

Изследване и лечение на хирзутизма при пременопаузални жени

Хирзутизъм – дефиниция, патогенеза и етиология

Дефиниция

Хирзутизмът представлява ексцесивно повишение на андроген-зависимото окосмяване при жени (по мъжки тип). То се отчита по скалата на Ferriman-Gallwey (8 или повече точки) (фиг. 1). Известно окосмяване в съответните зони може да бъде нормално, но по-малко от 5% от жените в репродуктивна възраст имат общ точков сбор, който надвишава 7. Въпреки че е широко използвана, тази точкова система има някои ограничения: по принцип оценката е субективна; при фокално повишено окосмяване не би се установил повишен сбор точки; не са включени някои андроген-зависими зони и също така липсват норми за отделните популации. Освен това скалата не отразява степента, до която повишеното окосмяване нарушава благосъстоянието на съответната жена. Хирзутизмът трябва да се разграничава от хипертрихозата, при която се наблюдава генерализирано повишено окосмяване (с наследствена или медикаментозна генеза). То не се свързва с повишение на андрогените, макар че може да се засили при състояния на хиперандрогения.

Патогенеза на хирзутизма

Растежът на полово-специфичното окосмяване зависи изцяло от наличието на андрогени. В андроген-зависимите зони те предизвикват развитие на велусните фоликули до терминално окосмяване, при което космите са с по-голяма дължина и изразена пигментация. Космите растат

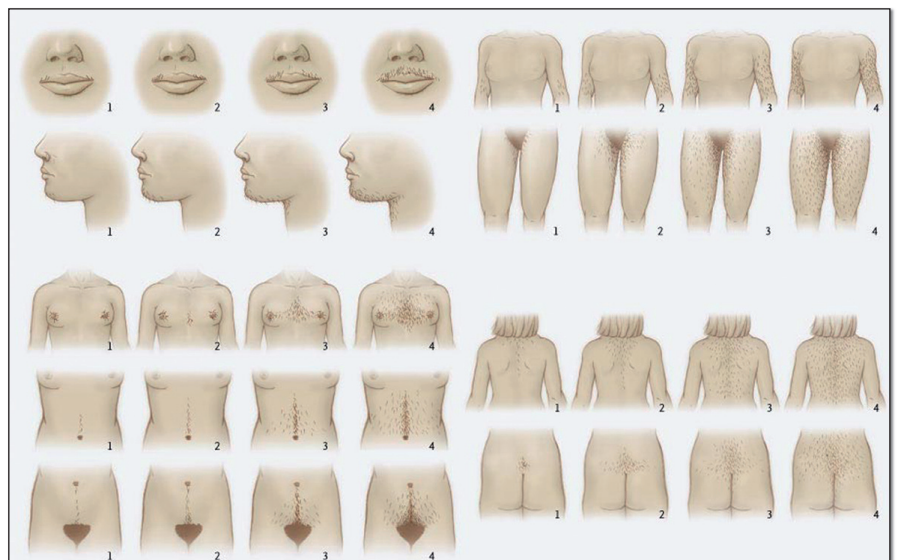
циклично, като липсва синхрон. Скоростта на растеж е различна в отделните зони. Например анагенната фаза за лицевото окосмяване продължава четири месеца. Поради дългия растежен цикъл ефектът от хормоналната терапия се забелязва след около шест месеца, а максимален ефект се постига на деветия месец.

Хирзутизмът е резултат от взаимодействието между плазмените андрогени и космения фоликул. Чувствителността на фоликула към хормоните се определя от техния локален метаболизъм и по-специално конверсията на тестостерона до дихидротестостерон и от последващото им свързване с андрогенния рецептор. При някои жени се установява хирзутизъм без хиперандрогения („идиопатичен хирзутизъм“). Повечето жени с над двукратно увеличени нива на серумните андрогени имат хирзутизъм или гру-

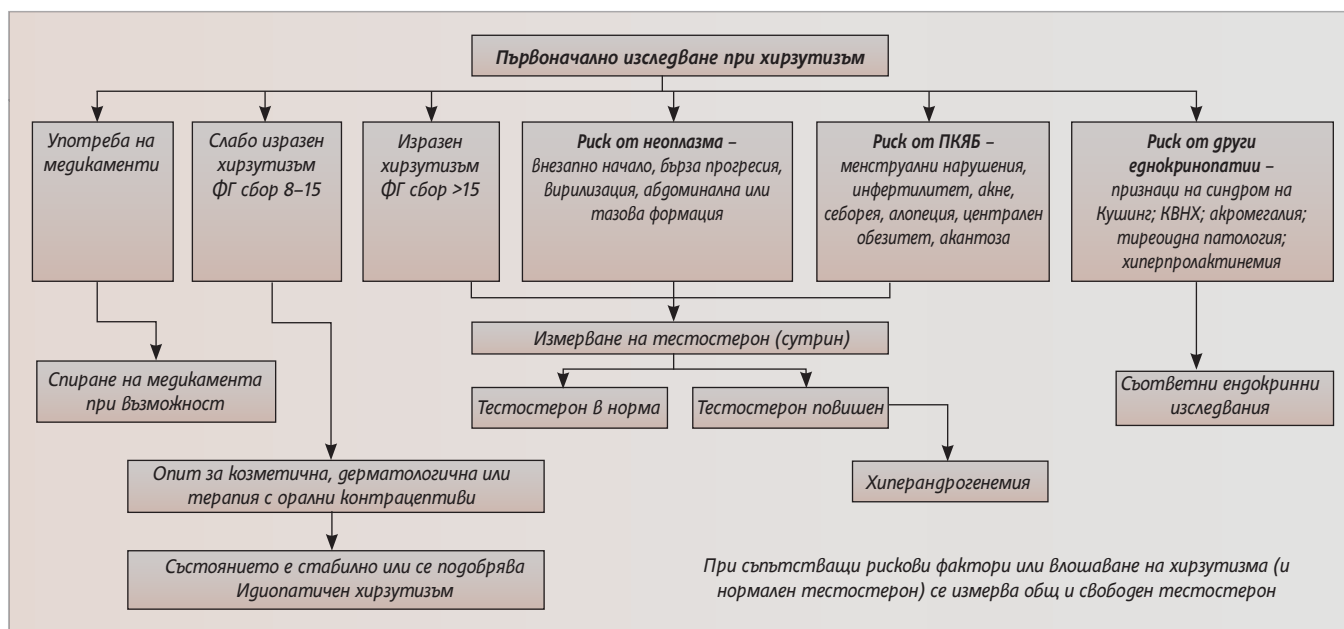
зи кожни прояви (акне, себорея, алопеция).

