

# مروری بر درمان هیرسوتیسم

دکتر محمدرضا جوادی<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه خلیلی<sup>۲</sup>، دکتر محمد سلدوزیان<sup>۳</sup>

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. پزشک مرکز داروپزشکی ۱۳ آبان

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

## ۱ - تعریف هیرسوتیسم<sup>۱</sup> و علت‌های به وجودآورنده

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

❖ سندروم تخمدان پلی کیستیک<sup>۲</sup> (PCOS): مشخصات اصلی این سندروم، بروز علائم در نزدیکی سن بلوغ، الیگومنوره، چاقی و مشاهده کیست تخمدان در سونوگرافی می‌باشد.

❖ ایدیوپاتیک (بدون علت زمینه‌ای مشخص): سیکل قاعدگی در این شرایط طبیعی می‌باشد و سطح آندروژن سرم در این افراد افزایش یافته نیست.

❖ کمبود آنزیم ۲۱ الفا هیدروکسیلاز غیر کلاسیک: علائم بیمار در این حالت مشابه با بیمار دچار PCOS است اما سطح ۱۷ هیدروکسی

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

❖ آکرومگالی

❖ سندروم کوشینگ

❖ مصرف داروها (مانند مصرف آندروژن‌های آگزوژن)

❖ سندروم مقاومت به انسولین شدید که ممکن است همراه با ناباروری و آمنوره و ظاهر مردانه در بیمار باشد.

