

Hirsutizmus – nejen kosmetický problém

MUDr. Jana Heresová, CSc.¹, MUDr. Marie Vrzáňová²

¹Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Hormonální účinky androgenů mohou negativně ovlivnit vzhled jedince. Vyvolané změny u žen nebo dětí závisí na hladině endogenních či exogenních androgenů nebo na zvýšené citlivosti cílových orgánů k normální hladině androgenů v krvi. Zevním projevem hyperandrogenemie jsou kožní změny: především zvýšení tvorby kožního mazu, akné, hirsutizmus, dále androidní obezita a androgenní alopecie. Při delším působení androgenů u žen vznikají odchylky v metabolismu tuků a cukrů, objevují se rizika vzniku diabetes mellitus, ale i kardiovaskulárních chorob. Hirsutizmus je definován jako patologický růst a distribuce ochlupení u žen, způsobený androgenní stimulací pilosebaceózní jednotky. Incidence u žen je mezi 5–10 %. U dospívajících dívek předčasné objevení pubarché, menstruační poruchy a obezita zvyšují podezření na funkční ovariální hyperandrogenismus často vyjádřený u syndromu polycystických ovarií (PCOS). Funkční adrenální syndrom je dán překotnou aktivací sekrece nadledvinových androgenů v iniciační fázi puberty (adrenarché). V tomto období se vytváří podmínky pro vznik hirsutizmu, který pokračuje i v dospělém věku ženy. Citlivým ukazatelem hladiny biologicky dostupných androgenů v cirkulaci je testosteron, popřípadě volný testosteron. Celková hladina testosteronu je z větší části ovlivněna vazbou na plazmatické bílkoviny. Léčba je obtížná, nejčastěji se používají preparáty hormonální kontracepce, suprese nadledvinové sekrece malou dávkou glukokortikoidů a antiandrogeny. Terapeutický plán se stanoví podle závažnosti symptomů a podle zdroje androgenů. U pacientek se podle zjištěné příčiny zvolí možnost hormonální léčby v kombinaci s dermatologickými a kosmetickými postupy.

Klíčová slova: hirsutizmus, androgeny, enzymy, léčba.

Hirsutism-not only cosmetic problem

Androgenic disorders have many negative physical effects. These effects may be caused by excess androgen (exogenous or endogenous) or by end-organ sensitivity to normal levels of androgens. The most apparent signs of androgen excess are the external manifestations, including: oily skin, acne, hirsutism, android obesity, and androgenic alopecia. Of equal concern are the potential metabolic disturbances associated with hyperandrogenicity. Hirsutism is pathologic growth and distribution of hair in women in response to androgen stimulation of pilosebaceous unit. Incidence in women is about 5–10 %. Hyperandrogenism must be considered in any girl with premature pubarche. An association with menstrual irregularity or obesity in a teenage girl is the most common causes of functional ovarian hyperandrogenism, one manifestation of which is polycystic ovary syndrome, and functional adrenal hyperandrogenism, which usually seems to be due to an exaggeration of adrenarche. The plasma testosterone/free testosterone is a more sensitive indicator of hyperandrogenism. Optimal therapeutic program is designed for many patients, including oral contraceptives, low-dose glucocorticoids, and antiandrogens. Treatment should be chosen according to the patient's symptoms and source of androgens and should be combined with traditional therapy for the specific dermatologic and cosmetologic disorder.

Key words: hirsutism, androgens, enzym, therapy.

Interní Med. 2010; 12(11): 540–544

Úvod

Již ze starověku se nám dochovaly různé popisy „léčby“ jak řídnutí a výpadu vlasů, tak jejich nepřiměřeného růstu. Dnes však počty pacientů přicházejících k lékaři s problémy zvýšeného nebo sníženého růstu chloupků výrazně stoupají. Je to jistě dáno i tím, jak velký důraz klade dnešní doba na fyzický vzhled. Vlasy a ochlupení mohou představovat důležitý znak pro vnímání atraktivity jedince, proto musíme brát v úvahu psychické a společenské obtíže, které pacientům odchylky mohou přinášet.

S výjimkou dlaní, plosek nohou, posledních článků prstů, penisu a klitoris je celý povrch lidského těla pokryt vlasem. Převážně jde o jemný vlas, fetální lanugo, v dětství velus.

