



# 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.*

**С**ексуальное 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].

#### **Зависимость сексуальной функции женщины от изменений гормонального гомеостаза в период менопаузы**

Для женщин, менопауза, которая в среднем начинается в 50-летнем возрасте, представляется явным маркером старения. В период менопаузы отмечаются изменения в поведении женщины, сопряженные с психоэмоциональными, вегетососудистыми и нейроэндокринными преобразованиями [9]. В то же время следует отметить, что женщины после 45 и более лет, особенно с активной социальной позицией, ощущение своей молодости связывают с сохранением соматического, гинекологического и сексуального благополучия, в связи с чем период вступления в менопаузу воспринимается ими как сочетание зрелости и значимости реализации осмысленных желаний. Потому именно этот возраст называют элегантным [14]. Однако этот этап жизни ассоциируется с целым рядом качественных преобразований, постоянно происходящих в организме, обусловленных изменением эндокринного равновесия, угасанием функции яичников; особенностей изменяющихся взаимосвязей в нейроэндокринной системе, в значительной степени определяющих акценты настроения, степень жизненных возможностей и перспектив [15, 16]. Этот переходной физиологический период в жизни женщины от возможности реализовать свой репродуктивный потенциал к изменению функциональной активности многих процессов в организме в сторону их увядания есть началом климактерических изменений в организме [15, 17].

Постменопауза имеет определенные клинические проявления, а также гормональные критерии, оценка которых позволяет с определенной точностью свидетельствовать о сформировавшихся качественных изменениях в организме.

Гормональные критерии постменопаузы:

- низкий уровень эстрадиола в крови ( $< 80$  пмоль/л);
- высокий уровень ФСГ;
- индекс лютеинизирующего /фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ/ФСГ)  $< 1$ ;
- индекс эстриол/эстрон  $< 1$ ;
- возможна относительная гиперандрогения;
- низкий уровень полового стероид-связывающего глобулина (ПССГ);
- низкий уровень ингибина, особенно ингибина В [18].

Постменопауза как естественная, так и искусственная протекает по типу истинной эндокринопатии и характеризуется низким уровнем половых гормонов на фоне повышения содержания ФСГ и ЛГ, а также атрофическими изменениями со стороны половой системы. В период, предшествующий наступлению менопаузы, характерно постепенное снижение продукции половых гормонов яичниками и повышение продукции гонадотропных гормонов — ФСГ, ЛГ, вырабатываемых аденогипофизом по принципу обратной связи. Если в пременопаузе нет стабильного повышения продуцируемых аденогипофизом ЛГ и ФСГ, возможны овуляторные и ановуляторные менструальные циклы, то в постменопаузе аменорея сочетается с высокими уровнями ЛГ и ФСГ. В постменопаузе эстрогены являются продуктом периферической ароматизации стероидов, в значительной степени производимых надпочечниками. Прогестерон и дегидроэпиандростерон (ДГЭА) имеют преимущественно надпочечниковое происхождение; андростендион и тестостерон — смешанное надпочечниково-яичниковое. Доминирующим гормоном в постменопаузе является эстрон [19].

Анализ результатов научных исследований последних лет свидетельствует о том, что яичники в постменопаузе остаются важным источником тестостерона, даже если его абсолютная продукция снижается [20-24]. После пангистерэктомии или овариоэктомии, проведенной у женщин репродуктивного возраста, уровень тестостерона и андростендиона в крови снижается примерно на 50% [25]. В случае проведения только гистерэктомии с сохранением яичников хирургическая менопауза сопровождается менее выраженными количественными изменениями андрогенов и в меньшей степени негативно сказывается на сексуальной функции [26]. Количественные изменения в сторону снижения уровней концентрации в крови как эстрогенов, так и андрогенов связаны с возрастной перестройкой в организме, формирующейся за несколько лет до менопаузы, что приводит к качественным преобразованиям со стороны различных органов



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 устранению 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 гипоталамуса. 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 —  $5\alpha$ -редуктазы и ароматазы. Продукты этих двух ферментативных реакций могут оказывать большое влияние на роль тестостерона в сексуальном поведении:

- при участии  $5\alpha$ -редуктазы в головном мозге тестостерон может трансформироваться в  $5\alpha$ -андростан- $17\beta$ -ол-3-он (дегидротестостерон) и  $5\alpha$ -андростан- $17\beta$ -диол ( $3\alpha$ -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-рефлекторной 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 должная 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 рецептор, 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 lubricации), 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 (вазомоторные 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 вазомоторные реакции остается неизвестной.

