

# Роль і місце менопаузальної гормональної терапії у лікуванні симптомів нижніх сечовивідних шляхів у жінок віком понад 40 років

О.І. Яцина<sup>1</sup>, О.О. Єфіменко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний інститут раку, м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** оцінювання результатів порівняльного аналізу клінічної ефективності різних за складом, комбінацією та фармакологічною дією препаратів (спазмолітики, гормони, засоби рослинного походження) при симптомах нижніх сечовивідних шляхів у жінок у передменопаузальний період.

**Матеріали та методи.** Проведено дослідження ефективності лікування 120 жінок предменопаузального віку із симптомами нижніх сечовивідних шляхів. В якості критеріїв його оцінювання у динаміці до через 3, 6, 12 міс були проаналізовані скарги, показники урофлоуметрії, результати соціологічного опитування з метою виявлення симптомів клімактеричного синдрому за шкалою MRS, а також рівня тривожності за шкалою С. Спілбергера. Для статистичного оброблення використовували критерії Стьюдента і Фішера.

**Результати.** Виявлені частота і характер скарг у жінок віком понад 40 років, які виявлялися у формі розладів сечовипускання, гінекологічних і симптомів клімактеричного синдрому. Вивчено результати лікування з використанням монотерапії мірабегроном, а також у комплексі його з препаратами менопаузальних гормонотерапії (МГТ) і фіто-терапії. Доведено клінічну перевагу при лікуванні жінок з генітоуретральним синдромом, використання поєднання системної МГТ і симптоматичної терапії.

**Заключення.** Лікування симптомів нижніх сечовивідних шляхів у жінок перименопаузального віку з наявністю клімактеричних проявів вимагає комплексного підходу із застосуванням системної менопаузальної гормонотерапії (доведено перевагу препарату, до складу якого входить левоноргестрел) та симптоматичної терапії.

**Ключові слова:** симптоми нижніх сечовивідних шляхів, жінки передменопаузального віку, тривожність, урофлоуметрія, консервативне лікування.

Проблема розладів сечовипускання у жінок у своїй багатогранності проявів і причин виникнення безпосередньо пов'язана з особливостями змін гормональних процесів, які проявляються у різні вікові періоди їхнього життя. Визначальною несприятливою серед них є передмено- та постменопаузальний періоди, до яких відносяться жінки віком понад 40 років [2, 7]. Характерні для нього фізіологічні порушення ендокринної рівноваги в організмі клінічно проявляються різними видами симптомів так званого клімактеричного синдрому [1, 3, 12]. Патогенетичною основою при цьому є розвиток атрофічних та дистрофічних процесів, які відбуваються в естроген-залежних тканинах (сечовому міхурі, уретрі, піхві), а також зв'язковому апараті малого таза та м'язах тазового дна. Вони обумовлені ембріональним походженням, що, як відомо, єдине для піхви, сечівника, сечового міхура (СМ) і нижньої третини сечоводів [4, 6, 10]. За таких умов наявність рецепторів до естрогенів, прогестерону та андрогенів як у тканинах СМ, сечівника, м'язах та зв'язкового апарата мало-

го таза, так і в слизовій оболонці, судинних сплетіннях піхви стає очевидною і пояснює спільність симптомів «старіння». Тобто, у жінок у передменопаузальний період виникають проблеми із розладами сечовипускання разом із типовими проявами атрофічного вагініту. До того ж вони поглиблюються побутовим та психосоціальним дискомфортом, який неодмінно до них приєднується і обтяжує перебіг. Погіршення фізичного, психоемоційного, сексуального здоров'я жінок відповідним чином впливає на якість їхнього життя.

Отже, дефіцит естрогенів обумовлює не тільки такі класичні менопаузальні симптоми, як вазомоторні та дезадаптаційні нервові прояви, але й різні урогенітальні – розлади сечовипускання (цисталгія, полакурія, ніктурія, стресове нетримання сечі тощо) та ознаки вульвовагінальної атрофії (сухість, свербіж, печіння у піхві, диспареунія, рецидивуючі вагінальні виділення, у тому числі контактні кров'янисті виділення тощо). Слід наголосити про існуючі між ними відмінності. Так, якщо через 5 і більше років після настання менопаузи перші із зазначених вище симптомів поступово зменшуються і з часом зникають, то іншим притаманний прогресуючий характер. Така особливість мотивувала експертів International Society for Society (NAMS) запропонувати і використовувати у клінічній практиці термін «генітоуретральний менопаузальний синдром».

Викладене вище актуалізує проблему надання спеціалізованої допомоги жінкам даного вікового періоду, кількість яких щорічно зростає у результаті старіння населення. Вона ускладнюється не тільки поширеністю серед них тих чи інших симптомів, але й неможливістю реального її виявлення. Адже більшість вважає появу відповідних ознак природним проявом старіння, має значення розвинуте почуття сором'язливості. Водночас у країні виникає несприятлива ситуація. За даними літератури, у 10% осіб жіночої статі у перименопаузальний період спостерігаються генітоуретральні розлади (ГУР), частота яких досягає 50% у 55–60 років, а після 75 років їх діагностують практично у кожній жінки [8, 9]. Слід підкреслити, що до зазначеної категорії приєднується значна кількість жінок із хірургічним клімаксом, при якому знижується рівень тестостерону. Порушення метаболізму андрогенів також реєструють при передчасній недостатності яєчників. До основних факторів, що сприяють її виникненню, належать гістеректомія, тютюнопаління, стрес, оперативні втручання на органах репродуктивної системи, хронічні запальні процеси статевих органів та нижніх сечовивідних шляхів, поєднаних дисгормональних патологій тощо. При цьому звертає на себе увагу зростання з віком ступеня їхньої тяжкості [11, 14]. Естрогенумовлені розлади за таких умов все більше набувають не тільки медичного, соціального, але й економічного значення. Останній факт викристалізовується з огляду на витрати, які збільшуються на засоби особистої гігієни, а також на лікування, зокрема загострень інфекційно-запальних ускладнень, що супроводжують ГУС [5, 13].

