

داروهای ضد باروری

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه مقاله

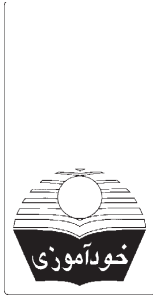
☀ قرص های ضد حاملگی توام:

۱- شامل یک استروژن و یک پروژستوژن هستند و به مدت ۲۱ روز متوالی از ۲۸ روز مصرف می شوند
۲- نحوه اثر آن ها از طریق مهار آزاد شدن هورمون محرک فولیکول (FSH) توسط استروژن و لذا مهار تکامل تخمک و مهار آزاد شدن هورمون لوتئینیزه کننده (LH) و در نتیجه مهار تخمک گذاری توسط پروژسترون می باشد. این قرص ها ترشحات دهانه رحم را برای نفوذ اسپرم نیز نامناسب می کنند
۳- عوارض عادی ناشی از جز استروژنی قرص های توام شامل عوارض ناشی از زیادی استروژن یا عوارض ناشی از کمبود استروژن هستند. عوارض ناشی از زیادی استروژن شامل تهوع، استفراغ، احتباس آب، افزایش وزن، ادم، افزایش سایز پستان و حساس شدن آن، کلوآسما یا ماسک آبستنی (تیره شدن رنگ پوست در بعضی از نواحی)، هیپرتانسیون، سردرد دوره ای، خونریزی شدید، هیپرمنوره و افزایش خطر ترومبوز می باشند. از عوارض کمبود استروژن، BTB در روزهای ۱ تا ۹، علایم وازوموتور، بی قراری و تحریک پذیری، کاهش لیبیدو و واژینیت اتروفیک می باشند.
۴- دلایلی دال بر افزایش خطر سرطان پستان و نیز دلایلی

علیه ایجاد سرطان وجود دارد. افزایش جزیی برای ایجاد ترومبوآمبولیسم با قرص های نسل سوم گزارش شده است.
۵- این قرص ها بعضی اثرات سودمند دارند و نیز با اجتناب از حاملگی ناخواسته، از به مخاطره افتادن زندگی مادر جلوگیری می کنند.

☀ قرص های ضد حاملگی تنها - پروژستوژن:

۱- این قرص ها به طور مداوم (همه روز ماه) مصرف می شوند.
۲- به عنوان جلوگیری کننده از حاملگی کمتر از قرص های توام قابل اعتماد هستند.
۳- خونریزی نامنظم با آن ها عادی است.
۴- عوارض عادی مربوط به پروژستوژن ها می تواند مربوط به زیادی یا کمبود اثر پروژستین و یا زیادی اثر آندروژنیک باشند. از اثرات پروژستین می توان به آمنوره، هیپرتانسیون، واژینیت کاندیدیایی و حساس شدن پستان اشاره نمود. اثرات آندروژنیک شامل افزایش LDL، کاهش HDL، افزایش اشتها و وزن، ایجاد آکنه، پوست چرب، پرمویی بدن، ریزش موی سر، افسردگی و احساس خستگی و کاهش لیبیدو می باشند. از علایم کمبود پروژستین می توان به BTB (در روزهای ۱۰ تا ۲۱) اشاره نمود.



آن‌ها احتمال خطر ترومبوآمبولیسم بیشتر از فرآورده‌های نسل دوم است. مقدار استروژن موجود در این قرص‌ها معمولاً بین ۲۰ تا ۵۰ میکروگرم اتینیل - استرادیول یا معادل آن استروژن‌های دیگر است و معمولاً به صورت موردی، فرآورده‌ای انتخاب می‌شود که مقدار استروژن یا پروژستوژن آن حداقل بوده و به خوبی تحمل شده و کنترل خوبی روی سیکل داشته باشد. این فرآورده‌های توام در ۲۱ روز متوالی مصرف و پس از آن به مدت ۷ روز قرص مصرف نمی‌شود (7 pill - free days) که موجب خونریزی قطع مصرف (WB) می‌شود. در ضمن مصرف این قرص‌ها اثرات جانبی آن‌ها باید زیر نظر باشد. BTB (break - through bleeding) و لک بینی (spotting) از دلایل عادی برای ادامه ندادن مصرف این قرص‌ها است. معمولاً این حالت پس از سه ماه از بین می‌رود ولی در صورت ادامه می‌تواند علل مختلف داشته باشد (مثل مصرف نامرتب قرص، کم بودن استروژن در قرص مصرفی، اگر خونریزی بین روزهای ۱ تا ۹ رخ دهد، کم بودن پروژستین در قرص مصرفی، اگر خونریزی بین روزهای ۱۰ و ۲۱ رخ دهد، یا بروز یک تداخل دارویی که غلظت خونی استروژن و پروژستین را کاهش دهد). وقتی که خانمی تصمیم بگیرد که از قرص‌های ضد حاملگی استفاده نکند سیکل ماهانه طبیعی نرمال نسبتاً زود برقرار می‌شود و ایجاد ناباروری دایمی ناشی از مصرف طولانی مدت قرص‌های

A- کوانتراسپتیوهای خوراکی

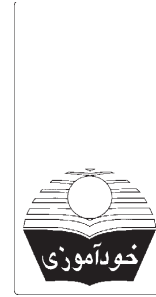
دو نوع قرص کوانتراسپتیو (ضد حاملگی) خوراکی وجود دارد:

۱- قرص‌هایی که ترکیبی از یک استروژن و یک پروژستوژن هستند (combined pill)

۲- قرص‌هایی که فقط حاوی پروژستوژن می‌باشند (Progestogen - only pill)