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



в наномолярной концентрации. Приблизительно 0,4-0,6 нанограмм/л тестостерона в плазме крови обеспечивают гомеостаз и физиологическое функционирование органов и систем у женщин. Более низкие его концентрации обуславливают депрессию, остеопороз, снижение либидо, диспареунию и ожирение [43].

Несомненно, уровень андрогенов в периферической крови как у мужчин, так и у женщин — это лишь бедное отражение чувствительности клеточных андроген-рецепторов. К тому же пациенткам с жалобами, наводящими на размышления об относительном дефиците андрогенов, характерных клинических признаках и низких концентрациях сывороточного андрогена, необходимо в первую очередь рекомендовать решение психосоциальных проблем. Затем важно исключить и при наличии откорректировать дефицит эстрогенов. Если пациентка продолжает предъявлять первоначальные жалобы, целесообразно пересмотреть тактику ее ведения с назначением андрогензамещающей терапии.

В группу риска дефицита андрогенов включены женщины с патофизиологическими проблемами, обусловленными именно снижением продукции андрогенов в яичниках и/или надпочечниках. Как уже отмечалось, большинство андрогенов в женском организме, особенно в период менопаузы, синтезируются в периферических интракринных тканях из неактивных предшественников ДГЭА и ДГЭА-С надпочечникового происхождения. В литературе имеются сообщения о результатах исследований по определению серологических уровней андрогенов у женщин предклимактерического возраста при отсутствии жалоб на сексуальные дисфункции. По предварительным результатам выявлено возрастное снижение тестостерона, свободного тестостерона и надпочечникового предшественника ДГЭА-С. Индекс свободного тестостерона отражает эти снижения, что подтверждает его полноценность в клинической практике. В 2004 г. Guay et al. отметил, что женщины предклимактерического возраста с жалобами на половые дисфункции с высокой степенью достоверности имели более низкие уровни надпочечниковых предшественников андрогена и тестостерона в сравнении с подобранной группой контроля женщин этого же возраста, но без таких жалоб [44].

Психоэмоциональная лабильность, связанная со снижением уровня эстрогенов и андрогенов — еще один фактор, обеспечивающий сексуальный дискомфорт для части женщин менопаузального возраста. Клинические исследования демонстрируют, что эффекты центральной нервной системы при дефиците эстрогенов не ограничиваются вазомоторной лабильностью, они проявляются в психологической сфере по типу депрессий, в изменении поведенческих реакций и познавательных интересов. В то же время

недостаток прогестерона приводит к дистрофии настроения (дистимии) и эмоциональной нестабильности [45].

Все более распространяющаяся в клинической практике заместительная гормональная терапия андрогенами с целью усиления сексуальных желаний женщины базируется на концепции, согласно которой низкие уровни андрогенов обуславливают формирование сниженного сексуального желания женщины и сексуального дискомфорта [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 нехваткой 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 предклимактерического возраста, что в большинстве случаев является показанием для назначения заместительной гормональной терапии с включением андрогенов [40]. Общеизвестно, что механизмы нормализации функции полового удовлетворения у женщин окончательно не установлены. Предполагается, что заместительная гормональная терапия 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]. Заместительная терапия с включением андрогенов показана женщинам после естественной и хирургической менопаузы.

В мировой практике имеется незначительный опыт применения медикаментов как проявляющих непосредственно или опосредованно заместительную андрогенную активность, так и неандрогенным действием. J. L. Shifren et al. в 2000 г. опубликовал



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 рандомизированных, 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 липидов 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 $\beta$ -эстрадиол необходимы для поддержания механизмов возбуждения и релаксации непосредственно в клиторе и других эrogenных 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 3 $\beta$ -метаболиты могут превращаться в  $\Delta$ -4 изомер с помощью фермента 3 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы-изомеразы [55]. В силу того, что  $\Delta$ -4 изомер может связываться и трансаktivировать 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 ингибцией сульфатазной активности и стимуляцией сульфотрансферазы [56]. Тиболон и его  $\Delta$ -4 изомер трансаktivируют 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 попытались 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 надрывагалищной 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 Тиболона от компании esparma, 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 клиничко-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 либидо, нарушение возбуждения, проблемы в достижении оргазма, диспареунию во время полового акта



