

مروری بر داروهای ضد بارداری خوراکی ترکیبی

دکتر ستایش صادقی^۱، دکتر خیراله غلامی^۲، دکتر محمد سلدوزیان^۳

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

۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

■ مقدمه

داروهای پیشگیری از بارداری ترکیبی استروژن-پروژسترون^۱ (COC)، که به عنوان قرص های ضد بارداری نیز شناخته می شوند، جهت جلوگیری از بارداری قابل اعتماد بوده و علاوه بر اثرات ضد بارداری واجد مزیت ها و کاربردهای دیگری نیز هستند. COC ها حاوی یک جزء استروژن به همراه مقادیر مصرف مختلفی از پروژسترون هستند. COC ها با مقدار مصرف پایین (کمتر از ۵۰ میکروگرم اتینیل استرادیول) ایمن بوده و برای اغلب خانم ها انتخاب ضد بارداری مناسبی محسوب می شوند. برای خانم های سالم و غیرسیگاری داروهای COC گاهی تا سن یائسگی ادامه پیدا می کنند.

۱- مکانیسم اثر

اثرات اصلی پیشگیری از بارداری داروهای COC، سرکوب تخمک گذاری با مهار هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)، هورمون لوتئین کننده (LH)، هورمون تحریک کننده فولیکول (FSH) و افزایش LH در چرخه میانی می باشند. این اثر به صورت هم افزایی با استروژن و پروژسترون در قرص های COC ایجاد می شود اما به نظر می رسد سرکوب FSH که منجر به مهار فولیکولوز می شود، مهم ترین مکانیسم باشد. قرار گرفتن در معرض استروژن بیشتر در فرآورده های با دوره بدون قرص کوتاه تر^۲، فرآورده های حاوی ۱۰ میکروگرم اتینیل استرادیول در قرص های دارونما در

هفته انتهایی مصرف بسته قرص، یا فرآورده‌های مصرف مداوم و بدون قطع، منجر به سرکوب کامل FSH و فولیکولوژنز کمتر می‌شوند. علاوه بر این، محتوای استروژنی قرص‌های ضدبارداری اندومتر را تثبیت نموده و الگوی خونریزی با قطع دارو را حفظ می‌نمایند و منجر به کنترل سیکل قاعدگی می‌شوند.

مکانیسم‌های اضافی مرتبط با پروژسترون که به ایجاد پیشگیری از بارداری کمک می‌کنند، عبارتند از:
❖ ناحیه درون اندومتر برای اتصال تخمک کمتر مناسب خواهد بود و قرارگیری طولانی مدت در معرض پروژسترون به صورت روزانه یا دوره‌ای سبب آتروفی اندومتر می‌شود.

❖ ضخیم شدن مخاط دهانه رحم، که در برابر نفوذ اسپرم مقاوم‌تر خواهد بود
❖ اختلال در حرکات لوله ای نرمال و پرستالسیس.

۲- چه افرادی کاندید دریافت دارو هستند

پزشکان و متخصصان جهت انتخاب بیمار و تجویز دارو از توصیه‌های CDC^۲ و WHO^۳ و جداول جامع شرایط پزشکی و خصوصیات شخصی که ممکن است انتخاب پیشگیری از بارداری را تحت تأثیر قرار دهند، استفاده می‌کنند. اغلب این توصیه‌ها مشابه هم هستند و پزشکان باید از میان آن‌ها بهترین را انتخاب کنند. در دو عنوان WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2015 و CDC's Summary Chart of US Medical Eligibility Criteria می‌توان به جزئیات این توصیه‌ها دست پیدا کرد.

برخی از شرایط پزشکی که جهت مصرف COC خطر غیرقابل قبول تلقی می‌شوند در ادامه ذکر شده‌اند و در صورت وجود این شرایط در بیماران باید از تجویز COC اجتناب شود:

❖ سن بالاتر از ۳۵ سال و مصرف بیش از ۱۵ نخ سیگار در روز

❖ خطر عوامل متعدد برای بیماری‌های قلبی-عروقی (مانند سن بالا، مصرف سیگار، دیابت، فشارخون بالا)

❖ هیپرتانسیون (فشارخون سیستولی بالاتر از ۱۶۰mmhg یا فشارخون دیاستولی بالاتر از ۱۰۰mmhg)

❖ ترومبوآمبولی وریدی (مگر در حال مصرف داروهای ضدانعقادی باشد).

❖ بیماری ایسکمیک قلبی شناخته شده

❖ سابقه استروک

❖ بیماری دریچه‌های قلبی (پرفشاری خون ریوی، خطر فیبریلاسیون دهلیزی، سابقه اندوکاردیت تحت حاد باکتریایی)

❖ سرطان پستان در حال حاضر

❖ سیروز شدید (جبران نشده)

❖ آدنومای هیپاتوسلولار و هیپاتومای بدخیم

❖ میگرن با اورا^۴

❖ ابتلا به دیابت به مدت بیش از ۲۰ سال یا

دیابت همراه با نفروپاتی، رتینوپاتی یا نوروپاتی
خطر ابتلا به VTE در افراد با انواع شناخته شده ترومبوژنیک در ابتدا افزایش می‌یابد و این خطر با استفاده از COC بیشتر می‌شود. به طور کلی، از داروهای پیشگیری از بارداری حاوی استروژن برای این افراد خودداری می‌شود. با

۳- مواردی که باید در انتخاب دارو مدنظر قرار گیرند

تمام داروهای COC در صورت مصرف صحیح، مؤثر و دارای مزایا و معایب مشابهی هستند و میزان شکست در موارد استفاده صحیح از این فرآورده‌ها ۰/۳ درصد گزارش شده است. عواملی که هنگام انتخاب COC باید در نظر گرفته شوند، شامل تجربه گذشته بیمار با COC، ترجیح بیمار در استفاده از فرآورده خاص، خصوصیات بالینی، پوشش بیمه و هزینه می‌باشند. در نظر گرفتن ترجیح بیمار سبب افزایش همراهی وی با مصرف دارو می‌گردد.

✧ **فرآورده‌های ژنریک در برابر فرآورده‌های برند:** معمولاً داروهای برند گران تر هستند و انتخاب ژنریک از نظر هزینه به نفع بیمار می‌باشد.