Velus se tvoří v dětství u obou pohlaví, ale u žen i v dospělosti. V pubertě se zvyšuje citlivost vlasových folikulů na androgeny a estrogeny, jemný velusový vlas se mění na pevnější terminální vlas. U mužů jsou varlata v dospělosti zdrojem potentních androgenů, testosteronu a dihydrotestosteronu, jejichž účinek je mnohonásobně silnější nežli u žen. Aktivita vlasových folikulů je významně větší u mužů, postihuje až 90 % folikulů. U žen je aktivováno sexageny asi jen 30 % celkově založených folikulů. Pilosebaceózní jednotka reaguje na hladiny androgenů jako cílový orgán. Při nadměrné stimulaci androgeny spustí vlasovou maturaci, tvorbu terminálního vlasu v typické mužské lokalizaci u žen i dětí (nedochází k zvýšenému růstu lanuga či velusu).

Lidské vlasy a ochlupení mají rozmanitou barvu, délku, tvar i rychlost růstu danou především dědičnými vlivy, regionální odlišností a kombinací těchto genetických znaků u různých ras.

Pokud vlasy rostou na kterémkoliv místě tělesného povrchu hrubší, delší a hustší, než je pro věk, pohlaví a rasu jedince normální, mluvíme o nadměrném ochlupení. Pro nadměrné ochlupení používáme název hypertrichóza a hirsutizmus.

Dělení terminálních vlasů (1)

Asexuální vlasy/ochlupení: kštice obočí, řasy – vyskytují se s malými výjimkami bez rozdílu věku a pohlaví

Ambosexuální vlasy/ochlupení: pubické a axilární ochlupení

Sexuálně dependentní ochlupení: charakteristická distribuce ochlupení u muže: vousy, hrudník, laterálně břicho, sakrálně – závisí na hormonální stimulaci

Zvýšený růst ochlupení se objevuje v určitých životních obdobích fyziologicky – dospívání, těhotenství, menopauza. O hirsutizmu mluvíme v případě růstu ambosexuálních vlasů/ochlupení u dětí a sexuálně stimulovaného růstu vlasů/ochlupení u žen. V zásadě je ale velmi široká variabilita ochlupení v populaci a je obtížné stanovit pro praxi, co je „normální“ biologická a co je již systémová variace ochlupení.

Definice

Hirsutizmus je definován jako růst hrubých terminálních vlasů u žen ve stejné distribuci, jaká je charakteristická pro pohlavně dospělého muže. Na vzniku hirsutizmu se uplatňuje vliv hormonů androgenů.

Hypertrichóza je termín vymezený pro jinou formu a distribuci nadměrného ochlupení, která bývá různé geneze. Jedná se o difuzní zvýšení počtu velusových vlasů, které nejsou androgen-dependentní.

Vlasový cyklus

Každý vlas prochází zcela nezávisle na ostatních tzv. vlasovým růstovým cyklem. Tedy pravidelným střídáním **anagenní** – růstové, **katagenní** – přechodné a **telogenní** – klidové a degenerační fáze. U dospělých se za fyziologických podmínek nachází ve křtici 80–90% vlasů v anagenní fázi, 10–20% v telogenní a 2–3% v katagenní fázi. Choroby spojené se zvýšeným růstem nebo výpadem vlasů mohou zasahovat do kterékoli z částí vlasového cyklu a mohou toto procentuální rozložení měnit.

Hormonální ovlivnění růstu vlasu

Vliv androgenů je nesporný. Hlavním androgenem, co do produkovaného množství, je testosteron (T). V séru je vázán na proteiny (vazba na globuliny – SHBG, zbytek méně silně váží albuminy). V tkáních pak má rozhodující úlohu enzym **5-alfa reduktáza**, která přeměňuje testosteron na metabolicky aktivnější dihydrotestosteron (DHT). Kožní izoforma enzymu 5-alfa reduktázy je lokalizována v mazových žlázách a ve vlasovém folikulu křtice. Pacienti s androgenní alopecií mají enzymovou aktivitu ve frontální oblasti několikanásobně vyšší nežli jinde. U žen je množství 5-alfa reduktázy v oblasti křtice menší nežli u mužů, rozložení enzymu je difuzní v celé křtici. Androgeny zkracují anagenní růstovou fázi vlasu. Naopak **estrogeny** tuto

růstovou fázi prodlužují, aktivují růst vlasů i jejich hustotu. Uživatelky estrogenů (COC) mají často hustší vlasy, po přerušení léčby opět vlasy řídnu na původní hustotu. U žen se negativně uplatňují i slabé androgeny (dehydroepiandrosteron-DHEA), které se konvertují na testosteron. Tato přeměna probíhá rovněž ve vlasovém folikulu. Kortizol jako stresový hormon zasahuje do trvání anagenní fáze, významně ji zkracuje. Známe z literatury obrat „hrůzou mu vlasy vypadaly“. Stresem rozumíme ale i například porod, operaci, hypoglykemické stavy při malnutrici aj. Anagen zkracují i chemické a farmakologické vlivy jako chemoterapie, radioaktivní záření a další.

