазий. Сопутствующие соматические симптомы данного состояния проявляются повышенной утомляемостью, усталостью, слабостью или недостатком энергии на фоне ухудшения настроения. Среди других симптомов могут наблюдаться уменьшение массы мышц и их слабость. Отмечается прямая корреляция уровня свободного тестостерона со снижением либидо и частотой половых контактов у женщин предклиматического віку, что в большинстве случаев является показанием для назначения замісництва гормональної терапії з включенням андрогенів [40]. Общепризнано, что механизмы нормализации функции полового удовлетворения у женщин окончательно не установлены. Предполагается, что замісництва гормональна терапія андрогенами должна быть вспомогательной на фоне нормализации уровня эстрогенов у лиц со сниженным либидо. В то же время следует отметить, что пероральный прием эстрогенов приводит к снижению уровня свободного тестостерона, так как повышается уровень глобулина, связывающего половые стероиды, и подавляется секреция ЛГ гипофиза, который стимулирует продукцию андрогенов в яичниках. Добавление тестостерона к пероральным эстрогенам может улучшить либидо и общее самочувствие [48]. Замісництва гормональна терапія з включенням андрогенів показана жінкам після естественної і хірургіческої менопаузи.

В мировій практиці є незначительний досвід застосування медикаментів як проявляючих непосредственно або опосередковано замісництво андрогенну активність, так і неандрогенним дією. J.L. Shifren *et al.* в 2000 р. опублікували

результаты клинических исследований о терапевтическом эффекте тестостерона у женщин с хирургической менопаузой. На фоне трансдермального приема тестостерона пациентки сообщили о повышении половой активности и сексуального общения, более высокой частоте и качестве оргазмов, что контролировалось в динамике с помощью определения краткого индекса половой функции для женщин (BISF) [49, 50]. В трех из пяти randomized, управляемых исследованиях показан положительный эффект монотерапии тестостероном или в комбинации с эстрогенами [51]. Положительное значение терапии тестостероном у женщин менопаузального возраста продолжает изучаться с учетом возможных рисков [52, 53].

Великобритания – единственная страна, имеющая лицензию на применение в практической медицине подкожного имплантата с тестостероном у женщин постменопаузального возраста. Имплантат в виде шариков, содержащих тестостерон в дозе 50 мг, оказывает свое действие в течение 4–6 мес. Побочные эффекты наблюдаются редко и проявляются задержкой жидкости в организме и снижением ли-пидов высокой плотности. По опубликованным данным, при дополнении менопаузальной гормональной терапии андрогенами не отмечено развития повышения риска рака молочной железы или гиперплазии эндометрия. При этом 74% пациенток отметили повышение частоты половой активности, а 56% женщин – увеличение сексуального желания. В экспериментальных исследованиях было установлено, что тестостерон улучшает расслабление клеток гладких мышц сосудов через воздействие NO-cGMP (оксид азота-циклического гуанозинмонофосфата), и что тестостерон и 17 β -эстрадиол необходимы для поддержания механизмов возбуждения и релаксации непосредственно в клиторе и других эрогенных зонах первого порядка. Эта новая концепция может обеспечить аргументы обоснования их эффективного применения при формировании сексуальных дисфункций у женщин в перименопаузе, связанных с гормональным дисбалансом [54].

Для лечения климактерических и постклимактерических расстройств, улучшения настроения и либидо во всем мире широко используется Тиболон, синтетический препарат гормоноподобного действия. В целом эффект Тиболона должен быть эстрогенным, однако сам препарат и его 3β -метаболиты могут превращаться в Δ -4 изомер с помощью фермента 3β -гидроксистероид дегидрогеназы-изомеразы [55]. В силу того, что Δ -4 изомер может связываться и трансактивировать прогестероновый и андрогенный рецепторы, в эндометрии Тиболон оказывает главным образом прогестагенный эффект, что и предопределяет устранение постменопаузальных вазомоторных симптомов, не оказывая стимулирующего влияния на эндометрий. Важно учитывать, что Тиболон подавляет пролиферацию клеток молочной железы, вероятно в связи со своей

выраженной ингибицией сульфатазной активности и стимуляцией сульфотрансферазы [56]. Тиболон и его Δ -4 изомер трансактивируют андрогенный рецептор и проявляют андрогенные эффекты. В то же время Тиболон значительно повышает уровень свободного тестостерона в крови, что также объясняет андрогенность данного препарата и благоприятное влияние на восстановление различных параметров сексуальной функции у женщин в период менопаузы [57].

Учитывая, что «терапевтическое окно» для повышения тестостерона и восстановления показателей сексуального здоровья у женщин данной возрастной группы достаточно ограничено, мы пытались оценить эффективность использования Тиболона для нормализации сексуальных параметров в период менопаузы.

Целью нашей работы было определение эффективности применения синтетического препарата Тиболон для устранения сексуальных дисфункций у женщин в период менопаузы.

Материалы и методы

В динамике наблюдения (6 мес) нами проведено обследование 34 женщин в возрасте от 45 до 61 года с физиологической (20 обследованных, первая группа) и хирургической (14 пациенток после надвлагалищной ампутации матки с придатками по поводу лейомиомы матки, вторая группа) менопаузой. Продолжительность постменопаузы у пациенток первой группы была от 2 до 7 лет, второй – от 2 до 6 лет. Анализ данных анамнеза обследованных двух групп показал, что они практически не имели достоверных различий по характеру и частоте перенесенных заболеваний и по имеющейся сопутствующей патологии. Операции были выполнены лапаротомическим доступом.