Етиология на хирзутизма

Ексцесивната андрогенна продукция най-често е свързана с поликистозен овариален синдром. Диагнозата обикновено се поставя при наличие на хиперандрогения и хронична олигоановулация без друга причина. В генезата водещо място има овариалната хиперандрогения, като в някои случаи леко увеличената адrenalна продукция може да съучаства или по-рядко да причинява повишаването на андрогените. Другите причини са значително по-редки. Късната форма на вродена надбъбречна хиперплазия (КВНХ) се среща в по-малко от 5% от засегнатите жени. Андроген-секретиращите тумори заемат около 0,2%, като половината от тях са малигнени. Свърхсекреция на андрогени може да се наблюдава и при акромегалия, синдром на Кушинг,



Фиг. 1. Скала на Ferriman-Gallwey за оценка на хирзутизма. Всеки от деветте участъка, които са чувствителни към андрогени, се оценява с 0 до 4 точки. Техният сбор формира общия хирзутиген скор (по R. Hatch, et. al.: Am J Obstet Gynecol 140: 815-830, 1987)



Фиг. 2. Алгоритъм за изследване за хиперандрогения при жени с хирзутизъм. Оценката на риска включва повече от определяне на степента на повишеното окосмяване. Медикаменти, които причиняват хирзутизъм, са анаболните стероиди и валпроевата киселина. Ако хирзутизмът е умерен или тежък, както и при леко повишено окосмяване, но съпътстващи симптоми на подлежащо заболяване, е уместно изключване на хиперандрогения. Болестни състояния, които трябва да се имат предвид, са неоплазмите и някои ендокринопатии, от които най-честа е ПКЯБ. Плазмените нива на тестостерон трябва да се изследват рано сутрин между 4 и 10 ден на МЦ при жени с редовен менструален цикъл, тъй като нормите са стандартизирани за този период. Общ тестостерон трябва да бъде изследван отново заедно със свободен тестостерон в специализирана лаборатория, ако първоначалната стойност е нормална при наличие на рискови фактори или при напредване на хирзутизма въпреки лечението. Успоредно изследване на 17-ОН-прогестерон е уместно при жени с повишен риск за КВНХ. Малък брой пациентки, при които според този алгоритъм се диагностицира идиопатичен хирзутизъм, впоследствие могат да се окажат с безсимптомна хиперандрогения или неочакван инфертилитет поради наличие на ПКЯБ без изразена кожна манифестация (R.L. Rosenfield: *N Engl J Med* 353: 2578-2588, 2005).

хиперпролактинемия, тиреоидни нарушения, но тогава при болните са налице основните признаци на тези заболявания. Употребата на някои медикаменти също трябва да се има предвид (анаболни стероиди, валпроева киселина).

Диагноза на хирзутизма

Препоръки

1. Не се препоръчват изследвания за повишени андрогени при жени с изолиран лек хирзутизъм, поради малката вероятност за установяване на клиничен проблем, който би променил поведението или прогнозата при съответната пациентка.

2. Препоръчват се хормонални изследвания при умерен или тежък хирзутизъм, както и при хирзутизъм от всякаква степен, който се е появил внезапно, прогресира бързо или е свързан с някои от следните симптоми: менструални нарушения, инфертилитет; централно затлъстяване; акантоза; клиторомегалия.

Хирзутизмът е клинична диагноза. Около половината от случаите на слабо изразен клиничен хирзутизъм (Ferriman-Gallwey (ФГ) сбор между 8 и 15) не са свързани с хиперандрогенемия. В останалите случаи на умерен и в повечето случаи на тежък хирзутизъм плазмените нива на андрогените са повишени. Въпреки това, ФГ сборът обикновено не корелира с хормоналните нива, тъй като отговорът на пилосебацейния фоликул към андрогени варира значително.

От една страна хирзутизмът не винаги е показателен за повишена андрогенна продукция и неговото лечение до голяма степен не зависи от етиологията му. От друга страна хирзутизмът може да бъде симптом на подлежащо заболяване, изискващо специфично лечение. Целта на изследването при жени с хирзутизъм е да се определи конкретната етиология и да се създаде база за преценка поради възможността за прогресия на нарушението (фиг. 2). Реше-

нието да се изследват андрогените нива зависи от това каква е вероятността те да са повишени. Повечето жени с лек хирзутизъм и редовен менструален цикъл, при които няма съмнение за подлежаща патология, имат малка вероятност за свръхпродукция на андрогени. Въпреки това трябва да се отчитат и някои етнически особености. Например, дори слабо изразен хирзутизъм при азиатки може да подсказва ексцесивна андрогенна секреция. Обратно, при пациентки с умерен или тежък хирзутизъм или при такива със съпътстващо нарушение е много вероятно наличието на хиперандрогенемия. Внезапната поява на повишено окосмяване, неговата ускорена прогресия, липсата на ефект от лечението, както и наличието на вирилизация, могат да бъдат признаци на андроген-продуциращ тумор.

