

مروزی بر سندروم تخمدان پلی کیستیک و درمان‌های آن

دکتر محمدرضا جوادی^۱، دکتر رومینا محمدی^۲، دکتر محمد سلدوزیان^۳

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی علوم پزشکی تهران

۲. داروساز مرکز داروپردازی ۱۳ آبان

۳. دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی علوم پزشکی تهران

بر این باور هستند که عوامل ارثی و دیابت در ظهور آن نقش دارند. در الگوریتم (۱) مکانیسم‌های احتمالی مسؤول ایجاد PCOS نشان داده شده‌اند.

۳ - علایم بیماری

زنان مبتلا به این بیماری علایم شایعی مانند اختلال‌های قاعدگی به خصوص الیگومونوره، علایم هیپرآندروژنیسم مانند پرمومی (هیپرسوتیسم) و آکنه، ریزش مو و نازایی را نشان می‌دهند. بیماران در معرض عوارض جدی مانند افزایش خطر سرطان اندومتر و پستان، دیس لیپیدمی، پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت می‌باشند. خانم‌ها مبتلا ممکن است به دلیل مشکل‌های به وجود آمده در تخمک گذاری، برای باردار شدن با مشکل مواجه شوند. تشخیص زودهنگام و شروع درمان می‌تواند به پیشگیری از عوارض طولانی‌مدت آن مثل دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی کمک کند.

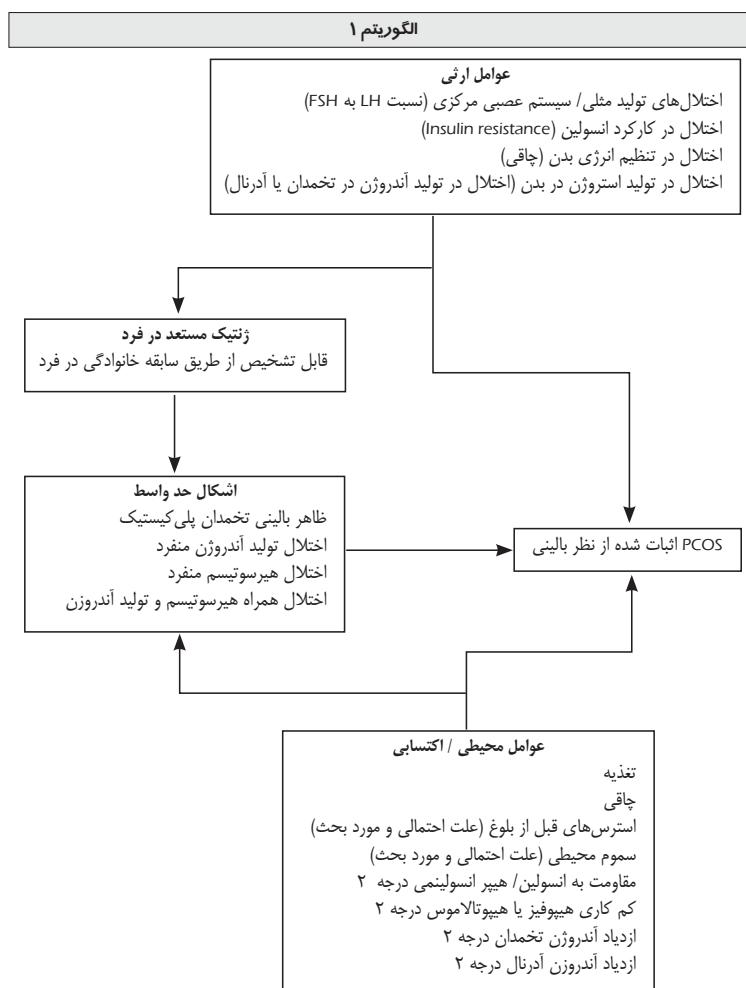
سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS^۱) شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز در زنان و شایع‌ترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری می‌باشد. نام‌گذاری این سندروم به دلیل وجود تخمدان‌های بزرگ محتوی تعداد زیادی کیست کوچک (در اغلب زنان مبتلا و نه در همه) است که در لایه بیرونی هر تخمدان قرار گرفته‌اند.