**Частота та характер скарг на розлади сечовивипускання у жінок у передменопаузальний період до лікування з урахуванням груп спостереження, абс. число (%)**

Скарга	Усього, n=120	I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30
Полакіурія	99 (82,5±3,5)	25 (83,3±6,7)	24 (80,0±4,1)	27 (90,0±5,7)	23 (76,7±7,7)
Кількість епізодів на добу	15,3±2,6	14,2±2,2	15,8±3,0	16,0±2,2	15,1±2,9
Ніктурія	64 (53,3±4,5)	14 (46,6±9,1)	17 (56,7±9,0)	15 (50,0±9,1)	18 (60,0±8,9)
Кількість епізодів на добу	3,7±0,4	3,6±0,3	3,2±0,7	3,8±0,2	4,0±0,6
Імперативні позови	111 (92,5±2,4)	28 (93,3±4,6)	30 (100,0)	26 (86,7±6,2)	27 (90,0±5,4)
Кількість епізодів на добу	7,7±0,7	7,1±0,6	7,9±0,8	8,0±0,7	7,6±0,5
Ургентне нетримання сечі	41 (34,2±4,3)	10 (33,3±8,6)	12 (43,3±9,0)	10 (33,3±8,6)	8 (30,0±8,3)
Кількість епізодів на добу	5,0±0,8	5,1±0,8	4,9±0,7	4,7±0,6	5,0±0,9
Стресове нетримання сечі	50 (41,7±4,5)	13 (43,3±9,0)	11 (36,7±8,7)	12 (40,0±8,9)	14 (46,7±9,1)
Кількість епізодів на добу	3,9±0,9	4,0±1,1	4,2±0,7	3,7±0,8	3,6±0,9
Відчуття неповного випорожнення	19 (15,8)	5 (16,7±6,8)	6 (20,0±7,3)	4 (13,3±6,2)	4 (13,3±6,2)

Примітка: I група отримувала монотерапію мірабегроном; II група – мірабегрон у комплексі із клімонормом; III група – мірабегрон із фемостоном; IV група – мірабегрон із трібестаном.

Таблиця 2

**Результати суб'єктивної оцінки скарг гінекологічного характеру у жінок у передменопаузальний період з урахуванням груп спостереження до лікування, абс. число (%)**

Скарга	Усього, n=120	I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30	
Свербіж	відсутній	64 (53,3)	16 (53,3)	17 (56,7)	15 (50,0)	16 (53,3)
	незначний	37 (30,8)	9 (30,0)	8 (26,7)	10 (33,3)	10 (33,3)
	помірний	10 (8,3)	3 (10,0)	3 (10)	2 (6,7)	2 (6,7)
	значний	9 (7,5)	2 (6,7)	2 (6,7)	3 (10,0)	2 (6,7)
Печія	відсутня	79 (65,8)	19 (63,3)	20 (66,7)	21 (70,0)	19 (63,3)
	незначна	27 (22,5)	8 (26,7)	7 (23,3)	5 (16,7)	7 (23,3)
	помірна	8 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)
	значна	6 (5,0)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (6,7)

Стан, що виник сьогодні в країні, вимагає нагальних змін: – своєчасне раннє виявлення генітоуринарних розладів, що потребує розроблення і проведення масштабної просвітницької діяльності;

– патогенетично обґрунтоване лікування, золотим стандартом якого визнана гормональна терапія.

**Мета дослідження:** оцінювання результатів порівняльного аналізу клінічної ефективності різних за складом, комбінацією та фармакологічною дією препаратів (спазмолітики, гормони, засоби рослинного походження) при симптомах нижніх сечовивідних шляхів у жінок у передменопаузальний період.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У статті наведені дані спостереження за 120 жінками віком 40–50 років (середній вік – 46,5±3,2 року), які перебували під наглядом у ДУ «Інститут ПАГ НАМН України» у 2016–2018 роках і отримували лікування з приводу симптомів нижніх сечовивідних шляхів, поєднаних із проявами вульвовагінальної атрофії та класичними ознаками клімактеричного синдрому. Методологією дослідження передбачено використання чотирьох варіантів із різним складом препа-

ратів з тим, щоб визначити оптимальний з них для клінічної практики.

У результаті було створено чотири групи по 30 осіб в кожній, що узгоджувалось із поставленим завданням.

- I група жінок отримувала монотерапію мірабегроном;
- II група – мірабегрон у комплексі із клімонормом;
- III група – мірабегрон із фемостоном;
- IV група – мірабегрон із трібестаном.

До першого варіанта терапії входив виключно мірабегрон, три інші включали його поєднання із препаратами менопаузальної гормонотерапії (МГТ) та фітотерапією. Фармакологічна дія мірабегрона (бетміга) (селективні агоністи  $\beta_3$ -адренорецепторів), що був складовою усіх варіантів комплексних схем лікування, – спазмолітична. Вона спрямована на розслаблення гладких м'язів сечового міхура, покращує його резервуарну функцію за рахунок стимуляції бета-адренорецепторів, розташованих у детрузорі. Препарат позитивно впливає на швидкість відтоку сечі, частоту пульсу його інтервалу, тиск детрузора.

Клімонорм (2 мг естрадіолу валеріату/0,15 мг левоноргестрелу) та фемостон (естрадіолу 2 мг/дидрогестерону 10 мг) – гормональні препарати, що містять два типи гормонів. Ак-

Розподіл жінок із розладами сечовипускання у передменопаузальний період за рівнем особистісної тривожності до лікування (за С. Спілбергером),  $M \pm m$ , бали

Рівень		Усього, n=120	I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30
Низький (0–30)	Абс. число (%)	78 (65,0)	20 (66,7)	18 (60,0)	19 (63,3)	21 (70,0)
	m	4,3	8,6	8,9	8,8	8,4
	$M \pm m$	26,1 $\pm$ 2,0	27,0 $\pm$ 1,6	25,0 $\pm$ 2,1	25,6 $\pm$ 1,9	26,8 $\pm$ 2,3
Середній (31–45)	Абс. число (%)	35 (29,2)	8 (26,7)	10 (33,3)	9 (30,0)	8 (26,7)
	m	4,1	8,0	8,6	8,3	8,0
	$M \pm m$	39,7 $\pm$ 1,0	38,8 $\pm$ 0,8	40,7 $\pm$ 1,6	39,1 $\pm$ 1,1	40,3 $\pm$ 0,4
Високий ( $\geq$ 46)	Абс. число (%)	7 (5,8)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	1 (3,3)
	m	2,2	4,5	4,5	4,5	1,3
	$M \pm m$	50,8 $\pm$ 1,2	48,0 $\pm$ 0,9	51,8 $\pm$ 2,0	50,3 $\pm$ 1,1	49,8 $\pm$ 0,9