✧ **فرآورده‌های منوفازیک در برابر فرآورده‌های مولتی فازیک:** با توجه به سهولت مصرف و مقدار مصرف، قرص‌های منوفازیک ارجح هستند. قرص‌های مولتی فازیک نیاز به کامپلیانس بیشتر دارند، زیرا مصرف آن‌ها در هر سیکل از توالی خاصی پیروی می‌کند، به همین علت، نمی‌توان از این فرآورده‌ها به صورت مداوم یا ادامه‌دار مشابه با فرآورده‌های منوفازیک استفاده نمود. همچنین این نگرانی وجود دارد که با توجه به تغییرات خلقی ایجاد شده توسط فرآورده‌های مولتی فازیک، مصرف آن‌ها منجر به تشدید علائم خلقی در زنان مستعد، به خصوص در افراد دچار سندروم پیش از قاعدگی (PMS) یا اختلال دیسفوری قبل از قاعدگی^۷، می‌شود.

✧ **مصرف دوره‌ای در برابر مصرف مداوم:** شخص مصرف‌کننده باید در رابطه با تواتر مد نظر خونریزی برگشتی در پی قطع مصرف فرآورده‌ها مورد

این حال، از داروهای COC می‌توان با احتیاط فراوان و به صورت انتخاب شده در بیماران با ترومبوفیلی خفیف (عامل هتروزویگوت V Leiden یا پروترومبین) و بدون سابقه شخصی یا خانوادگی VTE و دلیل قدرتمند پزشکی استفاده از داروهای COC استفاده نمود.

بر اساس همین توصیه‌ها برخی از شرایط پزشکی نیز وجود دارد که خطر استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی بیشتر از نفع آن‌ها است اما اگر روش دیگری در دسترس نباشد با ملاحظاتی می‌توان از داروهای COC استفاده نمود، در این گونه موارد باید بیمار در خصوص خطرات احتمالی هشدارهای لازم را دریافت کند و به منظور حصول اطمینان از عدم بروز عوارض و شرایط خطرناک پایش گردد. این شرایط عبارتند از:

✧ سن بالاتر از ۳۵ سال و مصرف سیگار کمتر از ۱۵ نخ در روز

✧ هیپرتانسیون (فشار سیستولی ۱۴۰ تا ۱۶۰mmhg یا دیاستولی ۹۰ تا ۱۰۰mmhg)

✧ هیپرتانسیون کنترل شده با دارو

✧ سابقه سرطان سینه در صورت عدم وجود شواهد سرطان در طی ۵ سال گذشته

✧ وجود بیماری‌های حال حاضر کیسه صفرا

✧ جراحی‌های چاقی ایجادکننده سوء جذب

✧ ترومبوز ورید سطحی (به صورت حاد یا در گذشته)

✧ بیماری التهابی روده با عوامل خطر برای VTE (بیماری فعال یا گسترده، جراحی، بی‌حرکتی، استفاده از کورتیکواستروئید، کمبود ویتامین یا کاهش حجم مایعات عروقی)

اولیه با توجه به اثرات آنتی اندروژنی انجام نمی‌شود. اطلاعات مربوط به ارتباط خطر بروز ترومبوآمبولی وریدی و نوع پروژستین متناقض است اما ممکن است پروژستین‌های جدیدتر (drospirenone و gestodene, desogestrel)

خطر ترومبوآمبولی کمی در مقایسه با لونورژسترل داشته باشند، در هر حال، خطر کلی برای تمامی فرآورده‌های COC بسیار پایین می‌باشد. با این حال، شواهد جهت تغییر استراتژی‌های درمانی کافی نیست.

میزان فعالیت آندروژنیک برخی از پروژستین‌ها در جدول (۱) قابل مشاهده است.

✧ **فرآورده‌های ۲۱/۷ در برابر فرآورده‌های ۲۴/۴:** فرآورده‌های ۲۴/۴ با توجه به اطلاعات جدید در رابطه با افزایش اثر بخشی (به‌خصوص در خانم‌های چاق) و کاهش علایم برگشتی در مقطع بدون هورمون، در صورت در دسترس بودن واجد ارجحیت می‌باشد.

۴- نکات مرتبط با اثربخشی اثربخشی

در صورت مصرف صحیح، COC یکی از

مشاوره قرار گیرد. برخی بیماران خونریزی ماهانه و برخی هر ۳ ماه یک بار را ترجیح می‌دهند و ممکن است برخی زنان عدم خونریزی را انتخاب کنند که در این صورت باید از فرمولاسیون مناسب برای آن‌ها استفاده شود.

✧ **مقدار مصرف اتینیل استرادیول:** در خانم‌ها باید COC با ۳۵ میلی‌گرم استینیل استرادیول یا کمتر تجویز شود. داده‌های در دسترس نشان‌دهنده ایمنی بالاتر فرآورده‌های حاوی ۲۰ میکروگرم از دارو در مقایسه با فرآورده‌های حاوی ۲۵، ۳۰ و ۳۵ میکروگرم هستند اما از قدرت کافی برای اثبات این ایمنی بیشتر برخوردار نمی‌باشند. در هر حال، شروع مصرف COC با مقدار مصرف ۲۰ میکروگرم از اتینیل استرادیول منطقی بوده و در صورت بروز خونریزی بدون برنامه مقدار مصرف قابل افزایش می‌باشد. فرآورده‌های COC حاوی ۵۰ میکروگرم اتینیل استرادیول نباید برای پیشگیری از بارداری استفاده شوند و این فرآورده به منظور درمان خونریزی حاد رحمی در دسترس می‌باشند.

✧ **نوع پروژستین:** با توجه به این که تمامی فرآورده‌های COC واجد اثرات آنتی اندروژنی می‌باشند، انتخاب محتوای پروژسترونی به‌صورت

جدول ۱ - مقایسه اثرات آندروژنی پروژستین‌ها

نام ژنریک	سطح فعالیت آندروژنی
نورژسترل، لونورژسترل	بالا
نوراتیندرن، نوراتیندرن استات	متوسط
اتینودیول، نورژستیمات، دزوژسترل، دروسپیرنون، دینوژست	کم

علاوه بر کاهش عوارضی مانند خونریزی‌های میان دوره و میگرن قاعدگی، فعالیت فولیکولار نیز بهتر سرکوب می‌شود که این سرکوب با توجه به یک مطالعه سبب بهبود اثربخشی شده است.