۱ - اپیدمیولوژی

این بیماری تقریباً در ۶ تا ۱۰ درصد همه زنانی که در سنین باروری می‌باشند، دیده می‌شود. شیوع چاقی و دیس لیپیدمی در این زنان بیشتر از زنان سالم می‌باشد. ۴۰ درصد زنان مبتلا به این سندروم دچار چاقی مفرط و ۷۵ درصدشان دچار مشکلات نازایی می‌باشند.

۲ - اتیولوژی

علت بیماری مذکور مشخص نیست اما محققان



۴ - تشخیص

معیارهای تشخیصی PCOS در جدول (۱)

گنجانده شده‌اند.

بررسی ابتلا به تخمدان پلی کیستیک در خانم‌های جوان با داشتن یک یا چند علامت از علایم زیر توصیه می‌شود.

الف - درجاتی از هیپرسوتیسم

- ب** - آمنوره یا الیگومونوره پایدار
- ج** - خون‌ریزی رحمی شدید
- د** - بروز چاقی یا موهای زاید که همراه با اختلال‌های قاعدگی باشد.
- در موارد ذکر شده سطح آندروژن از طریق اندازه‌گیری سطح تستوسترون تام یا آزاد^۳ مشخص می‌شود. در بیماران با سطح

جدول ۱ - معیارهای پیشنهاد شده برای تشخیص PCOS

کرایتریای NIH ^۳ برای تشخیص ضروری می‌باشد.)	کرایتریای روتردام (وجود تمام موارد برای تشخیص ضروری می‌باشد.)	تعریف AES ^۴ (وجود تمام موارد برای تشخیص ضروری می‌باشد.)
نامنظمی قاعدگی به دلیل عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری کاهش یافته	عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری کاهش یافته	علایم بالینی و یا آزمایشگاهی افزایش میزان هورمون‌های مردانه
علایم بالینی و یا آزمایشگاهی افزایش میزان هورمون‌های مردانه	علایم بالینی و یا آزمایشگاهی افزایش میزان هورمون‌های مردانه	اختلال کارکرد تخمدان‌ها - عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری کاهش یافته و یا تخمدان پلی‌کیستیک (مشاهده با سونوگرافی)
رد سایر علل محتمل مانند: هیپرپلازی آدرنال غیرکلآلسیک مادرزاد، تومورهای تولیدکننده آندروژن	تخمدان پلی‌کیستیک (مشاهده با سونوگرافی)	رد سایر علل افزایش آندروژن و یا اختلال‌های تخمدان

۵- درمان

درمان PCOS براساس تصمیم فرد دچار این بیماری به بارداری یا عدم بارداری واجد تفاوت می‌باشد. PCOS می‌تواند برای بیماران مشکلات زمینه‌ای مختلفی را ایجاد نماید. در ادامه راهکارهای درمانی کنترل مشکلات بالینی این سندروم آورده شده‌اند.

۱-۵- درمان در خانمهایی که تصمیم به بارداری ندارند:

■ درمان اختلال‌های قاعدگی

اختلال‌های مزمن که منجر به عدم تخمک‌گذاری در خانمهای می‌شوند ممکن است مسؤول هیپرپلازی اندومتر و احتمالاً سرطان اندومتر باشند. برای درمان این اختلال در خانمهای دچار PCOS داروهای پیشنهاد شده، داروهای ضدبارداری خوراکی^{۱۰}