Все пациентки получали препарат Эспа-тибол (2,5 мг Тиболова от компании esprama, Германия) в течение 6 мес ежедневно. Ни одна из женщин не получала гормонального лечения в течение не менее 6 мес до начала лечения. Во время наблюдения было исключено систематическое назначение других лекарственных средств. При первом посещении и в динамике наблюдения (обследование проводилось через 2 и 6 мес от начала лечения) всем женщинам было проведено комплексное клинико-функциональное обследование, позволяющее обосновать назначенное лечение и исключить возможность противопоказаний

Для изучения состояния урогенитального тракта оценивали выраженность синдрома урогенитальных расстройств с учетом трех степеней (легкой, среднетяжелой и тяжелой) и качественных показателей: жжение и (или) зуд в области вульвы; сухость и жжение со стороны влагалища; диспареуния; болезненность при мочеиспускании; учащенное мочеиспускание; снижение либido, нарушение возбуждения, проблемы в достижении оргазма, диспареунию во время полового акта и исключить возможность противопоказаний.

и после него [58-60]. Гормональное исследование проводили иммуноферментативным методом на аппарате Multiscan (Финляндия) с использованием реактивов фирмы DDR (Германия). Индекс свободного тестостерона определяли по формуле: соотношение концентрации общего тестостерона к глобулину, связывающему половые стероиды. При проведении комплексного обследования для оценки показателей сексуального здоровья были учтены рекомендации ВОЗ и консенсуса, принятого в 2003 г. в Париже на Втором международном семинаре по вопросам сексуальных дисфункций у мужчин и женщин [61].

С учетом особенностей параметров проводимого обследования и поставленных задач нами была разработана анкета по изучению сексуальной функции женщин данной возрастной группы, состоящая из четырех частей (оценка социального, гинекологического, соматического, сексуального статусов), включающая 62 вопроса. Анкетирование проводили методом интервью. Одновременно пациенткам рекомендовали вести дневник «сексуальных переживаний и впечатлений».

Оценка «сексуальной потенции» у женщин проводилась по формуле В.И. Здравомыслова: «Х» в знаменателе указывает на количественную интенсивность половой жизни (общее число половых актов в месяц), а «Y» в числителе – на число половых актов, завершенных оргазмом. Таким образом, в этой формуле оценивалась качественная особенность сексуальности женщины. Автором были выделены варианты:

1. Если $Y = 0$, даже при самой высокой частоте половых актов женщина страдает половой холдностью;
2. Если $Y > 0$, но $Y < X$ (наиболее часто встречающийся вариант), имеющий очень большой диапазон от почти полной половой холдности до почти полной половой потентности;
3. $Y = X$ – идеальный вариант, когда женщина получает оргазм при каждом половом акте;
4. $Y > X$ – когда женщина при некоторых половых актах может достигать оргазма несколько раз. Таких женщин В.И. Здравомыслов назвал «суперпотентными» [62].

Определение спектра и характера сексуальных дисфункций у женщин с учетом сосудистых нарушений осуществлялось при использовании ультрасонографического исследования зоны клитора с методом допплерографии и допплерометрии (максимальная скорость кровотока Vs max как до, так и после видиоэротической стимуляции в течение 20-30 мин, а также нанесения возбуждающего любриканта на зону клитора). Исследования выполнялись на ультразвуковой диагностической системе XARIO фирмы TOSHIBA экспертного класса. При использовании цветного допплеровского картирования проводилась оценка сосудистой

ЕСПА-ТИБОЛ тиболон



ЯСКРАВІ БАРВИ ЖИТТЯ ПІСЛЯ МЕНОПАУЗИ



◆ Відсутня естрогенна стимуляція молочних залоз^{1,2}

◆ Не збільшує ризик розвитку первинного раку молочної залози¹

◆ Попереджає остеопороз, знижує ризик переломів^{1,3}

◆ Підвищує лібідо, покращує настрої та пам'ять^{1,4}

Сучасна терапія постменопаузального синдрому з унікальним профілем безпеки¹



1. Подзолкова Н.М., Подзолкова А.В. Ренесанс тиболона. Значення доказательной медицины в оценке эффективности, безопасности и приемлемости заместительной гормональной терапии. Проблемы репродукции, 6, 2016. 2. Kloosterboer H.J. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. J Steroid Biochem Mol Biol, 76-1, 2001. 3. Rymer J., Robinson J., Fogelman I. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. Osteoporos Int, 12, 2001. 4. Albertazzi P., Natale V., Barbieri C., et al. The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood of postmenopausal women: a pilot study. Maturitas, 36, 2000.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕСПА-ТИБОЛ. Діюча речовина: тиболон; 1 таблетка містить тиболону 2.5 мг. Фармакотерапевтична група: гормонічні статеві залози, естроген. Код ATC G02C X01. Фармакологічні властивості: ЕСПА-ТИБОЛ замічує втрату прискорення продукування естрогену у жінок перед постменопаузою та пологувальними симптомами, викликаними менопаузою. Показання: лікування симптомів дефіциту естрогену у жінок у постменопаузі, якщо менопауза настала більш ніж 1 рік тому. Протипоказання: гіперчувствливість до активної речовини; вагітність та перша годування грудей; піодеза на рак молочної залози, його наявність в даний час або в амнізі; підрозділи або наявні естрогенозалежні пухлини; вагінальна кровотеча незважаючи стадіону; неінвазія гіперплазія відометри; венозна тромбоемболія в амнізі або в даний час; артеріальні тромбобілокальні захворювання в амнізі; гострий захворювання печінки або захворювання печінки в амнізі, до нормалізації показників печінкових проб; порфорія. При однієчному прийомі тиболону та антикоагулянтів необхідно ретельне спостереження, за необхідності слід коригувати дозу варфарину. Барботури, карbamазепін, гідротіон і тиофілін можуть посилювати метаболізм тиболону і підвищати його терапевтичну ефективність. Рослинні препарати, які містять алідробій, можуть стимулювати метаболізм естрогенів та прогестену. Рекомендовані дози препарату ЕСПА-ТИБОЛ становлять 1 таблетку на добу. При лікуванні тиболоном не слід скрізь застосовувати прогестени. Рекомендується починати лікування препаратом ЕСПА-ТИБОЛ як через 12 місяців після останньої природної кровотечі. В разі менопаузи хирургічного відчуття, лікування препаратом ЕСПА-ТИБОЛ можна розчинити одразу. При переході з постменопаузового режиму гормонно-замісчальної терапії застосуванням препарату ЕСПА-ТИБОЛ слід починати наступну дозу після завершення постперіодного режиму. Побічні реакції: біль у нижніх частинах живота; патологічний ріст волосся; вагінальний виділень; постменопаузальна кровотеча; відсутність рисомофору в молочних залозах; свербіг статевих органів; вагінальний конідоз; вагінальна кровотеча; біль в ділянці таза; дисплазія шийки матки, вульвоятін. Категорія відповідності: за реєстрацією поєднанням: ІА/17004-01/01, термін дії з 31.10.2018 по 31.10.2023. Завинен: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Ліофарм ГмбХ, Німеччина. Представництво Еспарма ГмбХ в Україні: м.Київ, вул. Р. Окінів, 117. www.esparma.com.ua Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях.



