

Eflornityna – nowe możliwości leczenia hirsutyizmu i hipertrichozy. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Eflornithine – new possibilities in treatment of hirsutism and hypertrichosis. Case report and literature review

Agata Prędotą¹, Beata Imko-Walczyk^{1,2}

¹Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku
Ordynator: dr n. med. Maria Czubek

²Wyższa Szkoła Zdrowia, Urody i Edukacji w Poznaniu, Wydział Zamiejscowy w Gdyni
Rektor: prof. dr hab. n. med. Barbara Raszeja-Kotelba

Przeł Dermatol 2012, 99, 701–706

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
hirsutyizm, hipertrichoza,
usuwanie owłosienia,
eflornityna.

KEY WORDS:
hirsutism, hypertrichosis, hair
removal, eflornithine.

Wprowadzenie. Nadmierne owłosienie może występować w postaci hirsutyizmu lub hipertrichozy. Hirsutyizm określany jest jako występowanie nadmiernego owłosienia u kobiet w miejscach typowych dla mężczyzn, tj. na brodzie, górnej wardze, brzuchu, klatce piersiowej i udach. Hipertrichoza to nadmierny porost włosów związany z przekształcaniem się włosów meszkowych w pełni skeratynizowane struktury. Hirsutyizm może być objawem wielu chorób ogólnoustrojowych. W leczeniu wyżej wymienionych schorzeń stosuje się terapie farmakologiczne oraz metody mechaniczne. Do najczęściej stosowanych preparatów w leczeniu hirsutyizmu należą: inhibitory androgenów, antyandrogeny oraz doustne środki hipoglikemizujące zmniejszające insulinooporność. Wśród metod mechanicznych należy wymienić: golenie, wybielanie, woskowanie, depilację za pomocą kremów, elektrolizę oraz depilację laserową. Ostatnio w piśmiennictwie pojawiły się doniesienia na temat nowej substancji – eflornityny – stosowanej w leczeniu hirsutyizmu u kobiet.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku 24-letniej pacjentki z hirsutyizmem, u której zastosowano kurację eflornityną w kremie.

Opis przypadku. Pacjentka z wywiadem nieregularnych cykli miesiączkowych, obciążona chorobą Hashimoto, hiperprolaktynemią od 2004 roku, z nadmiernym owłosieniem na skórze twarzy, karku, w okolicy kresy białej oraz na skórze brodawek sutkowych od około 9 lat. Hospitalizowana na Oddziale Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z rozpoznaniem hirsutyizmu idiopatycznego. Konsultowana dermatologicznie ze względu na nasilone cechy hirsutyizmu wpływające negatywnie na stan psychiczny. W przeszłości była leczona za pomocą laseroterapii i elektrokoagulacji, jednak bez efektu. Ze względu na jej niechęć do poprzednich zabiegów oraz obecność ciemnego, intensywnego owłosienia w widocznych miejscach zdecydowano o zastosowaniu eflornityny w kremie. Preparat stosowano 2 razy dziennie na wybrane obszary. Terapię prowadzono do 8 tygodni z zaleceniem jej kontynuowania, jednak pacjentka przerwała leczenie ze względów finansowych (wysoka cena preparatu).

Wnioski. W ciągu 8-tygodniowej aplikacji 2 razy dziennie kremu z eflornityną uzyskano zmniejszenie owłosienia o 60% na skórze twarzy, brodawkach sutkowych i skórze brzucha oraz o 30% na skórze karku.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
Agata Prędotą
ul. Łańcucka 6 A/6
80-809 Gdańsk
e-mail:
agatapredota@yahoo.co.uk

ABSTRACT

Introduction. Excessive hair may present as hirsutism or hypertrichosis. Hirsutism is defined as the occurrence of excessive hair growth in women in localizations specific for men such as the chin, upper lip, abdomen, chest and thighs. Hypertrichosis is excessive hair growth associated with the transformation of the follicular hair into keratinized structure. Hirsutism may be a manifestation of many systemic diseases. Treatment of hirsutism comprises pharmacological and mechanical methods. Drugs used for the therapy of hirsutism can be divided into inhibitors of androgens, antiandrogens and oral hypoglycemic agents that reduce insulin resistance. Mechanical methods include shaving, bleaching, waxing, hair removal using creams, electrolysis and laser depilation. Recently in the literature there have been reports on a new substance – eflornithine – in the treatment of hirsutism in women.

