

LIỆU PHÁP KHÁNG ANDROGEN TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TRÚNG CÁ

Ths. Đặng Bích Diệp*, TS. Lê Hữu Doanh*

Trứng cá (acne) là bệnh da thường gặp ở lứa tuổi thanh, thiếu niên tuổi từ 13 đến 25, đa số tập trung ở tuổi từ 14 đến 19. Trong đó, có đến 10% bệnh nhân xuất hiện mụn ở độ tuổi 35-44 [1], [2]. Có nhiều nguyên nhân gây bệnh trứng cá, tuy nhiên yếu tố gen và giới tính là yếu tố quan trọng trong sự xuất hiện bệnh. Nghiên cứu trên bệnh nhân trứng cá sau tuổi trưởng thành cho thấy 50% bệnh nhân có tiền sử gia đình bị bệnh trứng cá [3]. Hầu hết ở các lứa tuổi, trứng cá gặp ở nữ giới nhiều hơn nam giới [2]. Có tới 70-87% người trưởng thành bị bệnh trứng cá với mức độ khác nhau. Bệnh thường xuất hiện ở mặt, lưng, ngực, tiến triển từng đợt, dai dẳng. Bệnh không nguy hiểm nhưng do vị trí tổn thương thường ở mặt nên gây trở ngại lớn về mặt thẩm mỹ, ảnh hưởng tới tâm lý và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Các phương pháp điều trị thường sử dụng bao gồm các thuốc bôi tại chỗ và uống. Tuy nhiên, 81% nữ điều trị thất bại với phương pháp kháng sinh đường toàn thân đơn thuần và 15-30% thất bại với isotretinoin [4]. Liệu pháp hormon có thể được bổ sung vào phương pháp điều trị ở một số trường hợp.

1. Vai trò của hormone trong cơ chế sinh bệnh của trứng cá

Sinh bệnh học của trứng cá liên quan đến 4 cơ chế chính: 1). Tăng sản xuất chất bã nhờn do sự kích thích tuyến bã bởi androgen; 2). Bất thường về sừng hóa nang lông dẫn đến hình thành các nút sừng và comedone, 3). Tăng vi khuẩn *Propionibacterium acne*, 4). Viêm nang lông và

quanh nang lông. Sự sản xuất chất bã nhờn có vai trò quan trọng trong sự hình thành mụn trứng cá và bị tác động bởi kích thích hormon và vi khuẩn *P. acne*.

Đơn vị nang lông - tuyến bã gồm 4 thành phần riêng biệt: nang lông, tuyến bã, chất bã nhờn và hành lông. Số lượng, kích thước và sự hoạt động của tuyến bã ảnh hưởng tới sự hình thành mụn. Trong khi số lượng tuyến bã ổn định thì kích thước tuyến lại tăng dần theo tuổi [5]. Chất bã có chứa acid béo là môi trường thuận lợi cho *P. acne* – vi khuẩn cộng sinh trên da phát triển [6]. Các hormon androgens và estrogens có ảnh hưởng rõ rệt tới sinh bệnh học trứng cá. Vì vậy, hiểu rõ được vai trò của các hormon này có ý nghĩa quan trọng trong lựa chọn liệu pháp hormon: androgens kích thích hình thành mụn trong khi estrogens hạn chế mụn trứng cá.

