

ЖЕНСКА СЕКСУАЛНА ДИСФУНКЦИЯ

Женската сексуална функция изисква сложно взаимодействие на хормонални, неврологични, ендокринни и психосоциални фактори и затова има много причини, поради които може да възникне прекъсване на адекватната сексуална функция. Женската сексуална дисфункция засяга целия спектър от възрасти, раси и социално-икономически произход. Тъй като много състояния и лични преживявания влияят неблагоприятно на сексуалното здраве, не е изненадващо, че разпространението на сексуалната дисфункция при жените (FSD – Female Sexual Dysfunction) е високо, вариращо от 30 до 50%. Проучване от 2008 г. на 31 581 жени на възраст 18 и повече години показва 43.1% разпространение на сексуални проблеми. Честотата на FSD може да се увеличи до 68% при жени в постменопауза. Проучване, което не включва разстройства на сексуалната болка, също така изследва дали сексуалният проблем причинява личен дистрес, е с положителен отговор при 22%.

Изключително малък процент от жените търсят медицинска помощ. В сравнение с огромното изследване и лечение на еректилна дисфункция при мъжете, е проучено значително по-малко по отношение на FSD и лечението е основно ограничено до психологическа терапия. Няколко сърдечно-съдови заболявания са свързани с FSD, включително атеросклероза, периферно артериално заболяване и хипертония, всички от които също са патологични състояния, свързани със стареенето и еректилната дисфункция при мъжете. Целта на тази статия е да предостави най-актуалните знания за FSD и да проучи разработването на терапевтични възможности.



д-р Елена Фагел

ПСАГБАЛ
„Св. София“,
гр. София

FSD се определя от Световната здравна организация като „различните начини, по които жената не е в състояние да участва в сексуална връзка, както би желала“. FSD е по-сложен и труден за категоризиране поради възприемчивостта на жената за секса в сравнение с мъжете. FSD е многостранно разстройство, включващо анатомични, психологически, физиологични, както и социално-междоличностни компоненти. С няколко съществуващи дефиниции на FSD, най-описателната обхваща FSD като постоянно/повтарящо се намаляване на сексуалното желание или възбуда, трудността/неспособността за постигане на оргазъм и/

или усещането за болка по време на полов акт.

Международната конференция за развитие на консенсуса за женската сексуална дисфункция през 1998 г. разработи система за класификация, която има четири основни категории дисфункция:

- Нарушения на желанието: хипоактивно сексуално желание, разстройство на сексуалното отвлечение.
- Нарушения на възбудата.
- Нарушения на оргазма.
- Нарушения на сексуалната болка: повърхностна и дълбока диспареуния.

- Вагинизъм, некоитална генитална болка.

Хипоактивно разстройство на сексуалното желание (HSDD)

Хипоактивното разстройство на сексуалното желание се дефинира като постоянен или повтарящ се дефицит (или липса) на сексуални мисли и/или възприемчивост към сексуална активност, което причинява личен дистрес. Това е най-често срещаният FSD. Загубата на желание може да бъде резултат от психологически/емоционални фактори; физиологични проблеми като хормонални дефицити, физически заболявания, лекарства или медицински/хирургични интервенции; стрес;

умора; много ограничаващо възпитание; и негативни или травматични сексуални преживявания. При жени след менопауза, особено тези, които са в менопауза, ниските нива на тестостерон са свързани със загуба на сексуално желание.

Подтип на хипоактивно сексуално желание е разстройството на сексуалното отвлечение, дефинирано като постоянно или повтарящо се фобично отвлечение и избягване на сексуален контакт със сексуален партньор, което причинява личен дистрес. Разстройството на сексуалното отвлечение обикновено е психологически или емоционален проблем, който може да бъде резултат от различни причини като физическо насилие, сексуално насилие или друга детска травма.