ангиоархитектоники зони клітора в состоянии покоя и на фоне сексуальной видиоэротической стимуляции в течение 20-30 мин. Оценивались особенности паренхиматозного кровотока исследуемой зоны (его наличие, симметричность, усиление или отсутствие усиления на высоте стимуляции). Оценка рН-метрии слизистой влагалища осуществлялась до и через 30-40 мин после стимуляции (при использовании видеэротической стимуляции и нанесения возбуждающего лубриканта).

Результаты исследований и их обсуждение

Аналіз результатов комплексного обследования показал, что генитоуринарные расстройства (ГУР) различной степени выраженности наблюдались у большинства женщин уже через 1-2 года с момента наступления менопаузы и сопровождались дискомфортом со стороны гениталий, дизурическими расстройствами и спектром сексуальных дисфункций. Следует отметить, что у пациенток, перенесших хирургическое лечение (надвлагалищную ампутацию матки с придатками), они развивались раньше (в течение года после операции) и сопровождались более яркой клинической симптоматикой.

При сопоставлении результатов обследования женщин двух групп мы убедились в наличии клинических параллелей между степенью выраженности ГУР и состоянием сексуального здоровья. Нарушение любрикации с последующим формированием диспареунии (в большей или меньшей степени выраженности) было отмечено у женщин обеих групп. Вышеуказанные ГУР со временем (при отсутствии адекватных действий) сочетались с цисталгиями, поллакиурией, ноктурией, что также нарушало сексуальную гармонию пары (рис. 1).

Согласно данным, представленным на рисунке 1, частота ГУР I степени через 6 мес проводимой терапии снизилась среди пациенток первой группы в 1,4 раза, а второй – в 1,3 раза соответственно. По истечении 6 мес отмечено снижение частоты ГУР II степени, а ГУР III степени не наблюдалось. Это непосредственно сказалось на улучшении общего самочувствия, интенсивности и качества половых отношений.

Состояние дискомфорта по причине уменьшения любрикации и болезненного полового акта, снижения желания, возрастающей частоты анергии большинство пациенток обеих групп начали испытывать через 1-2 года с момента менопаузы. Все это оказывалось на характере интимных отношений партнеров и стало одной из основных причин снижения частоты половых контактов (рис. 2).

Согласно результатам наблюдений, представленных на рисунке 2, частота половых контактов до лечения у большинства женщин первой (60,0%) и второй (56,7%) групп не превышала 4 раз в месяц. Значительная часть (37,1%) пациенток отмечала, что частота половых контактов после

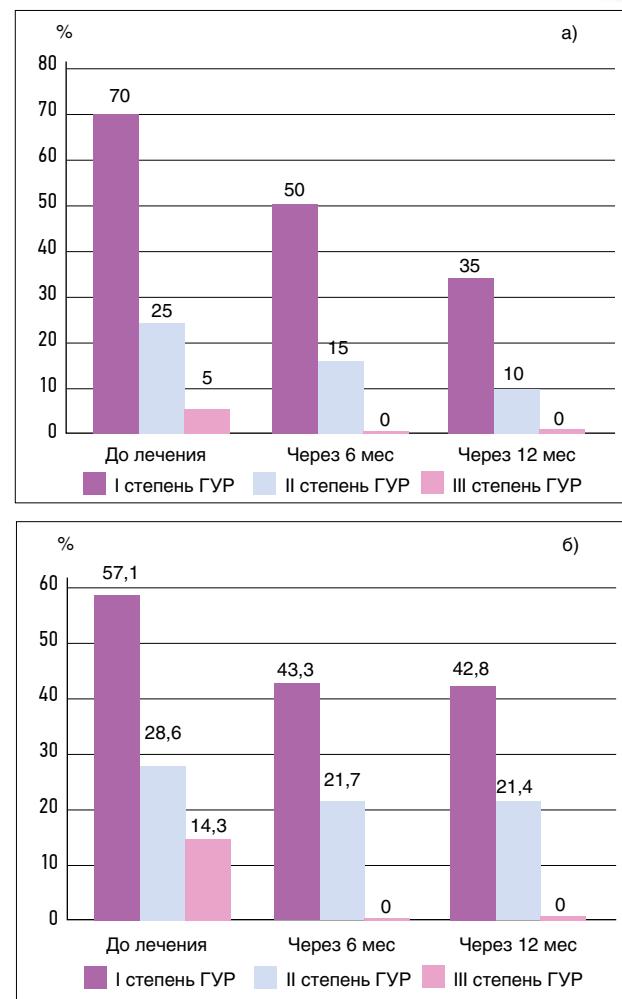


Рис. 1. Частота и степень ГУР у женщин в посменопаузе на фоне применения Эспа-тиболя

а) физиологической, $n = 20$

б) хирургической, $n = 14$

хирургического лечения снизилась и была реже 1 раза в месяц. Большинство из обследованных респонденток связывали это с психологическими проблемами пары в послеоперационном периоде и с формированием сексуальных дисгармоний на таком фоне.

