مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال سوم ـ شمارهٔ ۱ ـ صفحه‌های ۳۶-۳۱ (بهار ۱۳۸۰)

ساخت و بررسی بالینی کرم اسپیرنولاکتون در درمان هیرسوتیسم

دکتر نوید سعادت، دکتر پیام صالحی، دکتر علی امامی، دکتر علیرضا مرتضوی

چکیده: اسپیرنولاکتون یک داروی ضد فشار خون بوده که اثرات ضد آندروژنی آن نیز شناخته شده است. اثرات ضد آندروژن اسپیرنولاکتون موضعی نیز در حیوانات ثابت شده است. در این مطالعه سعی شد تا با تهیه ترکیب مناسب کرم اسپیرنولاکتون، اثرات آن بر زنان مبتلا به هیرسوتیسم ارزیابی گردد. این پژوهش در دو فاز انجام شد. در مرحله اول فرمولاسیون مناسب اسپیرنولاکتون موضعی تهیه شد. بدین ترتیب که کرم‌های حاوی ۲٪ اسپیرنولاکتون در پایه کرم‌های آبی، تامپون، محو شونده، روغنی و کرم سرد ساخته شد و سپس آزمون‌های کنترل فیزیکی و شیمیایی شامل آزمون‌های بررسی خصوصیات ظاهری، بررسی یکنواختی، قوام ظاهری و قابلیت پخش، آزادسازی ماده مؤثر از پایه کرم و تعیین مقدار ماده مؤثر روی کرم‌های ساخته انجام شد. در مرحله دوم پژوهش، بهترین فرمولاسیون کرم ساخته شده روزانه ۲ بار به مدت ۳ ماه در ۱۲ خانم ۵۰-۱۷ ساله مبتلا به هیرسوتیسم خفیف تا متوسط استفاده شد. هیرسوتیسم این بیماران عمدتاً در ناحیه صورت بود و هر بار ۱ گرم از کرم اسپیرنولاکتون را فقط در یک طرف صورت می‌مالیدند. در مدت درمان هیچ یک از بیماران موهای صورت را بر نداشتند. یافته‌های بدست آمده از این بررسی‌ها نشان داد که کرم اسپیرنولاکتون ۲٪ تهیه شده در پایه کرم آبی، بهترین و پایدارترین کرم بوده و خصوصیات فیزیکی و شیمیایی مناسبی داشت. بررسی‌های ماهانه و همچنین بعد از اتمام دوره ۳ ماهه درمان، اثری بر روی رشد موها پس از استفاده از این ترکیب را در مقایسه با طرف دیگر صورت نشان نداد. مصرف موضعی کرم اسپیرنولاکتون ۲٪ تأثیری بر روی هیرسوتیسم و رشد موها نداشت. استفاده از فرمولاسیون‌های دیگر و دوزهای بالاتر دارو در مطالعات جامعتر پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: اسپیرنولاکتون موضعی، هیرسوتیسم، آزادسازی دارو

مقدمه

نقش افزایش سطح آندروژن‌ها در بروز و پیشرفت هیرسوتیسم بخوبی شناخته شده است.[۱،۲] در زنان به طور طبیعی سنتز آندروژن‌ها توسط تخمدان‌ها و غدد فوق کلیوی صورت می‌گیرد و بخشی از آن نیز از تبدیل محیطی تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون که متابولیت نیرومندتری است بدست می‌آید.[۳] به همین علت مصرف داروهای آنتی‌آندروژنیک در درمان هیرسوتیسم متداول شد.[۴و۵] داروهای آنتی‌آندروژنیک به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند. دسته اول مهار کننده‌های ۵ - آلفا ردوکتاز بوده که با تستوسترون در اتصال به جایگاه آنزیم فوق

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم
دانشکده داروسازی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

