

# Фармакотерапія гіпоактивного статевого потягу

Г. С. Кочарян

Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету

У статті повідомляється, що гіпоактивний статевий потяг фіксують досить часто в осіб обох статей, але в жінок така скарга вийшла на першу позицію. Стаття присвячена представленню та обговоренню різних медикаментів та біологічно активних добавок, що застосовуються для посилення статевого потягу у жінок і чоловіків. Повідомляється, що для цього використовують адаптогени; флібансерін, який був першим препаратом, схваленим Управлінням по санітарному надзору за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) для лікування набутого генералізованого гіпоактивного розладу статевого потягу (ГАРСП) у жінок у перменопаузі; тестостерон, який застосовують при ослабленні статевого потягу в чоловіків і жінок; тиболон (у жінок).

Також повідомляється про застосування бремеланотиду – другого препарату, схваленого названим управлінням для лікування набутого генералізованого ГАРСП у жінок у перменопаузі, який застосовують і для посилення статевого потягу у чоловіків. Крім цього, повідомляється про використання для посилення статевого потягу у жінок бупропіону, а також його комбінації з тразодоном. Зазначається, що буспірон використовують для усунення сексуальних побічних ефектів, зокрема ослабленого лібідо, спричинених антидепресантами із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну.

Відзначається ефект якріців сланких, що посилює статевий потяг у чоловіків та жінок, і створених на його основі препаратів. Для посилення статевого потягу апробується застосування комбінованих ліків: тестостерон + силденафіл та тестостерон + буспірон. Також названо низку біологічно активних добавок, які використовують для посилення ослабленого статевого потягу та усунення інших сексуальних дисфункцій.

**Ключові слова:** жінки, чоловіки, статевий потяг, фармакотерапія.

## Pharmacotherapy of hypoactive sexual desire

G. S. Kocharyan

The article reports that hypoactive sexual desire occurs quite often in both sexes, but in women, such a complaint came to the first position. The article is devoted to the presentation and discussion of various medications and dietary supplements used to enhance sexual desire in women and men. Adaptogens is reported to enhance libido. Flibanserin was the first drug approved in the United States by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of acquired generalized hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in premenopausal women. Testosterone is used in men and women with a weakened libido, and Tibolone enhances sexual desire in women.

Also reported on the use of bremelanotide, the second drug approved by the FDA for the treatment of acquired generalized HSDD in premenopausal women, which is also used to increase sexual desire in men. It is informed that it also increases libido in men. In addition, bupropion and its combination with trazadone have been reported to enhance libido in women. Buspirone is reportedly used to treat sexual side effects, including diminished libido, caused by antidepressants from the selective serotonin reuptake inhibitor group.

It has been noted that the enhancing sex drive in men and women may cause Tribulus Terrestris L. use and drugs created on its basis (Tribestan and its analogues). To enhance the sexual desire, two combined drugs are tested: testosterone + sildenafil and testosterone + buspirone. Also named a number of biologically active supplements used to strengthen the weakened libido and eliminate other sexual dysfunctions.

**Keywords:** women, men, libido, pharmacotherapy.

Ослаблений статевий потяг, який є предметом ретельного інтересу фахівців [31], зустрічається досить часто в осіб обох статей, але у жінок така скарга посідає перше місце [32].

I. Goldstein та співавт. [21] відзначають, що у багатьох роботах з психофармакології сексуальної мотивації та потягу у тварин і людей [52, 53, 65] повідомляється, що статевий потяг пригнічується під впливом деяких ліків або станів, які:

- знижують рівень дофаміну у мозку;
- посилюють дію серотоніну у мозку через рецептори серотоніну 2A;
- посилюють дію опіоїдів.

Навпаки, статевий потяг стимулюється лікарськими засобами чи станами, які, зокрема, збільшують гіпо-

таламічний та мезолімбічний дофамін або зменшують вивільнення серотоніну.

Автори зазначають, що коли статевий потяг та рівні гормонів яєчників вимірювали щодня, естрадіол позитивно корелював зі статевим потягом, прогестерон був пов'язаний зі зниженням статевого потягу, а рівень тестостерону не дозволяв прогнозувати будь-які аспекти статевого потягу у жінок. Водночас останні клінічні консенсусні заяви не підтримують використання естрогену як терапевтичного засобу для лікування гіпоактивного розладу статевого потягу (hypoactive sexual desire disorder; HSDD) [75].

Для лікування осіб з ослабленим статевим потягом застосовують різні препарати.

### Адаптогени

Для лікування пацієнтів з гіпоактивним статевим потягом можуть бути використані адаптогени: женьшень (корінь, настоянка і таблетки), елеутерокок (екстракт), китайський лимонник (настоянка, порошки), аралія маньчжурська (настоянка). Також з метою сексуальної активізації можна використовувати заманиху (настоянка), золотий корінь (радіолу рожеву; екстракт), сафлоподібну левзею (екстракт), стеркулію платанолістну (настоянка), екстракт із пантів марала, ізюбря або пантів плямистого оленя.

Загальними протипоказаннями для вживання названих засобів є підвищена нервова збудливість, порушення сну та підвищений артеріальний тиск.

### Флібансерин

Флібансерин (flibanserin) є першим препаратом для лікування HSDD у жінок у перменопаузі, схваленим Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (Food and Drug Administration; FDA) (США). Він є негормональним агоністом постсинаптичного рецептора серотоніну 1A центральної дії та антагоністом рецептора серотоніну 2A (багатофункціональний агоніст та антагоніст серотоніну), який сприяє зниженню активності серотоніну і збільшенню дофаміну та норадреналіну. Флібансерин спочатку розроблявся як потенційний антидепресант.

S. Stahl [66] зазначає, що нелегко виміряти вивільнення нейротрансмітерів у конкретних ділянках мозку живих людей і навіть більшості нейротрансмітерів у більшості ділянок мозку. Однак можна змоделювати, які регіональні ефекти надають ліки у живих тварин, використовуючи методи мікродіалізу. Крім того, зміни в рівнях нейротрансмітерів можна виміряти у певних ділянках мозку різних макроланцюгів. Дослідження такого роду, проведені з флібансерином, свідчать, що цей агент посилює вивільнення як дофаміну, так і норепінефрину (норадреналіну), і знижує викид серотоніну в префронтальних ділянках мозку з тими самими ділянками аномальної нейровізуалізації, які були описані у пацієнтів зі зниженим сексуальним інтересом та потягом [2, 74].

Отже, можна описати гіпотетичний механізм дії флібансерину як стимуляцію постсинаптичних рецепторів 5HT1A та блокування постсинаптичних рецепторів 5HT2A у префронтальній корі, що спричиняє подальший викид дофаміну та норадреналіну і зниження серотоніну у цих ланцюгах мозку, у такий спосіб регулюючи цей процес у жінок у перменопаузі зі зниженим сексуальним інтересом і потягом [67].