Важно е да се сменя щателна анамнеза за употребявани медикаменти от типа на анаболни стероиди сред спортистки и па-

циентки с ендометриоза или сексуална дисфункция. Валпроевата киселина е антиконвулсант, който може да повиши серумните нива на тестостерона. Високата честота на поликистозна яйчникова болест (ПКЯБ), като причина за хирзутизъм, заедно с медицинските последици на заболяването налагат активно търсене на признаци за ановулация (менструални нарушения, инфертилитет), централен безитет, нарушения във въглехидратната и липидната обмяна, аcanthosis nigricans или наследствена обремененост със захарен диабет тип 2.

При наличие на менструални нарушения дори лекият фокален хирзутизъм обикновено е свързан с хиперандрогенемия. Въпреки че най-вероятната диагноза при жени с умерен до тежък хирзутизъм и повишен тестостерон е ПКЯБ, клиницистите трябва да изключат някои други състояния, като бременност, овариални или адринални неоплазми, други ендокринопатии. Обикновено са необходими следните изследвания: тест за бременност; УЗД на малкия таз за установяване на яйчникова неоплазма или поликистозни яйчници; изследване на пролактин; изследване на ДХЕАС и 17-хидроксипрогестерон за изключване на адринална хиперандрогенемия; изследване в насока синдром на Кушинг, тиреоидна дисфункция или акромегалия при наличие на допълнителни симптоми на тези заболявания. Ако тези най-чести състояния са изключени, асоциацията на повишено окосмяване и завишени нива на тестостерона с ановулация или поликистични яйчници покрива критериите за ПКЯБ. В някои случаи, обаче, се налага допълнително търсене на източника на хиперандрогения, което предполага допълнителни изследвания, например други стероиди (андростендион), КАТ при съмнение за надбъбречен тумор, динамични тестове със Синактен, дексаметазон или гона-

дотропин-освобождаващ хормон (ГОХ), генотипиране на CYP21A2 или оценка на отговора спрямо хормонална терапия. Следва да се подчертае, че за измерване на андрогенните нива се определя общ тестостерон в ранните сутрешни часове като скринингов тест. При нормални нива на тестостерона в комбинация с други рискови фактори за хиперандрогения или при хирзутизъм, който не се повлиява от терапия, се препоръчва изследване на свободен тестостерон в специализирана лаборатория. При пациентки със съмнение за КВНХ (фамилна анамнеза, рискова етническа група) се препоръчва изследване на сутрешен 17-ОН-прогестерон във фоликулинова фаза. Рискови етнически групи за КВНХ са еврейките Ешкенази (честота 1:27), жените от испански (1:40) и славянски (1:50) произход.

Лечение на хирзутизма при пременопаузални жени

Препоръки

1. При жени, за които лечението на хирзутизма е важно, се препоръчва както фармакологична терапия, така и методи за директно премахване на окосмяването. Изборът между тези опции зависи от предпочитанията на пациентката, възможността за директно локално премахване на окосмяването, както и от това, доколко съответната жена може да си позволи съответните възможности.

Развитието на хирзутизъм зависи от циркулиращите андрогенни нива, както и от отговора на пилосебацейната единица към локалната концентрация на андрогени. Следователно съществуват два основни подхода към лечението на хирзутизма, които могат да се използват самостоятелно или в комбинация: (а) фармакологична терапия, която повлиява производството или действието на андрогените, (б) директни методи за редукция или пре-

махване на окосмяването, като козметични техники, електролиза или фотоепилация. Въпреки че някои експерти препоръчват лечение, съобразено с тежестта на хирзутизма (умерен: ФГ-сбор 8–15; тежък: ФГ-сбор над 15), този подход има редица ограничения: много клиницисти не изчисляват ФГ-сбора; повечето жени вече са се подложили на обезкосмяване преди първия преглед, което прави оценката невъзможна; решението за лечение зависи от степента, до която хирзутизмът нарушава субективното благосъстояние на пациентката (някои жени с по-нисък ФГ-сбор могат да бъдат значително по-стресирани от окосмяването в сравнение с други жени с по-висок ФГ-сбор). Затова лечение се препоръчва при хирзутизъм, който причинява значителен дистрес на съответната жена (важен за пациентката хирзутизъм).

Козметичните мерки за лечение на хирзутизма включват методи за премахване на косменото стебло от повърхността на кожата (депиляция) и такива, които изкореняват косменото стебло от луковицата (епилация). Бръсненето е популярен метод за депиляция, което не засяга скоростта на растеж, продължителността на анагенната фаза или космения диаметър. Последващите космен растеж обаче е свързан с проекция върху кожата на отразяното космено стебло вместо на изтънения неотрязан връх, което създава впечатление за забеляване на космите. Често се използват и химически депилатори, повечето от тях съдържат сяра и имат неприятна миризма, а някои могат да индуцират дерматит. Епилационните техники са евтини и безопасни, но предизвикат дискомфорт. Възможно е възникване на кожни раздразнения и белези, фоликулити и хиперпигментация. Изрусването с водороден пероксид и сулфати също е често използван метод за при-

криване на нежелано, най-често лицево окосмяване. Страничните ефекти включват възпаление, сърбеж и понякога обезцветяване на кожата.

Фармакологична терапия

Препоръки за монотерапия

1. При по-голямата част от жените е уместно прилагане на орални контрацептиви за лечение на хирзутизъм. Поради тератогенния потенциал не се препоръчва антиандрогенна монотерапия, ако не е осъществена адекватна контрацепция.

2. При жени, които не могат или са избрали да не забременяват, е уместна терапия или с орални контрацептиви, или с антиандрогени. Изборът зависи от жената, като се отчита ефективността, страничните ефекти и цената на лечението.

3. Не се препоръчва употреба на флутамид.

4. Не се препоръчва употреба на локални антиандрогени при хирзутизъм.

5. Не се препоръчва употреба на инсулинови очувствители като лечение на хирзутизма.

6. Не се препоръчва употреба на кортикостероиди при хирзутидни жени без данни за вродена надбъбречна хиперплазия. Такова лечение е уместно при жени с хирзутизъм вследствие на КВНХ, които имат субоптимален отговор към орални контрацептиви и/или антиандрогени, лоша поносимост към посочените медикаменти или търсят медицинска помощ за индукция на овулацията.

