

فرمولاسیون کرم موضعی اسپرونولاکتون و بررسی اثرات بالینی آن در مقایسه با قرص خوراکی در درمان هیرسوتیسم

مجید شهرتی^۱ Ph.D.، سید مسعود داوودی^۲ M.D.، سید بردیا صدر^۳ M.D.،
حسام جهانانیده^۴ M.D.، شقایق صبوری یزدی^۵ Pharm.D.

چکیده

هدف: هدف از مطالعه حاضر تعیین فرمولاسیون کرم موضعی اسپرونولاکتون و ارزیابی مقایسه‌ای تأثیر قرص و کرم اسپرونولاکتون در درمان بیماران مبتلا به هیرسوتیسم است.
روش بررسی: جهت بررسی میزان تأثیر داروی اسپرونولاکتون، تعداد ۷۷ بیمار مبتلا به هیرسوتیسم به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و ۳۹ نفر کرم اسپرونولاکتون و ۳۸ نفر قرص اسپرونولاکتون دریافت کردند. پیش از شروع درمان، متوسط نمره هیرسوتیسم در بیماران دو گروه اندازه‌گیری شد که اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. درمان بیماران به مدت ۷ ماه ادامه یافت و هر ماه بیماران توسط یک متخصص پوست معاینه شدند. پس از ۷ ماه مجدداً نمره هیرسوتیسم مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و با نمره پیش از شروع درمان مقایسه گردید.

یافته‌ها: در ۱۵/۸٪ بیماران مصرف کننده قرص اسپرونولاکتون، کاهش معنی‌داری در نمره هیرسوتیسم پس از دوره درمان ایجاد شد ($P < 0.05$). در ۴۴/۷٪ کاهش غیرمعنی‌دار و در ۳۹/۵٪ نیز هیچگونه تغییری در نمره هیرسوتیسم مشاهده نگردید. در ۵۵/۸٪ مصرف کنندگان کرم اسپرونولاکتون کاهش معنی‌دار در نمره هیرسوتیسم به وجود آمد و در ۴۴/۲٪ باقی مانده بیماران نیز کاهش ایجاد شده معنی‌دار نبود. در بین بیمارانی که در طول دوره درمان کرم اسپرونولاکتون استفاده کرده بودند، در هیچ یک از بیماران عوارض جانبی ایجاد نشد، در حالی که در ۴۰٪ بیماران مصرف کننده قرص اسپرونولاکتون عوارض جانبی شامل اختلال قاعدگی، سردرد و تهوع مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: مصرف کرم در مقایسه با مصرف قرص، با کاهش بیشتر در نمره هیرسوتیسم و عوارض جانبی کمتر همراه بود. این موارد در کنار نیاز به درمان دارویی طولانی مدت در بیماران مبتلا به هیرسوتیسم، مطرح کننده مزیت استفاده از کرم اسپرونولاکتون می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: هیرسوتیسم، اسپرونولاکتون، عوارض جانبی، کرم، قرص.

مقدمه

هیرسوتیسم یک بیماری سیستمیک ناشی از رویش موهای جنسی در زنان با الگوی شبیه مردان است که اغلب لب فوقانی، چانه، گونه‌ها، گوشه‌ها، قسمت تحتانی شکم، پشت قفسه سینه و اندام فوقانی را درگیر می‌کند (۱،۲) و در پاتوژنز آن آندروژن‌ها از جمله تستوسترون نقش اصلی را دارند. در زنان هیرسوت، تنها ۲۵٪ تستوسترون افزایش یافته ناشی از تبدیل بافتی است و مابقی آن حاصل ترشح مستقیم بافتی به ویژه در تخمدانهاست. بنابراین تخمدانها در ایجاد هیرسوتیسم نسبت به آدرنال، حائز اهمیت بیشتری هستند (۳-۱). از علل دیگر می‌توان به علل آدرنالی-هیپوفیزی، علل ترکیبی شامل تخمدان و آدرنال (۴،۳) و سرانجام علل دارویی (۲) اشاره کرد. آن چه مسلم است در تمامی موارد فوق، در پاتوژنز این بیماری آندروژن‌ها نقش اساسی دارند.