S. Stahl [66] повідомляє, що доклінічні та функціональні дані свідчать, що флібансерин демонструє функціональну перевагу рецепторів 5HT1A та 5HT2A у корі головного мозку порівняно з іншими ділянками мозку. Більш того, флібансерин, мабуть, відрізняє деякі постсинаптичні рецептори 5HT1A та 5HT2A від інших у префронтальній корі.

Шлях до схвалення флібансерину як медикаменту був непростим. A. Meixel та співавт. [42] повідомляють, що флібансерин двічі відкидався. Як «невдалий антидепресант», розроблений Boehringer Ingelheim, він був

переорієнтований для лікування HSDD [71]. У жовтні 2010 року консультативний комітет FDA дійшов висновку, що існує мало доказів того, що флібансерин підвищує лібідо, а також викликає неприємний рівень несприятливих впливів. Після цього Boehringer Ingelheim відмовилася від розробки цього препарату і продала його у 2011 році Sprout Pharmaceuticals. У жовтні 2013 року FDA відмовило Sprout Pharmaceuticals у дозволі на продаж флібансерину [25]. Компанія повторно подала заявку, і у 2015 році FDA переглянуло своє рішення. Після другої відмови FDA від ухвалення флібансерину у 2013 році Sprout Pharmaceuticals запустила кампанію зі зв'язків із громадськістю, переконавши кілька жіночих груп, жінок-представників у Конгресі та групу клініцистів поскаржитися FDA на те, що агентство є «сексистським», оскільки схвалило лише препарати для лікування сексуальних розладів у чоловіків. Коаліція громадських організацій підтримала це нове рішення FDA [69].

Перші дані про клінічні випробування флібансерину були продемонстровані в Ліоні у 2009 році. У тестуванні брали участь 5000 жінок перменопаузального віку з набутою гіполібідемією. Клінічні випробування продемонстрували, що при вживанні препарату протягом 1 міс у пацієнок спостерігалось підвищення кількості статевих актів, які їх задовольняють (з 2,8 до 4,5). Однак наголошується, що у групі, яка отримувала плацебо, також фіксували почастішання таких актів (з 2,7 до 3,7). Дія флібансерину виявлялась через 4 тиж після початку його застосування [19]. Якщо жодного поліпшення не досягається протягом 8 тиж лікування, то застосування цього препарату слід припинити [17].

I. Goldstein та співавт. [21] повідомляють, що статистично значуща ефективність флібансерину була встановлена у трьох опорних клінічних випробуваннях, проведених у Північній Америці, за участю жінок у перменопаузі з HSDD, які щодня приймали 100 мг флібансерину перед сном. Це приводило до посилення сексуального потягу, зниження сексуального дистресу та збільшення кількості сексуальних подій, які приносять задоволення [17, 27].

Частими несприятливими побічними діями (НПД), що виникають у жінок у перменопаузі, були запаморочення (9,2%), сонливість (8,3%), нудота (6,5%) та втома (3,7%). Більшість НПД були тимчасовими або епізодичними, від легкого до помірного ступеня тяжкості. Частота припинення вживання препарату через НПД становила 13% у пацієнок, що отримували флібансерин у дозі 100 мг, та 6% у пацієнок, які приймали плацебо [17, 18, 27, 61].

Спеціальне дослідження водіння автомобіля продемонструвало, що використання флібансерину не справляло наступного дня негативну дію на когнітивні функції або здатність керувати автомобілем [17].

Дослідження взаємодії флібансерину з алкоголем при надмірному вживанні останнього посилювало побічні ефекти флібансерину при його вживанні вранці, що виражалось у збільшенні частоти та тяжкості седативного ефекту, гіпотензії та непритомності [18]. Однак у клінічних випробуваннях, що привели до схвалення використання флібансерину, частота непритомності та

переднепритомних станів (включаючи гіпотензію) була низькою серед тих осіб, які приймали флібансерин порівняно з тими, хто приймав плацебо [18].

J. Simon та співавт. [62] навели об'єднані дані про вплив флібансерину в дозі 100 мг один раз на день перед сном, отримані на основі трьох 24-тижневих рандомізованих плацебо-контрольованих багатоцентрових досліджень (VIOLET, DAISY та BEGONIA) за участю жінок у пременопаузі з HSDD. До аналізу були включені дані, отримані під час обстеження 2465 жінок, 1227 з яких приймали флібансерин, а 1238 – плацебо. Середній вік учасників дослідження становив 36 років, а середня тривалість HSDD – 56,5 міс. Автори відзначають, що цей об'єднаний аналіз трьох зазначених вище досліджень продемонстрував, що флібансерин у дозі 100 мг, який приймається перед сном, добре переноситься, посилює статевий потяг та зменшує сексуальний дистрес, пов'язаний з HSDD, у жінок у пременопаузі.

J. Thorp та співавт. [70] повідомляють, що північноамериканські жінки у пременопаузі з HSDD (середній вік 35 років) були рандомізовані для 24-тижневого лікування флібансерином, який приймали по 25 мг двічі на день (n=396), по 50 мг двічі на день (n=392), по 100 мг один раз на день перед сном (n=395) та прийому плацебо (n=398). У результаті вживання 100 мг флібансерину один раз на добу асоціювалось зі збільшенням сексуальних подій, що задовольняють (satisfying sexual events; SSE) (p<0,01 при порівнянні з плацебо), але дози 25 мг і 50 мг при вживанні двічі на добу – ні.

У жодній групі не було зафіксовано значного збільшення показника потягу згідно з даними електронного щоденника (eDiary) порівняно з плацебо. Усі схеми вживання флібансерину покращили загальний бал «Переглянутої шкали сексуального дистресу у жінок» («Female Sexual Distress Scale-Revised»; FSDDS-R), бал 13-го пункту цієї шкали (FSDDS-R, Item 13), загальний бал шкали «Індекс жіночої сексуальної функції» («The Female Sexual Function Index»; FSFI) та бал домену потягу цього опитувальника порівняно з плацебо (p<0,05 для всіх режимів вживання).

Більшість жінок, які отримували флібансерин по 50 мг двічі на день і по 100 мг один раз на день, вважали, що HSDD у них послабшало порівняно з тими жінками, які отримували плацебо (44,1% і 47,0% проти 30,3% відповідно; p<0,0001). Найчастішими небажаними побічними явищами у жінок, які отримували флібансерин, були сонливість (11,8%), запаморочення (10,5%) та втома (10,3%). На підставі отриманих даних автори дійшли висновку, що у жінок у пременопаузі з HSDD флібансерин, що приймали в дозі 100 мг один раз на день, добре переносився й асоціювався зі статистично значущим збільшенням сексуальних подій, що задовольняють, і сексуального потягу (оцінка домену потягу FSFI, але не при оцінюванні потягу згідно з електронним щоденником) порівняно з дослідженими у групі плацебо. Цей висновок також поширювався на поліпшення сексуальної функції загалом і зниження сексуального дистресу.

