

Обзор возможностей медикаментозной терапии нарушения сексуальных функций у женщин

Ю.А. Стук

Российское общество клинических исследователей

В половом акте женщины играют роль такие аспекты, как ее внутреннее сексуальное состояние, внешний сексуальный образ, а также такие составляющие факторы, как семья, общество, культура и окружающая среда. Определенное значение в этом принадлежит опыту сексуальных отношений, имевшиеся партнеры, психическое состояние, заболевания, гормональный статус, психогенные и органические причины нарушений сексуального влечения, возбуждения, оргазма и половых болевых нарушений, вызывающих у человека стресс. Нет оснований считать, что большинство женщин увязывают удовлетворение половым актом с количеством достигнутых оргазмов или даже с вероятностью достижения оргазма при данном половом акте. В настоящее время разрабатываются 6 основных путей медикаментозного лечения нарушений сексуальных функций и/или симптомов менопаузы у женщин. К ним относится применение агонистов дофамина и родственных им соединений, меланокортин-стимулирующего гормона, адreno-блокаторов, доноров и донаторы NO, простагландинов и андрогенов. Для лечения нарушений сексуальных функций у женщин разрабатывается целый ряд препаратов этих групп. Данные средства должны быть эффективны и иметь хорошие показатели безопасности, учитывая все возрастающую обеспокоенность населения побочными эффектами заместительной гормональной терапии эстрогенами и прогестогенами. В настоящее время не ясно, будут ли какие-либо из разрабатываемых препаратов одновременно и безопасными, и эффективными для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. Однако исследования в этой области дадут важные научные данные для будущих разработок. При половом акте женщины участвуют такие аспекты, как осознание ей своего внутреннего сексуального состояния, своего внешнего сексуального образа, а также факторы семьи, общества и культуры. Определенную роль в этом также играют: окружающая среда, опыт сексуальных отношений, имевшиеся партнеры, прошлые отношения, психическое состояние, имеющиеся заболевания и гормональный статус. В настоящее время четко не установлено, какие основные нейроэндокринные механизмы и гормональные метаболические пути участвуют в формировании сексуальных реакций у женщин. Важную роль в этих процессах может играть эмоциональная близость. Важными факторами также являются хорошие отношения с партнером, хорошее общее состояние здоровья обоих партнеров, отсутствие сильных жизненных стрессов и финансовых проблем.

Определение. Междисциплинарный совет по согласованию терминов, состоящий из 19 экспертов в области нарушения сексуальных функций у женщин, опубликовал согласованные определения и классификацию нарушений сексуальных функций у женщин [13], основываясь на разработанной ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) и 4-ом Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (DSMMD-IV) Американской ассоциации психиатров. Предыдущая классификация DSMMD-IV была расширена за счет включения в нее психогенных и органических причин нарушений сексуального влечения, возбуждения, оргазма и половых болевых нарушений. Важным элементом этой новой системы диагностики является критерий наличия стресса у пациента. Это означает, что состояние считается заболеванием только в том случае, если оно вызывает стресс у женщины, имеющей это состояние [13]. Диагностика должна основываться только на ощущениях самой женщины и не должна зависеть от интерпретации этих ощущений врачом. Хотя результаты применения пред-

ложенного Советом экспертов метода диагностики вызывают некоторые сомнения [9] этот метод по-прежнему поднимает важные вопросы определений и ставит проблемы для будущих исследований. В настоящее время принятые определения сексуальных реакций женщин пересматриваются в связи с проведением II-ой Международной консультации по вопросам нарушения эрекции и сексуальных функций [54].

Нарушения полового влечения. Ослабление полового влечения - это постоянный или периодически возникающий недостаток (или отсутствие) сексуальных фантазий/мыслей и/или желания или восприимчивости к половой жизни, вызывающий у женщины стресс [2, 12]. По новой классификации, для диагностики нарушения полового влечения, так же как и других нарушений сексуальных функций, критическое значение имеет ощущение женщиной стресса или недостаточности той или иной функции [12]. Синонимами полового влечения являются либидо, «сексуальный интерес», «сексуальный аппетит», «сексуальный драйв», «сексуальный импульс». Все эти термины относятся к основ-

ному чувству сексуального желания, которое заставляет женщину заниматься сексом и концентрироваться на достижении этой цели. При отсутствии или недостатке полового влечения можно сказать, что у женщины отсутствуют или снижено либидо.

Нарушения полового возбуждения женщин включают постоянную или периодически возникающую неспособность к достижению или поддержанию его, что вызывает у женщины стресс [12, 15]. Это может проявляться отсутствием психического возбуждения, отсутствием увлажнения/набухания половых органов или других соматических реакций. У подавляющего большинства женщин с нарушением полового возбуждения эротические стимулы, по-видимому, вызывают нормальное усиление кровенаполнения органов малого таза, которое можно измерить методом плетизмографии [12]. И наоборот, усиление вызываемого эротическими стимулами кровенаполнения стенки влагалища, с помощью препаратов, у здоровых женщин может не сопровождаться субъективным ощущением сексуального возбуждения [12].

Нарушения полового возбуждения могут включать широкий спектр расстройств. Формально, не выделяют каких-либо групп, например нарушений, сопровождающихся нормальным усилением кровенаполнения или с отсутствием физиологических реакций. Эмпирически предполагается, что важным компонентом лечения атрофии влагалища у женщин в менопаузе должно быть применение эстрогена [16].

Нарушения оргазма - это постоянное или периодически возникающее затруднение, задержка или невозможность достижения оргазма при достаточной сексуальной стимуляции и возбуждении, которые вызывают у женщины стресс [15]. В этом определении важным указанием является то, что если женщина не испытывает стресса от отсутствия «разрядки» при сексуальном возбуждении, то это состояние не считается нарушением.