رقابت می‌کنند. گروه دوم مهارکننده‌های رسپتورهای آندروژن بوده که با اتصال تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون به پروتئین رسپتور آندروژن رقابت می‌کنند. اسپیرنولاکتون یک داروی مدر ضد فشار خون بوده که در توبول دیستال کلیوی در محل تبادل سدیم ـ پتاسیم عمل می‌کند.[۶،۷] این دارو از سال ۱۹۶۰ میلادی شناخته و اثرات ضد آندروژنی آن بصورت مهارکننده رقابتی دی‌هیدروتستوسترون در سال ۱۹۶۵ کشف شد.[۸] از سال ۱۹۷۸ مطالعات بسیاری به منظور ارزیابی اثرات بالینی این دارو در درمان هیرسوتیسم انجام شده است، ولی اکثر این مطالعات از اسپیرنولاکتون خوراکی استفاده کرده‌اند.[۹-۱۳] به منظور جلوگیری از دیگر عوارض ضد آندروژنی این دارو (مانند بی‌نظمی‌های قاعدگی و سفت‌شدن پستان‌ها)، مصرف آن بصورت کرم موضعی، پیشنهاد شده است.[۱۴-۱۶] اثرات ضد آندروژنی اسپیرنولاکتون موضعی در حیوانات ثابت شده است.[۱۷] مطالعات محدودی در ایران به شیوع بالای بیماری هیرسوتیسم در کشور اشاره کرده‌اند.[۱۸] تا کنون مطالعه‌ای بر روی درمان موضعی این بیماران در کشور انجام نشده است. در این مطالعه سعی شد تا با تهیهٔ ترکیب مناسب کرم موضعی اسپیرنولاکتون، اثرات بالینی آن را بر زنان مبتلا به هیرسوتیسم ارزیابی کنیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارازمایی بالینی در دو مرحله انجام شد. در مرحله اول فرمولاسیون مناسب اسپیرنولاکتون موضعی تهیه و به منظور جلوگیری از واکنش‌های حساسیتی احتمالی، غلظت ۲٪ جهت انجام مطالعه انتخاب شد. برای انتخاب شکل دارویی، از آنجا که پودر اسپیرنولاکتون یک ترکیب نامحلول در آب می‌باشد و با در نظر گرفتن دیگر عوامل مانند پذیرش بیمار، جلوگیری از خشکی پوست، برداشت آسان، مشکل ظاهری فراورده و همچنین مطالعات دیگر پژوهشگران، شکل کرم برای اسپیرنولاکتون موضعی در نظر گرفته شد. به منظور ساخت کرم اسپیرنولاکتون ۲٪ از پودر اسپیرنولاکتون با درجه خلوص ۹۹٪ و نقطه ذوب ۲۰۱ درجه سانتی‌گراد (ساخت ایتالیا به سفارش شرکت پارس مینو) در پایه کرم‌های کرم سرد،[i] آبی، تامپون، محوشونده[ii] و روغنی استفاده شد.[۱۹] برای ساخت ۱۰۰ گرم از هر کرم به طور جداگانه ۲ گرم پودر اسپیرنولاکتون به پایه آن اضافه شد؛ پایه کرم سرد (۱۲ گرم موم سفید، ۱۲/۵ موم ستیل استر، ۵۶ گرم پارافین مایع، ۰/۵ گرم برومات سدیم و ۱۹ گرم آب خالص)؛ کرم آبی (۳۰ گرم موم امولسیون شده، ۱ گرم فنوکسی‌اتانول و ۶۹ گرم آب خالص)؛ کرم تامپون (۳۰ گرم پماد امولسیون شده، ۲/۵ گرم فسفات سدیم، ۰/۵ گرم اسید سیتریک مونوهیدراته، ۰/۰۵ گرم کلر کرزول و ۶۷/۵ گرم آب خالص جوشیده و سرد شده)؛ کرم محوشونده (۱۳ گرم اسید استئاریک، ۱ گرم الکل استاریل و ۱ گرم استیل الکل برای فاز روغنی و ۱۰ گرم گلیسیرین، ۰/۱ گرم متیل پارابن، ۰/۰۵ گرم پروپیل پارابن، ۰/۹ گرم هیدروکسید پتاسیم و ۷۳/۹۵ آب خالص برای فاز آبی)؛ پایه کرم روغنی (۵۰ گرم پماد الکل پشم[iii]، ۱ گرم فنوکسی اتانول،

i- Cold cream
ii- Vanishing cream
iii- Wool alcohol ointment

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

۰/۵ گرم سولفات منزیم خشک شده و ۴۸/۵ گرم آب خالص). تمام مواد اصلی بکار رفته در این مطالعه ساخت شرکت Merck آلمان می‌باشد.