В спектре сексуальных дисфункций у женщин первой группы преобладали диспареуния (85,0%) как следствие нарушения любрикации (90,0%), а также снижение сексуального желания (50,0%). У пациенток второй группы диспареуния (85,7%) на фоне нарушения любрикации (85,7%) наблюдалась, как правило, по истечении 1-2 лет после операции и сочеталась с другими сексуальными дисфункциями различной степени выраженности (рис. 3).

У 25,0% пациенток первой и 37,1% – второй групп достижение оргазма до назначения терапии отмечено менее чем при 50,0% половых актов, что свидетельствует о формировании вторичной половой холодности с момента наступления менопаузы. Показатели рН-метрии слизистой влагалища у женщин первой группы в состоянии покоя находились в пределах 5,5-6,2, а после

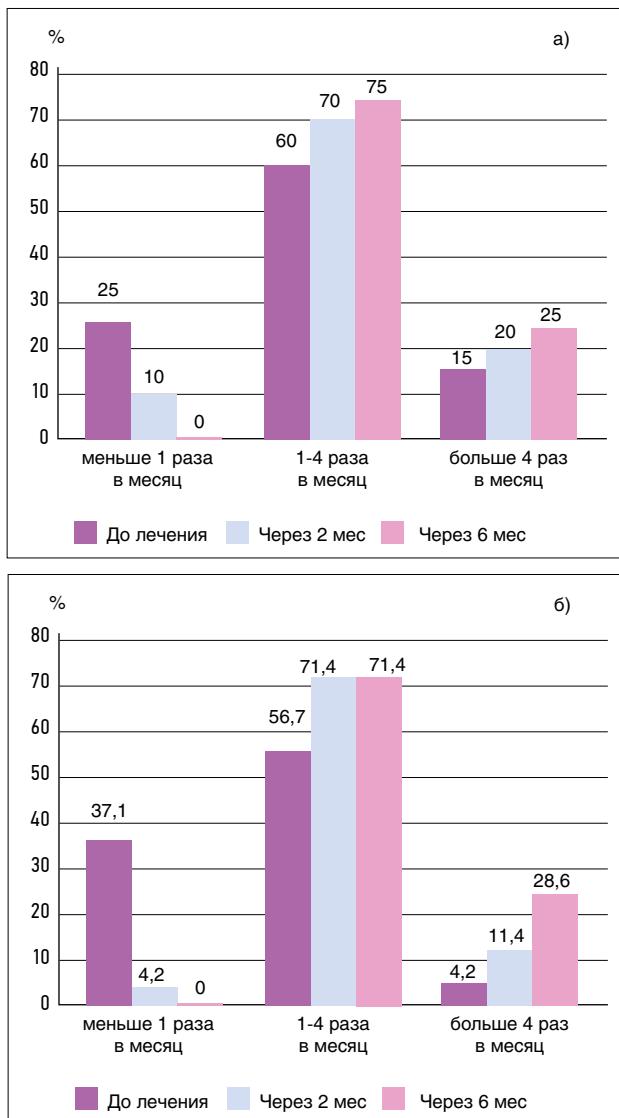


Рис. 2. Частота половых контактов у женщин в постменопаузе на фоне применения Эспа-тиболя
а) физиологической, n = 20
б) хирургической, n = 14

стимуляции – 6,7-7,8; у пациенток второй группы – 5,7-6,7 и 7,5-8,0 соответственно. Повышение показателей pH у женщин данной возрастной группы сочеталось с развитием атрофических изменений слизистой влагалища на фоне установленного эстрогенного и андрогенного дефицита. Первоначальное проведение допплерографии сосудов зоны клитора у женщин первой группы позволило установить, что максимальная скорость кровотока составила Vs max 1,7-2,2 см/с в покое и 3,9-4,5 см/с через 30-40 мин после стимуляции (в норме этот показатель соответствует 5,5-7,5 см/с). Следует отметить, что у пациенток как первой, так и второй групп с выраженной диспареунией, сочетающейся во всех случаях со снижением либидо и полной или частичной аноргазмии, показатели допплерографии имели свое отличие: максимальная скорость кровотока сосудов клитора в покое и после видеэротической стимуляции с использованием возбуждающих любрикаторов была низкой – от Vs max

