

# مقایسه درمان سه دارویی با اسپرونولاکتون، سیپروترون استات و سیپروترون کامپاند و درمان دو دارویی با اسپرونولاکتون و سیپروترون کامپاند در مبتلایان به هیرسوتیسم: کارآزمایی بالینی تصادفی

دکتر حبیب انصارین<sup>۱</sup>، دکتر ریحانه مهرگان<sup>۲</sup>، دکتر جاوید حسینی<sup>۳</sup>

۱- دانشیار، ۲- دستیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی ایران؛ ۳- دستیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**مقدمه:** درمان با یک دارو در مورد هیرسوتیسم معمولاً بقدر کافی مؤثر واقع نمی‌شود.

**هدف:** مقایسه دو رژیم درمانی دارویی در درمان هیرسوتیسم.

**روش اجرا:** در یک کارآزمایی بالینی شاهددار از نوع باز و همزمان، ۱۰۱ بیمار مبتلا به هیرسوتیسم بصورت یک در میان به دو گروه تقسیم شدند: به مدت ۶ ماه، ۵۰ بیمار تحت درمان با اسپرونولاکتون (۵۰ میلی‌گرم در روز) و سیپروترون کامپاند یک قرص روزانه (از روز ۵ تا ۲۶ سیکل قاعدگی) قرار گرفتند و ۵۱ بیمار دیگر علاوه بر این دو دارو سیپروترون استات ۵۰ میلی‌گرم روزانه (از روز ۵ تا ۱۴ سیکل قاعدگی) نیز دریافت کردند. قبل و بعد از درمان سطح هورمونهای جنسی و نمره هیرسوتیسم تعیین و از آزمونهای آماری  $\chi^2$ ،  $t$ ، و رگرسیون خطی در آنالیز نتایج استفاده شد.

**یافته‌ها:** میانگین نمره هیرسوتیسم قبل از درمان در گروه اول  $22/12 \pm 0/34$  و در گروه دوم  $22/15 \pm 0/34$  بود. پس از ۶ ماه درمان این نمره در گروه سه دارویی به  $16/73 \pm 0/32$  و در گروه دودارویی به  $16/73 \pm 0/35$  رسید. پس از حذف اثر مخدوش‌کنندگی سایر متغیرها بازهم در گروه سه دارویی این کاهش بطور معنی‌داری بیشتر بود ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** رژیم‌های دارویی مورد استفاده در این مطالعه ضمن نداشتن عوارض کبدی، کلیوی و متابولیک، دارای اثربالینی وضد آندروژنی کاملاً مشخص بودند. درمان سه دارویی در کاهش نمره هیرسوتیسم موثرتر بود.

**واژه‌های کلیدی:** هیرسوتیسم، اسپرونولاکتون، سیپروترون استات، سیپروترون کامپاند

فصلنامه بیماریهای پوست، بهار ۱۳۸۳؛ ۲۷: ۱۶۵-۱۵۶

## مقدمه

هیرسوتیسم رشد موهای اضافی نواحی خاصی در بدن خانمها است که باعث مشکلات زیبایی شده

مؤلف مسئول: دکتر حبیب انصارین - تهران - بیمارستان رسول اکرم، گروه پوست

و اغلب استرس شدیدی ایجاد می‌کند. علل شایع آن شامل افزایش تولید هورمونهای مردانه (آندروژن‌ها) و افزایش حساسیت فولیکولهای مو و غدد سباسه به سطح طبیعی آندروژن‌ها (هیرسوتیسم ایدیوپاتیک) است (۱-۳). بعضی مطالعات سندرم تخمدان پلی کیستیک را علت شایع هیرسوتیسم می‌دانند (۴، ۵).

هدف از این مطالعه مقایسه اثر بالینی، اندوکرینی و متابولیکی دو رژیم درمانی در دسترس و نسبتاً ارزان بر روی رشد مو و سطح آندروژن‌ها در زنان مبتلا به هیرسوتیسم بوده است.

### روش اجرا

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی شاهد دار از نوع بازو موازی (open parallel controlled clinical trial) است که در آن از مراجعین به درمانگاه پوست بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) و فیروزگر تهران درشش ماه دوم ۱۳۸۰ و سه ماهه اول ۱۳۸۱ که از هیرسوتیسم شاکی بوده، دچار فشار خون بالا یا اختلالات قلبی - عروقی نبوده، کمتر از ۴۰ سال داشته و حامله نبودند نمونه‌گیری شد. حجم نمونه با پیش فرض  $\alpha = 0.05$ ،  $\text{power} = 80\%$ ،  $SD = 9$  (انحراف معیار نمره هیرسوتیسم فردیکه تحت درمان سه دارویی یا دو دارویی بوده‌اند) معادل ۵۰ نفر در هر گروه محاسبه گردید. همچنین حداقل اختلاف بالینی ارزشمند در کاهش نمره هیرسوتیسم بر اساس فرمول مقایسه دو میانگین معادل نمره ۵ برآورد شد. فردیکه وارد مطالعه شدند بصورت یک درمیان به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه تحت درمان دو دارویی اسپرونولاکتون و سیپروترون کامپاند و گروه دیگر تحت درمان سه دارویی اسپرونولاکتون، سیپروترون کامپاند و سیپروترون استات به مدت ۶ ماه قرار گرفتند.