آزمون بررسی خواص ظاهری کرم شامل رنگ، بو و شکل ظاهری و همچنین یکنواختی، قوام ظاهری و قابلیت پخش کرم‌های تهیه شده انجام شد. به منظور بررسی روند آزاد سازی و میزان اسپیرنولاکتون موجود در کرم‌ها از یکی از روش‌های in-vitro به نام روش غشایی با سلول پخش با فاز گیرنده ساکن (اتانول) استفاده شد.[۲] پایداری فیزیکی و شیمیایی کرم‌ها به مدت سه ماه در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتیگراد) و یخچال (۴ درجه سانتیگراد) بررسی شد.

به منظور ارزیابی بالینی، بهترین فرمولاسیون تهیه شده کرم اسپیرنولاکتون ۲٪ به ۱۲ خانم مبتلا به هیرسوتیسم در ناحیه صورت (بر اساس طبقه‌بندی Ferriman-Gallway)[۲۱] تجویز شد. این مطالعه بر روی ۱۲ بیمار ۵۰-۱۷ ساله مبتلا به هیرسوتیسم مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان امیرالمؤمنین(ع) شهر سمنان در فاصلهٔ زمانی بهمن ماه ۱۳۷۷ تا اردیبهشت ۱۳۷۸ انجام گرفت. افراد مبتلا به دیگر بیماری‌های غدد از مطالعه حذف شدند. تشخیص عدم ابتلا به دیگر بیماری‌های غدد که توسط پزشک فوق تخصص غدد با انجام آزمایش‌های T_3، T_4، TSH، FSH، LH، کورتیزول، DHEAS و تستوسترون صورت گرفت. در ابتدا بیماران انتخاب شده کاملاً توجیه شده، روند درمانی برای آنها توضیح داده شد و رضایت‌نامهٔ کتبی از همهٔ بیماران مورد مطالعه اخذ شد. کرم روزانه در دو نوبت صبح و شب به مقدار تقریبی یک گرم توسط بیماران در یک طرف صورت استعمال شد. مدت درمان ۳ ماه بود و در حین درمان هیچ یک از بیماران موهای صورت را برنداشتند و درمانی هیرسوتیسم دریافت نکردند. برای سنجش تأثیر کرم اسپیرنولاکتون تهیه شده، بیماران در شروع درمان و فواصل یک ماه و همچنین در پایان سه ماه توسط پزشک متخصص پوست معاینه شدند و از نظر بروز عوارض جانبی و اثربخشی کرم اسپیرنولاکتون در مقایسه با نواحی قرینه درمان نشده، مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای مقایسه میانگین مقدار ماده مؤثر در کرم‌های تهیه شده از آزمون آنالیز واریانس و مقدار ماده مؤثر در آزمون پایداری از آزمون t زوج استفاده شد.

یافته‌ها

آزمون بررسی خواص ظاهری بر روی تمام انواع کرم‌های ساخته شده انجام گرفت. تمامی کرم‌های ساخته شده از نظر رنگ، بو و شکل ظاهری دارای حالت مطلوبی بودند. فقط کرم تهیه شده در پایه روغنی از نظر ظاهری بصورت توده غیر یکنواخت خمیری زرد رنگ بوده که حالت مطلوبی نداشت و از مطالعه حذف شد. قابلیت پخش نیز تنها در پایه روغنی خوب نبود. بیشترین مقدار داروی آزاد شده متعلق به کرم‌های تهیه شده در پایه‌های کرم آبی و کرم تامپون بود (جدول ۱) و کمترین مقدار مربوط به کرم اسپیرنولاکتون در پایه کرم سرد بود. پایه کرم سرد نیز از این مرحله به بعد از مطالعه حذف شد. مقدار ماده مؤثر موجود در هر سه کرم آبی، تامپون و محو شونده در محدوده قابل قبول USP[i] قرار داشتند. هرچند

i- Unites States Pharmacopoeia

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

جدول ۱ـ میزان اسپیرنولاکتون آزاد شده برحسب میلی‌گرم در اتانول به عنوان فاز گیرنده از پایه کرم‌های مختلف

