



ՄԱԿ-ի Բնակչության հիմնադրամ



ՀՀ առողջապահության
նախարարություն

ԳԵՌԱՀԱՍՈՒԹՅԱՆ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ՊՈԼԻԿԻՍՏՈՋ ԶՎԱՐԱՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ՎԱՐՈՒՄԸ

Կլինիկական ուղեցույց

Դեկտեմբեր 2019

Կլինիկական ուղեցույցը հաստատվել է ՀՀ առողջապահության նախարարության Կլինիկական ուղեցույցների և պացիենտների վարման գործելակարգերի հանձնաժողովի կողմից

ՆՊԱՏԱԿ

Ուղեցույցի նպատակն է բարելավել դեռահասության շրջանում ՊԿՁ վարումը, տրամադրել ապացուցողական խորհուրդներ: Ուղեցույցը չի հակասում, այլ հիմնվելով ապացուցողական բժշկության արդի եվրոպական, ամերիկյան, կանադական, ավստրալիական գրականության վրա, լրացնում է գործող չափորոշիչները, հատկապես անդրադառնալով այնպիսի կլինիկական խնդիրների, որոնք լուսաբանված չեն առկա փաստաթղթերում:

Մեթոդաբանություն

Սույն կլինիկական ուղեցույցը մշակվել է ՄԱԿ-ի Բնակչության հիմնադրամի «Երիտասարդների առողջության և մասնակցության խթանում» ծրագրի շրջանակներում: Ուղեցույցի աղբյուր են հանդիսացել 2017 թ. Հորմոնների հետազոտությունները մանկաբուժության մեջ, Կլինիկական Պրակտիկայի Խորհրդի հրապարակում (2017, Hormone Research in Paediatrics, Clinical Practice Committee Publication), Մարդու վերարտադրության և սաղմնաբանության Եվրոպական Միության և Ամերիկայի վերարտադրողական բժշկության կազմակերպության ՊԿՁ աշխատանքային խմբի կողմից առաջարկված կոնսենսուս 2012 թ. (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group) ինչպես նաև PubMed և UpToDate շտեմարանների արդի տվյալները:

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթերում հիմք է ընդունվել GRADE համակարգի կողմից առաջարկվող դասակարգումը (Տես Հավելված 1): Ուղեցույցի տեղայնացման գործընթացը իրականացվել է համաձայն միջազգային ADAPTE մեթոդաբանության:

Հիմնական պնդումների վերջում նշված են ապացուցողականության աստիճանները՝ ըստ վերոհիշյալ աղբյուրների, համաձայն GRADE համակարգի:

Սույն փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց, ինչպես նաև ուղեցույցի ներդրման արդյունքում քաղած դասերից: Ուղեցույցը նախատեսված է հիվանդանոցային և արտահիվանդանոցային օդակում գործող մանկական գինեկոլոգների, մանկաբարձ-գինեկոլոգների, ընտանեկան բժիշկների, մանկական էնդոկրինոլոգների և մանկաբույժների համար:

Արդյունքներ

Սույն ուղեցույցում ներկայացված են ՊԿՁ վարման վերաբերյալ ապացուցողական խորհուրդներ, որոնք օգնում են կլինիկական գործունեությունում որոշումներ կայացնելիս:

Հետևություններ

Ապացույցների վրա հիմնված կլինիկական խորհուրդները կօգնեն բարելավել դեռահասային տարիքում ՊԿՁ պացիենտների վարումը:

Բանալի բառեր

Ուղեցույց, դեռահասային տարիք, պուբերտատ, պոլիկիստոզ ձվարանների համախտանիշ, վարում, հիպերանդրոգենեմիա, հիպերինսուլինեմիա, դաշտանային ֆունկցիայի խանգարում:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

Նազելի Սարգսյան, մանկական գինեկոլոգ, թիվ 2 մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոնի դասախոս, ԵՊԲՀ

Գայանե Սահակյան, մանկաբարձ-գինեկոլոգ, ՀՀ ԱՆ ակադ. Ս. Ավդալբեկյանի անվան ԱԱԻ փորձագետ-մեթոդաբան

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Ուղեցույցի մշակման և տպագրման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՄԱԿ-ի Բնակչության հիմնադրամի կողմից: Ֆինանսավորվող կազմակերպությունը չի ունեցել որևէ ազդեցություն փաստաթղթի պարունակության կամ ձևավորման վրա: Աշխատանքային խմբի անդամները չեն ունեցել որևէ կոմերցիոն շահագրգռվածություն կամ այլ շահերի բախում դեղագործական ընկերությունների կամ բուժապարագաների արտադրող/վաճառող ընկերությունների հետ:

Շնորհակալական խոսք

Աշխատանքային խումբը իր երախտագիտությունն է հայտնում ուղեցույցների մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գնահատականը տրամադրած գործընկերներին:

Կլինիկական ուղեցույցը ապացուցողական բժշկության վրա հիմնված ուղղորդող փաստաթուղթ է, որն օգնում է կայացնել գիտականորեն հիմնավորված որոշումներ՝ տվյալ հիվանդության կամ կլինիկական վիճակի վարման վերաբերյալ: Այնուամենայնիվ, որևէ կլինիկական ուղեցույց չի կարող ընդգրկել մասնավորվոր դեպքերի բոլոր հնարավոր տարբերակները: Ուղեցույցում ներառված ցուցումները դեպքի վարման կամ բուժման բացառիկ եղանակներ չեն պարտադրում: Դրանք պետք է գնահատվեն, հաշվի առնելով պացիենտի անհատական կարիքները, ինչպես նաև բուժհաստատության հնարավորությունները: Երբ պացիենտի դեպքը դուրս է ուղեցույցի շրջանակներից, ուղեցույցն օգտագործող բուժաշխատողն ինքն է պատասխանատվություն ստանձնում վարման պլանի մշակման և նեղ մասնագետի օգնությանը դիմելու անհրաժեշտության մասին որոշում կայացնելու համար:

© ՄԱԿ-ի Բնակչության հիմնադրամ, 2019

Ուղեցույցում արտահայտված կարծիքները հեղինակային են և կարող են չհամընկնել ՄԱԿ-ի Բնակչության հիմնադրամի տեսակետին:

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ

ԱԱԱ	Անոմալ արգանդային արյունահոսություն
ԱՄՆ	Ամերիկայի Միացյալ Նահանգներ
ԳՌՀ	Գոնադոտրոպին ռիլիզինգ հորմոն
ԴՄՊԱ	Դեպո մեդրոքսի պրոգեստերոնացետատ
ԵՊԲՀ	Երևանի պետական բժշկական համալսարան
ԵԹԷ	Երակային թրոմբոէմբոլիա
ԻԻԼ	Ինտենսիվ իմպուլսային լույս
ՀՕՀ	Համակցված օրալ հակաբեղմնավորիչներ
ՄԱԿ	Միացյալ Ազգերի Կազմակերպություն
ՄՁՑ	Մարմնի զանգվածի ցուցիչ
ՊԿԶՀ	Պոլիկիստոզ ձվարանների համախտանիշ
ՈՀԽ	Ոսկրերի հանքային խտություն
ՌՆԹ	Ռիբոնուկլեինաթթու
ՌՎՀ	Ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություն
ՍՀԿԳ	Սեռական հորմոն կապող գլոբուլին
ՍՇՄ	Ստանդարտ շեղման միավոր
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin/ Ինսուլինակայունության հոմեոստատիկ մոդելի գնահատում
FDA	Food and drug administration / Պարենի և դեղերի վարչություն
EMA	European Medicines Agency/ Եվրոպայի դեղգործակալություն

ԲՈՎԱՆ ԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Նախաբան	7
Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն	7
Վարման մարտավարություն	8
Հիմնական (բազային) բուժում	8
Տեղային դեղորայքային/կոսմետիկ միջոցներ	10
Համակցված օրալ հակաբեղմնավորիչներ (ՀՕՀ).....	12
ՀՕՀ նշանակման սահմանափակումներ	14
Պրոգեստիններ.....	15
Հակաանդրոգեններ	16
Անդրոգեն իջեցնող այլ բուժման տարբերակներ	19
Օժանդակ դեղամիջոցներ	19
Ինսուլինակայունություն. Մետֆորմին.	19
Համակցված բուժում.....	22
Բեղմնականխում	22
Հետագա վարում.....	23
Ապացույցների դասակարգումով խորհուրդների ամփոփում	24
Ուղեցույցի ներդրումը.....	26
Հավելված 1	27
Աղյուսակ 1	28
Գրականության ցանկ	32

ՆԱԽԱԲԱՆ

ՊԿՁԸ-ն՝ քրոնիկական հիպերանդրոգենային անօվուլյացիայի և երիտասարդ կանանց շրջանում անպտղության ամենահաճախ հանդիպող պատճառն է [3]:

ՊԿՁԸ համարվում է վերարտադրողական տարիքի կանանց ամենատարածված էնդոկրինոպաթիան: Այն ախտահարում է վերարտադրողական տարիքի կանանց 6-15%-ին և կազմում է չափահասների հիպերանդրոգենեմիայի 72-84%-ը [3]:

ՊԿՁԸ-ն կարող է պատճառ հանդիսանալ այնպիսի ախտաբանությունների ինչպիսիք են անպտղությունը, նյութափոխանակային համախտանիշը, 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետը, սրտանոթային հիվանդությունները և էնդոմետրիոմի քաղցկեղի զարգացման պոտենցիալ բարձր ռիսկը [5-9]:

ՊԿՁԸ վարումը նպատակաուղղված է համակցված բուժման միջոցով պրակտիկորեն առողջ վիճակի դանդաղ, բայց կայուն վերադարձին, ինչը թույլ կտա ունենալ ինքնաբերական ծվագատումներ, չբարդացած հղիություններ և առողջ սերունդ:

ՏԵՂԵԿԱՏՎՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՆՄԱՆ ԵՎ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՄԵԹՈԴԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

Ուղեցույցի աղբյուր են հանդիսացել 2017 թ. Հորմոնների հետազոտությունները մանկաբուժության մեջ, Կլինիկական Պրակտիկայի Խորհրդի հրապարակում (2017, Hormone Research in Paediatrics, Clinical Practice Committee Publication), Մարդու վերարտադրության և սաղմնաբանության Եվրոպական Միության և Ամերիկայի վերարտադրողական բժշկության կազմակերպության ՊԿՁԸ աշխատանքային խմբի կողմից առաջարկված կոնսենսուս 2012 թ. (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group), ինչպես նաև PubMed, EMBASE, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարանների արդի տվյալները: Տեղեկատվության որոնումը կատարվել է անգլերեն լեզվով մինչև 2019թ. հրապարակված փաստաթղթերում, հիմնական բառերի օգնությամբ (“polycystic ovaries”, “adolescent”, “treatment” “hyperandrogenism”, “hyperinsulinemia”): Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթերում հիմք է ընդունվել GRADE համակարգի կողմից առաջարկվող դասակարգումը:

Ուղեցույցի տեղայնացման գործընթացն իրականացվել է համաձայն միջազգային ADAPTE մեթոդաբանության: Սույն փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց: Ուղեցույցը նախատեսված է հիվանդանոցային և արտահիվանդանոցային պայմաններում գործող մանկական գինեկոլոգների, մանկաբարձ-գինեկոլոգների, ընտանեկան բժիշկների, մանկական էնդոկրինոլոգների և մանկաբույժների, առողջապահության կազմակերպիչների համար:

ՎԱՐՄԱՆ ՄԱՐՏԱՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆ

ՊԿՁԸ-ի բուժման ընտրությունը կախված է դեռահասի անհատական ախտանիշներից և նրա նպատակներից ու նախապատվություններից [2]:

- ▶ ՊԿՁԸ ունեցող դեռահասների համար առկա են բուժման բազմաթիվ տարբերակներ (աղյուսակ 1): Բուժման ընտրությունը կախված է դեռահասի անհատական ախտանիշներից, ակնկալվող արդյունքներից և նախապատվություններից (օրինակ՝ ինքնարժեքից) [2]:

Դեռահասության շրջանում ՊԿՁԸ-ի վարումը առաջին հերթին ախտանիշային (սիմպտոմատիկ) է՝ միտված հիմնական կլինիկական դրսևորումների բուժմանը, ինչպիսիք են.