روشهای موجود جهت درمان هیرسوتیسم شامل مهار تولید آندروژن به وسیله قرصهای ضد بارداری (OCP) و دکزامتازون، بلوک اثرات آندروژن با اسپرونولاکتون، فلوتامید، سیپروترون یا فیناستراید است که هر کدام به علت عوارض جانبی خاص خود، محدودیت مصرف دارند. روشهای زیبایی نیز شامل تراشیدن، موبوهای شیمیایی، الکترولیز و لیزر هستند که با توجه به دوره طولانی بیماری هزینه بر هستند (۲). در بین درمانهای فوق دارویی اسپرونولاکتون به علت عوارض کمتر، بیشتر مورد استفاده متخصصان پوست قرار می‌گیرد (۵). با عنایت به عوارض جانبی کمتر در فرم خوراکی این دارو (۱)، اخیراً مطالعاتی درباره میزان اثربخشی کرم اسپرونولاکتون انجام شده است (۶،۷). در این مطالعه، ضمن فرمولاسیون کرم موضعی اسپرونولاکتون، اثرات درمانی آن با فرم خوراکی اسپرونولاکتون مقایسه شده است.

روش بررسی

از آن جایی که چرب شدن پوست در افراد هیرسوت باعث تشدید مشکلات می‌شود، ترجیح داده شد که در فرمولاسیون، فاز خارجی کرم اسپرونولاکتون آب در نظر گرفته شود. به منظور تهیه این کرم به صورت امولسیون روغن در آب (o/w)، ابتدا پایه کرم تهیه شد به طوری که نخست اقدام به تهیه ۹ فرمولاسیون گردید که در

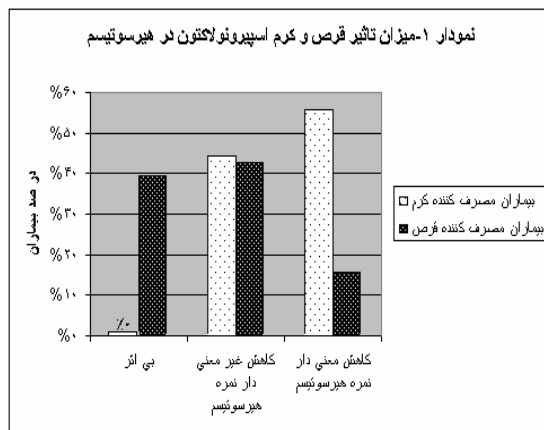
آنها از موم زنبور عسل به منظور قوام دهنده استفاده شد و میزان موم زنبور به تدریج از ۱۱ تا ۲۲ گرم افزایش یافت. در مراحل بعد، میزان موم زنبور ثابت و میزان پارافین مایع به عنوان فاز روغنی از ۳۷٪ تا ۴۷٪ و بوراکس به عنوان امولسیفایر از ۱٪ تا ۲٪ تغییر کرد. هر یک از این فرمولاسیون‌ها در طی ساخت و پس از آن از نظر تست پایداری آزمایش شدند. در فرمولاسیون از امولسیفایرهای Tween 60 و Span 60 با HLB=۱۱ و با درصد کلی ۳٪ استفاده گردید و برای وارد کردن اسپرونولاکتون به عنوان ماده مؤثره به کرم، ابتدا آن را در پروپیلن گلیکول پراکنده و سپس وارد فاز روغنی نمودیم. پس از انتخاب فرمول مناسب نهایی با غلظت اسپرونولاکتون ۵٪، کنترل‌های استاندارد فیزیکی و شیمیایی بر روی فرآورده انجام شد و پس از تأیید از لحاظ کنترل‌های فیزیکی و شیمیایی، کرم اسپرونولاکتون در بیمارستان واجد شرایط، مورد ارزیابی بالینی قرار گرفت.