7. Не се препоръчва употреба на ГОХ-агонисти, освен при жени с тежка хиперандрогения (например при овариална хипертекоза), които имат субоптимален отговор към орални контрацептиви и антиандрогени.

8. За всяко фармакологично лечение се препоръчва продължителност от най-малко 6 месеца преди да се направи корекция на дозата, промяна на медикамента или добавяне на втори препарат.

Монотерапия –

орални контрацептиви (ОК)

ОК съдържат синтетичен естроген (етинил естрадиол) в комбинация с прогестин. Повечето от тези прогестини са местостеронови производни и могат да повлияят лабораторните маркери. Други прогестини, като дроспиренон и ципротерон ацетат, нямат структурно сходство с местостерона и функционират като андроген-рецепторни антагонисти. Оралната контрацептивна терапия намалява хиперандрогенията чрез различни механизми, включително потискане на секрецията на ЛХ, стимулация на хепаталната продукция на глобулина, свързващ половите хормони (ГСПХ), и съответно намаляване на свободния местостерон, леко потискане на адrenalните андрогени, слабо нарушаване на свързването на андрогените с техния рецептор. ОК имат и допълнителен позитивен ефект, те осигуряват контрол на месечните кръвотечения и ефективна контрацепция. Терапията с ОК е свързана с изразена редукция на хирзутизма. Степента, до която намаляването на хирзутизма отразява редукцията на натрупания у пациентката дистрес, свързан с повишеното окосмяване, остава неясна.

Монотерапия –

антиандрогени

Спиронолактонът е дозо-зависим конкурентен инхибитор на андрогенния рецептор, а освен това и инхибитор на 5-алфа-редуктазната активност. Анализът на две проучвания, които сравняват употребата на Спиронолактон, 100 мг дневно, с плацебо, показват значима редукция на ФГСбора по действие на медикамента. Известно е, че ефектите на препаратите са дозо-зависими. Също така дозо-зависими са и менструалните нарушения, които съпътстват употребата му, ако заедно с него не е приложено и лечение с ОК. То рядко може да доведе до хиперкалиемия, да увеличи диурезата и по-рядко да предизвика пос-

турална хипотензия и замайване в началото на терапията. Подобрено на всички останали антиандрогени, употребата на Спиронолактон по време на бременност може да предизвика фетален мъжки псевдохермафродитизъм, поради повишената чувствителност на гениталиите на плода към синтетични полови хормони в майчиния организъм. Ципротерон ацетатът (ЦПА) е друг антиандроген, който се използва широко по света за лечение на акне и хирзутизъм, но не е на разположение в САЩ. ЦПА е прогестагенно съединение с анти-андрогенна активност. Той инхибира андрогенния рецептор, както и 5-алфа-редуктазната активност. Също така потиска серумните гонадотропини и андрогенните нива. Проучванията показват, че ЦПА, 2 мг, в комбинация с етинил естрадиол е по-ефективен от плацебо, но не е по-добър от другите анти-андрогени. Поради гългия си полуживот ЦПА обикновено се назначава за 10 дни (5–15 ден от МЦ) в комбинация с етинил естрадиол 20–50 мкг/дневно (5–25 ден), за да се осигури менструална цикличност. Обикновено се започва с дози от 50–100 мг/д, за да се постигне максимален ефект, след което се продължава с ниска поддържаща доза от 5 мг/д. ЦПА 2 мг се използва също в комбинация с етинил естрадиол 35 мкг в комбиниран контрацептивен препарат. Обичайно антиандрогенът се толерира добре, но са възможни дозо-зависими метаболитни нарушения, подобни на тези при високи дози ОК. Дроспиренонът, който се използва в някои ОК, е също антиандроген, макар и много слаб. Например Дроспиренон, 3 мг (обичайната доза в ОК), се равнява приблизително на 25 мг Спиронолактон или 1 мг ЦПА. 12-месечно проучване сравнява ОК с Дроспиренон, 3 мг, или с ЦПА, 2 мг, и показва сходно понижаване на степента на хирзутизъм.

Финастерид е медикамент, който потиска 5-алфа-редуктазната активност тип 2. Тъй като при хирзутизъм е увеличена ак-

тивността и на двата типа редуктаза, ефектът на финастерид е частичен. Проучванията показват добър ефект на препарата – намаляване на степенята на хирзутизм с 30-60%, също както и намаление на космения диаметър. Този ефект е подобен на резултатите от използване на други антиандрогени, като няма съществени странични ефекти. Едно проучване показва сходен ефект на 5 мг финастерид в сравнение със 100 мг спиронолактон, докато друго намира по-голяма ефективност на спиронолактона при продължителна употреба. Най-често предписваната доза на финастерид е 5 мг, някои изследвания показват, че 7,5 мг е по-ефективна доза, докато 2,5 и 5 мг имат еднакъв ефект върху окосмяването.

Флутамид е чист антиандроген, който потиска по дозо-зависим начин андрогенния рецептор. Няколко малки рандомизирани проучвания показват, че дози между 250 и 750 мг дневно са еквивалентни по ефективност на 5 мг финастерид или 100 мг спиронолактон. Според други автори флутамид е по-ефективен от ЦПА, финастерид или ГОХ агонистите. Най-често използваната доза е 500 мг дневно, но според някои експерти доза от 250 мг е също толкова ефективна при хирзутизм. Основното опасение при употребата на флутамид е неговата хепатотоксичност, която може да доведе до чернодробна недостатъчност и смърт. Този ефект вероятно също е дозозависим, тъй като хепатотоксичност не е наблюдавана нито при девойки, употребяващи дози до 250 мг дневно, нито при млади жени, получаващи флутамид до 375 мг дневно. На база на наличните данни не се препоръчва прилагането на флутамид като терапия на първи избор. Ако все пак медикаментът се прилага, е необходимо той да бъде в най-ниската възможна ефективна доза при стриктен мониторинг.

