МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
**ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА**

# ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

## ENDOCRINE DISEASES

**Редакционна колегия**

*Проф. д-р **М. Боянов**, дмн, гл. редактор*
*Проф. д-р **Цв. Танкова**, дмн, Доц. д-р **И. Цинликов**, дм*
*Доц. д-р **К. Тодорова**, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

*Списанието се обработва в БД*
**БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА**

| Ендокр. забол. |
| --- |
| Endokr. zabol. |

**Год. XLVII** **2018** **Брой 2**

по общия ред, валиден за общата популация, съгласно расата и възрастта на пациента. Ендокрикринното дружество има и една специална препоръка относно пациентите със захарен диабет тип 2, при които се установи нисък тестостерон – да не се прилага лечение с тестостерон с цел подобряване на гликемичния контрол.

*М. Боянова*

### ОЦЕНКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХИРЗУТИЗМА ПРИ ПРЕМЕНОПАУЗАЛНИ ЖЕНИ: ПРЕПОРЪКИ НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО ОТ 2018 Г.

Martin, K. et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2018, 103(4):1-25.

Препоръките на Ендокринното дружество относно хирзутизма представят темата така, че да провокират у лекаря по-консервативен начин на мислене и да загатнат, че нормата и патологията могат да стоят в двата края на един широк спектър от съчетания между външни белези (вид, разположение и степен на окосменост) и лабораторни отклонения (общ тестостерон) или анатомични находки (яйчникова поликистоза). Понякога привидно патологичното окосмяване се оказва вариант на нормата. Друг път леки прояви на повишено окосмяване се оказват патологични, ако се съчетаят с друго отклонение. Повечето препоръки са по-скоро предложения, тъй като не са налични достатъчно проучвания, съответно доказателства по темата, за да се дадат категорични насоки за поведение.

Модифицираната оценъчна система на Ferriman-Gallwey е златен стандарт за оценка на хирзутизма. Тази система оценява степента на окосменост (от 1 до 4) на 9 андроген-зависими зони по тялото на жената – над устните, по брадичката, около ареолите на гърдите и по протежение на гръдната кост, по линеа алба, над пубисната кост, по мишниците, по вътрешната страна на бедрата, по гърба и кръста. Несъвършенство на тази система е, че не включва всички андроген-чувствителни зони, които имат

значение при подозрение за хирзутизъм – например от двете страни на лицето, пред ушите, където при мъжете се оформят бакенбарди и задните части (глутеусите). Друго ограничение на тази система е нейната субективност. Когато има единична зона с по-силно окосмяване, а останалите зони са с незначително окосмяване, това води до висок краен резултат, което също е ограничение на метода. *При всички жени с абнормно висок резултат по Ferriman-Gallwey трябва да се изследва общият тестостерон.*

Трябва да се имат предвид някои термини и дефиниции. **Хирзутизъм** е наличието на по-голямо количество терминални косми, които се появяват по мъжки модел (повишено окосмяване в андроген-зависимите зони) при жени. **Локално засилено окосмяване** е наличието на нежелано по-изразено окосмяване в единична зона, което не води до абнормен резултат, сочещ хирзутизъм. **Важен за пациента хирзутизъм** е нежелано окосмяване от всяка една степен (от леко окосмяване до вирилизация), което причинява силен дистрес на жената и я кара да търси лечение. **Хиперандрогенизъм** (за целите на тези препоръки) се дефинира като клинични признаци, които са резултат от повишена андрогенна продукция и/или действие. **Идиопатичен хирзутизъм** е хирзутизъм без хиперандрогенемия и без други признаци или симптоми, насочващи към хиперандрогенно ендокринно разстройство.

Хирзутизъм обикновено се подозира при оценка по Ferriman-Gallwey над 95-ия персентил за съответната популация. Генерализиран хирзутизъм е наличен при резултат ≥ 8 за американките, докато при жените от средиземноморския регион, испанките и жените от Средния изток, за хирзутизъм се приема резултат ≥ 9-10; при жените от Южна Америка ≥ 6; при азиатките ≥ 2-7 (за китайките от Северен Китай и от Южен Китай, съотв.).