Разстройство на сексуалната възбуда

Разстройството на сексуалната възбуда се дефинира като постоянна или повтаряща се невъзможност за постигане или поддържане на достатъчно сексуално възбуда, причиняваща личен дистрес. Това може да се почувства като липса на субективна възбуда или липса на генитална реакция (лубрикация/подуване). Причините могат да бъдат психологически, медицински, физиологични (например невронни и периферни съдови заболявания) или от предишна травма на таза или операция.

Оргазмично разстройство

Оргазмичното разстройство се дефинира като постоянно или повтарящо се затруднение, забавяне или липса на оргазмен потенциал след достатъчна сексуална стимулация и възбуда, което причинява личен дистрес. Първичното разстрой-

ство възниква, когато жената никога не е изпитвала оргазъм чрез какъвто и да е начин на стимулация, а вторичното разстройство възниква, когато жената преди това е изпитвала оргазъм, но в момента не е оргазмична. Свързани са лекарства, хронични заболявания, травма на нервите, свързани с хирургия на таза и нараняване на гръбначния мозък, медицински състояния, засягащи нервното снабдяване на таза (напр. множествена склероза, диабетна невропатия), хормонален дисбаланс, затруднения във взаимоотношенията, емоционална травма или сексуално насилие с неуспех на оргазма.

Разстройствата на сексуалната болка се класифицират като диспареуния, вагинизъм и некоитални разстройства на сексуална болка.

Диспареуния

Диспареунията е повтаряща се или постоянна генитална болка, свързана с докосване на гениталиите, опит за влизане или болка непосредствено след полов акт. Болката при проникване може да е резултат от инфекция, белези, вестибулит или атрофия. Вагиналната болка обикновено е свързана с намалена лубрикация или възбуда особено при жени в постменопауза. Дълбоката диспареуния е болка дълбоко в таза и по-често е свързана с тазова, стомашно-чревна или пикочо-полова патология.

Вагинизъм

Вагинизмът е повтарящ се или персистиращ неволен спазъм на външната трета на вагината, който пречи на вагиналното проникване и причинява личен дистрес. Вагинизмът реагира добре на прогресивна вагинална дилатация и релаксация, дори без да се разкрива инициращо събитие.

Диагноза и лечение

Цялостната медицинска оценка и със сигурност всяка гинекологична оценка трябва да включва сексуална история. Сексуалното благополучие е неразделна част от гостъпа до общото медицинско и гинекологично здраве. Част от медикаментите, които се предписват на пациенти за придружаващи заболявания като висок холестерол или депресия, водят до FSD. Някои примери са представени в Таблица 1.

Изследването на FSD се усложнява от много фактори. Експериментално моделирането на FSD е предизвикателство поради многостранните и разнообразни входи, които определят това разстройство. Клинично, успехът на лечението е променлив при жени със сексуална дисфункция поради обосновката, че не всяка жена реагира на сексуален стимул/лечение еднакво. Следователно измерванията в крайна точка, като клиторален и вагинален кръвен поток, съвместимост на вътрешната пуденгална артерия и стимулирано от нерви повишение на налягането, подпомагат количественото определяне на отговорите на животните. Директното изследване на FSD в животински модели се оказва трудно и следователно разстройството е изследвано при изследване на други коморбидни състояния (диабет, хипертония и др.), където са създадени по-утвърдени модели. Този подход може да усложни изследването на FSD, тъй като изследователят трябва да интерпретира данните във връзка с допълнително заболяване. Това обаче може да е по-реалистичен подход поради общите черти между FSD и някои сърдечно-съдови заболявания (Табл. 2).

таблица 1

МЕДИКАМЕНТИ, КОИТО ВОДЯТ ДО НАМАЛЕНО ЖЕЛАНИЕ

Психоактивни медикаменти

Антипсихотици SSRIs	Бензодиазепини Трициклични антидепресанти	Барбитурати	Литий
------------------------	--	-------------	-------

Сърдечно-съдови и антихипертензивни медикаменти

Бета блокери	Спиронолактон	Дигоксин	Клонидин
--------------	---------------	----------	----------

Хормонални медикаменти

Даназол	Противозачатъчни	GnRh агонисти	
---------	------------------	---------------	--