در هر دو گروه اسپرونولاکتون به میزان ۵۰ میلیگرم روزانه و CPC یک قرص روزانه از روز ۵ تا ۲۶ سیکل قاعدگی و نیز در گروه تحت درمان سه دارویی، CPA به میزان ۵۰ میلیگرم روزانه از روز ۵ تا ۱۴ سیکل قاعدگی تجویز شد.

سن، سطح تحصیلات، شغل، وضعیت تاهل، مدت

درمان دارویی هیرسوتیسم مشکل است چون علل هیرسوتیسم متعدد و پاسخ درمانی بیماران نیز بسیار متفاوت می‌باشد. درمانهای دارویی رایج هیرسوتیسم شامل آگونیستهای هورمونهای آزادکننده گناد و تروپینها (GnRH)، سیپروترون استات، فلوتامید و بعضی از قرصهای ضد بارداری خوراکی (OCP) است (۶). هدف درمان دارویی مهار تولید آندروژن توسط تخمدان و غدد فوق کلیه و یا جلوگیری از تاثیر آندروژن‌ها روی فولیکولهای مو بوسیله مسدود کردن گیرنده‌های آندروژنی (آنتی آندروژن) و یا هر دوی آنها و یا مهار آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز است (۷).

اسپرونولاکتون یک داروی آنتی آندروژن، آنتی گنادوتروپیک و آنتاگونیست آلدوسترون است که در درمان هیرسوتیسم بطور وسیعی بکار می‌رود و اثربخشی آن به اثبات رسیده است (۸-۱۱).

سیپروترون استات (Cyproterone Acetate: CPA) با اتصال به گیرنده‌های آندروژنی، کاهش تولید آندروژن و اثر پروژسترونی قوی (که مهارکننده افزایش ترشح گنادوتروپین ناشی از کاهش سطح سرمی تستوسترون است) در درمان هیرسوتیسم مؤثر می‌باشد (۱۲-۱۴).

سیپروترون کامپاند (Cyproterone Compound: CPC) قرص ضد بارداری خوراکی است (۱۴). ترکیب آن شامل Ethinyl Estradiol ۰/۰۳۵ میلیگرم + CPA ۲ میلیگرم می‌باشد و در مطالعات نشان داده شده که در کاهش مقاومت نسبت به انسولین در مبتلایان به هیرسوتیسم اثر مثبتی دارد (۱۵). این داروها باعث کاهش سطح سرمی آندروژن‌ها و گنادوتروپین‌ها و نیز افزایش تولید و ترشح گلوبولین متصل شونده به هورمونهای جنسی (که باعث کاهش آندروژن در دسترس بافت‌های هدف می‌شود) می‌گردند (۱۶).

هیرسوتیسم، سابقه خانوادگی هیرسوتیسم، اختلالات قاعدگی، گالاکتوره، سابقه مصرف دارو جهت هیرسوتیسم و سابقه یا وجود تخمدان پلی کیستیک (PCO) در مورد هر یک از افراد مشخص می گردید.

معیار تشخیص PCO وجود دو یا بیشتر از این شرایط بود: اولیگومنوره یا آمنوره، مشاهده کیستهای تخمدان در سونوگرافی، شروع بیماری قبل از سن بلوغ، شرایط هایپرآندروژنیک شامل نسبت LH به FSH بیشتر از ۲ یا LH بیش از ۵۷ IU/L و FSH بیش از ۱۷ IU/L یا تستوسترون آزاد بیش از ۳/۹ mmol/L یا DHEAS بیش از ۳۳۸۰ ng/ml یا ۱۷- هیدروکسی پروژسترون بیش از ۱۰۰۰ mg/ml (۱۷).