۵- فواید

علاوه بر پیشگیری از بارداری، COC دارای مزایای زیادی از جمله تنظیم خونریزی قاعدگی، کاهش از دست دادن خون در دوره‌های قاعدگی و درد در دوران قاعدگی^۴ و همچنین کاهش خطر ابتلا به سرطان تخمدان و آندومتر است. با توجه به اثرات داروهای COC در سرکوب تخمک‌گذاری، غیر از پیشگیری از بارداری برای این داروها موارد مصرف دیگری نیز، از قبیل کاهش درد لگن مرتبط با اندومتریوز، کاهش علائم مرتبط با PMS و PMDD، کاهش تشکیل کیست‌های جدید تخمدان، کاهش خطر ابتلا به سرطان کولورکتال در مصرف‌کنندگان حاضر و کاهش هیپرسویتیسم، مطرح هستند.

۶- سایر موارد مصرف فرآورده‌های COC

❖ **اختلال‌های چرخه قاعدگی:** داروهای COC اغلب در زنان مبتلا به اختلال‌های چرخه قاعدگی، مانند الیگومنوره به دلیل سندروم تخمدان پلی کیستیک، خونریزی غیرطبیعی رحم (به‌عنوان مثال، لکه‌بینی میان سیکل یا خونریزی شدید قاعدگی)، میگرن قاعدگی، PMDD و PMS استفاده می‌شوند.

❖ **اختلال‌های درد لگن:** فرآورده‌های COC در کاهش علائم زنان مبتلا به درد لگن (به‌عنوان مثال، مربوط به آندومتریوز یا درد مزمن لگن) یا دیسمنوره استفاده می‌شوند. فرآورده‌های COC با مصرف مداوم

اثربخش‌ترین روش‌های ضدبارداری است. شکست این روش در صورت مصرف عالی، ۰٫۳ درصد ذکر شده اما گاهی به دلیل عدم مصرف صحیح، فراموشی در شروع مجدد دوره یا قرص‌های از دست رفته طی یک دوره تا ۷ درصد نیز ممکن است افزایش یابد. این داروها در فرمولاسیون‌های مختلف موجود هستند و شواهدی مبنی بر اثربخشی کمتر داروی ژنریک نسبت به برند وجود ندارد.

❖ **اثر مقدار مصرف استروژن:** به نظر می‌رسد که کارایی در طیف گسترده‌ای از مقادیر مصرف استروژن مشابه است، به‌خصوص که جزء پروژستین اکثراً مسؤوّل سرکوب تخمک‌گذاری است. شواهد نشان می‌دهد مقادیر مصرف ۲۰ میکروگرم از اتینیل استرادیول در مقایسه با مقادیر مصرف بالاتر اثربخشی یکسانی دارد. این مورد در خصوص مقادیر مصرف ۱۰ میکروگرم نیز صادق است گرچه خونریزی‌های خارج از برنامه با این مقدار مصرف بیشتر مشاهده شده است.

❖ **اثر نوع پروژستین:** به نظر می‌رسد اثربخشی در میان پروژستین‌ها مشابه است گرچه شواهد محدودی در این خصوص وجود دارد.

❖ **اثر فاصله عاری از هورمون (hormone free interval):** استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی به سال ۱۹۶۰ برمی‌گردد و این فرآورده‌ها از آن زمان به‌صورت ۲۱ مصرف قرص‌های حاوی هورمون و ۷ روز مصرف قرص‌های دارونما یا عدم مصرف قرص، مورد استفاده قرار می‌گرفتند که این روش به‌عنوان مصرف ۲۱/۷ نیز شناخته می‌شود. فرمولاسیون‌های جایگزین در سال‌های اخیر به‌صورت ۲۴/۴ تهیه شده‌اند که به دلیل کاهش روزهای عاری از هورمون

یا چرخه طولانی مدت^۹ اغلب در مقایسه با استفاده دوره‌ای، در این جمعیت کارآمدتر هستند.

❖ **کیست تخمدان:** داروهای COC اغلب برای سرکوب تخمک‌گذاری و پیشگیری از تشکیل کیست‌های جدید به زنانی که سابقه کیست تخمدان دارند، تجویز می‌شوند. به‌نظر نمی‌رسد داروهای COC به از بین رفتن کیست‌های موجود کمک کنند.

❖ **هیپرآندروژنیسم:** فرآورده‌های COC می‌تواند تظاهرات پوستی هیپرآندروژنیسم، مانند آکنه و هیرسوتیسم را که به‌ویژه در زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک یا هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق کلیه غیرکلاسیک به‌دلیل کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز^{۱۰}، شایع هستند، کاهش دهد.

❖ **کاهش خطر سرطان تخمدان:** زنان در معرض خطر ابتلا به سرطان آندومتر و تخمدان می‌توانند از COC برای کاهش خطر ابتلا استفاده کنند.

❖ **سلامت استخوان:** زنان قبل از سن یائسگی که از COC استفاده می‌کنند، تراکم استخوان بیشتری در مقایسه با سایر افراد داشته‌اند. فرآورده‌های COC هم‌چنین برای درمان گرگرفتگی در این بیماران نیز ممکن است کمک‌کننده باشند.

