

КЛИНИКА ЗА ЕНДОКРИНОЛОГИЈА И БОЛЕСТИ НА МЕТАБОЛИЗМОТ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, УНИВЕРЗИТЕТ „КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ

ЛЕКУВАЊЕ НА ХИРЗУТИЗАМ СО СУПРОТЕРОН АСЕТАТЕ

TREATMENT OF HIRSUTISM WITH CYPROTERONE ACETATE

МИСТЕВСКА БРАНКА¹, КИРИЛ ПЕТРОВСКИ², МИЛЧО БОГОЕВ³, ЧЕДО ДИМИТРОВСКИ⁴, ГОРДАНА ПЕМОВСКА⁵, ТАТЈАНА МИЛЕНКОВИЌ⁶

UDK:616.43.615.252

Лекувани се 23 пациентки со хирзутизам, со и без нарушувања во менструалниот циклус, со CPA и EE - по комбинација. Терапијата беше спроведувана по следната шема: CPA (Табл. Androcur „Schering“ а 50 мг) по 100 мг дневно од 5-ти до 14-ти ден на менструалниот циклус и Ethinyl oestradiol а 50 микрогр. од 5-ти до 26 ден од циклусот. Комбинацијата на лекови има антиандрогено дејство, намалувајќи ги андрогените, редуцирајќи ја влакнавоста. Евалуирани се хормонските резултати и вршена е клиничка процена на ефектот на лекот. Забележано е значајно намалување на средните базални вредности на вкупниот тестостерон, DHEAS, FSH, LH, и кортизолот во крвта. Клинички добри до многу добри резултати во редукција на влакнавоста е постигната кај 78% од хирзутните пациентки.

Клучни зборови: хирзутизам, Cyproterone acetat (CPA), Ethinyl oestradiol (EE).

Summary

A combined cyproterone acetate (CPA) and ethinyl oestradiol (EE) therapy was applied in a selected group of 23 patients with hirsutism and menstrual abnormalities in occasional cases. Daily doses of 100 mg. CPA Androcur „Schering“ on days 5 to 14 of the menstrual cycle, and 50 mg. Ethinyl oestradiol on the days 5 to 26 were utilized in all patients. The effect of the therapy is based on the decrease of androgens resulting in reduction of body hair. The laboratory findings showed significant decrease of the mean levels of serum testosterone, DHEAS, FSH, LH, and cortisol. Clinically good to very good results in 78% of treated patients were observed.

Key words: hirsutism, Cyproterone acetate (CPA), Ethinyl oestradiol (EE).

Според дефиниција на Dorfman (1970) антиандрогените се супстанции што ги спречуваат андрогените да ја изразат својата активност на ниво на таргет ткивата. Според хемиската структура антиандрогените можат да бидат стероиди (Spironolacton, Cyproterone acetat, Medrogeston, Megestrol acetat) и нестероиди (Cimetidin, Stilboestrol, Flutamide). Во последнава декада најуспешен во лекување на хиперадрогенизмот кај жените е ципротерон ацетатот.

Cyproterone acetat претставува синтетски стероид добиен од 17OH progesteron како орален активен прогестин. Неговото антиандрогено дејство е случајно откриено, имено забележана била феминизација на мајките фетуси кога бил даван на бременни глупци (Neuman, 1978).

Своето антиандрогено дејство CPA го изразува преку - конкуритивно врзување за андрогените рецептори; - намалување на циркулирачките андрогени со намалена нивна синтеза и зголемен метаболен клиренс, - инхибиција на активноста на 5 алфа редуктаза ензимот.

Во комбинација со естрогени (Ethinyl oestradiol) тој ја супримира секрецијата на гонадотропините, според тоа ја инхибира овулацијата и делува контрацептивно. Дејството на CPA и EE во третман на хирзутизмот е претставено на шема 1.

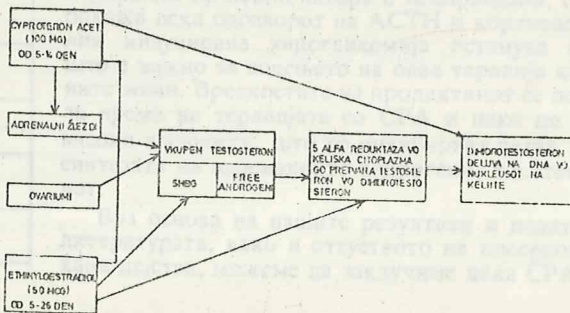
Клинички CPA во комбинација со естрогени (EE) не го изразува својот антиандроген ефект само во редукција на растот на влакната, туку делува и врз пилосебацалната единица. Ова ја оправдува примената на овој препарат кај акни, себореа и алопеција од андроген тип.