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: «X» в знаменателе указывает на количественную интенсивность половой жизни (общее число половых актов в месяц), а «Y» в числителе — на число половых актов, завершающихся 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 холодностью;
2. Если  $Y > 0$ , но  $Y < X$  (наиболее часто встречающийся вариант), имеющий очень большой диапазон от почти полной половой холодности 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 ультразвукографического исследования зоны клитора с методом доплерографии и доплерометрии (максимальная скорость кровотока  $V_s$  max как до, так и после видеоэротической стимуляции в течение 20–30 мин, а также нанесения возбуждающего lubricанта на зону клитора. Исследования выполнялись на ультразвуковой диагностической системе XARIO фирмы TOSHIBA экспертного класса. При использовании цветного доплеровского картирования проводилась оценка сосудистой

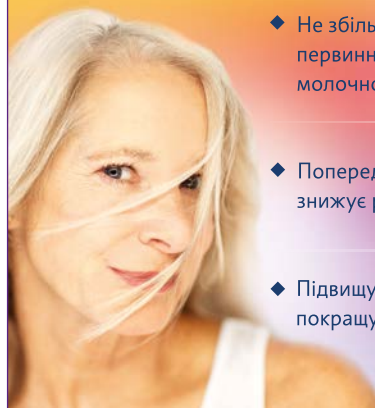
## ЕСПА-ТИБОЛ

### тиболол



#### ЯСКРАВІ БАРВИ ЖИТТЯ ПІСЛЯ МЕНОПАУЗИ

- ◆ Відсутня естрогенна стимуляція молочних залоз<sup>1,2</sup>
- ◆ Не збільшує ризик розвитку первинного раку молочної залози<sup>1</sup>
- ◆ Попереджає остеопороз, знижує ризик переломів<sup>1,3</sup>
- ◆ Підвищує лібідо, покращує настрій та пам'ять<sup>1,4</sup>



#### Сучасна терапія постменопаузального синдрому з унікальним профілем безпеки<sup>1</sup>



1. Подзолкова Н.М., Подзолков А.В. Ренессанс тиболола. Значение 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 Med 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 12:6, 2001. 4. Albertazzi P., Natale V., Barbolini 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 36:3, 2000.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕСПА-ТИБОЛ. Діюча речовина: тиболол; 1 таблетка містить тиболол 2,5 мг. Фармакотерапевтична група: гормони статевих залоз, естрогени. Код АТХ G03X01. Фармакологічні властивості: ЕСПА-ТИБОЛ замінює втрату при зниженні продукування естрогену у жінок в період постменопаузи та полегшує симптоми, викликані менопаузою. Показання: лікування симптомів дефіциту естрогену у жінок у постменопаузі, якщо менопауза настала більш ніж 1 рік тому. Протипоказання: гіперчутливість до активної речовини; вагітність та період годування груддю; підозра на рак молочних залоз, його наявність в даний час або в анамнезі; підозрюваний або наявний естрогенозалежний пухлин; вагітальна кровотеча нез'ясованої етіології; невідома гіперплазія ендометрію; венозна тромбоемболія в анамнезі або в даний час; артеріальні тромбоемболічні захворювання в анамнезі; гостре захворювання печінки або захворювання печінки в анамнезі, до нормалізації показників печінкових проб; порфірія. При одночасному прийомі тибололу та антикоагулянтів необхідно ретельне спостереження, за необхідності слід коригувати дозу варфарину. Барбітурати, карбамазепін, гідантоїни та рифампіцин можуть погіршувати метаболізм тибололу і впливати на його терапевтичну ефективність. Рослинні препарати, які містять звіробій, можуть стимулювати метаболізм естрогенів та протестостеронів. Рекомендована доза препарату ЕСПА-ТИБОЛ становить 1 таблетку на добу. При лікуванні тиболоном не слід окремо застосовувати прогестатини. Рекомендують починати лікування препаратом не раніше як через 12 місяців після останньої природної кровотечі. В разі менопаузи, що настала після хірургічного втручання, лікування препаратом ЕСПА-ТИБОЛ можна розпочинати одразу. При перебігу з постменопаузального режиму гормон-замісної терапії застосування препарату ЕСПА-ТИБОЛ слід починати наступного дня після завершення попереднього режиму. Побічні реакції: біль у нижній частині живота; патологічний ріст волосся; вагітальні виділення; постменопаузальна кровотеча; відчуття дискомфорту в молочних залозах; свербіж статевих органів; вагітальний кандидоз; вагітальна кровотеча; біль в ділянці таза; дисплазія шийки матки; вульвовагініт. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення: ІА/17004/01/01, термін дії з 31.10.2018 по 31.10.2023. Завантажено: Еспама ГмбХ, Німеччина. Виробник: Ліндфарм ГмбХ, Німеччина. Представництво Еспама ГмбХ в Україні: м.Київ, вул. Р. Олімпо, 117. [www.esparma.com.ua](http://www.esparma.com.ua) Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях.