L. Derogatis та співавт. [15] повідомляють, що північноамериканські жінки у пременопаузі з HSDD були

рандомізовані для 24-тижневого дослідження впливу плацебо (n=295), флібансерину у дозі 50 мг (n=295) або флібансерину у дозі 100 мг (n=290), який приймав один раз на день перед сном. Зазначається, що у жінок із HSDD, які перебувають у пременопаузі, флібансерин, що приймається у дозі 50 мг і 100 мг один раз на день перед сном, добре переноситься й асоціюється зі статистично значущим поліпшенням сексуально задовольняючих подій, статевого потягу (оцінка домену потягу FSFI, але не потягу згідно з електронним щоденником) та сексуальної функції в цілому, а також зі статистично достовірним зменшенням сексуального дистресу порівняно з плацебо.

J. Simon та співавт. [60] у багатоцентровому 28-тижневому дослідженні вивчали безпеку та переносимість флібансерину у дозі 100 мг один раз на день перед сном при лікуванні жінок із HSDD у пременопаузі та в природній постменопаузі. Пацієнтки, які брали участь у цьому дослідженні, приймали флібансерин або плацебо у подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях жінок у пременопаузі та постменопаузі. Із 595 пацієнок, які отримували досліджуваний медикамент, 346 та 249 жінок відповідно перебували у пременопаузі та постменопаузі. Середня кількість днів застосування флібансерину становила 72,8 (SD = 41,6). Про НПД повідомили 352 пацієнтки (59,2%). Більшість НПД (93,8%) були легкими або помірними. Найбільш частими НПД (≥5%) були запаморочення (9,6%), сонливість (8,6%), безсоння (6,2%) та нудота (5,7%). Серйозних НПД, пов'язаних з флібансерином, та випадків виникнення суїцидальних думок не відзначено. Профіль безпеки флібансерину був аналогічним для жінок у пременопаузі та постменопаузі.

Автори відзначають, що результати цього дослідження підтверджують безпеку та переносимість флібансерину для лікування HSDD у жінок у пременопаузі та природній постменопаузі. Отже, у цьому відкритому дослідженні флібансерин у дозі 100 мг один раз на день перед сном був у цілому безпечний і добре переносився жінками з HSDD у пременопаузі та природній постменопаузі.

Слід підкреслити, що хоча флібансерин був затверджений FDA для лікування саме генералізованого придбаного HSDD у пременопаузі, існують дані про його ефективність для постменопаузальних жінок із цим розладом [11].

### Тестостерон

Тестостерон (Тс) використовують як для лікування чоловіків, так і для лікування жінок із гіпоактивним статевим потягом.

### Використання Тс у чоловіків

E. Meuleman, J. van Lankveld [44] повідомляють, що великі дослідження продемонстрували необхідність застосування Тс для повного спектра сексуальних реакцій [16, 48]. Фізіологічний діапазон концентрацій Тс становить 3–12 нг/мл, що вище, ніж це необхідно для нормальної статевої функції. Критичний рівень Тс для сексуальної функції у чоловіків становить ≥3 нг/мл [49]. Рівні, за яких сексуальна поведінка у чоловіків,

пов'язана з андрогенами, знижується, мабуть, відтворювані [22]. У пацієнтів з індукованим або спонтанним гіпогонадізмом введення екзогенних андрогенів впливає на частоту сексуальних фантазій, сексуальне збудження та потяг, спонтанну ерекцію під час сну та вранці, еякуляцію, сексуальні дії з партнером та без нього, а також оргазми при коїтусі чи мастурбації.

Є лише обмежені дані про вплив Тс на еугонадальних чоловіків із сексуальними проблемами або без них. Проте в контрольованому дослідженні еугонадальних чоловіків зі зниженим статевим потягом R. Carroll, J. Bancroft [51] продемонстрували, що ін'єкції складних ефірів Тс призводять до значного підвищення сексуального інтересу порівняно з ін'єкціями плацебо. Однак у більшості чоловіків збільшення сексуального інтересу не призвело до поліпшення їх сексуальних відносин можливо через те, що психологічні проблеми з їхніми партнерками не були вирішені. Коли здоровим добровольцям вводили супрафізіологічні дози Тс як потенційного гормонального контрацептиву для чоловіків, це призводило до значного посилення психосексуальної стимуляції чи збудження, але не відбувалося жодних змін у сексуальній активності чи розвитку спонтанних ерекцій [3].

Оскільки у здорових чоловіків секретується багато більше андрогенів, ніж необхідно для підтримки статевої функції, зниження рівня Тс у сироватці до нормального низького рівня або підвищення його до нормального високого в еугонадних чоловіків не чинить помітного впливу на статеву функцію. Це свідчить про те, що андрогени корисні лише для чоловіків з їх аномально низьким ендегенним рівнем.

R. O'Carroll, J. Bancroft [51] зазначили, що зі збільшенням рівня ендегенних андрогенів стає дедалі важче керувати рівнями циркулюючих у крові андрогенів за допомогою екзогенних гормонів. Гомеостатичні механізми потужні, і чим більше Тс вводиться, тим більше пригнічується його ендегенне вироблення чи збільшується швидкість метаболічного кліренсу [4].

O. Benkert та співавт. [7] щодня вводили ундеканат тестостерону для лікування еректильної дисфункції в еугонадних чоловіків, але не досягли підвищення рівня циркулюючих гормонів. Тому нездатність справляти поведінковий вплив на еректильну функцію може бути не результатом неефективності андрогенів, а нездатністю змінити їх рівні. У кількох дослідженнях спостерігався значний зв'язок між фізіологічним рівнем андрогенів та чоловічою сексуальною поведінкою. У шведському епідеміологічному дослідженні у 439 чоловіків віком 51 року низькі рівні вільного Тс були пов'язані з низьким сексуальним інтересом [50].

William L. Maurice [40] зазначає, що вплив андрогенів на статевий потяг чоловіків резюмував J. Bancroft [5]. На підставі досліджень за участю чоловіків із гіпогонадізмом він дійшов висновку, що протягом 3–4 тиж після відміни андрогенів спостерігають:

- зниження сексуального інтересу, яке вимірюється частотою сексуальних думок;
- зменшення сексуальної активності (можливо внаслідок зниження статевого потягу), але її важче оцінити через вплив партнерських факторів;
- зникнення здатності до еякуляції.

Після призначення замісної терапії андрогенами ці явища зникають протягом 7–10 днів. Вплив замісної терапії андрогенами на статевий потяг залежить від дози.

Використання Тс схвалено для лікування чітко встановленого чоловічого гіпогонадізму у будь-якому віці [40].