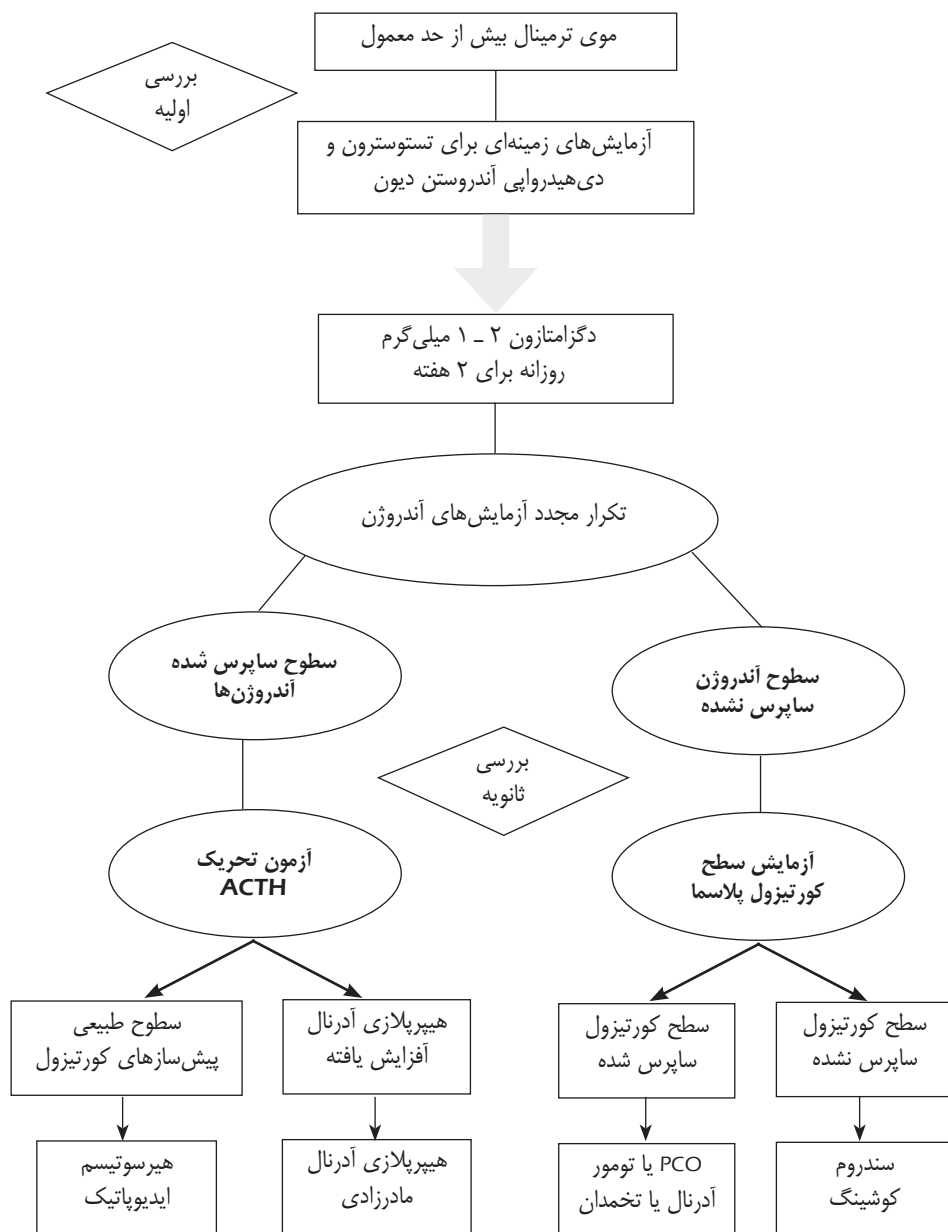
❖ تومورهای آدرنال ترشح‌کننده آندروژن

❖ هپر تکوز تخمدان و تومور تخمدان ترشح‌کننده آندروژن 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 ژنیتالیای مبهم در نوزاد انجام می‌گیرد.

رویکرد بالینی پیشنهادی به بیمار دچار هیرسوتیسم در الگوریتم شماره (۱) نشان داده شده است.

**الگوریتم ۱ - رویکرد بالینی - تشخیصی به بیمار دچار هیرسونیسم ، ACTH (Adreno Cortico Troipn Hormone)**



## ۲- درمان

درمان‌های توصیه شده برای هیپرسوتیسم به صورت کلی در دو دسته قابل طبقه‌بندی هستند:

۱- ۲- درمان دارویی: قرص‌های ضدبارداری ترکیبی و داروهای آنتی‌آندروژن

۲- ۲- Direct hair removal methods:

الکترولیز و فتوایپلاسیون

در اغلب خانم‌ها توصیه می‌شود درمان با دارو شروع شود و خط اول در خانم‌هایی که قصد باردار شدن ندارند، قرص‌های ضدبارداری حاوی استروژن و پروژسترون می‌باشد و در صورتی که پس از ۶ ماه پاسخ بالینی مناسبی دیده نشد، آنتی‌آندروژن‌ها 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 ضد بارداری ترکیبی

در اکثر بیماران، این داروها به‌عنوان خط اول درمان پیشنهاد می‌شوند و اطلاعات اثربخشی با فرآورده‌های قرص این داروها بیشترین میزان می‌باشد اما برخی از گزارش‌های حاکی از اثر بخشی شکل‌های ترانس‌درمال و واژینال نیز می‌باشند. در زنانی که سندروم تخمدان پلی‌کیستیک دارند، استفاده از قرص‌های ترکیبی علاوه بر درمان هیپرسوتیسم اثر مناسبی در جلوگیری از هیپرپلازی آندومتر نیز دارد. در این مورد، اغلب از قرص‌های حاوی ۳۵-۲۰ میکروگرم اتینیل‌استرادیول استفاده می‌شود، مقدار مصرف کمتر از ۲۰ میکروگرم در

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

در هنگام انتخاب فرآورده بهتر است استفاده از جز پروژسترونی مد نظر قرار گیرد که واجد اثرهای آنتی‌آندروژنیک بوده و یا حداقل ممکن از اثرهای آندروژنیک را داشته باشد. برای مثال سیپروترون استات و اجده اثرهای آنتی‌آندروژنی است و دروسپیرنون که از لحاظ ساختاری مشابه اسپرونولاکتون است، دارای اثر آنتی‌آندروژنی ضعیفی می‌باشد. مقایسه اثرهای آندروژنی جز پروژسترونی قرص‌های ضدبارداری در جدول (۱)، قابل مشاهده می‌باشد.

مکانیسم‌های اثر این داروها در کنترل هیپرآندروژنیسم به صورت زیر توضیح داده شده است:

✧ مهار ترشح گنادوتروپین، مهار ترشح LH<sup>3</sup> و مهار ساخت آندروژن از تخمدان‌ها

✧ افزایش وابسته به مقدار مصرف SHBG<sup>4</sup> و افزایش اتصال آندروژن سرمی و کاهش سطح آندروژن آزاد

✧ کاهش ترشح آندروژن آدرنال و مهار تبدیل محیطی تستوسترون<sup>5</sup> به دی‌هیدروتستوسترون<sup>6</sup> و مهار اتصال دی‌هیدروتستوسترون به گیرنده آندروژن

✧ کاهش غلظت سرمی تستوسترون آزاد و تام

ضدبارداری ترکیبی، به دلیل عوارض بالقوه‌شان به‌عنوان درمان اولیه و منوترایی 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 به‌عنوان خط اول درمان استفاده کرد.

#### ❖ اسپرونولاکتون

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 قاعدگی می‌باشند.

#### ❖ فیناستراید

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 به دلیل تأثیر روی جنین است. خانم‌های باردار باید از تماس با قرص‌های خرد شده یا اسپرم مردی که از این دارو استفاده می‌کند نیز اجتناب کنند.