سطح هورمونهای جنسی (LH, FSH, تستوسترون آزاد، ۱۷- هیدروکسی پروژسترون و DHEAS) و تیروئید (T3, T4, TSH) همگی به روش رادیوایمونواسی و پرولاکتین به روش ELISA، وضعیت الکترولیتی (K, Na)، عملکرد کبدی (SGPT, SGOT) و بیلی روبین تام و مستقیم، عملکرد کلیوی (BUN و کراتینین)، شمارش کامل سلولی، پلاکت، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و نمره هیرسوتیسم بیماران (بر اساس سیستم نمره دهی Ferriman & Gallwey) قبل و بعد از درمان تعیین گردید (۱۸). عوارض بالینی داروها در طی درمان و نیز تمامی اطلاعات بالینی و دموگرافیک فوق توسط یک پزشک ثبت گردید.

در تجزیه و تحلیل اطلاعات از شاخصهای آماری میانگین، نسبت، خطای معیار، آزمونهای آماری  $\chi^2$ , paired & student t، ضرایب همبستگی eta و Pearson، آنالیز رگرسیون خطی (linear regression) و مدل‌های خطی عمومی (general linear model) جهت حذف اثر مخدوش کنندگی متغیرها بوسیله نرم افزار ۱۱:۰۰

SPSS استفاده شد. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ تلقی گردید.

پای بندی به اصول اعلامیه هلسینکی (۱۹)، شناخته شده بودن عوارض و تأثیر هر یک از داروهای مورد استفاده به تنهایی و مناسب بودن و اثربخش تلقی شدن این داروها از جمله موارد اخلاقی رعایت شده است.

### یافته‌ها

۱۰۱ بیمار در این مطالعه وارد شدند که ۵۱ نفر تحت درمان سه دارویی و ۵۰ نفر تحت درمان دو دارویی قرار گرفتند. ۱ نفر (۲٪) در گروه دو دارویی و ۲ نفر (۳/۹٪) در گروه سه دارویی درمان را ادامه ندادند. لذا در هر گروه ۴۹ نفر باقی ماندند.

میانگین سنی افراد مورد بررسی  $26/31 \pm 0/42$  سال و طول مدت بیماری  $3/38 \pm 0/15$  سال بود. ۱۹ نفر (۱۹/۴٪) دارای سابقه اولیگومنوره و بقیه فاقد هر گونه اختلال قاعدگی و بیماریهای قبلی مشابه بودند. در هیچ یک از افراد گالاکتوره وجود نداشت. ۳۵ نفر (۳۵/۷٪) سابقه مصرف دارو جهت هیرسوتیسم را ذکر می کردند. بر اساس سونوگرافی، تخمدان پلی کیستیک (PCO) در ۲۵ نفر (۲۵/۵٪) وجود داشت.

از نظر سطح تحصیلات، شغل، تأهل، سابقه قبلی اختلالات قاعدگی، سابقه درمان دارویی جهت هیرسوتیسم یا اختلالات قاعدگی، وجود PCO بر اساس سونوگرافی، میانگین سنی و طول مدت بیماری در دو گروه مورد درمان اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت.

میزان هورمونهای جنسی، الکترولیت‌ها، نمره هیرسوتیسم، قند خون ناشتا و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در هر دو گروه در قبل و بعد از درمان در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار سطح هورمونهای جنسی، الکترولیت‌ها، قندخون ناشنا، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و نمره هیرسوتیسم در دو گروه قبل و بعد از درمان و سطح معنی داری اختلاف بین مقادیر قبل و بعد از درمان