William L. Maurice [40] зазначає, що зниження нормальних рівнів Тс з віком частково пояснюється зниженням функціонування як тестикулярної тканини (клітини Лейдига), так і гіпофізарно-гіпоталамічної осі. До зменшення рівня вільного Тс також призводить збільшення з віком глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). Крім цього, можливе зниження рівня чутливості Тс-рецепторів (особливо в центральній нервовій системі), що може пояснити як зниження сексуального потягу у старіючих чоловіків, так і потребу у великих дозах Тс для лікування гіпогнадальних станів у літніх чоловіків.

Вікове зниження рівня Тс також пояснюють впливом наступних факторів:

- 1) первинним ураженням тестостеронпродукуючих клітин яєчок внаслідок зменшення їх кровопостачання;
- 2) зниженням числа рецепторів клітин Лейдига;
- 3) підвищенням їхньої резистентності до ЛГ, про що свідчить ослаблена реакція на стимуляцію хоріонічним гонадотропіном [8].

Щоб оцінити гіпотезу відносно того, що ендокринні профілі змінюються з віком, A. Gray та співавт. [24] проаналізували вікові тенденції у зміні вмісту Тс та споріднених сироваткових білків на підставі даних, взятих із Масачусетського дослідження чоловічого старіння (опитування 1709 чоловіків віком 39–70 років, проведене в 1986–1989 рр.). Повідомляється, що вільний Тс знижувався на 1,2% на рік, а пов'язаний з альбуміном – на 1,0% на рік. ГЗСГ як основний сироватковий переносник Тс збільшувався на 1,2% на рік, у результаті чого загальний сироватковий Тс знижувався повільніше (0,4% на рік), ніж вільний або пов'язаний з альбуміном.

I. Gorupchenko [23] зазначає, що віковий гіпогонадізм проявляється наступними синдромами:

- а) психоемоційним: зниження здатності до продуктивного мислення, ослаблення пам'яті та уваги, підвищена дратівливість і стомлюваність, погіршення загального самопочуття та зниження працездатності;
- б) вегетосудинним: відчуття жару («припливи»), коливання артеріального тиску, запаморочення, раптова гіперемія обличчя та верхньої частини тулуба;
- в) сексуальним: зміна лібідо (зниження, відсутність, збочення), ослаблення ерекцій, збільшення тривалості статевого акту аж до анеякуляторного феномену, зниження оргастичних відчуттів;
- г) соматичними: остеопороз, збільшення вісцерального ожиріння, гінекомастія, зниження м'язової маси та фізичної сили, витончення та атрофія шкіри;
- д) уrogenітальним: симптоми обструкції нижніх сечовивідних шляхів (доброякісна гіперплазія передміхурової залози), атонія мошонки, гіпотонія яєчок, атонія передміхурової залози (ПЗ).

Оптимальною при гіпогонадізмі є андрогензамісна терапія, що забезпечує підтримання рівнів Тс, дигі-

## Препарати тестостерону, які найчастіше застосовують для андрогензамісної терапії [39]

Спосіб введення	Назва	Доза
Пероральний	Тестостерону ундеканат	80–160 мг на добу
	Местеролон	25–75 мг на добу
Ін'єкційний	Тестостерону пропіонат	100–150 мг внутрішньом'язово на тиждень
	Тестостерону енантат	200–400 мг внутрішньом'язово кожні 2–4 тиж
	Тестостерону ципіонат	200–400 мг внутрішньом'язово кожні 3–4 тиж
	Суміш ефірів тестостерону	250 мг внутрішньом'язово кожні 3–4 тиж
	Тестостерону ундеканат	1000 мг внутрішньом'язово кожні 3 міс
Підшкірний	Тестостерону імпланти	1200 мг кожні 6 міс
Трансдермальний	Тестостерону пластирі	2,5–7,5 мг на добу 10,0–15,0 мг на добу
	Тестостерону гель	5,0–10,0 г

дротестостерону та естрадіолу в межах фізіологічних коливань. Препарати Тс для замісної терапії включають пероральні таблетки та капсули, ін'єкційні препарати короткої та тривалої дії, підшкірні імпланти, трансдермальні пластирі, нашірні гелі. Е. Luchitsky, V. Bondarenko [39] наводять таблицю, в якій знайшли відображення андрогенні препарати, що широко використовуються в клінічній практиці.

Слід зазначити, що местеролон (провірон) є хімічно модифікованим аналогом дигідротестостерону, який не піддається ароматизації, тобто не трансформується в естрадіол. Тому він не має повного спектра біологічних ефектів Тс.

Замісна терапія препаратами Тс пропонується всім чоловікам похилого віку з низьким його рівнем. Водночас Е. Luchitsky, V. Bondarenko [39] висловлюються проти замісної терапії Тс у чоловіків, у яких діагностовано рак ПЗ та/або грудних залоз, пальпаторно встановлені вузли або індурація ПЗ і рівні простатичного специфічного антигену (ПСА) в крові більше ніж 3 нг/мл (без подальшого урологічного обстеження), еритроцитоз, неліковане обструктивне апное уві сні, важкі форми нелікованої гіперплазії ПЗ з показниками International Prostate Symptom Score (IPSS) більше 19 і неконтрольована тяжка серцева недостатність. Е. Luchitsky, V. Bondarenko відзначають, що андрогензамісна терапія у пацієнтів з пізнім гіпогонадізмом може зміцнити здоров'я і дозволити літнім чоловікам вести активний спосіб життя. Шкала IPSS, як відомо, дозволяє оцінити вираженість симптомів у пацієнтів із порушенням сечовипускання.

Водночас у спеціальній літературі можна знайти висловлювання, за яким немає жодних доказів того, що терапія Тс збільшує ризик виникнення раку простати, доброякісної гіперплазії ПЗ чи сприяє клінічному прояву субклінічного раку простати [37]. Автори відзначають, що зниження статевого потягу – один із симптомів гіпогонадізму з пізнім початком. Ефект терапії Тс більш очевидний, коли його рівень низький та відсутні інші причини порушення статевого потягу [37].

При вторинному гіпогонадізмі, коли знижено продукцію лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, що регулюють функцію яєчок, рекоменду-

ється призначення стимулюючої гормональної терапії препаратами гонадотропних гормонів або пульсуюче введення гонадотропін-релізінг-гормону [39].

**Використання Тс у жінок**

S. Vegunta та співавт. [73] відзначають, що андрогени відіграють важливу біологічну роль у жінок, особливо в регуляції лібідо та сексуального збудження. Тс як основний андроген яєчників використовували для лікування відібраних жінок у постменопаузі з HSDD. Автори повідомляють, що більшість рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень свідчать про покращення сексуальної функції при терапії низькими дозами Тс в окремих жінок із HSDD у постменопаузі. Хоча ця стратегія здається безпечною в короткостроковій перспективі і досі не виникало серйозних проблем із безпекою, довгострокові ризики для серцево-судинної системи та захворюваності на рак грудей невідомі.