По-ниските резултати по Ferriman-Gallwey оценъчната система могат да бъдат клинично значими. В проучване при 633 неподбрани жени от бялата и черната раса близо 70% с резултат ≥ 3 и дори по-нисък смятат себе си за имащи повишено окосмяване и използват някакво козметично решение. Това се

доближава до дефиницията за „важен за пациента хирзутизъм". Нещо по-важно, *установено е, че дори минимално повишеното окосмяване се асоциира с подлежащ хиперандрогенизъм, ако са налице менструални нарушения*.

Хирзутизмът трябва да се разграничи от хипертрихозата – генерализирано повишено окосмяване, което може да е наследствено или резултат от някои лекарства (фенитоин, циклоспорин) и което засяга предимно неандроген-зависимите зони като подбедриците и предмишниците. Хипертрихозата не се причинява от излишък на андрогени, въпреки че хиперандрогенемията може да я влоши.

**Патогенезата** на хирзутизма е следната – повишените андрогенни нива стават причина велусните космени фоликули в полово-специфичните зони (или андроген-зависимите зони) да се развият като терминални косми, които са по-големи и по-тъмно пигментирани. Космите растат неритмично, в несинхронни цикли. Растежната фаза (анаген) е различна за всяка зона от тялото и е около 4 месеца за окосмяването на лицето. По тази причина резултат от хормоналната терапия може да се търси едва 6 месеца след започването ù, а 9 месеца са необходими, за да се види и максималният ù ефект. Хирзутизмът е резултат от взаимодействието между два фактора – нива на плазмените андрогени и повишена чувствителност на космените фоликули към тях. Частично тази чувствителност се дължи на локалното превръщане на тестостерона в дихидротестостерон посредством ензима 5-алфа-редуктаза. Дихидротестостеронът тогава се свързва с неговия рецептор в космения фоликул. Трябва да се подчертае обаче, че **корелацията между нивото на андрогените и оценката по Ferriman-Gallwey е слаба.** При ниска локална чувствителност в съответната андроген-зависима зона, високите андрогени може да не доведат до външни прояви, типични за хирзутизма. Все пак **по-голямата част от случаите на хирзутизъм (> 80%) се дължи на високи андрогенни нива**. Също **голяма част от жените с хирзутизъм (70-80%) имат синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ).** Диагнозата СПКЯ се приема при наличие на две от три находки: хроничен

хиперандрогенизъм, който не може да бъде обяснен с друга ендокринопатия заболяване (например карцином); олигоовулация; ултразвукова находка, характерна за яйчниковата поликистоза. Причината за хиперандрогенизма при СПКЯ в повечето случаи е гонадотропин-зависима функционална яйчникова свръхпродукция на андрогени. При стимулация с гонадотропин яйчниците реагират на стимула по-силно, а нарушението е функционално. В част от случаите надбъбречните жлези също имат леко повишена чувствителност към стимулацията с аденокортикотропен хормон. И накрая, в редки случаи ПКОС се дължи на изолирана функционална надбъбречна свръхпродукция. Често при жените със СПКЯ се намира и инсулинова резистентност и/или затлъстяване, а то може да влоши проявите на СПКЯ или да ги наподоби.

При 5-20% от жените хирзутизмът е идиопатичен. Това означава, че нивата на андрогените при тези жени са нормални, овулацията и менструацията им са редовни, но те имат повишено окосмяване. С други думи не се намират никакви други прояви на СПКЯ или друга ендокринопатия, протичаща с повишено окосмяване. Част от тези жени попадат в графата „овулаторен СПКЯ“ – фенотипна проява на СПКЯ, при която се намира поликистозна морфология на яйчниците и клинично се обективизира хирзутизъм (по Ротердамските критерии за поставяне на диагнозата СПКЯ). Данните от статистиката посочват дори по-висок процент на жените с идиопатичен хирзутизъм – при около 50% от жените с лек хирзутизъм (между 8 и 15 точки по Ferriman-Gallwey за жените в САЩ), той е идиопатичен. Не се знае обаче какъв е процентът на жените с идиопатичен хирзутизъм, които отговарят на Ротердамските критерии за „овулаторен СПКЯ“, защото сред тази група жени не са правени проучвания, използващи трансвагинален ултразвук и висококачествени лабораторни методи за определяне на андрогенните нива. Не е ясно дали идиопатичният хирзутизъм се дължи на локално изменен механизъм на действие на андрогените в космения фоликул (т.нар. кожен хиперандрогенизъм) или на друго изменение в биологията на косъма. Рутинното изследване на други андрогени освен