متغیر	واحد	سطح طبیعی	قبل از درمان		بعد از ۶ ماه درمان		P
			سه دارویی	دو دارویی	سه دارویی	دو دارویی	
FSH	IU/L	۵-۲۰	۳/۵۴ ± ۰/۰۸	۳/۴۹ ± ۰/۱۶	۳/۶۹ ± ۰/۰۸	۳/۳۶ ± ۰/۱۵	<۰/۰۰۱
LH	IU/L	۵-۲۰	۷/۲۳ ± ۰/۳۱	۶/۰۵ ± ۰/۲۲	۶/۳۸ ± ۰/۲۷	۵/۳۳ ± ۰/۲۱	<۰/۰۰۱
FREE T	nmol/L	۳/۵	۳/۱۱ ± ۰/۰۸	۲/۸۶ ± ۰/۰۷	۲/۳۶ ± ۰/۰۷	۲/۴۶ ± ۰/۰۸	<۰/۰۰۱
DHEAS	ng/mL	۸۲۰-۳۳۸۰	۲۷۶/۰۴ ± ۶/۴	۲۶۵/۸۶ ± ۵/۷	۱۳۱/۷۹ ± ۲/۳	۱۹۴/۱۴ ± ۵/۲	<۰/۰۰۱
17 OHP	μg/mL	فاز فولیکولار: ۱۰۰۰-۲۰۰۰ فاز لوتئال: ۵۰۰-۳۵۰۰	۳۲۶/۹۷ ± ۶/۳	۲۹۵/۸۴ ± ۵/۹	۲۳۳/۵۴ ± ۶/۲	۲۳۴/۴۳ ± ۶/۵	<۰/۰۰۱
Prolactine	ng/mL	۲-۱۵	۱۳/۸۲ ± ۱/۰۱	۱۲/۶۱ ± ۱/۰۹	۱۴/۱۱ ± ۰/۹۶	۱۱/۶۳ ± ۰/۷۸	NS
FBS	mg/dL	۷۵-۱۱۵	۹۹/۹۸ ± ۱/۶	۹۴/۴۵ ± ۲/۲	۹۵/۲۲ ± ۱/۱	۹۳/۳۹ ± ۱/۲	NS
SBP	mmHg	۱۴۰	۱۰۵/۷۱ ± ۰/۷	۱۱۰/۷ ± ۰/۶۵	۹۸/۲۷ ± ۰/۵۸	۱۰۶/۲ ± ۰/۷۵	<۰/۰۰۱
DBP	mmHg	۹۰	۷۰/۸۲ ± ۰/۴۷	۷۱/۶ ± ۰/۷۶	۶۴/۶۵ ± ۰/۵۸	۶۷/۱ ± ۰/۷۱	<۰/۰۰۱
Na	meq/L	۱۳۶-۱۴۵	۱۳۹/۳ ± ۰/۳۴	۱۴۰/۶ ± ۰/۲۹	۱۳۸/۲ ± ۰/۳۲	۱۴۰ ± ۰/۴	NS
K	meq/L	۳/۵-۵	۴ ± ۰/۰۲	۴/۲ ± ۰/۰۷	۳/۹۶ ± ۰/۰۳	۴/۲ ± ۰/۰۴	NS
F-G Score			۲۲/۱۵ ± ۰/۲۸	۲۲/۱۲ ± ۰/۳۴	۱۲/۷۴ ± ۰/۳۲	۱۶/۶۵ ± ۰/۳۵	<۰/۰۰۱

FSH: Follicle Stimulation Hormone, LH: Luteinizing Hormone, T: Testosterone, 17OHP: 17-Hydroxy Progesterone, DHEAS: Dehydroepiandrosteronesulfate, FBS: Fasting Blood Sugar, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, NA: Sodium K: Potassium, F-G Score: Ferriman and Gallwey Score, NS: Not Significant

دارویی می‌گرفتند در ۲۱ نفر (۴۲/۸٪) مشاهده شد در حالیکه هیچکدام از افراد گروه تحت درمان دو دارویی دچار اختلال قاعدگی نشدند ( $P < 0/001$ ).

تهوع در ۱۰ نفر (۱۹/۶٪) از بیمارانی که درمان سه دارویی می‌گرفتند و در ۲۸ نفر (۵۶٪) گروه دیگر مشاهده شد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ). بقیه عوارض مهم شامل سرگیجه، درد پستان‌ها، سردرد، افزایش وزن، درد شکم و ملامسا بود که در دو گروه تفاوتی نداشتند.

در همه بیماران نمره هیرسوتیسم پس از درمان کمتر از

هورمونهای تیروئید، فرمول شمارش خون، عملکرد کبد و کلیه بین دو گروه و در هر گروه قبل و بعد از درمان اختلاف قابل ملاحظه‌ای نداشت. سابقه خانوادگی هیرسوتیسم در افرادی که درمان دو دارویی گرفتند (۲۸/۶٪) بطور معنی‌داری بیشتر از گروه دیگر (۲۸/۶٪) بود ( $P < 0/05$ ). سابقه PCO بر اساس معیار مذکور در بیمارانی که درمان سه دارویی گرفتند (۲۸/۶٪) بیشتر از گروه دیگر (۱۰/۶٪) بود ( $P < 0/05$ ).

از نظر عوارض بالینی در هیچ یک از دو رژیم عارضه حادی ایجاد نشد. اختلال قاعدگی در گروهی که درمان سه

نمره قبل از درمان و کاهش نمره هیرسوتیسم از ۱ تا ۱۴ متغیر بود. در ۹۳/۹٪ از گروه دو دارویی و ۹۷/۸٪ از گروه سه دارویی کاهش نمره هیرسوتیسم سه واحد یا بیشتر بود که این اختلاف معنی‌دار نبود. از آنجایی که نمره هیرسوتیسم هر دو گروه مورد درمان، قبل از شروع درمان یکسان بود، پس از درمان نمره هیرسوتیسم دو گروه قابل مقایسه بود که در گروه تحت درمان سه دارویی میانگین آن  $0/32 \pm 12/74$  و در گروه تحت درمان دو دارویی  $0/35 \pm 16/65$  بدست آمد. بدین ترتیب نمره هیرسوتیسم در گروه تحت درمان سه دارویی بیشتر از گروه دیگر کاهش یافت و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار و شدت آن نیز بالا بود ( $P < 0/001$  و  $\eta^2 = 0/656$ ).