Половые болевые нарушения включают боль при половом акте, вагинизм и болевые нарушения сексуальных функций, не связанные с половым актом [12]. Эти состояния затрудняют нормальный половой акт и достижение оргазма. В настоящее время для лечения этих нарушений нет лекарств. Наличие этих нарушений является одним из критериев исключения пациенток во всех клинических исследованиях, в которых оценивается половое влечение, возбуждение и/или оргазм.

Альтернативные цепи регуляции. Недавно была предложена альтернативная схема развития сексуальных реакций у женщин, в которой основное внимание уделяется эмоциональному компоненту полового влечения [12]. Оказывается, что заниматься сексом, особенно при длительных отношениях, женщину часто заставляет стремление к большей эмоциональной близости с партнером, а не «сексуальный голод». Ключевыми компонентами сексуальных реакций женщин являются сексуальные стимулы и контекст, в котором они действуют. Стимулы окружающей среды и эмоци-

ональные реакции вызывают активацию нейронов паралимбической области головного мозга. Импульсы этих нейронов передаются к соответствующим периферическим тканям, что проявляется соматическими реакциями и кровенаполнением половых органов. При этом активируются рецепторы в тканях, а их импульсы возвращаются в паралимбическую область, осуществляя обратную регуляцию процесса. Роль этой обратной регуляции может быть различной, в том числе и тормозящей [34]. Указывается также на наличие еще одной цепи регуляции, в которой эмоциональные стимулы действуют на центр сексуального удовольствия в медиальной преоптической области гипоталамуса и других структурах лимбической системы и прилежащих структурах.

Распространенность. Результаты большинства эпидемиологических исследований позволяют предположить, что нарушение сексуальных функций среди женщин распространено больше, чем среди мужчин, независимо от географической области и методов оценки этих нарушений. Важно помнить, что показатели распространенности нарушений сексуальных функций зависят от метода их оценки, которые в разных исследованиях сильно варьируют. Обзор литературы показал следующую общую распространенность нарушений сексуальных функций [66]:

- нарушения полового влечения - 5-46%,
- нарушения полового возбуждения - 7-10%,
- нарушения оргазма - 7-10%.

Распространенность нарушений сексуальных функций среди женщин составляет 43% [44, 45]. Из этих 43% женщин примерно 22% имели сниженное половое влечение, определяемое как отсутствие интереса к занятиям сексом. В исследовании, проведенном в 1978 г., было выявлено нарушения сексуальных функций у 35% женщин и 16% мужчин [27]. Среди женщин с нарушением сексуальных функций 63% имели нарушения полового возбуждения или оргазма, а 77% имели состояния, которые авторы не относили к расстройствам. Так отсутствие интереса или неспособность к занятиям сексом, определяли по частоте:

- сексуальных мыслей,
- фантазий,
- снов,
- желаний,
- желаний первой инициировать сексуальные отношения.

Результаты исследований показали снижение полового влечения среди замужних женщин, женщин с психическими расстройствами, курильщиц и женщин в климаксе [5, 6]. Половая жизнь играет важную роль в отношениях пожилых женщин [68]. Распространенность нарушений сексуальных функций среди здоровых женщин с возрастом снижается [6]. Частота половых актов обратно пропорционально зависит от наличия депрессии, физических недостатков партнера и курения, но не зависит от наличия менопаузы [39]. Са-

мыми частыми биологическими факторами, подавляющими сексуальное возбуждение, являются наличие депрессии и ее лекарственная терапия [19, 60].

В совокупности, эти данные позволяют предположить большую распространенность нарушения сексуальных функций среди женщин.

Регистрируемые показатели

Патофизиология. Что же такое недостаточность функций и как она определяется? Наличие недостаточности функций основывается на двух основных предположениях:

- I. эту недостаточность можно определить,
- II. нарушение устраняется восполнением соответствующего биологического фактора или лечением, которое можно измерить [26].

Заболевания, связанные с эндокринной недостаточностью, например сахарный диабет или гипотиреоз, хорошо изучены благодаря возможности измерения соответственно уровня глюкозы и гормонов щитовидной железы. Определение нарушения сексуальных функций на основе недостаточности какого-либо маркера, например уровня андрогенов, является гораздо более сложной задачей.

Физиологические показатели. Разработка и измерение значимых, надежных, неинвазивных и приемлемых показателей для измерения результатов клинических исследований, в которых оцениваются нарушения сексуальных функций, является сложной задачей. Способы измерения многих объективных показателей сексуальной реакции для женщин неприятны. Примерами таких методов являются магниторезонансная томография (МРТ) и фотоплетизмография. Вагинальный фотоплетизмограф имеет размер тампона и измеряет кровоток или набухание влагалища при зрительной сексуальной стимуляции. Хотя вагинальная фотоплетизмография и МРТ органов малого таза дают важные научные данные, неясно, насколько они коррелируют с увлажнением половых органов по оценке самих женщин [21, 33, 42]. Эти методы исследования стоят дорого. Несмотря на недостатки вагинальной фотоплетизмографии и МРТ органов малого таза, полученные с их помощью клинические результаты дают важную информацию для будущих исследований.

Вопросники качества жизни, оценивающие качество жизни при различных заболеваниях и состояниях, перед их использованием в клинических исследованиях должны быть тщательно отработаны и оценены [69]. Недавно были опубликованы несколько вопросников, в том числе «Индекс сексуальных функций женщин/FSFI» [59], «Шкала сексуального стресса женщин/FSDS» [22] и «Вопросник сексуальных функций/SFQ» [58]. Индекс SFSI представляет собой вопросник из 19 пунктов, который оценивает 6 групп показателей, в том числе сексуальное влечение, сексуальное возбуждение, увлажнение половых органов, ор-

газм, сексуальное удовлетворение и боль. Вопросник SFQ, разработанный для проведения клинических исследований, включает 31 вопрос, оценивающий 7 показателей сексуальных функций у женщин:

1. сексуальное влечение,
2. сексуальное удовлетворение,
3. оргазм,
4. сексуальное возбуждение/ощущение,
5. вызванное возбуждением увлажнение половых органов,
6. боль и удовлетворение партнером.