тестостерона обикновено не носи допълнителна полза за уточняване на хирзутизма. Това не е валидно за всички раси. Например в страните от Средния изток честотата на некласическата форма на вродена надбъбречнокорова хиперплазия (ВНКХ) при жени с хиперандрогенизъм е между 5 и 10%. За САЩ честотата е между 1-2%, а за Испания, Франция, Италия и Канада – между 3 и 6%. Особено често се среща при евреите, заселили Централна и Източна Европа (ашкенази).

При жени с лек хирзутизъм, еуменорея и нормален серумен общ тестостерон не се налагат допълнителни изследвания. Позадълбочени изследвания са показани само при наличие на клинични доказателства, че хирзутизмът може да се дължи на някое ендокринно заболяване, протичащо с хиперандрогенизъм. Както беше отбелязано, 50% от жените с лек хирзутизъм имат идиопатичен такъв. В останалите 50% нивата на общия и/или свободния тестостерон най-често са завишени. Те са високи и при повечето жени с умерен и тежък хирзутизъм. Обратното също е вярно, повечето жени с двукратно повишени андрогенни нива имат някаква степен на хирзутизъм или друга изява на хиперандрогенизма като себореен дерматит, акне вулгарис или алопеция.

В диференциалната диагноза на хирзутизма трябва да се разглежда на първо място СПКЯ, следваща по честота причина е некласическата форма на ВНКХ – намира се при 4,2% от хиперандрогенните жени по света (с по-висока честота при някои етнически групи); андроген-продуциращ тумор – около 0,2% от случаите на хиперандрогенизъм при жени, в 50% малигнен; синдром на Кушинг, акромегалия, хипотиреоидизъм и рядко хиперпролактинемия, но тези нозологични единици имат други, по-характерни прояви. И накрая, клиницистите трябва да разпитват за употреба на локални андроген-съдържащи средства, прилагани от партньора, както и дали жената приема андрогенни препарати, анаболни стероиди (лабораторните методи не могат да ги измерят) или валпроева киселина.

**Диагноза на хирзутизма**

***Препоръки***

*При всички жени с абнормно висок резултат по Ferriman-Gallwey трябва да се изследва общ серумен тестостерон. При нормален резултат се препоръчва ново изследване, този път на сутрешни нива на общ и свободен тестостерон с достоверен метод (например масспектометрия) във фоликуларна фаза (4-20 ден от менструалния цикъл, ако: има умерен до тежък хирзутизъм; има менструални нарушения; няма подобрение на хирзутизма от провежданото лечение. При високи нива на тестостерона при всички се препоръчва скрининг за некласическа форма на ВНКХ чрез изследване на 17-ОН-прогестерон сутрин във фоликуларна фаза на менструалния цикъл или независимо от фазата, ако жената е с аменорея. При пациентки с хирзутизъм и висок риск от ВНКХ (роднини с тази диагноза или високорискова етническа група) се препоръчва изследване на 17-ОН-прогестерон даже при установени нормални общ и свободен тестостерон.*

*Не се препоръчва изследването на андрогени при жени с нормална менструация и с нормален резултат по Ferriman-Gallwey, които имат локално повишено окосмяване, тъй като вероятността да се намери медицинско обяснение, което да промени поведението, е малка.*