Целта на трудот е да го евалуира клиничкиот ефект и влијанието врз хормонскиот статус на CPA кај пациентки со хирзутизам.

Материјал и методи

На Клиниката за ендокринологија и болести на метаболизмот беа испитувани и лекувани 23 пациентки со хирзутизам, со и без нарушување во менструалниот циклус, на возраст од 19-32 год. (M=25,13). Кај сите пациентки предходно беше исклучена органска причина за хирзутизмот (Maroulis, 1981, Moltz, 1984 a).

ФИГУРА 1
ДЕЈСТВО НА СУПРОТЕРОН АСЕТАТ И ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ ВО ПАЦИЕНТКИ СО ХИРЗУТИЗАМ



1.5. Асс. интернист, 2. Доц. интернист, директор, 3. Доц. д-р мед. науки интернист, 4. Асс. интернист, 6. Лекар

Степенот на хирзутизмот беше проценуван според класификацијата на Abraham (Abraham et al, 1976):

– благ – фини пигментирани влакна по екстремитетите и лицето (бакембарди, брада, горна усна), поретко по градите и stomакот,

– средноизразен – пигментирани темни влакна по екстремитетите, лицето, градите, абдоменот и перинеумот, и

– груб – по целата брада, на проксималните интерфалангеални зглобови, градите, абдоменот, перинеумот, сакралната регија.

Третманот со CPA и EE го спроведувавме по следната шема: CPA (табл. Androguc „Schering“ а 50 мг) во вкупна доза од 100 мг од 5-ти до 14-ти ден на менструалниот циклус и табл. Ethinyi oestradiol а 50 (микрогр.) од 5-ти до 26 ден од циклусот во тек на 6 циклуса.

Клиничката проена и хормонскиот статус беше правен пред почетокот на терапијата на трети и шести циклус од третманот. Нивото на хормоните беше одредуван по RIA методата со комерцијални китови и тоа: FSH, LH, testosterone, DHEAS, PRL, cortisol и во рана фоликуларна фаза. (работено од д-р Г. Шестаков, Инст. Патофизиол. Мед. фак. Скопје).

Клинички кај сите пациентки беше присутен хирзутизам, 9 (39,14%) пациентки имаа олигоменореја, а 14(60,86%) беа еуменорични. Акни, покрај хирзутизмот беа застапени кај 4 (17,4%) пациентки и алопеција од андроген тип кај 1 пациентка.

Статистичка обработка на резултатите е направена со средна вредност (M), стандардна девијација (SD), стандардна грешка (SE), и Студентовиот t test.

Резултати

Средните вредности на хормоните утврдени во базална состојба во претставената серија од хирзутни жени, резултатите од статистичката анализа и нивната промена во тек и по терапијата прикажани се на табела 1.

Средните базални вредности на вкупниот тестостерон значајно се намалија по третиот циклус, што понатаму се одржуваа и по шестиот циклус.

Средните базални вредности на DHEAS позначајно се намалија во шестиот циклус. Сигнификантно намалување на базалните вредности на FSH, LH постигнато е уште во третиот циклус, како и по шестиот ($p < 0,001$).

ТАБЕЛА 1
ВРЕДНОСТИ НА ТЕСТОСТЕРОН, ДХЕАС, ФСХ, ЛХ, ПРЛ И КОРТИЗОЛ ПРЕД И ПОСЛЕ ТЕРАПИЈА СО ЦИПРОТЕРОН АЦЕТАТ И ЕТИНИЛ ЕСТРАДИОЛ (M, SD, SE)

