

ПРЕПОРЪКИ ЗА ДИАГНОСТИЧНО И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОЛОГОМЕНОРЕЯ И ВТОРИЧНА АМНОРЕЯ В ПУБЕРТЕТНА ВЪЗРАСТ

Настоящите препоръки са изведени въз основа на контролирани клинични проучвания, проведени в областта на менструалните нарушения в пубертетна възраст в България, както и въз основа на консенсус от специалисти в областта, съобразно принципите за добра медицинска практика. Базират се на световните стандарти за диагностика и терапия, актуални към момента на публикуване. Целта на препоръките е да улесни и подпомогне клиничната практика, без да има задължаващ характер. Разработени са в съответствие с терминологията и терапевтичният подход, използван от ESHRE, ACOG, FIGO, ASRM.

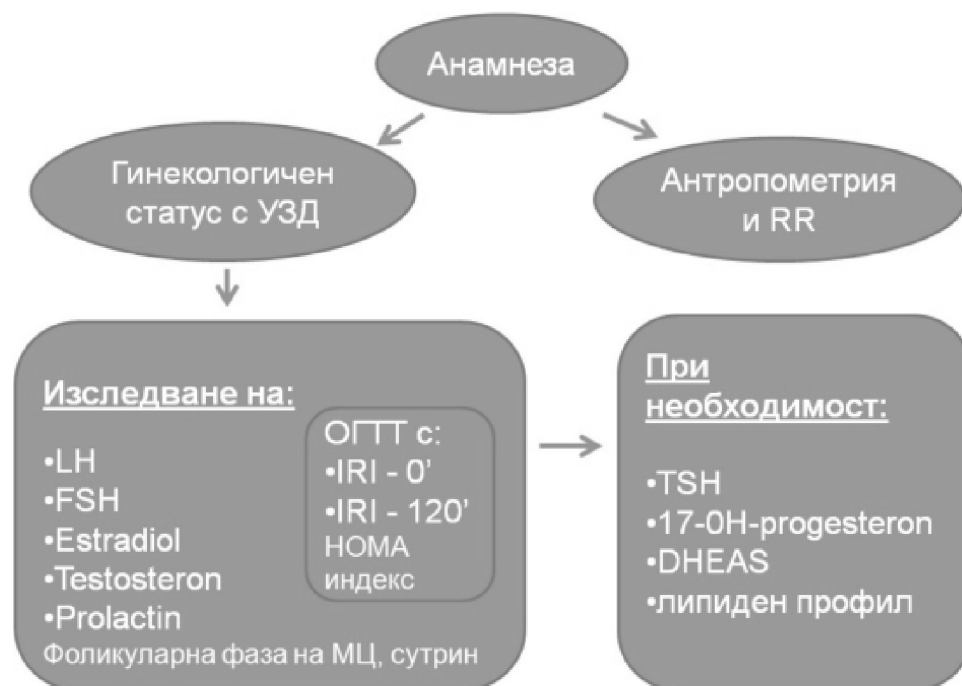
1. ДЕФИНИЦИЯ

1.1. Олигоменорея - състояние, при което менструалният цикъл е с продължителност над 35 дни.

1.2. Вторична аменорея - внезапното спиране на менструацията за четири и повече месеца при предхождащи редовни цикли поне две години след менархе; временна или постоянна липса на менструация за период, по-дълъг от 6 месеца.

Понятието трябва да се интерпретира в конкретния клиничен контекст, без да се абсолютизира.

2. Примерен диагностичен алгоритъм:



Фиг. 1. Диагностичен алгоритъм при олигоменорея и вторична аменорея в пубертетна възраст.

Анамнезата е ключов момент от контакта между лекар и пациент и до голяма степен ориентира клинициста за диагнозата. Това налага щателното и снемане с акцент не само върху настоящите оплаквания, но и по отношение на минала анамнеза (срок и тегло при раждане), хранителни и двигателни навици, фамилна анамнеза по отношение метаболитни, ендокринни заболявания, наднормено тегло и хранителни навици в семейството.

