

مروری 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 دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. داروساز مرکز داروپزشکی ۱۳ آبان

۳. دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه 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 به‌خصوص الیگومنوره، علایم هیپراندرژنیسم مانند پرمویی (هیرسوتیسم) و آکنه، ریزش مو و نازایی را نشان می‌دهند. بیماران در معرض عوارض جدی مانند افزایش خطر سرطان اندومتر و پستان، دیس لیپیدی، پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت می‌باشند. خانم‌ها مبتلا ممکن است به‌دلیل مشکل‌های به‌وجود آمده در تخمک‌گذاری، 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.

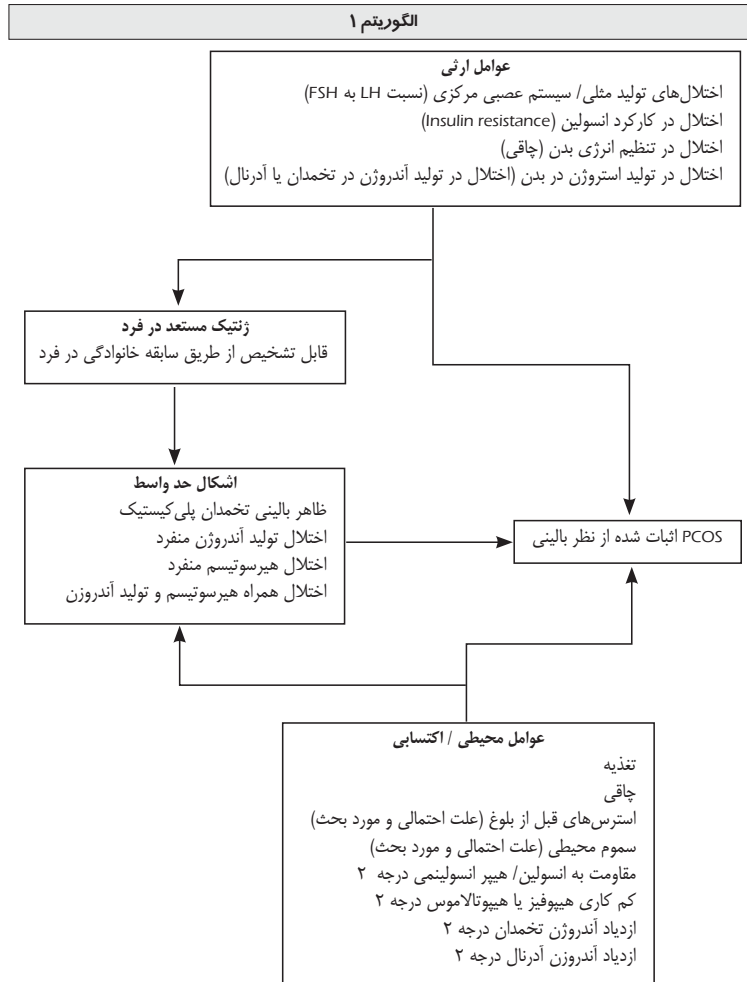
سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS^۱) شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز در زنان و شایع‌ترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری می‌باشد. نام‌گذاری این سندروم به‌دلیل وجود تخمدان‌های بزرگ محتوی تعداد زیادی کیست کوچک (در اغلب زنان مبتلا و نه در همه) است که در لایه بیرونی هر تخمدان قرار گرفته‌اند.

۱- اپیدمیولوژی

این بیماری تقریباً در ۶ تا ۱۰ درصد همه زنانی که در سنین باروری می‌باشند، دیده می‌شود. شیوع چاقی و دیس لیپیدی 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 هیپوسوتیسم

ب - آمنوره یا الیگومنوره پایدار

ج - خون‌ریزی رحمی شدید

د - بروز چاقی یا موی زاید که همراه با اختلال‌های قاعدگی باشد.