тивною речовиною їх є естрадіол, який у другому препараті представлений синтетичним 17 $\beta$ -естрадіолом, що ідентичний людському. Крім того, до них входять відповідно прогестаген та дидрогестерон, активність яких схожа на дію прогестерону. Перевага клінічної дії препаратів у попередженні чи полегшенні типових симптомів клімактеричного періоду, у сприянні росту ендометрія.

Крім того використовували препарат трібестан, до складу якого входить екстракт ягідів сланких (*Tribulus Terrestris*) 750 мг – допоміжна речовина рослинного походження, активна складова якої сприятливо впливає на гормональний статус, полегшуючи несприятливі симптоми клімактеричного синдрому, а також нейровегетативні та психоемоційні прояви. Курс лікування у всіх випадках – 12 міс. Схеми лікування були типовими, при цьому дотримувались відповідних рекомендацій.

Виходячи із принципів доказовості, проведено типологічний відбір жінок, які за вихідними параметрами об'єктивних і суб'єктивних ознак були подібними. Слід зазначити, що жодна з пацієнок не мала супутніх захворювань, які обмежують вживання гормональних препаратів. З метою уточнення характеру проявів генітоуринарних порушень залучались об'єктивні та суб'єктивні методи дослідження. Серед загальноприйнятих клініко-лабораторних методів застосовували урофлоурометрію (установка Dantec: Urolyn 1000). Були проаналізовані кількісні показники:

- час сечовипускання (TQ),
- максимальна швидкість потоку сечі ( $Q_{\max}$ ),
- об'єм виділеної сечі ( $V_{\text{comp}}$ ).

Вивчалась інформація «щоденника», що чітко заповнювали жінки не менше трьох діб, за яким визначалась частота та особливості клінічних ознак у багатоаспектному їхньому прояві. У дослідженні використовували соціологічне опитування, спрямоване на визначення психоемоційного стану пацієнок, ступеня його вираженості і динаміки під впливом того чи іншого варіанту лікування. Отримані дані оцінювались не тільки для підтвердження ефективності останнього, але й як один із критеріїв якості життя з огляду на відомий факт негативних змін внаслідок генітоуринарних розладів у передменопаузальний період. Для цього вивчали рівень особистісної тривожності за загальновідомою шкалою Спілбергера, яка знайшла широке застосування у клінічній практиці. Від респонденток була отримана інформаційна згода. Перед опитуванням усіх ознайомили з метою дослідження, була запропонована його анонімність.

Були виділені три рівні тривожності (низький, середній, високий), кожен з яких має граничні значення (бали), що розраховувались за оцінкою відповідей респондентів. Виразність проявів клімактеричного синдрому здійснювалась за загальноприйнятою шкалою (MRS). Динаміка усіх показни-

ків здійснювалась через 3, 6 та 12 міс після завершення курсу лікування.

Під час статистичного опрацювання отриманих даних розраховувались середні величини, середня похибка середньої арифметичної (m); достовірність різниці порівнювальних параметрів визначалась за критерієм Стьюдента та Фішера. Статистично значущим під час аналізу вважали рівень  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналізу анамнезу, інформації із щоденників жінок, що увійшли у дослідження, виявлена частота та характер скарг, які пред'являлися до лікування. При цьому були виділені розлади сечовипускання (табл. 1), гінекологічні розлади (табл. 2) та клімактеричний синдром (табл. 3).

За даними табл. 1, простежується різноманітність симптомів нижніх сечовивідних шляхів. Серед них найбільш частими є полакіурія та імперативність позивів (82,5 $\pm$ 3,5% та 92,5 $\pm$ 2,4% відповідно), практично у половини жінок спостерігалися ніктурія, стресове нетримання сечі (53,3 $\pm$ 0,4% та 41,7 $\pm$ 4,5% відповідно); у кожній третій – ургентне нетримання сечі. Крім факту наявності, якісна характеристика виявлених порушень у формі кількості епізодів по кожному з них за добу дозволяє чітко визначитися щодо ступеня тяжкості патологічного процесу. Зіставлення конкретних значень показників за групами надає можливість засвідчити однотипність сформованих чотирьох груп спостереження за параметрами. Вона зберігається й за даними табл. 2, в якій подані скарги гінекологічного характеру з виділенням ступеня їхньої вираженості за суб'єктивною оцінкою (відсутні, незначні, помірні, значні).

Виявлено, що симптоми неспецифічного атрофічного вагініту були практично у половини жінок. Частіше відзначали свербіж незначної вираженості (37–30,8%), рідше – незначна печія (27–22,5%).

У табл. 3 наведені результати опитування щодо психоемоційного стану. Виявлено особистісну тривожність за С. Спілбергером у 107 із 120 респонденток (89,2%).

У переважній більшості пацієнок усіх груп тривожність була низького рівня (78 осіб – 65,0 $\pm$ 4,3%), середнє значення бала становило 26,1 $\pm$ 2,0 (межові значення 0–30 балів). У кожній третій жінки тривожність мала середній рівень (35 осіб – 29,2 $\pm$ 4,1%); при показнику бальної оцінки 39,7 $\pm$ 1,0 та граничних значеннях 31–45 балів. Високий рівень визначали лише у 5,8 $\pm$ 2,2% випадках (7 осіб) при середній величині 50,8 $\pm$ 1,2 бала (при обумовлених методикою  $\geq$  46 балів). Наведені дані щодо наявності у всіх жінок у передменопаузальний період тривожності навіть незначного рівня об'єктивізують необхідність застосування препаратів із властивістю регулювання психоемоційної збудливості та вегетативних проявів.