بالای تستوسترون احتمال ابتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک بیشتر است. بررسی اولتراسونوگرافیک^۵ نیز برای تشخیص نهایی به کار برده می‌شود. در موارد نگرانی از وجود تومور یا ناهنجاری‌های مادرزادی که موجب بروز صفات مردانه می‌شود، انجام آزمون‌هایی مانند سرکوب با دگرآمتازون^۶ و یا آزمون با کوزیتتروپین^۷ در تشخیص کمک‌کننده می‌باشند. دختران جوانی که برای آن‌ها تشخیص PCOS گذاشته می‌شود باید از نظر عدم تحمل گلوگز^۸ و سایر تظاهرهای سندروم متابولیک^۹ مورد ارزیابی قرار گیرند. بستگان درجه اول این افراد نیز از انجام آزمایش‌های تشخیص احتمال ابتلا به این سندروم بهره خواهند برد، بهخصوص اگر خطر عواملی مانند چاقی، در آن‌ها مشاهده گردد.

دارو می‌تواند دوره‌های قاعده‌گی را در افراد بازیابی نماید و این اثر در ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیماران دچار PCOS مشاهده شده است. اثرهای محافظتی این دارو بر روی اندومتر کمتر مطالعه شده و به اثبات رسیده است، به این دلیل به عنوان درمان خط دوم در نظر گرفته می‌شود.

■ شرایط همراه با ازدیاد آنдрوزن‌ها

❖ هیرسوتیسم

در درمان این مشکل داروهای ضدبارداری خوارکی با کمترین اثرات آندروزنی به عنوان خط اول درمان تلقی می‌گردند. در صورتی که بیمار علی‌رغم استفاده از این درمان‌ها برای مدت ۶ ماه، پاسخ درمانی مناسب را دریافت نکند، داروهای آنتی‌آندروزن نیز قابل اضافه شدن به داروهای ضدبارداری خوارکی خواهند بود. درمان‌های آنتی‌آندروزن در صورت شدید بودن عوارض پوستی، از ابتدای درمان نیز ممکن است مد نظر قرار گیرند. داروی آنتی‌آندروزن توصیه شده در این شرایط، اسپیرونولاکتون با مقدار مصرف ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد. این دارو ممکن است در افرادی که منع مصرف داروهای ضدبارداری خوارکی را دارند به تنها بی نیز مورد استفاده قرار گیرد اما این دارو با طبیعی شدن دوره‌های قاعده‌گی همراه نیست و ممکن است با نامنظمی نیز در این شرایط همراه باشد. داروهای آنتی‌آندروزن دیگری که ممکن است اثرات سودمندی در درمان این بیماران داشته باشند، فیناستراید و سیپروترون استات‌های ضدبارداری خوارکی در جدول (۲) قابل مشاهده می‌باشد.

هستند. داروهای ضدبارداری خوارکی می‌توانند مزایای مختلفی برای این دسته از بیماران به دنبال داشته باشند:

❖ مواجه روزانه با فرآورده پروژستین، اثرهای پرولیفراتیو^{۱۰} استروژن در اندومتر را آتناگونیزه می‌کند.

❖ این داروها از بارداری‌های احتمالی که در اثر الیگومونوره ایجاد می‌شوند، نیز پیشگیری خواهند کرد.

❖ اثرات سودمند این داروها در شرایط افزایش آندروزن‌ها و اختلال‌های پوستی ناشی از آن‌ها نیز مفید خواهد بود.

داروهای ضدبارداری خوارکی حساسیت به انسولین، متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپیدها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. میزان اثر این فرآورده‌ها در این زمینه بستگی به میزان استروژن موجود در فرآورده و قدرت آندروزنی جز پروژسترونی خواهد داشت. در هرحال، هیچ مدرکی دال بر این که این داروها ممکن است عوارضی بیش از حد معمول در بیماران PCOS نسبت به جمعیت عادی به دنبال داشته باشند، وجود ندارد. عدم بارداری فرد قبل از شروع این درمان‌ها باید اثبات گردد.

