

مروی بر درمان هیرسوتیسم

دکتر محمد رضا جوادی^۱، دکتر فاطمه خلیلی^۲، دکتر محمد سلدوزیان^۳

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. پزشک مرکز داروپژوهشکی آبان

۳. دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

پروژه‌سازون سرم در این افراد بالا می‌باشد.
علت‌های ناشایع این حالت بالینی عمدتاً عبارتند از:

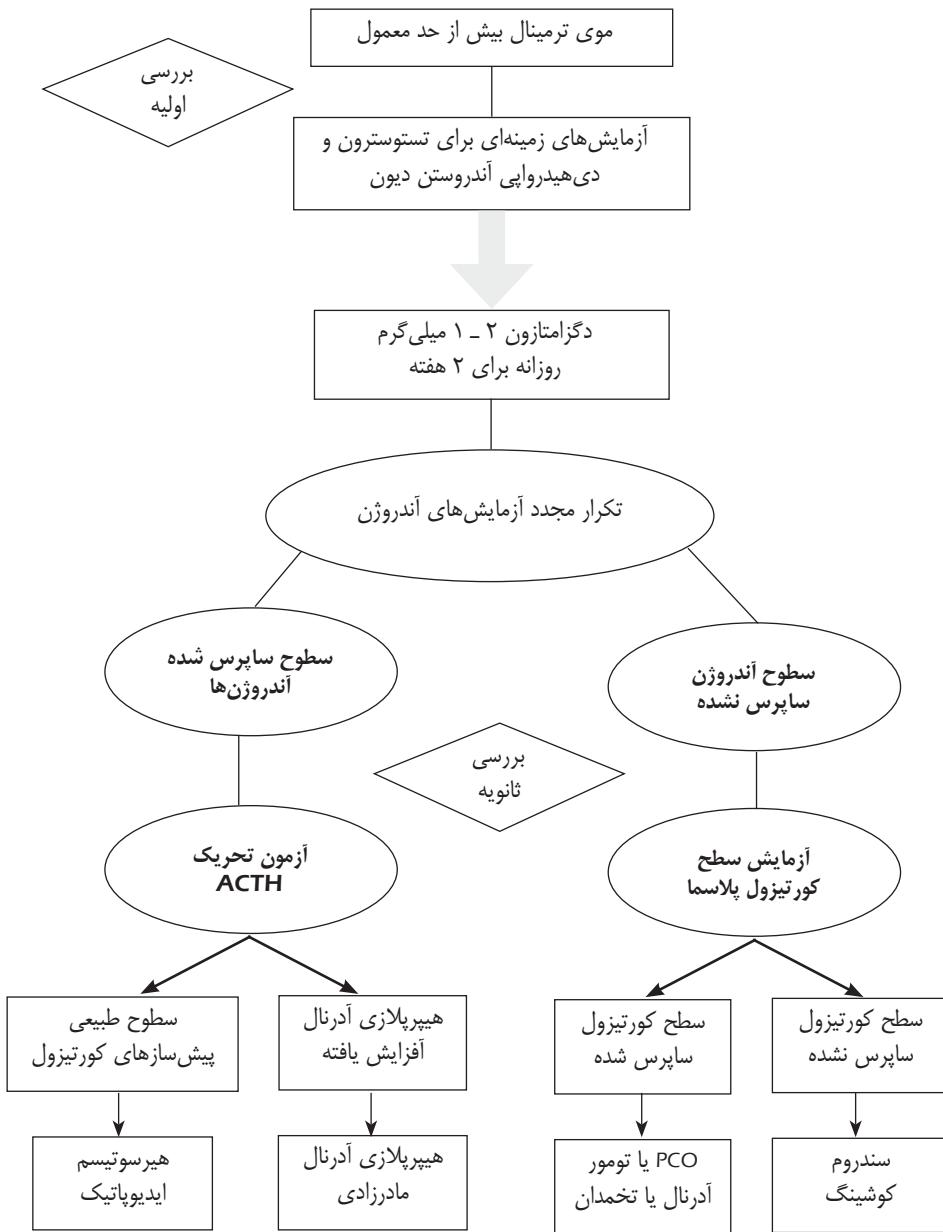
- ◆ آکرومگالی
- ◆ سندروم کوشینگ
- ◆ مصرف داروها (مانند مصرف آنдрودژن‌هاي اگزوژن)
- ◆ سندروم مقاومت به انسولین شدید که ممکن است همراه با ناباروری و آمنوره و ظاهر مردانه در بیمار باشد.
- ◆ تومورهای آدرنال ترشح‌کننده آندرودژن
- ◆ هیرپرتوکوز تخمداران و تومور تخمدار ترشح‌کننده آندرودژن که غالباً در دوره یائسگی ظهور پیدا می‌کنند و هیرسوتیسم ناشی از آن‌ها سریعاً پیشرونده می‌باشد.
- ◆ کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز کلاسیک که تشخیص آن در دوره نوزادی و بر اساس وجود ژنتیلیای مبهم در نوزاد انجام می‌گیرد.
- ◆ رویکرد بالینی پیشنهادی به بیماران دچار هیرسوتیسم در الگوریتم شماره (۱) نشان داده شده است.