ангиоархитектоники зоны клитора в состоянии покоя и на фоне сексуальной видеоэротической 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 видеоэротической стимуляции и нанесения возбуждающего лубриканта).

### Результаты исследований и их обсуждение

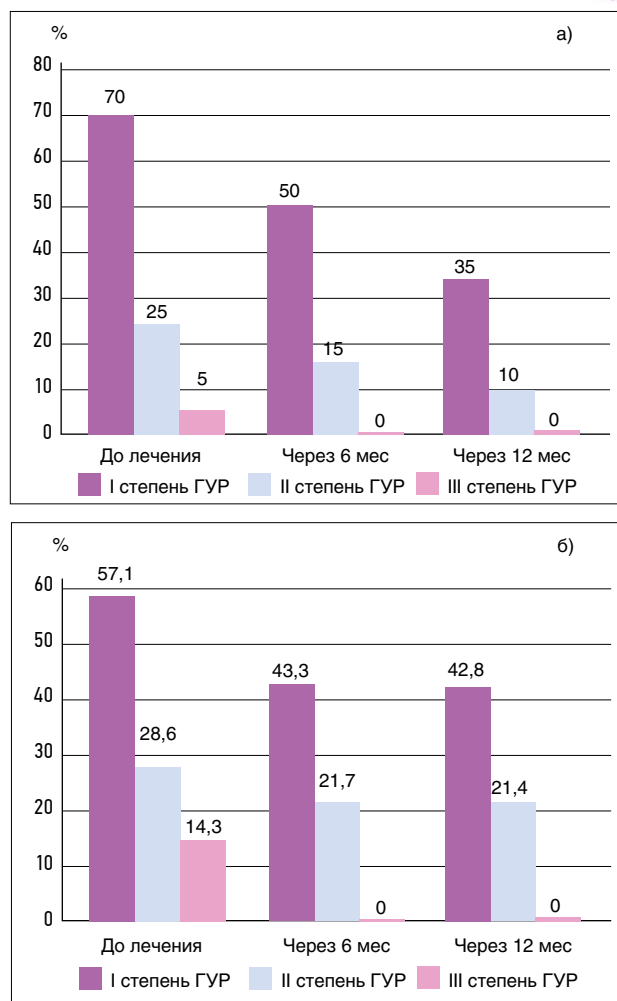
Анализ результатов комплексного обследования показал, что гинитоуринарные расстройства (ГУР) различной степени выраженности наблюдались у большинства женщин уже через 1–2 года с момента наступления менопаузы и сопровождались дискомфортом со стороны гениталий, дизурическими расстройствами и спектром сексуальных 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 лубрикации 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 лубрикации и болезненного полового акта, снижения желания, возрастающей частоты аноргазмии большинство пациенток обеих групп начали испытывать через 1–2 года с момента менопаузы. Все это сказывалось 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