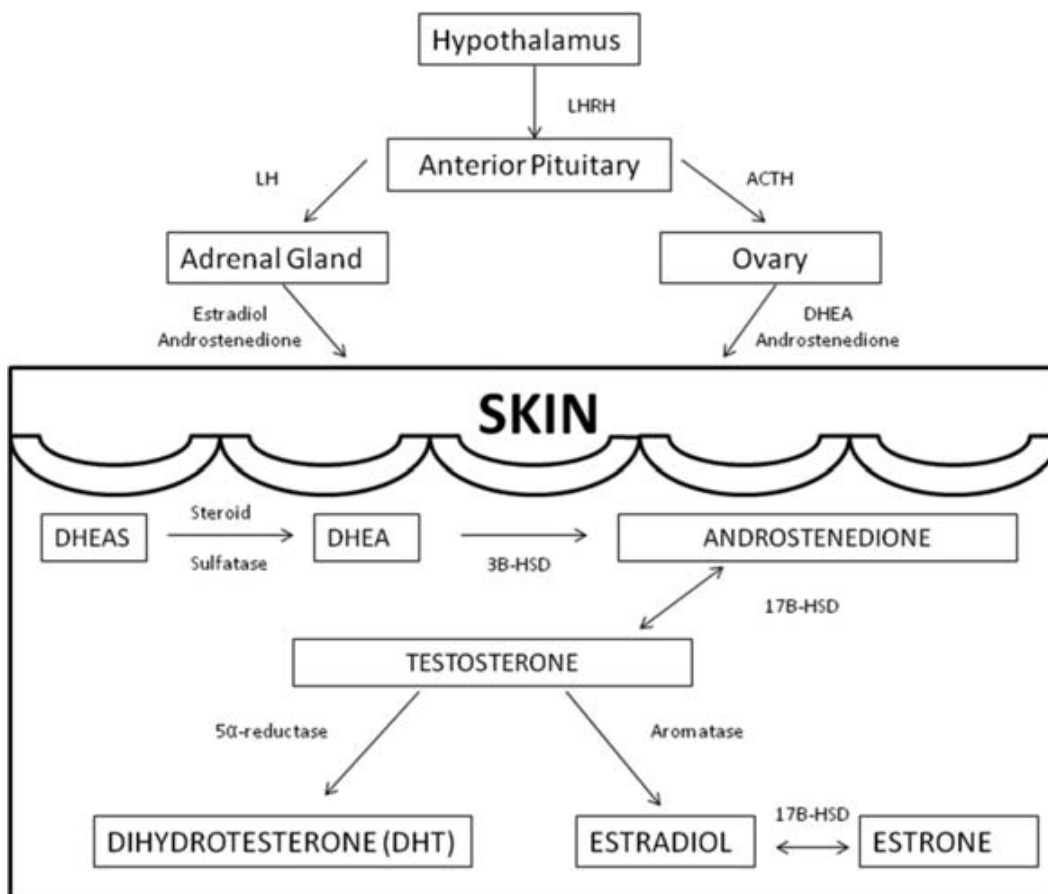
1.1. Androgens

Androgens kích thích hình thành mụn do kích thích tuyến bã tăng sản xuất chất bã nhờn, giảm lỗ dẫn ra trên bề mặt da góp phần làm bít tắc nang lông tuyến bã, từ đó hình thành comedone [4]. Mối tương quan giữa sự gia tăng bình thường của nồng độ androgens trong máu và sự sản xuất chất bã nhờn ở lứa tuổi dậy thì và lứa tuổi đặc trưng khởi phát trứng cá (cũng ở giai đoạn dậy thì) cho thấy vai trò quan trọng của androgens trong bệnh sinh bệnh trứng cá. Ngoài ra, vai trò của androgens cũng được thể hiện trong biểu hiện lâm sàng mụn trứng cá ở những trường hợp cường androgen.



Tuyến thượng thận và tuyến sinh dục là cơ quan chính sản xuất androgens. Tuy nhiên, androgens có thể được sản xuất bởi tuyến bã của da. Sản xuất androgen tại các tuyến bã là kết quả của một chuỗi các quá trình chuyển hóa enzym từ biến đổi dehydroepiandrosterone sulfate

(DHEAS) – hormon của tuyến thượng thận, thành testosterone và dihydrotestosterone (DHT). DHT là androgen có tác dụng mạnh hơn testosterone, có ái lực với androgen receptor cao hơn 5-10 lần testosterone [4]. Isoenzym 5-alpha reductase chuyển testosterone thành DHT tại tuyến bã.