پاسخ به درمان به وجود PCO بستگی نداشت، زیرا هیرسوتیسم پس از درمان در افراد دارای PCO بر اساس معیار مذکور (هیرسوتیسم ایدیوپاتیک) با سایر افراد متفاوت نبود.

با حذف اثر مخدوش‌کنندگی بعضی هورمون‌ها (LH, DHEAS, T4)، بیلی روبین تام و مستقیم، BUN، هموگلوبین، RBC، فشار خون سیستولیک و سابقه خانوادگی هیرسوتیسم که در دو گروه تحت درمان متفاوت بودند و با نمره هیرسوتیسم پس از درمان نیز ارتباط آماری معنی‌داری داشتند، باز هم کاهش نمره هیرسوتیسم در گروه سه دارویی بطور معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) بیشتر از گروه دو دارویی بود.

جهت پیش‌بینی نمره هیرسوتیسم پس از درمان، مدل معنی‌داری ( $P < 0/001$ ) با ضریب تعیین تعدیل شده بالا (Adjusted R-square = 0/711) با استفاده از نمره هیرسوتیسم قبل از درمان بدست آمد.

نمره هیرسوتیسم قبل از درمان  $\times 0/571 =$  نمره هیرسوتیسم

$$+ 3/981 \times \text{نوع درمان} + 0/009 \times T_3 - 5/319$$

طبق یافته‌های بدست آمده و بر اساس ضریب استاندارد

شده بتا، نوع درمان و نیز نمره هیرسوتیسم نسبت به سطح  $T_3$  از اهمیت بیشتری در پیش‌بینی وضع بیماری قبل از درمان، برخوردار است.

### بحث

برای بهبود هیرسوتیسم، همیشه درمانی طولانی مدت مورد نیاز است. دوز پایین آنتی‌آندروژنها ممکن است انتخاب مناسبی جهت جلوگیری از بروز عوارض و حفظ اثربخشی درمانی باشد. در مورد رژیم دارویی مورد مصرف در این مطالعه توجه به نکات زیر ضروری است:

اسپیرونولاکتون از حدود ۲۰ سال قبل تاکنون در درمان هیرسوتیسم بکار می‌رود. این دارو آنزیم سیتوکروم P-450 را که در ساخت استروئیدهای تخمدانی و آدرنال نقش دارد، مهار کرده و باعث کاهش تستوسترون، آندروستندیون و ۵-آلفا دودکتاز می‌شود (۲۳-۲۰). مصرف توأم این دارو با CPC موثرتر از مصرف منفرد آن در هیرسوتیسم است (۲۴). در یک کارآزمایی بالینی بر روی سه دارو (هریک به همراه یک OCP)، نشان داده شد که فلوتامید مؤثرترین دارو است و سیپرترون استات دارای اثر رضایت‌بخش و در عین حال قیمت مناسب‌تر است. تریپتورلین نه تنها مزیتی نسبت به دو داروی دیگر ندارد بلکه گرانتر نیز هست (۲۵). در نهایت به علت سمیت کبدی فلوتامید و گرانی تریپتورلین، CPA بعلاوه اثر قابل قبول (effectiveness)، مناسب بودن از نظر عوارض (safety) و قیمت مناسب‌تر نسبت به دو داروی دیگر در موارد بیشتری در درمان هیرسوتیسم قابل مصرف است (۲۵). در مطالعه‌ای مشابه به اثربخشی یکسان فلوتامید و CPA اشاره شده است (۲۶)، اما این مطالعه به علت حجم نمونه پایین توانایی بیان تفاوت بین این دو دارو را ندارد.

اثربخشی، هزینه مناسب و نیز نداشتن عوارض غیرقابل تحمل در مورد اسپرونولاکتون (۲۴)، CPA (۲۹-۲۷) و

CPC (۸،۱۵) در سایر مطالعات بر روی نژادهای غیرایرانی نشان داده شده است. این مساله زمینه‌ای برای انتخاب داروهای فوق در طرح حاضر بود ولی در هیچ یک از مطالعات مورد بررسی محققین، ترکیب دارویی مورد استفاده در این طرح بکار نرفته بود.