Показники урофлоурометрії у жінок із розладами сечовипускання у передменопаузальний період з урахуванням груп спостереження до лікування, М±m

Показник	Усього, n=120	I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30
Тривалість сечовипускання, TQ, с	6,5±0,4	6,3±0,4	6,6±0,3	5,9±0,6	7,0±0,5
Максимальна швидкість сечовипускання, Q <sub>max</sub> , мл/с	38,1±0,6	38,3±0,5	39,0±0,8	37,4±0,9	37,7±0,3
Об'єм виділеної сечі, V <sub>сomp</sub> , мл	88,0±9,5	91±10,3	85±11,3	93±8,9	83,0±7,7

Таблиця 5

Частота та характер скарг на розлади сечовипускання у жінок у передменопаузальний період після лікування з урахуванням груп спостереження, абс. число (%)

Скарги	Групи спостереження після лікування															
	Усього n=6	Через 3 міс				Усього 11	Через 6 міс				Усього n=6	Через 12 міс				
		I	II	III	IV		I	II	III	IV		I	II	III	IV	
Полакіурія	33 (27,5±4,0)*	11 (36,7±8,7)*	6 (20,0±7,3)*	7 (23,3±7,7)*	9 (30,0±8,4)*	26 (21,7±3,7)	13 (43,3±9,0)	3 (10,0±5,4)	4 (13,3±6,2)	6 (20,0±7,3)	41 (34,2±4,3)	16 (53,3±9,1)	3 (10,7±5,4)	8 (14,7±5,4)	14 (46,7±8,9)	
Кількість епізодів на добу	8,9±0,9*	11,6±1,2	7,0±0,8 <sup>Δ</sup>	7,8±0,6 <sup>Δ</sup>	9,0±0,8 <sup>Δ</sup>	7,7±0,6	9,0±0,8	6,5±0,6	7,1±0,7	8,3±0,5	8,2±0,8	9,5±0,9	6,9±0,8 <sup>0</sup>	7,2±0,7 <sup>0</sup>	8,8±0,6	
Ніктурія	15 (12,5)*	6 (20,0±7,3)*	1 (3,3±1,3) <sup>0*</sup>	3 (10±5,4)*	5 (16,7±6,8)*	6 (5,0±1,9)	3 (10,0±5,4)	-	1 (3,3±1,3) <sup>0</sup>	2 (6,7±1,8)	8 (6,7±2,2)	4 (13,3±5,2)	-	1 (3,3±1,3)	3 (10,0±5,4)	
Кількість епізодів на добу	1,0±0,6*	1,6±0,9*	0,4±0,1*	0,7±0,8*	1,2±0,7*	0,4±0,1	0,7±0,8	-	0,2±0,3	0,6±0,07	0,2±0,08	0,4±0,1	-	0,1±0,05 <sup>0</sup>	0,3±0,1	
Імперативні позиви	49 (40,8±4,4)*	16 (53,3±9,1)*	7 (23,3±0,1)*	12 (40,0±8,9)*	14 (46,7±2,1)*	14 (11,7±2,9)	6 (20,0±7,3)	-	3 (10,0±5,4)	5 (16,7±6,8)	22 (18,3±3,3)	10 (33,3±8,6)	2 (6,7±4,5)	4 (13,3±6,2)	6 (20±7,3)	
Кількість епізодів на добу	4,4±0,4	5,8±0,2	3,5±0,1	3,9±0,3	4,5±0,4	2,0±0,3	3,0±0,4	-	2,3±0,2	2,8±0,3	1,6±0,5	1,8±0,3	1,2±0,4	1,4±0,5	2,0±0,3	
Ургентне нетримання сечі	20 (16,7±3,4)*	8 (26,7±7,2)	3 (10±5,4)*	4 (13,3±6,2)*	5 (16,7±6,8)*	11 (9,2±2,6)	4 (13,3±6,2)	-	2 (6,7±4,5)	2 (6,7±4,5)	9 (7,5±2,4)	4 (13,3±6,2)	-	2 (6,7±4,5)	3 (10,0±5,4)	
Кількість епізодів на добу	2,3±0,4*	2,5±0,3*	1,8±0,2*	2,1±0,4*	2,6±0,8*	1,2±0,3	1,5±0,4	-	1,2±0,2	1,4±0,6	0,9±0,2	1,8±0,3	-	0,9±0,1	1,2±0,4	
Стресове нетримання сечі	25 (20,8±3,7)*	9 (30,0±4,1)	4 (13,3±6,2)*	5 (16,7±6,8)*	7 (23,3±7,7)*	12 (10,0±2,7)	5 (16,7±6,8)	2 (6,7±4,5)	2 (6,7±4,5)	3 (10,0±5,4)	15 (12,5±3,0)	6 (20,0±7,3)	1 (3,3±1,3) <sup>0</sup>	3 (10,0±5,4)	5 (16,7±6,8)	
Кількість епізодів на добу	2,7±0,4*	3,3±0,4	2,2±0,2*	2,5±0,4*	2,8±0,7*	1,7±0,4	2,4±0,3	1,0±0,2	1,2±0,5	1,9±0,5	2,0±0,3	2,5±0,4	0,8±0,5 <sup>0</sup>	2,0±0,6	2,4±0,6	
Відчуття неповного випорожнення	7 (5,8±0,9)*	3 (10,0±5,4)*	-	1 (3,3±1,3)*	3 (10,0±5,4)	4 (3,3±1,6)	2 (6,7±4,5)	-	1 (3,3±1,3) <sup>0</sup>	2 (6,7±4,5)	9 (7,5±2,4)	6 (20,0±7,3)	-	-	3 (10,0±5,4)	

Примітка: Δ – різниця достовірна до I групи; p<0,05; 0 – достовірна між групами; p<0,05; \* – різниця достовірна між величинами до лікування; <0,05.

Слід підкреслити значення включення клімонорму до другого варіанту комплексної терапії.

Показники урофлоурометрії, що об'єктивізують суб'єктивні прояви розладів сечовипускання у жінок у передклімактеричний період з урахуванням груп спостереження до лікування, наведені у табл. 4. Вони свідчать про достовірність негативних змін щодо унормованих загальноприйнятних величин та відсутність статистично значущої їхньої різниці за виділеними групами. Отже, за наведеними вище даними отримано підтвердження ідентичності сформованих груп за основними порівнювальними параметрами.