Снемането на гинекологичен статус е съобразен с възрастта. В гинекологията подходът при преглед се определя от наличие или липса на кохабитархе. Антропометрията е силно

препоръчителна. Тя може да се изразява само в измерване на телесно тегло и ръст, на базата на които да бъде изчислен BMI. По-информативно би било антропометрията да се разшири с измерване обиколка на талия и ханш, изчисляване на индекс талия/ханш, както и да се анализира подробно съставът на телесна маса (по отношение мастна тъка, костна, мускулна маса, водно съдържание). При съмнение за ендокринно обусловена патогенеза на конкретното състояние са необходими допълнителни изследвания. Основно значение за менструалната функция имат гонадотропните хормони и половите стероиди. По отношение овариалния резерв е уместно да се изследва ниво на AMH (антимюлеров хормон). При необходимост е уместно уточняване функцията на щитовидна и надбъбречна жлеза. Ключово за диагности-

ката и правилното терапевтично поведение е прецизирано на инсулиновия метаболизъм – наличие/липса на инсулинова резистентност, нарушен глюкозен толеранс на гладно, захарен диабет.

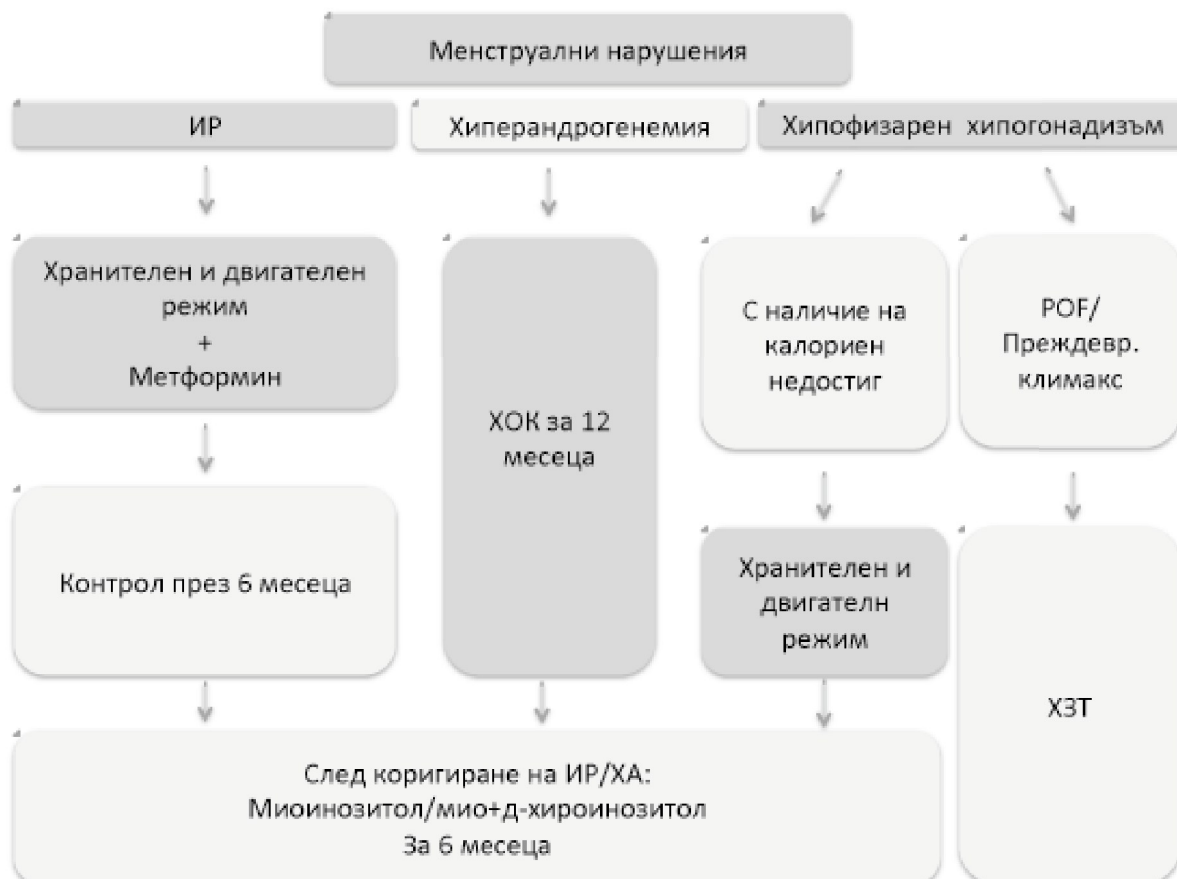
Предвид факта, че СПКЯ е специфична самостоятелна нозологична единица, чиято клинична проява често е вторична аменорея/олигоменорея е уместно становището за наличието/липсата му да съблюдава диагнос-

тичните критерии за СПКЯ в пубертетна възраст.