برای افرادی که این دسته دارویی در آنان قابل استفاده نیست، یک راهکار جایگزین استفاده از فرآورده‌های پروژستینی به صورت منقطع یا استفاده از UDAهای حاوی پروژستین می‌باشد. در این شرایط داروی توصیه شده، مدروكسی پروژسترون استات^{۱۱} با مقدار مصرف ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم برای ۱۰ تا ۱۴ روز هر ۱ تا ۲ ماه یک بار می‌باشد. جایگزین دارویی دیگر متفورمین است. این

غیردارویی مانند برداشت موها به روش فیزیکی نیز قابل درمان می باشد.

❖ آکنه و آلوپسی آندروژنیک^{۱۵}

درمان این شرایط باید مانند سایر آلوپسی ها و آکنه ها همراه با ازدیاد آندروژن انجام شود و عمدۀ داروهای مؤثر داروهای ضدبارداری خوراکی و مایوسکسیدیل خواهد بود.

■ اختلال های متابولیک

❖ چاقی

درمان چاقی می تواند با بازیابی عملکرد تخمدان ها و تنظیم دوره های قاعدگی برای بیماران همراه باشد و به عنوان خط اول باید در بیماران مدنظر قرار گیرد. کاهش وزنی به اندازه ۵ تا ۱۰ درصد وزن زمینه ای می تواند با بازیابی سیکل های قاعدگی همراه باشد. در این زمینه بیمار باید تغییر در شیوه زندگی را در وله اول و سپس درمان های دارویی و در صورت نیاز جراحی را مد نظر قرار دهد. در بیمارانی که مقاومت به انسولین در آن ها وجود دارد، داروهایی مانند متفورمین و تیازولیدین دبیون ها^{۱۶} (پیو گلیتازون، روزی گلیتازون) می توانند مورد استفاده قرار گیرند.

❖ عوارض متابولیک داروهای

PCOS در Oral Contraceptives

داروهای ضدبارداری خوراکی ممکن است در بیماران دچار PCOS با کاهش، عوارض یا عدم تغییر در حساسیت به انسولین همراه باشند. این داروها در مقایسه با متفورمین از نظر مقاومت به انسولین در سطح پایین تری قرار می گیرند اما از نظر اثرات آنتی آندروژنی نسبت به این دارو برتری دارند. داروهای OC اگرچه به صورت اختصاصی در بیماران

جدول ۲ - سطح فعالیت آندروژنی بخش پروژسترونی قرص های ضدبارداری

میزان فعالیت	جز پروژسترون
بالا	نورژسترل
	لونورژسترل
	نورتیندرون
	نورتیندرون استات
متوسط	نورژستیمات
	دزوژسترل
	دروسپیرنون
	دینوژست
کم	انیبودیول

درمان های دیگری که در این زمینه مورد استفاده قرار گرفته اند آگونیست های آزاد کننده هورمون گونادوتropین^{۱۷} (GnRH) هستند، این داروها با مهار تولید آندروژن از تخمدان ها اثرات خود را در این زمینه اعمال می نمایند اما در هنگام استفاده از این داروها به منظور پیشگیری از عوارض سوء کمبود استروژن و پروژسترون ایجاد شده باید برای بیمار این هورمون ها جایگزین گردند.

اگرچه برخی از متخصصان در درمان این شرایط از داروی متفورمین استفاده می کنند، راهنمایی موجود ذکر می نمایند که این دارو اثرهای بسیار جزیی داشته، یا فاقد اثرهای سودمند برای بیماران بوده است.

هیرسوتیسم در بیماران با استفاده از روش های

مؤثرتر از داروی کلومیفن سیترات نشان داده است. اگرچه کاهش وزن در خانم‌های دچار PCOS و چاقی به شدت توصیه می‌شود، در افرادی که سن بالای ۳۷ سال دارند یا در خانم‌هایی که میزان ذخیره تخمنانی در آنان کاهش پیدا کرده است، درمان فوری با داروهای القاکننده تخمک‌گذاری یا درمان کوتاه‌مدت (۳ ماه) کاهش وزن و سپس درمان القاکننده تخمک‌گذاری ارجحیت دارد و درمان‌های طولانی‌مدت کاهش وزن در این افراد توصیه نمی‌شود. راهکارهای چند مرحله‌ای برای درمان عدم تخمک‌گذاری، برای افرادی که قادر به کاهش وزن نیستند، در جدول (۳) قابل مشاهده هستند.