Sơ đồ 1: Chuyển hóa steroids

Testosterone và DHT hoạt hóa khi được gắn vào thụ thể với androgen trên bề mặt tế bào, nơi vận chuyển các hormon vào trong nhân tế bào, từ đó khởi động quá trình sao chép của gene nhạy cảm với androgen [4]. Ở da, các thụ thể androgen được tìm thấy ở lớp đáy của tuyến bã và các tế bào sừng ở lớp vỏ ngoài của chân nang lông [7], [8]. Tác động của DHT lên tuyến bã gấp 5 – 10 lần của

testosterone. Ngoài khả năng kích thích tuyến bã tăng sản xuất chất bã nhờn, androgens còn góp phần hình thành mụn trứng cá do kích thích sừng hóa cổ nang lông [8].

Mặc dù các nguyên nhân nội sinh hay ngoại sinh gây cường androgen có thể gây hoặc làm tăng tình trạng trứng cá, hầu hết bệnh nhân trứng cá có nồng độ androgen máu trong giới hạn bình

thường. Sự tăng nhạy cảm của tuyến bã đối với androgens là một giả thuyết làm phát triển mụn ở bệnh nhân cường androgen. Nồng độ androgen bình thường ở hầu hết phụ nữ được thực hiện trong một nghiên cứu gồm 18 phụ nữ không bị bệnh nội tiết đã cho thấy cả nữ bị trứng cá và không bị trứng cá đều có nồng độ androgen trong giới hạn bình thường [9]. Bệnh nhân có nồng độ androgen tăng cao thứ phát gặp trong hội chứng buồng trứng đa nang, tăng sản thượng thận bẩm sinh, u thượng thận thường có kèm theo mụn trứng cá. Nghiên cứu thực hiện trên 52 phụ nữ tuổi 18-35 có mức độ bệnh trứng cá nhẹ và nhóm chứng ở độ tuổi tương đương thấy hội chứng buồng trứng đa nang gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân trứng cá (27% so với 8%) [10].

1.2. Estrogens

Estrogens là chất ức chế sản xuất chất bã nhờn với nồng độ phù hợp. Tuy nhiên, cơ chế chưa hoàn toàn rõ ràng. Giả thuyết đặt ra gồm sự đối lập tác dụng giữa estrogen và androgens tại tuyến bã, sự ức chế sản xuất androgen sinh dục do phản ứng

feedback âm tính, tăng globulin gắn với nội tiết tố sinh dục, hay do điều hòa gen liên quan đến sự phát triển tuyến bã và sản xuất lipid [4].

2. Liệu pháp hormone

Mục đích điều trị trứng cá bằng liệu pháp hormone nhằm giảm mụn tối đa thông qua giảm hoạt động của androgen tại đơn vị nang lông tuyến bã của da. Điều trị bằng liệu pháp hormone liên quan với việc lựa chọn thuốc phù hợp và chỉ định điều trị đúng cho từng bệnh nhân (nữ giới bị mụn nặng trong giai đoạn tiền kinh nguyệt hay có nốt sâu ở phần dưới cằm, cổ). Các tác dụng phụ có thể xảy ra cần được cân nhắc trước khi điều trị. Các thuốc sử dụng trong liệu pháp hormone được chia làm 4 nhóm: 1). Chẹn thụ thể androgen (spironolactone, flutamide, cyproterone acetate) có tác dụng ngăn chặn hiệu lực của androgens ở tuyến bã; 2). Thuốc tránh thai có khả năng ức chế buồng trứng sản xuất androgens; 3). Glucocorticoids ức chế tuyến thượng thận sản xuất androgens; 4). Ức chế enzyme (5 α -reductase).

Liệu pháp hormon	Cơ chế tác động
Estrogen	Giảm sự sản xuất androgen ở buồng trứng bằng cách ức chế sự phóng thích gonadotropin Tăng tổng hợp SHBG ở gan
Cyproterone Acetate + Estrogen	Chẹn thụ thể androgen Ức chế sản xuất androgen ở buồng trứng Kích thích tổng hợp SHBG ở gan
Flutamide	Chẹn thụ thể androgen
Spironolactone	Chẹn thụ thể androgen Ức chế 5 α -reductase
Thuốc viên tránh thai phối hợp	Ức chế sản xuất androgen buồng trứng Kích thích tổng hợp SHBG ở gan
Glucocorticoid dạng uống	Ức chế sản xuất androgen thượng thận
Thuốc chủ vận GnRH	Ức chế sản xuất androgen buồng trứng
GnRH = hormon phóng thích gonadotrophin; SHBG= globulin gắn hormon sinh dục	



2.1. Thuốc chẹn thụ thể androgen

Gồm spironolactone, flutamide, cyproterone acetate. Các thuốc này được sử dụng từ nhiều năm nay trong điều trị một số rối loạn như trứng cá, chứng rậm lông hay rụng tóc androgen ở phụ nữ.