۱- تعریف هیرسوتیسم^۱ و علت‌های به وجود آورنده

هیرسوتیسم به صورت افزایش رشد موهای با تیپ مردانه، یعنی موهای ترمینال تیره و ضخیم در مناطق وابسته به آندرودژن در خانم‌ها مانند بالای لب، قسمت فوقانی شکم، چانه، ناحیه میانی قفسه سینه، کمر و باسن تعریف می‌شود. این بیماری حدود ۵-۱۰ درصد زنان در سن باروری را درگیر می‌کند.

علل شایع این بیماری ممکن است شامل موارد زیر باشد:

- ◆ سندروم تخمداران پلی کیستیک^۲ (PCOS): مشخصات اصلی این سندروم، بروز علایم در نزدیکی سن بلوغ، الیگومنوره، چاقی و مشاهده کیست تخمداران در سونوگرافی می‌باشد.
- ◆ ایدیوباتیک (بدون علت زمینه‌ای مشخص): سیکل قاعدگی در این شرایط طبیعی می‌باشد و سطح آندرودژن سرم در این افراد افزایش یافته نیست.
- ◆ کمبود آنزیم ۲۱ الfa هیدروکسیلاز غیر کلاسیک: علایم بیمار در این حالت مشابه با بیماران دچار PCOS است اما سطح ۱۷ هیدروکسی

الگوریتم ۱ - رویکرد بالینی - تشخیصی به بیمار دچار هیرسوتیسم ،


خانم‌هایی که عوامل خطر ترومبوامبولی وریدی مانند سابقه ترمومبوامبولی، سیگاری بودن و چاقی و سن بیشتر از ۳۴ سال را دارند، استفاده می‌شود. مقدار کمتر از ۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول ممکن است با اثربخشی کمتری در بیماران همراه باشد، اما در یک متالیز حاصل از ۴۲ مطالعه دیده شده که مهار تستوسترون تام و آزاد در مقدار مصرف ۲۰ میکروگرم مشابه مقدار مصرف ۳۰-۳۵ میکروگرم از اتینیل استرادیول بوده است.

در هنگام انتخاب فرآورده بهتر است استفاده از جز پروژسترونی مد نظر قرار گیرد که واجد اثرهای آنتی‌آندرودژنیک بوده و یا حداقل ممکن از اثرهای آندرودژنیک را داشته باشد. برای مثال سپیروترون استات واجد اثرهای آنتی‌آندرودژنی است و در سپیرنون که از لحاظ ساختاری مشابه سپیرونو لاکتون است، دارای اثر آنتی‌آندرودژنی ضعیفی می‌باشد. مقایسه اثرهای آندرودژنی جز پروژسترونی فرصلهای ضدبارداری در جدول (۱)، قابل مشاهده می‌باشد.

مکانیسم‌های اثر این داروهای در کنترل هیبر آندرودژنیسم به صورت زیر توضیح داده شده است:

- ◆ مهار ترشح گنانوتروپین، مهار ترشح LH^۳ و مهار ساخت آندرودژن از تخمدان‌ها
- ◆ افزایش وابسته به مقدار مصرف SHBG^۴ و افزایش اتصال آندرودژن سرمی و کاهش سطح آندرودژن آزاد
- ◆ کاهش ترشح آندرودژن آدنال و مهار تبدیل محیطی تستوسترون^۵ به دی‌هیدروتستوسترون^۶ و مهار اتصال دی‌هیدروتستوسترون به گیرنده آندرودژن کاهش غلظت سرمی تستوسترون آزاد و تام

۲ - درمان

درمان‌های توصیه شده برای هیرسوتیسم به صورت کلی دردو دسته قابل طبقه‌بندی هستند:

۱ - ۲ - درمان دارویی: فرصلهای ضدبارداری ترکیبی و داروهای آنتی‌آندرودژن

۲ - ۲ - Direct hair removal methods:

الکترولیز و فتوایلاسیون

در اغلب خانم‌ها توصیه می‌شود درمان با دارو شروع شود و خط اول در خانم‌هایی که قصد باردار شدن ندارند، فرصلهای ضدبارداری حاوی استروژن و پروژسترون می‌باشد و در صورتی که پس از ۶ ماه پاسخ بالینی مناسبی دیده نشد، آنتی‌آندرودژن‌ها به درمان افزوده می‌گردند. در این بیماران در صورت استفاده از هر دارویی باید پس از ۶ ماه ارزیابی پاسخ به درمان صورت گرفته و پس از آن تغییرات از نظر مقدار دارو، اضافه کردن داروی جدید یا تغییر به داروی دیگر در نظر گرفته شود.