■ داروهای مورد کاربرد برای القای باروری

◆ کلومیفن سیترات^{۱۹}

این دارو به عنوان خط اول درمان در خانم‌هایی که دچار چاقی نیستند (BMI کمتر یا مساوی 30 kg/m^2) توصیه می‌شود. تقریباً ۸۰ درصد بیماران با استفاده از این دارو تخمک‌گذاری خواهد داشت و تقریباً ۵۰ درصد افراد بارداری را تجربه خواهند کرد.

◆ لتروزول^{۲۰}

این مهارکننده هورمون آرماتاز نیز در بیماران دچار PCOS می‌تواند القای تخمک‌گذاری وزن را ایجاد نماید. در خانم‌های دچار اضافه وزن بیشتری نسبت به کلومیفن سیترات ایجاد می‌کند. برخی از متخصصان در حال حاضر لتروزول را نسبت به کلومیفن ارجح می‌دانند. استفاده از داروی لتروزول در القای تخمک‌گذاری یک کاربرد off label برای این دارو می‌باشد.

PCOS بررسی نشده‌اند اما ممکن است با افزایش میزان حوادث قلبی-عروقی در بیماران همراه باشند.

◆ اختلال‌های چربی‌های خون

این نوع اختلال‌های در بیماران دچار PCOS مانند افراد عادی درمان می‌شوند و داروهای ارجح در این زمینه داروهای خانواده استاتین‌ها هستند.

◆ اختلال آپنه انسدادی در خواب^{۱۷}

این اختلال ممکن است در بیماران دچار PCOS منجر به افزایش میزان مقاومت به انسولین شود و باید به صورت اختصاصی مورد بررسی و درمان قرار گیرد.

◆ کبد چرب غیر الکلی^{۱۸}

میزان بروز این شرایط بالینی در بیمارانی که دچار PCOS هستند، افزایش پیدا می‌کند. هر دو راهکار کاهش وزن و استفاده از متفورمین می‌تواند در کنترل این شرایط کبدی در بیماران کمک کننده باشند.

◆ افسردگی و اضطراب

اطلاعات حاکی از آن است که بیماران دچار PCOS، میزان بیشتری از اختلال‌های افسردگی و اضطرابی را نشان می‌دهند. داروهای کنترل کننده افسردگی و اضطراب در این زمینه باید مد نظر قرار گیرند.

۲ - ۵ - خانم‌هایی که قصد بارداری دارند

■ کاهش وزن

کاهش وزن در خانم‌هایی توصیه می‌شود که اختلال عدم تخمک‌گذاری داشته و دچار چاقی یا اضافه وزن هستند. راهکار اصلی کاهش وزن در این افراد، ورزش و اصلاح رژیم غذایی می‌باشد. کاهش وزن در این بیماران در برخی از مطالعه‌های

جدول ۳ - راهکار چند مرحله‌ای برای القای باروری در شرایط PCOS

	درمان	هزینه	خطر چند قلوزایی
خط اول	کاهش وزن در صورت وجود شاخص توده بدنی بالا	پایین	عدم افزایش
خط اول	کلومیفن یا لتروزوول در همراهی یا بدون متغورمین	پایین	پایین
خط دوم	تزریق هورمون‌های محرک فولیکول	بالا	بالا شامل چند قلوزایی با تعداد بالا
خط دوم	استخراج از تخمدان	بالا	عدم افزایش
خط سوم	بارورسازی به روش <i>in vitro</i>	بسیار بالا	بالا اما با انتقال تنها یک جنین قابل کاهش می‌باشد

در خطر تجربه سندروم بیش تحریکی تخمدان (OHSS²²) باشند. استفاده از این داروها با استفاده از پروتکل‌های خاصی صورت می‌گیرد و بهتر است به صورت تخصصی انجام گیرد.

