

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat zastosowania wyrobu medycznego GYNOMED® HialuGel w leczeniu zmian atroficznych pochwy i sromu

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy w składzie:

prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski (Warszawa),
prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski (Lublin),
prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta (Katowice),
prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński (Warszawa),

na posiedzeniu w dniu 16 grudnia 2015 r. dokonał przeglądu dostępnej literatury przedmiotu dotyczącej zastosowania produktu GYNOMED® HialuGel w ginekologii ze szczególnym uwzględnieniem jego przydatności w łagodzeniu objawów pomenopauzalnych zmian zanikowych pochwy i sromu.

Zespół urogenitalny okresu menopauzy

Wspólną cechą objawów ze strony zewnętrznych narządów płciowych i dolnego odcinka układu moczowego towarzyszących atrofii menopauzalnej jest ich związek przyczynowo-skutkowy z zależnym od wieku hipogonadyzmem objawiającym się zmniejszeniem zarówno obwodowego, jak i miejscowego stężenia estrogenów. Mnogość objawów towarzyszących temu zespołowi wynika z faktu szczególnie wysokiej gęstości receptorów estrogenowych w obrębie zewnętrznych narządów płciowych i dolnego odcinka dróg moczowych. Na zmiany bezpośrednio zależne od niedoboru estrogenów nakładają się konsekwencje anatomiczne i funkcjonalne procesu starzenia. W odniesieniu do pochwy objawy atrofii menopauzalnej są rezultatem takich procesów, jak spadek przepływu krwi w naczyniach tętniczych, obniżone nawilżenie, spadek elastyczności ścian pochwy i wzrost pH. Zmianom tym towarzyszy ścięczenie warg sromowych mniejszych i większych, zmniejszenie tęczaczki i spadek jej wrażliwości na bodźce. Zmianom spowodowanym niedoborem estrogenów towarzyszą: obniżenie zawartości kolagenu i elastyny w tkankach, ścięczenie nabłonka w rezultacie zaniku warstwy powierzchniowej, dysfunkcja komórek mięśni gładkich, a także wzrost gęstości tkanki łącznej. Konsekwencją powyższych zmian jest zwiększona podatność na urazy i dyskomfort podczas współżycia płciowego oraz zmiana flory bakteryjnej pochwy, której najważniejszą cechą jest niedobór bakterii produkujących kwas mlekowy. Opisany powyżej łańcuch etiopatogenetyczny skutkuje zespołem objawów, których doświadcza ok. 50% kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym. Problem ten dotyka od 2 do 3 milionów kobiet w Polsce. Objawy te powodują znaczne obniżenie jakości życia seksualnego i komfortu życia ogółem, m.in. w rezultacie nawracających infekcji pochwy, sromu i dróg moczowych. Częstość występowania objawów suchości pochwy wzrasta w relacji do statusu menopauzalnego

– we wczesnej perimenopauzie częstość ta wynosi 4%, wzrasta do poziomu 25% w rok po menopauzie i osiąga 47% trzy lata po menopauzie. Jakkolwiek objawy atrofii menopauzalnej pochwy lub sromu nie dotyczą wyłącznie kobiet aktywnych seksualnie, to jakość życia pogarszają zwłaszcza te spośród objawów, które są związane ze współżyciem płciowym. U 64% kobiet pomenopauzalnych występuje dyspareunia, czemu towarzyszy spadek libido prowadzący w konsekwencji do unikania współżycia płciowego. Rezultatem pomenopauzalnych zmian atroficznych są również objawy dotyczące układu moczowego, takie jak nietrzymanie moczu (15–35% przypadków), nawracające infekcje dróg moczowych (17%) oraz bakteriuria (20%).

Pomimo ogromnego rozpowszechnienia objawów urogenitalnej atrofii pomenopauzalnej oraz ich negatywnego wpływu na jakość życia, zaskakująco rzadko problem ten jest przedmiotem interwencji lekarskiej. Składa się na to szereg czynników: tylko 4% pacjentek wie, że objawy te są usuwalne, i zaledwie co czwarta kobieta cierpiąca z ich powodu zgłasza ten problem swojemu lekarzowi. Niestety większość lekarzy nie pyta w ramach wywiadu o objawy tego typu – zaledwie 13% lekarzy podejmuje w rozmowie z pacjentką po menopauzie temat atrofii urogenitalnej.