۱ - ۲ - درمان دارویی

داروهای ضدبارداری ترکیبی

در اکثر بیماران، این داروهای به عنوان خط اول درمان پیشنهاد می‌شوند و اطلاعات اثربخشی با فرآوردهای قرص این داروها بیشترین میزان می‌باشد اما برخی از گزارش‌های حاکی از اثر بخشی شکل‌های ترانس درمال و واژینال نیز می‌باشند. در زنانی که سندروم تخمدان پلی کیستیک دارند، استفاده از فرصلهای ترکیبی علاوه بر درمان هیرسوتیسم اثر مناسبی در جلوگیری از هیپرپلازی آندومتر نیز دارد. در این مورد، اغلب از فرصلهای حاوی ۲۰-۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول استفاده می‌شود، مقدار مصرف کمتر از ۲۰ میکروگرم در

ضدبارداری ترکیبی، بهدلیل عوارض بالقوهشان به عنوان درمان اولیه و منوترپاپی استفاده نمی‌شوند و اغلب به درمان اولیه اضافه می‌شوند ولی در خانمهایی که داروهای ضدبارداری ترکیبی برای آن‌ها منع مصرف دارد، می‌توان از این داروها به عنوان خط اول درمان استفاده کرد.

❖ اسپیرونولاکتون

این دارو از لحاظ ساختاری مشابه پروژستین‌ها است و انتخاب اول از این دسته درمانی می‌باشد، درمان با آن با مقدار مصرف ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز شروع می‌شود و در صورت نیاز می‌تواند تا ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز افزایش یابد. عوارض شایع دارو شامل هیپرکالمی و اختلال‌های گوارشی و خونریزی نامنظم قاعده‌گی می‌باشند.

❖ فیناسترايد

این دارو مهارکننده تایپ ۲ آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز می‌باشد که سبب تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون می‌شود. با مقدار مصرف ۵ میلی‌گرم روزانه استفاده می‌شود و هشدار آن در زنان در دوره باروری بهدلیل تأثیر روی جین است. خانمهای باردار باید از تماس با قرص‌های خرد شده یا اسپرم مردی که از این دارو استفاده می‌کند نیز احتیاب کنند.

❖ دوتاسترايد

این دارو مهارکننده هر دو تایپ ۱ و ۲ آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز می‌باشد و کاربرد آن در درمان بزرگی خوش‌خیم پروستات (BPH) است و در مورد استفاده آن در هیرسوتیسم مطالعه‌ایی موجود نمی‌باشد.

❖ فلوتاپامید

این دارو یک آنتاگونیست گیرنده آندروژنی

**جدول ۱- سطح فعالیت آندروژنی جز پروژسترونی
قرص‌های ضدبارداری**

میزان فعالیت	جز پروژسترونی
بالا	نورژسترل لونورژسترل
متوسط	نورتیندرون نورتیندرون استات
کم	نورژستیمات دزوژسترل دروسپیرنون دینورژست اتینودیول

در اثر مهار ترشح LH و افزایش تولید SHBG

❖ پایش و مدت درمان

در این بیماران باید پس از ۶ ماه ارزیابی پاسخ به درمان صورت گرفته و پس از آن تغییرات از نظر مقدار دارو، اضافه کردن داروی جدید یا تغییر به داروی دیگر در نظر گرفته می‌شود. به صورت معمول اندازه‌گیری آندروژن سرم برای ارزیابی پاسخ به درمان دارویی توصیه نمی‌شود ولی اگر بیماری در حال بدتر شدن است، ارزیابی مجدد بیوشیمیابی می‌تواند گزینه مناسبی باشد. در صورتی که بیمار پاسخ بالینی مناسب با دارو را داشته باشد، ادامه درمان توصیه می‌شود و در غیر این صورت و عدم مشاهده عوارض خاص اضافه کردن داروی آنتی‌آندروژن می‌تواند برای بیمار مدد نظر قرار گیرد.

■ درمان با داروهای آنتی‌آندروژنی

علی‌رغم اثر مشابه این گروه با قرص‌های

استفاده از آن توصیه نمی‌شود.