Кремовете с антиандрогени имат малка ефективност. Проучванията върху канренон-5-алфа (активен метаболит на спиронолактона) и локален финастерид (0,25% или 0,5%) са противоречиви и показват както подобрение, така и липса на ефект.

Систематичният обзор на публикуваните данни показва, че всеки от използваните антиандрогени (спиронолактон, финастерид, флутамид) е по-ефективен от плацебо, докато между действието на отделните антиандрогени няма съществена разлика.

Монотерапия – инсулинови очувствители

Намалението на инсулиновите нива чрез фармакологични средства намалява хиперандрогенемията. Мнението относно мястото на лекарствата, които намаляват инсулиновите нива в терапията на хирзутизма, особено при липса на метаболитни или менструални нарушения, характерни за ПКЯБ, е все още противоречиво. Както метформин, така и тиазолидиндионите намаляват серумния инсулин. Метформин потиска чернодробната продукция на глюкоза, което води до намаляване на инсулиновите нива и последващо намаляване на текалната продукция на андрогени. Обратно, тиазолидиндионите подобряват действието на инсулина в мускулите, черния дроб и мастната тъкан и имат слаб ефект върху чернодробната продукция на глюкоза. Както метформин, така и тиазолидиндионите могат пряко да повлияят овариалната стероидогенеза, но това вероятно не е основната причина за намаляване на овариалната андрогенна продукция. Тиазолидиндионите, използвани за лечение на диабет, имат редица странични ефекти, включително екзациербация на сърдечна недостатъчност (дори и при недиабетици), макуларен оток, остеопоротични фрактури (особено при постменопаузални жени). Нещо повече, извършен наскоро метаанализ

показва, че розиглитазон може да увеличи възможността за сърдечно-съдов инцидент при пациенти с риск или при такива с новодиагностициран диабет. Вероятността за такива явления при хирзутидни жени остава неизяснена. Систематичният анализ открива 9 плацебо-контролирани проучвания върху действието на лекарства, намаляващи нивата на инсулин, при жени с хирзутизм. Метаанализът показва значим, но минимален ефект на инсулино-понижаващите медикаменти върху хирзутизма, при крайно противоречиви резултати в отделните проучвания. 11-месечното лечение с троглитазон (препарат, който вече не се употребява) води до значимо понижение на окосмяването в сравнение с плацебо, докато осем изследвания с метформин в сравнение с плацебо не показват значимо подобрение. Същевременно са налице 5 проучвания, които сравняват инсулино-понижаващи медикаменти с ОК. Метаанализът не показва значима разлика в степенята на хирзутизма при двете терапии. Също така са налице три проучвания, които сравняват метформин с антиандрогени, също със съществени противоречия между проучванията. Метаанализът показва пониска степен на хирзутизм след терапия с антиандрогени в сравнение с метформин.

Монотерапия с глюкокортикоиди

Глюкокортикоидите (ГК) се използват като трайна терапия при болни с класическа вродена надбъбречна хиперплазия, дължаща се на 21-хидроксилазен дефицит. При пациентки с късна форма на заболяването ГК са ефективни за индукция на овулацията, но тяхната роля по отношение на хирзутизма е противоречива. Много жени с хиперандрогенния, включително такива с ПКЯБ, имат повишена адренална продукция на андрогени в сравнение с нехирзутидни жени. Болните с късна форма на вродена надбъбречна

хиперплазия (КВНХ), както и тези с функционален адrenalен андрогенен експес (например глюкокортикоид-чувствителна хиперандрогения), заемат само 2 до 10% от тях. ГК в ниски дози намаляват адrenalната андрогенна продукция без да потискат съществено продукцията на кортизол. За съжаление ниските дози намаляват субоптимално тестостероновите нива, макар че концентрациите на ДХЕАС спадат съществено. Високите дози ГК от своя страна са свързани с белези на хиперкортицизъм. В литературата се застъпват различни дозови режими (10–20 мг хидрокортизон, 2,5–10 мг преднизон или 0,25–0,5 мг дексаметазон нощем), но за съжаление липсва съгласие по отношение на оптималната дозировка, поради недостатъчните сведения за ефективността и безопасността на лечението. При пациентките с чиста адrenalна хиперандрогения супресията на адrenalните андрогени често подобрява слабо хирзутизма, макар че може да настъпи и продължителна ремисия след спиране на терапията. Въпреки че при жени с КВНХ ГК могат да повлияят хирзутизма, често антиандрогените са по-ефективни. Проучване, което сравнява лечение с ЦПА и хидрокортизон при жени, установява по-добър ефект върху хирзутизма при първата група. Същевременно андрогенните нива се нормализират само при втората група, което показва важната роля на периферната андроген рецепторна чувствителност за кожните прояви на хиперандрогенемията. Мекият ефект на ГК върху хирзутизма се потвърждава от друго проучване, при което жени с хирзутизъм от адrenalен произход са рандомизирани да получават ОК (ЦПА + етинилестрадиол) или дексаметазон. Серумните нива на ДХЕА и ДХЕАС намаляват само във втората група, но значимо повлияване на хирзутизма се установява при повече жени от първата група (66% срещу 31%). Проучвания върху несе-

лктирани групи жени с хиперандрогенемия показват аналогични резултати. Две изследвания са извършени при пациентки с глюкокортикоид-чувствителен хиперандрогенен хирзутизъм (жени, които показват намаление на серумния тестостерон с над 50% след тридневно приложение на дексаметазон). Страничните ефекти, свързани с глюкокортикоидното лечение, включват кушингоидни стрии, натрупване на тегло, артериална хипертония, адrenalна атрофия и намалена костна минерална плътност. Те могат да възникнат независимо от ежедневните или алтерниращи режими на приложение, дори при препоръчаните дози. Нивата на ДХЕАС следва да се използват като показател за степента на адrenalна супресия (прицелната стойност е около 70 мкг/дл).