W roku 2014 Zespół Ekspertów dwóch stowarzyszeń naukowych *The North American Menopause Society* (NAMS) oraz *International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) zaproponował nową terminologię pomenopauzalnych zmian atroficznych, wprowadzając termin zespół urogenitalny okresu menopauzy (*genitourinary syndrome of menopause – GSM*). U podłoża tej zmiany leży przekonanie, że ów zespół objawów wymaga bardziej holistycznego podejścia terapeutycznego wykraczającego poza zakres zainteresowania wyłącznie ginekologów i urologów. W tabeli 1. zestawiono objawy zarówno podmiotowe, jak i przedmiotowe GSM.

Tabela 1. Zespół urogenitalny okresu menopauzy (GSM) – objawy przedmiotowe i podmiotowe

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
objaw suchości pochwy lub sromu	spadek nawilżenia pochwy
niewystarczająca lubrykacja podczas aktywności seksualnej	spadek elastyczności pochwy
dyskomfort lub ból podczas aktywności seksualnej	zanik warg sromowych mniejszych
krwawienie po stosunku	rumień lub bladeść
obniżenie podniecenia, pożądania seksualnego i orgazmu	zanik fałdów pochwy
podrażnienie, pieczenie, świąd pochwy lub sromu	podatność na urazy, pęknięcia, szczeliny
objawy dyzuryczne	wynicowanie lub wypadanie cewki moczowej
częstomocz lub parcia naglące	zanik resztek błony dziewiczej
	wyniosłość ujścia zewnętrznego cewki moczowej
	stenoza lub retrakcja wejścia do pochwy
	nawracające infekcje dróg moczowych

Rozpoznanie GSM ustala się głównie na podstawie wywiadu lekarskiego i badania fizykalnego, w ramach którego najważniejsze jest ginekologiczne badanie we wziernikach. Za badania dodatkowe potwierdzające rozpoznanie GSM uznaje się:

- pH treści pochwowej > 5,
- wzrost liczby komórek parabazalnych,
- spadek liczby komórek powierzchniowych w MI (*Maturation Index*).

Zasadniczej zmianie uległa nie tylko terminologia, lecz także rekomendowany algorytm postępowania terapeutycznego w przypadku pomenopauzalnych zmian atroficznymi. Dotychczas terapią pierwszego wyboru była lokalna estrogenoterapia przy użyciu nierzadko wysokodawkowych preparatów estriolu lub estradiolu w kremie lub globulkach czy tabletkach dopochwowych. W 2013 r. Zespół Ekspertów NAMS zarekomendował nowy algorytm leczenia GSM, w którym postępowanie pierwszego rzutu obejmuje interwencje niehormonalne w postaci lubrykantów stosowanych przed współżyciem seksualnym i substancji nawilżających pochwę. Zastosowanie estrogenoterapii dopochwowej należy w myśl tego algorytmu rozważyć u pacjentek, u których interwencje pierwszego wyboru nie przyniosły satysfakcjonującej poprawy. U pacjentek ze wskazaniami do systemowej terapii hormonalnej okresu menopauzy należy się liczyć z faktem, że terapia systemowa (E lub E + P) w ok. 30–40% przypadków nie eliminuje objawów GSM. W takich sytuacjach należy rozważyć obok terapii systemowej wybraną opcję terapii miejscowej.