۷- عوارض جانبی

بروز عوارض جانبی این داروها به نوع و مقدار مصرف استروژن و پروژسترون بستگی دارد. به برخی از این عوارض در ادامه اشاره می‌گردد:

❖ **نگرانی اغلب بیماران:** تحریک‌پذیری سینه، تهوع و نفخ در اغلب بیماران ایجاد می‌شوند اما به سرعت از بین می‌روند. سایر عوارض ممکن است شامل خونریزی‌های خارج از برنامه باشد که در عرض

۳ ماه با مصرف ادامه‌دار COC رفع می‌شود. خونریزی غیر برنامه‌ریزی شده که به‌عنوان عارضه جانبی زودرس پس از شروع COC مطرح است و نیمی از زنان را در اولین چرخه استفاده تحت تأثیر قرار می‌دهد و به سرعت طی ماه‌های بعدی بهبود می‌یابد. فرمولاسیون با ۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول یا نحوه مصرف ۲۴/۴ (۲۴ روز قرص حاوی هورمون با ۴ روز دارونما) با میزان بالاتر خونریزی غیر برنامه‌ریزی شده نسبت به فرمولاسیون با ۳۰ میکروگرم اتینیل استرادیول و ۲۱/۷ روز رژیم COC همراه است. هم‌چنین فرآورده‌های COC ممکن است سبب تغییرات خلق و فعالیت جنسی شوند. هیچ شواهدی مبنی بر افزایش وزن با فرآورده‌های COC وجود ندارد. آمنوره به‌صورت خود خواسته با رژیم‌های COC مداوم و طولانی‌مدت قابل ایجاد می‌باشد. با این حال، آمنوره ممکن است به‌صورت ناخواسته با مقادیر مصرف ۲۱/۷ یا ۲۴/۴ نیز رخ دهد. به‌خصوص با فرمولاسیون‌های COC حاوی کمترین مقدار مصرف اتینیل استرادیول، سطح پایین اتینیل استرادیول (نسبت به مقادیر مصرف بالای پروژستین) برای تحریک آندومتر و ایجاد خونریزی برگشتی کافی نیست. به زنانی که نگران بارداری هستند می‌توان اطمینان داد که آمنوره به معنای کاهش قدرت پیشگیری از بارداری نیست، به شرطی که دارو به‌طور صحیح و مداوم مصرف شده باشد. برای خانم‌هایی که قصد ایجاد خونریزی ماهیانه دارند یک انتخاب افزایش مقدار مصرف استروژن می‌باشد، اما این عمل تحت مطالعه قرار نگرفته است. آمنوره ممکن است پس از قطع COC نیز رخ دهد اما این مورد نتیجه مصرف COC نمی‌باشد و نشان‌دهنده عدم تخمک‌گذاری در بیمار و یا عدم قابلیت بارداری

✧ **خطر سرطان:** به نظر نمی‌رسد که مصرف داروهای COC خطر کلی سرطان را افزایش دهد. اثر داروهای COC روی سرطان سینه هم‌چنان محل بحث است. افرادی که از داروهای COC استفاده نموده‌اند افزایش خطر اندکی از نظر ابتلا به سرطان دهانه رحم را نشان می‌دهند و میزان بالای ابتلا به سرطان سینه در افراد دریافت‌کننده این دارو در حداقل یک مطالعه نشان داده شده است. از طرف دیگر، مصرف COC با کاهش بروز سرطان‌های تخمدان و اندومتر در ارتباط بوده است.

✧ **ابتلا به بیماری‌های عفونی مقاربتی:** اطلاعات حاصل از دو مطالعه متاآنالیز نشان دادند که مصرف داروهای COC به صورت مثبتی با ابتلا به کلامیدیا در ارتباط بوده است اما این ارتباط با عفونت‌های گونوره^{۱۲}، HSV2^{۱۳}، تریکوموناس^{۱۴}، سیفیلیس^{۱۵} و ویروس پاپیلوما ای انسانی^{۱۶} نشان داده نشده است. گرچه فرآورده‌های COC ممکن است با افزایش خطر ابتلا به کلامیدیا همراه باشند اما میزان بروز بیماری‌های التهابی لگن به نظر نمی‌رسد با مصرف این فرآورده‌ها افزایش یابد. در رابطه با بروز واژینیت باکتریایی یا تریکومونایی و کاندیدیایی در افراد دریافت‌کننده اطلاعات ضدو نقیض می‌باشند و در برخی از موارد افزایش و در برخی کاهش خطر ابتلا گزارش شده‌اند.

۸- اجزای هورمونی

✧ **استروژن:** محتوای استروژنی داروهای COC حاوی ۲۰ تا ۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول است. تعداد کمی از این قرص‌ها ۱۰ یا ۵۰ میکروگرم اتینیل استرادیول دارد. بیشتر قرص‌های COC، حاوی ۱۵۰

در وی نیز تلقی نمی‌گردد. به منظور کنار گذاشتن سایر اختلال‌ها در صورت رخ ندادن قاعدگی در فاصله ۳ ماه از قطع داروهای COC، اقدامات تشخیصی بیشتر نیاز خواهد بود.

✧ **ترومبوآمبولی وریدی:** داروهای COC می‌توانند سبب افزایش خطر^{۱۱} VTE شوند که این عارضه بیشتر به مقدار مصرف جز استروژنی ارتباط دارد. هم‌چنین عواملی مانند سن، چاقی و سیگار نیز روی میزان خطر بروز این عارضه مؤثر هستند. اگرچه خطر بروز ترومبوز افزایش پیدا می‌کند، اما میزان افزایش خطر در بسیاری از خانم‌ها به صورت کلی پایین می‌باشد و در غالب موارد مزایای این فرآورده در مقابل افزایش خطر ترومبوز، به خصوص افزایش خطر ترومبوز در دوران بارداری و پس از زایمان، واجد برتری می‌باشند.

✧ **خطر قلبی-عروقی:** مصرف داروهای COC می‌تواند سبب افزایش خطر بروز پر فشاری خون، سکتته قلبی و استروک در برخی از جمعیت‌های خاص شود. در هر حال، خطر کلی بروز حمله قلبی و استروک به دلیل مصرف COC در زنان در سنین باروری پایین است. داروهای COC می‌توانند سبب افزایش فشارخون خفیف به اندازه ۵-۳ میلی‌متر جیوه شوند که در زنان سالم و بدون بیماری زمینه‌ای از نظر بالینی واجد اهمیت کمی می‌باشد.

✧ **تغییرات چربی و اثرات متابولیکی:** داروهای COC می‌توانند روی متابولیسم چربی و کربوهیدرات تأثیر منفی بگذارند اما این تغییرات معمولاً از نظر بالینی معنی‌دار نیستند. با این حال، در برخی از زیر گروه‌های زنان، مانند بیماران دچار سندروم تخمدان پلی‌کیستیک هستند، این تغییرات می‌توانند قابل توجه باشند.