Монотерапия – ГОХ-агонисти

Приложението на ГОХ-агонисти се базира на това, че хирзутизмът е поне частично зависим от гонадотропините. Действието на хроничната терапия с агонист е да се супресират нивата на ЛХ и в по-малка степен на ФСХ, което води до потискане на яйчниковата функция и съответно на продукцията на овариални андрогени. Данните за ефекта на ГОХ-агонистите идват предим-

но от плацебо–неконтролирани проучвания. Те показват значима редукция на ЛХ, овариалните андрогени и ФГ-сбора. При сравнение с ОК терапия се установява, че ГОХ-агонистите имат сходен ефект за намаляване на хирзутизма при съответните пациентки. Не са публикувани сравнения между ГОХ агонисти и инсулинови очувствители. В заключение, въпреки слабия положителен ефект на ГОХ-агонистите в сравнение с плацебо, няма данни за предимство в сравнение с другите методи на лечение (ОК, антиандрогени). Нещо повече, те са с изключително висока цена, водят до тежък естрогенен дефицит с менопаузални симптоми, поради което налагат допълнително прилагане на естрогени. Поради това не се препоръчва тяхната употреба при жени с хирзутизъм.

В заключение, за момента не се препоръчва употребата на конкретен ОК пред останалите медикаменти от тази група. Съществуват теоретични причини за избягване на препарати, които съдържат левоноргестрел поради високите му проандрогенни свойства в сравнение с другите медикаменти, които съдържат гестагени с ниска андрогенна активност (норгестимейт, дезогестрел) или прогестини с антиандрогенна активност (дроспиренон, ЦПА).

Антиандрогени за лечение на хирзутизъм	
Ципротерон ацетат	* 50-100 мг дневно на 5-15 ден от МЦ в комбинация с етинилестрадиол (ЕЕ) 20–35 мкг на 5-25 ден от МЦ; * Като комбиниран ОК (ЕЕ 35 мкг + ципротерон ацетат 2 мг)
Спиронолактон	100–200 мг дневно в два приема
Финастерид	2,5–5 мг дневно
Флутамид	250–500 мг дневно – висока доза 62,5–250 мг дневно – ниска доза
Глюкокортикоиди за монотерапия и в комбинация с антиандрогени (спиронолактон или ципротерон ацетат)	
Хидрокортизон	10–20 мг два пъти дневно
Преднизон	2,5–5 мг вечер или по алтернираща схема (предпочита се пред дексаметазон, поради възможността за по-fino титриране, за да се избягат страничните ефекти)
Дексаметазон	0,25–0.50 мг вечер

Табл. 1. Препоръчвани дози антиандрогени и най-често използвани глюкокортикоиди като препарати от втора линия за лечение на КВНХ

Обратно на очакванията, едно малко проучване не показва съществена разлика в ефективността на ОК, съдържащи левоноргестрел или дезогестрел, по отношение на хирзутизма. Левоноргестрел може да засегне метаболитните биомаркери в сравнение с други прогестини с по-слабо андрогенно действие, но до момента няма данни за клинична значимост на тези ефекти. ОК, съдържащи 30-35 мкг етинил естрадиол или по-ниска дозировка от 20 мкг, могат да се използват за потискане на овариалната андрогенна продукция. Няма проучвания, които да изследват влиянието на ниско дозираните препарати върху хирзутизма, но се предполага, че ефектът им е сходен с този на стандартните. Не се препоръчва лечение с определен антиандроген, но се застъпва становището, че е неуместна употреба на флутамид.

Препоръки за комбинирана терапия

1. При пациентки, притеснени от хирзутизма, който не се повлиява от монотерапия с ОК в течение на 6 месеца, е уместно добавяне на антиандроген.

Пет рандомизирани клинични проучвания са посветени на комбинираната терапия на ОК с антиандрогени в сравнение само с ОК. Метаанализът не показва значима разлика между двете групи. Суберуповият анализ показва, че добавянето на високи дози ЦПА към ОК, които съдържат ниски дози от същия антиандроген, не подобрява състоянието на пациентките. Обратно, прилагането на спиронолактон или финастегид към самостоятелното лечение с ОК води до малко, но значимо подобрение у хирзутидните жени. Приложението на инсулин-понижаващи препарати, като метформин, към антиандрогени (флутамид) не води до съществено подобрение в сравнение с терапията само с флутамид. Приложението на ГК към антиандрогенна терапия не подобрява степента на намаление на повишеното окосмяване. В две проучвания, които

сравняват дексаметазон + спиронолактон със спиронолактон, се установява еднакво понижение на ФГ сбора в двете групи. Трябва да се има предвид обаче, че лечението с ГК може да окаже по-траен ефект върху хирзутизма. В проучване върху 54 жени, рандомизирани да получават монотерапия с дексаметазон или спиронолактон за 1 година, или комбинирано лечение с дексаметазон + спиронолактон за 1 или 2 години, са получени интересни резултати. Степента на хирзутизм и андрогенните нива остават ниски 1 година след спиране на терапията с дексаметазон, независимо от това дали е бил включен спиронолактон. При жените, лекувани само със спиронолактон, окосмяването се възстановява до изходните нива в рамките на една година. При пациентките, получавали комбинирана терапия в течение на две години се установява дори последващо намаление на ФГ-сбора (табл. 1).

Тъй като ГОХ-агонистите предизвикват тежък хипоестринизъм и костна загуба при самостоятелно приложение, се използват комбинирани режим с естрогени или естроген-прогестинови препарати. Добавянето на естрогени и прогестини към лечението с ГОХ-агонисти намалява костната загуба и климактеричните симптоми. Включването на естрогени към ГОХ-агонистите води до по-изразена редукция на окосмяването според едно проучване, но не и според други. Някои изследователи считат, че комбинацията ГОХ с ОК не подобрява степента на хирзутизма, но намалява космения диаметър. Лечението с ГОХ-агонисти и ОК не води до значимо подобрение на хирзутизма в сравнение с монотерапията с ОК според две неконтролирани проучвания. Обратно, плацебо-контролирано проучване показва, че комбинацията ГОХ+ОК води до по-изразена редукция на окосмяването по брадичката в сравнение с изолираното приложение на ОК, макар че общият ФГ-сбор не се различава в двете групи.