زمان(ساعت) / نوع پایه	۰/۵	۱	۲	۴	۶	۸
کرم سرد	۰/۱۲۳±۰/۰۵۲*	۰/۱۲۹±۰/۰۲۰	۰/۲۰۰±۰/۰۴۷	۰/۳۲۸±۰/۰۷۵	۰/۳۳۲±۰/۰۳۰	۰/۳۴۰±۰/۰۲۲
کرم آبی	۰/۶۵۰±۰/۱۰۳	۱/۰۰۶±۰/۱۸۸	۲/۰۰۷±۰/۱۰۰	۲/۹۱۶±۰/۳۵۲	۴/۳۶۳±۰/۱۷۱	۵/۴۲۰±۰/۳۶۶
کرم تامپون	۱/۰۵±۰/۱۱۵	۱/۲۹۲±۰/۲۲۱	۲/۱۶۰±۰/۳۲۱	۳/۲۷۰±۰/۳۸۵	۴/۲۶۰±۰/۴۲۶	۴/۹۷۰±۰/۳۷۲
کرم محو شونده	۰/۲۵۰±۰/۰۵۳	۰/۵۶۰±۰/۰۴۵	۱/۴۱۶±۰/۱۹۲	۲/۶۲۱±۰/۲۶۲	۳/۷۲۱±۰/۳۰۳	۵/۱۱۲±۰/۴۷۰

* اعداد بیانگر انحراف معیار ± میانگین برحسب میلی‌گرم می‌باشند.

مقدار ماده مؤثر موجود در کرم اسپیرنولاکتون تهیه شده در پایه کرم آبی بالاتر از کرم تامپون بود (۱۹/۵±۰/۱۹ در مقابل ۱۸/۹±۰/۱۲ میلی گرم، P< ۰/۰۵)؛ کرم تهیه شده در پایه محو شونده پس از ارزیابی خواص ظاهری، یکنواختی و قابلیت پخش در آزمون پایداری سه ماهه، حالت مطلوبی نداشت و از مطالعه حذف گردید. میزان ماده مؤثر موجود در کرم اسپیرنولاکتون در پایه کرم آبی و تامپون پس از سه ماه نگهداری در یخچال و دمای اتاق کاهش یافت (جدول ۲ و۳) ولی این کاهش در مورد کرم با پایه تامپون بیشتر بود (P< ۰/۰۵).

نتایج مطالعه بالینی:

متوسط سنی بیماران مورد مطالعه ۴±۳۱ سال بود. ۶۷٪ از بیماران مبتلا به هیرسوتیسم دارای سابقه فامیلی هیرسوتیسم بودند. زمان شروع بیماری در ۸۰٪ موارد پس از زمان بلوغ بود. تنها ۲۵٪ بیماران مبتلا به هیرسوتیسم در دیگر نقاط بدن غیر از صورت بودند. در طی مدت درمان هیچ عارضه جانبی در صورت دیده نشد. بررسی‌های ماهانه و همچنین بعد از اتمام دوره سه ماهه درمان، اثری بر روی رشد موها پس از استفاده از این ترکیب را در مقایسه با طرف دیگر صورت نشان نداد.

بحث

برای ساخت کرم اسپیرنولاکتون سعی شد از انواع مختلف پایه‌ها استفاده شود تا مطلوبترین، مناسبترین و پایدارترین فرمولاسیون تهیه شود. در بین فراورده‌های نیمه جامد، کرم‌ها به عنوان امولسیون‌های قابل پخش توصیف شده و به طور گسترده‌ای در اشکال دارویی پوستی بکار می‌روند. پایه کرم سرد یک امولسیون آب در روغن می‌باشد. این کرم در موقع استفاده در روی پوست باعث ایجاد احساس خنکی در پوست شده، چون حالت مسدود کنندگی دارد، از تبخیر آب پوست جلوگیری می‌کند. کرم آبی به علت هیدروفیل بودن با شستشو قابل برداشت است و همچنین نفوذ خوبی به داخل پوست دارد. کرم تامپون نیز یک امولسیون روغن در آب است که به علت اسیدیته مناسب با پوست سازگاری خوبی با بدن دارد. کرم محو شونده نیز پس از مصرف اثری برجای نمی‌گذارد. در نهایت، کرم روغنی به دلیل خاصیت مسدودکنندگی باعث حفظ رطوبت پوست می‌گردد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

جدول ۲ـ نتایج حاصل از آزمون تعیین مقدار مادهٔ مؤثر (میلی‌گرم) موجود در کرم‌های اسپیرنولاکتون نگهداری شده در دمای اتاق ($25^{o}C$)

زمان (ماه) / نوع پایه	۰	۱	۲	۳
کرم آبی	۱۹/۵۰±۰/۱۹	۱۹/۴۶±۰/۲۰	۱۹/۳۸±۰/۲۰	۱۸/۹۶±۰/۲۳
کرم تامپون	۱۸/۹۰±۰/۱۸	۱۷/۸۲±۰/۲۴*	۱۳/۱۲±۰/۲۷*	–

* $P< ۰/۰۵$ در مقایسه با کرم آبی.