I. Goldstein та співавт. [21] зазначають, що терапія Тс є науково обґрунтованим лікуванням жінок у перименопаузі та постменопаузі з HSDD [1, 13, 14, 26, 34, 59, 63]. У низці досліджень повідомляється про ефективність трансдермальної терапії HSDD тестостероном з використанням пластиру (300 мкг/добу). У подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях за участю жінок у природній та хірургічній менопаузі терапія Тс привела до статистично значущого порівняно з контролем збільшення кількості задовольняючих сексуальних подій посилення статевого потягу та зменшення сексуального дистресу [56, 59]. Про посилення статевого потягу у жінок, які отримували Тс у менопаузі, повідомляє і P. Meyer [45].

K. Ganesan та співавт. [20] в аналітичному огляді повідомляють, що всі відібрані ними високоякісні дослідження мали аналогічні результати, що свідчать про високу ефективність використання трансдермального Тс (300 мкг/добу) з естрогеном або без нього для лікування HSDD з мінімальними побічними ефектами. Одне дослідження виявило тенденцію до вищого ризику розвитку раку грудей при тривалому застосуванні цієї терапії (0,37%). Проведений авторами огляду аналіз свідчить, що використання трансдермального тестостерону (ТДТ) у дозі 300 мкг/добу при хірургіч-

ній та природній менопаузі є ефективним у лікуванні HSDD у короткостроковій та довгостроковій перспективі. В аналізованих дослідженнях результати оцінювали за допомогою інструментів оцінки «Журналу сексуальної активності» («Sexual Activity Log»; SAL), «Профілю жіночої сексуальної функції» («Profile of Female Sexual Function»; PFSF) та «Шкали персонального дистресу» («Personal Distress Scale»; PDS). K. Ganesan та співавт. відзначають, що хоча побічні ефекти мінімальні, необхідні подальші проспективні дослідження для оцінювання можливих серйозніших побічних ефектів, таких як рак грудей, при тривалому застосуванні ТДТ.

R. Nappi та співавт. [46] також зазначають, що кілька великих досліджень III фази показали, що додавання ТДТ до традиційної гормональної терапії може бути корисним у жінок у період менопаузи, пов'язаної з хірургічним втручанням, з діагнозом HSDD. Після 24 тиж лікування жінки, які використовували ТДТ, зазнали значно більшого збільшення сексуальної активності та сексуального потягу, а також більш вираженого зменшення дистресу, ніж жінки, які отримували плацебо.

Rosemary Basson [6] зазначає, що досягнення фізіологічного рівня вільного Тс шляхом трансдермальної доставки можливо є найкращим підходом. Протипоказання до терапії Тс включають андрогенну алопецію, себорею або вугрі, гірсутизм, а також наявність в анамнезі синдрому полікістозних яєчників та виснаження естрогенів. Rosemary Basson також вказує на те, що оральна терапія метилтестостероном протипоказана жінкам з гіперліпідемією або порушенням функції печінки.

### Тиболон (tibolone)

Rosemary Basson [6] повідомляє про вплив на сексуальну сферу цього синтетичного стероїду, що справляє селективну естрогенну, прогестагенну та андрогенну дію на тканини. Були проведені проспективні рандомізовані дослідження з порівнянням дії тиболону і плацебо або різними естрогенами та прогестинами. Найчастіше [10, 33, 47], але не у всіх дослідженнях [43], спостерігалось значне покращення сексуального потягу / інтересу у жінок, які отримували тиболон, але жодного дослідження, присвяченого сексуально дисфункціональним жінкам, проведено не було.

### Бремеланотид

Бремеланотид (bremelanotide) – новий агоніст рецепторів меланокортину, який нещодавно був схвалений FDA (США) для лікування придбаного генералізованого HSDD у жінок у менопаузі [30].

Бремеланотид вводиться підшкірно приблизно за 45 хв до сексуальної активності. Він безпечний та має обмежені лікарські взаємодії. Клінічно значуща його взаємодія з етанолом відсутня. Рекомендується вводити не більше однієї дози бремеланотиду за 24 год та не більше 8 доз на місяць. У разі, коли поліпшення не настає через 8 тиж, треба припинити його використання [41].

S. Kingsberg та співавт. [29] оцінили ефективність та безпеку бремеланотиду для лікування жінок у менопаузі з HSDD. Два ідентичні багаточетрові рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані клінічні до-

слідження (301 та 302) фази 3, які включали дуже велику кількість піддослідних, оцінювали безпеку та ефективність бремеланотиду, що вводили підшкірно в дозі 1,75 мг за необхідності жінкам пременопаузального віку.

Дослідження 301 розпочалося 7 січня 2015 року та завершилося 26 липня 2016 року. Дослідження 302 розпочалося 28 січня 2015 року та завершилося 4 серпня 2016 року. Від вихідного рівня до кінця дослідження у жінок, які приймали бремеланотид, спостерігалось статистично значуще посилення сексуального потягу (дослідження 301: 0,30;  $p < 0,001$ ; дослідження 302: 0,42;  $p < 0,001$ ; інтегровані дослідження: 0,35;  $p < 0,001$ ) та статистично значуще ослаблення дистресу, пов'язаного з низьким сексуальним потягом (дослідження 301: -0,37;  $p < 0,001$ ; дослідження 302: -0,29;  $p = 0,005$ ; інтегровані дослідження: -0,33;  $p < 0,001$ ) проти плацебо. Пацієнти, які приймали бремеланотид, частіше відчували нудоту, гіперемію та головний біль (10% або більше в обох дослідженнях) порівняно з жінками із групи плацебо.

Результати дослідження продемонстрували, що бремеланотид значно покращив статевий потяг та зменшив дистрес, пов'язаний з HSDD, у пременопаузальних жінок. Профіль безпеки був сприятливим. Більшість небажаних явищ, спричинених лікуванням, були легкими чи помірними.

D. Mauger, S. Lynch [41] також повідомляють, що бремеланотид значно посилює статевий потяг та значно зменшує дистрес, пов'язаний з відсутністю цього потягу. Найчастіші побічні ефекти включають нудоту (39,9%), почервоніння обличчя (20,4%) та головний біль (11%). Це другий препарат, схвалений FDA (США) для лікування HSDD. Проте водночас автори зазначають, що хоча випробування показали статистичну значущість посилення статевого потягу, клінічна користь бремеланотиду може бути незначною.

На одному з рекламних веб-сайтів Інтернету наводиться характеристика бремеланотиду [54]. Повідомляється, що це один із найкращих пептидів для підвищення потенції та лібідо у чоловіків. Він діє безпосередньо через нервову систему (на гіпоталамус). Він є метаболітом пептиду меланотан-2 з відсутньою амідною С-термінальною групою. Цей препарат, як і меланотан, також посилює вироблення меланіну, проте головними показаннями для його використання є еректильна дисфункція та зниження статевого потягу.