Важным дополнением, которое еще разрабатывается, является FSDS, поскольку стресс является ключевым компонентом нарушения сексуальных функций у женщин. Обзор вопросников был опубликован недавно [62].

Рекомендации FDA по клиническим исследованиям средств лечения нарушений сексуальных функций у женщин [69]. В рекомендациях выделены четыре компонента сексуальных реакций, которые рассматриваются изолированно друг от друга, без учета современных представлений о сложности сексуальных функций у женщин. В них большое внимание уделяется *оргазму как клинически регистрируемому показателю*. Однако не существует оснований предполагать, что большинство женщин увязывают удовлетворение половым актом с количеством достигнутых оргазмов или даже с вероятностью его получения. Кроме того, в документе описываются значимые и релевантные методы измерения показателей, однако мало внимания уделяется важности факторов, способствующих нарушению сексуальных функций у женщин, в частности депрессии и лекарственной терапии [20, 37]. Следует также учитывать, что женщины различаются по способности к сексуальному возбуждению и торможению [10], поэтому наличие у женщин любых сопутствующих проблем должно быть отражено в критериях включения и исключения из исследований. Помимо этого, в документе не отражена роль лекарственной терапии в развитии или регуляции сексуальных реакций [28].

Средства медикаментозной терапии. Каковы основные возможные средства медикаментозной терапии нарушений сексуальных функций у женщин? В настоящее время нет препаратов, разрешенных для применения по этому показанию в РФ. Существуют 6 основных направлений, представляющих интерес для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. К ним относится применение агонистов дофамина и родственных им соединений, меланокортин-стимулирующего гормона, адреноблокаторов, доноров и донаторы NO, простагландинов и андрогенов. Для лечения нарушений сексуальных функций у женщин разрабатывается целый ряд препаратов этих групп. Эти группы препаратов и ожидаемые возможности их применения для лечения нарушений сексуальных функций у женщин перечислены в табл. 1.

Агонисты дофамина. При применении агонистов дофамина для лечения болезни Паркинсона у некоторых пациентов была отмечена стимуляция сексуальных реакций [20, 37]. Более того, больные, получавшие бупропион для устранения побочного действия селективного ингибитора обратного захвата серотонина на сексуальные функции, сообщали об усилении полового влечения [28]. Селективная активация дофаминовых D_2 -рецепторов в медиальной преоптической области крыс и обезьян путем системного введения агонистов дофамина, например апоморфина, усиливала половое поведение животных при таких дозах препаратов, которые не вызывали других реакций [1, 23, 24, 53]. По-видимому, дофамин активирует половое поведение, а серотонин его угнетает.

Одним из первых агонистов дофамина, который начали разрабатывать для лечения сниженного полового влечения и возбуждения, стал *хинеролан* компании *Eli Lilly* [20]. Однако разработка этого препарата была в последующем прекращена.

Сублингвальная лекарственная форма неселективного агониста D_1 - и D_2 -дофаминовых рецепторов апоморфина (компания *TAP Pharmaceuticals*) разрешена для применения в Европе и ожидает регистрации в США для лечения нарушений эрекции. Предпринимаются попытки использовать апоморфин для лечения нарушений сексуальных функций у женщин.

Компания *Nastech* разрабатывает интраназальную лекарственную форму апоморфина для лечения нарушений сексуальных функций как у мужчин, так и у женщин. Хотя применение агонистов дофамина для лечения нарушений сексуальных функций является многообещающим направлением исследований, никаких других агонистов, кроме апоморфина, для этой цели не разрабатывается.

α -меланоцит-стимулирующий гормон. Недавние полученные результаты свидетельствуют о том, что сексуальные функции могут регулироваться через рецепторы меланокортина в головном мозге [61, 70, 71]. Компания *Palatin Technologies* проводит I фазу клинических исследований интраназально применяемого аналога α -меланоцит-стимулирующего гормона (РТ-141) для лечения нарушений сексуальных функций у женщин [55].

α -адреноблокаторы. Фентоламин является комбинированным α_1 - и α_2 -адреноблокатором, который был изначально разрешен для лечения артериальной гипертензии при феохромоцитоме и вызываемого норадреналином некроза кожи. Вне разрешенных показаний фентоламин применялся для лечения нарушений эрекции путем инъекций в пещеристое тело. Компания *Zonagen* разработала новую пероральную лекарственную форму фентоламина с быстрым высвобождением активного компонента для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. Эффекты применения этого препарата в дозе 40 мг оценивались в предварительном плацебоконтролируемом исследова-

нии. В нем участвовали 6 женщин в менопаузе, у которых отсутствовало увлажнение половых органов или субъективное ощущение возбуждения при сексуальной стимуляции [40]. В результате обнаружено лишь слабое улучшение вызываемых визуальной эротической стимуляцией (два 20-минутных сеанса эротического видеопленки) сексуальных реакций (субъективного ощущения возбуждения или объективного показателя вагинального кровенаполнения, по данным вагинальной фотоплетизмографии). Аналогичные результаты получены и в других исследованиях, в которых оценивалось влияние перорального фентоламина на нарушения сексуальных функций у женщин [63, 64]. В настоящее время дальнейшие исследования не планируются.

Для лечения нарушений сексуальных функций у женщин были также предложены комбинации препаратов, сходных с теми, которые разрабатываются для лечения нарушений сексуальных функций у мужчин. Одной из таких комбинаций является крем, содержащий фентоламин и альпростадил (простагландин E_1). Однако исследования в этом направлении прекращены. Проводилось небольшое исследование комбинации фентоламина и апоморфина [64]. К сожалению, полученных данных недостаточно для оценки эффективности или безопасности этой комбинации или каждого из препаратов по отдельности.