2.1.1 Spironolactone

Thuốc là chất chẹn thụ thể androgen, có tác dụng ngăn chặn androgens gắn vào thụ thể của nó đồng thời ức chế sinh tổng hợp androgen [4]. Thuốc làm giảm 17 β -HSD, dẫn đến ngăn chặn quá trình biến đổi androstenedion thành testosterone [11]. Spironolactone cũng có thể ức chế 5 α -reductase dẫn đến ức chế chuyển testosterone thành DHT. Ngoài ra, spironolactone có thể làm tăng globulin gắn với hormone steroid (SHBG) [12].

- Chỉ định: phụ nữ bị trứng cá mức độ vừa đến nặng không đáp ứng với điều trị thông thường, trường hợp không muốn sử dụng isotretinoin uống, mụn trứng cá bùng phát quanh chu kỳ kinh nguyệt hay mụn ở phần thấp của mặt. Thuốc có thể sử dụng cho nam giới bị trứng cá.

- Liều lượng: 25, 50, 100 mg hoặc có thể tăng tới 200mg/ngày [13], [14], [15]. Liều thấp hơn có thể có hiệu quả và làm giảm các tác dụng phụ của thuốc [14], [16].

- Tác dụng phụ: gây rối loạn kinh nguyệt, tính tình thay đổi, triệu chứng dạ dày ruột (buồn nôn, chán ăn, tiêu chảy), tăng huyết áp khi đứng, triệu chứng hệ thần kinh trung ương (đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi). Hầu hết các tác dụng phụ (trừ triệu chứng của hệ thần kinh trung ương) ít gặp hơn ở liều điều trị thấp (≤ 100 mg/ngày) [16]. Các tác dụng phụ rối loạn kinh nguyệt, tính tình thay đổi có thể giảm khi điều trị phối hợp với

thuốc tránh thai. Ngoài ra, spironolactone còn gây tác dụng phụ nghiêm trọng do là thuốc lợi tiểu giữ kali gây tăng kali máu, chủ yếu xảy ra ở trường hợp dùng liều cao hay suy thận, suy tim nặng [17]. Không bắt buộc theo dõi nồng độ ion kali, nhưng các tác giả khuyến cáo ở phụ nữ kèm theo bệnh lý tim mạch, thận, hay phối hợp liệu pháp khác nên dùng cùng với thuốc tránh thai có chứa progestin drospirenone [4].

2.1.2. Cyproterone acetate

Cyproterone được sử dụng ở Canada, châu Âu và châu Á, là thuốc chẹn thụ thể androgen đầu tiên được nghiên cứu. Thuốc có tác dụng ức chế thụ thể androgen mạnh gấp đôi khi phối hợp với thuốc uống tránh thai. Cơ chế tác động của thuốc là ức chế quá trình chuyển DHEA thành androstenedione do ức chế hoạt động của 3 β -HSD, từ đó dẫn đến giảm testosterone, tuyến bã giảm sản xuất chất bã nhờn.

- Liều lượng: uống đơn thuần cyproterone liều 50-100mg/ngày mụn trứng cá cải thiện rõ rệt 75-90% [4], [18]. Hoặc có thể phối hợp liều 2mg với 35 μ g ethinyl estradiol (Diane-35 của hãng Bayer, Berlin, Đức) cho hiệu quả tốt.

- Tác dụng phụ thường gặp: tính tình thất thường, đau đầu, buồn nôn, ra máu bất thường, được giải quyết ở chu kỳ vòng thứ 2. Tác dụng phụ nặng có thể gặp là ngộ độc gan phụ thuộc vào liều, đối với phụ nữ tuổi sinh đẻ thuốc có nguy cơ nữ tính hóa ở thai nhi nam [4].