Хирзутизмът е клинична диагноза. Уточняването на неговата причина няма голямо значение при избора на лечебен подход за самия хирзутизъм. В случай на подлежащо ендокринно нарушение обаче може да се касае за диагноза, повишаваща риска от репродуктивни проблеми, налагаща генетично консултиране преди забременяване или пък оперативно лечение (при карцином например). В тези случаи хирзутизмът е само проява на един по-сериозен проблем. Менструални нарушения, инфертилитет, затлъстяване, акантозис нигриканс, галакторея, вирилизация (клиторомегалия), внезапно начало на хирзутизма или бърза прогресия, както и прогресиране на хирзутизма на фона на терапия, са други признаци и симптоми на подлежащо хиперандрогенно ендокринно нарушение. При тежък и бързо прогре-

сиращ хирзутизъм, неподдаващ се на лечение, загрубяване на гласа, клиторомегалия, се мисли за андроген-продуциращ тумор. В редки случаи тумор се намира и при леки клинични признаци. Трябва да се изключи и бременност. Жените с лек хирзутизъм, нормален общ тестостерон и нормална ехография на яйчници и изключени други ендокринни заболявания, протичащи с хиперандрогенизъм, имат идиопатичен хирзутизъм. Той може да отговори на терапия с орални контрацептиви. При нормален общ тестостерон, но умерен или тежък хирзутизъм или съмнение за подлежаща ендокринопатия, се изследва свободен тестостерон. Това е единственият най-чувствителен показател, който може да изясни има ли хиперандрогенемия, или не при тези жени. Прогресирането на хиперандрогенизма на фона на лечение при установен преди това нормален свободен тестостерон е много необичайно. При тези пациенти се налага повторна преоценка. С изключение на жените, които страдат от инфертилитет, при останалите жени – с нормална менструация и андрогени, ултразвуковото изследване на яйчниците не променя подхода към лечението, а се извършва само за да се обозначи диагнозата „овулаторен СПКЯ“. Според авторите може да се спори дали това е необходимо. При тези жени има или идиопатичен хирзутизъм, или локално повишено окосмяване. И в двата случая са показани дерматологични способи за локално отстраняване на окосмяването, а при идиопатичния хирзутизъм – и/или курс с орален контрацептив.

Пълният панел от лабораторни изследвания при хирзутизъм може да включва изследване на: общ тестостерон, свободен тестостерон, SHBG, ДХЕА-С, 17-ОН-прогестерон, тест за бременност. Нормата за общия тестостерон е определена, като са изследвани жени между 4-тия-10-ия ден от менструалния цикъл рано сутрин. Затова изследването трябва да се направи по същия начин. Щитовидни хормони, ИРФ-1, плазмен кортизол, пролактин са други хормонални изследвания, които могат да помогнат в изясняване на причината за хирзутизма. При гранични и неясни резултати може да се наложи изследване на: 1) андростендион (прекурсор на тестостерона); 2) стимулационен тест с косинтропин за установяване на отговора на 17-ОН-

прогестерон, ДХЕА, 17-ОН-прегненолон и 11-деоксикортизол при съмнение за ВНКХ; също генетичен тест; изследване на уринни метаболити на кортикални хормони за изключване на дефицит на кортизон редуктаза; 4) супресионен тест с дексаметазон за потискане на андрогени, произвеждани от надбъбречната жлеза в излишък; 5) компютърна томография на надбъбречната жлеза, ултразвук на яйчниците или други образни изследвания (някои андроген-секретиращи тумори на яйчниците са твърде малки, за да се видят с трансвагинален ултразвук!); 6) установяване дали високите андрогени се потискат от комбинирани орални контрацептиви или от агонисти на гонадотропин-рилийзинг хормона.

**Лечение**

***Препоръки***

*При „хирзутизъм, важен за пациента“, се препоръчва да се започне медикаментозно лечение. Първо средство на избор са оралните контрацептиви. Няма превъзходство на един препарат пред друг – всички са еднакво ефективни при хирзутизъм. Специални съображения при избора на контрацептив трябва да се имат само при жени с висок риск от венозен тромбоемболизъм (със затлъстяване или над 39-годишна възраст). Тогава се избира препарат с ниска доза етинил естрадиол (20 mcg) и прогестин, при който рискът е по-нисък (вж. табл. 1). Не се препоръчват антиандрогенните средства като монотерапия поради тератогенния им потенциал. При жени, които не са сексуално активни, използват сигурен метод за контрацепция или са стерилни, първото средство на избор може да е или контрацептив, или антиандроген. При желание от страна на пациентката ефектът от лечението може да се допълни с метод за локално обезкосмяване. При жени с лек идиопатичен хирзутизъм са приложими и двата подхода – само обезкосмяване или само медикамент. При комбинация на хирзутизъм със затлъстяване или СПКЯ се препоръчва и промяна в начина на живот.*