Roli v růstové stimulaci vlasu hraje také **enzym aromatáza**, který přeměňuje testosteron na estradiol. Množství tohoto enzymu je u žen několikanásobně větší než u mužů. Nicméně u mužů je enzymová aktivita patrná v laterálních partiích křtice a okcipitálně, kde tvoří často lokální přeměnou testosteronu na estradiol pozitivní růstovou stimulaci vlasu (prodloužení anagenu). Testosteron, konvertovaný enzymem 5 alfa-reduktázou na aktivní androgen dihydrotestosteron, vede k výpadu vlasu a vzniku pleši na temeni hlavy (zkrácení anagenu v exponované lokalitě). Kromě těchto jasných příčin se uplatňuje celá řada faktorů, které mohou růst vlasu ovlivnit, například infekce, nádorová nebo paraendokrinní hormonální sekrece. Vedle účinku hormonů však mohou být i exogenně působící látky nehormonální povahy, které však svým účinkem více či méně ovlivňují činnost receptorů pro hormony, tyto látky nazýváme **hormonální dysruptory**.

Klasifikace a etiologie hirsutizmu

Klasifikovat hirsutizmus lze podle různých kritérií. Bude se různit i podle etnických nebo rasových zvláštností. V Japonsku bude rozhodně pohled na množství chloupků diametrálně odlišný od pohledu lékaře v Řecku a Itálii. Rozdílů a klesající prevalence ochlupení jsou od jihu Evropy na sever rozdílné, zmenšují se. V multikulturní společnosti například v USA, kde se mísí rasové, etnické i genetické vlivy, se vyšetřujícímu lékaři stává přímo nutností znalost základních variací ochlupení pro určení odchylek v distribuci a stanovení racionálního vyšetřovacího plánu.

Klasifikaci hirsutizmu se zabývali mnozí odborníci. V r. 1969 Muller (2) zavedl dělení do 3 hlavních skupin.

1) Hirsutizmus bez virilizace u normálních žen:

- faktor genetický, rasový, familiární, individuální diference

- faktory fyziologické – počínající puberta, puberta, těhotenství, menopauza
- vnější faktory – lokální trauma, léky (např. kortikoidy, difenylhydantoin)
- névy, pigmentace, hamartomy

2) Hirsutizmus s virilizací za patologických podmínek:

- příčiny adrenální, ovariální, hypofyzární, gonadální dysgeneze, iatrogenní příčiny (testosteron, 19-nortestosteronové deriváty)

3) Hirsutizmus z různých příčin, jako jsou hladovění, mentální anorexie, juvenilní hypotyreóza, získaná lanuginózní hypertrichóza

- V současnosti z praktického hlediska použijeme pro hodnocení klinického rozsahu hirsutizmu skóre podle **Ferrimana a Gallwaye** z r. 1961 (3). Kritéria hodnotí růst ochlupení v místech s relativně vyšší citlivostí k androgenům – v obličejí, na hrudi, břiše a končetinách.

Diagnóza

Anamnézou začínáme každé vyšetření pacientky, důležité jsou podrobné údaje zaměřené na osobní, rodinné a genetické vlivy. Při zkoumání hirsutických žen bylo z velké části zjištěno familiární postižení. Metody molekulární endokrinologie studují genové mutace v rodinách postižených, zdá se, že poznání genových mutací vysvětlí různý soubor klinických symptomů. Převážná většina žen měla hyperandrogenemii jak ovariálního, tak nadledvinového původu, z těchto skutečností byl vyvozen závěr, že genetické pozadí hirsutizmu je multifaktoriální.

Laboratorně můžeme stanovit hladiny androgenů v cirkulaci, nejčastěji stanovením celkového testosteronu, volného testosteronu, dehydroepiandrosteronu (DHEA), androstendionu (A), LH, FSH a SHBG. Většinou nám stačí k určení, zda jde o endokrinní abnormitu či nikoliv, stanovení hladiny testosteronu, která u žen nemá překračovat 3 nmol/l. V některých případech zjišťujeme vyšší hladiny prolaktinu (PRL). Prolaktin působí synergicky s ACTH na stimulaci DHEA a DHEA-S v nadledvině, ne však na výdej kortizolu a androstendionu. IGF I je rovněž stimulatorem nadledvinových androgenů, zprostředkovaný růstovým hormonem. Uplatňuje se např. v katabolické fázi při váhovém úbytku.