Критерии на ESHRE за СПКЯ в adolescentна възраст от 2018г (Human Reproduction, Vol.33, No.9 pp. 1602-1618, 2018)

- Наличие на олиго/ановулация + хиперандрогенемия
- УЗ критерии не са задължителни

3. Терапевтичен подход



Фиг. 2 Примерен терапевтичен протокол в случаи на олигоменорея и вторична аменорея. ИР – инсулинова резистентност; ХОК – хормонални орални контрацептиви; POF – premature ovarian failure (преждевременно спиране на овариалната функция); ХЗТ – хормоно-заместителна терапия; ХА – хиперандрогенемия.

Терапевтичният подход в подобни случаи до голяма степен се определя от това какви са конкретно установените метаболитни и хормонални нарушения.

Независимо от това дали се касае за СПКЯ или не, тя включва различни комбинации или индивидуално приложение на следните средства и методи: промяна в начина на живот с увеличаване на физическата активност и редукция на телесното тегло или увеличаване на калорийния прием с редуциране на физическото натоварване, инсулинови очувствители, орални контрацептиви, антиандрогени, гестагени, козметични процедури, алтернативни методи и

необходимата с всички останали методи – психосоциална подкрепа. Малко застъпен в пубертетно-юношеската възраст е методът индукция на овулацията.

Той намира приложение изключително в случаи при декларирано желание за незабавно забременяване.

3.1. Конкретни терапевтични схеми:

1. Хранителен и двигателен режим
 - Балансирано хранене с препоръчителен калориен прием 2000-2500 kcal/p.d.
 - Активно физическо натоварване (спорт) 2-3 пъти седмично по 1-2 часа
2. Инсулинов очувствител - метформин
 - Дозата се определя от тежестта на състоянието, уместно е да се започне след консултация с ендокринолог
 - Терапевтичната доза се постига постепенно за няколко дни
 - Контрол на терапевтичния отговор през 3-6 месеца.
3. Миоинозитол
 - Myo-inositol 1 sach./p.os./p.d. за 6-12 месеца

- Myo-inositol + D-chiro-inositol 1-2 caps./p.os./p.d. за 3-6 месеца
- 4. ХОК
 - с антиандрогенен ефект
 - EE 0,2/0,3mg + drospirenone/chlormadinone acetate
- 5. ХЗТ
 - Estradiol + Dydrogesterone 2+10 mg/1+5 mg

3.2. Пояснения по отношение на терапевтичния избор

Промяна в начина на живот и хранене

Първото, което се препоръчва на девойка с менструални нарушения и наднормено тегло е промяна в начина на живот с основна цел понижаване на телесното тегло и увеличаване на двигателната активност. Това на практика е най-безопасният и ефективен метод за лечение в случая. Паралелно с това се явява превенция на потенциално рискови състояния като ЗДТ2, ССЗ.

Недостатък на метода е, че ефективността му може да се компрометира от ниския къмплаянс на пациента.

В случаите, в които се касае за интензивно спортуващи девойки основният подход е съблюдаване на адекватен за възрастта калориен прием. При наличие на нисък BMI или драстично понижаване на телесното тегло, подходът може да варира в зависимост от това, до колоко и дали е засегната гонадотропната секреция. Уместна е консултация с диетолог.

Инсулинови очувствители

Американската Асоциация за Репродуктивна Медицина (ASRM – American Society for Reproductive Medicine) през 2008 година публикува следното становище: При девойки със СПКЯ трябва да бъде изследван глюкозния толеранс (с ОГТТ) и при наличие на нарушения да се предприемат мерки за коригиране стила на живот и при необходимост да се пристъпи към терапия с метформин. Необходимост от корекция на инсулиновата резистентност възниква и при липса на СПКЯ. Съществуват случаи, в които единствен клиничен симптом е олиго- или аменорея, със съпътстваща инсулинова резистентност с/без наднормено тегло. Тук също, като патогенетична терапия, влизат в съображение инсулиновите очувствители.