میکروگرم مسترانول بودند که در کبد تبدیل به اتینیل استرادیول می‌شدند و امروزه این مقدار مصرف به ۲۰ تا ۳۵ میکروگرم کاهش پیدا کرده و منجر به افزایش ایمنی دارو شده است. ارتباط کاهش مقدار مصرف به ۱۰ میکروگرم و افزایش ایمنی این داروها در حال حاضر اثبات شده نمی‌باشد.

در کل خانم‌هایی که از قرص‌های حاوی ۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول استفاده می‌کنند عوارضی مانند اختلال‌های خونریزی، آمنوره و لکه‌بینی را بیشتر تجربه می‌کنند اما با توجه به نتایج حاصل از مطالعات بالینی هم‌چنان مشخص نیست این عوارض به دلیل مقدار مصرف استروژن بیشتر یا انواع مختلف جز پروژستینی به کار رفته در فرآورده‌ها می‌باشد. فرآورده‌های COC جدیدتر به جای اتینیل استرادیول، حاوی استرادیول والرات در کنار دینوژست (dienogest) می‌باشند که به نظر می‌رسد اثر این جز استروژنی روی هموستاز، مارکرهای فیبرینولیز و پروفایل چربی در مقایسه با اتینیل استرادیول کمتر باشد. ۲ میلی‌گرم از استرادیول والرات معادل ۲۰ میکروگرم از اتینیل استرادیول است.

✧ **پروژستین:** اختصاص نسل‌های مختلف به پروژستین‌ها بر اساس توالی تولید آن‌ها می‌باشد. به صورت کلی پروژستین‌های نسل سوم و چهارم اثرات اندروژنیک و عوارض کمتری در مقایسه با نسل‌های قبل از خود دارند. تغییرات ایجاد شده در ساختار لوونورژسترل منجر به تولید پروژستین‌های نسل جدید شامل دوزژسترل، ژستودن^{۱۷} و نورژستیمت^{۱۸} شد. در هر حال، برخی از پروژستین‌های نسل جدید (دوزژسترل و نورژستیمت) با افزایش خطر اندک ترومبوز

وریدی در بیماران همراه بوده‌اند. لوونورژسترل و نورژسترل از تستوسترون مشتق شده‌اند. نسل چهارم پروژستین‌ها واجد اثرات آنتی‌اندروژنی می‌باشند، این ترکیبات از دروسپیرنون مشتق شده‌اند و شامل سیپروترون استات و دینوژست^{۱۹} هستند. دروسپیرنون از نظر ساختاری شبیه به اسپرونولاکتون است و اثرات آنتی‌اندروژنیک، پروژستوژنیک و ضدمینرالوکورتیکویدی دارد. داروهای COC منوفازیک حاوی ۲۰ تا ۳۰ میکروگرم اتینیل استرادیول و ۳ میلی‌گرم دروسپیرنون می‌باشند، این میزان از دروسپیرنون معادل ۲۵ میلی‌گرم اسپرونولاکتون می‌باشد. اگرچه دروسپیرنون واجد اثرات آنتی‌اندروژن می‌باشد، فرآورده‌های COC حاوی این دارو در درمان آکنه و هیرسوتیسم در مطالعات واجد برتری نبوده‌اند. اگرچه دروسپیرنون واجد عوارض نگهدارنده پتاسیم در بدن با توجه به اثرات ضدمینرالوکورتیکویدی آن است، اما این اثر در خانم‌های سالم احتمال بروز هیپرکالمی را در مقایسه با افرادی که از این دارو استفاده نمی‌کنند، افزایش نمی‌دهد. توصیه به پایش سطح پتاسیم طی ماه اول دریافت دروسپیرنون در افراد دریافت‌کننده داروهای دیگر که امکان ایجاد هیپرکالمی دارند، توسط سازنده دارو شده است. از تجویز داروی دروسپیرنون در افراد دچار نارسایی کلیه و یا آدرنال بهتر است اجتناب شود. در جدول (۲) برخی از قرص‌های موجود بازار و ترکیبات آن‌ها ذکر شده‌اند.

۹- انواع مختلف رژیم‌های درمانی

✧ **منوفازیک و مولتی‌فازیک:** فرمولاسیون‌های منو و مولتی‌فازیک مختلفی در دسترس است.

جدول ۲ - ترکیبات ضدبارداری ترکیبی موجود در بازار دارویی کشور

نام برند دارو	جز استروژنی	جز پروژستینی	تعداد قرص
تری فازیک	۶ عدد قرص حاوی ۰/۰۳ میلی گرم اتینیل استرادیول	۰/۰۵ میلی گرم لوونورژسترل	۲۱ قرص
	۵ عدد قرص حاوی ۰/۰۴ میلی گرم اتینیل استرادیول	۰/۰۷۵ میلی گرم لوونورژسترل	
	۱۰ عدد قرص حاوی ۰/۰۳ میلی گرم اتینیل استرادیول	۰/۱۲۵ میلی گرم لوونورژسترل	
یاسمین	اتینیل استرادیول ۳۰ میکروگرم	درو اسپرونون ۳ میلی گرم	۲۱ قرص
دزوسپتئو	اتینیل استرادیول ۳۰ میکروگرم	دزوژسترل ۱۵ میکروگرم	۲۱ قرص
دیان (این فرآورده به عنوان COC واجد اندیکاسیون نمی باشد و برای درمان آکنه مقاوم به درمان تأیید شده است)	اتینیل استرادیول ۳۵ میکروگرم	سیپروترون استات ۲ میلی گرم	۲۱ قرص
یاز	اتینیل استرادیول ۲۰ میکروگرم	درو اسپرونون ۳ میلی گرم	۲۸ قرص
اوسپت اچ دی	اتینیل استرادیول ۵۰ میکروگرم	لوونورژسترل ۲۵۰ میکروگرم	۲۱ قرص
اوسپت ال دی	اتینیل استرادیول ۳۰ میکروگرم	لوونورژسترل ۱۵۰ میکروگرم	۲۱ قرص

ناشی از این داروها و کاهش خونریزی های خارج از برنامه انجام شده است. شواهد بالینی محکمی در حمایت از این مزیت داروهای مولتی فازیک در دسترس نمی باشد و به نظر می رسد قرص های بای فازیک ۲۰ خونریزی های غیرقابل پیش بینی

قرص های منوفازیک در هر سیکل ۲۱ یا ۲۴ روزه حاوی مقدار مصرف یکسانی از استروژن و پروژسترون هستند. مقدار مصرف ترکیبات هورمونی موجود در قرص های مولتی فازیک طی یک دوره مصرف تغییر می کند، این راهکار جهت کاهش عوارض جانبی



داروها علامت کاهش اثربخشی نیست و ارتباطی با هیپرپلازی اندومتر ندارد. یکی از راهکارها جهت کاهش خونریزی‌های بدون برنامه در روش مصرف مداوم یا Extended ایجاد دوره بدون هورمون به مدت ۳ یا ۴ روز با قطع موقت دارو می‌باشد؛ این اقدام نباید در ۲۱ روز ابتدایی شروع این روش‌ها به کار برده شود. این روش منجر به بروز علائم قطع هورمون تنظیم شده خواهد شد و میزان خونریزی‌های برنامه‌ریزی نشده در آینده را کاهش خواهد داد.