Objective. Presentation of a 24-year-old woman with hirsutism, treated with eflornithine cream.

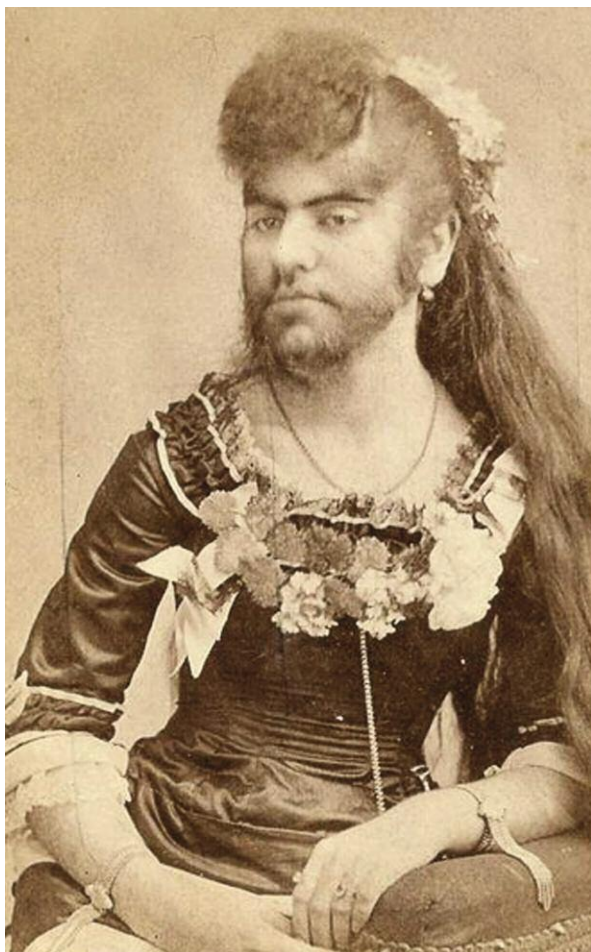
Case report. The patient has a history of irregular menstrual cycles, Hashimoto's disease, hyperprolactinemia since 2004, with hypertrichosis on the face, neck, linea alba and nipples for 9 years. She was hospitalized in the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University of Gdańsk with a diagnosis of idiopathic hirsutism. She consulted a dermatologist due to severe hirsutism affecting her mental state. In the past, the patient was treated with laser therapy and electrocoagulation with no effect. Due to the patient's reluctance to undergo previous treatments and the presence of dark, heavy hair in prominent places, we decided to introduce therapy with eflornithine cream applied 2 times a day for selected areas. Treatment was continued up to 8 weeks with a recommendation for further therapy, but the patient stopped it for financial reasons (the high cost of the product).

Conclusions. Treatment with eflornithine cream 2 times a day within 8 weeks caused reduction of 60% of hair on the face, nipples and abdomen, and 30% on the neck.

WPROWADZENIE

We współczesnym świecie w wielu kulturach zauważa się potrzebę uzyskania i utrzymania gładkiego, nieowłosionego ciała. Wyniki badań antropologicznych wskazują, że pozbywanie się nadmiernego owłosienia jest formą poprawy wyglądu fizycznego oraz sposobem na odżegnanie się od cech pierwotnych. Zabiegi te przeprowadzają głównie kobiety, ale w ostatnim czasie obserwuje się również podobną tendencję wśród mężczyzn. Nadmierne owłosienie u kobiet występuje w postaci hirsutyizmu lub hipertrichozy. O hirsutyzmie mówimy wtedy, gdy nadmierne owłosienie stwierdza się w miejscach typowych dla mężczyzn, tj. w obszarach wrażliwych na androgeny, takich jak twarz (górną wargę, brodę), brzuch, klatka piersiowa, okolice wżgórka łonowego i ud (ryc. 1.), natomiast hipertrichozą określa się nadmierny porost włosów związany z przekształcaniem się włosów męzkowych we włosy w pełni wykształcone i skeratynizowane [1, 2].