2.1.3. Flutamide

Thuốc có hiệu lực chẹn thụ thể androgen được FDA công nhận điều trị ung thư tiền liệt tuyến. Thuốc có hiệu quả trong điều trị trứng cá, rụng tóc androgen, chứng rậm lông.

- Liều lượng: từ 62,5 đến 500mg/ngày. Trong đó, 80% bệnh nhân trứng cá cải thiện với liều 250mg/ngày.

- Tác dụng phụ: cương cứng vú, rối loạn dạ dày ruột, bốc hỏa, giảm ham muốn. Tác dụng phụ nghiêm trọng có thể gặp là tử vong do viêm gan (phụ thuộc vào liều và tuổi bệnh nhân), cần xét nghiệm chức năng gan trước điều trị.

2.2. Glucocorticoids

Glucocorticoids có tác dụng ức chế tuyến thượng thận sản xuất androgen ở bệnh nhân cường tuyến thượng thận thứ phát sau loạn sản thượng thận bẩm sinh [19]. Điều trị bằng glucocorticoid cung cấp thay thế androgen bình thường, từ đó giảm sự bài tiết quá mức androgen của tuyến thượng thận, giảm mụn và các triệu chứng lâm sàng.

2.3. Thuốc ức chế buồng trứng sản xuất androgen

Một lựa chọn khác trong điều trị trứng cá ở phụ nữ là thuốc uống tránh thai do thuốc có tác dụng ức chế buồng trứng sản xuất androgen. Thuốc uống phối hợp giữa estrogen (thường là ethinyl estradiol) và progestin, phối hợp để tránh nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

- Cơ chế tác dụng: giảm androgens do đó giảm sản xuất chất bã nhờn. Một cơ chế quan trọng là ức chế tuyến yên sản xuất LH, từ đó làm buồng trứng giảm tổng hợp androgen. Sản xuất androgen bởi tuyến thượng thận và sản xuất androgen ngoại biên cũng giảm khi sử dụng thuốc uống tránh thai. Estrogen có trong thuốc uống tránh thai có tác dụng kích thích sản xuất SHBG nên làm giảm nồng độ testosterone tự do. Ngoài ra, thuốc uống tránh thai còn ức chế 5 α -reductase ở da và nang lông, từ đó giảm chuyển testosterone thành

dihydrotestosterone – là chất chuyển hóa chính của androgen ở da [20].

- Nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của thuốc uống tránh thai trong điều trị trứng cá: Nghiên cứu cộng gộp ngẫu nhiên có đối chứng được thực hiện trên 893 bệnh nhân nữ bị trứng cá mức độ vừa cho thấy bệnh nhân điều trị bằng ethinyl estradiol 20mcg/drospirenone 3mg (Yaz) trong 6 tháng cho kết quả gần hết và hết hoàn toàn thương tổn cao hơn so với nhóm điều trị giả dược (OR 3,4; 95% CI 2,15-5,43) [21]. Nghiên cứu của Maloney JM (2008) sau 3 tháng cho thấy tổng số điểm của tổn thương giảm 46,3% ở nhóm điều trị thuốc uống tránh thai so với nhóm giả dược giảm 30,6% [22]. Thử nghiệm ngẫu nhiên (n=40) thực hiện trên nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc bôi cyproterone acetate so với nhóm dùng thuốc uống tránh thai ethinyl estradiol 35 mcg/cyproterone acetate 2 mg và giả dược thấy nhóm điều trị thuốc uống có hiệu quả rõ rệt làm giảm mức độ nặng của bệnh cũng như tổng điểm tổn thương so với nhóm chứng [23]. Một số nghiên cứu thực hiện so sánh nhóm sử dụng thuốc uống tránh thai với nhóm dùng thuốc kháng sinh đường toàn thân. Kết quả của một phân tích đa trung tâm đầu tiên so sánh hiệu quả của liệu pháp sử dụng thuốc uống tránh thai và thuốc kháng sinh đường uống cho thấy hiệu quả điều trị mụn trứng cá tương đương nhau [24]. Phân tích đa trung tâm bao gồm các thử nghiệm ngẫu nhiên thực hiện trên các nhóm điều trị thuốc kháng sinh uống và thuốc uống tránh thai sau 3 tháng hoặc 6 tháng điều trị. Kết quả sau 6 tháng, phần trăm điểm tổn thương giảm tương đương ở nhóm điều trị thuốc uống tránh thai và thuốc kháng sinh uống và cao hơn ở nhóm giả dược (tỷ lệ tương