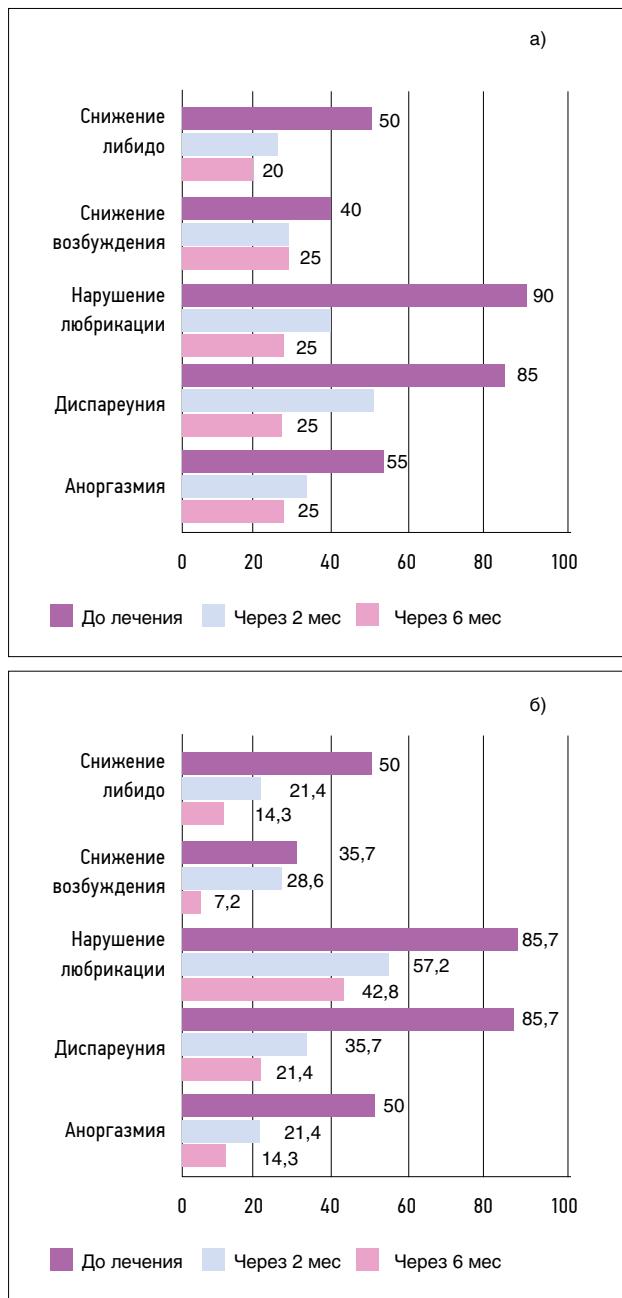


Рис. 3. Спектр сексуальных дисфункций у женщин в постменопаузе на фоне применения Эспа-тиболя
а) физиологической, n = 20
б) хирургической, n = 14

0,7 до 1,2 см/с. У женщин с выраженной диспареунией, сочетающейся со снижением либидо и аноргазмией, наблюдалось снижение уровня E₂ (в 1,5-1,8 раза – первая группа; в 1,7-2,1 раза – вторая группа) и снижение индекса свободного тестостерона (в 1,4-2,4 и в 2,2-2,4 раза в первой и второй группах соответственно) за счет повышения концентрации ГСПС по сравнению с показателями нормы для данной возрастной группы.

Можно предположить, что на фоне эстрогенного дефицита, особенно выраженного у женщин спустя 1-2 года после удаления матки с придатками, наблюдалось развитие атрофических изменений слизистой влагалища, сопровождающееся уменьшением любрикации с развитием диспареунии,

снижением либидо и аноргазмии в дальнейшем. Важно отметить, что наблюдаемое у этих же пациенток повышение уровней ГСПС, на наш взгляд, также важно в формировании снижения вагинальной чувствительности, подавления либидо, сексуального возбуждения, аноргазмии.

Мы убеждаемся, что значимость адекватных эстрогенных а также андрогенных уровней в сохранении вагинальной чувствительности и в предупреждении развития диспареунии, а на ее фоне и снижения либидо, аноргазмии, невозможно переоценить в период менопаузы, что совпадает с мнением и других исследователей [63-70]. Мы также убедились в наличии клинических параллелей между степенью выраженности ГУР и частотой сексуальных дисфункций. По мере нарастания прогрессирующих атрофических изменений со стороны влагалища отмечено снижение скорости объемного кровотока клитора, значительное повышение рН влагалища (до 6,5-7,8) и незначительное изменение этих показателей после адекватной эротической стимуляции.

Сравнивая полученные результаты с литературными данными, можно предположить, что в зависимости от степени проявления эстрогенного и андрогенного дефицита, сопровождающегося уменьшением выработки оксида азота (NO) эндотелиальными клетками сосудов запускаются механизмы вазодилатации, расслабления гладкой мускулатуры влагалища.

Полученные нами данные позволили убедиться, что нарушения в этой сложной системе взаимосвязей, обусловленные возрастным дефицитом эстрогенов и андрогенов, сопровождающиеся развитием атрофических изменений со стороны уrogenитального тракта, являются «пусковым механизмом» в возникновении каскада сексуальных дисфункций у женщин данной возрастной группы. Несомненно и то, что при формировании сексуальных дисфункций преобладает круговая модель взаимосвязей и взаимоотношений. Каждый причинный фактор непосредственно отражается на последующих изменениях, заключая пациента в «порочный круг» причинно-следственных взаимоотношений.

Нарушения состояния сексуального здоровья в большей или меньшей степени выражены были установлены почти у всех участниц исследования с физиологической и хирургической менопаузой. Их возникновение способствовало формированию (по типу «порочного круга») дисгармонии половых отношений партнеров. Важно отметить, что сексуальные дисфункции у большинства из пациенток сочетались с состоянием разочарования, снижения самооценки, угнетения, раздражительности и предопределяли возникновение психоэмоциональной нестабильности и депрессий у многих из них. Однако женщины на такие нарушения не обращали внимания и за специализированной сексологической помощью своевременно

не обращались. В то же время 17 (85,0%) пациенток первой и 11 (78,6%) – второй групп связывали значимость сексуальных отношений и сексуальной востребованности с показателями жизненной активности. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости адекватных действий относительно своевременного предупреждения возникновения ГУР и сексуальных дисфункций у женщин в период менопаузы, их адекватной диагностике и коррекции, особенно значимых на ранних этапах их формирования.

На фоне проводимой терапии с включением Эспа-тибала уже через 2 мес от начала приема препарата было отмечено устранение менопаузальной симптоматики, улучшение любрикации и прекращение или снижение степени проявления диспареунии, восстановление скорости объемного кровотока влагалища и зоны клитора до показателей нормы, характерных для лиц данной возрастной группы. В большинстве случаев пациентками обеих групп было отмечено устранение вегетососудистых нарушений и достижение эмоционального комфорта уже с 1-2-го месяца от начала приема препарата.

На фоне проводимой терапии у большинства обследованных отмечено повышение частоты половых контактов, что было обусловлено улучшением любрикации у 50% женщин первой и 32,5% – второй групп уже через 2 мес от начала приема Эспа-тибала. У пациенток первой и второй групп отмечено изменение рН влагалища по сравнению с показателями до лечения. Так, в состоянии покоя в первой группе обследованных до лечения рН варьировало в пределах от 5,5 до 6,2, а после лечения – 5,2-5,8. В этой же группе на фоне проведения сексуальной стимуляции показатель рН до лечения был в пределах 6,7-7,8, а после лечения – 7,4-7,8. Аналогично во второй группе в покое до лечения рН составлял 5,7-6,7, а после лечения – 5,1-6,2. На фоне сексуальной стимуляции до лечения рН был в пределах 7,5-8,0 а после – 7,5-7,8. Скорость объемного кровотока аналогично возрастила (от Vs max 2,5 до 3,7 см/с) и после видеоэротической стимуляции – Vs max 4,5-6,5 см/с. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении вазонекрозии и степени кровенаполнения сосудов гениталий при сексуальной стимуляции вследствие восстановления гормонального гомеостаза и достижения психоэмоционального комфорта на фоне приема Эспа-тибала.