Hirsutyzm może być objawem wielu chorób ogólnoustrojowych, często staje się problemem interdyscyplinarnym – endokrynologicznym, ginekologicznym i dermatologicznym. Do najczęstszych chorób powodujących hirsutyizm należą: schorzenia przysadki mózgowej przebiegające z akromegalią i hiperprolaktynemią, zaburzenia funkcji tarczycy, choroby jajników, np. zespół policystycznych jajników, guzy jajnika wydzielające estrogeny oraz zaburzenia pracy nadnerczy, np. zespół Cushinga czy wrodzone bloki enzymatyczne. Ponadto hirsutyizm może być związany z przyjmowaniem niektórych leków, m.in. fenytoiny, leków androgenowych (danazololu, stanozololu), leków anabolicznych powodujących przyrost masy mięśniowej, glikokortykosteroidów, hormonu acetylokortykotropowego, doustnych środków antykoncepcyjnych, w szczególności zawierającej progesteron [3, 4]. O hirsutyzmie idiopatycznym, tzw. konstytucjonalnym, mówi się wtedy, kiedy nie udaje się ustalić przyczyn ogólnoustrojowych [4, 5].



Rycina 1. Hirsutyzm
Figure 1. Hirsutism

Zaburzenie, jakim jest hirsutyzm, może mieć związek z rasą i strefą geograficzną. Jest rzadkością u Japończyków i Chińczyków, natomiast znacznie częściej występuje u mieszkańców basenu Morza Śródziemnego, Bliskiego Wschodu, Indian i Hinduśców oraz u osób rasy czarnej, u których postrzegany jest jako cecha antropologiczna, a nie zaburzenie chorobowe [6].

W przypadku zarówno hirsutyzmu idiopatycznego, jak i wywołanego zaburzeniami ogólnoustrojowymi chorzy poszukują skutecznych metod leczenia nadmiernego owłosienia. Obecność owłosienia u kobiet w widocznych miejscach, charakterystycznych dla płci męskiej, pogarsza ich jakość życia oraz negatywnie wpływa na stosunki społeczne.

Współczesne metody usuwania nadmiernego owłosienia obejmują stosowanie leków oraz sposoby mechaniczne. Celem leczenia farmakologicznego jest przywrócenie równowagi hormonalnej, przede wszystkim redukcja wytwarzania androgenów oraz blokowanie ich nadmiernej aktywności receptorowej w skórze. Preparaty stosowane w leczeniu hirsutyzmu można podzielić na: inhibitory androgenów, antyan-



Rycina 2. Stan chorej przed leczeniem. Widoczne nadmierne owłosienie na twarzy

Figure 2. Excessive hair on the face (before treatment)