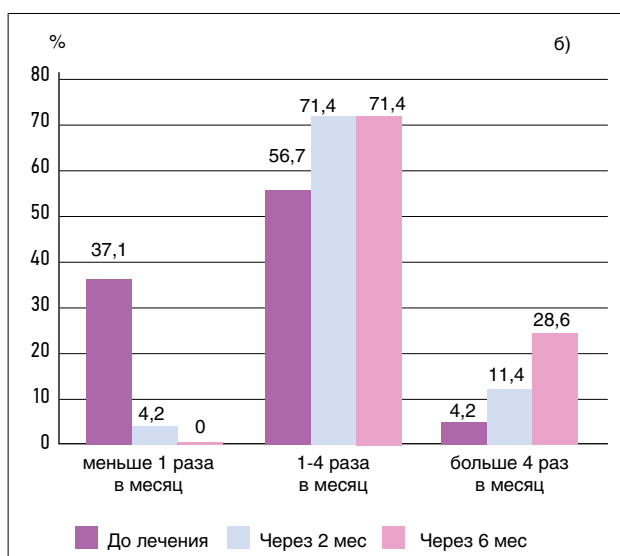
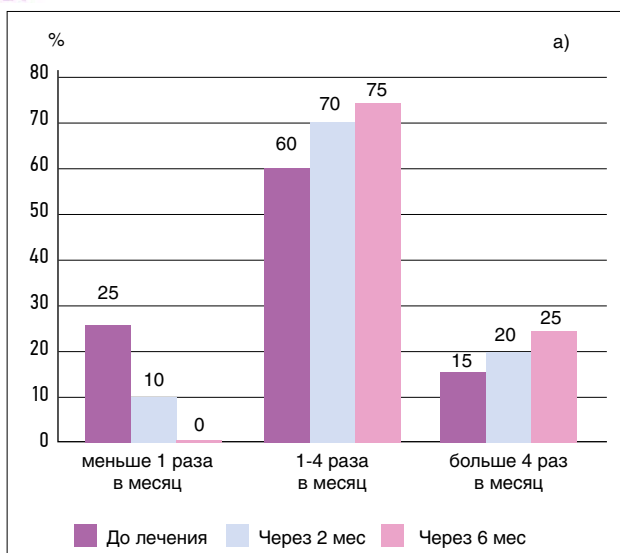
**Рис. 1. Частота и степень ГУР у женщин в постменопаузе на фоне применения Эспа-тибола**  
а) физиологической, n = 20  
б) хирургической, n = 14

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 лубрикации (90,0%), а также снижение сексуального желания (50,0%). У пациенток второй группы диспареуния (85,7%) на фоне нарушения лубрикации (85,7%) наблюдалась, как правило, по истечении 1–2 лет после операции и сочеталась с другими сексуальными дисфункциями различной степени выраженности (рис. 3).

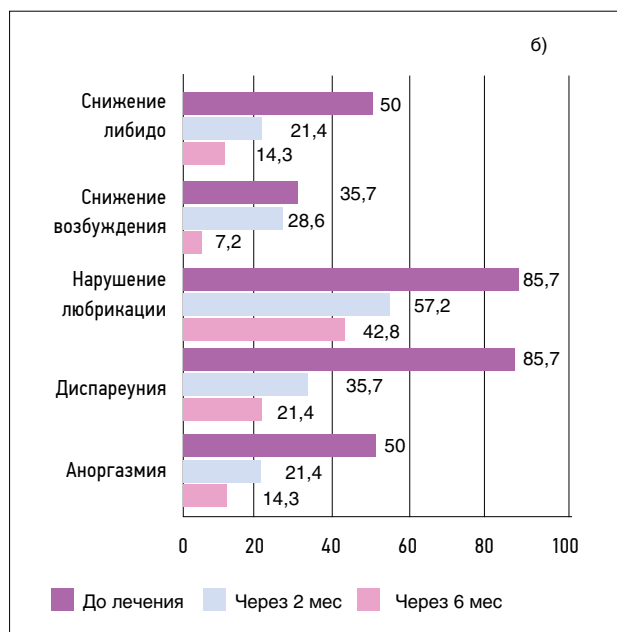
У 25,0% пациенток первой и 37,1% – второй групп достижение оргазма до назначения терапии отмечено менее чем при 50,0% половых актов, что свидетельствует о формировании вторичной половой холодности с момента наступления менопаузы. Показатели рН-метрии слизистой влагалища у женщин первой группы в состоянии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





**Рис. 2. Частота половых контактов у женщин в постменопаузе на фоне применения Эспа-тибола**  
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 рН у женщин данной возрастной группы сочеталось с развитием атрофических изменений слизистой влагалища на фоне установленного эстрогенного и андрогенного дефицита. Первоначальное проведение доплерографии сосудов зоны клитора у женщин первой группы позволило установить, что максимальная скорость кровотока составила  $V_s \max$  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 аноргазмией, показатели доплерографии имели свое отличие: максимальная скорость кровотока сосудов клитора в покое и после видеоэротической стимуляции с использованием возбуждающих смазок была низкой – от  $V_s \max$



**Рис. 3. Спектр сексуальных дисфункций у женщин в постменопаузе на фоне применения Эспа-тибола**  
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  $E_2$  (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 lubricации 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 урогенитального 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, включая пациента в «порочный круг» причинно-следственных взаимоотношений.