در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده انجام شد، بیمارانی که با شکایت پرمویی به کلینیک تخصصی پوست در شهر تهران مراجعه می‌کردند، پس از تأیید ابتلا به هیرسوتیسم توسط پزشک متخصص، در صورت داشتن شرایط ورود، وارد مطالعه می‌شدند. پس از توضیح کامل، رضایت‌نامه کتبی در خصوص حضور داوطلبانه از بیمارستان اخذ می‌شد. بیمارانی در زمان شروع مطالعه و در طول مطالعه نایست دارویی دیگری برای درمان هیرسوتیسم استفاده می‌کردند. پس از ورود بیمارانی به مطالعه، پرسشنامه‌ای مشتمل بر مشخصات فردی و اطلاعات بالینی مورد نیاز در طرح برای هر یک از بیمارانی پر می‌شد. تعداد نمونه مورد نیاز در این مطالعه با در نظر گرفتن سطح معنی‌دار خطای نوع اول برابر ۰/۰۵ و خطای نوع دوم معادل ۰/۱۰ و بر اساس فرمول تعیین حجم نمونه در هر گروه ۳۵ نفر تعیین شد. ۹۰ بیمار دارای شرایط مورد نظر، وارد مطالعه شدند و با تخصیص تصادفی در دو گروه دریافت کننده قرص و کرم اسپرونولاکتون (در هر گروه ۴۵ نفر) قرار گرفتند.

بیماران در بدو ورود به مطالعه دارویی مورد نیاز یک ماه خود را به صورت رایگان دریافت کردند. دوز مصرفی کرم اسپرونولاکتون روزانه ۴ بار، هر بار یک واحد بند انگشت در محل ضایعه بود و دوز

و در گروه مصرف کنندگان قرص اسپرونولاکتون $25/2 \pm 9/3$ بود که اختلاف معنی داری نداشت ($P > 0/05$). در پایان مطالعه، نمره هیرسوتیسم گروه مصرف کنندگان کرم اسپرونولاکتون $18/7 \pm 8/3$ و در گروه مصرف کنندگان قرص اسپرونولاکتون $21/2 \pm 11/4$ بود. میانگین نمره هیرسوتیسم در مصرف کنندگان کرم در مقایسه با مصرف کنندگان قرص با اختلاف معنی داری کمتر بود ($P > 0/05$).

در مصرف کنندگان فرم خوراکی دارو، در $15/8\%$ بیماران نمره هیرسوتیسم به زیر ۸ که معادل نمره زنان نرمال غیر یائسه است، رسید. در $44/7\%$ بیماران کاهش ایجاد شده در نمره هیرسوتیسم معنی دار نبود ($P < 0/05$) و در $39/5\%$ نیز هیچ تغییری در نمره هیرسوتیسم ایجاد نشد. در گروه بیمارانی که از کرم اسپرونولاکتون به صورت موضعی استفاده کرده بودند، در $55/8\%$ بیماران کاهش معنی داری در نمره هیرسوتیسم ایجاد گردید ($P < 0/05$) و در $44/2\%$ بیماران این کاهش، معنی دار نبود (نمودار ۱).



در 40% بیمارانی که قرص اسپرونولاکتون را به مدت ۷ ماه دریافت کرده بودند، عوارض جانبی شامل اختلالات قاعدگی، سردرد و حالت تهوع ایجاد شد در حالی که در هیچ یک از بیماران مصرف کننده فرم موضعی دارو، عوارض جانبی اسپرونولاکتون مشاهده نشد.