Wśród niehormonalnych interwencji pierwszego wyboru wymienia się obok lubrykantów (krótko- lub długodziałających, w tym opartych na bioadhezyjnej macierzy polikarbofilowej) także substancje nawilżające pochwę. Wśród tych ostatnich warto rozważyć preparaty dopochwowe zawierające kwas hialuronowy (*hyaluronic acid*). Kwas hialuronowy należy do grupy związków nazywanych glikozaminoglikanami. Związek ten rozpoczął ogromną karierę w medycynie, gdy stwierdzono, że w miarę starzenia jego zawartość w skórze i śluzówkach się zmniejsza. Wraz ze zmniejszającą się ilością kwasu hialuronowego w skórze czy śluzówkach

włókna kolagenowe dezorganizują się, co prowadzi do charakterystycznych starczych zmian atroficznymi.

Glikozaminoglikany razem z elastyną i kolagenem są elementami podstawowymi struktury takich tkanek, jak kości i skóra, gdzie w połączeniu z białkami stanowią większą część macierzy pozakomórkowej. W przeciwieństwie do innych glikozaminoglikanów kwas hialuronowy nie tworzy kowalencyjnego wiązania z białkami, nie może więc wchodzić w skład typowego proteoglikanu. Może natomiast stanowić oś, na której wiążą się inne proteoglikany, tworząc wraz z nimi „agregat proteoglikanu”. Kwas hialuronowy podlega enzymatycznemu podziałowi na krótsze i dłuższe fragmenty różniące się działaniem biologicznym. Zdolności nawilżające kwasu hialuronowego wynikają z faktu, iż molekula ta utrzymuje znaczną część tzw. wody hydratacyjnej w organizmie. Kwas hialuronowy kontroluje również poziom płynu tkankowego zawartego w macierzy pozakomórkowej.

Kwas hialuronowy wiąże się z błoną śluzową pochwy, tworząc na jej powierzchni żelową powłokę. Warstwa ta stanowi zabezpieczenie śluzówki oraz wytwarza środowisko sprzyjające aktywacji naturalnych mechanizmów regeneracyjnych. Powłoka ta stanowi fizjologiczną barierę, dzięki której osiągnąć jest efekt szybszego gojenia zmian i przywrócenia fizjologicznej cytoarchitektury nabłonka pochwy. Poprawa jakości życia seksualnego w wyniku działania kwasu hialuronowego jest rezultatem wielokierunkowego działania tej molekuli, na które składają się efekt nawilżający i poślizgowy, działanie regenerujące nabłonek pochwy oraz zapobieganie powstawaniu urazów w trakcie współżycia płciowego.

W niedawno opublikowanej pracy Palacios i wsp. dokonali oceny skuteczności różnych strategii terapeutycznych GSM. Najwyższy poziom wiarygodności (I-A) mają badania wykazujące skuteczność dopochwowej aplikacji substancji nawilżających, systemowej lub lokalnej estrogenoterapii oraz laseroterapii przezpochwowej. Wśród terapii, których skuteczność udowodniono na poziomie II-3D, znalazło się leczenie fitoestrogenami.

GYNOMED® HialuGel – opis produktu i jego skład

GYNOMED® HialuGel jest wyrobem medycznym w postaci żelu w jednorazowych aplikatorach do stosowania dopochwowego 2 razy w tygodniu.

Zawartość substancji aktywnych w 5 ml preparatu (1 aplikator):

- hialuronian sodowy nieusieciowany – 5 mg,
- izoflawonoidy – 1,5 mg:
 - z czerwonej koniczyny – 0,5 mg,
 - z soi – 1,0 mg,
- wyciągi roślinne – 100 mg:
 - z rumianku – 50 mg,
 - z malwy – 50 mg.

W preparacie GYNOMED® HialuGel zastosowano innowacyjną technologię transmisji substancji czynnych za pomocą liposomów. Liposomy są kulistymi strukturami o średnicy ok. 100 nm, zbudowanymi z podwójnej warstwy lipidowej. Są biokompatybilne, czyli zbudowane z takich samych składników, jak błony komórek organizmu ludzkiego. Ponieważ kwas hialuronowy i jego sole są związkami wielkocząsteczkowymi, ważne jest, aby cząsteczka mogła wnikać do głębszych warstw skóry lub śluzówki, wywołując tam długotrwały efekt. Wykorzystanie struktur liposomów umożliwia lepszą penetrację nabłonka przez kwas hialuronowy i naturalne substancje aktywne zawarte w produkcie GYNOMED® HialuGel.