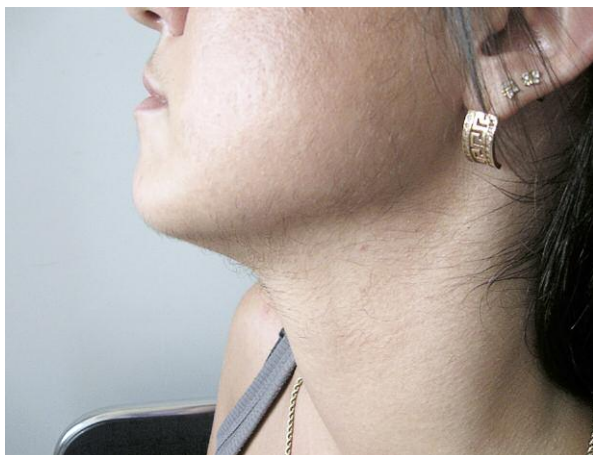
drogeny oraz doustne leki hipoglikemizujące zmniejszające insulinooporność [6, 7]. Z kolei do najbardziej popularnych metod mechanicznych o udowodnionej skuteczności należą: golenie, wybielanie, woskowanie, depilacja za pomocą kremów, elektroliza oraz depilacja laserowa [8]. Metody mechaniczne zapewniają tylko okresową lub częściową skuteczność w usuwaniu nadmiernego owłosienia. Każda z nich ma swoje ograniczenia. Do depilacji laserowej, która uważana jest obecnie za najbardziej efektywną metodę, powinny być kwalifikowane pacjentki o jasnej karnacji i ciemnym owłosieniu. U osób o ciemniejszym fototypie skóry bądź z jasnym owłosieniem depilacja laserowa wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań i mniejszą efektywnością [9, 10]. W ostatnich latach pojawiły się w piśmiennictwie doniesienia na temat nowej substancji – eflornityny – stosowanej w leczeniu hirsutyzmu u kobiet, również tych z jasnym owłosieniem [11].

CEL PRACY

W pracy przedstawiono przypadek 24-letniej pacjentki z 9-letnim wywiadem hirsutyzmu. W przeszłości kobietę wielokrotnie leczono metodami mechanicznymi, jednak bez długotrwałego efektu. W warunkach ambulatoryjnych przychodni przyszpitalnej Pomorskiego Centrum Traumatologii zastosowano u niej preparat eflornityny w kremie i oceniono jego skuteczność.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 24-letnia zgłosiła się w 2010 roku do poradni dermatologicznej z powodu nadmiernego owłosienia zlokalizowanego na skórze twarzy, karku, okolicy kresy białej oraz na skórze brodawek sutkowych (ryc. 2.), które obserwowała od 15. roku życia. W wywiadzie kobieta podawała nieregularne



Rycina 3. Stan miejscowy po leczeniu eflornityną przez 8 tygodni
 Figure 3. Local status after 8-week treatment with eflornithine cream

cykle miesięczkowe od 13. roku życia oraz hiperprolaktynemię rozpoznaną w 2004 roku. Hiperprolaktynemia była początkowo leczona kabergolinem, ale z powodu bólów głowy lek zastąpiono bromokryptyną, po której ustąpiły zaburzenia miesiączkowania.

W 2007 roku pacjentka była hospitalizowana na Oddziale Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku, gdzie na podstawie przeprowadzonej oceny hormonalnej wykluczono hiperandrogenemię nadnerczową i jajnikową, a hirsutyzm określono jako idiopatyczny. Jednocześnie wcześniejsze zaburzenia miesiączkowania wiązano z potwierdzoną w tym czasie hiperprolaktynemią. Podczas tej samej hospitalizacji u pacjentki rozpoznano również chorobę autoimmunologiczną tarczycy (choroba Hashimoto), z poziomem przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej 256,9 U/ml, a w badaniu ultrasonograficznym tarczycy stwierdzono w górnym biegunie jej prawego płata dwie zmiany guzkowe. Stężenia hormonów tarczycy były prawidłowe: TSH 1,092 mU/l, a fT4 14,41 pmol/l.

Ze względu na stale utrzymujące się, pomimo stosowanego leczenia, zwiększone wartości prolaktyny wykonano badanie rezonansu magnetycznego przysadki mózgowej. W sekwencjach echa spinowego w obrazach T1- i T2-zależnych oraz sekwencji Flair w trzech płaszczyznach przed wzmocnieniem kontrastowym i po nim stwierdzono ognisko o kulistym kształcie o średnicy 5 mm o słabszym stopniu wzmocnienia w stosunku do otaczającego mięszu prawobocznej części przysadki mózgowej. Obraz sugerował obecność mikrogruczolaka. Pacjentkę ponownie hospitalizowano w Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku w 2009 roku, gdzie oceniono funkcję hormonalną przysadki mózgowej. W wykonanych badaniach hormonalnych nie stwierdzono odchyień w zakresie osi tarczycowej, kortykotropowej i gonadalnej. Z uwagi