Перед конкретними результатами клінічної ефективності різновидів лікування відзначено відсутність побічних дій

застосованих препаратів, які б вимагали відмови від подальшого їхнього вживання. У табл. 5 наведено динаміку скарг жінок груп спостереження на розлади сечовипускання після лікування.

У порівняльному аспекті з даними табл. 1 через 3 міс достовірно зменшилася кількість жінок незалежно від варіанту комбінацій препаратів, із скаргами на прискорене та нічне сечовипускання, рідше виникали імперативні позиви, ургентне та стресове нетримання сечі. Водночас скоротилася частота епізодів по кожній ознаці. Проте на такому фоні у розрізі груп спостереження простежуються відмінності, які полягають у характері та інтенсивності позитивних змін. Так, на тлі достовірного зменшення кількості жінок із пола-

**Результати суб'єктивного оцінювання скарг гінекологічного характеру у жінок у передменопаузальний період з урахуванням груп спостереження після лікування, абс. число (%)**

Скарги	Усього, n=120	Через 3 міс				Усього, n=120	Через 6 міс				Усього, n=120	Через 12 міс				
		I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30		I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30		I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30	
Свербіж	відсутній	91 (75,8)	20 (66,7)	25 (83,3)	24 (80,0)	22 (73,3)	103 (85,8)	24 (80,0)	28 (93,3)	26 (86,7)	25 (83,3)	112 (93,3)	27	30	28	27
	незначний	23 (19,2)	8 (26,7)	4 (13,3)	4 (13,3)	7 (23,3)	14 (11,7)	5 (16,7)*	2 (6,7)*	3 (6,7)*	4 (13,3)	8 (6,7)	3 (10,0)	-	2 (6,7)	3 (10,0)
	помірний	5 (4,2)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)	1 (3,3)	3 (2,5)	1 (3,3)	-	1 (3,3)	1 (3,3)	--	-	-	-	--
	значний	1 (0,8)	1 (3,3)	-	-	-	-	--	-	-	-	-	-	-	-	-
Печія	відсутня	101 (84,2)	23 (76,7)	27 (90,0)	26 (86,7)	25 (83,3)	108 (90,0)	26 (86,7)	29 (96,7)	28 (93,3)	25 (83,3)	117 (97,5)	28 (93,3)	30 (100)	30 (100)	29 (96,7)
	незначна	13 (10,8)	5 (1)	2 (6,7)	3 (10,0)	3 (10,0)	12 (10,0)	4 (13,3)	1 (3,3)	2 (6,7)	5 (16,7)	3 (2,5)	2 (6,7)	-	-	1 (3,3)
	помірна	4 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	значна	2 (1,7)	-	-	-	1 (3,3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка: \* – різниця величин достовірна до попередніх за часом вивчення; p<0,05.

**Вираженість проявів клімактеричного синдрому у динаміці на підставі диференційованого лікування відповідно до шкали MRS (середній бал M±m)**

Група	До початку лікування	1 міс	3 міс	6 міс	12 міс
M, n=32	35,59±1,13	33,21±7,58	28,32±1,38	24,16±0,54	20,46±0,28 <sup>Δ0</sup>
K+M, n=28	34,25±0,32	29,37±4,34	12,11±0,63*	10,09±1,96	8,37±2,15 <sup>Δ</sup>
Φ+M, n=30	36,17±1,59	30,05±2,29	14,48±4,01*	12,15±0,47	10,37±5,07 <sup>Δ</sup>
T+M, n=30	37,08±3,76	32,84±2,45	27,15±2,61	23,25±2,06	18,02±0,61 <sup>Δ0</sup>

Примітки: \* – різниця вірогідна щодо показника після 1 міс лікування (p<0,05);

<sup>Δ</sup> – різниця достовірна щодо показника до початку лікування (p<0,05);

<sup>0</sup> – різниця достовірна щодо показника 6 міс лікування (p<0,05).

Умовні позначення: M – мірабегрон, K – клімонорм, Φ – фемостон 2/10, T – трібестан.

кіурією та ніктурією у II і III групах показники стали меншими у 4 і 3,8 разу та у 17 і 5 разів відповідно, тоді як у I і IV групах лише у 2 і 2,6 разу та у 2,3 і 3,6 разу відповідно. Така особливість вираженості змін збереглася й за інших ознак розладів сечовипускання. Водночас зазначимо, що лише у I групі простежена його тенденція. Під час аналізу динаміки епізодів ознак розладів за добу виявлено у I групі практично у всіх пацієнтів тенденцію до зменшення та у IV – при стресовому НС. Серед решти вона носила достовірний характер. У результаті у I і II групах був досягнутий найкращий клінічний ефект. Як видно з табл. 5, наслідком лікування стала нормалізація сечовипускання, мінімізувалась кількість нічних, імперативних позивів, епізодів ургентного та стресового нетримання сечі. Порівняння відповідних показників I та IV груп свідчить про перевагу лікування комбінації мірабегрону та трібестану і через 6 міс після його закінчення. Зокрема пацієнти II групи, які отримували мірабегрон у поєднанні з клімонормом, лише у поодиноких випадках констатували СНС. А у III групі (мірабегрон і фемостон) епізоди розладів сечовипускання залишилися в окремих випадках і стали рідшими у 2–2,5 разу. Близькими до III групи були результати IV групи, в якій мірабегрон доповнювався трібестаном. Проте інтенсивність позитивних змін була дещо повільнішою, і частоту та імперативність позивів до сечовипускання відзначали у кожній п'ятій–шостій жінки. Серед груп за меншим клінічним ефектом виділяється I група з монотерапією мірабегроном: зафіксована негативна динаміка у формі збільшення випадків полакіурії, у 20% жінок – імперативність та СНС у 16,7±6,8% при тенденції зменшення епізодів ніктурії та ургентності. Через 12 міс позитивні результати терапії були зафіксовані у пацієнок II групи, однак з'явилися імперативні позиви у 6,7±4,5% жінок. Незначна тенденція погіршення самопочуття зафіксована у III групі (збільшилися випадки

полакіурії, СНС, імперативних позивів). Серед пацієнок, які отримували монотерапію мірабегроном, удвічі більше стало жінок з полакіурією (53,3±9,1% проти 20,0±7,3% через 3 міс та 43,3±9,0% через 6 міс лікування). Крім того, простежена негативна тенденція по інших показникам, у тому числі епізодам ознак. Проміжне місце належить IV групі, де кількість проявів розладів сечовипускання зростає, але частота епізодів зберігає тенденцію їх скорочення.