Przegląd wybranych publikacji w recenzowanych czasopismach dotyczących zastosowania w leczeniu zmian atroficznym pochwy lub sromu substancji czynnych znajdujących się w produkcie GYNOMED® HialuGel

Tersigni i wsp. poddali 12-tygodniowej obserwacji 35 kobiet w okresie pomenopauzalnym leczonych kremem dopochwowym zawierającym kwas hialuronowy, izoflawonoidy sojowe, AC kolagen oraz witaminy A, D₃, C i E. Wszystkie pacjentki w tym badaniu były przynajmniej 2 lata po menopauzie i zgłaszały objawy GSM. Spośród zgłaszanych przez te pacjentki objawów dominowały suchość w pochwie, dyspareunia oraz świąd okolicy sromu i pochwy. Po 12 tygodniach stosowania kremu dwa razy w tygodniu zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie takich objawów, jak suchość w pochwie, dyspareunia oraz świąd pochwy lub sromu ($p < 0,01$), dyzuria ($p = 0,02$), nokturia ($p = 0,009$). Znaczącej redukcji uległo również nasilenie kolposkopowych zmian w zakresie zanikowego zapalenia pochwy. W konkluzji tego badania autorzy stwierdzają, że zastosowana przez nich kompozycja aplikowanych dopochwowo substancji stanowi skuteczną i bezpieczną alternatywę dla hormonalnych strategii leczenia menopauzalnego zespołu urogenitalnego.

Stute opublikowała wyniki wielośrodowego badania z randomizacją porównującego skuteczność w łagodzeniu objawów suchości pochwy kwasu hialuronowego (w formie dopochwowego żelu – 5 g/aplikację) oraz estriolu (0,5 mg w postaci kremu dopochwowego). W obu przypadkach stosowano 10 aplikacji kremu lub żelu co trzy dni. Średni wiek pacjentek w tym badaniu to 54 lata, a średni czas od menopauzy to 5 lat. Nasilenie suchości pochwy spadło po trzeciej aplikacji kremu lub żelu w porównywalnym stopniu w obu grupach (średnio o 49% w grupie leczonej kwasem hialuronowym i o 53% u leczonych estriolem) ($p = 0,031$). Po 10 aplikacjach poprawa nastąpiła w obu grupach u odpowiednio 84% i 89% (różnica nieznamienna statystycznie, $p = 0,13$). Po zakończeniu leczenia pH pochwy było znacząco niższe w grupie otrzymującej estriol, a grubość endometrium mierzona podczas terapii nie różniła się w obu grupach. Autorka tego badania wnioskuje, iż kwas hialuronowy jest równie skuteczny w leczeniu objawów menopauzalnego zespołu urogenitalnego jak estriol. Zdaniem autorki wyniki tego badania sugerują, że kwas hialuronowy w formie żelu dopochwowego powinien być rozważany nie tylko jako alternatywa dla hormonoterapii miejscowej, lecz także jako postępowanie pierwszego wyboru w przypadkach, gdzie dominującym objawem jest suchość pochwy.

Bohbot i wsp. zbadali skuteczność preparatu dopochwowego z kwasem hialuronowym z unikalną formułą wykorzystującą struktury liposomów u pacjentek w różnym wieku cierpiących z powodu suchości pochwy. Punktem końcowym badania był indeks zdrowia pochwy (*Vaginal Health Index* – VHI) oceniany przed kuracją oraz 1 i 3 miesiące po wdrożeniu leczenia. Już po miesiącu kuracji zaobserwowano znaczącą redukcję objawów, które jeszcze się poprawiły po kolejnych dwóch miesiącach leczenia, kiedy to zaobserwowano spadek nasilenia suchości pochwy o średnio 86% z jednoczesną poprawą VHI ($p < 0,001$). Wyniki tego badania wskazują na wysoką skuteczność liposomalnego kwasu hialuronowego u pacjentek o różnym statusie menopauzalnym. Autorzy tej publikacji zwracają również uwagę na rolę zastosowanej technologii inkorporacji substancji czynnych w struktury liposomów w optymalizacji ich biodostępności dla tkanek pochwy i sromu.