- Սեռահասունացման տարիքում ԱԱԱ՝ դաշտանային անկանոնություն կամ առատ արյունահոսություն,
 - Կլինիկական հիպերանդրոգենեմիան՝ գլխավորապես հիրսուտիզմ և պահպանվող ակնե,
 - ճարպակալումը և ինսուլինակայունությունը[2]
- **Որքան ավելի խանգարված է դաշտանային պարբերաշրջանը, այնքան ավելի արտահայտված է ՊԿՁԸ-ին բնորոշ ֆենոտիպը (մակարդակ B)[4]:**

Չափահասների շրջանում սրանցից յուրաքանչյուրի բուժման համար մշակվել են մի շարք տարբերակներ [10,11]:

ԱՄՆ-ի Պարենի և դեղերի վարչությունը (FDA) և Եվրոպական դեղգործակալությունը (EMA) մինչ օրս որևէ դեղորայքային բուժում չեն հաստատել ՊԿՁԸ-ով դեռահասների շրջանում կիրառման համար: Սակայն, ՊԿՁԸ-ի ախտանիշները կառավարելու համար որոշ դեղորայքային միջամտություններ օգտագործվել են: Հաջորդող բաժիններում քննարկվում են հիմնական (բազային) և օժանդակ դեղորայքային բուժումներն ու դրանց հնարավոր առավելությունները, ինչպես նաև ՊԿՁԸ-ով դեռահասների վերարտադրողական առողջության խնդիրները: Դեղաչափերն ու միջամտությունների համակցությունները և դրանց հաջորդականությունը անհրաժեշտ է անհատականացնել [1]:

ՀԻՄՆԱԿԱՆ (ԲԱԶԱՅԻՆ) ԲՈՒԺՈՒՄ

Կենսակերպի փոփոխություն

ՊԿՁԸ-ով հավելյալ քաշ և ճարպակալում ունեցող պացիենտների շրջանում քաշի հսկողությունը բուժման հիմնական նպատակներից է, հատկապես, եթե ձվարանների դիսֆունկցիան թույլ է արտահայտված [9,10]:

Ինչպես և ճարպակալմամբ ցանկացած անձի դեպքում, ՊԿՁԸ դեռահասներին ցուցված է ածխաջրերի և ճարպի ընդունվող քանակի կրճատում [13,14] և ֆիզիկական ծանրաբեռվածության ավելացում:

Երկու փոքրածավալ ուսումնասիրություններ վերահսկվող հետազոտություններ (Ռ-ՎՀ) [15,16] և մեկ լավ վերահսկվող կլինիկական հետազոտություն [17] ցույց են տվել, որ քաշի կորստի և ինտենսիվ վարժությունների համադրությունը նվազեցնում է տեստոս-

տերոնի մակարդակը և ազատ անդրոգենային ինդեքսը, բարձրացնում է սեռական հորմոն-կապող գլոբուլինների (ՍՀԿԳ) կոնցենտրացիաներն ու կարգավորում դաշտանային պարբերաշրջանը ՊԿԶՀ-ով հավելյալ քաշ ունեցող աղջիկների շրջանում գրեթե նույնքան, որքան դեղորայքը և զերծ է կողմնակի ազդեցություններից: Այս հետազոտություններից մեկում կենսակերպի փոփոխության համադրությունը դեղորայքի հետ ավելի շատ է կարգավորել անդրոգենների մակարդակը և դաշտանային պարբերաշրջանը [17]:

Կենսակերպի փոփոխությունը պետք է հիմնված լինի սահմանափակ կալորիականություն ունեցող սննդակարգի (դեռահասների համար որևէ մեկ տիպի սննդակարգ ապացուցված առավելություն չունի), վարքագծային փոփոխության և վարժությունների համադրության վրա [18]: Ֆիզիկական ակտիվության չափավորից մինչև ծանր բարձրացնելը արդյունավետ է նորմալ քաշ ունեցող աղջիկների շրջանում նյութափոխանակային (մետաբոլիկ) համախտանիշի զարգացման նվազեցման առումով [19]:

- **Կենսակերպի փոփոխությունը պետք է հիմնված լինի սահմանափակ կալորիականությամբ սննդակարգերի, վարքագծի փոփոխության և վարժությունների համադրության վրա (Մակարդակ A) [1]:**
- **Դաշտանային պարբերաշրջանի խանգարումները համակցված են նյութափոխանակային խանգարումների աճի ռիսկի հետ (մակարդակ B)[4]:**
- **Նորմալ քաշով աղջիկների շրջանում ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության բարձրացումն արդյունավետ է մետաբոլիկ համախտանիշի զարգացման կրճատման առումով (Մակարդակ C): Սակայն, նման դեռահասների շրջանում միայն քաշի նվազեցմամբ ձեռք բերված օգուտը հիմնված չէ ՌՎՀ-ների վրա (Մակարդակ C) [1]:**

Կենսակերպի փոփոխության պարագայում դիտվում է նաև սրտանոթային այնպիսի ռիսկի գործոնների բարելավում, ինչպիսիք են գերճնշումը, դիսլիպիդեմիան և գլյուկոզի խանգարված տանելիությունը: Մարմնի զանգվածի ցուցչի (ՄՋՑ) ստանդարտ շեղման միավորի (ՍՇՄ) 0.25 և ավելի իջեցումը և/կամ օրական չափավորից ծանր ֆիզիկական ակտիվության 30 րոպեն հանգեցնում են սրտանոթային ռիսկի գործոնների բարելավման [1]:

- **Հավելյալ քաշով կամ գեր աղջիկների համար որպես առաջին շարքի բուժում հանդիսանում է քաշի նվազեցումը ու վարժությունների համադրությունը (Մակարդակ C): Դրանք նվազեցնում են անդրոգենների մակարդակները, կարգավորում են դաշտանային պարբերաշրջանները (Մակարդակ A) և բարելավում սրտանոթային և նյութափոխանակային ցուցանիշները (Մակարդակ B) [1]:**

Նստակյաց վարքի նվազեցումն առնվազն նույնքան կարևոր է, որքան ֆիզիկական ակտիվության ավելացումը: Ավելին, ընտանիքի կենսակերպի փոփոխությունը բուժման էական բաղադրիչ է, քանի որ ծնողների՝ սովորությունները փոխելու պատրաստակամությունն ազդում է արդյունքի վրա [18]:

Արտահայտված ճարպակալում ունեցող դեռահասները հաճախ վատ են արձագանքում կենսակերպի փոփոխություններին [20]: Այդպիսի արձագանք դիտվում է նաև ձվարանների ծանր դիսֆունկցիայով պացիենտների շրջանում, որոնց մոտ քաշի նվազման պարագայում ախտանիշների բարելավման հավանականությունը ամենացածրն է [21]:

● **Կենսակերպի փոփոխությունը ցածր արդյունավետություն ունի չափազանց գեր դեռահասների շրջանում (Մակարդակ B) [1]:**

Քաշի կամ գլխկեմիկ հսկողության էական և կայուն բարելավման դժվար է հասնել, նույնիսկ այն դեպքում, երբ իրականացվում է ընտանիքի ներգրավմամբ կենսակերպի փոփոխության ծրագիր [13], կամ երբ այդ ծրագիրը զուգորդվում է մետֆորմինի ընդունմամբ [22,23]:

Քաշի կորուստը, նույնիսկ առանց կենսակերպի փոփոխության, կանխորոշում է ՊԿՁՀ-ի ախտանիշների բարելավում [1]:

Կարելի առաջարկել նաև բարիատրիկ վիրաբուժություն, որը ՊԿՁՀ-ով ճարպակալում ունեցող չափահասների գերակշիռ մեծամասնության շրջանում հանգեցրել է հիրսուտիզմի, անդրոգենների մակարդակի և դաշտանային ֆունկցիայի բարելավման [24]: Դեռահասների շրջանում բարիատրիկ վիրաբուժություն առաջարկվում է միայն այն դեպքերում, երբ առկա է չափազանց բարձր մարմնի զանգվածի ցուցիչ (ՄՁՑ) և կա այնպիսի կենտրոններ դիմելու հնարավորություն, որոնք մասնագիտացած են այս տարիքային խմբում բարիատրիկ վիրաբուժության մեջ [13]:

- ▶ ՊԿՁՀ-ով ճարպակալում ունեցող դեռահասների շրջանում քաշի կորուստը բարելավում է դաշտանային պարբերաշրջանը, սև ականթոզը և հիպերանդրոգենեմիան: Քաշի նվազեցմանը միտված միջոցառումները (օրինակ՝ վարժություններ և սննդակարգ) նույնն են, ինչ առանց ՊԿՁՀ ճարպակալում ունեցող պացիենտների համար [2]:

Տեղային դեղորայքային/կոսմետիկ միջոցներ

Ավելորդ մազերի բողբոջման և հեռացման կոսմետիկ միջոցները հիրսուտիզմի բուժման բոլոր տարբերակների անկյունաքարն են [12]:

Հիրսուտիզմի բուժման համար էնդոկրինոլոգիական միության 2018 թվականի կլինիկական ուղեցույցն առաջարկում է նախ ավելացնել հակաանդրոգենային թերապիա, իսկ հիպերանդրոգենեմիայով (օրինակ՝ ՊԿՁՀ-ով) պացիենտների շրջանում անհրաժեշտության դեպքում դրան հավելել ուղղակի մազահեռացման միջոցներ [25]:

Հիրսուտիզմի համար մազահեռացման կոսմետիկ միջոցներից են սպիտակեցումը, քիմիական էպիլյացիան, շուգարինգը, ակնամոմով մազահեռացումը, սափրումը, էլեկտրոլիզը և լազերային մազահեռացումը: Միայն վերջինն է հանգեցնում մազերի մշտական, թեև մասնակի հեռացման, իսկ էլեկտրոլիզի արդյունավետությունն և անվտանգությունը որևէ ՌՎՀ-ով չեն հաստատվել [1]:

Դրանք ապահովում են ժամանակավոր բարելավում և անհրաժեշտության դեպքում կարող են կրկնվել: Չնայած այս միջոցները կարող են առաջացնել մաշկի գրգռում, դրանք, ըստ էության, անվտանգ են, հաճախ արդյունավետ և համեմատաբար մատչելի:

Հետևյալ բուժումներից յուրաքանչյուրը հանգեցնում է հիրսուտիզմի մոտավորապես 30-70% կրճատման: Թեև դրանք առանձին կիրառելիս արդյունավետ են, համակցված թերապիայով կարելի է ակնկալել մազերի աճի կրկնակի նվազում [25]:

Էֆլորնիտին հիդրոքլորիդի նրբաքսուլը տեղային դեղամիջոց է, որը նշանակվում է դեղատոմսով և FDA-ի կողմից հաստատված է դեմքի հիրսուտիզմի բուժման համար [25]: Արգելակում է մազերի աճի տեմպերը՝ տեսանելի կլինիկական ազդեցություն թող-

նելով մոտավորապես 6-8 շաբաթվա ընթացքում: Այն հարկ է կիրառել կրկնողաբար և երկարատև՝ մազերի կրկնակի աճը կանխելու համար: Այս քսուքը հանդիսանում է ֆոտոէպիլյացիայի օգտակար օժանդակ միջոց՝ ապահովելով ավելի արագ պատասխան:

- **Տեղային էֆլորնիտինը խորհուրդ է տրվում որպես ֆոտոէպիլյացիայի օժանդակ միջոց դեմքի լազերակայուն հիրսուտիզմով 16 և ավելի տարեկան աղջիկների շրջանում կամ որպես մոնոթերապիա այն պացիենտների համար, որոնց ֆոտոէպիլյացիա ցուցված չէ (Մակարդակ A) [1]:**

Ֆոտոէպիլյացիոն (լազերային և ինտենսիվ իմպուլսային լույս) բուժում կրճատում է մազերի աճը դերմալ պտկիկների մշտական ջերմային քայքայման միջոցով [25]: FDA-ի կողմից հաստատված ֆոտոէպիլյացիոն սարքերը ընդմիջտ նվազեցնում են մազերի խտությունը 30 կամ ավելի տոկոսով՝ մազակալած մակերեսի 3-4 անգամ կիրառելուց հետո: Այս բուժումը կարելի է կիրառել միայն սահմանափակ մակերեսի վրա, սակայն այն մազահեռացման ավելի արդյունավետ միջոց է, քան էլեկտրոլիզը:

- **Ֆոտոէպիլյացիան ՊԿՁՀ-ի ժամանակ հիրսուտիզմի վարման առաջին շարքի միջոց է (Մակարդակ B): Նախընտրելի են դիոդային և ալեքսանդրիտային լազերները (Մակարդակ C): Դեմքի հիրսուտիզմի ժամանակ ալեքսանդրիտային լազերն ավելի արդյունավետ է, քան ԻԻԼ մեթոդները (Մակարդակ B) [1]:**

Արդյունավետ չէ շիկահեր կամ ճերմակահեր անձանց շրջանում, քանի որ ֆոտոէպիլյացիայի համար անհրաժեշտ է մելանին գունանյութը (պիգմենտը): Որոշ անձանց մոտ (հատկապես արտահայտված արևայրուքով կամ թխամորթ պացիենտների շրջանում) կարող են ի հայտ գալ մնացորդային գունային փոփոխություններով և սպիացմամբ այրվածքներ: Այդ պացիենտների համար նախընտրելի ռեժիմ է երկարալիք և երկարատև իմպուլսով լազերը, որը կիրառվում է մաշկի պատշաճ սառեցման ներքո:

Տասնմեկ (11) Ռ-ՎՀ-ների [26] և 21 վերահսկվող փորձարկումների [26] վրա հիմնված տվյալները հաստատում են լազերով կամ ինտենսիվ իմպուլսային լույսով (ԻԻԼ) մինչև 6 ամիս մասնակի մազահեռացման արդյունավետությունը, չնայած այն փոփոխական է ֆոտոէպիլյացիայից հետո [27]:

Մասնակի երկարաժամկետ (6 ամսից ավելի) մազահեռացման արդյունավետություն դիտվել է լազերային բուժման բոլոր տարբերակների դեպքում, կրկնակի բուժումներից հետո, չնայած տվյալները սահմանափակ են [27]: Լազերային տարբեր մեթոդների համեմատման տվյալները սակավաթիվ են ու հակասական: Առկա հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ դիոդային ու ալեքսանդրիտային լազերներն ապահովում են ավելի բարձր, մինչդեռ Nd:Yag լազերը՝ ամենացածր արդյունավետությունը [28]: Լազերային և ԻԻԼ սարքերը համեմատող ուսումնասիրությունները քիչ են և ցածր որակի, բոլորը կատարվել են հիրսուտիզմի, հիպերանդոգենեմիայի կամ մազերի անցանկալի աճի խառը ձևեր ունեցող մեծահասակների շրջանում:

Էլեկտրոլիզը կարող է ընդմիջտ հեռացնել անցանկալի մազերը, քանի որ այն քայքայում է դերմալ պտկիկները: Դա երկարատև, թանկարժեք բուժում է, որը կարող է տհաճ լինել և երբեմն թողնում է սպիներ: Ծախսատարության և տհաճության պատճառով էլեկտրոլիզը, ընդհանուր առմամբ, կիրառելի է միայն մարմնի սահմանափակ տեղամասեր մշակելու համար: Սակայն շիկահեր կամ ճերմակահեր պացիենտների շրջանում սա մազերի ուղղակի կրճատման նախընտրելի մեթոդ է: Դեմքի հիրսուտիզմով միջերկրածովյան և միջինարևելյան պացիենտների համար այն ավելի գերադասելի է, քան ֆոտոէպիլյացիան՝ պարադոքսալ հիպերտրիխոզի զարգացման ռիսկի պատճառով:

նով [25]:

Եթե հիրսուտիզմը 6 ամսվա ընթացքում բավարար կերպով չի վերահսկվում կոսմետիկ միջոցների և ՀՕՀ-ների համադրությամբ կամ վերը նկարագրված այլընտրանքային բուժումներով, ապա կարելի է ավելացնել ուղղակի մազահեռացման միջոցներ, հորմոնալ բուժում կամ երկուսը միասին: Այս տարբերակների միջև ընտրությունը կախված է պացիենտի նախապատվությունից, ներառյալ դրանց արժեքը, տհաճ զգացողության/ցավի տանելիությունը, բարդությունների ռիսկը և բուժման ելքը [2]:

- ▶ Այն պացիենտների համար, որոնք նախընտրում են մազերի մեխանիկական հեռացում, տեխնիկայի ընտրությունը կախված է հիրսուտիզմի աստիճանից և պացիենտի նախապատվությունից և ներառում է էֆլորնիտինի հիդրոքլորիդի նրբաքսուր, էլեկտրոլիզ և/կամ լազերային թերապիա [2]:

Էֆլորնիտին հիդրոքլորիդի նրբաքսուրը ՀՀ-ում գրանցված չէ:

Համակցված օրալ հակաբեղմնավորիչներ (ՀՕՀ)

ՀՕՀ-ները սովորաբար հանդիսանում են ՊԿՁՀ-ի առաջին շարքի բուժում, քանի որ դրանք բուժում են ինչպես դաշտանային անկանոնությունները (ներառյալ անոմալ արգանդային արյունահոսությունը), այնպես էլ հիպերանդրոգենեմիայի մաշկային դրսևորումները [25,29]: Ճարպակալում ունեցող պացիենտների շրջանում այն զուգորդվում է քաշի կարգավորմամբ: Լրացուցիչ բուժման մեթոդներ կարելի է առաջարկել կլինիկական հիպերանդրոգենեմիայով կամ գլյուկոզի խանգարված տանելիությամբ այն պացիենտներին, որոնք պատշաճ կերպով չեն արձագանքում այս հորմոնային բուժմանը (Աղյուսակ 1):

ՀՕՀ-ները, որոնք պարունակում են էստրոգենային բաղադրիչ (սովորաբար էթինիլ էստրադիոլ) և պրոգեստինային բաղադրիչ, լուծում են ՊԿՁՀ-ով դեռահասների բազում խնդիրներ [1], ճնշելով հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-ձվարանային առանցքը [2]: Էստրոգենային բաղադրիչի շնորհիվ ՍՀԿԳ-ի աճը և լյուտեինացնող հորմոնի արտազատման նվազումը հանգեցնում են ազատ անդրոգենային ինդեքսի իջեցման, իսկ պրոգեստինային բաղադրիչը թույլ է տալիս ընկճել էնդոմետրիումի պրոլիֆերացիան և կանոնավորել դաշտանային արյունահոսությունը [1]:

- **Որպես առաջին շարքի բուժում ՊԿՁՀ-ի դաշտանային և մաշկային ախտանիշներ ունեցող դեռահասների համար առաջարկվում է օգտագործել համակցված հորմոնալ հակաբեղմնավորիչներ (ՀՕՀ), ոչ թե այլ բուժում (դաս 2Բ) [2]:**

Այսպիսով, ՀՕՀ-ների ընդունման ներքո դիտվում է ակնեի և հիրսուտիզմի բարելավում և դաշտանային ֆունկցիայի կանոնավորում, կանխվում են արգանդային անօվուլյատոր արյունահոսությունները, էնդոմետրիումի պրոլիֆերացիան, հետևաբար՝ հիպերպլազիան և դրա հետ կապված քաղցկեղի առաջացման ռիսկը: [1,2]

- **ՊԿՁՀ-ով դեռահասների շրջանում ՀՕՀ-ների հստակ համակցություններ գնահատող բարձրորակ ՌՎՀ-ներ չկան, որպեսզի հնարավոր լինի վստահորեն խորհուրդ տալ դրանցից մեկը: Ուստի որևէ կոնկրետ համակցություն չի կարող խորհուրդ տրվել որպես առավել արդյունավետ (Մակարդակ B) [1]:**

Ցավոք, քիչ Ռ-ՎՀ-ներ կան, որոնք համեմատում են դեռահասների շրջանում հորմոնալ հակաբեղմնավորիչների տարբեր դեղաձևերի հարաբերական արդյունավետությունը կամ մետաբոլիկ ազդեցությունը: Մեկ Ռ-ՎՀ, որը համեմատել է պրոգեստիններ դեզոգեստրելի և ցիպրոտերոն ացետատի հետ էթինիլէստրադիոլի համակցությունները, ցույց է տվել հավասարաչափ բարելավում հիրսուտիզմի առումով, սակայն ընդհանուր և ցածր խտության լիպոպրոտեիդների, խոլեստերինի մակարդակը երկու համակցությունների դեպքում էլ ավելացել է [30]: Բացի այդ, պարզվել է, որ երկու դեղամիջոցներն էլ վատթարացնում են HOMA-IR-ը (ինսուլինակայունության հոմեոստատիկ մոդելի գնահատում) և քաղցած ժամանակ գլյուկոզի մակարդակը [31]:

Ինչևիցե, ՀՕՀ-ների ազդեցությունը նյութափոխանակության վրա չի հանգեցնում այնպիսի զգալի փոփոխությունների, որոնք դուրս են նորմայի սահմաններից: Գործնականում ՀՕՀ-ների կոնկրետ համակցություններ ստացող ՊԿՁՀ-ով դեռահասների ներգրավմամբ բարձրորակ Ռ-ՎՀ-ներ չկան, որպեսզի հնարավոր լինի վստահորեն խորհուրդ տալ դրանցից մեկը: Ուստի որևէ կոնկրետ համակցություն չի կարող մյուսից առավել համարվել [1]:

Ընդհանուր առմամբ, առաջարկվում է ընտրել այնպիսի ՀՕՀ, որը կպարունակի առնվազն 30 մկգ էթինիլ էստրադիոլ, եթե դեռահասը ՀՕՀ-ների կողմնակի ազդեցությունների ռիսկի խմբի մեջ չէ: Դա արվում է այն պատճառով, որ ≤ 20 մկգ էթինիլ էստրադիոլ պարունակող ՀՕՀ-ները, չնայած փոքր սրտանոթային ռիսկ են ներկայացնում, սակայն կարող են անբավարար կերպով նպաստել ոսկրային հյուսվածքի կազմավորմանը [32] և կարող են ավելի քիչ արդյունավետ լինել անկանոն դաշտանային արյունահոսությունը վերահսկելու համար, մասնավորապես ճարպակալում և հիպերանդրոգենեմիա ունեցող աղջիկների շրջանում, քան 30-35 մկգ էթինիլ էստրադիոլ պարունակողները:

ՊԿՁՀ-ով ճարպակալում ունեցող պացիենտների շրջանում ՀՕՀ-ների օգտագործումը կարող է պարունակել ավելի բարձր մետաբոլիկ ռիսկեր, քան առանց ՊԿՁՀ [33-36]:

Ինչևիցե, լայնորեն կիրառվող ՀՕՀ-ների միջև անդրոգենային և նյութափոխանակային ազդեցությունների կլինիկորեն նշանակալի հստակ տարբերություններ չեն հայտնաբերվել [37,38]: Բոլոր ՀՕՀ-ներն արդյունավետ են հիրսուտիզմը և ակնեն բուժելու համար: Ստորև թվարկվածները կարող են առավել արդյունավետ լինել:

Դեղամիջոցի ընտրությունը կախված է հիմնականում պացիենտի անհատական կլինիկական դրսևորում(ներ)ից և ծախսերի/ապահովագրության նկատառումներից:

Դրոսպիրենոնը՝ հակաանդրոգենային և հակամիներալոկորտիկոիդային հատկություններով օժտված սպիրոնոլակտոնի պրոգեստինային անալոգը, համակցվում է էթինիլ էստրադիոլի հետ. 20 մկգ 24/28 օրվա համար կամ 30 մկգ 21/28 օրվա համար [39]: Դրոսպիրենոնի բացառիկ հատկությունները մասնավորապես պիտանի են ՊԿՁՀ-ով պացիենտների համար, քանի որ դրա նատրիուրետիկ ազդեցությունը նվազագույնի է հասցնում հեղուկի պահպանումը, ինչն ի հայտ է գալիս այլ ՀՕՀ-ների օգտագործման ժամանակ [40,41]: Դրոսպիրենոն պարունակող ՀՕՀ-ներն ունեն երակային թրոմբոէմբոլիայի մոտավորապես 50% ավելի բարձր ռիսկ, քան նորգեստիմատ պարունակողները (աղյուսակ 1) [25]: Այնուհանդերձ, ընդհանուր ռիսկը շատ ցածր է:

Նորգեստիմատն ազդեցիկ պրոգեստին է՝ սահմանային անդրոգենային ազդեցությամբ և համակցվում է 35 մկգ էթինիլ էստրադիոլի հետ: Այս դեղամիջոցի ներծծումը փոփոխական է: ԱՄՆ Պարենի և դեղերի վարչությունը (FDA) հաստատել է այս համակցությունն ակնեի բուժման համար, ի հավելումն դրոսպիրենոն և ավելի անդրոգենային պրոգեստին նորէթիստերոն պարունակող համակցությունների [42]: Դեմքի ակնեի վերաբերյալ մեկ կրկնակի կույր ռանդոմիզացված հետազոտություն հաղորդել

է, որ դրոսպիրենոն պարունակող ՀՕՀ-ն փոքր-ինչ, բայց վիճակագրորեն հավաստի կերպով գերազանցում է նորգեստիմատ պարունակող ՀՕՀ-ին՝ ընդհանուր ախտահարումների, բայց ոչ՝ բորբոքային ախտահարումների կրճատման առումով [43]:

Էթինոդիոլ դիացետատ (1 մգ), պրոգեստինի թույլ անդրոգենային նորէթիստերոնային նախանյութ է [44], առկա է 35 մկգ կամ 50 մկգ էթինիլ էստրադիոլի հետ համակցության տեսքով: 1/50 պատրաստուկն օգտակար է լինում այն պացիենտների համար, ովքեր ունենում են էստրոգենի մեծ դեղաչափի կարիք, ինչպիսիք են ճարպակալում կամ ծանր արգանդային արյունահոսություն ունեցողները [45]; վիճակը վերահսկելի դարձնելուց հետո բուժումը պետք է փորձել շարունակել էստրոգենի ավելի ցածր դեղաչափերով:

Դաշտանի խանգարումները սովորաբար կարող են վերահսկվել ՀՕՀ-ի բուժումը սկսելու պահից 1-2 ամսվա ընթացքում: ՀՕՀ-բուժումը կարգավորում է անդրոգենների մակարդակները 18-21 օրվա ընթացքում: Սակայն շիճուկային տեստոստերոնի թեստը անհրաժեշտ է կրկնել ավելի ուշ՝ ՀՕՀ-ով բուժման երրորդ ամսում:

ՀՕՀ-ների ազդեցությունը հիրսուտիզմի վրա կարելի է տեսնել 3-6 ամիս կուրսային բուժումից հետո: Նախընտրելի է օգտագործել ՀՕՀ, որն ունի հակաանդրոգենային կամ նվազագույն անդրոգենային ազդեցություն: Որպես ընդհանուր կանոն, ՀՕՀ-ները պետք է շարունակվեն մինչև պացիենտի գինեկոլոգիապես հասունացած տարիքը (մենարխեից հետո 5 տարի շարունակ) կամ մինչև պացիենտը կկորցնի զգալի քանակությամբ հավելյալ քաշ:

ՀՕՀ-ներով բուժման մեկից մի քանի տարի անց անհրաժեշտ է մի քանի ամիս դադարեցնել բուժումը՝ թույլ տալով վերականգնել ճնշված հիպոֆիզ-ձվարանային ֆունկցիան և համոզվել, արդյոք դաշտանային խանգարումը պահպանվող է, թե՛ ոչ: Նաև անհրաժեշտ է տրամադրել հակաբեղմնավորիչ խորհրդատվություն, քանի որ ՊԿՁՀ ունեցող պացիենտները կարող են բեղմնավորվել՝ չնայած նրանց անօվուլյատոր ցիկլեր ունենալու հակմանը և հարաբերական անպտղությանը:

ՀՕՀ-ների ընդունման կուրսերի միջև ընդմիջման ժամանակ ձվարանների ընկճումից խուսափելու համար եզակի պացիենտների շրջանում պահանջվում է ՀՕՀ-ի երկարաձգված նշանակում՝ ծանր հիպերանդրոգենեմիան վերահսկելու համար [46]: Եթե անդրոգենների մակարդակների իջեցման համար բուժումն անարդյունավետ է, նշանակում է պացիենտը կամ ունի ՊԿՁՀ-ի համար անսովոր ֆունկցիոնալ մակերիկամային հիպերանդրոգենեմիայի արտահայտված բաղադրիչ, կամ ՊԿՁՀ ախտորոշումը պետք է կասկածի տակ առնել: Նման պացիենտներին առաջարկվում է դիմել էնդոկրինոլոգի՝ հետագա հետազոտման համար:

Բոլոր ՀՕՀ-ներն այնպես են փաթեթավորվում, որ ակտիվ բաղադրիչները պարբերաբար 21 օր անընդմեջ ընդունվեն, իսկ դրանց հաջորդող շաբաթվա ընթացքում, երբ պացիենտը որպես տարանջատիչ («սփեյսեր») ընդունում է չեզոք բաղադրիչներ, ակնկալվում է դադարեցման արյունահոսություն: ՀՕՀ-ները դաշտանային պարբերաշրջանները կարգավորում են ավելի հուսալիորեն, քան բուժման այլ ձևերը: Էնդոկրինոլոգիական միության ուղեցույցները ՀՕՀ-ները խորհուրդ են տալիս որպես դաշտանային անկանոնության [47] և հիրսուտիզմի [44] առաջին շաբթի դեղամիջոցներ:

ՀՕՀ նշանակման սահմանափակումներ

Դեռահասների շրջանում ՊԿՁՀ-ի վարման ընթացքում ՀՕՀ-ների նշանակումը կարող է սահմանափակվել մի քանի պատճառներով.

- ▶ Ընդհանուր առմամբ, ՀՕՀ ընդունողներն ունեն երակային թրոմբոէմբոլիայի (ԵԹԷ) մոտավորապես 4 անգամ ավելի բարձր ռիսկ, քան նրանք, ովքեր ՀՕՀ-ներ չեն օգտագործում (աղյուսակ 1) [47-49]:

Ռիսկն առաջին հերթին կապված է. ա) էստրոգենի օգտագործման չափաբաժնի ու տևողության հետ և բ) վերջին սերնդի պրոգեստինների (օրինակ՝ դրոսպիրենոն, դեզրոգեստրել) օգտագործման հետ, որոնք ավելացնում են մոտավորապես 50-100% անկախ ռիսկ՝ առաջին սերնդի պրոգեստինների նկատմամբ (աղյուսակ 1): Այնուամենայնիվ, այս ռիսկն ավելի ցածր է, քան հղիության հետ կապվածը [50]:

ՊԿՁՀ-ն և ճարպակալումն ինքնին հավանաբար փոքր-ինչ մեծացնում են ԵԹԷ-ի վտանգը: Թեև բնակչության շրջանում ուսումնասիրությունները դեռևս չեն պարզել՝ արդյո՞ք ՀՕՀ-ները էլ ավելի են մեծացնում այդ վտանգը [51,52], սակայն հաղորդվել է, որ դեզրոգեստրել պարունակող մի ՀՕՀ հավաստիորեն բարձրացրել է ՊԿՁՀ-ով պացիենտների շրջանում թրոմբոզիի առաջացումը, որը ԵԹԷ-ի ռիսկի գործոն է [53]:

ՊԿՁՀ ունեցող պացիենտների մեծամասնության համար, ՀՕՀ առավելությունները գերազանցում են ԵԹԷ-ի հավանական ռիսկերը: ՀՕՀ-ների ռիսկերի և կողմնակի ազդեցությունների մանրամասն քննարկումը ներկայացված է առանձին:

Մտահոգությունների տեղիք է տվել այն, որ ոչ լիովին հասուն պատանեկան նեյրոէնդոկրին համակարգը կարող է մեծացնել հետ-ՀՕՀ ամենորեայի և անպտղության ռիսկը [54]: Այնուամենայնիվ, այս ենթադրյալ մտավախությունը հիմնված է դեռահասության շրջանում բարձր չափաբաժիններով էստրոգեններով բուժվող պացիենտների խմբերի դիտարկումների վրա: Ենթադրվում է, որ հետ-ՀՕՀ ամենորեայի դեպքերի մեծամասնությունը արտացոլում է մինչ այդ գոյություն ունեցող չախտորոշված այնպիսի վիճակի առկայությունը, ինչպիսին է ՊԿՁՀ-ն կամ հիպերպրոլակտինեմիան:

- **Այնուամենայնիվ, ՊԿՁՀ ունեցող պացիենտների գերակշիռ մասի համար ՀՕՀ-ներով բուժման օգուտը/արդյունքները գերազանցում են հնարավոր ռիսկերը (Մակարդակ B) [4]:**
- **ՊԿՁՀ ունեցող պացիենտներն ավելի հավանական է ունենան ՀՕՀ ընդունման հակացուցումներ, քան առանց ՊԿՁՀ պացիենտները (Մակարդակ C)[4]:**

Պրոգեստիններ

Սեռահասուն դեռասների շրջանում դաշտանային անկանոնությունները հաճախ կարելի է վերահսկել միայն պրոգեստինի ցիկլիկ ընդունման միջոցով: Վերջինս հատկապես օգտակար է դաշտանային անկանոնություն ունեցող ավելի երիտասարդ պացիենտների շրջանում, բայց առանց հիպերանդրոգենեմիայի կլինիկական նշանների, նախքան ՊԿՁՀ-ի ախտորոշման հաստատումը: Այն օգտակար է նաև այն դեպքում, երբ էստրոգեն պարունակող ՀՕՀ-ները հակացուցված են կամ պացիենտը հրաժարվում է ընդունել դրանք:

Ներքին ընդունման պրոգեստիններով ցիկլիկ բուժումը հիմնված է էնդոմետրիումի պրոլիֆերացիան արգելակելու դրանց ուղղակի ազդեցությունների վրա: Ի տարբերություն ՀՕՀ-ների, ներքին ընդունման պրոգեստիններով ցիկլիկ բուժումը արդյունավետ չէ հիրսուտիզմի բուժման համար. հաջողվում է հասնել անդրոգենների մակարդակի անցողիկ իջեցման, սակայն դա փոփոխական և, ընդհանուր առմամբ, անբավարար է լինում հիրսուտիզմի բարելավում ակնկալելու համար [55,56]:

- ▶ Եթե դեռահաս պացիենտն ի վիճակի չէ կամ չի ցանկանում ընդունել ՀՕՀ, ապա դաշտանային անկանոնությունների հիմնական այլընտրանքային բուժման տարբերակը պրոգեստինն է [2]:

Պրոգեստերոնը կարող է օգտագործվել յուրաքանչյուր ամսվա կամ ցիկլի 7-ից 10 օրվա ընթացքում: Կարելի է ակնկալել, որ պրոգեստինի ընդունման ժամանակ անօվուլյատոր դաշտանային արյունահոսությունը կդադարի, իսկ պրոգեստինի կուրսի դադարեցումից հետո մի քանի օրվա ընթացքում կարելի է սպասել դադարեցման արյունահոսության: Պրոգեստերոնն ինքնին սրտանոթային հիվանդությունների կամ կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման վտանգ չի ներկայացնում և կարող է նվազեցնել նախադաշտանային տարիքի պացիենտների շրջանում էստրոգենի հետ կապված ռիսկի փոքր աճը [57,58]:

Պրոգեստինի կողմնակի ազդեցությունները ներառում են տրամադրության փոփոխության ախտանիշներ (օրինակ, ընկճախտ՝ դեպրեսիա), փքվածություն և կրծքագեղձերի ցավոտություն: Պացիենտները պետք է իրազեկվեն, որ դաշտանի պարբերականությունը կարգավորելու համար նախատեսված պերօրալ պրոգեստինը (այսինքն՝ ամսական 7-10 օր) չի հանդիսանում հակաբեղմնավորման միջոց:

Միայն դեպո պրոգեստին պարունակող հակաբեղմնավորիչները, ինչպիսիք են մեդրոքսիպրոգեստերոն ացետատը 150 մգ միջմկանային, յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ, կամ էթոնոգեստրելի իմպլանտը, ընդհանուր առմամբ, արդյունավետ հակաբեղմնավորիչներ են:

ՊԿԶՀ-ի հիպերանդրոգենեմիան փոփոխականորեն հակադրվում է պրոգեստինների գոնադոտրոպին ճնշող և էնդոմետրիում արգելակող ազդեցություններին: Վերջիններս սահմանափակում են պրոգեստինների արդյունավետությունը հիպերանդրոգենեմիայի բուժման ժամանակ և պահանջում են զգոնություն ՊԿԶՀ-ի դեպքում դրանց արդյունավետությունը որպես հակաբեղմնավորիչներ դիտարկելու հարցում [2]:

ԴՄՊԱ-ի երկարատև օգտագործումը կապված է թեթև հիպոգոնադոտրոպ էստրոգենային անբավարարության հետ: Ենթադրվում է, որ այն պատասխանատու է ոսկրերի հանքային խտության (ՈՀԽ) թույլ, դարձելի կրճատման համար, մինչդեռ ՀՕՀ-ների ազդեցությունը ՈՀԽ-ի վրա պարզ չէ [2]:

Հակաանդրոգեններ

Հակաանդրոգենային բուժումը ՀՕՀ-ի հետ համատեղ նվազեցնում է հիբստոիզմը միջինում 1/3-ով, չնայած առկա է զգալի անհատական տատանում [59]: Հակաանդրոգենները գործում են՝ արգելակելով աղվամազի անդրոգեն-կախյալ վերածումը վերջնական մազերի: Այսպիսով, այս դեղամիջոցների առավելագույն ազդեցությունը սովորաբար չի նկատվում առաջին 9-12 ամիսների ընթացքում:

ՀՕՀ-ին հակաանդրոգեն ավելացնելու որոշումը կախված է հիբստոիզմի ծանրության աստիճանից, բուժման արդյունավետությունից, կողմնակի երևույթներից և ծախսերից:

- ▶ Սեռական կյանքով ապրող դեռահասների շրջանում հակաանդրոգենները պետք է կիրառվեն միայն այն դեպքում, երբ ապահովվում են համապատասխան հակաբեղմնավորիչ միջոցներ՝ արական պտղի ոչ ավարտուն վիրիլիզացիայից խուսափելու համար[1]:

Այս պարագայում հակաբեղմնավորման համար լավագույնը միջոցը ՀՕՀ-ն է, քանի որ այն նաև բուժում է դաշտանային խանգարումը: Հակաանդրոգենները միայն չափավոր ազդեցություն են թողնում ՊԿՁՀ-ի հետ կապված նյութափոխանակային խանգարումների վրա [60]: Ինչ վերաբերում է ՊԿՁՀ-ով բոլոր պացիենտերին, ապա առաջարկվում է հնարավորության դեպքում ընտրել ոչ անդրոգենային ՀՕՀ, ինչպես քննարկվեց վերևում:

ՊԿՁՀ-ի վարման համար օգտագործվում են երկու տեսակի հակաանդրոգեններ. անդրոգենային ընկալիչների պաշարիչներ, ինչպիսիք են սպիրոնոլակտոնը, ֆլյուտամիդը և երրորդ սերնդի պրոգեստին՝ ցիպրոտերոն ացետատը, և 5-ալֆա ռեդուկտազի արգելակիչներ, օրինակ ֆինաստերիդը, որը կանխում է տեստոստերոնի փոխակերպումը դիհիդրոտեստոստերոնի: ՊԿՁՀ-ով դեռահասների շրջանում տարբեր հակաանդրոգենների ուղղակի համեմատություններ կամ Ռ-ՎՀ-ներ չեն հրապարակվել [1]:

Սպիրոնոլակտոնը Միացյալ Նահանգներում առկա թերևս ամենաապահով և ամենարդյունավետ հակաանդրոգենն է [8]: Սպիրոնոլակտոնն առավել հաճախակի կիրառվող դեղամիջոցն է իր մատչելիության և անվտանգության շնորհիվ, որի նախնական դեղաչափը կազմում է 25 մգ/օր, ինչն աստիճանաբար ավելացվում է մինչև 200 մգ/օր: Սկզբնական շրջանում սպիրոնոլակտոնի ընդունումը կարող է կապված լինել անցողիկ դաշտանային անկանոնության կամ արյունային բծերի, կրծքազեղձի ցավոտության և երբեմն հոգնածության կամ շրջանառող արյան ծավալի անկման պատճառով՝ օրթոստազի հետ: Սպիրոնոլակտոնի արդյունավետության վերաբերյալ տվյալները ֆլյուտամիդի համեմատ սահմանափակ են, և ուսումնասիրությունների մեթոդաբանական որակը ցածր է [61]:

- **Սպիրոնոլակտոնն ամենահաճախ կիրառվող հակաանդրոգենն է, չնայած ֆլյուտամիդի հետ համեմատական արդյունավետության տվյալները սահմանափակ են (Մակարդակ C) [1]:**

Մեկ տարվա բուժման ավարտից հետո դեղաչափը կարող է աստիճանաբար իջեցվել պահպանողական մակարդակի: Սպիրոնոլակտոնը պետք է տրվի այնքան ժամանակ, քանի դեռ պացիենտը ցանկանում է պահպանել հիրսուտիզմի բուժման արդյունքը:

Սպիրոնոլակտոնը սովորաբար լավ է տարվում այս դեղաչափերով, սակայն դրա նշանակման հնարավորությունը որոշ պացիենտների շրջանում երբեմն սահմանափակում են հոգնածությունն ու հիպերկալեմիան: Էլեկտրոլիտների և լյարդի ֆունկցիայի լաբորատոր քննություն պետք է իրականացնել սպիրոնոլակտոնային բուժման մեկնարկից 1-2 շաբաթ անց՝ որոշելու, թե արդյոք պետք է իջեցնել սպիրոնոլակտոնի դեղաչափը:

- **Այն պացիենտների համար, որոնք նախընտրում են հակաանդրոգենային բուժում, առաջարկվում է ավելացնել սպիրոնոլակտոն, ոչ թե՛ հակաանդրոգեններ (դաս 2Գ): Հնարավոր տերատոգեն ազդեցության պատճառով սպիրոնոլակտոնը պետք է օգտագործվի միայն ՀՕՀ-ների հետ համատեղ: Առկայության դեպքում ողջամիտ այլընտրանք է ցիպրոտերոն ացետատը: Հիրսուտիզմի վրա հորմոնալ բուժման ազդեցությունը գազաթնակետին է հասնում 9-12 ամիս հետո [2]:**

Ցիպրոտերոն ացետատը հակաանդրոգենային ազդեցությամբ օժտված պրոգեստին է, որն արդյունավետ է հիրսուտիզմի բուժման համար: Այն առկա է որպես ՀՕՀ, որը պարունակում է էթինիլ էստրադիոլ և ցածր դեղաչափի ցիպրոտերոն ացետատ (5 մգ): Այն նաև գրանցված է Եվրոպայում այլ ձևով, որպես բարձր դեղաչափի (50 մգ) պրոգեստինային դեղահաբ, որը կարող է զուգակցվել էստրոգենի ցանկացած ձևի հետ:

Դեղորայքի գրանցման գործակալությունները Եվրոպայում խորհուրդ են տալիս սահմանափակել դրա կիրառումը որպես «երկրորդ գծի» բուժում՝ հեպատոտոքսիկության ենթադրյալ ռիսկի աճի պատճառով՝ համեմատած շուկայում առկա այլ պրոգեստինների հետ [2]:

Ֆլյուտամիդն անդրոգենային ընկալիչների մրցակցային արգելակիչներից ավելի սպեցիֆիկ հակաանդրոգենային միջոց է, որն արդյունավետությամբ նման է ցիպրոտերոնին: Դրա կիրառումը սահմանափակվել է ծախսատարության և լյարդաբջջային թունավորության հազվագյուտ մահացու ռիսկի պատճառով [64]:

Ֆլյուտամիդը կարող է թույլ տալ օվուլյացիա ՊԿՁԸ-ով պացիենտների շրջանում, սակայն դրա պիտանիությունը բեղմնավորվել ցանկացող կանանց համար սահմանափակվում է արական պտղի ֆեմինիզացիայի հավանական ռիսկով: Էնդոկրինոլոգիական միության հիրսուտիզմի ուղեցույցները խորհուրդ չեն տալիս ֆլյուտամիդի ամենօրյա (ռուտին) կիրառում դրա հավանական հեպատոտոքսիկության, թանկարժեքության և այլ արդյունավետ հակաանդրոգենների առկայության պատճառով [25]:

- **Ֆոլտամիդի կիրառումը սահմանափակ է դեղաչափից կախված հնարավոր հեպատոտոքսիկության պատճառով (Մակարդակ B) [4]:**

Ֆինաստերիդը խոչընդոտում է անդրոգենային ազդեցությունը՝ մրցակցորեն արգելակելով 1-ին տիպի 5 α -ռեդուկտազը: Այն փոքր-ինչ պակաս արդյունավետ է, քան սպիրոնոլակտոնը՝ հիրսուտիզմով պացիենտների բուժման որոշ հետազոտություններում: Այնուամենայնիվ, սահմանափակ հասանելի տվյալների մետավերլուծությունը դրանց միջև էական տարբերություն չի հայտնաբերել [25]: Սովորական դեղաչափն օրական 5 մգ է:

- **Առկա տվյալների հիման վրա հնարավոր չէ խորհուրդ տալ տեղային ֆինաստերիդի կիրառում (Մակարդակ C) [1]:**

Այսպիսով, հակաանդրոգենները հավաստիորեն նվազեցնում են հիրսուտիզմիը՝ համեմատած պլացեբոյի հետ [62] և կարգավորում են դաշտանի պարբերականությունը ու ներզատիչ-նյութափոխանակային ցուցանիշները, ավելի քան մետֆորմինով մոնոթերապիան [61]: Արդյունավետությունն ուժեղանում է, երբ զուգակցվում են ՀՕԸ-ն, մետֆորմինի կամ հակաանդրոգենների հետ [1]:

- **Հակաանդրոգենները կրճատում են հիպերանդրոգենեմիայի նշաններն ավելի շատ, քան մետֆորմինի մոնոթերապիան (Մակարդակ B) [1]:**

Ֆլյուտամիդն ու Ֆինաստերիդը ՀՀ գրանցված չեն:

- Ակնեի բուժումը նույնն է, ինչ առանց ՊԿՁԸ պացիենտների համար [2]:
- **Մազաթափության (ալոպեցիայի) արդյունավետ բուժում դեռևս հայտնի չէ (մակարդակ B) [4]:**

Անդրոգեն իջեցնող այլ բուժման տարբերակներ

Հազվադեպ ՀՕԸ-ներով կամ միայն պրոգեստինով բուժման փոխարեն կարելի է կիրառել հետևյալ դեղամիջոցներ.

Գոնադոտրոպին ռիլզինգ հորմոնի (ԳՌՀ) ազոնիստ կարելի է օգտագործել ՀՕՀ-ների փոխարեն՝ հազվագյուտ հանդիպող այն պացիենտների ձվարանների ֆունկցիան ճնշելու համար, ովքեր չեն կարողանում ընդունել ՀՕՀ-ները, կամ առկա են հիպերանդրոգենեմիայի ծանր ձևեր (ինչպիսին է ձվարանների հիպերթեկոզը), որոնք ոչ լիարժեք են արձագանքում ՀՕՀ-ներին և հակաանդրոգեններին [25,65]: ԳՌՀ-ազոնիստ ընդունող պացիենտները նաև պետք է ստանան ցածր դեղաչափով ֆիզիոլոգիական էստրադիոլի և ցիկլիկ պրոգեստինի փոխհատուցող բուժում (օրինակ՝ 50-100 մկգ էստրադիոլի տրանսդերմալ սպեղանի), որպեսզի պահպանվի հեշտոցի խոնավությունը և ապահովվի ոսկրերի հանքանյութերի (միներալների) կուտակումը, եթե դրանք կիրառվում են դեռահասային տարիքում: Երկարատև բուժման ընթացքում պետք է ՌՀԽ հսկողություն սահմանել:

Գլյուկոկորտիկոիդներ փորձնական թերապիա կարելի է դիտարկել առանց ճարպակալման պացիենտների եզակի դեպքերում, երբ ՊԿՁՀ-ն կարծես պայմանավորված է լինում բացառապես ֆունկցիոնալ մակերիկամային հիպերանդրոգենեմիայով (ինչպես դա լինում է ՊԿՁՀ-ի 5% դեպքերում, ի տարբերություն ձվարանային հիպերանդրոգենեմիայի, որը շատ ավելի տարածված է) [66]:

Այս դեղամիջոցները խորհուրդ են տրվում, եթե ՀՕՀ-ով բուժման ընթացքում պացիենտի շիճուկային տեստոստերոնի քանակի կարգավորում չի դիտվում, և եթե հիպերանդրոգենեմիայի այլ պատճառները հերքվում են էնդոկրինոլոգիական մանրակրկիտ գնման ընթացքում, ներառյալ դեքսամետազոն-անդրոգենային ճնշման թեստը:

Գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցությունը օվուլյացիայի և հիրսուտիզմի վրա հակասական է [25,67]: Գլյուկոկորտիկոիդներ կիրառելու դեպքում դրանք պետք է տրվեն էնդոկրինոլոգի հսկողության ներքո՝ ցածր դեղաչափերով (ոչ դասական բնածին մակերիկամային հիպերալդոստերոնի համար կիրառվող դեպքերում), և չպետք է կիրառվեն ավելի քան մի քանի ամիս, եթե միանշանակ լավ էֆեկտը բացակայում է:

Օժանդակ դեղամիջոցներ

ՊԿՁՀ-ով և ինսուլինակայունությամբ պացիենտների շրջանում գլյուկոզի նյութափոխանակությունը բարելավելու առումով, սովորաբար ՀՕՀ-ի կամ ՊԿՁՀ-ի այլ հորմոնալ բուժման հետ միասին օժանդակ բուժումը կարող է օգտակար լինել:

Դեղորայքային միջամտությունները, որոնք օգտագործվում են ՊԿՁՀ-ով դեռահասների շրջանում, ընդգրկված են Աղյուսակ 1-ում:

Ինսուլինակայունություն. Մետֆորմին.

Մետֆորմինը միակ ինսուլինի հանդեպ զգայունությունը բարձրացնող միջոցն է, որը գնահատվել է կրկնակի կույր Ռ-ՓՀ-ներում որպես մոնոթերապիա ՊԿՁՀ-ով դեռահասների շրջանում: Մետֆորմինի օգտագործումը վերջին 10 տարիներին ավելացել է, չնայած ՊԿՁՀ-ի բուժման համար այն դեռևս չի արտոնագրվել [63]:

Մետֆորմինը հաճախ օգտագործվում է որպես ՊԿՁՀ պացիենտների շրջանում ճարպակալման և ինսուլինակայունության վարման օժանդակ միջոց, չնայած 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետը FDA-ի կողմից հաստատված միակ ցուցումն է:

- Մետֆորմինն օգտակար ազդեցություն է թողնում ՊԿՁՀ-ով հավելյալ քաշ ունեցող կամ գեր դեռահասների շրջանում, սակայն հասանելի տվյալները միայն կարճաժամկետ են (Մակարդակ A) [1]:

Մետֆորմինի դանդաղ ձերբազատման ձևի հետազոտությունները, որոնք վերաբերվում են դրա գործունեությանը աղիների ստորին հատվածներում, ցույց են տվել, որ գլիկեմիկ հսկողություն սահմանվում է մետֆորմինի համեմատաբար ցածր պլազմային կոնցենտրացիայի դեպքում. սա ենթադրում է, որ աղիքային հորմոնները կամ միկրոֆլորան կարող են կարևոր լինել մետֆորմինի ազդեցության գործընթացում: Մետֆորմինի ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմը, ըստ երևույթին, իրենից ներկայացնում է միտոքոնդրիալ էներգիայի արտադրության կրճատում:

Այս կենսաքիմիական գործընթացներն ունենում են մի շարք ազդեցություններ, ներառյալ ձվարանների ստերոիդոգենեզի ուղղակի արգելակումը, և հազվադեպ՝ կաթնաթթվային ազդողը: Բացի այդ, մետֆորմինն ուղղակիորեն արգելակում է տրանսֆորմացնող աճի գործոն-բետա 1-ի ազդեցությունը [2]:

ՊԿՁԸ-ով պացիենտների շրջանում մետֆորմինը նվազեցնում է ինսուլինի կոնցենտրացիան, խթանում է օվուլյացիան և չափավոր կերպով իջեցնում է անդրոգենների մակարդակը, բայց ոչ բավարար չափով բարելավում հիրսուտիզմը [2,25]:

Մետֆորմինը նվազագույնս արդյունավետ է ՊԿՁԸ-ի համար քաշի հսկողության բացակայության պայմաններում [68]; և քաշի տատանումները կարելի է բացատրել մետֆորմինի հակասական ազդեցություններով ինսուլինի մակարդակի վրա [69,70,71]:

Երեք ռանդոմիզացված, կրկնակի կույր, պլացեբո վերահսկվող փորձարկումներ ՊԿՁԸ-ով դեռահասների շրջանում համեմատել են մետֆորմինի և կենսակերպի բարելավման ազդեցությունը 3-6 ամիսների ընթացքում [69,72,73]: Ցույց է տրվել, որ մետֆորմինը հավաստիորեն բարելավում է բարձր խտության լիպոպրոտեինների մակարդակը: Այն զգալիորեն մեծացրել է դաշտանների հավանականությունը նշված հետազոտություններից միայն ամենակարճատևում [69], մինչդեռ մնացած երկու հետազոտությունները ցույց են տվել միայն ոչ հավաստի տվյալներ օվուլյատոր պարբերաշրջանների աճի վերաբերյալ: Մետֆորմինը չի իջեցրել տեստոստերոնի մակարդակը կամ քաշը ավելի լավ, քան կենսակերպի փոփոխությունները/պլացեբոն:

Դիտարկումային հետազոտությունները և վեց ռանդոմիզացված փորձարկումներ [1,15] ցույց են տվել մետֆորմինի կարճաժամկետ օգտակար ազդեցությունը ՊԿՁԸ-ով ավելորդ քաշ ունեցող դեռահասների շրջանում: Ընդամենը երկու փոքր դիտարկումային հետազոտություն ցույց են տվել օվուլյացիայի և տեստոստերոնի մակարդակի բարելավում հիպերինսուլինեմիայով և ՊԿՁԸ-ով դեռահասների շրջանում ցածր դեղաչափերով մետֆորմինի (850 մգ/օր) ընդունման դեպքում [81,82]: Ուսումնասիրությունների մեծ մասը ճշգրիտ կերպով չեն հաղորդել կողմնակի ազդեցությունների և միջամտությունների հավատարիմ մնալու մասին: Գործնականում մետֆորմինը կապված է եղել աղետամոքսային համակարգի կողմից տհաճ (դիսկոմֆորտի) զգացողության հետ, բայց որևէ լուրջ կողմնակի ազդեցություն չի նկարագրվել:

Մետֆորմինը չափավոր կերպով իջեցնում է տեստոստերոնի մակարդակը (միջինում մոտավորապես 20%-ով), ինչը բավարար չէ հիրսուտիզմը զգալիորեն բարելավելու համար: Այսպիսով, անդրոգենների մակարդակի կարգավորումը, որը, որպես կանոն, նորմայից բարձր է, մետֆորմինի ազդեցությամբ քիչ հավանական է [69,70,71,74]: Մետֆորմինն ապահովում է էնդոմետրիումի պաշտպանությունը միայն այնքանով, որքանով խթանում է օվուլյատոր դաշտանային պարբերաշրջաններ:

- **ՊԿՁԸ-ով և հիպերինսուլինեմիայով առանց ճարպակալման (ոչ գեր) դեռահասների շրջանում մետֆորմինը բարելավում է օվուլյացիան և տեստոստերոնի կոնցենտրացիան (Մակարդակ B) [1]:**

Առ այսօր դեռահասների շրջանում մետֆորմինը ՀՕՀ-ների հետ համեմատող ռանդոմիզացված կույր փորձարկումներ չեն եղել, ինչը սահմանափակում է դրանց որակը [2]:

Սակայն կա մետֆորմինի և ՀՕՀ ազդեցությունը համեմատող չորս Ռ-ՎՀ [1,15] և ընդհանուր առմամբ 170 դեռահաս ներառող մետափերլուծություն, որը ցույց է տվել, որ մետֆորմինը և ՀՕՀ-ն հիրսուտիզմի, տրիգլիցերիդների և բարձր խտության լիպոպրոտեինների վրա թողնում են համանման ազդեցություն: Մետֆորմինի ընդունումն ուղեկցվել է ՄՁՑ-ի ավելի լավ բարելավմամբ, մինչդեռ ՀՕՀ-ի օգտագործումն ուղեկցվել է դաշտանային պարբերաշրջանի (չափավոր) և ակների (թույլ) կարգավորմամբ: Հեղինակներն արձանագրել են, որ վերոնշյալը հիմնված է ցածրորակ ապացուցողական հենքի վրա, որը ներառում է փոքրածավալ հետազոտություններ և որ անհրաժեշտ են հետագա ուսումնասիրություններ այս ուղղությամբ [83]:

Այնուամենայնիվ, երբ մետֆորմինը և ՀՕՀ-ներն օգտագործվում են համակցված, մետֆորմինի դրական արդյունքները ընդհանուր խլիստերինի և տրիգլիցերիդի մակարդակի վրա մեղմում են այդ լիպիդների վրա ՀՕՀ-ների բացասական ազդեցությունը [80]:

Կան տվյալներ, որ մետֆորմինը բարելավում է ՀՕՀ-ի բացասական ազդեցությունը թրոմբինագոյացման վրա [53]:

Մետֆորմինային բուժումը սկսում են օրական 500 մգ-ից: Այն պետք է ընդունվի ընթրիքից առաջ սրտխառնոցը նվազագույնի հասցնելու համար, ինչը մոտավորապես 15% դեպքերում դեղորայքի դադարեցման պատճառ է հանդիսանում: Դեղաչափն աստիճանաբար ըստ տանելիության բարձրացվում է մինչև օրական 1000-2000 մգ արդյունավետ դեղաչափի: Ավելի մեծ դեղաչափերը հաճախ կարողանում են ավելի լավ տարվել, երբ բաժանվում են օրական 2 չափաբաժնի կամ երբ տրվում է դանդաղ ձերբագատման ձևով [75]:

Արդյունք անհնար է ակնկալել նախքան 3 ամիսը: Մինչ բուժումը սկսելը խորհուրդ է տրվում կատարել արյան ընդլայնված կենսաքիմիական հետազոտություն, հազվադեպ զարգացող բարդության՝ կաթնաթթվային ացիդոզի հնարավոր զարգացման պատճառով [2,77]:

Մետֆորմինը հակացուցված է այն պացիենտներին, ովքեր ունեն լյարդի կամ երիկամների ֆունկցիայի խանգարում, ալկոհոլիզմ կամ սիրտ-թոքային անբավարարություն, քանի որ նման պայմաններում այն կարող է հարուցել կաթնաթթվային ացիդոզ:

ՊԿՁՀ-ի կանխարգելումը մետֆորմինով եղել է երկու հետազոտությունների առարկա: Հետազոտողների մի խումբը մետֆորմին է տվել ՊԿՁՀ-ի բարձր ռիսկով կատայոնացի աղջիկների համասեռ պոպուլյացիայի՝ ցածր ծննդյան քաշի և վաղաժամ պոլիպոսիտոզի համակցված անամնեզի պատճառով [76,77]: Բուժումը հետաձգել է ՊԿՁՀ ախտնշանների մեկնարկը: Երկու հետազոտություններ գնահատել են ձվարանների ֆունկցիան հղիության ընթացքում մետֆորմին ստացած ՊԿՁՀ-ով կանանցից ծնված երեխաների մոտ, սակայն դրանք թույլ չեն տալիս եզրակացության հանգել ՊԿՁՀ-ի կանխարգելման վրա մետֆորմինով բուժման ազդեցության վերաբերյալ [78,79]:

- ▶ Ինսուլինն իջեցնող դեղամիջոցները բարելավում են օվուլյացիան դեպքերի մոտավորապես կեսում և չափավոր կերպով նվազեցնում են անդրոգենների մակարդակը: Դրանք նույնքան արդյունավետ չեն, որքան ՀՕՀ-ները՝ դաշտանային պարբերականությունը կամ հիրսուտիզմը վերահսկելու առումով: Մետֆորմինն այս դեղամիջոցներից միակն է, որը լայնորեն օգտագործվում է ՊԿՁՀ-ով դեռահասների շրջանում զուգահեռ գոյություն ունեցող ինսուլինակա-

յուն նյութափոխանակային խանգարումների բուժման համար և որպես քաշի վերահսկման օժանդակ միջոց [2]:

ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԲՈՒԺՈՒՄ

Ինչպես նշվել է ՊԿԶԸ-ով դեռահասների մեծամասնության շրջանում կենսակերպի բարելավումը բազային բուժում է, մասնավորապես հավելյալ քաշի կամ գիրության դեպքում:

ՊԿԶԸ-ով դեռահասների մեծամասնության շրջանում բուժմանը ՀՕՀ-ի ավելացմանը հաջորդում է ՊԿԶԸ ախտանիշների կրճատում՝ շրջանառող ազատ անդրոգենների քանակի կարգավորում (հիմնականում շրջանառվող ՍՀԿԳ-ների մեծացած կոնցենտրացիաների շնորհիվ) և դաշտանային պարբերաշրջանի կեղծ-կարգավորման հաշվին՝ անօվուլյատոր անպտղության պայմաններում:

ՊԿԶԸ ախտանիշների դանդաղ կրճատում կարելի է ստանալ ինսուլինի հանդեպ զգայունությունը բարձրացնող դեղամիջոցների և հակաանդրոգենների համադրություններով: Ներկայումս առավել խոստումնալից ցածր դեղաչափերով համադրությունը թերևս հետևյալն է՝ մետֆորմին (850 մգ/օր), սպիրոնոլակտոն (50 մգ/օր) և պիոգլիտազոն (7.5 մգ/օր) [84]: Այս եռահամադրությունը, որպես կանոն, կարգավորում է սրտանոթային ռիսկը և մարմնի կազմվածքը ավելի արդյունավետ, քան միայն մետֆորմին-հակաանդրոգեն համադրությունը [85,86]:

- **Հնարավորության դեպքում ինսուլինի հանդեպ զգայունությունը բարձրացնող և հակաանդրոգենային դեղամիջոցների ցածր դեղաչափերով եռահամադրությունները կարգավորում են սրտանոթային ռիսկը և մարմնի կազմվածքը ավելի արդյունավետ, քան միայն մետֆորմին-հակաանդրոգեն համադրությունը և հանգեցնում են շրջանառող անդրոգենների և օվուլյացիայի ցուցանիշների հետբուժական ավելի բարենպաստ արդյունքների, քան ՀՕՀ-ի ընդունումը (Մակարդակ A) [1]:**

ԲԵՂՄՆԱԿԱՆԻՈՒՄ

ՊԿԶԸ-ով չափահաս կանանց մոտավորապես 10%-ի շրջանում կարող է ի հայտ գալ ինքնաբուխ ձվազատում: ՊԿԶԸ ունեցող դեռահասների շրջանում ձվազատման հաճախականությունն անհայտ է: Ֆիզիոլոգիական սեռահասունացման ընթացքում մենարխեին հաջորդում է փոփոխական տևողություն ունեցող անօվուլյատոր դաշտանների շրջան, երբ տեղի է ունենում հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-ձվարանային առանցքի գործունեության կարգավորում, ինչը հանգեցնում է օվուլյացիայի և կանոնավոր դաշտանային պարբերաշրջանների ձևավորման [1,4]:

- **ՊԿԶԸ ունեցող և ամենորեայով, և օլիգոմենորեայով պացիենտները կարող են ժամանակ առ ժամանակ ձվազատում ունենալ (Մակարդակ B) [4]:**
- **Դաշտանային պարբերաշրջանները ՊԿԶԸ ունեցող պացիենտների շրջանում հետագայում կյանքի ընթացքում կարող են ավելի կանոնավոր դառնալ (Մակարդակ B) [4]:**

ՊԿՁՀ-ով դեռահասների շրջանում հղիության առաջացման ռիսկի նվազման ոչ մի ապացույց չկա՝ համեմատած ՊԿՁՀ-ով չափահաս կանանց հետ: Հաշվի առնելով, որ ձվազատումը կարող է առաջանալ ինքնաբերաբար (սպոնտան), քրոնիկական դաշտանային խանգարումից անկախ, հակաբեղմնավորիչների անհրաժեշտությունը կարևոր է սեռական կյանքով ապրող դեռահասների շրջանում:

- **ՊԿՁՀ ռիսկ ունեցող որոշ դեռահասների շրջանում նորմալ օվուլյատոր ֆունկցիա կարող է գոյություն ունենալ կամ առաջանալ ժամանակի հետ և ներկայանալ որպես օվուլյատոր պատանեկան ՊԿՁՀ (Մակարդակ A) [1]:**

Միայն պրոգնոստիկներով բուժումը չի բարձրացնում ՍՀԿԳ-ները, ինչպես դա անում են ՀՕՀ-ները, որոնք պարունակում են էթինիլէստրադիոլ: Միայն պրոգնոստիկային ներարգանդային համակարգը կարող է լինել առաջին գծի այլընտրանքային բուժում՝ հաշվի առնելով ցածր համակարգային ազդեցությունը և ընդհանուր առմամբ բարձր հակաբեղմնավորիչ արդյունավետությունը [87]: Գործնականում ՊԿՁՀ-ով պատանիների շրջանում բեղմնականխման տարբերակները համեմատող բարձրորակ ՌՎՀ-ներ չեն հրապարակվել, և այդ պոպուլյացիայում հստակ որոշում կայացնելու համար լիարժեք տեղեկությունները բացակայում են:

ՀԵՏԱԳԱ ՎԱՐՈՒՄ

ՊԿՁՀ-ով դեռահասների վարումը պետք է կենտրոնանա պատշաճ ախտորոշման, պատանեկության շրջանում ախտանիշների կրճատման և չափահաս տարիքում հետբուժական առողջության բարելավման վրա:

Յուրահատուկ բուժական նպատակներից են պրեգնետացիոն օլիգո-անօվուլյացիայի (այդպիսով նաև օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների անհրաժեշտության) նվազեցումը և գեստացիոն այնպիսի բարդությունների կրճատումը, ինչպիսիք են շաքարային դիաբետը, պրեէկլեմպսիան և վաղաժամ ծննդաբերությունը [88]:

Հաշվի առնելով լյարդ-ընդերային ճարպի ավելորդ քանակի ակնհայտ դերն անօվուլյատոր հիպերանդրոգենեմիայի պաթոգենեզում [89,90], պատանեկության շրջանում ՊԿՁՀ-ի բուժումը պետք է նաև նպատակ ունենա նվազեցնել լյարդ-ընդերային ճարպաբջջանքը՝ ճարպակալում ունեցող աղջիկների շրջանում քաշի կորստի հանգեցնող կենսակերպի փոփոխության և դեղորայքային բուժման միջոցով:

Որքան ավելի ցածր-ռիսկային և/կամ մատչելի միջամտություններ կատարվեն ՊԿՁՀ-ի համար դեռահասության շրջանում, այնքան ավելի սակավաթիվ բարձր-ռիսկային և/կամ թանկարժեք բուժումներ անհրաժեշտ կլինեն չափահաս շրջանում, և այնքան ավելի լավ հեռանկար կլինի ՊԿՁՀ-ով մայրերի սերունդների համար:

- **Պատանեկության շրջանում ՊԿՁՀ-ի բուժումը պետք է նպատակ ունենա նվազեցնել լյարդ-ընդերային ճարպաբջջանքը՝ նպաստելով կենտրոնական ճարպի կորստին, և այդպիսով, նվազեցնելով պրեգնետացիոն օլիգո-անօվուլյացիան, ինչպես նաև կրճատել գեստացիոն այնպիսի բարդությունները, ինչպիսիք են՝ շաքարային դիաբետը, պրեէկլեմպսիան և վաղաժամ ծննդաբերությունը (Մակարդակ B) [1]:**

ԱՊԱՑՈՒՅՑՆԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄՈՎ ԽՈՐՀՈՒՐԴՆԵՐԻ ԱՄՓՈՓՈՒՄ

- Ինչքան ավելի խանգարված է դաշտանային պարբերաշրջանը, այնքան ավելի արտահայտված է ՊԿՁՀ-ին բնորոշ ֆենոտիպը (մակարդակ B)[4]:
- Կենսակերպի փոփոխությունը պետք է հիմնված լինի սահմանափակ կալորի-ականությամբ սննդակարգերի, վարքագծի փոփոխության և վարժությունների համադրության վրա (Մակարդակ A) [1]:
- Դաշտանային պարբերաշրջանի խանգարումները համակցված են նյութափոխանակային խանգարումների աճի ռիսկի հետ (մակարդակ B)[4]:
- Հավելյալ քաշով կամ գեր աղջիկների համար որպես առաջին շարքի բուժում հանդիսանում է քաշի նվազեցման ու վարժությունների համադրությունը (Մակարդակ C): Դրանք նվազեցնում են անդրոգենների մակարդակները, կարգավորում են դաշտանային պարբերաշրջանները (Մակարդակ A) և բարելավում սրտանոթային և նյութափոխանակային ցուցանիշները (Մակարդակ B) [1]:
- Կենսակերպի փոփոխությունը ցածր արդյունավետություն ունի չափազանց գեր դեռահասների շրջանում (Մակարդակ B) [1]:
- Նորմալ քաշով աղջիկների շրջանում ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության բարձրացումն արդյունավետ է մետաբոլիկ համախտանիշի զարգացման կրճատման առումով (Մակարդակ C): Սակայն, նման դեռահասների շրջանում միայն քաշի նվազեցմամբ ձեռք բերված օգուտը հիմնված չէ ՌՎՀ-ների վրա (Մակարդակ C) [1]:
- Ֆոտոէպիլյացիան ՊԿՁՀ-ի ժամանակ հիրսուտիզմի վարման առաջին շարքի միջոց է (Մակարդակ B): Նախընտրելի են դիոդային և ալեքսանդրիտային լազերները (Մակարդակ C): Դեմքի հիրսուտիզմի ժամանակ ալեքսանդրիտային լազերն ավելի արդյունավետ է, քան ԻԻԼ մեթոդները (Մակարդակ B) [1]:
- Տեղային էֆլորնիտինը խորհուրդ է տրվում որպես ֆոտոէպիլյացիայի օժանդակ միջոց դեմքի լազերակայուն հիրսուտիզմով 16 և ավելի տարեկան աղջիկների շրջանում կամ որպես մոնոթերապիա այն պացիենտների համար, որոնց ֆոտոէպիլյացիա ցուցված չէ (Մակարդակ A) [1]:
- Որպես առաջին շարքի բուժում ՊԿՁՀ-ի դաշտանային և մաշկային ախտանիշներ ունեցող դեռահասների համար առաջարկվում է օգտագործել համակցված հորմոնալ հակաբեղմնավորիչներ (ՀՕՀ), ոչ թե այլ բուժում (դաս 2Բ) [2]:
- ՊԿՁՀ-ով դեռահասների շրջանում ՀՕՀ-ների հստակ համակցություններ գնահատող բարձրորակ ՌՎՀ-ներ չկան, որպեսզի հնարավոր լինի վստահորեն խորհուրդ տալ դրանցից մեկը: Ուստի որևէ կոնկրետ համակցություն չի կարող խորհուրդ տրվել որպես առավել արդյունավետ (Մակարդակ B) [1]:
- Այնուամենայնիվ, ՊԿՁՀ ունեցող պացիենտների գերակշիռ մասի համար ՀՕՀ-ներով բուժման օգուտը/արդյունքները գերազանցում են հնարավոր

ռիսկերը (Մակարդակ B) [4]:

- ՊԿԶՀ ունեցող պացիենտներն ավելի հավանական է ունենան ՀՕՀ ընդունման հակացուցումներ, քան առանց ՊԿԶՀ պացիենտները (Մակարդակ C) [4]:
- Սպիրոնոլակտոնն ամենահաճախ կիրառվող հակաանդրոգենն է, չնայած ֆլյուտամիդի հետ համեմատական արդյունավետության տվյալները սահմանափակ են (Մակարդակ C) [1]:
- Այն պացիենտների համար, որոնք նախընտրում են հակաանդրոգենային բուժում, առաջարկվում է ավելացնել սպիրոնոլակտոն, ոչ թե՛ հակաանդրոգեններ (դաս 2Գ): Հնարավոր տերատոգեն ազդեցության պատճառով սպիրոնոլակտոնը պետք է օգտագործվի միայն ՀՕՀ-ների հետ համատեղ: Առկայության դեպքում ողջամիտ այլընտրանք է ցիպրոտերոն ացետատը: Հիրսուտիզմի վրա հորմոնալ բուժման ազդեցությունը գազաթնակետին է հասնում 9-12 ամիս հետո [2]:
- Ֆլուտամիդի կիրառումը սահմանափակ է դեղաչափից կախված հնարավոր հեպատոտոքսիկության պատճառով (Մակարդակ B) [4]:
- Առկա տվյալների հիման վրա հնարավոր չէ խորհուրդ տալ տեղային ֆինաստերիդի կիրառում (Մակարդակ C) [1]:
- Հակաանդրոգենները կրճատում են հիպերանդրոգենեմիայի նշաններն ավելի շատ, քան մետֆորմինի մոնոթերապիան (Մակարդակ B) [1]:
- Մետֆորմինն օգտակար ազդեցություն է թողնում ՊԿԶՀ-ով հավելյալ քաշ ունեցող կամ գեր դեռահասների շրջանում, սակայն հասանելի տվյալները միայն կարճաժամկետ են (Մակարդակ A) [1]:
- Մազաթափության (ալոպեցիայի) արդյունավետ բուժում դեռևս հայտնի չէ (մակարդակ B) [4]:
- ՊԿԶՀ-ով և հիպերինսուլինեմիայով առանց ճարպակալման (ոչ գեր) դեռահասների շրջանում մետֆորմինը բարելավում է օվուլյացիան և տեստոստերոնի կոնցենտրացիան (Մակարդակ B) [1]:
- Հնարավորության դեպքում ինսուլինի հանդեպ զգայունությունը բարձրացնող և հակաանդրոգենային դեղամիջոցների ցածր դեղաչափերով եռահամադրությունները կարգավորում են սրտանոթային ռիսկը և մարմնի կազմվածքը ավելի արդյունավետ, քան միայն մետֆորմին-հակաանդրոգեն համադրությունը և հանգեցնում են շրջանառող անդրոգենների և օվուլյացիայի ցուցանիշների հետբուժական ավելի բարենպաստ արդյունքների, քան ՀՕՀ-ի ընդունումը (Մակարդակ A) [1]:
- ՊԿԶՀ ունեցող և ամենորեայով, և օլիգոմենորեայով պացիենտները կարող են ժամանակ առ ժամանակ ձվազատում ունենալ (Մակարդակ B) [4]:
- Դաշտանային պարբերաշրջանները ՊԿԶՀ ունեցող պացիենտների շրջանում հետագայում կյանքի ընթացքում կարող են ավելի կանոնավոր դառնալ (Մակարդակ B) [4]:
- ՊԿԶՀ ռիսկ ունեցող որոշ դեռահասների շրջանում նորմալ օվուլյատոր

Ֆունկցիա կարող է գոյություն ունենալ կամ առաջանալ ժամանակի հետ և ներկայանալ որպես օվուլյատոր պատանեկան ՊԿՁՀ (Մակարդակ A) [1]:

- Պատանեկության շրջանում ՊԿՁՀ-ի բուժումը պետք է նպատակ ունենա նվազեցնել լյարդ-ընդերային ճարպաբջջանքը՝ նպաստելով կենտրոնական ճարպի կորստին, և այդպիսով, նվազեցնելով պրեգեստացիոն օլիգո-անօ-վուլյացիան, ինչպես նաև կրճատել գեստացիոն այնպիսի բարդությունները, ինչպիսիք են՝ շաքարային դիաբետը, պրեէկլեմպսիան և վաղաժամ ծննդաբերությունը (Մակարդակ B) [1]:

ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԻ ՆԵՐԴՐՈՒՄԸ

Ուղեցույցի ներդրումը հնարավոր է Հայաստանում գործող շարունակական մասնագիտական զարգացման գործառույթների շրջանակներում, ինչպես նաև նպատակային ծրագրերի շրջանակներում:

Ներդրման հնարավոր խոչընդոտները

- Դեռահասների հետ առնչվող բժիշկների գիտելիքների և կլինիկական հմտությունների ոչ բավարար մակարդակ:
- Արտահիվանդանոցային օղակում գործող բժիշկների շրջանում մոտիվացիայի պակաս:
- Վարման համար անհրաժեշտ դեղորայքի և սարքավորումների պակաս:

Ներդրման վերահսկման / աուդիտի հիմնական ցուցանիշներն են.

բուժման որակի պահպանումը, ներառյալ պատշաճ ախտորոշում, ուղեգրում, բուժման մեթոդի ճիշտ ընտրություն և նշանակում, լաբորատոր հետազոտությունների հիմնավոր կիրառում, հետագա վարում:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ 1

Մանկական Էնդոկրինոլոգների Միության կողմից կազմակերպված կոնսենսուսում, Մարդու վերարտադրության և սաղմնաբանության Եվրոպական Միության և Ամերիկայի վերարտադրողական բժշկության կազմակերպության ՊԿԶՀ աշխատանքային խմբի կողմից 2012թ ընդունված կոնսենսուսում (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group) (տես մեթոդաբանություն) օգտագործվել է ապացույցների դասակարգման հետևյալ համակարգը, AGREE չափանիշների համաձայն [1,4].