HORMON	PRED TERAPIJA	POSLE TERAPIJA		N = 23
		3 CIKLUSI	6 CIKLUSI	
TESTOSTERON (nmol/l)	5,35 ± 1,06 SE = 0,22	3,7 ± 0,76 SE = 0,16 **	2,5 ± 0,68 SE = 0,14 ***	* P < 0,001 *** P < 0,001
DHEAS (µmol/l)	9,1 ± 2,7 SE = 0,56	6,0 ± 2,6 SE = 0,54 **	4,5 ± 1,7 SE = 0,35 ***	* P < 0,01 *** P < 0,001
FSH (mIU/ml)	19,0 ± 3,0 SE = 0,62	7,9 ± 2,4 SE = 0,5 **	5,4 ± 3,0 SE = 0,62 ***	* P < 0,001 *** P < 0,001
LH (mIU/ml)	181 ± 6,4 SE = 1,3	8,0 ± 3,6 SE = 0,75 **	4,0 ± 2,3 SE = 0,4,0 ***	* P < 0,001 *** P < 0,001
PRL (mIU/ml)	359,5 ± 192,0 SE = 40,2	372,0 ± 149,0 SE = 31,0 NS	429,6 ± 139,9 SE = 30,4 NS	NS.
CORTISOL (nmol/l)	297,6 ± 99,1 SE = 22,7	247,0 ± 93,3 SE = 19,4 NS	183,0 ± 44,2 SE = 9,2 **	* P < 0,001

Средното базално ниво на кортизол незначајно се намали по третиот ($p < 0,1$), а високо сигнификантно намалување по шестиот циклус ($p < 0,001$).

Незначајно покачување на средните вредности на PRL забележано е и во третиот и по шестиот циклус ($p < 0,3$ односно $p < 0,7$).

За да се дефинира со некаква прецизност клиничкото подобрување го користевме критериумот за намалување на зачестеноста од потребна агувантна терапија, како што е бричењето, електродепилацијата и др. За многу добри резултати беа дефинирани оние кога потребата од електролиза се појавува секој 4-5 недели, добри на 2-3 недели, и незадоволителни помалку од тоа. Добри до многу добри резултати беа постигнати во 78% од пациентките. Кај 5 од 9 олигоменорични пациентки беше воспоставено нормално менструално крвање. Подобрување на акните е забележано кај сите пациентки по третиот циклус. Кај алопецијата иако не беше објективизирана со трихограм, подобрување беше забележано дури по шестиот циклус.

Кај 5% од пациентките забележани беа напнатост на градите, намалено либидо, депресивност, како несакани ефекти од терапијата.

Дискусија

Хирзутизмот како манифестација на хиперандрогенизмот (Magoulis, 1981), претставува многу сложен проблем со самиот факт што зголемената продукција на андрогените потекнува од надбубрежните жлезди, овариумите и обете (Moltz, 1984 б), а може да настане и со зголемена периферна конверзија на еден андроген во друг (Horton, 1965). Покрај тоа може да постои зголемена осетливост на фоликулот на влакното на периферните андрогени (Kutten, 1977).

Во последнава декада нашироко применуван антиандроген во лекување на хирзутизмот е CPA ("Schering"). CPA како потенциен прогестаген во комбинација со естрогени ја супримира гонадната секреција, што беше забележано и во нашата студија со сигнификантниот пад на FSH, а уште повеќе на LH. Кај оние пациентки кај кои имаше позначаен пад на LH, забележано е позначајно намалување на вредностите на вкупниот тестостерон. Значајното намалување на вкупниот тестостерон кај хиперандрогенизираните пациентки е следено со многу позначајно намалување на андростенедионот (Mowszowick, 1984). Намалувањето во концентрацијата на DHEAS што го забележавме по шестмесечниот третман го соопштуваат и други автори и тоа кај мажи (Wendt, 1980), кај деца третирани поради предвремен пубертет (Müldenhafel, 1977) и кај жени (Hague, 1982).

Значајното намалување на базалните вредности на кортизолот се должи на парцијалната гликокортикоидна активност на CPA. Постојат соопштувања за инхибиторниот ефект на CPA врз секрецијата на АСТН и аденокортикалната функција кај деца третирани поради предвремен пубертет (Girad, 1978). Ова сомневање на некои автори е неоправдано, бидејќи се покажа дека одговорот на АСТН и кортизол на инсулин индуцирана хипогликемија останува интактен, што е важно за водењето на оваа терапија кај хирзутните жени. Вредностите на пролактинот се покачуваат за време на терапијата со CPA и иако не до многу високи вредности, што го инхибираат делта патот во синтезата на адrenalните андрогени, т.е. тестостеронот.

Врз основа на нашите резултати и податоците од литературата, како и отсутството на посериозни несакани дејства, можеме да заклучиме дека CPA во ком-

бинација со ЕЕ е ефективен лек во третманот на хиперандрогенизмот кај жените.