Директни методи за отстраняване на окосмяване

Препоръки.

1. За жени, които избират техники за трайно отстраняване на окосмяването, се препоръчва фотоепиляция. При пациентки, които са подложени на фотоепиляция, но се стремят към по-бърз начален резултат, е уместно добавянето на ефлорнитинов крем. При болните с установена хиперандрогенемия се препоръчва фармакологична терапия за минимизиране на последващия космен растеж.

„Временни“ методи за обезкосмяване

Често използвани са методите на епиляция, които са безопасни и евтини, но могат да предизвикат известен дискомфорт, както и на депиляция, чийто ефект е извънредно краткотраен. Понякога в допълнение се използва и изрусването, но то може да доведе до кожни раздразнения, сърбеж и депигментация на кожата.

„Перманентни“ методи за редукция на окосмяването - електролиза и фотоепиляция

Голямо количество устройства за фотоепиляция са регистрирани в САЩ за редукция на окосмяването. Под „перманентно намаление на окосмяването“ се разбира редукция с 30% или повече на броя на терминалните косми след съответната терапия, което остава стабилно за период, по-продължителен от пълния растежен цикъл на космения фоликул (4-12 месеца според телесния участък). Електролизата също се счита за такъв тип метод. Тя е на разположение от дълги години за премахване на нежеланото окосмяване. При тази техника се прилага ток в космения фоликул. Има два основни типа електролиза – галванична и термолиза, като според някои комбинацията от двете техники е по-ефективна. Въпреки че се твърди, че електролизата е ефективна при повечето

жени, на практика са публикувани много малко проучвания. Едно изследване показва предимство на електролизата пред оскубването в аксиларната област. Електролизата може да бъде болезнена и отнемаща време, тъй като се обработва всеки косъм индивидуално. За ограничени участъци нейното използване е оправдано. Страничните ефекти включват еритема, поствъзпалителна пигментация, кожни белези. За облекчаване на болката може да се използва лидокаин локално.

Фотоепиляцията (редукция на окосмяването с помощта на светлинен източник) е друг широко използван метод. Източниците могат да бъдат лазерни или нелазерни (интензивна пулсова светлина). Най-често използваните лазери включват александрит и неодимциум. Различните типове лазери и промените в енергопотока и пулсовата честота позволяват широка степен от терапевтични опции, съобразени с всеки тип кожа. Премахването на окосмяване с лазерни устройства или интензивна пулсова светлина (ИПЛ) се основава на селективната фототермолиза. Косъмът се унищожава посредством лъч с дължина на вълната, която се абсорбира добре от меланиновия пигмент, и пулсова продължителност, разрушаваща го избирателно, без засягане на околната тъкан. Въпреки деструкцията на космената луковица е възможно велусни космени фоликули да останат и да дадат начало на терминално пигментирано окосмяване при наличие на излишък от андрогени. Това обяснява защо при много жени окосмяването рецидивира.

Лазерните и светлинните източници работят в диапазона на червената и инфрачервената дължина на вълната. Цената на фотоепиляцията зависи от големината на обработвания участък и броя на необходимите проце-

дури, като съществуват регионални и интернационални различия. Две проучвания сравняват прилагането на лазер и електролиза за намаляване на окосмяването. В едното проучване, при което се цели премахване на аксиларно окосмяване, 12 жени получавали три лазерни процедури върху лявата аксила и четири електролитични - върху дясната. След 6 месеца се установява редукция на окосмяването в третирания с лазер участък със 74% срещу 35% с електролиза. Авторите показват, че лазерното лечение е по-скъпо, но е свързано с по-малко болка и е около 60 пъти по-бързо. Повечето проучвания върху употреба на лазер и ИПЛ са с разнообразни методологични характеристики. ИПЛ и радиочестотните процедури могат да бъдат ефективни за пациентки със светло или бяло окосмяване. Редица изследвания показват краткотрайна ефективност на фотоепиляционните методи (до 6 месеца след приключване на терапията), но някои демонстрират и по-дълготрайна ефективност. Фотоепиляцията изглежда по-надежден метод за премахване на окосмяването в сравнение с конвенционални процедури като бръснене, скубане и електролиза. Повечето резултати са от пациентки със светла кожа и тъмно окосмяване, но при някои тъмнокожи също са наблюдавани добри резултати при употреба на лазер с по-голяма дължина на вълната. Изследване върху 88 жени с ПКЯБ също показва, че лазерната терапия е по-ефективна от плацебо. Също така сред 144 жени се установява, че прилагането на три лазерни процедури има по-дълготраен ефект в сравнение с една или две третирания. В заключение, съществуват доказателства (предимно от неконтролирани проучвания), които показват, че лазерът и

ИПЛ процедурите са ефективни за краткотрайна редукция на окосмяването (до 6 месеца), с по-малко доказателства за дълготрайна полза. Множествените третирания подобряват ефективността. Ограниченията за приложение включват болка, необходимост от повторение на третирането и потенциален риск от депигментация и белези. Идеални за този тип процедури са жените със светла кожа и тъмно окосмяване, при които лазерната енергия се абсорбира основно в меланина, но не и в околния епидермис. По-късите дължини на вълните са оптимални за тези пациентки. Някои лазери с по-голяма дължина на вълните или ИПЛ могат да се използват при жени с тъмен цвят на кожата и тъмно окосмяване, като се установява по-нисък риск от изгаряния и хиперпигментация. ИПЛ със съпътстващо радиочестотно излъчване може да бъдат ефективни при пациентки със светло окосмяване (табл. 2).