۱۰- شروع مصرف دارو

قبل از شروع این دارو باید برخی از موارد در بیماران تحت بررسی قرار گیرند، از جمله این موارد می‌توان به داروهای همراه، مصرف سیگار، فشارخون، دیابت، ترومبوآمبولی وریدی و شیرینی، میگرن با اورا، سرطان سینه و وضعیت پس از زایمان اشاره کرد. در صورتی که اختلال‌های ترومبوژنیک شناخته شده در فرد وجود داشته باشند، مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی منع مصرف مطلق دارند، اما به صورت معمول نیاز به بررسی از نظر وجود این گونه اختلال‌های پیش از شروع داروهای COC وجود ندارد. گرچه بررسی وضعیت سینه، آزمایش پاپ‌اسمیر و بیماری‌های منتقل شونده از راه جنسی واجد اهمیت هستند، اما اغلب سازمان‌ها مانند CDC و WHO بررسی این موارد را پیش از شروع داروهای COC توصیه نمی‌کنند. محاسبه BMI فرد مصرف‌کننده پیش از شروع دارو توصیه می‌شود، زیرا زنان چاق بیش از سایر افراد در خطر بروز ترومبوآمبولی وریدی قرار دارند، همچنین تغییرات وزن نیز باید پایش و ثبت شوند. داروهای

بیشتری نسبت به قرص‌های تری‌فازیک ایجاد می‌نمایند.

✧ **مصرف دوره‌ای:** قرص‌های منوفازیک، بای‌فازیک و تری‌فازیک به صورت دوره‌های ۲۱ یا ۲۴ روزه استفاده می‌شوند. در فرآورده‌های نسل قبل معمولاً فاصله ۷ روزه بین هر سیکل مصرف دارو رعایت می‌شود. امروزه با کاهش مقدار مصرف هورمون‌ها در داروهای COC بررسی‌ها نشان داده‌اند که فاصله ۷ روزه غیرضروری بوده و به صورت جایگزین می‌توان از دوره‌های ۲۴/۴ استفاده نمود.

✧ **مصرف مداوم:** این روش به فرد مصرف‌کننده قدرت انتخاب زمان رخ دادن خونریزی ناشی از قطع دارو را اعطا می‌کند. امروزه مشخص شده است سرکوب چرخه قاعدگی ایمن بوده و خونریزی ناشی از عدم مصرف دارو از نظر پزشکی ضروری نیست. در رژیم مصرف مداوم داروهای COC به مدت ۱ سال به صورت روزانه استفاده می‌شوند. رژیم Extended-cycle مشابه با این تفاوت که پس از هر ۳ ماه مصرف مداوم دارو، ۷ روز مصرف دارو قطع می‌شود.

ایمنی، اثربخشی و رضایت بیمار در هر ۳ روش مصرف دوره‌ای، مداوم و Extended مشابه یکدیگر است، اگرچه علائم مرتبط با قاعدگی در مصرف ترکیبات کاهش‌دهنده دوره بدون هورمون پایین‌تر است. به هر حال، در روش مصرف مداوم و یا extended خانم‌ها ممکن است خونریزی‌های بدون برنامه بیشتری را مخصوصاً در ماه‌های اولیه (۳ الی ۶ ماه اول) به دلیل نازک شدن دیواره رحم در اثر مواجهه مداوم با پروژستین تجربه کنند. خونریزی‌های بدون برنامه در حین مصرف این

واجد خطر عوامل دیگر برای VTE (مانند سن بالاتر از ۳۵ سال، سابقه قبلی VTE، ترومبوفیلی، عدم تحرک، دریافت خون هنگام زایمان، کاردیومیوپاتی، BMI بیشتر از ۳۰، خونریزی پس از زایمان، پره‌اکلامپسی و مصرف سیگار) باشند، به صورت کلی باید از مصرف داروهای COC تا حداقل ۶ هفته پس از زایمان، بدون توجه به شیردهی، اجتناب نمایند. الگوریتم (۱) نشان‌دهنده نحوه مصرف دارو در صورت تصمیم به شروع سریع ضدبارداری‌های خوراکی است.

۱۱- تداخلات دارویی

متابولیسم فرآورده‌های COC با هر دارویی که سبب القای آنزیم‌های میکروزومال کبدی شود، افزایش می‌یابد و در نتیجه، امکان شکست در پیشگیری از بارداری در خانم‌های دریافت‌کننده این داروها بیشتر خواهد بود.

✧ **داروهای ضدتشنج:** بر اساس رویکرد مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) زنانی که داروهای ضدصرع مانند فنی‌توین، کاربامازپین، باربیتورات‌ها، پریمیدون، توپیرامات، فلبامات یا اکس‌کاربازپین استفاده می‌کنند، نباید از COC استفاده نمایند زیرا اثرات پیشگیری از بارداری داروهای COC کاهش می‌یابد. با این حال، در صورتی که بیمار از خطرهای استفاده از داروهای COC به‌عنوان روش پیشگیری از بارداری آگاه بوده و قادر به استفاده از روش‌های دیگر نباشد، انتخاب این داروها به‌عنوان روش پیشگیری از بارداری ممکن است در نظر گرفته شود. در هنگام انتخاب COC، باید از فرمولاسیون حاوی حداقل ۳۰ میکروگرم اتینیل استرادیول و از