Бремеланотид може застосовуватись як чоловіками, так і жінками. Жінки, які брали участь у випробуваннях, повідомили, що вони «тремтіли всередині від збудження та бажання зайнятися сексом». У більшості з них ефект проявляється через 2 год після ін'єкції та досягає свого піку через 4 год. Чоловіки зазначали, що бремеланотид дозволяв їм почуватися «молодшими та енергійними, а також сексуально зацікавленими та збудженими». Ін'єкції бремеланотиду роблять підшкірно або рідше внутрішньом'язово. Середня разова доза становить 1 мг на 100 кг маси тіла людини.

### Бупропіон

Бупропіон (Bupropion) раніше був відомий під непатентованою назвою «амфепутамон». Це атипичний антидепресант, який також застосовується для лікування ні-

котинової залежності. Головною його фармакологічною дією є селективне інгібування зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну, але основний лікувальний ефект цього препарату викликається інгібуванням зворотного захоплення норадреналіну [36, 68].

Rosemary Basson [6] зазначає, що дослідження з гідрохлоридом бупропіону продемонстрували його перевагу над плацебо. Із 30 жінок зі скаргами сексологічного характеру без депресії, які приймали його, у 19 під час 12-тижневого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження покращився стан, включаючи посилення сексуального потягу/інтересу [12]. Пізніше дослідження за участю жінок без депресії з діагнозом гіпоактивного сексуального потягу виявило позитивний вплив (посилення) на сексуальний потяг/інтерес у 29% жінок, які брали участь у дослідженні [58].

I. Goldstein та співавт. [21] зазначають, що бупропіон використовується для лікування HSDD [64]. Вплив бупропіону з уповільненим вивільненням у дозі 150–400 мг на день для лікування HSDD було досліджено у кількох клінічних випробуваннях. Поліпшення сексуальної функції визначалося за допомогою «Опитувальника змін сексуального функціонування» («Changes in Sexual Functioning Questionnaire») і «Короткого індексу сексуального функціонування для жінок» («The Brief Index of Sexual Functioning for Women») [57, 58].

Найбільш частими побічними ефектами цього препарату є тремор (13,5%), збудження (9,7%), сухість у роті (9,2%), закреп (8,7%), підвищене потовиділення (7,7%), запаморочення (6,1%) та нудота/блювання (4%). Це призвело до припинення лікування приблизно у 10% із 2400 пацієнтів та добровольців, які брали участь у клінічних дослідженнях [9].

R. Ryke, A. Clayton [55] повідомляють про використання для лікування HSDD комбінації бупропіону та тразодону у помірних дозах, що зазвичай добре переноситься і є значно ефективнішою, ніж вживання тільки бупропіону.

### Бупірон

I. Goldstein та співавт. [21] повідомляють про використання препарату бупірон (buspirone) для лікування HSDD. Бупірон – частковий агоніст серотоніну 1A, який схвалений як анксиолітик для лікування генералізованого тривожного розладу або для короткочасного полегшення симптомів тривоги. Він також використовується для лікування HSDD [28, 35, 38].

Бупірон призначається разом із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) при лікуванні депресії. Було зафіксовано ослаблення сексуальної дисфункції (зниження лібідо, еякуляторна та оргазмічна дисфункція), спричинене СІЗЗС. П'ятдесят вісім відсотків людей, які отримували бупірон, повідомили про поліпшення сексуальної функції порівняно з 30% тих, хто отримував плацебо. Цей ефект був більш виражений у жінок, ніж у чоловіків. Передбачається, що вплив бупірону на сексуальну дисфункцію є результатом усунення сексуальних побічних ефектів, викликаних СІЗЗС [35]. Дослідження лікування HSDD цим препаратом не були опубліковані.

Найбільш частими побічними діями бупірону були запаморочення (9%), нервозність (4%), нудота (3%) та головний біль (3%). Приблизно 10% із 2200 пацієнтів з тривогою при випробуваннях припинили лікування через побічні дії цього препарату [21].

### Якірці сланкі (*Tribulus terrestris*)

F. Vale та співавт. [72] провели проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з метою оцінити ефективність якірців сланких у пременопаузальних жінок з HSDD та їх вплив на рівень Тс у сироватці крові. У дослідженні брали участь 40 жінок пременопаузального віку зі зниженим лібідо, які отримували цю речовину або плацебо. Для оцінювання сексуальної дисфункції до і після лікування використовували «Індекс жіночої сексуальної функції» («The Female Sexual Function Index»; FSFI) і «Опитувальник сексуальної функції» («Sexual Function Questionnaire»; SFQ). У пацієнок, які приймали якірці сланкі, спостерігалось загальне підвищення FSFI ( $p < 0,001$ ) та підвищення в його доменах: «потяг» ( $p < 0,001$ ), «сексуальне збудження» ( $p = 0,005$ ), «лубрикація» ( $p = 0,001$ ), «оргазм» ( $p < 0,001$ ), «біль» ( $p = 0,030$ ) і «задоволеність» ( $p = 0,001$ ). Результати оцінювання за допомогою SFQ продемонстрували, що у пацієнок, які приймали цю речовину, поліпшилися такі показники:

- «потяг» ( $p = 0,012$ ),
- «сексуальне збудження/лубрикація» ( $p = 0,002$ ),
- «біль» ( $p = 0,031$ ),
- «оргазм» ( $p = 0,004$ ),
- «задоволеність» ( $p = 0,001$ ).

Жінки, які отримували плацебо, не відзначили поліпшень. У пацієнок, які приймали якірці сланкі, підвищився рівень вільного ( $p = 0,046$ ) та біодоступного ( $p < 0,048$ ) Тс. Результати проведеного дослідження свідчать, що ця речовина може бути безпечною альтернативою для лікування пременопаузальних жінок із HSDD, оскільки вона ефективно зменшує симптоми, ймовірно, завдяки підвищенню рівня вільного та біодоступного Тс у сироватці крові.

### Інші засоби

Вивчається ефективність двох комбінованих засобів для лікування HSDD: тестостерон + силденафіл і тестостерон + бупірон [42].

Для посилення статевого потягу у чоловіків використовують апіпродукти (продукти бджільництва). Для лікування нативне маточне молочко змішують із натуральним бджолиним медом, приймають у спиртовому розчині, вводять підшкірно чи внутрішньом'язово. Маточне молочко існує у формі таблеток та мазі, але остання використовується в дерматології зовсім з іншою метою.

Для посилення лібідо у чоловіків та нормалізації інших сексуальних функцій також використовують ікаріїн (що забезпечує вироблення Тс та підвищення лібідо) у комбінації з цинком (мікроелемент, який позитивно впливає на ПЗ).

Як свідчать наведені вище дані, є різні фармакогенні засоби, які використовуються для лікування ослабленого статевого потягу у чоловіків і жінок.