Най-разпространеният препарат от тази група, използван за целта е метформин.

Не се препоръчва употреба на метформин при пациентки със СПКЯ с цел редуциране на телесното тегло или подобряване на липидния профил, а само в случаите с нарушен глюкозен толеранс и/или инсулинова резистентност при BMI > 35.

Съществува и друг препарат за стимулиране на овулацията при пациенти с овариална дисфункция със/без СПКЯ – миоинозитол. Неговото приложение в пубертетната възраст е изключително удачно, поради липсата на противопоказания и минималните, на практика – никакви, описани странични реакции. В България е регистриран като хранителна добавка. Впос-

ледствие се въведе комбиниран препарат myo – inositol+ D-chiro-inositol. Според резултатите от сравнителни проучвания между моно- и комбиниран препарат, на третия месец от терапията, резултатите са в полза на комбинирания препарат, докато на шестия месец от неговата употреба, разликата се заличава.

Хормонални орални контрацептиви – ХОК

Освен телесното тегло, задължително при обсъждане лечението на пациентки със СПКЯ е да се обърне внимание на методите за контрацепция. В тази връзка оралните хормонални контрацептиви са изключително удачно решение. Могат да бъдат използвани съвместно с метформин. Добре известно за ХОК е, че намаляват степента на хирзутизма, акнето, увеличават костната плътност, редуцират фоликуларната активност, понижават риска от рак на яйчника и на ендометриума, урежуват менструалното кървене и предотвратяват развитие на анемия. Употребата на ХОК не води до увеличаване на телесното тегло, нито до натрупване на мастна тъкан при пациентки в пубертетната възраст.

Антиандрогени

Употребата на антиандрогени влиза в съображение предимно в случаите на СПКЯ. Тук тя е изключително патогенетично насочена. От една страна се използва ефектът им върху тестостерона, а от друга – върху адипоцитокриновата синтеза.

Един от най-широко използваните антиандрогени понастоящем е спиронолактонът и модифицирани форми с подобно действие. Употребата на антиандрогени препоръчително се съчетава с ХОК. Това се обяснява от една страна с ембриотоксичният им ефект, а от друга – с факта, че в съчетание с етинилестрадиол водят до намаляване плазмените нива на гонадотропните хормони и повишават нивото на SHBG. Поради гореизложеното изключително удобно за практиката е използване на ХОК, съдържащи компоненти с антиандрогенно действие – каквито са drospirenone, chlormadinon acetate, dienogest.

Гестагени

Гестагените влизат в съображение в случаите на ановулация и нередовна менструация, но без белези за хирзутизм. Тогава, когато не се цели индукция на овулацията, а известно урежуване на менструалния цикъл и има нужда от протективния ефект на гестагените по отношение на ендометриума и млечната жлеза. Базира се на ефекта на отрицателна обратна връзка, чрез която се намалява хипоталамичната секреция на LH-RH.

Това е метод, въведен в практиката в България от основоположниците на Българската детска гинекология – проф. Е. Светославова, д-р В. Балова.

Изразява се в циклично, десет-дневно приложение на гестагени във втората фаза на менструалния цикъл. Препаратите, които намират приложение понастоящем са Линестренол 5 мг, Дидрогестерон 10 мг и Диеногест 2мг.

Козметични методи и средства

Козметичните методи и средства влизат в съображение за борба с акнето и хирзутизма. Това са двете клинични изражения на хиперандрогенемията, често съпътстваща както физиологичния пубертет, така и състоянията на овариална дисфункция. Обичайно те се прилагат съвместно с подходяща патогенетична терапия.

Психосоциална подкрепа

Терапевтичният подход към девойката с менструални нарушения и наднормено тегло със/без СПКЯ много често се налага да бъде комплексен.