جدول ۳ـ نتایج حاصل از آزمون تعیین مقدار مادهٔ مؤثر (میلی‌گرم) موجود در کرم‌های اسپیرنولاکتون نگهداری شده در یخچال ($4^{o}C$)

زمان (ماه) / نوع پایه	۰	۱	۲	۳
کرم آبی	۱۹/۵۰±۰/۱۹	۱۹/۴۰±۰/۲۲	۱۹/۳۷±۰/۱۷	۱۹/۱۰±۰/۲۰
کرم تامپون	۱۸/۹۰±۰/۱۲	۱۸/۴۶±۰/۱۳	۱۵/۸۸±۰/۲۵*	–

* $P< ۰/۰۵$ در مقایسه با کرم آبی.

در مجموع نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که کرم اسپیرنولاکتون ۲٪ در پایه کرم آبی، بهترین و پایدارترین کرم است و خصوصیات فیزیکی و شیمیایی مناسبی داشت.

مطالعات مختلفی اثرات آنتی آندروژنی اسپیرنولاکتون موضعی را در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده‌اند.[۲۲،۲۳] همچنین مطالعات دیگری ثابت نموده است که اسپیرنولاکتون موضعی هیچگونه اثرات سیستمیکی از خود بروز نمی‌دهد.[۲۴،۲۵] در مطالعه حاضر نیز پس از مصرف سه ماه متوالی از این کرم، هیچگونه عوارض جانبی سیستمیک یا موضعی دیده نشد. گروهی از محققان کانرنون[i] موضعی (متابولیت اسپیرنولاکتون) را در درمان هیرسوتیسم مؤثر دانستند[۱۴] و گروهی دیگر نیز نتایج موفقیت‌آمیزی بدست نیاورده‌اند.[۱۶] نیلسون و همکارانش در مطالعه‌ای میزان بهبود بیماران را پس از مصرف کرم موضعی کانرنون ۶۳٪ اعلام کردند. در این مطالعه ۱۶ خانم با هیرسوتیسم ایدیوپاتیک به مدت سه ماه تحت درمان با کرم کانرنون قرار گرفتند. میزان بهبود بر اساس تعداد دفعات برداشت مو بود که در دفتر خاطرات ثبت می‌شد.[۱۴] البته در این تحقیق بر خلاف مطالعهٔ فعلی بیماران موهای صورت را قبل از درمان و حین درمان برمی‌داشتند. به نظر می‌رسد که در این حالت سطح پاپی‌درمی و سلول‌های ماتریسی مو که محل وجود گیرنده‌های آندروژنی می‌باشند، مستقیماً در معرض تماس با مولکول‌های اسپیرنولاکتون قرار می‌گیرند و این گیرنده‌ها توسط

i- Canrenone

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

مولکول‌های اسپیرنولاکتون که غلظت بالایی در مجاورت گیرنده‌ها پیدا کرده‌اند، مسدود می‌شود. گومز و همکارانش[۱۶] مطالعه‌ای را بر روی ۱۲ خانم مبتلا به هیرسوتیسم خفیف انجام دادند که در این مطالعه کرم اسپیرنولاکتون و دارونما در دو منطقهٔ قرینه قابل مقایسه از پوست استعمال شد. ماهانه و پس از گذشت ۳ ماه میزان رشد موها اندازه‌گیری شد و هیچگونه بهبودی در بیماران مشاهده نشد. در مطالعه حاضر، معیار بهبود انتخاب شده و روش استفاده دارو بر روی موضع بسیار شبیه مطالعه گومز بود. با توجه به نتایج یکسان، به نظر نمی‌رسد که روش استفاده مستقیم کرم برروی موضع بدون برداشت موها سودمند و مؤثر باشد.