- *Մակարդակ A.* պահանջում է առնվազն մեկ ռանդոմիզացված վերահսկվող փորձարկում (Ռ-ՎՓ, RCT), որպես ընդհանուր առմամբ որակյալ և հետևողական գրականության ամբողջության մի մաս, որը վերաբերում է կոնկրետ հանձնարարականին:
- *Մակարդակ B.* պահանջում է լավ վերահսկվող կլինիկական հետազոտությունների առկայություն, սակայն տվյալ հանձնարարականի թեմայով ոչ մի Ռ-ՎՓ գոյություն չունի:
- *Մակարդակ C.* պահանջում է փորձագիտական հանձնաժողովի կարծիքների և/կամ առաջատար հեղինակությունների կլինիկական փորձի զեկույցներից քաղված ապացուցողական տվյալներ, ինչը ցույց է տալիս ուղղակիորեն կիրառելի որակյալ կլինիկական հետազոտությունների բացակայությունը

Ուղեցույցում ներկայացված խորհուրդների ուժի և ապացույցների որակի գնահատման համակարգ ըստ GRADE համակարգի *UpToDate* [2]

1 ուժեղ

2 թույլ

A լավ մշակված պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներ (ՊԲՎՓ) ուղեցույցի թիրախային տարիքային խմբին համապատասխան ազգաբնակչության շրջանում:

B բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներ ՊԲՎՓ ճնշող մեծամասնության ապացույցները ստացվում են դիտարկումային հետազոտություններից:

C դիտարկումային հետազոտություններ (դեպք վերահսկում և կոհորտային):

Դեղի տեսակը	Ակտիվ բաղադրիչ	Հիմնական մեխանիզմ	Արդյունավետություն			Ցուցումներ	Մեկնաբանություններ
			Հիրուտիզմ	Դաշտանային անկանոնություն	Ինսուլինի նվազում		
Առաջին շարքի բուժում դաշտանային անկանոնության և հիպերանդրոգենեմիայի համար.							
Հորմոնալ հակաբերդմանակորիչ դեղաբաղադրանք	Էթինիլ էստրադիոլ 30 մկգ + դրոսպիրոն	Ձվարանի ֆունկցիայի ընկճում	+	+	-	Դաշտանային անկանոնություն, հիրոստոլիզմ	Հակացուցված է երակային թրոմբոզով, անվերահսկելի գերճնշմամբ հիվանդներին
	Էթինիլ էստրադիոլ 35 մկգ + նորագեստիմատ						
	Էթինիլ էստրադիոլ 50 մկգ + էթինոդիոլ դիացետատ						
Պրոգեստին	Պրոգեստերոն, Միկրոնիդացված պրոգեստերոն Մերոբոսիպրոգեստերոն ացետատ	Էնդոմետրիալ ցիկլի կանոնակարգում	-	+	-	Դաշտանային անկանոնություն	Նվազ արդյունավետ է, քան օրալ հակաբերդմանակորիչ դեղահատերը
Ընտրված հիվանդների մոտ երբեմն կիրառվող այլ տաբերակներ.							
Բջջային ցիկլի արգելակիչ	Էֆորնիթին հիդրոքլորիդ 13.9% (տեղային)	Օրնիթին դեկարբոսիլազի անդադման արգելակիչ	+	-	-	Օջախային հիրոստոլիզմ	Հակացուցված է հղիության և կրծքով կերակրման շրջանում

Դեղի տեսակը	Ակտիվ բաղադրիչ	Հիմնական մեխանիզմ	Արդյունավետություն			Ցուցումներ	Մեկնաբանություններ
			Հիրուտիզմ	Դաշտանային անկանոնություն	Ինսուլինի նվազում		
Գոնադոտրոպին-ռիլիզինգ հորմոնի ազոնիստ*	Լեյպրոլիդ ազետատի դեպո	Գոնադոտրոպինների ընկճում	+	+	-	Օրալ հակաբերմնավորիչի այլընտրանք	Հակացուցված է օստեոպորոզ ունեցող և հավելյալ էստրոգեն չընդունող հիվանդներին
Գլյուկոկորտիկոիդ*	Գլյուկոկորտիկոիդ	Մակերիկամային անորոգեցնելու ընկճում	+	+	-	Մեկուսի ֆունկցիոնալ մակերիկամային հիպերանդրոգենիզմ	Ցածր արդյունավետությամբ: Հակացուցված է ճարպակալած կամ գլյուկոզանտանեխիոլթյամբ տառապող հիվանդներին
Վեց ամսվա ընթացքում վերոնշյալ բուժումների միջոցով բավարար կերպով չվերահսկվող հիրուտիզմ ունեցող պացիենտների համար.							
Հակաանորոգեցնիչներ	Սպիրոնոլակտոն	Անորոգեցնիչի մրցակցային անտագոնիստ	+	±	-	Ծանր հիրուտիզմ	Ընդունել միայն պատշաճ հակաբերմնավորման հետ միասին՝ պտղի վրա կողմնակի ազդեցության պատճառով: Հակացուցված է երիկամային կամ լյարդային անբավարարության դեպքում:

Դերի տեսակը	Ակտիվ բաղադրիչ	Հիմնական մեխանիզմ	Արդյունավետություն			Ցուցումներ	Մեկնաբանություններ
			Հիրուտիզմ	Դաշտանային անկանոնություն	Ինտսլինի նվազում		
Հակամորոգեններ	Ցիպրոտերոն ացետատ*	Անդրոգենների մրցակցային անտագոնիստ	+	±	-	Ծանր հիրսուտիզմ	Ընդունել միայն պատշաճ հակաբեղմնավորման հետ միասին՝ պտղի վրա կողմնակի ազդեցության պատճառով
	Ֆլուտամիդ*	Անդրոգենների ոչ ստերոիդ մրցակցային անտագոնիստ	+	±	-	Ծանր հիրսուտիզմ	Ընդունել միայն պատշաճ հակաբեղմնավորման հետ միասին՝ պտղի վրա կողմնակի ազդեցության պատճառով: Վերահսկելու լյարդային անբավարարության համար: Հակացուցված է լյարդային հիվանդության դեպքում:
	Ֆինաստերիդ*	5α-ռեդուկտազի մրցակցային անտագոնիստ	+	±	-	Ծանր հիրսուտիզմ	Ընդունել միայն պատշաճ հակաբեղմնավորման հետ միասին՝ պտղի վրա կողմնակի ազդեցության պատճառով

Դերի տեսակը	Ակտիվ բաղադրիչ	Հիմնական մեխանիզմ	Արդյունավետություն			Ցուցումներ	Մեկնաբանություններ
			Հրտու-տիզմ	Դաշտանային անկանոնություն	Ինտուիտի նվազում		
Ճարպակալամբ և արտահայտված ինտուիտակայունությամբ պացիենտների համար.							
Բիզուանիդ	Մետֆորմին	Նվազեցնում է լյարդային գլյուկոզի արտադրությունը	-	±	±	Ճարպակալում և ինտուիտակայունություն;	Արդյունավետությունը ցածր է, քանի դեռ չի հաջողվել հասնել քաշի վերահսկմանը
Թիազոլիդինեդիոն*	Պիոզլիտագոն	Պերօքսիտոմային պրոլիֆերատոր-ակտիվացված ընկալիչների ազդեցություն	-	±	+	2-րդ տիպի շաքարային դիաբետ	Հակացուցված է լյարդային կամ սրտային հիվանդությամբ տառապող հիվանդներին

+՝ սովորաբար արդյունավետ, ±՝ սահմանային արդյունավետ:

* Այս դեղամիջոցները երկրորդ կամ երրորդ շարքի տարբերակներ են՝ համեմատած այս խմբի այլ դեղամիջոցների հետ:

Graphic 67829 Version 9.0

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2017; 88:371.
2. Treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents Robert L Rosenfield, MD Amy B Middleman, MD, MPH, MS Ed Mitchell E Geffner, MD/UpToDate/Oct 02,2019
3. ԴԵՌԱՀԱՍՈՒԹՅԱՆ ԸՐՋԱՆՈՒՄ ՊՈԼԻԿԻՍՏՈՂ ԶՎԱՐԱՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ (ՊԿԶՀ) ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ 2018թ.
4. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 3rd PCOSConsensus Workshop Group Bart C. J. M. Fauser, M.D.,a Basil C. Tarlatzis, M.D.,b Robert W. Rebar, M.D.,c Richard S. Legro, M.D.,d Adam H. Balen, M.D.,e Roger Lobo,
5. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1276.
6. Fauser BC, Bouchard P. Uncertainty remains in women with PCOS regarding the increased incidence of cardiovascular disease later in life, despite the indisputable presence of multiple cardiovascular risk factors at a young age. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3675.
7. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:911.
8. Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med* 2016; 374:2430.
9. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20:748.
10. Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics* 2015; 136:1154.
11. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2016; 375:54.
12. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015; 88:371.
13. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:709.
14. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319:667

15. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS: The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4299–4306.
16. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS: Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 161–165.
17. Lass N, Kleber M, Winkel K, Wunsch R, Reinehr T: Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3533–3540.
18. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, Shrewsbury VA, O'Malley C, Stolk RP, Summerbell CD: Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD001872.
19. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, Frearson M, Thondan M, Stepto N, Teede HJ: Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 520–545.
20. Knop C, Singer V, Uysal Y, Schaefer A, Wolters B, Reinehr T: Extremely obese children respond better than extremely obese adolescents to lifestyle interventions. *Pediatr Obes* 2015; 10: 7–14.
21. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ. The use of anti-mullerian hormone in predicting menstrual response after weight loss in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3796.
22. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. *Fertil Steril* 2011; 95:1059.
23. Davidson K, Hoeger K, Kochman L, et al. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4299.
24. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JJ. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23:390
25. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:1233.
26. Haedersdal M, Gotzsche PC: Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD004684.
27. Haedersdal M, Wulf HC: Evidence-based review of hair removal using lasers and light sources. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 9–20.
28. Sadighha A, Mohaghegh Zahed G: Metaanalysis of hair removal laser trials. *Lasers Med Sci* 2009; 24: 21–25.

29. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565.
30. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G: Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002; 77: 919– 927.
31. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G: Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome *Fertil Steril* 2006; 85: 420–427.
32. Gordon CM, Pitts SA. Approach to the adolescent requesting contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:9.
33. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luorno MJ, et al. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1927.
34. Cibula D, Sindelka G, Hill M, et al. Insulin sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin. *Hum Reprod* 2002; 17:76.
35. Tfayli H, Ulnach JW, Lee S, et al. Drospirenone/ethinyl estradiol versus rosiglitazone treatment in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome: comparison of metabolic, hormonal, and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1311.
36. Adeniji AA, Essah PA, Nestler JE, Cheang KI. Metabolic Effects of a Commonly Used Combined Hormonal Oral Contraceptive in Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25:638.
37. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;:CD006133.
38. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;:CD003990.
39. Cremer M, Phan-Weston S, Jacobs A. Recent innovations in oral contraception. *Semin Reprod Med* 2010; 28:140.
40. Elger W, Beier S, Pollow K, et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003; 68:891.
41. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antiminerlocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1816.
42. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013; 131 Suppl 3:S163.
43. Thorneycroft IH, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004; 74:123.

44. Vose CW, Butler JK, Williams BM, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of norethisterone in women after oral doses of ethynodiol diacetate. *Contraception* 1979; 19:119.
45. Murthy AS. Obesity and contraception: emerging issues. *Semin Reprod Med* 2010; 28:156.
46. Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR, et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:420.
47. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f5298.
48. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015; 350:h2135.
49. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.
50. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3572.
51. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:377.e1.
52. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, et al. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *CMAJ* 2013; 185:E115.
53. Glintborg D, Sidelmann JJ, Altinok ML, et al. Increased thrombin generation in women with polycystic ovary syndrome: A pilot study on the effect of metformin and oral contraceptives. *Metabolism* 2015; 64:1272.
54. Venn A, Bruinsma F, Werther G, et al. Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet* 2004; 364:1513.
55. Woods KS, Reyna R, Azziz R. Effect of oral micronized progesterone on androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:1125.
56. Bagis T, Gokcel A, Zeyneloglu HB, et al. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4536.
57. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114:448.
58. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:270.
59. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1153.

60. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3251.
61. Ganie MA, Khurana ML, Eunice M, Gupta N, Gulati M, Dwivedi SN, Ammini AC: Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:
62. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah PA, Shah ZA, Kulshrestha B, Gupta N, Zargar MA, Wani TA, Mudasir S, Mir FA, Taing S: Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:
63. Wang T, McNeill AM, Chen Y, Senderak M, Shankar RR: Metformin prescription patterns among US adolescents aged 10–19 years: 2009–2013. *J Clin Pharm Ther* 2016;
64. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, et al. Adverse effects of the common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4646.
65. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319:667.
66. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ. The use of anti-mullerian hormone in predicting menstrual response after weight loss in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3796.
67. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. *Fertil Steril* 2011; 95:1059.
68. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:524.
69. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:241.
70. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:569.
71. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139.
72. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. *Fertil Steril* 2011; 95:1059.

73. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, et al. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4299.
74. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1135.
75. Schwartz SL, Wu JF, Berner B. Metformin extended release for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:803.
76. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, et al. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E1262.
77. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, et al. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4331.
78. Crisosto N, Echiburú B, Maliqueo M, et al. Improvement of hyperandrogenism and hyperinsulinemia during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: possible effect in the ovarian follicular mass of their daughters. *Fertil Steril* 2012; 97:218.
79. Vanky E, Carlsen SM. Androgens and antimüllerian hormone in mothers with polycystic ovary syndrome and their newborns. *Fertil Steril* 2012; 97:509.
80. Bredella MA, McManus S, Misra M. Impact of metformin monotherapy versus metformin with oestrogen-progesterone on lipids in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79:199.
81. Ibanez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F: Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5702–5705
82. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez- Hierro F, de Zegher F: Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism 3598.
83. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E: Metformin or oral contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137:e20154089
84. Ibanez L, del Rio L, Diaz M, Sebastiani G, Pozo OJ, Lopez-Bermejo A, de Zegher F: Normalizing ovulation rate by preferential reduction of hepato-visceral fat in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health* 2017,
85. Ibanez L, Ong KK, Lopez-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F: Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 499–508
86. Keleştimur F, Everest H, Unluhizarci K, Bayram F, Sahin Y: A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 351–354.

87. Francis JKR, Gold MA: Long-acting reversible contraception for adolescents. A review. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 694–701.
88. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC: Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 575–592.
89. Kuchenbecker WK, Groen H, van Asselt SJ, Bolster JH, Zwerver J, Slart RH, Vd Jagt EJ, Muller Kobold AC, Wolffenbuttel BH, Land JA, Hoek A: In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation. *Hum Reprod* 2011; 26: 2505–2512.
90. Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, Daousi C, Irwin A, Aziz N, Adams VL, Thomas EL, Bell JD, Kemp GJ, Cuthbertson DJ: Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3709–