Други

Фенитоин натрий	Индометацин	Кетоконазол	
-----------------	-------------	-------------	--

МЕДИКАМЕНТИ, КОИТО ВОДЯТ ДО НАРУШЕНИЯ НА ВЪЗБУДАТА

Антихолинергетици SSRIs	Антихистамини Трициклични антидепресанти	Антихипертензивни MAO инхибитори	Бензодиазепини
----------------------------	---	-------------------------------------	----------------

МЕДИКАМЕНТИ, КОИТО ПРИЧИНЯВАТ ОРГАЗМИЧНА ДИСФУНКЦИЯ

Метилгона SSRIs	Амфетамини Трициклични антидепресанти	Антипсихотици Тразагон	Бензодиазепини
--------------------	--	---------------------------	----------------

Увеличаване на притока на кръв

PDE5 инхибитори

Увеличавайки притока на кръв към гениталиите с разработването на първия PDE5 инхибитор, силденафил революционизира лечението на еректилна дисфункция при мъжете. Въпреки че успехът на PDE5 инхибиторите при мъже със сексуална дисфункция стимулира интереса към лечението на FSD, същата ефективност на този клас лекарства не е открита при жените. Ранните клинични проучвания, проведени чрез въпросници при жени с HSDD и FSD разкриха, че силденафил по-

бръва способността за постигане на оргазъм и състояние на възбуда. В допълнение, *Cavalcanti et al.* показват, че силденафил значително подобрява клиторалния кръвоток при жени в постменопауза с оргазмична дисфункция, измерено чрез цветен и пулсов доплер. Същевременно обаче, допълнително проучване, изследващо широк спектър от сексуална дисфункция при жени, не съобщава за благоприятни ефекти на PDE5 инхибитора. Непоследователните резултати за ефектите на силденафил между мъже и жени могат да се обяснят с различните дефиниции или състояния на възбуда между половете. Наскоро беше открита експресия на множество PDE изо-

форми в човешкия клитор, вагината и малките срамни устни. Това допълнително показва, че повишаването на cGMP или cAMP може да медира вагинални и клиторални кръвен поток и е необходимо продължително изследване на инхибирането на PDE.

Простагландини

Простагландините (PG) се намират в почти всички тъкани и органи. Те са автокринни и паракринни липидни молекули, които бързо се метаболизират и участват в различни физиологични събития, включително регулиране на кръвния поток. По-конкретно, PG изоформата PGE1 причинява релаксация на гладката мускулатура на вагината, матката, както и пениса. Активирането на PGE1/EP2 води до повишаване на cAMP, което води до активиране на протеинкиназа A, което причинява релаксация на гладката мускулатура. Простагландините са били използвани при мъжка сексуална дисфункция, особено еректилна дисфункция (приложена чрез инжектиране на пениса), от известно време са показали положителни резултати и при определени жени с разстройство на гениталната сексуална възбуда, най-вероятно чрез увеличаване на вагиналната секреция и релаксация на артериалната гладка мускулатура. Синтетична версия на PGE1, алпростадил (Femprox® от NexMed и Alista® от Vivus; все още в клинични проучвания), показва положителни резултати за лечението на FSD. Приложен локално, като по този начин не води до системни странични ефекти, приложението на алпростадил показва положителни резултати при генитална вазоконгестия, вагинален еритем и обем на трансудат. В скорошно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване,

400 пациентки (преди и след менопауза) с FSD показват подобрена степен на сексуална възбуда, когато локално се прилага алпростадил преди вагинален полов акт. Въпреки че локалният алпростадил е потенциална нова терапия за лечение на FSD, са необходими по-убедителни резултати от текущи клинични проучвания за по-нататъшно валидиране на употребата на локален алпростадил при лечението на FSD.