COC در صورت عدم وجود بارداری، در هر زمانی از سیکل قاعدگی قابل استفاده هستند و می‌تواند به یکی از روش‌های زیر شروع شود:

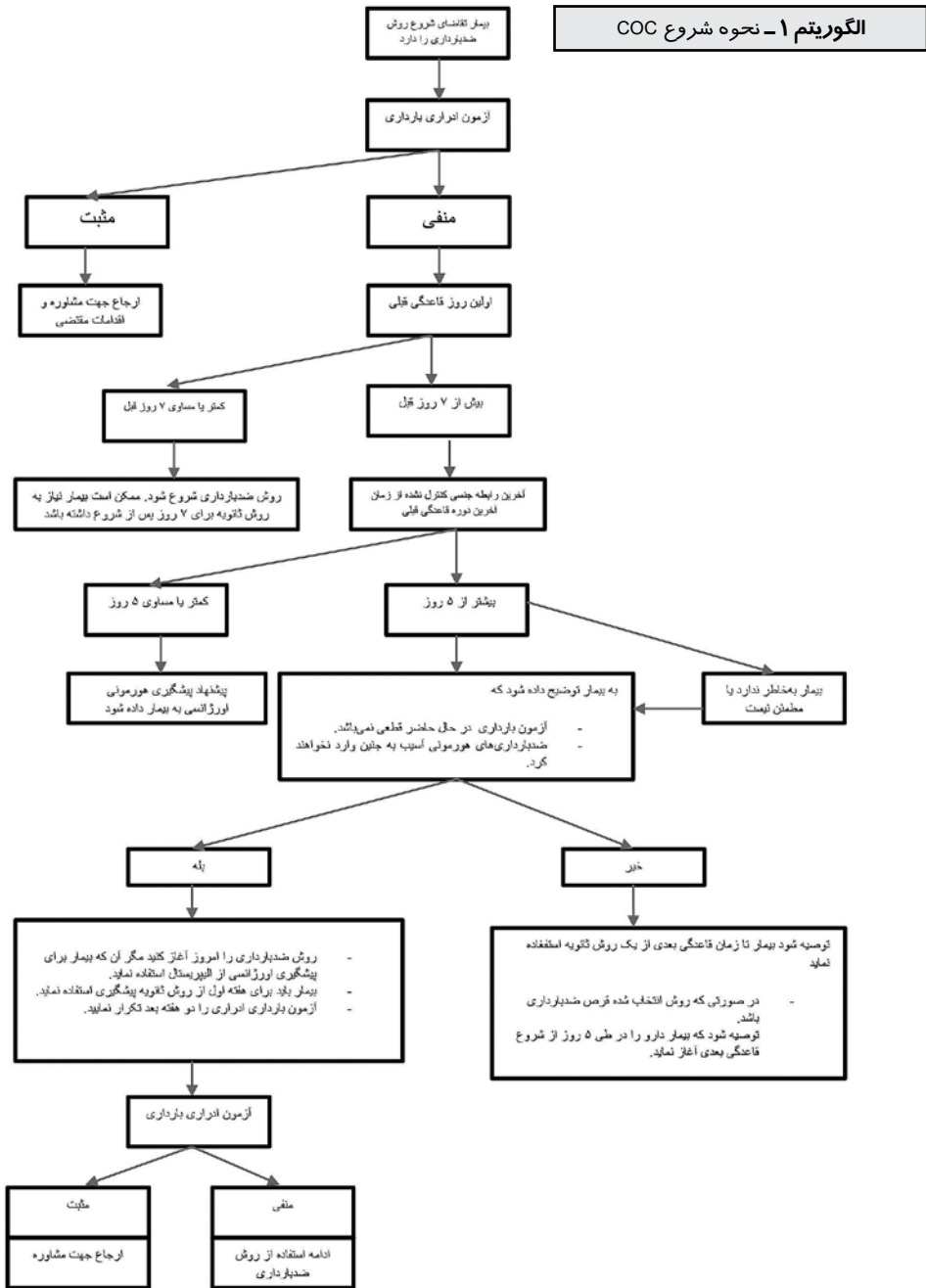
✧ **روش اول قاعدگی:** مزیت این رویکرد این است که حداکثر میزان پیشگیری از بارداری را در چرخه اول فراهم می‌کند و نیاز به استفاده از روش پشتیبان و ثانویه در ۷ روز اول مصرف داروهای COC وجود ندارد.

✧ **روش Quick start:** فرد مصرف COC در روزی که برای وی تجویز شده، شروع می‌کند. در صورت شروع دارو به این روش، بیمار باید به مدت ۷ روز از یک روش ثانویه برای پیشگیری استفاده نماید. ✧ **روش Sunday:** در این روش فرد مصرف دارو را در اولین آخر هفته پس از شروع دوره قاعدگی آغاز می‌کند. با مصرف دارو به این روش قاعدگی‌های بیمار در آخر هفته‌ها رخ نخواهد داد. در این روش نیز بیمار باید به مدت ۷ روز از یک روش ثانویه برای پیشگیری استفاده نماید.

✧ **از دست رفتن بارداری یا سقط:** فرد می‌تواند مصرف داروهای COC را طی ۷ روز پس از سقط جنین خود به خودی یا القا شده در سه ماهه اول یا دوم شروع نماید. در صورتی که COC بلافاصله پس از سقط شروع نشده باشد، یک روش ثانویه برای پیشگیری از بارداری طی ۷ روز ابتدایی مصرف دارو نیاز خواهد بود.

✧ **بعد از زایمان:** خانم‌ها حداقل به مدت ۲۱ روز بعد از زایمان نباید از COC استفاده نمایند، زیرا خطر VTE در این مقطع بالا می‌باشد و با مصرف COC نیز افزایش می‌یابد. خانم‌های شیرده تا ۳۰ روز پس از زایمان باید از مصرف COC به‌دلیل اثرات احتمالی روی شیر اجتناب نمایند. خانم‌ها پس از زایمان که

الگوریتم ۱ - نحوه شروع COC



پروژستین‌ها با نیمه عمر طولانی‌تر (دروسپیرنون، دوزوسترل، لونورژسترل) استفاده نمود.