Простагландины давно применяются для лечения нарушений сексуальных функций у мужчин, особенно для лечения нарушений эрекции [57]. Было высказано предположение о том, что важной причиной ослабления вагинальных проявлений сексуального возбуждения у женщин, особенно в менопаузе, является ослабление кровоснабжения половых органов и сопутствующее ослабление выделения секрета вагинальных желез при сексуальном возбуждении. Считается, что простагландины могут быть эффективны у некоторых женщин с такими нарушениями за счет расслабления гладкой мускулатуры артерий, питающих половые органы, и усиления кровотока в половых органах. Однако ослабление увлажнения половых органов у женщин с дефицитом эстрогена имеет не столь прямолинейную причину, и для окончательного прояснения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

В 2002 г. в США были представлены результаты клинического исследования лекарственной формы альпростадил для местного применения при лечении нарушений сексуальных функций у женщин [29, 35]. В этом плацебоконтролируемом исследовании участвовали 76 женщин в менопаузе, имевших нарушения сексуального возбуждения. Анамнез этих женщин (например, количество родов) неясен. Местное применение альпростадил в дозе 100 или 400 мкг приводило к значительному, по сравнению с плацебо, улучшению как соматических ощущений сексуального возбуждения, так и количества случаев субъективно-оцениваемого сексуального возбуждения и удовлетворения воз-

Таблица 1

Возможные препараты, разрабатываемые для лечения нарушений сексуальных функций у женщин

Группы препаратов	Возможные показания к применению	Препараты	Компания-разработчик (фаза разработки)
Агонисты дофаминовых рецепторов	Половое влечение	Интраназальный апоморфин	Nastech (II фаза)
Неселективные α_1 - и α_2 -адреноблокаторы	Половое возбуждение	Пероральный фентоламин	Zonagen (I фаза)
Донаторы NO			
Ингибиторы фосфодиэстеразы IV	Половое возбуждение	Силденафил	Pfizer (исслед. остановлено)
	Половое возбуждение	Тадалафил	Lilly/ICOS (II фаза)
Другие доноры NO	Половое возбуждение	Аргинин+йохимбин	NitroMed
Аналоги α -меланоцит-стимулирующего гормона	Половое влечение и возбуждение	PT-141	Palatin (I фаза)
Простагландины (миорелаксанты гладкой мускулатуры)	Половое возбуждение	Альпростадил - гель для местного применения	Vivus (II фаза)
	Половое возбуждение	Альпростадил - крем для местного применения	NexMed
Андрогены			
Тестостерон	Половое влечение	Тестостерон - трансдермальная форма	Watson/Proctor&Gamble (III фаза)
	—	Тестостерон — гель	
Комбинация эстроген/андроген	Половое влечение	Этерифицированный эстроген/метилтестостерон*	Cellegy/Solvay
Андрогенные пищевые добавки	Показания не определены (ЗНР)	Различные андрогенные вещества	Разные
Натуральные продукты	Показания не определены (ЗНР)	Zestra** для женщин***	Qualilife

Примечание.

* — Предназначен для лечения вазомоторных симптомов средней тяжести/тяжелых симптомов у пациентов в менопаузе, не чувствительных к одним эстрогенам.

** — Торговое название указано только для идентификации препарата и не означает разрешения на применение в РФ.

*** — Препарат рассматривается как «общепризнанно безопасный» и доступен через интернет.

ЗНР — Заявка не рассматривалась.

буждением в течение 120 мин. после визуальной сексуальной стимуляции. У женщин, применявших альпростадил в дозе 400 мкг, отмечено наибольшее изменение температуры влагалища, частоты случаев уровня сексуального возбуждения, удовлетворения возбуждением и общего сексуального удовлетворения по сравнению с исходными значениями этих показателей. Так, компания *NexMed* разрабатывает препарат *Femparox*[®] (альпростадил) для женщин с нарушением сексуального возбуждения [50]. Уже проведены три исследования в рамках I-ой фазы клинических испытаний, в которых оценивалась безопасность разных доз препарата у 70 женщин в перименопаузальном периоде. У этой же категории женщин проведено одно исследование с участием 94-х женщин, с нарушениями сексуального возбуждения в пременопаузе [73]. Эффективность этой лекарственной формы альпростадил оценивается путем заполнения женщинами ежедневников и вопросников (например, FSFI и FSDS). 3 марта 2004 г. компания *NexMed* сообщила об инициации III-й фазы рандомизированного клинического исследования крема *Femparox*[®] на 400-х пациентках [74].

Доноры NO. Хотя роль NO [41] и его донаторы (например, ингибитора фосфодиэстеразы силденафила [30]) в усилении эрекции пениса хорошо известна, значительно меньше известно о его роли и роли ингибиторов фосфодиэстеразы в сексуальном возбуждении женщин.

Ингибиторы фосфодиэстеразы. Применение силденафила для лечения нарушений сексуальных функций у женщин изучалось в нескольких исследованиях в рамках I-ой и II-ой фазы клинических испытаний. В исследовании *Laan E. с соавт.* [43] 12 здоровых женщин, не имевших нарушений сексуальных функций в менопаузе были рандомизированы. Они однократно получали либо 50 мг силденафила, либо плацебо. Хотя силденафил эффективно усиливал вызываемое эротической стимуляцией кровенаполнение влагалища, это действие не сопровождалось влиянием на субъективное ощущение сексуального возбуждения.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании [14] тоже не смогли обнаружить влияния силденафила (10-100 мг) на субъективное ощущение сексуального возбуждения у женщин, получавших за-

местительную терапию эстрогеном, и у женщин с дефицитом эстрогена, имевших нарушения сексуальных функций, в том числе нарушение сексуального возбуждения. В обеих группах физиологические вагинальные эффекты силденафила не улучшали общей сексуальной реакции, оцениваемой по вопроснику сексуальных функций SFQ, вопроснику общей эффективности лечения, анкете удовлетворения качеством жизни и дневнику половой жизни.