Топично лечение

Ефлорнитинът е необратим инхибитор на орнитиновата декарбоксилаза – ензим, който катализира скоростно-лимитиращата реакция при фоликуларния синтез на полиамини, необходими за космения растеж. Ефлорнитин хидрохлорид крем 13.9% (Vaniqa®) е разрешен в много страни за локално повлияване на нежелано лицево окосмяване. Ефлорнитинът не премахва космите, но намалява скоростта на космения растеж. Рандомизирано проучване показва, че медикаментът намалява хирзутизма и подобрява качеството на живот. Видими резултати се постигат след 6–8 седмици, а след спиране на лечението окосмяването се възстановява след около 8 седмици. Медикаментът може да се използва самостоятелно или в комбинация с лазерни процедури. Системната му абсорбция е изключително ниска, а кожни раздразнения са наблюдавани само в експериментални условия на свръхдозирание. При клинично използване страничните

Цвят на кожа/окосмяване	Избор на устройство за фотоепиляция
Светла кожа/тъмно окосмяване	Относително къса дължина на вълната
Тъмна кожа/тъмно окосмяване	Относително дълга дължина на вълната или ИПЛ (интензивна пулсова светлина)
Светло или бяло окосмяване	ИПЛ с радиочестотно излъчване

Табл. 2. Избор на метод за фотоепиляция

ефекти включват сърбеж или изсушаване на кожата. Две проучвания сравняват приложението на лазер върху горната устна в комбинация с ефлорнитинов крем или плацебо. И двете показват значителна редукция на окосмяването след приложение на медикамента, особено в ранните стадии. В едното изследване разликата е значима до 22 седмица и изчезва през 34 седмица. Във второто проучване по-голяма част от жените в групата с ефлорнитин показват пълен отговор в края на проучването. 42% считат, че степента на редукция на окосмяването е по-голяма с ефлорнитин, докато според 58% – няма разлика в сравнение с плацебо. И двете проучвания имат методологични ограничения. Предложението да се предпочита лазерна епилация пред електролиза се дължи на предимствата по отношение на ефикасност, удобство и намаляване на болката. При някои пациенти, по-важна е цената (в сравнение с ефективността) и при тях може да се предпочете електролиза пред лазер.

Резюме на препоръките

1. Диагноза на хирзутизма

1.1. Не се препоръчват изследвания за повишени андрогени при жени с изолиран лек хирзутизъм, поради малката вероятност за установяване на медицински проблем, който би променил победението или прогнозата при съответната пациентка.

1.2. Препоръчват се хормонални изследвания при жени с:

► умерен или тежък хирзутизъм,

► хирзутизъм от всякаква степен, който се е появил внезапно, прогресира бързо или е свързан с някои от следните симптоми:

- менструални нарушения или инфертилитет;
- централно затлъстяване;

- акантоза;
- бърза прогресия;
- клиторомегалия.

2. Лечение на хирзутизма при пременопаузални жени

2.0. При жени, за които хирзутизмът остава съществен проблем въпреки козметичните мерки, се препоръчва както фармакологична терапия, така и методи за директно премахване на окосмяването. Изборът между тези опции зависи от:

А) предпочитанията на пациентката;

Б) размера на участъка с повишено окосмяване, предизвикващо дискомфорт, полежащ на директно локално премахване;

В) възможността за изпълване на методите за лечение.

2.1. Фармакологична терапия.

2.1.1. Препоръки за монотерапия.

2.1.1.1. При по-голямата част от жените е уместно прилагане на орални контрацептиви за лечение на хирзутизъм, който създава дискомфорт на пациентките. Поради тератогенния ѝ потенциал не се препоръчва антиандрогенна монотерапия при липса на адекватна контрацепция.

2.1.1.2. При жени, които не могат или са решили да не забременяват, е уместна терапия или с орални контрацептиви, или с антиандрогени. Изборът зависи от предпочитанията на конкретната жена, като се отчитат ефективността, страничните ефекти и цената на лечението.

2.1.1.3. Не се препоръчва употреба на флутамид.

2.1.1.4. Не се препоръчва употреба на локални антиандрогени при хирзутизъм.

2.1.1.5. Не се препоръчва употреба на инсулинови очувствители при хирзутизъм.

2.1.1.6. Не се препоръчва употреба на кортикостероиди при хирзутидни жени без

данни за вродена надбъбречна хиперплазия. Такова лечение е уместно при жени с хирзутизъм вследствие на КВНХ, които имат субоптимален отговор към орални контрацептиви и/или антиандрогени, лоша поносимост към посочените медикаменти или търсят медицинска помощ за индукция на овулацията.

2.1.1.7. Не се препоръчва употреба на ГОХ-агонисти, освен при жени с тежка хиперандрогения (например при овариална хипертекоза), които имат субоптимален отговор към орални контрацептиви и антиандрогени.

2.1.1.8. За всяко фармакологично лечение се препоръчва продължителност от най-малко 6 и повече месеца преди да се направи корекция на дозата, промяна на медикамента или добавяне на втори препарат.

2.1.2. Препоръки за комбинирана терапия.

2.1.2.1. При пациентки с важен за тях хирзутизъм, който не се повлиява от монотерапия с ОК в течение на 6 месеца, е уместно добавяне на антиандроген.

2.2. Директни методи за отстраняване на окосмяване

2.2.1. За жени, които избират техники за трайно отстраняване на окосмяването, се препоръчва фотоепилация. При пациентки, които са подложени на фотоепилация, но се стремят към по-бърз начален отговор, е уместно добавяне на локална терапия с ефлорнитинов крем. При болните с установена хиперандрогенемия, които са избрали техники за трайно отстраняване на окосмяването, се препоръчва фармакологична терапия за минимизиране на последващия космен растеж.

Реферирано по:

An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM, 93, 4, 1105–1120, 2008

Реферирани: д-р Ралица Робева, доц. Филип Куманов