Донор на азотен оксиг и комбинирана терапия

Добре е установено, че производството на NO е от съществено значение за съдовата релаксация при многобройни стимули. Налични са някои NO-донорни кремове (Sensua!®), но тези локални терапии все още не са одобрени. Комбинираната терапия на L-аргинин, субстратът в производството на NO, и йохимбин, конкурентен антагонист на α_2 -адренергични рецептори, (NMI-870; NitroMed) завърши Фаза I и IIa клинични изпитвания; опитите обаче не са продължили и настоящият етап на проучване на този продукт е неизвестен. Два допълнителни антагонисти на α -адренергични рецептори, фентоламин (неселективен α -адренергичен рецепторен антагонист), както и REC2615 (α_1 -адренергичен рецепторен антагонист), са започнали клинични изпитвания, но тяхното текущо състояние е несигурно. Друг L-аргинин продукт (ArginMax®) демонстрира положителни резултати при лечението на FSD.

В 4-седмично, плацебо-контролирано проучване, жени (в състояние преди, пери или след менопауза), които съобщават за липса на сексуално желание, показват статистически значимо повишаване на чувствителността

таблица 2

Цел	Продукт	Компания	Механизъм на действие
ПЕРИФЕРЕН ВАГИНАЛЕН/КЛИТОРЕН КРЪВОТОК			
PDE5 инхибитори	Силденафил Тадалафил Варденафил	(Viagra®, Pfizer) (Cialis®, Lilly) (Levitra®, Bayer)	Увеличава наличие на cGMP; медуира релаксацията на съдовата гладка мускулатура (VSM).
Простагландини	Алпростадил	(Femprox®, NexMed) (Alista®, Vivus)	Свързва се с EP2 рецептора и увеличава cAMP и медуира VSM релаксация.
Азотен оксиг (NO)	L-аргинин Йохимбин	(NMI-870®, NitroMed) (ArginMax®, The Daily Wellness Co.)	Увеличава производство на NO, увеличава наличие на cGMP; медуира VSM релаксация.
ВИП	Кангоксамрил	(Candoxatrilat®, Pfizer)	Инхибира деградацията на вазоактивен интестинален пептиг – ВИП.
ХОРМОНАЛНИ			
Естроген	Естрадиол	(Vagifem®, Upjohn) (Premarin®, Wyeth)	Подобрява вагиналната сухота и гразнене.
Тестостерон	Тестостерон	(Intrensa®, Watson) (Tostrelle®, Cellegy) (Androsorb®, Novavax)	Увеличава сексуална активност, либидо и удоволствие.
Синтетични	Тиболон	(Livial®, Organon)	Подобрява вагиналната сухота и цялостната сексуална функция.
ЦНС			
Допаминаргичен агонист	Апоморфин Бупропион	(Uprima®, Tap) (Wellbutrin XL®, GlaxoSmithKline)	Свързва се с D рецептори; повишава сексуалния отговор.
Синтетичен α -меланокортин-стимулиращ хормон	Бремеланотиг	(PT-141®, Palatin)	Свързва се с MC4 рецептори; допринася за VSM релаксация.

на клитора, сексуалното удовлетворение, повишена честота на полов акт и намалена вагинална сухота в сравнение с жените в контролната група. Авторите съобщават, че промените в сексуалното удовлетворение и повишеното състояние на желанието са по-силни в пременопаузата и по-малко в групата след менопауза, потенциално поради промени в хормоналните нива.

Вазоактивен чревен пептиг

Вазоактивният чревен пептиг (VIP) е полипептиден хормон, съдържащ 28 аминокиселинни остатъка и се произвежда в много области на човешкото тяло. VIP има мощни вазорелаксантни ефекти и се предполага, че допринася за контрола на вагиналния кръвен поток. Подобно на много пептидни терапии, пероралното приложение на VIP е усложнено от

ниската бионаличност и високата скорост на клирънс. Следователно, алтернативен подход, използващ инхибитор на неутралната ендонептидаза (NEP), основният ензим, отговорен за разграждането на VIP, се разработва при предположението, че инхибирането на NEP ще доведе до повече VIP в кръвообращението, което може да увеличи вагиналният кръвоток при сексуална стимулация. Pfizer разработи сърдечно-съдов агент Sandoxatrilat[®], диациген NEP инхибитор, който изисква достъпване като пролекарствена форма, Sandoxatril, за да се осигури системна експозиция. Доказано е, че това инхибиране, както и двойните инхибитори на NEP и разтворимата ендонептидаза (SEP), инхибират NEP/SEP-медираната деградация на VIP и потенциално могат да помогнат при лечението на FSD. Въпреки това няма текущи данни, демонстриращи ефективността на тези средства за подобряване на клиторалното или вагиналното кръвообращение.