na wyjściowe duże stężenie prolaktyny (771 mU/l) wykonano test z metoklopramidem, w którym uzyskano wynik jak w hiperprolaktynemii czynnościowej. Ponownie nie stwierdzono hormonalnych wykładników hiperandrogenizmu. Pacjentkę konsultowano dermatologicznie ze względu na nasilony hirsutyzm wpływający negatywnie na jej stan psychiczny. U kobiety wykonano wcześniej kilka zabiegów zarówno laseroterapii, jak i elektrokoagulacji, którym towarzyszyły duże dolegliwości bólowe i niewielki efekt estetyczny. Pacjentka nie pamiętała nazwy lasera stosowanego do depilacji. Niechęć kobiety do poprzednich zabiegów oraz obecność ciemnego, intensywnego owłosienia w widocznych miejscach skłoniły autorów do zastosowania terapii eflornityną w kremie 2 razy dziennie na wybrane obszary. W pierwszym tygodniu kuracji pacjentka odczuwała niewielkie pieczenie skóry, które stopniowo ustępowało. Podczas pierwszej oceny stanu miejscowego po 4 tygodniach stosowania preparatu obserwowano znaczną redukcję owłosienia na skórze twarzy, brodawkach sutkowych i kresie białej, natomiast nie stwierdzono istotnej poprawy na skórze karku. Zalecono kontynuację terapii przez następne 4 tygodnie. Ze względów finansowych kobieta stosowała leczenie łącznie przez 8 tygodni. W tym czasie uzyskano zmniejszenie owłosienia na skórze twarzy, brodawkach sutkowych i skórze brzucha o 60% i na skórze karku o 30% (ryc. 3.).

OMÓWIENIE

Eflornityna po raz pierwszy została zsyntetyzowana jako lek przeciwnowotworowy w 1970 roku, a następnie była stosowana w leczeniu śpiączki afrykańskiej, zwłaszcza jej zachodniej odmiany przenoszonej przez świdrowca gambijskiego (*Trypanosoma brucei gambiense*). Produkcja leku przez firmę Aventis rozpoczęła się w 1995 roku i była przeznaczona dla grupy najbiedniejszych pacjentów w Afryce. Przy okazji leczenia przeciwśpiączkowego zauważono, że podczas stosowania tego leku pacjenci tracą włosy. W wyniku dalszych badań uzyskano formę eflornityny do stosowania miejscowego, która w sierpniu 2000 roku została uznana przez Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* - FDA) za lek miejscowy do terapii hirsutyзму u kobiet [11].

Eflornityna (difluorometyloornityna) jest nieodwracalnym inhibitorem dekarboksylazy ornityny, enzymu odpowiedzialnego za syntezę mieszkowych poliamidów niezbędnych do wzrostu włosa. Dekarboksylaza ornityny podczas cyklu moczniowego odpowiada za przekształcenie ornityny do putrescyny, która jest organicznym związkiem chemicznym należącym do amin biogennych. Putrescyna, podobnie jak inne aminy biogenne, jest obecna we wszyst-