در موارد ذکر شده سطح آندروژن از طریق اندازه‌گیری سطح تستوسترون تام یا آزاد^۴ مشخص می‌شود. در بیماران با سطح

جدول ۱ - معیارهای پیشنهاد شده برای تشخیص PCOS

| تعریف AES ^۲ ۲۰۰۸ (وجود تمام موارد برای تشخیص ضروری می‌باشد.) | کرایتریای روتردام ۲۰۰۳ (وجود دو از سه مورد برای تشخیص ضروری می‌باشد.) | کرایتریای NIH ^۲ ۱۹۹۰ (وجود تمام موارد برای تشخیص ضروری می‌باشد.) |
|---|---|---|
| علائم بالینی و یا آزمایشگاهی افزایش میزان هورمون‌های مردانه | عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری کاهش یافته | نامنظمی قاعدگی به دلیل عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری کاهش یافته |
| اختلال کارکرد تخمدان‌ها - عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری کاهش یافته و یا تخمدان پلی‌کیستیک (مشاهده با سونوگرافی) | علائم بالینی و یا آزمایشگاهی افزایش میزان هورمون‌های مردانه | علائم بالینی و یا آزمایشگاهی افزایش میزان هورمون‌های مردانه |
| رد سایر علل افزایش آندروژن و یا اختلال‌های تخمدان | تخمدان پلی‌کیستیک (مشاهده با سونوگرافی) | رد سایر علل محتمل مانند: هیپرپلازی آدرنال غیر کلاسیک مادرزاد، تومورهای تولیدکننده آندروژن |

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 خانم‌ها 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 دگزامتازون^۶ و یا آزمون با کوزینتروپین^۷ در تشخیص کمک‌کننده می‌باشند. دختران جوانی که برای آن‌ها تشخیص PCOS گذاشته می‌شود باید از نظر عدم تحمل گلوکز^۸ و سایر تظاهرات 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 قاعدگی 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 به‌عنوان درمان خط دوم در نظر گرفته می‌شود.

■ شرایط همراه با ازدیاد آندروژن‌ها

✧ هیپرسوتیسم

در درمان این مشکل داروهای ضدبارداری خوراکی با کمترین اثرات آندروژنی به‌عنوان 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 آنتی‌آندروژن نیز قابل اضافه شدن به داروهای ضدبارداری خوراکی خواهند بود. درمان‌های آنتی‌آندروژن در صورت شدید بودن عوارض پوستی، از ابتدای درمان نیز ممکن است مد نظر قرار گیرند. داروی آنتی‌آندروژن توصیه شده در این شرایط، اسپرونولاکتون با مقدار مصرف ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد. این دارو ممکن است در افرادی که منع مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی را دارند به تنهایی نیز مورد استفاده قرار گیرد اما این دارو با طبیعی شدن دوره‌های قاعدگی همراه نیست و ممکن است با نامنظمی نیز در این شرایط همراه باشد. داروهای آنتی‌آندروژن دیگری که ممکن است اثرات سودمندی در درمان این بیماران داشته باشند، فیناستراید و سیپروترون استات هستند. قدرت آندروژنی جز پروژستینی داروهای ضدبارداری خوراکی در جدول (۲) قابل مشاهده می‌باشد.

هستند. داروهای ضدبارداری خوراکی می‌توانند مزایای مختلفی برای این دسته از بیماران به‌دنبال داشته باشند:

✧ مواجهه روزانه با فرآورده پروژستین، اثرهای پرولیفراتیو^{۱۱} استروژن در اندومتر را آنتاگونیزه می‌کند.

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

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

داروهای ضدبارداری خوراکی حساسیت به انسولین، متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپیدها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. میزان اثر این فرآورده‌ها در این زمینه بستگی به میزان استروژن موجود در فرآورده و قدرت آندروژنی جز پروژسترونی خواهد داشت. در هر حال، هیچ مدرکی دال بر این که این داروها ممکن است عوارضی بیش از حد معمول در بیماران PCOS نسبت به جمعیت عادی به‌دنبال 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 به‌صورت منقطع یا استفاده از IUD^{۱۲}های حاوی پروژستین می‌باشد. در این شرایط داروی توصیه شده، مدروکسی پروژسترون استات^{۱۳} 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

جدول ۲ - سطح فعالیت آندروژنی بخش پروژسترونی قرص‌های ضدبارداری

| میزان فعالیت | جز پروژسترون |
|--------------|------------------|
| بالا | نورژسترل |
| | لونورژسترل |
| متوسط | نورتیندرول |
| | نورتیندرول استات |
| | نورژستیمات |
| کم | دزوژسترل |
| | دروسپیرنون |
| | دینوژست |
| | اتینودیول |

غیردارویی مانند برداشت موها به روش فیزیکی نیز قابل درمان می‌باشد.

❖ آکنه و آلوپسی آندروژنیک^{۱۵}

درمان این شرایط باید مانند سایر آلوپسی‌ها و آکنه‌ها همراه با ازدیاد آندروژن انجام شود و عمده داروهای مؤثر داروهای ضدبارداری خوراکی و ماینوکسیدیل خواهد بود.