Наред с това обаче, не без значение е осигуряване на безрезервна и всеотдайна психоемоционална подкрепа на младата жена, както от терапевта, така и от семейството. Това се налага поради факта, че девойката в пубертетно-юношеска възраст е емоционално лабилна и наличието на наднормено тегло и/или на акне и/или ексцесивно окосмяване, би могло да доведе до психологичен дистрес, който допълнително усложнява ситуацията. Нелеко се приема и факта, че найчесто се касае за хронично състояние, което вероятно ще изисква внимание през целия живот. Поради това е уместна консултация с психолог.

ЛИТЕРАТУРА

- Кедикова С. Менструални нарушения при девойки с наднормено тегло в пубертетно-юношеска възраст дис. труд, МУ – София, 2012
- Кедикова С., М. Сираков, М. Бояджиева, Влияние на наднорменото тегло върху менструалния цикъл при подрастващи, Акушерство и Гинекология 2010, suppl.1, 3-6 стр.
- Кедикова С., М. Сираков, Синдром на поликистозните яйчници при девойки в пубертетна възраст, Акушерство и Гинекология 2010, 6, 48-55 стр.
- Кедикова С., М. Сираков, М. Бояджиева Миоинозитол – алтернатива за лечение на инсулинова резистентност в пубертетно-юношеската възраст, сп. Акушерство и Гинекология 2011, бр.7,16-19 стр.
- Кедикова С., М. Сираков, М. Бояджиева, Ефективност на метформин за лечение на СПКЯ в пубертетната възраст, сп. Акушерство и Гинекология 2012, бр.6,6-10 стр.
- Светославова Е., В. Балова, Синдром на поликистозни яйчници, Основи на детско-юношеската гинекология, МФ 1985, стр. 90-91
- Марков Д, Димитров Р, Димитрова В, Атанасова Д. Показания и препоръки на БДАГ за извършване на ултразвуково изследване в гинекологията. <https://bsobgyn.com/gaidlaini/>.
- Apter D. How possible is the prevention of polycystic ovary syndrome development in adolescent patients with early onset of hyperandrogenism. *J Endocrinol Invest.* 1998; 21:613–617
- Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Luorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiroinositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29:300–305
- Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Luorno MJ, Nestler JE. Effect of D-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Pract.* 2002;8:417–423
- Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1897–1899
- Creatsas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Lipid profile. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 900:245–252
- Darren JS, Howard CZ, Jovanovic L. Screening for and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Teenagers. *Exp Biol Med.* 2004; 229:369–377
- Duranteau L, Lefevre P, Jeandidier N, Simond T, Christin-Maitre S. Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome PCOS? Consensus of French Endocrine Society on female hyperandrogenism *Ann Endocrinol-Paris.* 2010; 71: 25–27
- Emans, S. Jean Herriot, Laufer, Marc R, Goldstein, Donald P. *Secondary Amenorrhea, Pediatric & Adolescent Gynecology, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p.254*
- Hahn S, Janssen OE et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol Dec.* 2005; 1(153):853-860
- Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update.* 2003; 9(5): 493-504
- Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understanding, new uses. *Drugs.* 2003; 63, 1879–1894
- Kahn JA, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome. *Adolesc Med.* 1999;10(2):321-36
- Lloyd T, Lin HM, Matthews AE, Bentley CM, Le-gro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect body composition. *Obstet Gynecol.* 2002; 100:235–239
- Orbetzova MM, Pehlivanov BK, Mitkov MM, Atanassova IB, Kamenov ZA, Kolarov GB, Ganchev GD. Effect of short-term standard therapeutic regimens on neuropeptide Y and adipose tissue hormones in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)* 2011 Jul-Sep (3): 15-24
- Ovesen PG, Moller N, Greisen S, Ingerslev HJ. Polycystic ovary syndrome I. Clinical presentation and treatment, 1998 *Jan* 12;160(3):260-4
- Setji TL, Brown AJ *Comprehensive clinical management of polycystic ovary syndrome. Minerva Med.* 2007;98(3):175-89
- Helena J Teede, Marie L Misso, Michael F Costello, Anuja Dokras, Joop Laven, Lisa Moran, Terhi Piltonen, Robert J Norman, International PCOS Network, Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, *Human Reproduction, Volume 33, Issue 9, September 2018, Pages 1602–1618, <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>*
- Committee opinion: no. 562: mullerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol.* 2013 May;121(5):1134-1137. [PubMed]