مصرفی قرص اسپرونولاکتون نیز روزانه 200 میلی گرم بود. داروی مورد نیاز ماههای بعد، در هنگام معاینه ماهیانه در اختیار بیماران قرار می گرفت. نمره هیرسوتیسم در کل بیماران بر اساس جدول فریمن و گال وی (Ferriman and Gallway) محاسبه شد. طبق این روش، رشد مو در ۹ منطقه حساس به آندروژن در بدن بررسی شد. درجه رشد مو در هر منطقه بین نمره صفر (بدون موی ترمینال) تا ۴ (موهای واضح) طبقه بندی می شد. مجموع نمرات ۹ منطقه یعنی لب فوقانی، چانه، قفسه سینه، ران، بازو، پشت، کمر، بالا و پایین شکم، معادل نمره کل هیرسوتیسم هر بیمار بود. در این جدول مناطق زیر بغل و پوبیس به علت این که در مقادیر نرمال آندروژن نیز رویش مو دارند، محاسبه نمی شوند. طبق این امتیازدهی، خانمهای با نمره هیرسوتیسم بالای ۸ مبتلا به هیرسوتیسم هستند (۸).

در پیگیریهای ماهیانه بیماران، ضمن ارزیابی روند پیشرفت درمان توسط متخصص پوست، میزان تأثیر دارو نیز بر اساس نمره هیرسوتیسم ارزیابی و عوارض جانبی اظهار شده توسط بیماران در پرسشنامه ثبت می گردید. در پایان دوره ۷ ماهه مطالعه، اطلاعات به دست آمده از میزان بهبودی در نواحی پر مو، میزان رضایتمندی بیماران و شیوع عوارض جانبی به وسیله نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به این منظور از آزمون تی مستقل جهت مقایسه میانگین نمره دو گروه و آزمون کای دو به منظور مقایسه درصد کاهش آن استفاده شد.

یافته‌ها

در این تحقیق از کل ۹۰ بیمار وارد مطالعه شده، ۱۳ بیمار به علت عدم همکاری منظم در مصرف دارو از مطالعه خارج شدند و ۷۷ بیمار به طور کامل در مطالعه شرکت کردند که از این میان ۳۹ بیمار کرم و ۳۸ بیمار قرص اسپرونولاکتون دریافت کردند. در مجموع ۷۱ نفر ($92/2\%$) از این بیماران رویش مو بر روی صورت، ۴۴ نفر ($57/1\%$) بر روی گردن، ۱۰ نفر (13%) در قفسه سینه و ۱۴ نفر ($18/2\%$) نیز رویش موی زاید بر روی شکم داشتند. متوسط نمره هیرسوتیسم (Hirsutism Score) پیش از شروع درمان در گروه مصرف کنندگان کرم اسپرونولاکتون $27/5 \pm 10/4$

بحث

هیرسوتیسم به عنوان یکی از مشکلات شایع خانمها، هزینه و زمان زیادی برای درمان صرف می‌کند. طبق مطالعه‌ای در انگلستان ۸۰٪ خانمها در جهان از مشکل رشد موهای زائد رنج می‌برند (۹)، این در حالیست که در مطالعه‌ای دیگر ۲۲٪ خانمهای امریکای شمالی با این مشکل درگیر بوده اند. این بیماری علاوه بر صرف هزینه، باعث کاهش اعتماد به نفس و ایجاد انزوا و حتی گاهی افسردگی در برخی از زنان می‌شود که به سهم خود بار زیادی بر جامعه وارد می‌کند (۱۰).