Отже, на тлі усіх варіантів лікування кількість епізодів сечовипускання скорочується, їх стає менше у нічний час, а також зменшується частота імперативних позивів, епізодів нетримання сечі. Максимальна позитивна динаміка відзначалася через 3 міс після завершення терапії. З меншим темпом вона продовжувала зберігатися у наступні 3 міс. Через 12 міс ці позиції більшою мірою залишалися незмінними у II групі, тоді як серед жінок трьох інших груп за окремими параметрами відзначалося погіршення показників, що найбільш очевидним було у I, IV та III групах. Тобто чітко простежується клінічна перевага варіанту комплексного лікування мірабегроном та клімонормом.

Ефективність різних методів лікування, крім оцінювання динаміки скарг на розлади сечовипускання, доповнюється подібним вивченням у гінекологічних, а також типових, загальновідомих, що відносяться до клімактеричного синдрому (табл. 7 та 8).

Дані табл. 7 демонструють, що кількість жінок із скаргами на свербіж та печію у піхві через 3 міс після лікування удвічі зменшилась (з 46,7±4,5% до 24,2±3,9% та з 34,2±4,3% до 15,8±3,3% відповідно; p<0,05). Через 6 та 12 міс їх стало ще достовірно менше, а саме: 14,2±3,1% і 6,7±2,3% та 10±2,5% і 2,5±1,4% відповідно. Крім того, суттєво зменшилися якісні характеристики. Зокрема, через 3 міс значні та помірні прояви ознак залишалися в поодиноких випадках, а через 6 та

Розподіл жінок за рівнем особистісної тривожності після лікування (за С. Спілбергером),  $M \pm m$ , бали

Скарга	Усього, n=120	Через 3 міс				Усього, n=120	Через 6 міс				Усього, n=120	Через 12 міс				
		I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30		I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30		I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30	
Низький (0–30)	Абс. число (%)	44 (36,7)	13 (43,3)	9 (30,0)	10 (33,3)	12 (40,0)	19 (15,8)	5 (16,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	7 (23,3)	5 (4,2)	2 (6,7)	-	-	3 (10,0)
	m	4,4	9,0	8,3	8,6	8,9	3,3	6,8	5,4	6,2	7,7	1,8	4,5	-	-	5,4
	$M \pm m$	21,4±1,1	23,4±1,2	20,0±0,9	19,8±1,5	22,3±0,8	15,2±0,8	17,1±0,9	12,3±0,7	14,0±0,3	16,3±1,1	12,8±0,8	13,2±0,6	-	-	12,3±0,9
Середній (31–45)	Абс. число (%)	18 (15,0)	5 (16,7)	4 (13,3)	5 (16,7)	4 (13,3)	3 (2,5)	2 (6,7)	-	-	1 (3,3)	-	-	-	-	-
	m	3,2	6,8	6,2	6,8	6,2	1,4	4,5	-	-	1,3	-	-	-	-	-
	$M \pm m$	32,8±1,4	33,1±1,1	31,9±1,9	32,3±1,7	33,8±0,9	32,5±1,0	31,8±1,5	-	-	32,1±0,6	-	-	-	-	-
Високий ( $\geq 46$ )	Абс. число (%)	1 (0,3)	1 (1,3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	m	46,9	46,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Усього	Абс. число (%)	63 (52,5)	19 (63,3)	13 (43,3)	15 (50,0)	16 (53,3)	22 (18,3)	7	3 (10)	4	8	54,2	2	-	-	3

12 міс були відчутні лише у пацієнок II групи і лише незначні пред'являлися у 10,0% як свербіж у I–IV групах та в 1,5 разу рідше (6,7%) – як печія у піхві.

У результаті отриманої терапії найбільш швидкий та суттєвий регрес патологічних проявів клімактеричного синдрому згідно із сумою балів за менопаузальною рейтинговою шкалою (MRS) спостерігався у жінок, які отримували системну менопаузальну гормональну терапію. При цьому у групі жінок, які отримували препарат, що містить естрадіолу валеріат та левоноргестрел (клімонорм) вже через 1 міс терапії у більшості пацієнок спостерігали позитивну тенденцію щодо зниження проявів клімактеричного синдрому, а через 3 міс терапії – достовірне зниження показників ступеня тяжкості клімактеричного синдрому. Водночас відзначено, що як через три, так і через 6 міс лікування у жінок без отримання МГТ достовірного зниження ступеня тяжкості клімактеричного синдрому не спостерігали. Позитивна динаміка після 12 міс лікування у всіх групах та достовірне зниження бального індексу згідно зі шкалою MRS, на наш погляд, пов'язане з усуненням патологічних симптомів нижніх сечовивідних шляхів, що посідають важливе місце у структурі клімактеричного синдрому у жінок віком понад 40 років.

Отже, усунення тільки патологічних проявів генітоурінарного синдрому при монотерапії мірабегроном або у поєднанні з фітопрепаратом у жінок у перименопаузі значною мірою впливає на ефективність лікування клімактеричного синдрому у цілому, що певною мірою покращує якість життя сучасної жінки віком понад 40 років. А поєднання менопаузальної гормональної терапії із симптоматичними препаратами, згідно з отриманими нами даними, досить швидко усуває більшість клімактеричних порушень вже після 3 міс застосування і дає підстави для подальших досліджень.