#### ❖ دو تاستراید

این دارو مهارکننده هر دو تایپ ۱ و ۲ آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز می‌باشد و کاربرد آن در درمان بزرگی خوش‌خیم پروستات (BPH<sup>7</sup>) است و در مورد استفاده آن در هیپرتنسیسم مطالعه‌ای موجود نمی‌باشد.

#### ❖ فلوتامید

این دارو یک آنتاگونیست گیرنده آندروژنی

جدول ۱- سطح فعالیت آندروژنی جز پروژسترونی قرص‌های ضدبارداری

میزان فعالیت	جز پروژسترونی
بالا	نورژسترل لونورژسترل
متوسط	نورتیندرول نورتیندرول استات
کم	نورژستیمات دزوژسترل دروسیپرون دینوژست اتینودیول

در اثر مهار ترشح LH و افزایش تولید SHBG

#### ❖ پایش و مدت درمان

در این بیماران باید پس از ۶ ماه ارزیابی پاسخ در 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. به‌صورت معمول اندازه‌گیری آندروژن سرم برای ارزیابی پاسخ به درمان دارویی توصیه نمی‌شود ولی اگر بیماری در حال بدتر شدن است، ارزیابی مجدد بیوشیمیایی 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 مد نظر قرار گیرد.

#### ■ درمان با داروهای آنتی‌آندروژنی

علی‌رغم اثر مشابه این گروه با قرص‌های

استفاده از آن توصیه نمی‌شود.

#### □ آگونیست GnRH<sup>8</sup>

این داروها سبب مهار ترشح گنادوتروپین‌ها و آندروژن‌های تخمدان می‌شوند ولی در نهایت، می‌تواند سبب کمبود استروژن گردند. 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 به دلیل اطلاعات ناقص به صورت معمول توصیه نمی‌شود.

#### □ گلوکوکورتیکوئیدهای آگزوژن

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 به طور 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 به دلیل عدم وجود مطالعه‌های کافی با استفاده از آن‌ها، به صورت روتین توصیه نمی‌شود.

#### □ آنتی‌آندروژن موضعی

Canrenone یک داروی آنتی‌آندروژن و متابولیت فعال اسپرونولاکتون 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 پروستات است و از موارد استفاده off label (غیر تأیید شده) آن هیرسوتیسیم می‌باشد اما به دلیل خطر هپاتوتوکسیسیته 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 ایجادکننده هیرسوتیسیم 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 انواع الکترولیز و فتوایپیلایسیون می‌باشند که به عنوان روش‌های دائمی هم شناخته می‌شوند ولی در بیمارانی که عامل زمینه‌ای برطرف نشده به دلیل عامل تحریکی دائمی رویش موها مجدداً رخ می‌دهد.

پیگمان ملانین برای فتوایپیلایسیون 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 هیپوپیگمانتاسیون 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 ضد دیابت متفورمین و رزگلیتازون

متفورمین در مطالعه‌ها کارایی نداشته است و در مورد رزگلیتازون با وجود کارایی نسبی به دلیل عوارض افزایش وزن و عوارض قلبی - عروقی

## منابع

1. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. N Engl J Med 2005; 353: 2578-2588.
2. Ferriman D. Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21: 1440-1447.
3. Knochenhauer ES. Key TJ. Kahsar-Miller M. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3078-3082.
4. Clayton WJ. Lipton M. Elford J. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. Br J Dermatol 2005; 152: 986-992.
5. Lipton MG. Sherr L. Elford J. Women living with facial hair: the psychological and behavioral burden. J Psychosom Res 2006; 61: 161-168.
6. Hahn S. Janssen OE. Tan S. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2005; 153: 853-860.
7. Souter I. Sanchez LA. Perez M. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1914-1920.
8. Deplewski D. Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev 2000; 21: 363-392.
9. Di Fede G. Mansueto P. Pepe I. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women with mild hirsutism and no other significant clinical symptoms. Fertil Steril 2010; 94: 194-197.
10. Martin KA. Chang RJ. Ehrmann DA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1105-1120.
11. Cheewadhanaraks S. Peeyanjarassri K. Choksuchat C. Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women. J Med Assoc Thai 2004; 87: 459-463.

## ۴ - دارودرمانی هیرسوتیسم در جمعیت‌های

## خاص

## □ چاقی

تغییر شیوه زندگی در گروهی از بیماران به‌عنوان 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 به‌دلیل خطر بالای ترومبوز، 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 آنتی‌آندروژن‌ها و Direct hair removal methods مدنظر قرار گیرد. در این افراد در صورت هیپرتکوز استرومائی تخمدان و هیرسوتیسم اووفورکتومی دو طرفه به‌عنوان 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