Единичные случаи отсутствия достижения должного сексуального эффекта при назначении Тиболона у женщин первой и второй групп можно объяснить соматическими проблемами и психоэмоциональными травмами в период наблюдения (хирургическое лечение по причине заболеваний почек, смерть мужа, стрессы бытового характера, снижение либидо и аноргазмия до наступления менопаузы).

Таким образом, мы убедились, что менопауза – один из наиболее убедительных доказательных моментов, подтверждающих наличие прямой взаимосвязи между изменениями концентрации половых стероидов и состоянием сексуального здоровья женщины. В результате проведенных исследований нами установлено, что Эспа-тибол оказывает положительное воздействие на различные параметры сексуального здоровья у женщин в период постменопаузы и тем самым способствует при его назначении повышению качества жизни пациенток данной возрастной группы.

Заключение

Представленные данные литературы, а также опыт собственных исследований свидетельствуют о том, что у женщин в период постменопаузы (физиологической и хирургической) возможны различные сексуальные дисфункции, обусловленные дефицитом как эстрогенов, так и андрогенов. Обоснование персонализированного терапевтического подхода к коррекции и устранению возникших нарушений требует научной аргументации и должно проводиться адаптировано с учетом особенностей гинекологического, урологического, сексологического состояния, степени дисгармонимальных проявлений данного возрастного периода с включением в курс заместительной гормональной терапии одновременно как эстрогенов, так и андрогенов, адекватной психотерапевтической помощи.

Мы убедились, что Тиболон (Эспа-тибол) способствует улучшению показателей сексуальной функции у женщин в период постменопаузы и может быть использован как препарат выбора для устранения ГУР и сексуальной дисгармонии пары.

Список использованной литературы

1. ВОЗ. Сексуальное здоровье. Определение: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/Life-stages/sexual-and-reproductive-health/news/news/2011/06/sexual-health-throughout-life/definition>.
2. Baumeister R.F., Mendoza J.P. Cultural variations in the sexual marketplace: gender equality correlates with more sexual activity. *J Soc Psychol* 2011; 151: 350-360.
3. Basson R., Berman J., Burnett A., Derogatis L., Ferguson D., Fourcroy J., et al. Report of the International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction: definitions and classifications. *J Urol.* Vol. 163. 2001. 888 p.
4. www.who.int/topics/classification/ru/.
5. Abrams D., Hogg MA. Social identifications: A social psychology of intergroup relations and group processes. London: Routledge, 2006. 288 p. <https://doi.org/10.4324/9780203135457>.
6. Moynihan R. The making of a disease: female sexual dysfunction. *BMJ* 2003; 326: 45-7.
7. Henderson K.D., Bernstein L., Henderson B., Kolonel L., Pice M.C. Predictors of the timing of natural menopause in the multiethnic Cohort Study// *Am J epidemiol*-2008-vol.123. P. 568-577.
8. Romashchenko O., Gorpichenko I., Melnikov S. Estimation of the indices of the sexual health of women of the reproductive and menopausal age. *J Sex Med.* 2006. Suppl. 3, Vol. 3, MP-04-116, P-214.
9. Gorpichenko I., Romashchenko O., Melnikov S., Bilo-golovska V. Sexual health of postmenopausal age in Ukraine. *J. Sex Med.* 2012. Suppl. 5. Vol. 9. P. 02-006. P. 389.
10. Shi J., Zhang B., Choi J.Y., Gao Y.T., Li H., Lu W., Long J., Kang D., Xiang Y.B., Wen W., Park S.K., Ye X., Noh D.Y., Zheng Wang Y., Chung S., Lin X., Cai Q., Shu X.O. Age at menarche and age at natural menopause in East Asian women: a genome-wide association study. *Age (Dordr).* 2016 Dec; 38 (5-6): 513-523. doi: 10.1007/s11357-016-9939-5. Epub 2016. Sep. 14.
11. Daan N.M., Fauser B.C. Menopause prediction and potential implications. *Maturitas.* 2015 Nov; 82 (3): 257-65. doi: 10.1016/j.maturitas. 2015.07.019. Epub 2015. Jul. 26.
12. American Association for Retired Persons. Healthy sexuality and vital aging. Washington: American Association for Retired Persons, 1999.
13. Lewis R.W., Fugl-Meyer K.S., Corona G., Hayes R.D., Laumann EO., Moreira E.D Jr., Rellini A.H., Segraves T. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010. Apr; 7 (4 Pt 2): 1598-607. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01778.x.
14. Ромашенко О.В. Простые радости элегантного возраста. Киев. ООО «Люди в белом». 2013. 78 с.
15. Laan E., Everaerd W. Phycological measures of vaginal vasocongestion Int. J Impot Res 1998; 10; 1017-110.
16. Lamberts S.W., van del Beld A.V., van der Lely A.J. The endocrinology of aging//*Science*, 1997; 278: 419-424.
17. Berman J., Berman L. For women only. A revolutionary guide to reclaiming your sex life. Londone: Virago Press, 2001.
18. Castelo-Branco C., Huezo M.I.L., Lagarda J.L., Definition and diagnosis of the XXI century. *Maturitas.* 2008. Vol. 60. P. 50-58.
19. Meston C. M. Aging and Sexuality. western J Med. 1997. Vol. 197. P. 285-290.
20. Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D., von Muchlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: Rancho Bernardo Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85 (2), 645-65
21. Davison S.L., Bell R., Donath S. et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy//*J Clin. En-docrinol. Metab.*-2005.-Vol.90.P.3847-3850.
22. Fogle R.H., Stanczyk F.Z., Zhang X., Paulson R.J. Ovarian androgen production in postmenopausal women//*J.Clin. Endocrinol. Metab.*-2007.-Vol.92. P. 3040-3043.
23. Jood H.L., Lucas W.E., Yen S.S.C. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstendione levels in patients with endometrial cancer//*Am.J. Obstet. Gynecol.*-1974-Vol.118-P.793-798.
24. Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D., von Mohlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study //*J.Clin. Endocrinol. Metab.*-2000.-Vol.85-P.645-651.
25. Judd H.L., Judd D.E., Lucas W.E., Yen S.S. Endocrine function of the postmenopausal ovary concentration of androgens and estrogens and peripheral vein blood J. Clin. Endocrinol. Metab.1974; 39(6), 1020-1024.
26. Rhodes J.C., Kjerulff K.H., Langenberg F.W., Guzinski G.M. Hysterectomy and sexual functioning/JAMA,1999; 282(20),1934-1941.
27. Goldstein I., Alexander J. L. Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women//*J.Sex Med.*-2005-Suppl.3, Vol.2, P.-154-165.
28. Dennenstein L., Lehert P., Koockaki P.E., Graziottin A., Leiblum S., Leventhal Alexander J. Factors associated with