Інтерес представляє динаміка частоти та рівня особистісної тривожності у цілому та по групах (табл. 9). Як ознака ефективності лікування, а разом з цим і покращення якості життя, позитивні зміни очевидними стали вже через 3 міс. На цей час психоемоційні розлади фіксували лише у половині проти усіх жінок до лікування. При цьому практично не залишилося їх з високим рівнем тривож-

ності, достовірно менше стало із середнім ( $15,0 \pm 3,2\%$  проти  $29,2 \pm 4,1\%$  до лікування) та низьким ( $36,7 \pm 4,4\%$  проти  $65,0 \pm 4,3\%$  відповідно). Підтверджує зазначене й усереднене значення бальної оцінки, її зменшення в усіх випадках свідчить про уповільнення виразності проявів, що залишилися. Серед груп за меншою інтенсивністю позитивних процесів виділяється I група.

Така особливість зберігається й з результатами наступних за часом спостережень. Так, у II та III групах через 6 міс тривожність проявлялася в окремих випадках низького рівня, а через рік була відсутня. Разом з тим, у I та IV групах навіть через 12 міс до 10% жінок проявляли низький рівень тривожності.

Перераховані вище суб'єктивні критерії підтверджують у часовому прояві ефективності задіяних у дослідженні варіантів терапії, спрямованої на нівелювання, поліпшення симптомів НСШ у передменопаузальний період, об'єктивізовані показниками урофлоуметрії.

Кількісні показники після лікування представлені у табл. 10. Як видно з даних табл. 10, через 3 міс після лікування достовірно збільшилась тривалість сечовипускання ( $7,7 \pm 0,4$  с проти  $6,5 \pm 0,4$  с до лікування), об'єм виділеної сечі ( $120 \pm 15,2$  мл проти  $88,0 \pm 9,5$  мл), максимальна швидкість потоку наблизилась до нормальних показників ( $32,9 \pm 0,3$  мл/с проти  $38,1 \pm 0,6$  мл/с). Через 6 міс виявлена позитивна тенденція динаміки, яка до року після завершення лікування у більшості своїй продемонструвала нормалізацію відповідних показників. Водночас за результатами порівняльного аналізу даних за групами спостереження чітко простежується їх кращі показники серед жінок II групи, за ними – III групи. За ефективністю їм поступаються параметри I та IV груп.

Отже, отримані результати свідчать про високу ефективність мірабегрому у поєднанні з клімонормом при лікуванні симптомів нижніх сечовивідних шляхів у жінок у передменопаузальний період. Достовірність позитивних змін через 3 міс після проведеного курсу з часом уповільнюється. Проте практично, за винятком поодиноких випадків, зберігаються й через 12 міс. На такому фоні монотерапія мірабегроном значно поступається отриманою результативністю, через 6 міс

Показники урофлоурометрії у жінок із розладами сечовипускання у передменопаузальний період з урахуванням груп спостереження після лікування, M±m

Скарга	Усього, n=120	I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30	Усього	I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30	Усього	I група, n=30	II група, n=30	III група, n=30	IV група, n=30
Тривалість сечовипускання, TQ, с	7,7±0,4	7,6±0,4	8,1±0,5	7,9±0,7	7,3±0,1	8,1±0,3	7,9±0,3	8,8±0,2	8,1±0,6	7,5±0,3	7,9±0,5	7,8±0,4	8,2±0,4	8,0±0,5	7,2±0,6
Максимальна швидкість сечовипускання, Q <sub>max</sub> , мл/с	32,9±0,3	33,3±0,1	31,5±0,4	32,8±0,1	33,9±0,4	31,6±0,4	32,6±0,3	29,8±0,5	31,1±0,4	32,7±0,5	31,2±0,5	33,0±0,6	30,1±0,1	29,9±0,7	32,0±0,4
Об'єм виділеної сечі V <sub>сomp</sub> , мл	125,5±15,4	120±15,2	135±17,1	129±10,3	118±19,1	134,5±11,7	131±14,9	142±9,8	139±10,2	126±11,8	132,5±8,0	120,0±5,8	145±6,7	140±9,1	125±10,5

починає проявлятися негативна динаміка, що наростає у подальшому. Проміжне місце серед даних I та II груп посідають III та IV групи, де мірабегрон поєднувався з фемостоном та трібестаном.

Окремо слід наголосити на покращенні якості життя жінок, яке об'єктивізовано за частотою та рівнем особистісної тривожності, що за ступенем вираженості співпадає з іншими показниками варіантів лікування.

### ВИСНОВКИ

1. Беручи до уваги отримані нами дані щодо лікування генітоурінарного синдрому у жінок віком понад 40 років з наявністю клімактеричного синдрому, вважаємо за доцільне поєднання системної менопаузальної гормональної терапії із симптоматичною.

2. Найбільш позитивна динаміка у групі жінок, що ви-

користували препарат менопаузальної гормонотерапії, до складу якого входить левоноргестрел, свідчить про переваги застосування саме такого виду гестагенів у даного контингенту жінок і спонукає до подальших досліджень.

3. Вивчення частоти та рівня тривожності у жінок передменопаузального віку із симптомами нижніх сечовивідних шляхів за допомогою відповідних шкал (С. Спілбергера) обґрунтовує наявність психоемоційних порушень, а за динамікою показників об'єктивізується ефективність наданої спеціалізованої допомоги, у тому числі – якості життя.

4. Доведено, що лікування симптомів нижніх сечовивідних шляхів у жінок у передменопаузальний період життя потребує комплексного підходу у плані виявлення та визначення ступеня вираженості одночасно скарг гінекологічного та психоемоційного характеру з урахуванням їх під час вибору оптимальної тактики.

### Роль и место менопаузальной гормональной терапии в лечении симптомов нижних мочевыводящих путей у женщин в возрасте старше 40 лет

А.И. Яцына, О.А. Ефименко

**Цель исследования:** оценка результатов сравнительного анализа клинической эффективности различных по составу, комбинации и фармакологическим действиям препаратов (спазмолитики, гормоны, средства растительного происхождения) при симптомах нижних мочевыводящих путей у женщин в предменопаузальный период.