Nejčastěji zjišťujeme hirsutizmus u pacientek se **syndromem polycystických ovarií (PCOS)** (4). Jde o polygenní poruchu, s klinickými a laboratorními projevy zvýšené androgenní sekrece,

oligomenoreou a anovulací. Metabolické aspekty jsou u těchto žen různě závažné. Definice PCOS vnikla v r. 1990, v r. 2003 byla revidovaná na schůzi evropské a americké společnosti pro reprodukční medicínu a zde byla stanovena 3 hlavní diagnostická kritéria: oligomenorea nebo anovulace, hyperandrogenemie a sonografický (UZ) obraz polycystických ovaríí (5, 6), který ale nemusí být přítomen u všech pacientek. Součástí a hlavním rizikem je metabolický stav s hyperinzulinemií, inzulinovou rezistencí, zvýšením poměru LH/FSH, rizikem diabetes mellitus a kardiovaskulárních chorob.

Některé normoandrogenní ženy však mají UZ polycystická ovaria nebo hirsutizmus. U mnohých žen, které byly dříve klasifikovány jako „idiopatický“ hirsutizmus, je dnes při zlepšené laboratorní diagnostice možné zjistit odchylky hormonálních hladin nebo transportních globulinů v plazmě (SHBG), odchylky v citlivosti hormonálních receptorů nebo genetické abnormality (např. CYP 17a u PCOS) vedoucí k excesivní androgenní sekreci.

Vazbou na transportní globuliny (SHBG) je regulována biologická dostupnost hormonů v cirkulaci (7). Silné androgeny jsou v cirkulaci vázány na plazmatické transportní globuliny a na albumin, jejichž tvorba a vazebná kapacita bývá metabolickým odrazem přítomných androgenů. Běžně je u mužů tato hodnota nízká vlivem působení androgenů, naopak u žen bývá vyšší po stimulaci tvorby SHBG estrogény, stoupá při podávání hormonální antikoncepce, v těhotenství, patologicky při jaterních onemocněních. Pokud je hodnota SHBG nižší nežli hodnoty pro daný věk ženy, musíme považovat i normální hladiny celkového testosteronu za biologicky dostupné.

Fyzikálním vyšetřením hodnotíme symptomy hyperandrogenemie. Celkový habitus pacientky se mění v závislosti na době působení a hladině androgenů. Somatické projevy virilizace jsou objektivně zjišťovány antropometricky. Významné jsou údaje o zvýšení hmotnosti, v souhlasu se zvětšením tukové vrstvy a svalu. Zvětšuje se pomalu objem krku, břicha a biakromiální distance, naopak obvod pánve se zmenšuje. Ke klinickým znakům patří změna ochlupení a růst vousů v typicky mužských místech, změna hlasového zabarvení, zvýšená tvorba kožního mazu, akné, zvětšení klitorisu. Menstruační krvácení slábne, cyklus je zpočátku nepravidelný, anovulační, až dochází k vyhasnutí menstruačního cyklu a infertilitě. V psychosociální oblasti se u postižených žen může projevit sklon k mužské polaritě, zvýšená agresivita.

Diferenciálně diagnosticky je nesnadné v období dospívání určit jednoznačně **zdroje androgenů**, protože jak nadledviny, tak ovaria jsou steroidogenní orgány. Vždy musíme vyloučit **tumory** produkující androgeny, ovarální tumory mívají převahu tvorby testosteronu, nadledvinové DHEA-S. Výraznou nadprodukcí androgenů nacházíme obvykle u karcinomů nadledvin, tomu odpovídají klinické symptomy (hirsutizmus až virilizace). Rychlý nástup a průběh klinických změn obvykle na nádor upozorní. Typické jsou vysoké hladiny DHEA-S v krvi.

Nadledvinové syndromy

Zdrojem androgenů je kůra nadledvin, sekreční aktivita žlázy je regulována hypofyzárním adrenokortikotropinem (ACTH), který reguluje výdej kortizolu v zona fasciculata. Zona reticularis je zdrojem nadledvinových C19-steroidů: dehydroepiandrosteronu (DHEA), jeho sulfátu a androstendionu (A), které působí jako slabé androgeny. Nejvýznamnější patologií nadledvin je skupina poruch s nedostatečnou tvorbou kortizolu. Tyto poruchy vedou k deficitu enzymů steroidní kaskády v kůře nadledvin (dříve nazývané bloky enzymů). Z toho vyplývají hormonální poruchy s následkem zvýšení adrenokortikotropního hormonu ACTH a **hyperplazií nadledvin – CAH** (kongenitální adrenální hyperplazie). Čím je deficit blíže prvním krokům steroidogeneze, tím je závažnější. Tyto poruchy jsou autozomálně dominantně dědičné.