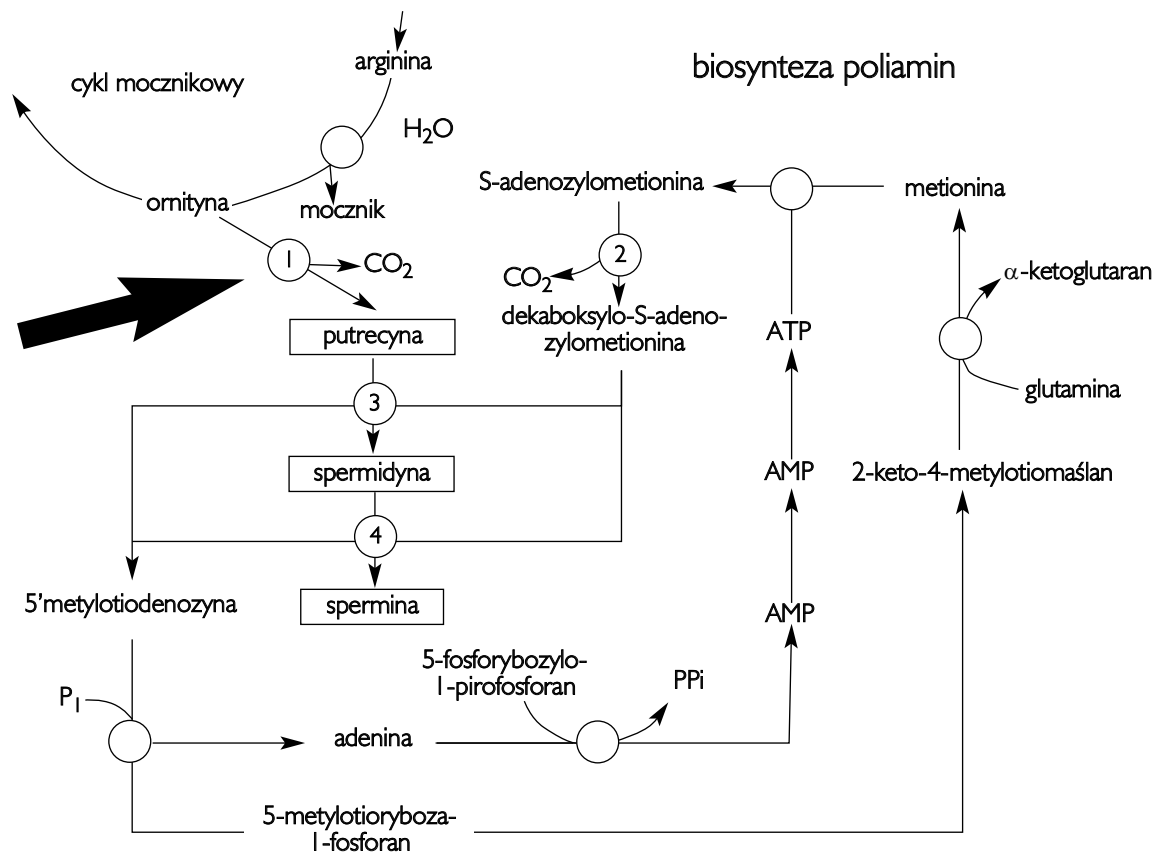
kich żywych komórkach i odgrywa istotną rolę w regulacji ich wzrostu oraz różnicowaniu. Eflornityna jako analog ornityny łączy się z miejscem aktywnym enzymu dekarboksylazy ornityny, co powoduje jego nieodwracalną inhibicję [12, 13] (ryc. 4.). Dlatego też zahamowanie dekarboksylazy ornityny w mieszkach włosowym prowadzi do redukcji wzrostu włosa.

Eflornityna stosowana w postaci kremu 11,5% powoduje zmniejszenie niechcianego owłosienia, jednak po odstawieniu leczenia, po upływie około 2 miesięcy, porost włosów powraca do stanu wyjściowego, niemniej zauważa się zmniejszenie gęstości nowych włosów.

Preparat pod nazwą handlową Vaniqua aplikuje się 2 razy dziennie (z 8-godzinną przerwą) cienką warstwą na czystą i suchą skórę, w okolice pokryte nadmiernym owłosieniem. Kosmetyki i kremy z filtrem mogą być stosowane zaraz po wyschnięciu preparatu. Pacjentka może również wykonać makijaż po wchłonięciu kremu. Mniej niż 1% leku ulega wchłonięciu. Po 4 dniach dwukrotnej aplikacji w ciągu doby lek uzyskuje maksymalne stężenie w osoczu (4,61–5,5 ng/ml). Zwiększenie częstości aplikacji nie powoduje wzrostu stężenia eflornityny w osoczu [14].