Несколько других небольших исследований, в которых сравнивались эффекты силденафила и плацебо, вызвали еще больше вопросов. *Kaplan с соавт.* [38] обследовали 33 женщины с нарушением сексуальных функций в менопаузе и не обнаружили существенного улучшения общей сексуальной реакции. *Caruso и соавт.* [17] показали, что применение силденафила по сравнению с плацебо увеличивает частоту достижения оргазма, но ее оценивали по непроверенному вопроснику. В исследовании *Sipski с соавт.* [67] 19 женщин в перименопаузальном периоде, с травмами спинного мозга, были рандомизированы в группы, получавшие либо силденафил 50 мг, либо плацебо; затем женщины обеих групп получали соответствующий другой препарат. Влияние силденафила на сексуальное влечение и возбуждение было наиболее очевидно в условиях одновременной визуальной и мануальной эротической стимуляции, что согласуется с данными, ранее полученными для мужчин с травмой спинного мозга. Кроме того, необходимо было проверить, существуют ли какие-либо особые категории женщин, чувствительных к силденафилу [17, 38, 67]. В настоящее время дальнейшие исследования использования силденафила у женщин не планируются.

Аналогично силденафилу, предварительные исследования тадалафила у женщин в перименопаузальном периоде не смогли четко продемонстрировать влияния этого препарата на сексуальное возбуждение [51].

Доклиническое исследование нового донора NO (DSI), примененного местно у крыс, показало, что он селективно увеличивал вагинальное кровенаполнение на 45-60 мин, измеренное с помощью лазерной доплерофлюометрии, и не выявило воздействия на АД, ЧСС и функции сердца. Поэтому, местная аппликация донаторов NO, таких как DSI, может быть полезна в лечении женских сексуальных расстройств у людей [75].

Другие доноры NO. Лидирующий препарат компании *NitroMed* - это запатентованная комбинация донора NO (L-аргинина) и конкурентного α_2 -адреноблокатора йохимбина [47]. Этот препарат успешно прошел фазы I (в США) и IIa (во Франции) клинических испытаний для лечения нарушений сексуальных функций у женщин, и в дополнительных фармакологических исследованиях не выявлено его лекарственного взаимодействия с нитратами. В настоящее время дальнейшие испытания этого препарата по данному показанию не проводятся.

Препарат *ArginMax* (торговое название указано

только для идентификации препарата и не означает разрешения на применение в РФ) — запатентованная пищевая добавка, содержащая экстракты женьшеня, гинкго, дамамианы, а также аргинин, витамины и минеральные соли. В плацебоконтролируемом исследовании у женщин, получавших *ArginMax* в течение 4 нед., отмечено усиление полового влечения и чувствительности клитора, улучшение общей удовлетворенности половой жизнью, ослабление сухости влагалища, повышение частоты половых актов и оргазмов без каких-либо существенных побочных эффектов [36]. Требуются более строгие научные исследования этой любопытной комплексной пищевой добавки.

Андрогены. Долгое время исследователи нарушений сексуальных функций заявляли, что эти нарушения обусловлены дефицитом андрогенов [13] и в качестве возможных средств лечения рассматривались различные андрогены (например, тестостерон, дигидротестостерон, дигидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион и андрогенные пищевые добавки в различных лекарственных формах (пилюли, инъекционные растворы, кремы). Сегодня андрогены считаются тератогенными веществами, так как при их применении в критические периоды беременности они способны направлять развитие половых органов плода женского пола по мужскому типу [31, 40, 49]. Распространено мнение, что ароматические андрогены не проникают через плацентарный барьер, но этот факт еще не подтвержден.

До настоящего времени не проводились популяционные исследования, в которых изучалась бы связь между дефицитом тестостерона или ДГЭА и нарушением полового влечения у женщин. Если такая связь и существует, она должна проявляться общим дефицитом андрогенов у женщин с нарушением полового влечения и/или усилением полового влечения после заместительной терапии андрогенами [26]. На состоявшейся в 2001 г. Принстонской конференции (Принстон, США) группа ученых сделала доклад о результатах обзора литературы, в котором они определили состояние дефицита андрогенов у женщин как комплекс определенных клинических симптомов в сочетании со сниженным уровнем биодоступного тестостерона и нормальным уровнем эстрогена [7, 8]. В отчете Принстонской конференции были отмечены недостаточная чувствительность и надежность определения дефицита уровня андрогенов. Поэтому при отсутствии клинических диагностических тестов врачу трудно лечить это состояние. Существующие знания о влиянии андрогенов на сексуальность человека, особенно женщин, далеко не полны.

Результаты Инициативного клинического исследования здоровья женщин (Women's Health Initiative Clinical Trial) [72] показали повышение риска для здоровья, при проведении принятых схем заместительной гормональной терапии (например, эстрогеном и прогестогеном).

Тестостерон. Компания *Proctor & Gamble* начала фазу III клинических испытаний трансдермальной формы тестостерона (пластыря) для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. Во II-ой фазе исследований 75 женщин с хирургически вызванной менопаузой, с нарушениями сексуальных функций и получавших стандартную заместительную терапию эстрогеном, были рандомизированы в группы, пользовавшиеся пластырем с тестостероном (150 или 300 мг) или плацебо [46, 65]. Исследование полностью закончили 65 женщин. Эффект тестостерона несколько маскировался сильным эффектом плацебо. В частности, по Краткой шкале сексуальных функций у женщин, оценивающей частоту половых актов, частоту достижения оргазма и удовольствие у женщин, получавших плацебо, тестостерон 150 мг и тестостерон 300 мг, в среднем соответственно было 72, 64 и 81 балл. Отличие между тестостероном 300 мг и плацебо было достоверно. Применение пластыря с тестостероном 300 мг также улучшало настроение и общее чувство благополучия. Преимущество тестостерона перед плацебо наблюдалось в основном в старшей группе женщин (≥ 48 лет). Применение тестостерона не изменяло субъективной оценки проблем, которые влияют на сексуальные функции женщин.

Компания *Cellegy* провела несколько исследований в рамках фаз I/II клинических испытаний геля с тестостероном, предназначенного для трансдермального лечения нарушений сексуальных функций у женщин [51]. Хотя компания отмечает восстановление уровня тестостерона до «нормального», не ясно, как проводилось измерение и определялся нормальный уровень тестостерона у женщин в менопаузе. До настоящего времени не опубликовано исследований применения тестостерона у женщин с нарушением сексуальных функций, хотя планируются дальнейшие исследования [18].