ứng giảm là 55%, 53%, 25%). Tuy nhiên, hiệu quả đáp ứng nhanh hơn ở nhóm điều trị thuốc kháng sinh uống. Sau 3 tháng điều trị phần trăm điểm tổn thương giảm ở nhóm điều trị kháng sinh uống cao hơn so với nhóm thuốc uống tránh thai (48% so với 37%). Giới hạn của phân tích này là quy trình điều trị và bệnh nhân có nhiều thay đổi như nhóm điều trị kháng sinh uống gồm cả bệnh nhân nam và nữ, trong khi nhóm điều trị thuốc uống tránh thai chỉ giới hạn bệnh nhân nữ.

Thuốc uống tránh thai chứa drospirenone: Yasmin gồm Ethinyl Estradiol (EE) 30 µg phối hợp drospirenone 3 mg đã có nhiều nghiên cứu thử nghiệm. Trong một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, hiệu quả điều trị của Yasmin được so sánh với EE 35 µg phối hợp 2mg cyproterone acetate (Diane-35) ở 128 phụ nữ trong 9 tháng. Tổng điểm mụn trứng cá giảm 62,5% ở nhóm Yasmin và 58,8% ở nhóm Diane-35. Ở cả hai nhóm đều gây giảm sản xuất chất bã nhờn và làm tăng SHBG gấp 3 lần [25]. Một nghiên cứu mù đôi khác so sánh hiệu quả của Yasmin cao hơn so với triphasic preparation EE 35 µg phối hợp norgetimate 180/215/250 µg (Ortho Tri-Cyclen) được thực hiện ở 1.154 bệnh nhân nữ trong 6 tháng. Cả hai nhóm đều làm tăng lượng SHBG và giảm androgens [26]. EE 35µg phối hợp với cyproterone 2mg (Diane-35) được ưa chuộng sử dụng ở nhiều nước trên thế giới nhưng hiện ít được dùng ở Mỹ.

- Chỉ định: những trường hợp mụn xuất hiện muộn (sau 24 tuổi), mụn do nội tiết, bùng phát khi có kinh, kháng lại các điều trị khác hay bệnh nhân trứng cá cần thêm tránh thai

- Chống chỉ định: phụ nữ có thai, có tiền sử bệnh lý tim mạch, máu đông, ung thư vú, hút thuốc

lá ở phụ nữ lớn tuổi, xuất huyết tử cung chưa được chẩn đoán, đau nửa đầu nặng, bệnh gan.

- Tác dụng phụ: Trong khi việc sử dụng thuốc uống tránh thai được coi là khá an toàn thì một số tác dụng phụ đã được ghi nhận: buồn nôn, nôn, đau vú, tăng cân, nhức đầu, xuất huyết tử cung. Biến chứng nặng nhất có thể gặp là tắc mạch, tuy nhiên nguy cơ này khá thấp ở phụ nữ trẻ dưới 35 tuổi, không hút thuốc [27]. Bên cạnh khả năng là giảm nguy cơ ung thư buồng trứng sau 5 năm sử dụng thuốc thì có nghiên cứu lại cho thấy thuốc viên tránh thai phối hợp có thể làm tăng nguy cơ ung thư vú nhưng đóng góp này không có ý nghĩa đáng kể [27].

- Tính an toàn: các nghiên cứu của đã chỉ ra thuốc viên tránh thai phối hợp không ảnh hưởng đến khả năng thụ thai sau khi ngừng thuốc, nồng độ hormone nhanh chóng trở về bình thường sau khi ngừng thuốc [28], [29].