Deficit 3-beta hydroxysteroidní dehydrogenázy a 4–5 izomerázy, vážne přeměna pregnenolonu na progesteron a DHEA na androstendion. Klinicky nacházíme u dívek hyperplazii nadledvin, hirsutizmus, hypertrofii klitorisu až ženský hermafroditismus (syndrom Bongiovanni II). Až 70% všech vrozených hyperplazií nadledvin (CAH) tvoří deficit P450c21 hydroxylázy s virilizací a solnou poruchou, mírnější postižení plodu je při zachování sekrece aldosteronu, kdy solná porucha nevzniká, i maskulinizace ženského zevního genitálu bývá mírnější nežli u kompletní poruchy. Lehčí forma, neklasický deficit (NCAH), se manifestuje obvykle až v dospělosti nebo adolescenci. Podle typu poruchy se u dívek vyskytuje různý stupeň projevu virilizace, hirsutizmus, defluvium, akné až maskuliní somatické znaky a amenorea, které se objeví až v období puberty. Asi 3% těchto poruch tvoří deficit P450c11 hydroxylázy, který je rovněž spojen s hirsutizmem, různým stupněm virilizace a s hypertenzí (6, 8).

Za patologických stavů dochází k poruše diurnálního sekrečního rytmu nadledvin. Fyziologicky má vrchol v časných ranních ho-

dinách. Při zvýšení ACTH (neoplazie, adenom hypofýzy, paraendokrinní sekrece u maligních tumorů) dochází ke stupňování steroidogeneze a hladiny hormonů v cirkulaci se zvyšují, cirkadiální rytmus hormonální produkce se však ztrácí. Prvním projevem stimulace ACTH je hypekortizolemie. U žen se může manifestovat hypertirchózou až hirsutizmem, alopecií a charakteristickou změnou distribuce tuku (Cushingův sy).

Léčba

Režimová opatření

Obezita a hyperinzulinemie inverzně koreluje s hyperandrogenemií, hladinami SHBG a hirsutizmem. Redukce hmotnosti zlepšuje skóre hirsutizmu.

Význam mají tak zvané **biologické modulatory**, které nespecificky ovlivňují aktivitu androgenního receptoru nebo enzymovou aktivitu v pilární jednotce.

Standardní terapií anovulace u žen s PCOS je podávání klomifencitrátu. Potvrzuje se, že účinnost léčby se zlepšuje současným podáváním metforminu – **inzulinového senzitizeru**. Na zlepšení hirsutizmu nebo akné není jednoznačný názor: nejčastěji podáváme COC s antiandrogenní složkou, u některých pacientek s metforminem. Lze sice pozorovat trend ke snížení androgenů, ale zlepšení klinických příznaků je variabilní (4, 6).

Thiazolidindiony jsou pokládány za lék druhé volby u těch žen, kde by byl indikován metformin, ale jeho užití není možné pro nežádoucí gastrointestinální vedlejší účinky, anebo pokud metformin neměl dostatečný efekt.

Symptomatická léčba

Známe-li příčinu vyvolávající zvýšený růst ochlupení, snažíme se ji odstranit dostupnými metodami nebo odpovídající známou léčbou.

Farmakologická léčba s cílem redukce ochlupení je zaměřena na jednotlivé kroky, můžeme ji však kombinovat, ovlivnit například zdroj androgenní sekrece a navíc blokovat v periférii hormonální účinek:

- snížení či blokáda tvorby hormonů ve žláze samotné
- kompetitivní inhibice o receptor pro androgeny
- blokáda androgenního receptoru a zamezení hormonálních změn v cílové tkáni (pílosebaceózní jednotce)
- regulace hladiny dihydrotestosteronu (blokáda 5-alfa reduktázy)
- suprese nadledvinových steroidů

Kombinovaná orální kontraceptiva (COC) mají za úkol blokovat ovulaci inhibicí uvolňování LH a FSH (**blokádní léčba**). Většina dnes používaných perorálních kontraceptiv obsahuje **etinylestradiol** (EE) v dávce 30–35 µg (4).

Na rozdíl od estrogenů složky EE jsou **gestagenní složky** variabilní. Limitem účinku COC při léčbě hirsutizmu je výběr vhodného progestinu. Podle své struktury se mohou progestiny vázat kromě receptoru pro progesteron i na jiné receptory: androgenní, glukokortikoidní nebo mineralokortikoidní. Odlišné vazebné kapacity vysvětlují rozdílné vlastnosti jednotlivých sloučenin (9).

Historicky základní skupinu tvořily pregnany, C21-uhlíkaté deriváty 17beta hydroxyprogesteronu, které jsou mírně androgenní. Další skupinou jsou progestiny s **reziduální** androgenní aktivitou C19-estrany (noretisteron acetát) a progestiny C19-gonany (levonorgestrel). Významnou terapeutickou úlohu v ovlivnění hirsutizmu mají progestiny s **minimální** androgenní aktivitou, C19-uhlíkaté **gonany**. Gonany: norgestrel, levonorgestrel, norgestimát, desogestrel, gestoden tvoří skupinu nazvanou progestiny III. generace, vykazují některé další výhodné metabolické vlastnosti. Působí často podobně jako progestiny s přímou **antiandrogenní aktivitou**, kde je zastoupen nejsilněji působící cyproteronacetát, asi o polovinu slabší dienogest. Řadí se sem i drospirenon, ačkoli ten je představitelem další skupiny s **antimineralokortikoidním** účinkem. Drospirenon je zatím jediným zástupcem a je derivátem 17alfa spiro-laktonu (10, 11).