ضد تشنج‌هایی که به‌نظر نمی‌رسد منجر به کاهش اثرات پیشگیری از بارداری داروهای COC شوند شامل داروهای گاباپنتین، لوتیراستام، والپروات، زونیسامید و تیاگابین می‌باشند. در مقابل داروهای COC می‌توانند باعث افزایش کلیرانس لاموتریژین شده و در نتیجه، منجر به کاهش غلظت پلاسمایی این دارو به میزان ۴۵ تا ۶۰ درصد شوند و نیاز به تنظیم مقدار مصرف لاموتریژین را ایجاب نمایند. در صورت استفاده همزمان لاموتریژین و قرص‌های ترکیبی پیشگیری از بارداری جهت جلوگیری از تغییر سطح لاموتریژین، روش مصرف مداوم به‌جای مصرف دوره‌ای پیشنهاد می‌گردد.

❖ **آنتی‌بیوتیک‌ها:** ریفامپین تنها دارویی است که کاهش سطح داروهای COC با آن به اثبات رسیده و در صورت مصرف این دارو استفاده از روش‌های دیگر پیشگیری از بارداری توصیه می‌شود. در برخی از گزارش‌های موردی شکست پیشگیری از بارداری با داروی گریزئوفولووین گزارش شده اما WHO ذکر می‌کند که استفاده از COC در بیماران دریافت‌کننده گریزئوفولووین به‌عنوان یک روش قابل قبول مطرح می‌باشد. گرچه در برخی از مطالعات افزایش خطر بارداری با آنتی‌بیوتیک‌های غیرالفاکننده تا ۷ برابر گزارش شده است، اما این مطالعه بر اساس خود گزارش‌دهی بیماران بوده است و در حال حاضر نیاز به مطالعات بیشتر وجود دارد.

❖ **ضد ویروس‌ها:** داروهای ضد‌تروویروس ممکن است واجد تداخلات جدی با داروهای COC

باشند و بهتر است قبل از دریافت همزمان این داروها بررسی‌های دقیق در بیمار در دستور کار قرار گیرند. ❖ **علف‌چای:** شواهد محدودی در خصوص افزایش خطر تخمک‌گذاری و خونریزی‌های بدون برنامه در افراد مصرف‌کننده این گیاه وجود دارد که مکانیسم آن می‌تواند به‌دلیل القای CYP 450 باشد، که در مقادیر مصرف مختلف متفاوت است.

۱۲- مصرف دارو در گروه‌های خاص

❖ **چاقی:** خانم‌های چاق که در سنین ماقبل یائسگی نیستند، می‌توانند از فرآورده‌های COC استفاده کنند اما در کسانی که در خطر ترومبوآمبولی می‌باشند باید با احتیاط مصرف شود، خطر ترومبوز با افزایش سن و BMI افزایش پیدا می‌کند به نحوی که به‌نظر می‌رسد میزان این خطر در خانم‌های چاق دو برابر خانم‌های غیرچاق باشد. اگرچه این نگرانی وجود دارد که در زنان چاق اثربخشی این داروها کاهش پیدا می‌کند، شواهد حاکی آن از آن است که اثربخشی آن در این افراد مانند سایر خانم‌ها می‌باشد. در عمل به‌نظر می‌رسد استفاده صحیح از دارو واجد نقش مهم‌تری از نظر اثر بخشی COC در مقایسه با چاقی داشته باشد.

❖ **بعد از زایمان و شیردهی:** همان‌طور که ذکر شد، با توجه به توصیه‌های WHO و کالج زنان و زایمان ایالات متحده شروع روش‌های هورمونی و غیرهورمونی پیشگیری از بارداری باید به هفته‌های بعد از زایمان موکول شود، زیرا در هفته‌های اول خطر ترومبوآمبولی بیشتر است.

❖ **پیش از یائسگی:** فرآورده‌های COC که حاوی ۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول باشند، معمولاً در

زیرنویس

1. Combined oral contraception
2. Pill free period
3. Centers for Disease Control and Prevention
4. World Health Organization
5. Migraine with aura
6. Premenstrual syndrome
7. Premenstrual dysphoric disorder(PMDD)
8. Dysmenorrhea
9. Extended interval
10. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency
11. Venous thromboembolism
12. gonorrhea
13. herpes simplex virus-2
14. Trichomoniasis
15. syphilis
16. human papillomavirus
17. Gestodene
18. Norgestimate
19. Dienogest
20. Biphasic

زنان غیرسیگاری در سنین پیش از یائسگی برای فراهم کردن اثرات ضدبارداری و کنترل علائمی مانند خونریزی‌های شدید و غیرمنظم استفاده می‌شوند. یکی از مشکلاتی که زنان در سنین پیش از قاعدگی با مصرف فرآورده‌های COC با آن مواجه می‌شوند تجربه گرگرفتگی و تغییرات خلق و خو در دوره ۷ روزه عاری از هورمون می‌باشد. برخی از قرص‌ها در ۵ روز از ۷ روز دارونما حاوی ۱۰ میکروگرم اتینیل استرادیول می‌باشد تا جهت رفع این علائم کمک کنند. مصرف مداوم این داروها از بازگشت گرگرفتگی جلوگیری می‌نماید. به دلیل آن که سن یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی - عروقی و ترومبوآمبولی محسوب می‌شود، خانم‌ها در سنین پیش از قاعدگی که واجد خطر عوامل دیگر مانند چاقی، دیابت و پرفشاری خون باشند باید از مصرف داروهای COC اجتناب نمایند.

منابع

1. Allen RH. Combined estrogen-progestin oral contraceptives: patient selection, counseling, and use. UpToDate November 13, 2020 from <http://eznl-https-www.uptodate.com./contents/combined-estrogen-progestin-oral-contraceptives-patient-selection-counseling-and-use>.
2. Bartz DA. Roe A. Combined estrogen-progestin contraception: side effects and health concerns. UpToDate November 13, 2020 from <http://eznl-https-www.uptodate.com./contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns>.
3. American College of obstetricians and Gynecologists(ACOG): Birth control

(contraception)-Resources for Ob-Gyns and Women's health care providers.

4. World Health Organization (WHO): Sexual and reproductive health – Contraception: clinical guides and counselling tools.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): US medical eligibility criteria for contraceptive use(2016).
6. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC): Canadian contraception consensus (part 4of 4)- Combined hormonal contraception (2017).