Компании *BioStante* и *Antares* также разрабатывают гель с тестостероном для применения у женщин с нарушением сексуальных функций [3].

Комбинации эстроген/андроген. Компания *Solvay* с 1964 г. продает комбинацию эстрогена с андрогеном, включающую 1,25 этерифицированного эстрогена и 2,5 мг метилтестостерона и предназначенную для лечения симптомов менопаузы. Хотя существует четкая связь между возрастом и снижением уровня эстрогенов и прогестерона, взаимосвязь между снижением уровня андрогенов и ухудшением сексуальных функций слабо изучена. В одной работе связь между уровнем андрогенов и состоянием сексуальных функций не была установлена [13]. Компания *Solvay* сейчас исследует возможность применения своего препарата для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. До настоящего времени не опубликованы плацебоконтролируемые исследования, в которых была бы показана эффективность этой комбинации эстрогена/метилтестостерона при ее длительном применении по этому показанию [25, 56].

Другие разрабатываемые андрогенные препараты для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. Компания *Columbia Laboratories* разрабатывает постепенно рассасывающуюся вагинальную таблетку тестостерона для лечения климактерических симптомов. Предполагается, что этот препарат будет устранять кровотечения и способствовать сокращению фиброидов, а также может повышать либидо. Однако не ясно, насколько эта форма тестостерона будет пригодна для лечения нарушений сексуальных функций у женщин [51].

Компания *Solvay* начала I-ую фазу исследований геля с тестостероном, предназначенного для лечения симптомов менопаузы [51]. Компания *Novavax* тоже разрабатывает препарат тестостерона для женщин в менопаузе [51]. Компания *Noven* проводит II-ую фазу исследований пластыря с метилтестостероном [52].

Большое количество фармацевтических фирм разрабатывают андрогены с эстрогенами или без них для лечения симптомов менопаузы. Однако будущее покажет, насколько они будут полезны для лечения нарушений сексуальных функций у женщин.

Следует отметить, что, по мнению многих исследователей, существует категория женщин, имеющих дефицит надпочечниковых андрогенов в преклимактерическом и климактерическом периодах [4, 11, 48]. Однако не ясно, насколько эта категория репрезентативна для населения в целом.

Андрогенные пищевые добавки. Существует большой спектр андрогенных пищевых добавок. В ряде стран эти добавки не требуют регистрации как лекарственные средства и поэтому не проходят формальных клинических испытаний эффективности и безопасности. Основными андрогенными компонентами пищевых добавок в настоящее время являются ДГЭА и андростендион, однако отсутствие контроля за производством приводит к возможности загрязнения пищевых добавок более активными андрогенами, например нандролоном. В настоящее время распространяется все больше «проандрогенных» добавок, содержащих метаболитические предшественники андрогенов, например 4-андростен-3,17-дион; 5-андростен-3,17-дион; 4-андростен-3,17-диол; 5-андростен-3,17-диол; 19-нор-4-андростен-3,17-дион; 5-андростен-3βол-17-он.

Растительные средства. Препараты этой группы признаны безопасными и не требуют регистрации. Одним из них является препарат *Zestra* компании *Qualilife Pharmaceuticals*, в состав которого входят: масло семян огуречника аптечного (бурачника), масло энотеры, экстракт дягиля, форсколин, антиоксиданты и витамин Е с натуральным ароматизатором. Этот препарат продается через интернет. Перед выпуском препарата на рынок компания-производитель провела небольшое двойное слепое рандомизированное исследование, в котором участвовали 20 женщин, в том числе 10 - с нарушением сексуального возбуждения. Для анализа эффективности использовались дневники, в кото-

рых женщины отмечали удовлетворенность сексуальным возбуждением. В результате обнаружено, что препарат *Zestra* по сравнению с плацебо усиливал половое возбуждение и влечение, улучшал удовлетворенность половым актом и повышал общее сексуальное удовольствие. Для достижения максимального эффекта препарат необходимо применять путем нанесения и легкого втирания 0,5-1 мл в область наружных половых органов, клитора, половых губ и отверстия влагалища, по крайней мере за 3-5 мин. до полового акта.

Заключение. Разработка препаратов, которые можно безопасно применять при нарушении сексуальных функций у женщин, остается сложной проблемой. Разрабатываемые для лечения нарушений сексуальных функций у женщин агонисты и антагонисты нейромедиаторов (например, агонисты дофамина, адреноблокаторы), донаторы оксида азота, миорелаксанты гладкой мускулатуры (например, простагландины), а также новые гормональные препараты (например, меланокортин-стимулирующий гормон, простагландины и андрогены), должны быть эффективны и иметь хорошие показатели безопасности, учитывая все возрастающую обеспокоенность населения побочными эффектами заместительной гормональной терапии эстрогенами и прогестогенами. Проблема еще более усложняется из-за тесной связи регистрируемых в клинических исследованиях показателей сексуальных реакций (сексуального влечения, возбуждения, оргазма), что повышает разброс результатов и может дополнительно усиливаться наличием фактора самовнушения (выраженного эффекта плацебо). В настоящее время не ясно, будут ли какие-либо из разрабатываемых препаратов одновременно и безопасными, и эффективными для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. Если будут обнаружены категории женщин, чувстви-

тельных к лечению, то остается вопрос о том, может ли это лечение применяться для всех женщин. Хотя механизмы нарушения сексуальных функций у женщин остаются не ясными, дополнительные исследования позволят прояснить сложный характер женских сексуальных реакций, и можно надеяться, что это приведет к созданию эффективных лекарств.