- women's health experiences: a cross-cultural comparison of women aged 20-70 years/Menopause(submitted).
29. Verbeek M, Hayward L. Pelvic Floor Dysfunction And Its Effect On Quality Of Sexual Life. *Sex Med Rev.* 2019 Jul 24.: 2050-0521 (19)30064-2. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.05.007.
 30. Nappi, R.E., Kingsberg, S., Maamari, R. et al. The CLOSER (clarifying vaginal atrophy's impact on sex and relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med.* 2013; 10: 2232-2241
 31. Lim, Renly, et al. «Effect of stress urinary incontinence on the sexual function of couples and the quality of life of patients.» *The Journal of urology* 196.1 (2016): 153-158. doi: 10.1016/j.juro.2016.01.090. Epub 2016 Jan 23.
 32. Salonia A., Giraldi A., Chivers M.L. et al. Physiology of women's sexual function basic knowledge and new findings./J. *Sex Med*,2010;7:2637-2660).
 33. Mooradian A.D., Morley J.E., Korenman S.G. Biological actions of androgens/*Endocr.Rev*,1987;8(1),1-28.
 34. Chivers M.L., Rosen R.C. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and female sexual response: faulty protocols or paradigms? *J Sex Med* 2010;7:858-872.
 35. Obel E.B., Munk-Jensen N., Svenstrup B. et al. A two-year double –blind controlled study of the clinical effect of combined and sequential postmenopausal replacement therapy and steroid metabolism during treatment. *Maturitas*,1993;16(1),13-21.
 36. Adams J: «Bound»to work6 the free hormone hypothesis revisited//*Cell*,2005; 122(5),647-649.)
 37. Alexander J. L., Dennerstein L., Burger H., Grazziotin A. Testosteron and Libido in Surgical and Naturally menopausal women//*Future Medicine*,2006;1745-5057.10.2217/17455057.23.459)
 38. Davison SL, Davis SR. Androgens in women.//*J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2003. – Jun.-V.85.-№ 2-5.-P.363-366.
 39. Modelska K., Cummings S. Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebo-controlled trials//*AmJ Obstetr Gynecol* –2003;188:286-93.
 40. Davis S.R. The use of testosterone after menopause//*J Br Menopause Soc*,2004;10:65-69.
 41. Davison S.L., Bell R., Donath S. et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy// *J Clin Endocrinol Metab.*-2005-Vol.90.-P.3847-3853.
 42. Sarrel P.M. Ovarian hormones and vaginal blood flow: using lasers Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women. *Int J Impot Res*, suppl, 10: S91-S93,1998.
 43. Apperloo MJ., Van Der Stege JG., Hoek A, Weijmar Schultz WC. In the mood for sex: the value of androgens.// *J Sex Marital Ther.* –2003. – Mar –Apr. – V.29. – N2. –P.87-102.
 44. Guay A., Munarriz R., Jacobson J., et al. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part A. Serum androgen levels in women aged 20-49 years with no complaints of sexual dysfunction// *Int J Impot Res* 2004;16: 112-20.
 45. Panzer C., Wise S., Fantini G., Kang D., Munarri R., Guay A., Goldstein I. Impact of oral contraceptives on sex hormon –binding globulin and androgen levels: A retrospective studiy in women with sexual dysfunction//*J.Sex Med*-2006-Vol 3-p.104-113.
 46. Cameron D.R., Braunstein G.D. Androgen replacement therapy in women//*Fertil Steril* 2004; 82: 273-89.
 47. Laumann E., Park A., Rosen R. Sexual dysfunction in the United States, prevalence and predictors// *JAMA* 1999; 281: 537-44.
 48. Guay A., Jacobson J., Munarriz R., et al. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part B: Reduced serum androgen levels in healthy premenopausal women with comglaunts'of sexual dysfunction// *Int J Impot Res* 2004; 16: 121-9.
 49. Shifren J.L, Braunstein G.D, Simon J.A, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy// *N Engl J Med* 2000; 343:682-8.
 50. Elraiyah T., Sonbol M.B., Wang Z. et al. Clinical review the benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adreosl function: f systematic review and meta-analysis./*J.Clin.Endocrinol. Metab.*,2014;499:3543-3550.
 51. Miller H.B., Hunt J.S. Female sexual dysfunction: review of the disorder and evidence for available treatment alternatives. / *Pharm Pract* 2003; 16: 200-8.
 52. Davis S., Papalia M.A., Norman R.J. et al. Safety and efficacy of testosterone metered-dose transdermal-spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial.*Ann Intern Med.*2009;148:559-577.
 53. Davis S.R., Moreau M., Kroll R.. et al APHRODITE Study Team. Nestosteron for low libido in postmenopausal women not taking estrogen.*N.Eng.J.Med.*2008;359:2005-2017.
 54. Comeglio P., Cellai I., Filippi S., Corno C., Corcetto F., Morelli A., Maneschi E., Maseroli E., Manucci E., Fambrini M., Maggi M., Vignozzi L. Diffirential Effecta of Testosterone and Estradiol on Clitoral Function: An Experimental Study in Rats/*J Sexual Medicine*- 2016;13:1858-1871
 55. Kloobsterboer H. Tibolone: a steroid with tissue-specific mode of action // *J. Steroid Biochem.Mol. Biol.*-2001-Vol.76.-p.231-238.
 56. Gompel A., Kandouz M., Stromachkova M. et al. The effects of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis inhumen breast cells//*Gynecol. Endocrinol.*-1997-Vol.11-p.77-79.
 57. Nathorst-Boos J., Hammar M. Effect on sexual life-a comparison between tibolone and continuous estradiol-nore-thisterone acetate regimen //*Maturitas*-1997-Vol.26-p15-20.
 58. Звычайный М.А., Воронцова А.В. Пятилетний опыт применения препарата «Ливиала» у женщин репродуктивного возраста с хирургической менопаузой// Гинекология.-Том 2-№ 4-2002.
 59. Nappi, R.E. and Kokot-Kierepa, M. Vaginal health: insights, views and attitudes (VIVA)—results from an international survey. *Climacteric.* 2012; 15: 36-44
 60. Kingsberg, S.A., Wysocki, S., Magnus, L. et al. 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
 61. Lue T.F., Basson R., Rosen R., et al.. Sexual Medicine. Sexual Dysfunction in Men and Women. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunction –Paris. Edition, 2004, – 991p.
 62. Здравомыслов В.И., Анисимова З.Е., Либих С.С. Функциональная женская сексология. – Алма-Ата «Казахстан», 1985. – 269с.
 63. Nappi, R.E., Kingsberg, S., Maamari, R. et al. The CLOSER (clarifying vaginal atrophy's impact on sex and relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med.* 2013; 10: 2232-2241
 64. Kutlesic R.M., Popovic J., Stefanovic M., Vukomanovic P., Andric A., Milosevic Menopausal Hormon Therapy benefits and Different Forms.*Med Pregl.* 2016 Jul;69(7-8):247-254.