Тестостерон

Използването на тестостерон за лечение на FSD дава смесени резултати. Основен проблем при терапията с тестостерон са дългосрочните странични ефекти, включително: хирзутизъм, акне и маскулинизация. Важно е да се има предвид, че заместващата терапия с естроген и прогестин показва повишаване на коронарната болест на сърцето, образуването на инсулт и тромбоза, и трябва да се внимава при лечението на FSD с хормони. Въпреки това са разработени няколко продукта за агминистриране на тестостерон по различни начини. Intrensa[®] е трансдермален пластир с тестостерон (300 µg/ден), който се използва в

момента (Watson Pharmaceuticals/Theratech и Proctor & Gamble). Пластирът, поставен точно под пълпа, е показал, че повишава сексуалната активност и удоволствието в 6-месечно проучване. Няколко дози тестостерон бяха изследвани по време на клинични проучвания (150, 300 и 450 µg/ден), но най-ефективната доза беше 300 µg/ден. Други проучвания съобщават за подобни резултати, но наблюдаваните промени, макар и клинично значими, се считат за скромни в най-добрия случай. Разработено е и приложение на тестостерон локално чрез крем или гел. Съобщава се, че Tostrelle[®] (Cellegy), трансдермален измерван тестостерон гел, който е завършил фаза I/II изпитания, възстановява нивата на тестостерон при жени в менопауза. Няма налична допълнителна информация за напредъка на този продукт. Освен това Androsorb[®] (Novavax), тестостеронов крем, е в ранен етап на клинични проучвания и предварително е показал повишено либидо при жени в постменопауза.

Естроген

Естрогенът играе жизненоважна роля в регулирането на женската сексуална функция. Промените в нивата на естрадиол могат да доведат до атрофия на гладката мускулатура на вагиналната стена и повишена киселинност на вагиналният канал, което в крайна сметка води до дискомфорт и стрес. При лечението на FSD е доказано, че Vagifem[®] (Pharmacia Upjohn) и Premarin[®] (Wyeth Pharmaceuticals) подобряват вагиналната сухота и гразнене. Интересно е, че не изглежда тези продукти да доставят естроген само до гениталиите. Labrie *et al.* наскоро показаха, че след 1-седмично лечение

с Vagifem[®] (25 µg/хапче) и Premarin[®] (0.625 mg; крем за локално приложение), тези съединения причиняват приблизително петкратно увеличение на серумния естрадиол при жени в постменопауза. Липсата на специфично достъпване или локализация на естрадиол във вагината показва, че могат да се очакват системни ефекти след прилагане на тези интравагинални естрогенни препарати и трябва да се проучи по-нататъшната оценка на тези системни ефекти. Тиболон е допълнителен хормонален модулятор. Това е синтетичен стероид, който обикновено се използва за лечение на симптоми на менопауза, включително намалена вагинална лубрикация. Наскоро Nijland *et al.* демонстрираха, че лечението с тиболон (2.5 mg) подобрява цялостната сексуална функция, увеличава честотата на сексуалните събития и намалява сексуално свързаната лична дистрес при естествено постменопаузални жени със сексуална дисфункция. Ефективността на това съединение може да се дължи на комбинираните естрогенни и андрогенни свойства на тиболона и може да се окаже жизнеспособна възможност за лечение на FSD.