Rosa Lima i wsp. zbadali wpływ żelu zawierającego izoflawonoidy sojowe na morfologię nabłonka pochwy i ekspresję receptora estrogenowego w komórkach śluzówki pochwy u kobiet pomenopauzalnych. Badanie zostało przeprowadzone z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo. Sześćdziesięciu kobietom uczestniczącym w tym badaniu aplikowano codziennie przez 12 tygodni żel dopochwowy zawierający 4% izoflawonoidów sojowych (1 g/dzień) lub placebo. Zastosowanie fitoestrogenowego żelu dopochwowego przyniosło znaczące złagodzenie nasilenia suchości pochwy i dyspareunii oraz istotny wzrost in-

deksu dojrzałości komórek nabłonka pochwy. W grupie otrzymującej dopochwowo izoflawonoidy sojowe pH pochwy spadło z wartości 7,1 przed wdrożeniem leczenia do 5,4 po 12 tygodniach kuracji. Powyższych zmian nie zaobserwowano w grupie otrzymującej placebo. Badanie histopatologiczne i histochemiczne bioptatów ze sklepienia pochwy wykazało znamienne pogrubienie śluzówki w grupie otrzymującej dopochwowo izoflawonoidy sojowe oraz znamienny wzrost odsetka komórek śluzówki pochwy wykazujących ekspresję receptora estrogenowego (z 58,5% przed rozpoczęciem leczenia do 82,6% po 12 tygodniach kuracji). W podsumowaniu tego badania autorzy stwierdzają, że żel dopochwowy zawierający izoflawonoidy sojowe wykazuje skuteczność kliniczną w zakresie łagodzenia objawów atrofi pomenopauzalnej oraz wskaźników morfologicznych atrofi i gęstości receptorów estrogenowych w śluzówce pochwy.

Miyazaki i wsp. ujawnili interesujący szlak aktywności biologicznej izoflawonoidów sojowych – genisteiny i daidzeiny. Oba izoflawonoidy okazały się stymulować produkcję kwasu hialuronowego w obrębie ludzkich keratocytów. W świetle tego badania zachęcająco przedstawia się synergizm izoflawonoidów sojowych oraz kwasu hialuronowego aplikowanych na skórę lub śluzówki w przypadku hormonozależnych zmian atroficznym.

Serati i wsp. porównali w populacji 31 kobiet skuteczność estrogenów dopochwowych i kwasu hialuronowego w łagodzeniu objawów związanych ze współżyciem płciowym u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną. U pacjentek tych stosowano estriol w żelu (50 µg dwa razy w tygodniu) lub kwas hialuronowy w codziennej aplikacji. Do oceny efektu użyto analogowej skali VAS oraz indeksu FSFI (*Female Sexual Function Index*), podczas gdy indeks maturacji nabłonka pochwy używany był w celu kwantyfikacji nasilenia zmian atroficznym w pochwie. Jakkolwiek zastosowanie żelu z estriolem okazało się w tym badaniu skuteczniejsze w zakresie poprawy punktów końcowych, obie metody terapii skutecznie poprawiały jakość życia seksualnego pacjentek oraz morfologię nabłonka pochwy.

Brown i Fiones w przeglądzie literatury wykazali, iż kwas hialuronowy, poza jego doskonale udokumentowanym działaniem nawilżającym, wykazuje również cechy znakomitego nośnika innych substancji leczniczych (m.in. niesteroidowych leków przeciwzapalnych) w aplikacji na skórę i śluzówki.

Srivastava i wsp. przeanalizowali w szerokim opracowaniu pogładowym aktywność wyciągu z rumianku jako inhibitora cyklooksyzogenazy 2 (COX-2). Mimo że wyciąg z rumianku stosowany jest od wieków w leczeniu różnych stanów zapalnych, to mechanizm działania przeciwzapalnego tej substancji pozostawał do niedawna nieznanym. Wyniki tego badania dostarczyły nowych danych na temat terapeutycznych właściwości tej ro-

liny, wykazując na modelu *in vitro* znaczące hamowanie aktywności COX-2 za pomocą wodnego ekstraktu z kwiatów rumianku (*Chamaemelum nobile* (L.) All., flos).