Klinický význam rozdílů použitých gestagenů je v metabolickém účinku. Čím menší androgenní aktivitu mají, tím menší je vliv na metabolismus sacharidů, příznivější vliv na spektrum lipidů (poměr HDL : LDL) a hladinu celkového cholesterolu. Progestiny s antimineralokortikoidní aktivitou a natriuretickým účinkem ovlivňují pozitivně krevní tlak a otoky, přispívají k udržení váhy.

U všech žen vždy respektujeme známé kontraindikace podávání hormonální antikoncepce, s přihlédnutím k rizikovým faktorům COC a očekávanému benefitu léčby (12).

Vliv na prsní žlázu

Estrogeny jsou jednoznačně řídícími hormony fyziologického růstu **prsní žlázy**. Pokud dojde k nerovnováze androgenů a estrogenů, relativní či absolutní hyperestrinismus vede k hyperplazii mléčné žlázy. **Mitotický účinek estrogenů v tkáni mléčné žlázy je oponován androgeny, v děloze progesteronem**. Vliv při-

rozených androgenů nebo slabě androgenně působících progestinů není objasněn, ale zdá se, že by mohl **oponovat mitogenní účinek stimulovaný estrogeny**. Z tohoto pohledu se diskutuje vliv reziduální aktivity ovaríí v menopauze. Vliv gestagenů s antiandrogenní aktivitou nebyl v tomto smyslu hodnocen (13).

Tromboembolie – vliv progestinů

Estrogeny svojí aktivitou vedou k prokoagulačnímu posunu (zvýšení faktoru VII, X, XII, snížení antitrombinu III, plazminogenu či fibrinogenu). Tento posun je částečně kompenzován zvýšením fibrinolytické aktivity, a to zejména u progestinů s reziduální androgenní aktivitou. Progestiny s nízkou androgenní aktivitou tuto příznivou vlastnost nevykazují, navíc méně inhibují estrogeny indukovanou tvorbu koagulačních faktorů v játrech. Progestiny jsou inhibitory enzymového systému cytochromu P 450, snížením metabolické clearance prodlužují působení estrogenů v jaterní tkáni.

Kontraindikací léčby COC jsou nosiči homozygotní formy FV – Leidenské mutace, deficitu antitrombinu III, deficitu C proteinu a jiných trombofilních mutací.

Antiandrogeny

Spirolakton je syntetický steroid, antagonist aldosteronu, ale i androgenů. Působí přes kompetici s dihydrotestosteronem na receptorové úrovni. Snižuje tvorbu testosteronu, ovlivňuje enzym cytochrom P 450 v biochemické steroidní kaskádě. Pro dosažení antiandrogenního účinku je však potřeba podávat vysoké dávky spiro-laktonu (100–300 mg pro die). Je vhodná kombinace s orálními kontraceptivy k prevenci poruch menstruačního cyklu a event. těhotenství (7).

Drospirenon je antagonist receptoru pro aldosteron silnější než spiro-lakton. Zvyšuje účinnost současně podávaných antihypertenziv (zejména ACEI, blokátory AT I receptoru). Drospirenon je mírně **antiandrogenní**, což je další výhodnou vlastností, zejména v úpravě lipidického spektra (zlepšuje poměr HDL/LDL). Antiandrogenní působení je výhodné zejména u žen s **kožními projevy** hyperandrogenního syndromu, které může významně při dlouhodobém užívání zlepšit (10).

Cyproteronacetát se řadí rovněž mezi účinné a bezpečné léky hirsutizmu. Jde o steroidní antiandrogen s účinkem na intracelulární receptor, kde blokuje účinek testosteronu a dihydrotestosteronu. Inhibuje uvolnění LH a vede ke snížení ovariaální tvorby testosteronu. V malých dávkách má cyproteronacetát progestační

aktivitu. Vysoké dávky je nutné podávat spolu s estrogeny k zajištění menstruace a k blokadě ovariaální funkce (k prevenci otěhotnění při léčbě antiandrogeny) (14, 15).

Antiandrogenní účinek je u sledovaných preparátů srovnatelný, dávkově dependentní. V mnoha případech je tolerance léčby individuální. Různé klinické studie ukazují na přednosti spironolaktonu zejména u pacientek s normální hladinou androgenů, kde je zvýšena citlivost kožní jednotky na úrovni androgenního receptoru.