Литература

1. Neumann F (1978) Antinadrogens. In Jacobs HS (ed.), *Advances in Gynaecological Endocrinology. Proceedings of the 6th Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, pp 335-366.
2. Marlous GB (1981) Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertility and Sterility* 36:273-305.
3. Moltz L, Schwartz U, Hamerstein J & Sørensen R (1984 a) Ovarian and adrenal vein steroids in seven patients with androgen-secreting ovari an neoplasms: selective catheterization findings. *Fertility and Sterility* 42:585-593.
4. Abraham GE, Maroulis GB, Buster JE, Chang RJ, Marshall JR: Effect of dexamethason or serum cortisol and androgen levels in hirsute patients. *Obstet Gynecol* 47:395, 1976.
5. Moltz L, Pickartz H, Sørensen R, & Hammerstein J (1984 b) Ovarian and adrenal vein steroids in patients with nonneoplastic hyperandrogenism selectiv catheterization findings. *Fertility and Sterility* 42:69-75.
6. Horton R, Shinsako J & Forsham PH (1965) Testosterone production and metabolic clearance rates with volumes of distribution in normal adult men and women. *Acta Endocrinologica* 48:446-458.
7. Mowszowicz I, Wright F, Vincens M et al (1984) Androgen metabolism in hirsute patients treated with Cyproterone acetate. *Journal of Steroid Biochemistry* 20: 757-761.
8. Wendt H & Hümelinck R (1980) The effect of cyproterone acetate on some endocrinological parameters. In Hamerstein J, Lachnit-Fixon U, Neumann F & Plewig G (eds) *Androgenization in Women. Lectures and Discussions of a Symposium*, Berlin, 1979 pp 259-265. Amsterdam: Excerpta Medica.
9. Hague WM, Munro DS, Sawers RS, Duncan SLB & Honour JW (1982) Long term effects of cyproterone acetate on the pituitary-adrenal axis in adult women. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 89: 981-984.
10. Runens R (1984) Androgen levels during cyproterone acetate and ethinyl oestradiol treatment of hirsutism. *Clinical Endocrinology* 20: 313-325.

МАК. МЕД. ПРЕГЛЕД 1-2, 11-13, 1989

КЛИНИКА ЗА УРОЛОГИЈА, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, УНИВЕРЗИТЕТ „КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ СКОПЈЕ

ДИВЕРТИКУЛ НА МОЧНИОТ МЕУР (ДИЈАГНОСТИКА И ТЕРАПИЈА)

BLADDER DIVERTICULOSIS IN CLINICAL PRACTICE

СТАВРИДИС АЛЕКСАНДАР*

УДК: 616.62.617-089.15/16

Прикажани се 20 случаи со дивертикулоза на мочниот меур како последица на субвезикална опструкција. Заболувањето не е така редок уролошки проблем и благодарение на современата дијагностика се обезбедува навремено откривање. Лекувањето е единствено хируршко (дивертикулектомија) во склоп на решавање на основната болест.

Клучни зборови: дивертикулум, мочен меур, субвезикална опструкција, дивертикулектомија.

Summary

Twenty cases of bladder diverticulosis, caused by subvesical obstruction, have been reported. This condition is not an uncommon urologic problem, as disclosed by the contemporary diagnostic procedures.

Diverticulectomy is the treatment of choice, since only by surgery the underlying obstructive disorder can be resolved.

Key words: diverticulosis; diagnosis; therapy; bladder.

Дивертикул на мочниот меур претставува издатеност на сидот во вид на нова шуплина која е во врска со мочниот меур низ тесен или широк отвор-устие. Дивертикулот може да ги содржи сите слоеви на сидот

на меурот или само неговата слузница. Според механизмот на настанување се среќава како конгенитален и здобиен. (Petković).

Конгениталните дивертикули се присутни кај млади луѓе како последица на развојот и оформувањето на мочниот меур. Лоцирани се на тригонумот, уретералните устија или на вертексот (од уракус). Здобивните дивертикули се развиваат кај луѓе во понапредната возраст како последица на субвезикална опструкција (хипертрофија на простата, склероза на вратот на мочниот меур, стриктура на уретра или меатус) слабеење и дистензија на сидот на мочниот меур. Нивната локализација е во околината на тригонумот или над самиот тригонум.

Дивертикулумот на мочниот меур е многу почест уролошки проблем, отколку што тој се открива во секојдневната практика. Причината се должи на асимптоматскиот тек на дивертикулите за кои не се јавува потреба за иследување на долните уринарни патишта. Најчесто се откриваат случајно во тек на иследувањето на субвезикалните опструкции и се лекуваат хируршки во склоп на основното заболување,

* уролог, доц. д-р на мед. науки