Gasparetto i wsp. przedstawili w opublikowanym w 2012 r. opracowaniu pogładowym potencjał zastosowania medycznego wyciągu z malwy (*Malva sylvestris* L.). Liście malwy mają m.in. udowodnione działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, a także poprawiające integralność skóry. Wyciągi z liści i kwiatów malwy stosowane są od dawna w niektórych regionach Portugalii i Włoch do łagodzenia dolegliwości pochwowych w postaci świądu oraz infekcji.

Skład preparatu GYNOMED® HialuGel skłania do zastosowania go we wszystkich objawowych zmianach pochwy i/lub sromu, w których spodziewany efekt terapeutyczny możliwy jest do uzyskania poprzez synergistyczne działanie kwasu hialuronowego (nawilżenie, regeneracja i lubrykacja), fitoestrogenów oraz naturalnego pochodzenia substancji o działaniu przeciwzapalnym. Klasycznym wskazaniem do zastosowania takiej kombinacji substancji czynnych jest urogenitalny zespół menopauzalny. Poza GSM do takich sytuacji klinicznych zalicza się m.in. stany po operacjach i zabiegach ginekologicznych lub po leczeniu onkologicznym oraz występowanie suchości pochwy i dyspareunii po porodzie lub w trakcie laktacji i podczas stosowania antykoncepcji hormonalnej.

Wnioski

Lokalna estrogenoterapia nie musi być postępowaniem pierwszego wyboru w GSM. Postępowaniem alternatywnym jest stosowanie preparatów o działaniu nawilżającym pochwę lub lubrykantów.

Miejscowe terapie niehormonalne, w tym obejmujące podawanie kwasu hialuronowego, są skutecznym sposobem łagodzenia objawów GSM.

Wyrób medyczny GYNOMED® HialuGel ze względu na swój skład oraz innowacyjną technologię zastosowania liposomów jako nośnika substancji czynnych powinien być brany pod uwagę przy wyborze strategii terapeutycznej w przypadku występowania objawów zmian atroficznym pochwy lub sromu o różnej etiologii.

Piśmiennictwo

1. Bohbot JM, de Belilovsky C, Brami G, Mares P. Efficacy of a medical device containing liposomal hyaluronic acid against vulvo-vaginal dryness. *Gynecol Obstet Fertil* 2015; 43: 437-442.
2. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 308-318.
3. Gasparetto JC, Martins CA, Hayashi SS, et al. Ethnobotanical and scientific aspects of *Malva sylvestris* L.: a millennial herbal medicine. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64: 172-189.
4. Miyazaki K, Hanamizu T, Iizuka R, Chiba K. Genistein and daidzein stimulate hyaluronic acid production in transformed human keratinocyte cul-

- ture and hairless mouse skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 175-183.
5. Lima SM, Bernardo BF, Yamada SS, et al. Effects of Glycine max (L) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas* 2014; 78: 205-211.
 6. Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015; 18 (Suppl 1): 23-29.
 7. Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V, Dębski R. Pomenopauzalna atrofia urogenitalna – nowe spojrzenie na stary problem. *Menop Rev* 2015; 14: 1-4.
 8. Serati M, Bogani G, Di Dedda MC, et al. A comparison between vaginal estrogen and vaginal hyaluronic for the treatment of dyspareunia in women using hormonal contraceptive. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 191: 48-50.
 9. Srivastava JK, Pandey M, Gupta S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Life Sci* 2009; 85: 663-669.
 10. Stute P. Is vaginal hyaluronic acid as effective as vaginal estriol for vaginal dryness relief? *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 1199-1201.
 11. Tersigni C, Di Simone N, Tempestilli E, et al. Non-hormonal treatment of vulvo-vaginal atrophy related symptoms in post-menopausal women. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35: 835-838.