65. Czerny B1, Pawlik A, Juzyszyn Z, Myliwiec Z, Teister M. Effect of tamoxifen, raloxifen and tibolon on bile components in ovariectomized rats. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 Apr 1;119(2):194-7.

66. Uckert S., Waldkirch E., Sonnenberg J. et al. Cyclic AMP- and cyclic GMP-binding protein kinases in the human vagina: Expression and co-localization with eNOS, VIP and PGP 9.5./J Sex Med. – 2008. – Suppl. 2, Vol.5.,-MP-01-081, P. 72.

67. Kingsberg SA, Althof S, Simon JA, et al. Female Sexual Dysfunction – Medical and Psychological Treatments, Committee 14. J Sex Med 2017;14:1463-1491.

68. Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, Davis SR. Prevalence and Predictors of Low Sexual Desire, Sexually Related Personal Distress, and Hypoactive Sexual Desire Dysfunction in a Community-Based Sample of Midlife Women. J Sex Med 2017;14:675-686.

69. Burnet A.I., Calvin T.C., Silver R.I. Immuno-chemical description of nitric oxide synthase isoforms in human clitoris//J Urol 1997;158(75):278.

70. Ромашенко О.В., Григоренко В.М., Білоголовська В.В., Бабич О. В. Профілактика та лікування проявів генітоуринарного менопаузального синдрому у жінок із використанням терапевтичної методики на основі плазми, збагаченої тромбоцитами. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2019. № 4-5 (125-126).

Формування сексуальних дисфункцій у жінок в постменопаузі та підходи до їх усунення

О.В. Ромашенко, В.М. Григоренко, С.М. Мельников, В.В. Білоголовська, Н.О. Мироненко, Л.С. Джураєва, О.В. Бабич

Представлені літературні дані та досвід осо-бистих спостережень свідчать про те, що у жінок в період постменопаузи (фізіологічної та хірургічної) можливі різні сексуальні дисфункції, зумовлені дефіцитом як естрогенів, так і андрогенів. Обґрунтування індивідуальних підходів до корекції та усунення виниклих порушень вимагає наукової аргументації і повинно проводитися адаптовано

з урахуванням дисгормональних проявів даного вікового періоду із включенням до курсу замісної гормональної терапії одночасно естрогенів і андрогенів, адекватної психотерапевтичної допомоги.

Тиболон (Еспа-тибол) сприяє покращенню показників сексуальної функції у жінок в період постменопаузи та може бути застосований як препарат вибору не лише для усунення ранніх та середньочасових клімактеричних порушень, а також для збереження сексуального здоров'я пари.

Ключові слова: постменопауза, сексуальне здоров'я, сексуальні дисфункциї, андрогени, Еспа-тибол.

Formation of sexual dysfunctions in women during postmenopause and approaches to its removal.

Romashchenko O.V., Grygorenko V.M., Melnikov S.N., Biloholovska V.V., Myronenko N.O., Dzhurayeva L.S., Babych O.V.

Presented literature reports, as well as experience of own observations prove that different sexual dysfunctions, caused by deficiency of estrogens and androgens, often occur in women while postmenopause (physiological or surgical). The basis of individual approaches to the correction and elimination of these disturbances needs scientific argumentation and should be concerned to the dysgormonal manifestations of this age period with inclusion in replacement hormonal therapy simultaneously estrogens, androgens and adequate psychological help.

Tibolon (Espa-tibol) promotes improvement of indicators of sexual function in women in the period of postmenopause and may be used as a medicine of choice not only to remove early and middle-time climacteric disorders, but also to preserve sexual health of a couple.

Keywords: postmenopause, sexual health, sexual dysfunctions, androgens, Espa-tibol.