## Відомості про автора

**Кочарян Гарнік Сурунович** – д-р мед. наук, проф., навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет; тел.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. *E-mail: kocharyangs@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-3797-5007

## Information about the author

**Kocharyan Garnik S.** – MD, PhD, DSc, Professor. Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University, Kharkiv; tel.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. *E-mail: kocharyangs@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-3797-5007

## ПОСИЛАННЯ

- Abdallah RT, Simon JA. Testosterone therapy in women: its role in the management of hypoactive sexual desire disorder. *Int J Impot Res.* 2007;19(5):458-63. doi: 10.1038/sj.ijir.3901558.
- Arnow BA, Millheiser L, Garrett A, Lake Polan M, Glover GH, et al. Women with hypoactive sexual desire disorder compared to normal females: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci.* 2009;158(2):484-502. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.09.044.
- Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, Rivier JE, Bremner WJ. Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):561-7. doi: 10.1210/jcem.79.2.8045977.
- Bancroft J. Hormones and human sexual behaviour. *J Sex Marital Ther* 1984;10:3-21. doi: 10.1080/00926238408405785.
- Bancroft J. *Human Sexuality and Its Problems.* 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1989. 745 p.
- Rosemary B. Female Hypoactive Sexual Desire Disorder. *Handbook of Sexual Dysfunction* (Eds. R. Balon, R. Taylor Segraves). Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005, p. 43-65.
- Benkert O, Witt W, Adam W, Leitz A. Effects of testosterone undecanoate on sexual potency and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of impotent males. *Arch Sex Behav.* 1979;8(6):471-9. doi: 10.1007/BF01541414.
- Bondarenko VA, Luchitsky EV, Karachintsev Yul. Male hypogonadism: classification, clinic, diagnostics. Selected lectures on clinical andrology. Monograph. Edited by E. V. Luchitsky, V. A. Bondarenko. Kyiv-Kharkov: Publishing house of Nova Soft LLC; 2010, pp. 35-67.
- Bupropion [prescribing information] [Internet]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2016. Available from: [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/Wellbutrin\\_Tablets/pdf/WELLBUTRIN-TABLETS-PI-MG.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Wellbutrin_Tablets/pdf/WELLBUTRIN-TABLETS-PI-MG.PDF).
- Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, Mart nez de Osaba MJ, Casals E, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas.* 2000;34(2):161-8. doi: 10.1016/s0378-5122(99)00096-1.
- Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, Althof SE, Fubion SS, Faught BM, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(4):467-87. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.002.
- Crenshaw TL, Goldbert JP, Stern WC. Pharmacologic modification of psychosexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1987;13(4):239-52. doi: 10.1080/00926238708403896.
- Davis SR, Braunstein GD. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med.* 2012;9(4):1134-48. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02634.x.
- Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women--the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):980-92. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00284-3.
- Derogatis LR, Komer L, Katz M, Moreau M, Kimura T, Garcia M Jr, et al. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study. *J Sex Med.* 2012;9(4):1074-85. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02626.x.
- Everitt BJ. Neuroendocrine mechanisms underlying appetitive and consummatory elements of masculine sexual behaviour. In Bancroft J ed. *The Pharmacology of Sexual Function and Dysfunction.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1995, p. 15-31.
- Flibanserin [prescribing information]. [Internet]. Bridgewater, NJ: Valeant Pharmaceuticals; 2016. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/0225261bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/0225261bl.pdf). Accessed April 20,
- Dhanuka I, Simon JA. Flibanserin for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(16):2523-9. doi: 10.1517/14656566.2015.1090426.
- Flibanserin [Internet]. Wikipedia. 2022. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Flibanserin>.
- Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Transdermal Testosterone in Female Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Rapid Qualitative Systematic Review Using Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. *Cureus.* 2018;10(3):e2401. doi: 10.7759/cureus.2401.
- Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, DeRogatis LR, Giraldo A, Parish SJ, et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(1):114-28. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.018.
- Gooren LJJ. Androgen levels and sex functions in testosterone-treated hypogonadal men. *Arch Sex Behav* 1987;16(6):463-73. doi: 10.1007/BF01541711.
- Gorpynchenko II. Male hypogonadism: clinic and treatment. *Health Man.* 2005;No.1:7-9.
- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(5):1016-25. doi: 10.1210/jcem-73-5-1016.
- Grogan K. Sprout resubmits 'female Viagra' to FDA [Internet]. *Pharma Times.* 2013. Available from: [http://www.pharmatimes.com/Article/13-06-27/Sprout\\_resubmits\\_female\\_Viagra\\_to\\_FDA.aspx](http://www.pharmatimes.com/Article/13-06-27/Sprout_resubmits_female_Viagra_to_FDA.aspx).
- Hubayter Z, Simon JA. Testosterone therapy for sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric.* 2008;11(3):181-91. doi: 10.1080/13697130802162822.
- Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R, Hedges P, Lesko L, Garcia M Jr, et al. Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med.* 2013;10(7):1807-15. doi: 10.1111/jsm.12189.
- Kingsberg SA, Clayton AH, Pfaus JG. The Female Sexual Response: Current Models, Neurobiological Underpinnings and Agents Currently Approved or Under Investigation for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder. *CNS Drugs.* 2015;29(11):915-33. doi: 10.1007/s40263-015-0288-1.
- Kingsberg SA, Clayton AH, Portman D, Williams LA, Krop J, Jordan R, et al. Bremelanotide for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder: Two Randomized Phase 3 Trials. *Obstet Gynecol.* 2019;134(5):899-908. doi: 10.1097/AOG.0000000000003500.
- Kingsberg SA, Simon JA. Female Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Practical Guide to Causes, Clinical Diagnosis, and Treatment. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(8):1101-12. doi: 10.1089/jwh.2019.7865.
- Kocharyan GS. Diminished libido, its manifestations and definitions of hypoactive sexual desire disorder. *Health Man.* 2021;4(79):90-7. doi: 10.30841/2307-5090.4.2021.252407
- Kocharyan GS. Prevalence of diminished libido and hypoactive sexual desire disorder. *Health Man.* 2021;4(79):72-8. doi: 10.30841/2307-5090.4.2021.252399
- Kökçü A, Cetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyaloğlu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas.* 2000;36(1):75-80. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00134-1.
- Krapf JM, Simon JA. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas.* 2009;63(3):213-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.04.008.
- Landén M, Eriksson E, Agren H, Fahlén T. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(3):268-71. doi: 10.1097/00004714-199906000-00012.
- Learned-Coughlin SM, Bergström M, Savitcheva I, Ascher J, Schmith VD, Långstrom B. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry.* 2003;54(8):800-5. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01834-6.
- Lejeune H, Huyghe É, Droupy S. Hypoactive sexual desire and testosterone deficiency in men. *Prog Urol.* 2013;23(9):621-8. doi: 10.1016/j.purol.2013.01.019.
- Loane C, Politis M. Buspirone: what is it all about? *Brain Res.* 2012;1461: 111-8. doi: 10.1016/j.brainres.2012.04.032.
- Luchitsky EV, Bondarenko VA. Male