Abstract

The act of sex includes a woman's sexual self and self-image, intimate relationships, family, society and culture. The complexities of her environment, sexual and partner history, past relationships, mental health status, current medical problems and hormonal status all play a role. An interdisciplinary consensus conference panel expanded the former Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV classifications of female sexual dysfunction to include psychogenic and organic causes of desire, arousal, orgasm and sexual pain disorders that cause personal distress. There are six major pharmaceutical therapeutic paths being pursued for treatment of female sexual disorders and/or postmenopausal symptoms. These include dopaminergic agonists and related substances, melanocortin-stimulating hormones, adrenoceptor antagonists, nitric oxide delivery systems, prostaglandins, and androgens. A number of compounds that target these pathways are undergoing development for female sexual dysfunction. The array of pharmacological agents that are being developed for female sexual dysfunction must prove to be efficacious and have a good safety profile at a time when there are increasing worries that hormonal replacement with estrogen and progestogens are not safe. It is unclear if any of these pharmaceutical pathways will prove to be both safe and effective for the treatment of female sexual disorders; however, studies investigating this area will provide important scientific data for the future.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Alcantarra AG.* A possible dopaminergic mechanism in the serotonergic antidepressant-induced sexual dysfunctions. *J Sex Marital Ther* 1999; 25 (2): 125-9
2. American Psychiatric Association. DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994
3. Antares Pharma [online]. Available from URL: http://www.antarespharma.com/content/news/news_06062001.html [Accessed 2003 Apr 16]
4. *Arlt W, Callies F, Ulumen JCV, et al.* Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341 (14): 1013-20
5. *Avis N, Stellato R, Crawford S, et al.* Is there an association between menopause status and sexual functioning? *Menopause* 2000; 7 (5): 297-309
6. *Avis N.* Sexual function and aging in men and women: community and population-based studies. *J Gend Specif Med* 2000; 3 (2): 37-41
7. *Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al.* Androgen deficiency in women: definition, diagnosis and classification. Princeton Meeting; 2001 Jun 29; Princeton (NJ)
8. *Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al.* Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77 (4): 660-5
9. *Bancroft J, Graham CA, McCord C.* Conceptualizing women's sexual problems. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 95-103
10. *Bancroft J.* State of the art lecture: inhibitory mechanisms in men and women. First Annual Comprehensive Review of Sexual Medicine; 2002 Apr 18-21; Vancouver
11. *Barnhart KT, Freeman E, Grisso JA, et al.* The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3896-902
12. *Basson R, Berman J, Burnett A, et al.* Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classification. *J Urol* 2000 Mar; 163: 888-93
13. *Basson R, Bourgeois-Law G, Fourcroy J, et al.* Androgen 'deficiency' in women is problematic. *Med Aspects Hum Sex* 2001 Sep; 1 (6): 41-3
14. *Basson R, McInnes R, Smoith M, et al.* Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11 (4): 367-77
15. *Basson R.* Expand the concepts of the human sex response cycle. *J Sex Marital Ther* 2001; 27 (1): 33-44
16. *Bygdeman M, Swahn ML.* Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996 Apr; 23 (3): 259-63
17. *Caruso S, Intelisano G, Lupo L, et al.* Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 623-8
18. Cellegy Pharmaceuticals Inc [online]. Available from URL: <http://www.cellegy.com/home.html> [Accessed 2003 Apr 16]
19. *Clayton AH.* Female sexual dysfunction related to depression and antidepressant medications. *Curr Womens Health Rep* 2002 Jun; 2 (3): 182-7
20. *Crenshaw TL, Goldberg JP.* Dopaminergic drugs. In: Crenshaw TL, Goldberg JP, editors. Sexual pharmacology. New York: WW Norton & Company, 1996: 369-88
21. *Deliganis AV, Maravilla KR, Heiman JR, et al.* Female genitalia: dynamic MR imaging with use of MS-325: initial experiences evaluating female sexual response. *Radiology* 2002; 225 (3): 791-9
22. *Derogatis L, Rosen R, Leiblum S, et al.* The female sexual distress scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 (4): 317-30