در این مطالعه با درمان سه دارویی کاهش معنی‌داری در رشد موها و نمره Ferriman-Gallwey، حتی پس از حذف متغیرهای مخدوش‌کننده، نسبت به درمان دودارویی مشاهده شد. اختلال قاعدگی در روش سه دارویی و تهوع در روش دودارویی بیشتر گزارش و ثبت گردید. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در هر دو روش کاهش مختصری داشت که معنی‌دار بود ولی این کاهش به زیر سطح طبیعی نرسید.

در مطالعه‌ای مشابه که جهت درمان هیرسوتیسم از اسپرونولاکتون به‌مراه OCP استفاده شده بود، تغییری در فشار خون دیده نشد (۲۴). در این مطالعه تهوع در ۵ نفر از ۳۳ بیمار مورد بررسی مشاهده گردید، بطوریکه سه بیمار بعلت تهوع دائم مجبور به خروج از مطالعه شدند. در مطالعه ما نیز شایعترین عارضه تهوع بود. اما علت قطع دارو در هیچ یک از سه بیمار از ۱۰۱ بیمار مورد بررسی که درمان را قطع کردند عوارض دارویی نبود. تندرست پستان در مطالعه ما و مطالعه فوق بطور شایع وجود داشت. لکه بینی در مطالعه مذکور در ۳ نفر و در مطالعه ما تنها در ۱ نفر دیده شد.

اختلال قاعدگی در اثر مصرف اسپرونولاکتون یک عارضه شناخته شده است (۱۱، ۱۰). نزدیک به نیمی از مصرف‌کنندگان این دارو دچار پلی منوره می‌شوند. جهت غلبه بر این عارضه در این مطالعه مانند برخی مطالعات دیگر، استروژن به شکل OCP به این دارو اضافه شد و در نتیجه اختلال قاعدگی در ۴۲/۸٪ افراد تحت درمان سه دارویی مشاهده شد که نسبت به بسیاری از مطالعات مشابه کمتر است.

در مطالعه ما نیز مانند بسیاری از مطالعات، اسپرونولاکتون تغییری در الکترولیت‌ها ایجاد نکرده است، که شاید علت آن مصرف اسپرونولاکتون با حداقل دوز (۵۰ میلی‌گرم در روز) باشد. ولی در مطالعه Chapman (۱۹۸۵)، در یک نفر پتاسیم بالا و کرامپ عضلانی دیده شد (۲۴). اسپرونولاکتون با دوزهای ۴۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز در مطالعات قبلی تجویز شده است و مشخص شده که دوزهای بالاتر از ۵۰ میلی‌گرم در روز باعث عوارض بیشتری می‌شود (۳۱، ۳۰).

در برخی مطالعات دوز بالای CPA و اتینیل استرادیول (EE) بسیار موثر گزارش شده است (۳۴-۳۲)، اما طبق مطالعه دیگری دوز بسیار پایین آن نیز در درمان هیرسوتیسم موثر است (۳۵). بر طبق این مطالعه ترکیب EE-CPA سریعترین کاهش در رشد موها را سبب شده و بعد از ۱۲ ماه بیشترین کاهش را در نمره هیرسوتیسم می‌دهد. این درمان ترکیبی در هیرسوتیسم ناشی از پرکاری آدرنال و تخمدان در زنان سنین فعال از نظر جنسی، بعلت مهار استروئید و اثر ضد بارداری ناشی از مهار گنادوتروپین و نیز تنظیم مطلوب دوره‌های قاعدگی، درمان انتخابی است (۳۶، ۳۵).

OCP با مهار ترشح اندروژن‌های تخمدان و کاهش غلظت سرمی آندروژن، اثر داروی ضد آندروژن را روی واحد پلوسباسه تسهیل می‌کند. در زنان در سنین باروری، داروی ضد آندروژن باید همراه با یک روش ضد بارداری مؤثر بکار رود چون تجویز داروی ضد آندروژن به تنهایی می‌تواند باعث بروز خصوصیات دخترانه در یک جنین پسر شود (۲۵). EE-CPA همراه با اسپرونولاکتون هم اکنون جایگزین درمانی مناسبی در درمان هیرسوتیسم است (۳۷، ۳۵) که مطالعه ما نیز موید این مطلب می‌باشد.

EE-CPA اثری بر سطح قند ناشتای خون در سایر مطالعات نداشته است (۱۵). در مطالعه ما نیز FBS در کل

بیماران در طول مطالعه طبیعی بود.

در مطالعه Chapman نیز مانند مطالعه حاضر، در هیچ بیماری پس از درمان نمره هیرسوتیسم افزایش نیافت. در مطالعه Chapman کاهش سه نمره یا بیشتر در نمره هیرسوتیسم ۸۰٪ از بیماران دیده شد. در مطالعه ما این رقم به ۹۵/۸٪ افراد رسید که موثرتر بودن درمان دو دارویی و سه دارویی در نژاد ایرانی را نشان می‌دهد.