Nghiên cứu rộng rãi trên phụ nữ cho thấy việc sử dụng lâu dài thuốc tránh thai uống hoặc sử dụng trong giai đoạn đầu có thai (do sơ ý): không ảnh hưởng trên sự phát triển của thai nhi, không làm tăng nguy cơ nguy cơ dị tật cho thai nhi [30], [31].

Tóm lại, androgens đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành mụn trứng cá thông thường do làm tăng sản xuất chất bã nhờn. Vì vậy, liệu pháp kháng androgen có thể được sử dụng có hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá ở nữ giới mức độ vừa đến nặng. Thuốc uống tránh thai và spironolactone là hai loại thuốc kháng androgen được sử dụng phổ biến nhất và khá an toàn. Tuy nhiên, cần lưu ý giải thích với bệnh nhân thời gian tối thiểu để đạt hiệu quả điều trị kéo dài từ 3 đến 6 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. James W. Acne. *N Engl J Med.* 2005; 352; 14: 1463-1472.
2. Collier C, Harper J, Cantrell W, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008, 58: 56-59.
3. Goulden V, Clark S, Cunliffe W. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol.* 1997, 136:66-70.
4. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008, 27: 188-196.
5. Clarke S, Nelson A, George R, et al. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: Mechanisms and clinical applications. *Dermatol Clin.* 2007, 25: 137-146.
6. Thiboutot D. Overview of acne and its treatment. *Cutis.* 2008, 81 (S1): 3-7.
7. Liang T, Hoyer S, Yu R, et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol* 1993, 100: 663.
8. Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha-reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol* 1997, 136: 166.
9. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol* 1999, 135: 1041.
10. Kelekci KH, Kelekci S, Incki K, et al. Ovarian morphology and prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive aged women with or without mild acne. *Int J Dermatol* 2010, 49:775.
11. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004, 18:737.
12. Zouboulis CC, Akamatsu H, Stephanek K, Orfanos CE. Androgens affect the activity of human sebocytes in culture in a manner dependent on the localization of the sebaceous glands and their effect is antagonized by spironolactone. *Skin Pharmacol* 1994; 7:33.
13. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19:163.
14. Saint-Jean M, Ballanger F, Nguyen JM, et al. Importance of spironolactone in the treatment of acne in adult women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1480.
15. Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, et al. Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians. *Aesthetic Plast Surg* 2006; 30:689.
16. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:498.
17. Sawaya ME. Antiandrogens and androgen inhibitors. In: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed, Wolverton SE (Ed), Elsevier, Philadelphia 2007. p.417.
18. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology.* 2003, 206: 57-67.
19. Bachelot A, Chakthoura Z, Rouxel A, et al. Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. *Horm Res* 2008; 69:203.



20. Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, et al. Effects of sex steroids on skin 5 α -reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol*. 1991; 78: 103-107.

21. Koltun W, Maloney JM, Marr J, Kunz M. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 μ g plus drospirenone 3mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155:171.

22. Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112:773.

23. Gruber DM, Sator MO, Joura EA, et al. Topical cyproterone acetate treatment in women with acne: a placebo-controlled trial. *Arch Dermatol* 1998; 134:459.

24. Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:450.

25. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, et al. The effect of two combined oral contraceptives containing either drospirenone or

cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*. 2002, 69 (4): 2-15.

26. Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis*. 2004, 74: 123-130.

27. Frangos JE, Alavian CN, Kimball AB. Acne and oral contraceptive: update on women health screening guideline. *J Am Acad Dermatol*. 2008, 58: 781-786.

28. Corin M, et al Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin containing Oc. *Obstet Gynecol* 2009;114(3):616-22

29. Dunson DB, et al Increased infertility with age in men and womne. *Obstet Gynecol* 2004; 103(1):51-6.

30. Contraceptive technology. Seventeenth revised edition. Ardent Media, INC, Newyork . Canadian Contraception Consensus. *JOGC* March 2004.

31. American College of Obstetricians and gynecologists. Contraceptives and congenital abnormalities. *Int J Gynecol Obstet* 1993;42:316-317.