Централно медирана стимулация

Тази област на изследване набра скорост от скорошна публикация, показваща, че няколко хипоталамични ядра се активират при сексуален отговор на гризачи. Следователно централното регулиране/активирането на женския сексуален отговор може да означава алтернативен подход за лечение на FSD. Централен играч в поведенческите състояния, включително сексуалната функция, допаминът сигнализира чрез своите рецептори (D1-подобни: D1 и D5;

D2-подобни: D2, D3 и D4) и медира различни реакции. Допаминовите агонисти, апоморфин и бупропион, също използвани при лечението на болестта на Паркинсон, показват смесени резултати за повишаване на сексуалната функция при мъжете. Ограниченията в дозирването при прилагане на апоморфин и бупропион намаляват ефективността на тази терапия, тъй като високата експозиция води до нежелани странични ефекти като гадене, повръщане и главоболие. Употребата на апоморфин при жени показва повишаване на сексуалния отговор, въпреки че участващите пациенти все още съобщават за нежелани странични ефекти. Новите терапии за приложение, особено интраназално и сублингвално разпределение, съобщават за еднаква ефективност при увеличаване на сексуалното желание, като същевременно минимизират страничните ефекти. Друг централнодействащ агент, който се разработва през последните години, е α -меланокортин-стимулиращият хормон, пептид от 13 аминокиселини, който сигнализира чрез своите рецептори (MC1-MC5, най-вече чрез MC4), разположени в мозъка и по-специално в паравентрикуларния хипоталамусно ядро. Наскоро Aughton *et al.* демонстрираха, че α -меланокортин-стимулиращият хормон (1 μ M) отпуска както вагиналните ленти, така и вагиналните артерии от плъховете. Bremelanotide (PT-141, Palatin®) е синтетичен аналог на α -меланокортин-стимулиращия хормон, който показва най-висок афинитет на свързване към MC4 рецептора. В предклинични проучвания употребата на бремеланотид при здравни жени показва повишен вагинален кръвен поток в отговор на визуална сексуална стимулация, както и по-

вишаване на сексуалното желание и възбуда при жени в менопауза. Приложението на тези централнодействащи агонисти варира между орално, интраназално и сублингвално. Интраназалното изглежда е най-ефективният метод за доставка, когато пероралното приложение води до нежелани странични ефекти като повръщане, гадене и главоболие.

Други:

Като цяло има няколко клинични проучвания, които оценяват естественото или т.нар. билковото лечение на FSD, но тези които съществуват, включват малки извадки и отчитат смесени резултати.

- *Екстрактът от Tribulus terrestris* съдържа протогиосцин. Подобренията в сексуалната функция може да се дължат на повишаване на серумните нива на тестостерон, особено на бионаличност и свобода, тъй като това води до повишаване на нивото на дехидроепиандростерон (DHEA) в човешкото тяло. Според резултатите *Tribulus terrestris* може да бъде алтернатива на FSD при жени в пременопауза и постменопауза, въпреки че не доведе до подобрения по отношение на плацебо в три от анализирания проучвания.
- *Шафранът (Crocus sativus)* има противовъзпалително, антиоксидантно, невропротективно и антидепресивно фармакологично действие. Неговият ефект върху опиоидните рецептори може да обясни намаляването на болката по време на полов акт, а повишаването на нивата на допамин е доказателство за подобряване на сексуалната възбуда.

- *Turnera diffusa* и *гинкго билоба* изглеждат подобряват сексуалното желание чрез повишаване на свободния тестостерон и подобряване на вагиналната вазодилатация.

Изучаването на FSD е толкова сложно и важно, колкото всяко разстройство или заболяване. Нашето разбиране за женската сексуалност беше официално разгледано едва преди около 50 години. През този период, а дори и сега, лечението на FSD се фокусира предимно върху психосоциалната/културна терапия и подчертава, че нашите ограничени познания отразяват наличните неадекватни възможности за лечение. Поради сложността на FSD, многостранен подход, насочен към невробиологични, вазоактивни, хормонални, както и психосоциални/културни аспекти, би бил по-изчерпателен и би адресирал нуждите и притесненията на жените, които страдат от това разстройство. Коморбидността, наблюдавана между FSD и много други заболявания, както и добре характеризирани животински модели, потенциално ще бъде бъдещето на фундаменталните научни изследвания на това заболяване. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.