❖ دیگر داروها

تیازولیدین دیون‌ها برای القای تخمک‌گذاری بررسی شده‌اند اما در حال حاضر، به‌دلیل عوارض قلبی - عروقی با این داروها، استفاده از آن‌ها در درمان PCOS توصیه نمی‌شود.

درمان پالسی با استفاده از داروهای آگونیست آزادکننده گونادوتروپین GnRH در بیمارانی که سطوح بالای هورمون تحریک‌کننده فولیوکل داشته‌اند، اثرهای سودمندی داشته است، این راهکار به‌خصوص در بیماران دچار کمبود وزن مؤثر نشان داده است.

❖ متغورمین
مکانیسم اصلی عملکرد متغورمین کاهش برون‌ده کبدی گلوكز و کاهش غلظت انسولین در خون فرد می‌باشد. متغورمین به تنها‌ی یا در همراهی با داروی کلومیفن برای القای تخمک‌گذاری مورد استفاده قرار گرفته اما میزان باروری با داروی کلومیفن در مقایسه با متغورمین بالاتر بوده است. برخی از متخصصان توصیه به استفاده از داروی متغورمین تنها در بیمارانی کرده‌اند که دچار عدم تحمل گلوكز باشند.

❖ درمان با گونادوتروپین²³ها
استفاده از داروهای گونادوتروپین تزریقی در بیماران توانسته تا ۷۲ درصد در القای تخمک‌گذاری و تا ۴۵ درصد در القای باروری مؤثر باشد. بیماران استفاده‌کننده از این داروها ممکن است

با استفاده از داروها و یا دیگر راهکارها مؤثر غیرموفق باشند، قدم بعدی بارورسازی در محیط *in vitro* می باشد. بیماران با این درمان، در خطر افزایش یافته دو یا چند قلوزایی خواهند بود.

جراحی های لپاروسکوپی

با توجه به وجود درمان های دارویی مؤثر، در حال راهکارهای جراحی کابرد رایجی ندارند. در این زمینه بهتر است به منابع تخصصی مراجعه شود.

بارورسازی در محیط *in vitro*

در صورتی که کاهش وزن، القای تخمک گذاری

زیرنویس

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. Poly cystic ovary syndrome | 13. Medroxyprogesterone acetate |
| 2. Androgen Excess Society | 14. Gonadotropin-releasing hormoneagonists |
| 3. National Institutes of Health | 15. Androgenic alopecia |
| 4. Free and total testosterone levels | 16. Thiazolidinediones |
| 5. Ultra sonography | 17. Obstructive sleep apnea |
| 6. Dexamethasone suppression test | 18. Nonalcoholic steatohepatitis |
| 7. Cosintropin | 19. Clomiphene |
| 8. Glucose tolerance | 20. Letrozole |
| 9. Metabolic syndrome | 21. Gonadotropines |
| 10. Oral contraceptives | 22. Ovarian hyperstimulation syndrome |
| 11. Proliferative | |
| 12. Intra uterine devices | |

منابع

1. Azziz R. Woods KS. Reyna R. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745.
2. Ehrmann DA. Barnes RB. Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyper androgenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322.
3. Franks S. Stark J. Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in poly cystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 367
4. Legro RS. Arslanian SA. Ehrmann DA. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565.
5. Moran LJ. Hutchison Sk. Norman RJ. Teede HJ. Life style changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2011; CD007506.
6. Tang T. Lord JM. Norman RJ. Insulin sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD003053.
7. Raval AD. Hunter T. Stuckey B. Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD008565.
8. Costello MF. Shrestha B. Eden J. Metformin versus oral contraceptives pill in polycystic ovary syndrome: A Cochrane review. *Hum Reprod* 2007; 22(5): 1200-1209.