Тези препоръки поставят на фокус как се чувства пациентът. Ако жената страда от своето окосмяване, дори да има ни-

сък резултат по Ferriman-Gallwey, ù се предлага лечение. Други жени не се притесняват дори при по-високи резултати. В миналото лечението се е подбирало спрямо резултатът по Ferriman-Gallwey оценъчната система. Много лекари не са запознати с нея или пък пациентките идват в кабинета им след като са се епилирали. Затова авторите предлагат този подход.

Много пациентки използват бръсненето. Бръсненето не променя скоростта или продължителността на растежната фаза на космите или диаметъра им. Създава се измамното усещане за по-плътно окосмяване, защото космите се режат. Химичната депилация с кремове може да причини раздразнение на кожата. Кола маската е един евтин и безопасен метод за обезкосмяване. Всички тези методи не водят до промяна в космения диаметър. Възможни нежелани последици са фоликулит и хиперпигментация (най-вече при тъмнокожите). Изрусяването на космите, особено на лицето, е метод да се замаскира повишеното окосмяване. Може да последва раздразнение, сърбеж и промяна в цвета на кожната зона.

*Ако хирзутизмът не се повлияе след 6-месечен курс монотерапия с орален контрацептив, се предлага добавяне на антиандроген. Всеки антиандроген е подходящ, с изключение на флутамид поради неговата хепатотоксичност. При всички пациенти трябва да се изчака 6 месеца, за да се види ефектът от лечението, преди да се промени дозата на медикамента, да се смени лекарството или да се добави ново. Само при пациенти с тежък хирзутизъм, който им причинява емоционален дистрес, при които в миналото е опитана монотерапия с контрацептив, но тя не е била ефективна, се препоръчва комбинирана терапия орален контрацептив плюс антиндроген като първо средство на избор. Този подход обаче не бива да става обичайна практика.*

Важно е да се отбележи, че в тези препоръки под орален контрацептив се разбира комбиниран препарат, съдържащ етинил естрадиол (ЕЕ) и някакъв прогестин. Само тези препарати са ефективни при хирзутизъм. Тук не се обсъждат по-новите контрацептиви, съдържащи вместо ЕЕ, 17-β-естрадиол или естрадиол валерат, тъй като дозата на естрогените в тези таблетки

е толкова ниска, че тя не може да потисне производството на андрогени от яйчниците. Контрацептивите, съдържащи само прогестин, също са неефективни при хирзутизъм.

**Таблица 1. Орални контрацептиви и риск от венозен тромбоемболизъм, свързан с прогестероновата съставка.** Бел.: Най-новите препарати, съдържащи прогестин с ниска андрогенност или антиандроген (виж последните 4 реда от табл.1), повишават риска от ДВТ с 50-100%!

| Генерация на прогестина | Относителна андрогенност | Относителен риск | Абсолютен риск | Прогестин доза | ЕЕ доза (mcg) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Средна | 2,6 | 7 | Norethindrone 0,5-1,0 mg | 20, 35 |
| 2 | Висока | 2,4 | 6 | Levonorgestrel 0,15 mg | 20, 30 |
| 2-3 | Ниска | 2,5 | 6 | Norgestimate 0,25 mg | 35 |
| 3 | Ниска | 3,6 | **11** | Gestodene 0,075 mg | 20, 30 |
| 3 | Ниска | 4,3 | **14** | Desogestrel 0,15 mg | 20, 30 |
| 4 | Антиандроген | 4,1 | **13** | DSP 3 mg | 20, 30 |
| - | Антиандроген | 4,3 | **14** | CPA 2 mg | 35 |