- hypogonadism: modern approaches to treatment. Selected lectures on clinical andrology. Monograph. Edited by EV Luchitsky, VA Bondarenko. Kyiv-Kharkov: Publishing house of Nova Soft LLC; 2010, p. 68-95.
40. Maurice William L. Male Hypoactive Sexual Desire Disorder. Handbook of Sexual Dysfunction (Eds. R. Balon, R. Taylor Segraves). Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005, p. 67-109.
41. Mayer D, Lynch SE. Bremelanotide: New Drug Approved for Treating Hypoactive Sexual Desire Disorder. *Ann Pharmacother.* 2020;54(7):684-90. doi: 10.1177/1060028019899152.
42. Meixel A, Yanchar E, Fugh-Berman A. Hypoactive sexual desire disorder: inventing a disease to sell low libido. *J Med Ethics.* 2015;41(10):859-62. doi: 10.1136/medethics-2014-102596.
43. Mendoza N, Suárez AM, Alamo F, Bartual E, Vergara F, Herruzo A. Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17 beta-estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas.* 2000;37(1):37-43. doi: 10.1016/S0378-5122(00)00154-7.
44. Meuleman EJ, van Lankveld JJ. Hypoactive sexual desire disorder: an underestimated condition in men. *BJU Int.* 2005;95(3):291-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05285.x.
45. Meyer P. Testosterone therapy in female hypoactive sexual desire disorder. *Rev Med Suisse.* 2016;12(510):540-3.
46. Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(6):318-23. doi: 10.1080/09513590600762265.
47. Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas.* 1997;26(1):15-20. doi: 10.1016/S0378-5122(96)01069-9.
48. Nelson RJ. An Introduction to Behavioral Endocrinology. 2nd Edition. Sunderland MA: Sinauer Associates; 2000. 722 p.
49. Nieschlag E. The endocrine function of human testis in regard to sexuality. In Ciba Foundation Symposium – Sex, hormones and behaviour. Amsterdam: Excerpta Medica; 1979, p. 182-208.
50. Nilsson PM, Moller L, Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. *J Intern Med.* 1995;237(5):479-86. doi: 10.1111/j.1365-2796.1995.tb00873.x.
51. O'Carroll R, Bancroft J. Testosterone therapy for low sexual interest and erectile dysfunction in men: a controlled study. *Br J Psychiatry.* 1984;145:146-51. doi: 10.1192/bjp.145.2.146.
52. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med.* 2009 Jun;6(6):1506-1533. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01309.x.
53. Pfaus JG, Ismail N, Coria-Avila GA. Sexual motivation. *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience*, Vol. 3. Koob GF, Le Moal M, Thompson RF, eds. Oxford, England: Academic Press; 2010, p. 201-9.
54. PT-141 (Bremelanotide) [Internet]. Wikipedia. 2023 Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Bremelanotide>.
55. Pyke RE, Clayton AH. Dose-Finding Study of Lorexys for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Premenopausal Women. *J Sex Med.* 2019;16(12):1885-94. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.09.005.
56. Roney JR, Simmons ZL. Hormonal predictors of sexual motivation in natural menstrual cycles. *Horm Behav.* 2013;63(4):636-45. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.02.013.
57. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(3):339-42. doi: 10.1097/01.jcp.0000125686.20338.c1.
58. Segraves RT, Croft H, Kavoussi R, Ascher JA, Batey SR, Foster VJ, et al. Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *J Sex Marital Ther.* 2001;27(3):303-16. doi: 10.1080/009262301750257155.
59. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5226-33. doi: 10.1210/jc.2004-1747.
60. Simon JA, Derogatis L, Portman D, Brown L, Yuan J, Kissling R. Flibanserin for Hypoactive Sexual Desire Disorder: An Open-Label Safety Study. *J Sex Med.* 2018;15(3):387-95. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.12.016.
61. Simon JA, Kingsberg SA, Shumel B, Hanes V, Garcia M Jr, Sand M. Efficacy and safety of flibanserin in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: results of the SNOWDROP trial. *Menopause.* 2014;21(6):633-40. doi: 10.1097/GME.000000000000134.
62. Simon JA, Thorp J, Millheiser L. Flibanserin for Premenopausal Hypoactive Sexual Desire Disorder: Pooled Analysis of Clinical Trials. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(6):769-77. doi: 10.1089/jwh.2018.7516.
63. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD004509. doi: 10.1002/14651858.CD004509.pub2.
64. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(4):159-166. doi: 10.4088/pcc.v06n0403.
65. Stahl SM. Targeting circuits of sexual desire as a treatment strategy for hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(7):821-2. doi: 10.4088/JCP.10bs06117blu.
66. Stahl SM. Mechanism of action of flibanserin, a multifunctional serotonin agonist and antagonist (MSAA), in hypoactive sexual desire disorder. *CNS Spectr.* 2015;20(1):1-6. doi: 10.1017/S1092852914000832.
67. Stahl SM, Sommer B, Allers KA. Multifunctional pharmacology of flibanserin: possible mechanism of therapeutic ac-
- tion in hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med.* 2011;8(1):15-27. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02032.x.
68. Terry P, Katz JL. Dopaminergic mediation of the discriminative stimulus effects of bupropion in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;134(2):201-12. doi: 10.1007/s002130050443.
69. Thacker P. How to Handle FDA Rejection [Internet]. Slate. 2014. Available from: <https://slate.com/human-interest/2014/04/female-viagra-and-the-fda-the-agencys-rejection-of-flibanserin-has-nothing-to-do-with-sexism.html>.
70. Thorp J, Simon J, Dattani D, Taylor L, Kimura T, Garcia M Jr, et al. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the DAISY study. *J Sex Med.* 2012;9(3):793-804. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02595.x.
71. Tiefer L. Female sexual dysfunction: a case study of disease mongering and activist resistance. *PLoS Med.* 2006;3(4):e178. doi: 10.1371/journal.pmed.0030178.
72. Vale FBC, Zanolla Dias de Souza K, Rezende CR, Geber S. Efficacy of Tribulus Terrestris for the treatment of premenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(5):442-5. doi: 10.1080/09513590.2017.1409711.
73. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(1):57-64. doi: 10.1089/jwh.2018.7494.
74. Woodard TL, Nowak NT, Balon R, Tancer M, Diamond MP. Brain activation patterns in women with acquired hypoactive sexual desire disorder and women with normal sexual function: a cross-sectional pilot study. *Fertil Steril.* 2013;100(4):1068-76. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.041.
75. Worsley R, Santoro N, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Hormones and Female Sexual Dysfunction: Beyond Estrogens and Androgens—Findings from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine. *J Sex Med.* 2016;13(3):283-90. doi: 10.1016/j.jsxm.2015.12.014.

*Стаття надійшла до редакції 15.05.2023. – Дата першого рішення 23.05.2023. – Стаття подана до друку 22.06.2023*