مشکل دیگری که در کنار مسائل فوق برای این بیماری وجود دارد، نیاز به درمان طولانی مدت بیماران می‌باشد. برخی درمانها مانند درمانهای زیبایی شامل استفاده از موبره‌های شیمیایی، تراشیدن، الکترولیز و لیزر، علاوه بر هزینه و زمان نسبتاً زیادی که می‌گیرند، بسیار کوتاه اثرند و باعث ضخیم‌تر شدن موها می‌شوند (۲). درمانهای دارویی نیز هر یک مشکلات خاص خود را دارند. از جمله درمانهای رایج، کنتراسپتیوهای خوراکی و سیپروترون استات هستند که به دلیل عوارض جانبی مصرف طولانی مدت آنها، بی‌خطر نیست (۱۱). دگزامتازون داروی دیگری است که مورد مصرف قرار می‌گیرد (۱۲). از عوارض جانبی این دارو، افزایش احتمال ابتلا به بیماریهای عفونی به خصوص در مصرف طولانی مدت، افزایش فشار خون و استئوپروز را می‌توان نام برد (۱۱). از جمله درمانهای دارویی دیگری که به علت عوارض جانبی، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند می‌توان به تریپتورلین (۱۳) و فلوتاماید (۱۴) اشاره کرد.

با توجه به محدودیت‌های فوق‌الذکر در مورد روشهای دارو درمانی هیرسوتیسم در این مطالعه، فرم موضعی و خوراکی اسپرونولاکتون مورد بررسی قرار گرفت. اثرات این دارو در درمان هیرسوتیسم با سه مکانیسم جلوگیری از بیوسنتز آندروژنهای آدرنالی و تخمدانی، رقابت با رسپتورهای آندروژنی در فولیکولها و ممانعت مستقیم از فعالیت $5-\alpha$ - ردوکتاز انجام می‌شود که مهمترین آنها مهار رقابتی رسپتورهاست که در فرم موضعی دارو نیز مورد توجه می‌باشد (۲، ۳، ۷).

اسپرونولاکتون در حال حاضر به عنوان یکی از داروهای رایج

برای درمان هیرسوتیسم مورد استفاده قرار می‌گیرد. دوز مصرفی مناسب آن ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز برای هیرسوتیسم است که پس از یک دوره کامل درمان می‌توان با دوز نگهدارنده ۵۰-۲۵ mg آن را ادامه داد (۳). شکل خوراکی دارو، عوارض جانبی زیادی ایجاد می‌کند که از جمله آنها می‌توان به سردرد، سرگیجه، گیجی، اغتشاش شعور، آتاکسی، راش پوستی و عوارض گوارشی شامل کرامپهای شکمی و اسهال اشاره کرد. ژنیکوماستی، بزم شدن صدا، نامنظم شدن سیکل ماهانه و ناتوانی جنسی نیز از سایر عوارض جانبی این داروست (۱۵). در مطالعه‌ای بر روی ۵۴ بیمار مبتلا به آکنه و هیرسوتیسم تحت درمان با اسپرونولاکتون، در کل، ۹۱٪ بیماران دچار عوارض جانبی شده بودند که ۷۲٪ اختلالات قاعدگی، ۲۴٪ درد ناحیه سینه و سایرین تهوع، استفراغ، گیجی، سردرد و خواب‌آلودگی پیدا کردند. تقریباً تمام بیماران مورد مطالعه به ژنیکوماستی مبتلا شدند و ۲ نفر نیز دچار کلوسما گردیدند (۱۶).

مطالعات نشان داده است که بهترین اثر درمانی اسپرونولاکتون از طریق مهار رسپتورها با دوز ۲۰۰ mg حاصل می‌شود (۳) که این اثر به وسیله داروی موضعی نیز قابل دستیابی است. علاوه بر این در شکل موضعی، با توجه به عدم وجود دارو یا متابولیت‌های آن در پلاسما و ادرار می‌توان نتیجه گرفت که جذب پوستی ناشی از مصرف موضعی ناچیز است و این خود مانع ایجاد عوارض جانبی می‌شود (۱۷، ۱۸).