Eflornityna wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej. Pierwsze kliniczne oznaki poprawy można zaobserwować po upływie około 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Aby uzyskać zadowalające wyniki, zaleca się kontynuowanie terapii. Można zakończyć leczenie w przypadku braku poprawy klinicznej po 4 miesiącach od rozpoczęcia kuracji. Nie ma przeciwwskazań do jednoczesnego stosowania innych metod usuwania owłosienia, tj. wyrywania, golenia itp. Działania niepożądane związane ze stosowaniem eflornityny stwierdzano u mniej niż 1% pacjentów. Najczęściej obserwuje się miejscowe objawy uboczne, takie jak zmiany trądzikopodobne, rzekome zapalenie mieszków włosowych brody i miejscowe podrażnienia skóry [14–16].

Eflornityna nie usuwa włosów trwale, ale wpływa na redukcję ich wzrostu. Skuteczność leku została potwierdzona w badaniu obejmującym 596 pacjentów, w którym stosowano eflornitynę lub placebo 2 razy dziennie przez 24 tygodnie. Zaobserwowano dobrą tolerancję eflornityny i 23-procentową redukcję długości włosów oraz 26-procentową redukcję ich grubości w grupie osób leczonych, natomiast w grupie osób stosujących placebo liczby te wynosi-



Rycina 4. Mechanizm działania eflornityny
Figure 4. Mechanism of eflornithine action

ły odpowiednio 4% i 5%. U 70% pacjentów stosujących eflornitynę obserwowano oznaki poprawy stanu miejscowego [17].

W badaniach wykazano również, że używanie kremu z eflornityną w połączeniu z depilacją laserową lub IPL jest bardziej skuteczne w porównaniu z działaniem samych laserów. Hamzavi i wsp. [14] przeprowadzili badania u 50 pacjentów, u których łącznie techniki laserowe (laser diodowy o długości fali 800 nm) z miejscowo stosowaną eflornityną na obszarze z nadmiernym owłosieniem na skórze wargi górnej i brody. Wyniki oceniano w czterostopniowej skali PGA (ang. *Physician's Global Assessment* - PGA). U 37 pacjentek uzyskano stopień 2., co odpowiada wyraźnemu zmniejszeniu liczby włosów terminalnych. Z działań niepożądanych obserwowano nasilenie trądziku u 5% leczonych. W powyższym badaniu wykazano również, że użycie lasera w połączeniu z terapią eflornityną było bardziej skuteczne i dawało szybsze efekty niż zastosowanie samego lasera [14, 18]. Podobne wyniki uzyskali Smith i wsp. [19], którzy ocenili skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eflornityny w połączeniu z terapią laserową. Do badania przystąpiły 54 pacjentki z nadmiernym owłosieniem, które przez 34 tygodnie były poddawane leczeniu dwoma metodami - laserem Nd:Yagowym lub aleksandrytowym w połączeniu z terapią miejscową eflornityną lub samą eflornityną. W badaniu wykazano, że lek ten może być bezpiecznie stosowany wraz z terapią laserową, a połączenie tych dwóch metod daje bardzo dobre wyniki, zwłaszcza w zakresie utrzymywania się efektu pozbycia się niechcianego owłosienia [19].

Malhotra i wsp. [20] badali przezskórną absorpcję i farmakokinetykę eflornityny. Badanie przeprowadzono u 10 kobiet z nadmiernym owłosieniem na skórze twarzy, u których stosowano eflornitynę znakowaną węglem C14. Zauważono, że miejscowa absorpcja preparatu jest niska (< 1%), a lek w postaci niezmetabolizowanej jest wydalany z moczem, co przyczynia się do dość dużego profilu bezpieczeństwa badanej substancji [20].