ЕЕ – етинил естрадиол

Повечето прогестини са добити от 19-нортестостерон и имат различна степен на андрогенност. Примери за прогестини с ниска андрогенност са: norgestimate, desogestrel, gestodene; с умерена андрогенност е norethindrone; с висока – norgestrel, levonorgestrel. В контрацептивите, съдържащи антиандроген, се намират слаби андроген-рецепторни антагонисти: ципротерон ацетат, CPA (Андрокур, съдържа се и в комбинирания препарат Диане 35) или DSP, който наподобява по структура спиронолактона. При проучвания се намира, че 3 mg DSP (колкото има в контрацептива) са биоеквивалентни само на 9-10 mg спиронолактон. За сравнение, терапевтичната доза на спиронолактона при хирзутизъм е 100-200 mg. Също 2 mg CPA са еквивалентни на 50 mg спиронолактон. Интересно е да се знае, че въпреки че DSP е много по-слаб антиандроген от спиронолактон, той има

по-голямо антиминералкортикоидно действие. Контрацептивите, съдържащи CPA или DSP, както и най-новите контрацептиви, съдържащи прогестини с ниска андрогенност, повишават риска от дълбока венозна тромбоза (ДВТ) с 50-100%, Отделно, този риск изглежда по принцип е по-висок при жените със СПКЯ. При жени на възраст над 35 години рискът се повишава 4 пъти, спрямо по-млади жени, приемащи контрацептиви. При жени със затлъстяване рискът допълнително се покачва 2-10 пъти.

От 2008 г. насам няма нито едно ново плацебо-контролирано рандомизирано проучване, оценяващо ефекта на различните контрацептиви при хирзутизъм, как лечението повлиява дистреса, изпитван от пациентката, и т.н. Авторите не препоръчват нито един контрацептив като по-ефективен при хирзутизъм. Дори контрацептивите, съдържащи антиандроген, не се оказват значимо по-ефективни от останалите препарати. Също така контрацептивите, съдържащи прогестин с висока андрогенност, противно на очакванията не са по-слабо ефективни от останалите. Най-важно е да се прецени висок ли е рискът от ДВТ и ако е висок (възраст над 39 г. или затлъстяване), да се предпише контрацептив, съдържащ най-ниската доза ЕЕ и прогестин, който не носи висок риск от тромбоза.

### Антиандрогени

В табл. 2 са представени четирите съществуващи препарата.

**Таблица 2. Антиандрогени, използвани при лечението на хирзутизъм**

| Антиандроген | Доза |
|---|---|
| Ципротерон ацетат | 50-100 mg/ден от 5-и до 15-и ден от менструалния цикъл, в комбинация с ЕЕ през дни 5-25-и от цикъла |
| Спиронолактон | 100-200 mg/ден (дозата се разделя на две и се пие два пъти дневно) |
| Финастерид | 2,5-5 mg/ден |
| Флутамид | Не се препоръчва |

### Други лекарства

#### *Препоръки*

*Не се препоръчва използването на инсулин-понижаващи средства, ако единствено се цели повлияване на хирзутизма.*

*Не се препоръчва използването на агонисти на гонадотропин рилийзинг хормона, с изключение на случаите на много тежък хиперандрогенизъм (например при яйчникова хипертекоза), неподдаващ се на лечение с орален контрацептив и антиандроген. Не се препоръчва използването на локални антиандроген-съдържащи препарати за външна употреба.*

**Методи за директно отстраняване на космите**

***Препоръки***

*Фотоепилацията се смята за най-подходящ метод при жени с тъмни, кафяви или черни косми, докато при жените с бели и руси косми по-подходяща е електролизата. При тъмнокожи жени, подлагащи се на фотоепилация, да се избира диодна лазерна епилация или Nd:YAG лазерна епилация с подходящо охлаждане на кожата. При жени от средиземноморския регион и Средния изток по-подходящ метод е електролизата, особено при лицев хирзутизъм.*

*При жени, които желаят по-бърз отговор от фотоепилацията, по време на процедурата трябва да се добави кремът eflornithine.*

*Жените с хиперандрогенемия, които избират директно отстраняване на повишеното окосмяване, е добре да се проведе и фармакологично лечение, за да се минимизира новото порастване на косми.*

*М. Боянова*