در این مطالعه در ۵۵/۸٪ بیماران گروه استفاده کننده از کرم اسپرونولاکتون، کاهش معنی‌داری ($p < 0.05$) در نمره هیرسوتیسم ایجاد شد در حالی که در گروه مصرف کنندگان قرص اسپرونولاکتون، تنها ۱۵/۸٪ بیماران کاهش معنی دار در نمره هیرسوتیسم را تجربه کردند. ضمن این که در بیماران که از کرم اسپرونولاکتون استفاده کرده بودند، در هیچ یک از موارد کرم کاملاً بی‌تأثیر نبود، در حالی که در ۳۹/۵٪ بیماران پس از طی دوره درمان با قرص اسپرونولاکتون، هیچ تغییری در نمره هیرسوتیسم ایجاد نشد. در مجموع، کاهش ایجاد شده در نمره هیرسوتیسم در بیماران که از فرم موضعی دارو استفاده کرده بودند، با اختلاف معنی داری بیشتر از مصرف کنندگان قرص

8. Ehrmann DA. Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovarian syndrome, in endocrinology. 4th Edition. Philadelphia, Saunders 2000; Chap 160.
9. Dawber RP. Guidance for the management of hirsutism. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1227-34.
10. Shapiro J, Lui H. Treatment for Unwanted Facial Hair. *Skin therapy Letter com* 2005.
11. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 34th Edition. Pharmaceutical Press 2004; 973: 1068-1242.
12. Carmina E. The addition of dexamethasone to antiandrogen therapy for hirsutism prolongs the duration of remission. *American society for Reproductive medicine* 2001; 24: 267-276.
13. Pazos F. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist, Triptorelin, Flutamide and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertility and Sterility* 1999; 71: 122-128.
14. Fruzzetti F. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central peripheral Effects. *Fertility and sterility* 1999; 71: 445-451.
15. Helfer EL, Miller JL, Rose LI. Side-Effects of spironolactone therapy in hirsute woman. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; 66: 208-211.
16. Hughes BR, Cunliffe WJ. Tolerance of spironolactone. *Br J Dermatol* 1988; 118: 687-691.
17. Rey FO, Valterio C, Locatelli L, Ramelet AA, Felber JP. Lack of endocrine systemic side effects after topical application of spironolactone in men. *J*

اسپیرونولاکتون بود. تأثیر بیشتر فرم موضعی دارو در مطالعه‌ای که انجام شد، مشابه مطالعه انجام شده توسط Overdiek و همکارانش است (۶). از طرف دیگر در مطالعه ما هیچگونه عارضه جانبی در مصرف کنندگان کرم اسپیرونولاکتون مشاهده نشد که این موضوع با نتایج مطالعات مشابه همخوانی دارد (۱۸،۱۷)، در حالی که در ۴۰٪ مصرف کنندگان قرص اسپیرونولاکتون عوارض جانبی شامل اختلال قاعدگی، سردرد و تهوع ایجاد شد.

نتیجه گیری . همان طور که ذکر شد اثرات درمانی کرم اسپیرونولاکتون بهتر از فرم خوراکی آن است، در حالی که فرم موضعی، عوارض جانبی قرص را نیز ندارد. به نظر می رسد، با توجه به نیاز به درمان طولانی مدت در بیماران هیپرسوت، استفاده از کرمهای موضعی اسپیرونولاکتون انتخاب مناسبتری باشد.

References

1. Burns DA, Breathnack SM, Cox N, Griffiths CE. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th Edition, Blackwell science 2004; 98-107.
2. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 499-530.
3. Azziz R. Idiopathic hirsutism and uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertility and Sterility* 1998; 70: 274-278.
4. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Europ J of Endocrinol* 1998; 139: 421-423.
5. Cumming DC. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 1982; 247: 1245-8.
6. Overdiek HW. New insights in the pharmacokinetics of spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 469-74.
7. Aziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obst. Gyn.* 2003;101: 995-1007.

Endocrinal Invest 1988; 11(4): 273-5.

18. Califano L, Cannavo S, Siragusa M, Girardi R.

Experience in the therapy of acne with topical

administration of spironolactone as an antiandrogen.

[Clin Ter](#) 1990;135(3): 193-9.