□ آگونیست GnRH⁸

این داروها سبب مهار ترشح گندوتروپین‌ها و آندروژن‌های تخدمان می‌شوند ولی در نهایت، می‌تواند سبب کمبود استروژن گردد. ترکیب این داروها با استروژن با مقدار مصرف پایین و پروژسترون سبب حذف عارضه کمبود استروژن این داروها در کنار باقی ماندن اثر آنتی‌آندروژنی آن‌ها می‌شود ولی هنوز این درمان بهدلیل اطلاعات ناقص به صورت معمول توصیه نمی‌شود.

□ گلوکوکورتیکوئیدهای آگزوزن

این درمان‌ها در افراد دچار کمبود آنزیم کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز کلاسیک اثرهای سودمندی داشته‌اند اما در سایر بیماران اثرهای سودمند محدودی را از خود نشان داده‌اند یا به‌طور کلی در درمان بیماران مؤثر نبوده‌اند.

□ درمان‌های چند دارویی

برخی از ترکیب‌ها مانند ترکیب استروژن-پروژسترون در همراهی با متفورمین یا ترکیب استروژن-پروژسترون در همراهی با متفورمین و فلوتامید با مقدار مصرف پایین یا ترکیب متفورمین در همراهی با فلوتامید به‌دلیل عدم وجود مطالعه‌های کافی با استفاده از آن‌ها، به صورت روئین توصیه نمی‌شود.

□ آنتی‌آندروژن موضعی

یک داروی آنتی‌آندروژن و متابولیت فعال اسپیرونوکتون می‌باشد که در استفاده موضعی اثرهای سودمندی را نشان نداده است، همچنین فیناستراید نیز در موارد استفاده به صورت موضعی مؤثر نبوده است.

غیراستروئیدی و کاربرد اصلی دارو در درمان بدخیمی‌های پروسات است و از موارد استفاده off label (غیر تأیید شده) آن هیرسوتیسم می‌باشد اما به‌دلیل خطر هپاتوتوكسیسیتی استفاده از آن در درمان این مورد توصیه نمی‌شود.

❖ پایش و مدت درمان

حداقل زمان مصرف دارو برای ارزیابی پاسخ درمانی ۶ ماه است و تا زمانی که عامل زمینه‌ای ایجاد کننده هیرسوتیسم وجود داشته باشد، باید درمان ادامه یابد و در صورت تمایل به بارداری تمام درمان‌ها باید قطع شوند.

۲ - ۲ - Direct hair removal methods

این روش‌ها شامل دونوع الکترولیز و فتوپیلاسیون می‌باشند که به عنوان روش‌های دایمی هم شناخته می‌شوند ولی در بیمارانی که عامل زمینه‌ای بر طرف نشده به‌دلیل عامل تحیریکی دایمی رویش موها مجددأً رخ می‌دهد.

پیگمان ملانین برای فتوپیلاسیون لازم است بنابراین، موهایی که طبیعتاً سفید یا بلوند هستند برای این درمان مناسب نیستند و بیمارانی که پوست تیره دارند، مستعد آسیب حرارتی، تاول، هیپر و هیبوپیگماتیسیون و اسکار می‌باشند. با استفاده هم‌زمان از کرم افلورتینین هم‌زمان با لیزر می‌توان سرعت پاسخ به درمان را افزایش داد.

۳ - درمان‌هایی که توصیه نمی‌شوند:

□ داروهای ضددیابت متفورمین و رزگلیتازون متفورمین در مطالعه‌ها کارآیی نداشته است و در مورد رزگلیتازون با وجود کارآیی نسبی به‌دلیل عوارض افزایش وزن و عوارض قلبی - عروقی



۴ - دارودرمانی هیرسوتیسم در جمعیت‌های

خاص

□ چاقی

تغییر شیوه زندگی در گروهی از بیماران به عنوان روش اصلی درمان تلقی می‌گردد و درمان دارویی در درجه دوم قرار دارد. در این بیماران در سن بالای ۳۹ سال و در صورت مصرف سیگار به دلیل خطر بالای ترومیوز، استفاده از قرص‌های ضدبارداری ترکیبی توصیه نمی‌شود.

□ یائسگی

در این بیماران در صورت بروز هیرسوتیسم که به تازگی رخ داده یا به سرعت در حال پیشرفت است، باید قبل از شروع درمان وجود تومورهای ترشح‌کننده آندروژن رد شوند و پس از آن درمان با آنتی‌آنдрولوژن‌ها Direct hair removal methods و گیرد. در این افراد در صورت هیپرتکوز استرومای تخمدان و هیرسوتیسم اووفورکتومی دو طرفه به عنوان راهکار درمانی پیشنهاد می‌شود.

زیرنویس

1. Hirsutism
2. Polycystic ovary syndrome
3. Luteinizing hormone
4. Sex hormone-binding globulin
5. Testosterone
6. Dihydro-testosterone
7. Benign Prostate Hyperplasia
8. Gonadotropin-releasing hormone