Monoterapie je však pro nepravidelnosti v menstruačním krvácení méně vhodná. Cyproteronacetát je osvědčeným lékem volby u hirsutiček, zásahem do hypofyzo-gonadální osy vede často ke stabilizaci hormonálního prostředí.

Estrogeny rovněž zprostředkují inhibici uvolňování gonadotropinů (LH) u žen se zvýšenou ovariaální sekrecí androgenů (PCOS). Jsou součástí COC (12, 14).

K blokadě enzymu 5-alfa reduktázy se používá **finasterid**. Jeho cílem je spíše **genitální izoenzym** (využívá se při léčbě hyperplazie prostaty) nežli **kutánní izoforma**, nicméně při dlouhodobé léčbě se mohou projevit příznivé výsledky (16, 17). Při léčbě androgenní alopecie se kombinuje s lokální léčbou minoxidilem. Původně byl **minoxidil** užíván k léčbě vysokého krevního tlaku jako účinné periferní vazodilatans. V této indikaci se nyní používá již sporadicky, ale využívá se jeho komplexního účinku na vlasový folikul s prodloužením anagenu, zvětšením objemu folikulu a průměru vlasového stvolu (14).

Flutamid je rovněž **blokátor androgenního působení dihydrotestosteronu** v periférii. Jeho účinný metabolit **kompetuje** s vazbou androgenů na cytoplazmatické a jaderné receptory. Komplikací léčby však může být i značná hepatotoxicita (17).

Biologické prostředky (**modifikátory**) růstu vlasu či ochlupení jsou aplikovány lokálně (látky zvyšující prokrvení pokožky jako sněžení, různá dermatologika), vitaminy, zinek, selen a další antioxidanty jsou vhodné, jestliže nejsou obsaženy dostatečně v potravě, doplňují léčebné spektrum (8).

Zvláštní místo zaujímá **eflornitin**. Jeho účinky u hirsutických žen jsou známy již z roku 1980. Teprve v roce 1990 však byl patentován krém s účinnou látkou (Vaniqua). V roce 2000 bylo povoleno užívání v USA a o rok později v Evropě. Eflornitin byl vyvinut k topické aplikaci, jeho systémová absorpce (pokud byl aplikován jen na obličej) byla zanedbatelná. Působí jako irever-

zibilní inhibitor ornitin-dekarboxylázy, enzymu, který katalyzuje konverzi ornitinu na putrescin, látky nezbytné pro buněčné dělení a proliferaci buněk ve vlasovém folikulu. Některé studie u hirsutických žen vedly k významnému zlepšení skóre po 6měsíční lokální aplikaci. Vedlejší účinky se vyskytovaly jen v malém procentu, většinou šlo o kožní podráždění. Terapeutický efekt je však velmi krátkodobý (18).

Doba léčby hirsutizmu musí být dostatečná k dosažení klinického účinku, uvádí se nejméně 1–2 roky. V menopauze je možné použití samotného cyproteronacetátu v malé dávce v kontinuálním podávání (13). Novější preparáty HRT s drospirenonem příznivě ovlivňují hirsutismus, ale i krevní tlak, otoky a další komplikace, které akceleruje menopauza.

U pacientek s nadprodukcí nadledvinových steroidů je vhodné podávat ve večerních hodinách před spaním **supresní dávku kortikoidů** (dexametazon, prednison), která má za úkol snížení vrchol hormonální sekrece snížit nebo potlačit bez významného zásahu do diurnálního rytmu sekrece kortizolu (19).

Kosmetické prostředky jsou pro použití pacientkou přímo, jedná se o různé depilační krémy, vosky nebo mechanické prostředky k vytrhávání chloupků. Ošetření většího rozsahu však svěříme do rukou odborným kosmetičkám a lékařům. Používají se **přístroje** k úplnému odstranění chloupků (depilaci) nebo částečnému odstranění (epilaci). Dříve se používaly depilátory na principu elektrokauteru, dnes máme různé generace laserů.

Vhodné je také pacientům doporučit celkově podpůrnou **psychologickou** terapii.

Závěr

Vlasy a ochlupení jsou součástí lidského těla, kdysi sloužilo ochlupení k ochraně proti chladu. Vývojem a vlivy civilizace však ztrácelo význam, postupně mizelo.

Hirsutismus je růst terminálních vlasů u žen s typicky mužskou distribucí. Příčinou může být zvýšení citlivosti kožní pilosebaceózní jednotky

k androgenům (20), ale závažnější jsou funkční poruchy steroidogenních orgánů (nadledviny a ovaria), a to především hyperfunkční ovariální a nadledvinové syndromy či nádorová onemocnění spojená s hyperandrogenémií. Zkoumané genetické mutace, vedoucí k hyperandrogenemii, hirsutizmu a infertilitě u mladých fertálních žen, ukazují na možnou **oligogenní poruchu** (syndrom PCOS) (4).