**Материалы и методы.** Изучена эффективность лечения 120 женщин предменопаузального возраста с симптомами нижних мочевыводящих путей. В качестве критериев его оценки в динамике через 3, 6, 12 мес оценивались жалобы, показатели урофлоурометрии, результаты социологического опроса с целью выявления симптомов климактерического синдрома по шкале MRS, а также уровня тревожности по шкале С. Спилбергера. Для статистической обработки использовали критерии Стьюдента и Фишера.

**Результаты.** Выявлены частота и характер жалоб у женщин в возрасте старше 40 лет, которые проявлялись в виде расстройств мочеиспускания, гинекологических и симптомов климактерического синдрома. Изучены результаты лечения с использованием монотерапии марабегроном, а также в комплексе его с препаратами менопаузальной гормонотерапии (МГТ) и фитотерапии. Доказано клиническое преимущество при лечении женщин с генитоуретральным синдромом, использование сочетания системной МГТ и симптоматической терапии.

**Заключение.** Лечение симптомов нижних мочевыводящих путей у женщин перименопаузального возраста с наличием климактерических проявлений требует комплексного подхода с включением системной менопаузальной гормонотерапии (доказано преимущество препарата, в состав которого входит левоноргестрел) и симптоматической терапии.

**Ключевые слова:** симптомы нижних мочевыводящих путей, женщины предменопаузального возраста, тревожность, урофлоурометрия, консервативное лечение.

### Role and place of menopausal hormone therapy in treatment of symptoms of lower urinary tracts in women of 40+ age

O.I. Iatsyna, O.A. Efimenko

**The objective:** to evaluate the results of a comparative analysis of the clinical efficacy of various compositions, combination and pharmacological effects of drugs (antispasmodic, hormones, of plant origin) for symptoms of the lower urinary tract in women in the premenopausal period.

**Materials and methods.** The efficacy of the treatment of 120 premenopausal women with symptoms of the lower urinary tract was studied. The complaints, uroflow metrics, sociological survey of results to identify the symptoms of menopausal syndrome by the MRS scale, as well as the level of anxiety by the S. Spielberg scale were evaluated as criteria for its assessment in the dynamics before and after 3, 6, 12 months. The data were statistically processed using Student's and Fisher's criteria.

**Results.** There have been revealed the frequency and nature of complaints in women aged 40 plus, manifested in the form of urinary disorders, gynecological symptoms of menopausal syndrome. The results of treatment with the use of monotherapy with mirabegron, as well as in combination with menopausal hormone therapy (MHT) and herbal medicine, have been studied. There has been proven clinical advantage in treating women with genitourethral syndrome, using a combination of systemic MHT and symptomatic.

**Conclusions.** Treatment of lower urinary tract symptoms in women of perimenopausal age with the presence of menopausal manifestations requires an integrated approach with the inclusion of systemic menopausal hormone therapy, among which objectively proven advantage of the drug, which includes levonorgestrel, as well as symptomatic therapy.

**Key words:** symptoms of lower urinary tracts, women of premenopausal age, anxiety, uroflowmetry, conservative treatment.

Сведения об авторах

**Яцьна Александр Иванович** – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Михаила Ломоносова, 33/43; тел.: (067) 698-55-11. *E-mail: yatsyna@gmail.com*

**Ефименко Ольга Алексеевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени А.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Мануильского, 8; тел.: (050) 310-32-76. *E-mail: efimenkoolya@gmail.com*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калиниченко С.Ю. Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе / С.Ю. Калиниченко, С.С. Апетов, Е.А. Греков, Ю.А. Тишова // *Лечащий врач*. – 2012. – № 3. – С. 20–24.
2. Калиниченко С.Ю. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин / С.Ю. Калиниченко, И.А. Тюзиков, Ю.А. Тишова, Л.О. Ворсолов // *Гинекология. Эндокринология*. – 2015. – № 14 (115). – С. 59–64.
3. Неймарк А.И. Урогенитальные проявления климактерического синдрома, лечение / А.И. Неймарк, М.В. Раздорская, Н.В. Шелковникова // *Казанский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 208–211.
4. Нечипоренко А.Н. Урофлоурометрия в диагностике стрессового недержания мочи у женщин / А.Н. Нечипоренко, М.В. Савицкий, Н.А. Нечипоренко // *Медицинские новости*. – 2016. – № 6. – С. 68–70.
5. Сухих Г.Т. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе / Г.Т. Сухих, В.П. Сметник, Л.М. Ильина, С.В. Юренева [и др.]. – Ярославль: Литтера, 2009. – 249 с.
6. Тюзиков И.А. Дефицит андрогенов у женщин в урогинекологической практике: патофизиология, клинические «маски» и фармакотерапия с применением трансдермальных форм тестостерона / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калиниченко, С.С. Апетов // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – № 1. – С. 33–43.
7. Хайдарова Ф.А. Тестостерон и качество жизни женщин / Ф.А. Хайдарова, С.С. Нигматова // *Эндокринология*. – 2012. – № 2 (42). – С. 137–142.
8. Davis S.R. Androgen therapy in women, beyond libido / S.R. Davis // *Climacteric*. – 2013. – N 16 (1). – P. 18–24.
9. Davis S.R. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women / S.R. Davis, G.D. Braunstein // *J Sex Med*. – 2012. – N 9 (4). – P. 1134–48.
10. Fernandez-Carvajal I. Lipid profile modifications in post-menopausal women treated with testosterone gel / I. Fernandez-Carvajal, H. Luz-Araujo, M. Guerra-Velazquez, E. Reyna-Villasmil [et al.] // *Endocrin Nutr*. – 2012. – N 59 (1). – P. 44–49.
11. Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions. *Maturitas* 2013; pii: S0378 – 5122: 13:00012-1. doi:10.1016/j.maturitas.2013.01.003.
12. Glaster R. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS) / R. Glaster, A.E. York, C. Dimitrakakis // *Maturitas*. – 2015. – N 68 (4). – P. 355–361.
13. Maclaran K. The safety of postmenopausal testosterone therapy / K. Maclaran, N. Panay // *Women's Health*. – 2012. – N 8 (3). – P. 263–75.
14. Wierman M.E. Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline / M.E. Wierman, W. Arlt, S.R. Davis [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – N 99 (10). – P. 3489–3510.

*Статья поступила в редакцию 18.02.2019*