در مطالعه ما کاهش سطح هورمون‌های مردانه (آندروژنها) نیز معنی‌دار بود. یعنی رژیم‌های دارویی مورد استفاده ضمن نداشتن عوارض کبدی، کلیوی و متابولیک، دارای اثر بالینی و ضد آندروژنی کاملاً مؤثر و معنی‌دار بوده و از نظر عوارض نیز تقریباً بی‌خطر بودند. طبق یک مطالعه EE-CPA هم از نظر بالینی و هم از نظر بیوشیمیایی در کاهش هیرسوتیسم مؤثر است (۳۸) که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

هیرسوتیسم بویژه در زنان دارای PCO باعث دیس لیپیدمی و مقاومت به انسولین باعث افزایش خطر بیماریهای قلبی - عروقی می‌شود (۳۹). اخیراً یک بررسی نشان داده است که EE و Desogestrel باعث افزایش HDL و کاهش LDL می‌شوند (۴۰). این اثرات مطلوب داروهای مورد استفاده در درمان هیرسوتیسم در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت.

بهبود بالینی در هیرسوتیسم بدون تغییر معنی‌دار در سطح آندروژنهای سرم در درمان با اسپرونولاکتون دیده می‌شود (۲۰). عدم ارتباط بین تغییرات سرمی آندروژنها با پاسخ بالینی به درمان با اسپرونولاکتون در بعضی مطالعات دیده شده است (۴۱). در مطالعه ما این ارتباط وجود داشت

اما در مدل رگرسیونی هیچ یک از آندروژنها بعنوان یک متغیر مستقل پیش‌گویی‌کننده بهبود بالینی هیرسوتیسم وارد نشد. مدل رگرسیونی جهت تخمین نمره هیرسوتیسم پس از درمان بسیار ساده و کاربردی، ارزان و قابل دسترسی است و می‌تواند بیش از ۷۱٪ تغییرات نمره هیرسوتیسم را پیش‌گویی کند. پیشنهاد می‌شود پس از ارزیابی حساسیت و ویژگی مدل مذکور در طرحهای آینده، پیش‌بینی پاسخ به درمان با استفاده از مدل پیشنهادی طرح حاضر انجام شود. سطح تحصیلات جامعه مورد بررسی تقریباً بالا بود که شاید بعلاوه توجه بیشتری باشد که این قشر نسبت به مشکلات زیبایی خود نشان می‌دهند.

با توجه به کاهش بیشتر نمره هیرسوتیسم و عدم تفاوت قابل ملاحظه در قیمت روش سه دارویی نسبت به روش دو دارویی، می‌توان در افرادی که به درمان دو دارویی مذکور جواب نمی‌دهند و یا از ابتدا پیش‌بینی می‌شود که پاسخ مناسبی به درمان نداشته باشند درمان سه دارویی فوق را تجویز کرد. همانطور که می‌دانیم با تغییر دوز، عوارض و اثربخشی درمانها تغییر می‌کند. در این مورد، یک رژیم کوتاه مدت مؤثر نیست و رژیم با دوز کمتر ولی دراز مدت مناسب‌تر است (۳۷). بنظر می‌رسد تحقیقات آینده باید به اثر سینرژیک ترکیبی از داروهای که در مراحل مختلف ترشح و یا عمل آندروژنها اثر می‌کند بپردازند. جهت طرحهای آینده پیشنهاد می‌شود بیشتر به رژیم‌های با دوز بالاتر ولی مدت کوتاه‌تر توجه شود. همچنین توصیه می‌شود بیماران از نظر عود و یا افزایش موهای زائد برای مدت طولانی بعد از اتمام دوره درمان پیگیری شوند.