23. Foreman MM, Hall JL. Effects of D2-dopaminergic receptor stimulation on male rat sexual behavior. *J Neural Transm* 1987; 68: 153-70
24. Foreman MM. Disorders of sexual response: pioneering new pharmaceutical and therapeutic opportunities. *Expert Opin Investig Drugs* 1995; 4 (7): 621-36
25. Fourcroy J. Issues and priorities in the development of drug treatments for female sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 1998; 10 Suppl. 2: S121-S3
26. Fourcroy JL. Androgens and desire pharmacology in women: syllabus and presentation. *First Annual Comprehensive Review of Sexual Medicine*; 2002 Apr 18-21; Vancouver
27. Frank E, Anderson C, Rubenstein D. Frequency of sexual dysfunction in normal couples. *N Engl J Med* 1978; 299: 111-5
28. Gitlin MJ, Sun R, Altshuler L, et al. Bupropion-sustained release as a treatment for SSRI-induced sexual side effects. *J Sex Marital Ther* 2002 Mar-Apr; 28 (2): 131-8
29. Gittelman M, Costabile RA, Peterson C, et al. In clinic evaluation of the safety and efficacy of topical alprostadil (PGE1) for the treatment of female sexual dysfunction [abstract 603]. *J Urol* 2002; 167 (4): 151
30. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338 (20): 1397-404
31. Grumbach MM, Ducharme JR, Moloshok RE. On the fetal masculinization action of certain oral progestins. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 1369-80
32. Heaton J. New classification system for erectile dysfunction therapies. *J Androl* 1998; 19 (4): 399-404
33. Heiman H. Presentation: psychophysiological measurement perspective. *First Annual Comprehensive Review of Sexual Medicine*; 2002 Apr 18-21; Vancouver
34. Heiman JR. Female sexual response patterns: interactions of physiological, affective, and contextual cues. *Arch Gen Psychiatry* 1980 Nov 11; 37: 1311-6
35. Islam A, Mitchell JT, Rosen R, et al. Topical alprostadil in the treatment of female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 541-9
36. Ito T, Trant AS, Polan ML. A double-blind placebo-controlled study of ArginMax, a nutritional supplement for enhancement of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2001; 27 (5): 541-9
37. Jensvold MF, Plaut VC, Rajansky N, et al. Sexual side effects of psychotropic drugs in women and men. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, editors. *Psychopharmacology and women*. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc, 1996: 323-68
38. Kaplan SA, Reis RB, Kohn JJ, et al. Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology* 1999; 53: 481-6
39. Kingsberg SA. The impact of aging on sexual function in women and their partners. *Arch Sex Behav* 2002; 31 (5): 431-7
40. Kirk JM, Perry LA, Shand WS, et al. Female pseudohermaphroditism due to a maternal adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1280-4
41. Krane R, Brock G, Eardley I, et al. Committee 8 oral non-endocrine treatment. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al., editors. *Erectile dysfunction*. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd, 2000: 730
42. Laan E, Everaerd W. Physiological measures of vaginal vasocongestion. *Int J Impot Res* 1998 May; 10 Suppl. 2: S107-10
43. Laan E, van Lunsen RHW, Everaerd W, et al. The enhancement of vaginal vasocongestion by sildenafil in healthy premenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11 (4): 357-66
44. Laumann E, Michael R, Michaels S, et al. *The social organization of sexuality*. Chicago (IL): University of Chicago Press, 1994
45. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281 (6): 537-44
46. Mazer NA. Testosterone deficiency in women: etiologies, diagnosis, and emerging treatments. *Int J Fertil* 2002; 47 (2): 77-86
47. Meston CM, Worcel M. The effects of yohimbine plus L-arginine glutamate on sexual arousal in postmenopausal women with sexual arousal disorder. *Arch Sex Behav* 2002; 31 (4): 323-32
48. Miller KK. Androgen deficiency in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2395-401
49. Moore KL, Persaud T. *The developing human*. 6th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders, 1998: 563
50. NexMed (USA), Inc. [online]. Available from URL: <http://www.nexmed.com/press/news118.htm> [Accessed 2003 May 29]
51. Novavax, Inc. [online]. Available from URL: <http://www.novavax.com/womens.html> [Accessed 2003 May 29]
52. Noven Pharmaceuticals, Inc. [online]. Available from URL: <http://www.noven.com/research.htm> [Accessed 2003 May 29]
53. O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 (3): 536-9
54. Organization of medical consultations. ICUD – NGO in official relationship with the World Health Organization, International Society of Urology, and International Society for Sexual and Impotence Research [online]. Available from URL: www.congress-urology.org [Accessed 2003 Apr 16]
55. Palatin Technologies [online]. Available from URL: www.palatin.com [Accessed 2003 April 16]
56. Phillips E, Bauman C. Safety surveillance of esterified estrogens-methyltestosterone (estratest and estratest HS) replacement therapy in the United States. *Clin Ther* 1997; 19 (5): 1070-84
57. Physicians Desk Reference (PDR). 57th ed. Montvale (NJ): Thomson PDR, 2003
58. Quirk F, Heiman J, Rosen R, et al. Development of a sexual function questionnaire for clinical trials of female sexual dysfunction. *J Womens Health Gend Based Med* 2002 Apr; 11 (3): 277-89
59. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 191-208
60. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 67-85
61. Rosen RC, Phillips NA, Gendrano NC. Oral phentolamine and female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 1999; 25: 137-44
62. Rosen RC. Assessment of female sexual dysfunction: review of validated methods. *Fertil Steril* 2002; 77 Suppl. 5: S89-93
63. Rubio-Aurioles E, Lopez M, Lipezker M, et al. Phentolamine mesylate in postmenopausal women with female sexual arousal disorder: a psychophysiological study. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 Suppl. 1: 205-15
64. Rubio-Aurioles E, Rampazzo C, Hurley D, et al. Combination therapy for female arousal disorder: a clinical trial to evaluate the efficacy of a combination of phentolamine mesylate and apomorphine in the subjective response to video sexual stimulation [abstract]. *Female Sexual Function Forum*; 2001 Oct 25-28; Boston (MA), 84
65. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343 (10): 682-8
66. Simons J, Carey MP. Prevalence of sexual dysfunctions: results from a decade of research. *Arch Sex Behav* 2001; 30 (2): 177-219
67. Sipski ML, Rosen RC, Alexander CJ, et al. Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injuries. *Urology* 2000; 55: 812-5
68. The National Council on Aging [online]. Available from URL: <http://www.ncoa.org/content.cfm?sectionID=105&detail=128> [Accessed 2003 Apr 16]
69. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Female sexual dysfunction: clinical development of drug products for treatment [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3312dft.htm> [Accessed Apr 16]
70. Wessells H, Fuclarelli K, Hansen J, et al. Synthetic melanotropic peptide initiates erections in men with psychogenic erectile dysfunction: double-blind, placebo controlled crossover study. *J Urol* 1998; 160 (2): 389-93
71. Wessells H, Gralnek D, Dorr R, et al. Effect of an alpha-melanocyte stimulating hormone analog on penile erection and sexual desire in men with organic erectile dysfunction. *Urology* 2000; 56 (4): 641-6
72. Women's Health Initiative Clinical Trial Writing Group. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288 (3): 321-33
73. Padma-Nailutn H et al. Efficacy and safety of topical alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder (FSAD) a double-blind, multicenter, randomized, and placebo-controlled clinical trial. *J Sex Marital Ther* 2003; 29 (5): 329-44, 2003.
74. NexMed to initiate 400 Femrox? clinical study in China for female sexual arousal disorder (FSAD) [press release]. PR Newswire via NewEdge: 1 p, 3 Mar 2004.
75. Pacher P, Mabley J.C., Liaudet L., Evgenov O.V., Southan Cr.J., Abdelkarim G.E., Szabo C., Salzman A.I., Topical administration of novel nitric oxide donor, linear polyethylenimine-nitric oxide/nucleophile adduct (DSI), selectively increases vaginal blood flow in anesthetized rats. *Int J Impotence Res* 15 (6) 461- 4, Dec 2003.