PODSUMOWANIE

Eflornityna jest nową substancją w leczeniu hirsutyzmu, mało znaną w Polsce. Wydaje się ona obiecującym i skutecznym lekiem o niewielkim nasileniu działań niepożądanych. Preparat ma szczególnie zastosowanie u chorych z jasnym owłosieniem oraz z dużą liczbą włosów męskich [21, 22]. Wobec coraz powszechniejszej mody na gładkie, pozbawione owłosienia ciało wydaje się, że eflornityna będzie coraz powszechniej zalecana pacjentom przez lekarzy dermatologów. Obecnie czynnikiem dość mocno ograniczającym jej stosowanie jest wysoka cena.

Piśmiennictwo

1. **Azziz R.:** The evaluation and management of hirsutism. *Clinical Gynecologic Series: An Expert's View* 2003, 101, 995-1007.
2. **Archer J.S., Chang R.J.:** Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004, 18, 737-754.
3. **Rosenfield R.:** Hirsutism. *N Engl J Med* 2005, 353, 2578-2588.
4. **Dawber R.:** Guidance for the management of hirsutism. *Curr Med Res Opin* 2005, 21, 1227-1234.
5. **Knochenhauer E.S., Azziz R.:** Advances in the diagnosis and treatment of the hirsute patient. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995, 7, 344-350.
6. **Trueb R.:** Causes and management of hypertrichosis. *Am J Clin Dermatol* 2002, 3, 617-627.
7. **Ghosh K.:** Hirsutism: evaluation and treatment: a reader's dilemma. *Indian J Dermatol* 2011, 56, 246-248.
8. **Shenenberger D.W., Utecht L.M.:** Removal of unwanted facial hair. *Am Fam Physician* 2002, 66, 10.
9. **Loo W.J., Lanigan S.W.:** Laser treatment improves quality of life of hirsute females. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 439-441.
10. **Goldberg D.J.:** Laser hair removal. *Dermatol Clin* 2002, 20, 561-567.
11. **Coyne P.:** The eflornithine story. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45, 784-786.
12. **Metcalf B.W., Bey P., Danzin C., Jung M.J., Casana P., Vever J.P.:** Catalytic irreversible inhibition of mammalian ornithine decarboxylase by substrate and product analogs. *J Am Chem Soc* 1978, 100, 2551-2553.
13. **Pegg A.E.:** Decarboxylation of alpha-difluoromethylornithine by ornithine decarboxylase. *Biochem J* 1987, 241, 205-207.
14. **Hamzavi I., Tan E., Shapiro J., Lui H.:** A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57, 54-59.
15. **Hickman J.G., Huber F., Palmisano M.:** Human dermal safety studies with eflornithine HCL 13.9% cream (Vaniqua), a novel treatment for excessive facial hair. *Curr Med Res Opin* 2001, 16, 235-244.
16. **Powell P., Lucas K.:** Vaniqua (eflornithine hydrochloride). *New Drug Update* 2002, 8, 3.
17. **Wolf J.E. Jr., Shander D., Huber F., Jackson J., Lin C.S., Mathes B.M. i inni; Eflornithine HCl Study Group:** Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol* 2007, 46, 94-98.
18. **Ort R.J., Dierickx C.:** Laser hair removal. *Dermatol Semin Cutan Med Surg* 2002, 21, 129-144.
19. **Smith S.R., Piacquadio D.J., Beger B., Littler C.:** Eflornithine cream combined with laser therapy in the management of unwanted facial hair growth in women: a randomized trial. *Dermatol Surg* 2006, 32, 1237-1243.
20. **Malhotra B., Noveck R., Behr D., Palmisano M.:** Percutaneous absorption and pharmacokinetics of eflornithine HCl 13.9% cream in women with unwanted facial hair. *J Clin Pharmacol* 2001, 41, 972-978.
21. **Sonino N., Fava G.A., Mani E., Belluardo P., Boscaro M.:** Quality of life of hirsute women. *Postgrad Med J* 1993, 69, 186-189.
22. **Shapiro J., Lui H.:** Vaniqua-eflornithine 13.9% cream. *Skin Therapy Lett* 2001, 6, 1-3.

Otrzymano: 6 VII 2012 r.

Zaakceptowano: 25 IX 2012 r.