در مجموع به نظر می‌رسد که علت عدم تأثیر کرم ۲٪ اسپیرنولاکتون با وجود مؤثر بودن متابولیت آن (کانرنون)، شاید متابولیزه نشدن اسپیرنولاکتون موضعی و تبدیل نشدن آن به متابولیتی باشد که توانایی تأثیرگذاری بر هیرسوتیسم دارد. البته این احتمال وجود دارد که اشکال دیگر دارو مانند لوسیون و محلول اسپیرنولاکتون نفوذپذیری بهتر و بیشتری در پوست و فولیکول‌های مو داشته باشد و یا غلظت‌های بالاتر کرم اسپیرنولاکتون تأثیر بالاتری بر رشد موها بگذارد. این فرضیات نیاز به مطالعات بیشتر و گسترده‌تری در آینده دارند.

References

1.Givens JR. Normal and abnormal androgen metabolism. Clin Obstet Gynecol 1978; 21: 115-9.

2.Kirschner MA, Zucker IR, Jespersen D. Idiopathic hirsutism: an ovarian abnormality. N Engl J Med 1976; 294:637-42.

3.Brauthwaite SS, Jabamoni R. Hirsutism. Arch Dermatol 1983; 119: 274-85.

4. Boiselle A, Tremblay RR. New therapeutic approach to the hirsute patient. Fert Steril 1979; 32: 276-9.

5.Ober KP, Hennesey JF. Spironolactone therapy for hirsutism in a hyperandrogenic woman. Ann Intern Med 1987; 89: 643.

6. Janne OA, Bardin CW. Androgen and antiandrogen receptor binding. Ann Rev Physiol 1984; 46: 107-18.

7. Lerner LJ. Androgen antagonists. Pharmac therap 1975; 1: 217-231.

8. Kagawa CM. Blocking the renal electrolyte effects of mineralocorticoids with orally active spironolactone. Endocrinology 1960; 67: 125-9.

9. Hammerstein J, Moltz L Schwartz U. Antiandrogens in the treatment of acne and hirsutism. J Steroid Biochem 1983; 19: 591-8.

10.Pittaway DE, Maxson WS, Wentz AC. Spironolactone in combination drug therapy for unresponsive hirsutism. Fertil Steril 1985; 43: 878-81.

11.Lee O, Farquhar C, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism or acne. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: 194-8.

12.Shapiro J, Price VH. Hair regrowth. Therapeutic agents. Dermatol Clin 1998; 16: 341-56.

13.Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SSC. Treatment of hirsutism with spironolactone. JAMA 1982; 247: 1295-9.

14.Nielson P. Treatment of moderate idiopathic hirsutism with a cream containing canrenone. Dermatologica 1982; 165: 636-9.

15.Messina M, Manieri C, Musso MC, Pastorino R. Oral and topical spironolactone therapies in skin androgenisation. Panminerva Med 1990; 32: 49-55.

16.Gomez F. Lack of effect of a spironolactone-containing cream on hair growth in hirsute women. Dermathologica 1987; 174: 102-4.

17.Seki T, Toyomoto T, Morohashi M. Effects of topically applied spironolactone on androgen stimulated glands in the hamster pinna. J Dermatol 1995; 22: 233-7.

۱۸. عزیزی ف. بررسی بیماران یک متخصص داخلی و غدد مترشحه داخلی. دارو و درمان، سال ۲، شماره ۱۹، صفحات ۴۶ تا ۴۹، ۱۳۶۴.

19.United States Pharmacopia, National Formulatory; 23rd ed. US Pharmacopial Convention Inc. Easton, 1995; pp 1435-7.

20.British Pharmacopoeia. HMSO, London. 1993; pp. 627-8.

21.Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961; 24: 1440-7.

22.Weissman A, Bowden J, Frank BL, Horwitz SN. Antiandrogenic effects of topically applied spironolactone on the hamster flank organ. Arch Dermatol 1985; 121: 57-62.

23.Noto G, Paravata G, Bongirno MR, Bosco M, Arico M. Topical canrenoic acid: quantification of the antiandrogenic activity in the hamster flank organ. Int J Dermatol 1991; 30: 810-3.

24.Beradesca E, Gabba P, Grazioli I, Melzi G. Pharmacokinetic study for chronic topical spironolactone administration and sebometric analysis in patients affected by acne. Ann Ital Dermatol Clin 1993; 47: 237-41.

25.Rey F, valterio C, Locatelli L, Ramelet A, Felber J. Lack of endocrine systemic side effects after topical application of spironolactone in man. J Endocrinol Invest 1988; 11: 273-8.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]