Pokud jde o symptom bez závažné endokrinní poruchy, doporučujeme v prvé řadě kosmetiku. Režimová opatření, jako je redukce váhy, přispívají ke zlepšení metabolického pozadí, snížení inzulinorezistence a změně citlivosti regulační hypotalamo-hypofyzo-glandulární osy k androgenním podnětům. Vždy je nutné v diferenciální diagnostice pomyslet na možnost androgenní sekrece při nádorovém onemocnění jinak neendokrinního orgánu (ca plic).

Terapie je směřována na podávání antiandrogenně působících látek lokálně, celkově nebo v kombinaci s antiandrogenně působícími orálními kontraceptivy. Indikací COC je zabránění početí jako nutná ochrana plodu před účinky antiandrogenů. Volbou vhodného progestinu můžeme měnit vlastnosti jednotlivých preparátů kombinované kontracepce (9, 12, 13).

V potravinovém řetězci vedle přirozených látek s androgenními a estrogenními vlastnostmi jsou přítomny i **fytoestrogeny a xenobiotika**, látky působící na hormonální receptory, **dysruptory hormonálního receptorového účinku** s potenciálním vlivem na růstovou pilární aktivitu a vznik hirsutizmu nebo defluvia. Tyto iatrogenní příčiny zůstávají často skryté a je nutno po nich aktivně pátrat (6).

Významnou součástí léčby hirsutizmu je vedle farmakoterapie i využití metod korektivní dermatologie nebo kosmetických metod odstranění patologického ochlupení (depilace, laser, kosmetické depilační prostředky).

Literatura

1. Garn SM. Types and distribution of the hair in men. Ann. NY. Acad. Sci 1951; 53: 498–507.

2. Muller SA. Hirsutism. Am. J. Med. 1969; 46: 803–817.
3. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical Assessment of body hair growth in women. J. Clin. Endocr. Metab. 1961; 21: 1440.
4. Cibula D, Stárka L, Vrbíková J, a kol. Syndrom polycystických ovarii. Jessenius – Maxdorf, Praha, 2004; 110.
5. Stárka L, a kol. Aktuální endokrinologie. Maxdorf Jessenius, Praha, 1999: s. 721.
6. Stárka L, a kol. Pokroky v endokrinologii. Maxdorf Jessenius, Praha, 2007: s. 736.
7. Spritzer PM, Lisboa S, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. Clin. Endocr. 2000; 52: 587–594.
8. Stárka L, a kol. Endokrinologie, Triton. Praha 2010: s. 220.
9. Fait T, a kol. Estrogenní deficit. Maxdorf Jessenius, Praha, 2007: s. 276.
10. Rübig A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. Climacteric. 2003; 6(suppl 3): 49–54.
11. Schindler E. Antiandrogenic progestins for signs of androgenisation and hormonal contraception. Eur. J. Obst. Gynecol. Repr. Biol. 2004; 112(2): 136–141.
12. Líbalová Z. Kontraceptiva. Moderní gynekologie a porodnictví 2003; 12(3): 415–426.
13. Fait T. Klimakterická medicína. Jessenius-Maxdorf, Praha, 2006: s. 103.
14. Rulcová J. Kombinovaná orální kontraceptiva s pozitivním vlivem na pleť z dermatologického hlediska. Klin. Farmakol. Farm. 2005; 19: 225–228.
15. Van der Spuy ZM, Le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. Cochrane database Syst. Rev. 2003 (4): CD001125.
16. Bayram F, Muderris I, Guven M, et al. Low-dose (2,5 mg/day) finasteride treatment in hirsutism. Gynecol. Endocrinol. 2003; 17(5): 419–422.
17. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, et al. Comparison of finasterid versus flutamide in the treatment of hirsutism. Europ. J. Endocr. 1999; 141: 361–367.
18. Hoffmann R. A 4-month, open-label study evaluating the efficacy of eflornithine 11.5% cream in the treatment of unwanted facial hair in women using TrichoScan. Eur J Dermatol. 2008; 18(1): 65–70.
19. Frank-Raue K, Junga G, Vescei P, Ziegler R. Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis: comparison of dexamethasone with cyproterone acetate. Klin. Wochenschr. 1990; 68(12): 597–601.
20. Rosenfield RL. Hirsutism and variable response of the pilosebaceous units on androgen. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2005; 10(3): 205–208.
21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 709–717.

MUDr. Jana Heresová, CSc.

KNME 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5
jana.heresova@fnmotol.cz