- 1-Chrousos GP, Zoumakis E, Achille G. The gonadal hormones and inhibitors. In: Katzung BG (ed). Basic and clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill, 2001: 679-710.
- 2-Termbly RR. Treatment of hirsutism with spironolactone. J Clin Endocrinol Metab 1986; 15: 363-71.
- 3-Moggetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 89-94.
- 4-Carmain E. Prevalence of idiopathic hirsutism. Eur J Endocrinol 1998; 139: 421-23.
- 5-Carmain E, Lobo RA. Prevalence and characteristics of ovulation occurring in hyperandrogenic women. Atlanta: 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Gynecological Investigation, 1998: 74.
- 6-Kirshner MA. Hirsutism. In: Bardin CW (ed). Current therapy in endocrinology and metabolism. Philadelphia: Decker; 1991: 1227-32.
- 7-Rittmaster RS. Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2559-63.
- 8-Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, et al. Treatment of hirsutism with spironolactone. JAMA 1982; 247: 1295-98.
- 9-Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, et al. The effect of two dose of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. Fertil Steril 1985; 43: 200-05.
- 10-Shapiro G, Evron S. A novel use of spironolactone: treatment of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 429-32.
- 11-Milewicz A, Silber E, Kirschner MA. Therapeutic effects of spironolactone in poly cystic ovarian syndrome. Obstet Gynecol 1983; 61: 429-32.
- 12-O' Brien RC, Coover M, Murray RM, et al. Comparison of sequential Cyproterone acetate/ estrogen versus spironolactone/ oral contraceptive in the treatment of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 1008-13.
- 13-Delahunt JW. Hirsutism, practical therapeutic guidelines. Drug 1993; 45: 223-31.
- 14-Jones KR, Katz M, Keyzer C, et al. Effect of cyproterone acetate on rate of hair growth in hirsute female. Br J Dermatol 1981; 105: 695-99.
- 15-Escobar Morreale HF, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrol contraceptive pills has beneficial effects on the lipid

- profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2000; 74: 816-19.
- 16-Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, et al. The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstenedione, testosterone, LH, FSH and in stimulating plasma testosterone-binding capacity in hirsute women. *Am J Obst Gynecol* 1976; 124: 333-39.
- 17-Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, et al. *Reproductive endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 456-61.
- 18-Ehrmann D, Rosenfield R. An endocrinologic approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1-4.
- 19-Smith T. *Ethics in medical research*. UK: Cambridge University Press, 1999; 12: 49.
- 20-Wong IL, Morris RS, Chang L, et al. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 233-38.
- 21-Corvol P, Michaud A, Menard J, et al. Antiandrogenic effect of spironolactone: mechanism of action. *Endocrinol* 1975; 97: 52-58.
- 22-Menard RH, Guenther TM, Kon H, et al. Studies on the destruction adrenal and testicular cytochrome P450 by spironolactone. *J Biol Chem* 1979; 254: 1726-33.
- 23-Serafini PC, Catalion J, Lobo R. The effect of spironolactone on genital skin 5-reductase activity. *J Steroid Biochem* 1985; 23: 191-94.
- 24-Chapman MG, Dowsett M, Dewhurst CJ, et al. Spironolactone in combination with an oral contraceptive: an alternative treatment for hirsutism. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 983-85.
- 25-Paxos F, Escobar Morreal HF, Balsa J, et al. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone against triptorelin, flutamide and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1999; 71: 122-28.
- 26-Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, et al. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999; 71: 445-51.
- 27-Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg J. Use of cyproterone acetate(CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem* 1975; 6: 827-36.
- 28-Belisle S, Love E J. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: result of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril* 1986; 46: 1015-20.
- 29-Barth J H, Cherry CA, Wojnarowska F, et al. Cyproterone acetate for severe hirsutism: results of a double-blind dose ranging

- study. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 5-10.
- 30-McMullen GR, Van Herle AJ. Hirsutism and the effectiveness of spironolactone in its management. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 925-32.
- 31-Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 339-48.
- 32-Neumann F. Pharmacology and potential use of cyproterone acetate. *Horm Metab* 1977; 59: 903.
- 33-Underhill R, Dewhurst J. Further clinical experience in the treatment of hirsutism with Cyproterone acetate. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86: 139-41.
- 34-Flamigni C, Venturoli S, Fabberi R. Long-term management of hirsute patients with cyproterone acetate. In: Spona J, Aydinlik S (eds). *Hirsutism and endocrine dermatological problems*. Carnforth: Parthenon Publishing Group, 1988: 29-37.
- 35-Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketokonazole and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Metab* 1999; 84: 1304-10.
- 36-Venturoli S, Ravaioli B, Bagnoli A, et al. Contraceptive and therapeutic effectiveness of two low-dose ethinylestradiol and Cyproterone acetate regimens in the treatment of hirsute patients. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 2: 1-5.
- 37-Shapiro G, Evron S. A novel use of spironolactone: treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 51: 429-32.
- 38-Rubens R. Androgen levels during Cyproterone acetate and ethinyl estradiol treatment of hirsutism. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 313-25.
- 39-Azziz R. Use of combination oral contraceptives in the treatment of 46 hyperandrogenism and hirsutism. In: Snyder PJ, Utiger RD (eds). *Endocrinology and diabetes*. Wellesley, MA: Up to date 1999.
- 40-Lobo RA, Skinner JB, Lippan JS, et al. Plasma lipids and desogestrel and ethinyl estradiol: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1100-109.
- 41-Carmina E, Lobo RA. Peripheral androgen blockade versus glandular androgen suppression in the treatment of hirsutism. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 845-49.