■ اختلال‌های متابولیک

❖ چاقی

درمان چاقی می‌تواند با بازیابی عملکرد تخمدان‌ها و تنظیم دوره‌های قاعدگی برای بیماران همراه باشد و به‌عنوان خط اول باید در بیماران مدنظر قرار گیرد. کاهش وزنی به اندازه ۵ تا ۱۰ درصد وزن زمینه‌ای می‌تواند با بازیابی سیکل‌های قاعدگی همراه باشد. در این زمینه بیمار باید تغییر در شیوه زندگی را در وهله اول و سپس درمان‌های دارویی و در صورت نیاز جراحی را مد نظر قرار دهد. در بیماران که مقاومت به انسولین در آن‌ها وجود دارد، داروهایی مانند متفورمین و تیازولیدین دیون‌ها^{۱۶} (پیوگلیتازون، روزیگلیتازون) می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند.

❖ عوارض متابولیک داروهای

Oral Contraceptives در PCOS

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 پایین‌تری قرار می‌گیرند اما از نظر اثرات آنتی‌آندروژنی نسبت به این دارو برتری دارند. داروهای OC اگرچه به‌صورت اختصاصی در بیماران

درمان‌های دیگری که در این زمینه مورد استفاده قرار گرفته‌اند آگونیست‌های آزادکننده هورمون گونادوتروپین^{۱۴} (GnRH) هستند، این داروها با مهار تولید آندروژن از تخمدان‌ها اثرات خود را در این زمینه اعمال می‌نمایند اما در هنگام استفاده از این داروها به منظور پیشگیری از عوارض سوء کمبود استروژن و پروژسترون ایجاد شده باید برای بیمار این هورمون‌ها جایگزین گردند.

اگرچه برخی از متخصصان در درمان این شرایط از داروی متفورمین استفاده می‌کنند، راهنماهای موجود ذکر می‌نمایند که این دارو اثرهای بسیار جزیبی داشته، یا فاقد اثرهای سودمند برای بیماران بوده است.

هیرسوتیسم در بیماران با استفاده از روش‌های

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 تخمدانی در آنان کاهش پیدا کرده است، درمان فوری با داروهای القاکننده تخمک‌گذاری یا درمان کوتاه مدت (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 به‌عنوان 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 خواهند داشت و تقریباً ۵۰ درصد افراد بارداری را تجربه خواهند کرد.

✦ لتروزول^{۲۰}

این مهارکننده هورمون آروماتاز نیز در بیماران دچار PCOS می‌تواند القای تخمک‌گذاری را ایجاد نماید. در خانم‌های دچار اضافه وزن ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) لتروزول میزان باروری 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 table 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 به‌صورت 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 کمک‌کننده باشند.

✦ افسردگی و اضطراب

اطلاعات حاکی از آن است که بیماران دچار PCOS، میزان بیشتری از اختلال‌های افسردگی و اضطرابی را نشان می‌دهند. داروهای کنترل‌کننده 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

| خطر چند قلوژیایی | هزینه | درمان | خط اول |
|---|------------|---|--------|
| عدم افزایش | پایین | کاهش وزن در صورت وجود شاخص توده بدنی بالا | خط اول |
| پایین | پایین | کلومیفن یا لتروزول در همراهی یا بدون متفورمین | خط اول |
| بالا شامل چند قلوژیایی با تعداد بالا | بالا | تزریق هورمون‌های محرک فولیکول | خط دوم |
| عدم افزایش | بالا | استخراج از تخمدان | خط دوم |
| بالا اما با انتقال تنها یک جنین قابل کاهش می‌باشد | بسیار بالا | بارورسازی به روش in vitro | خط سوم |

❖ متفورمین

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

❖ درمان با گونادوتروپین‌ها^{۲۱}

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

در خطر تجربه سندروم بیش تحریکی تخمدان (OHSS^{۲۲}) 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، به دلیل 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 فولیکول داشته‌اند، اثرهای سودمندی داشته است، این راهکار به خصوص در بیماران دچار کمبود وزن مؤثر نشان داده است.

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

■ جراحی‌های لاپاروسکوپی

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

■ بارورسازی در محیط *in vitro*

در صورتی که کاهش وزن، القای تخمک‌گذاری

زیرنویس

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

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 polycystic 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, oligomenorrhoea 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.