Нарушения состояния сексуального здоровья в большей или меньшей степени выраженности были установлены почти у всех участниц исследования с физиологической и хирургической менопаузой. Их возникновение способствовало формированию (по типу «порочного круга») дисгармоний 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-тибола уже через 2 мес от начала приема препарата было отмечено устранение менопаузальной симптоматики, улучшение lubricации 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 lubricации у 50% женщин первой и 32,5% – второй групп уже через 2 мес от начала приема Эспа-тибола. 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 возрастала (от  $V_s \max$  2,5 до 3,7 см/с) и после видеоэротической стимуляции –  $V_s \max$  4,5-6,5 см/с. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении вазоконгестии и степени кровенаполнения сосудов гениталий при сексуальной стимуляции вследствие восстановления гормонального гомеостаза и достижения психоэмоционального комфорта на фоне приема Эспа-тибола.

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 дисгормональных 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

- 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>.
- 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.
- 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.
- [www.who.int/topics/classification/ru/](http://www.who.int/topics/classification/ru/).
- 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>.
- Moynihan R. The making of a disease: female sexual dysfunction. *BMJ* 2003; 326: 45-7.
- 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.
- 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.
- Gorpichenko I., Romashchenko O., Melnikov S., Bilogolovska V. Sexual health of postmenopausal age in Ukraine. *J. Sex Med*. 2012. Suppl. 5. Vol. 9. P. 02-006. P. 389.
- 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.
- 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.
- American Association for Retired Persons. Healthy sexuality and vital aging. Washington: American Association for Retired Persons, 1999.
- Lewis R.W., Fugl-Meyer K.S., Corona G., Hayes R.D., Laumann E.O., 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.
- Ромашченко О.В. Простые радости элегантного возраста. Киев. ООО «Люди в белом». 2013. 78 с.
- Laan E., Everaerd W. Psychological measures of vaginal vasocongestion. *Int. J Impot Res* 1998; 10: 1017-110.
- Lamberts S.W., van del Beld A.V., van der Lely A.J. The endocrinology of aging//*Science*, 1997; 278: 419-424.
- Berman J., Berman L. For women only. A revolutionary guide to reclaiming your sex life. London: Virago Press, 2001.
- Castelo-Branco C., Huezio M.I.L., Lagarda J.L., Definition and diagnosis of the XXI century. *Maturitas*. 2008. Vol. 60. P. 50-58.
- Meston C.M. Aging and Sexuality. *western J Med*. 1997. Vol. 197. P. 285-290.
- Laughlin G.A., Barrett-Connot 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
- 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.3847-3850.
- 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.
- Jood H.L., Lucas W.E., Yen S.S.C. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer//*Am. J. Obstet. Gynecol*. -1974- Vol. 118- P.793-798.
- 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.
- 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.
- Rhodes J.C., Kjerulff K.H., Langenberg F.W., Guzinski G.M. Hysterectomy and sexual functioning//*JAMA*, 1999; 282(20), 1934-1941.
- 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.
- Dennestien L., Leher 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 work the free hormone hypothesis revisited//*Cell*, 2005; 122(5),647-649.)

37. Alexander J. L., Dennerstein L., Burger H., Graziotot A. Testosterone and Libido in Surgical and Naturally menopausal women//*Future Medicine*, 2006;1745-5057.10.2217/17455057.23.459)

38. Davison S.L., Davis S.R. 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//*Am J Obstet Gynecol* — 2003;188:286-93.

40. Davis S.R. The use of testosterone after menopause//*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 Endocrin 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 M.J., Van Der Stege J.G., Hoek A, Weijmar Schultz W.C. 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 hormone-binding globulin and androgen levels: A retrospective study 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 complaints 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 adrenal function: a 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. Testosterone 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. Differential Effects of Testosterone and Estradiol on Clitoral Function: An Experimental Study in Rats//*J Sexual Medicine* - 2016;13:1858-1871

55. Kloosterboer 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 in human 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-norethisterone acetate regimen // *Maturitas* -1997- Vol.26-p15-20.

58. Звычайний М.А., Воронцова А.В. Пятилетний опыт применения препарата «Ливияла» 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 Hormone 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 tibolone 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 особистих 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 дисфункції, 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 dysgормonal manifestations of this age period with inclusion in replacement hormonal therapy simultaneously estrogens, androgens and adequate psychological help.

Tibolone (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.