□ قرص‌های توام (combined pill)

این قرص‌های خوراکی، حداقل در غیاب بیماری یا در غیاب درمانی که با این قرص‌ها تداخل اثر ایجاد می‌کنند، بسیار موثر می‌باشند و در صورتی که به طور مرتب و صحیح از آن‌ها استفاده شود شکست درمان (احتمال حاملگی) بسیار کم است. استروژنی که در اکثر قرص‌های ضد حاملگی خوراکی نسل دوم وجود دارد اتینیل استرادیول بوده ولی در چند فرآورده نیز به جای آن از مسترانول استفاده می‌شود. (قرص‌های ضد حاملگی نسل اول حاوی بیش از ۵۰ میکروگرم استروژن بودند که در دهه ۱۹۷۰ نشان داده شد که مصرف آن‌ها همراه با خطر افزایش ترومبوز وریدی و آمبولیسم ریوی بوده است). پروژستوژن موجود در این قرص‌های توام، نوراتی سترون، لونورژسترول یا اتینودیول می‌باشند. در قرص‌های نسل سوم از پروژستوژن‌هایی مثل desogestrel یا gestodene استفاده می‌شود که قوی‌تر بوده و اثر آندروژنی کمتری داشته و در متابولیسم لیپوپروتئین تغییرات کمی ایجاد می‌کنند ولی با



PID (بیمای التهابی لگن) و اصلاح دانسیته معدنی استخوان (BMD) و بالا بردن لیپوپروتئین سوادمند (HDL) می باشند. کونتراسپتیوهای جدیدتر که از مقادیر کم هورمون ها استفاده شده اثرات جانبی کمتری دارند ولی به علت ناپایداری آندومتری ممکن است خطر BTB با آن ها افزایش یابد. اثرات سوء شدید با این قرص ها نادر است.

اثرات جانبی عادی این فرآورده ها شامل افزایش وزن (به علت احتباس آب، اثر آنابولیک آن ها و یا به علت هر دو اثر)، تهوع خفیف، برافروختگی، سرگیجه، افسردگی یا تحریک پذیری، تغییراتی در پوست (مثل آکنه و یا افزایش در رنگدانه پوست) و آمنوره به مدت متفاوت پس از قطع مصرف این قرص ها می باشند. حداکثر تاخیر در باروری پس از قطع مصرف دیو - مدروکسی پروژسترون استات (Depo - provera) ایجاد می شود.

□ سئوالاتی که نیاز به تامل دارند

۱- آیا با مصرف این قرص ها بیماری قلبی عروقی (مثل ترومبو آمبولیسم و رییدی، سکتة قلبی، سکتة مغزی) افزایش می یابد؟

با مصرف قرص های نسل دوم حاوی استروژن کمتر از ۵۰ میکروگرم، خطر ترومبوآمبولیسم کم است (از هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر مصرف کننده در سال حدود ۱۵ نفر) که این عارضه در خانم های غیر حامله و بدون مصرف قرص های کونتراسپتیو ۵ در ۱۰۰,۰۰۰ و در

کونتراسپتیو نادر است.

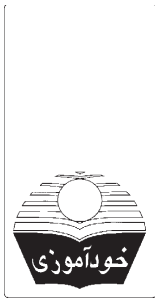
نحوه اثر این قرص ها برای جلوگیری از حاملگی به قرار زیر است:

۱- استروژن از طریق ایجاد فیدبک منفی روی هیپوفیز قدامی باعث مهار ترشح FSH شده و لذا از تکامل فولیکول تخمدانی جلوگیری می کند.
۲- پروژستوژن مانع ترشح LH شده و لذا از تخمک گذاری جلوگیری می کند. پروژستوژن هم چنین موکوس دهانه رحم را برای عبور اسپرم نامناسب می کند.

۳- این قرص ها هم چنین ممکن است در انقباضات هماهنگ سرویکس، رحم و لوله های فالوپ که لقاح و لانه گزینی را تسهیل می کنند مداخله کنند.

□ اثرات سوادمند و ناخواسته قرص های توام

از دهه ۱۹۶۰ تقریباً ۲۰۰ میلیون زن در سرتاسر دنیا از این روش برای جلوگیری از بارداری استفاده کرده اند و به طور کلی این فرآورده ها برای جلوگیری از حاملگی روش سالم و موثر بوده اند. مصرف این قرص ها بعضی اثرات سوادمند و بعضی اثرات جانبی داشته اند. از اثرات سوادمند کوتاه مدت این قرص ها، تنظیم کردن سیکل، کاهش دیسمنوره، کم کردن علائم قبل از پریود (PMS)، کم کردن خطر حاملگی نابجا (خارج رحمی) و کاهش آکنه و ... می باشند. از اثرات سوادمند طولانی مدت این قرص ها، کاهش خطر



و مصرف قرص های ضد حاملگی خوراکی رابطه ای گزارش شده ولی این سرطان در اروپا و آمریکا در غیاب سایر علل بیماری مزمن کبدی مثل هیپاتیت مزمن نادر می باشد.

۳- آیا مصرف قرص های ضد حاملگی فشار خون را افزایش می دهند؟

درصد کمی از خانم ها مدت کوتاهی پس از آغاز مصرف قرص های توام افزایش مشخصی در فشار خون شریانی نشان می دهند. این افزایش همراه با افزایش آنژیوتانسینوزن خون بوده و پس از توقف درمان با قرص ها این افزایش ناپدید می شود. بنابراین وقتی مصرف قرص ضد حاملگی خوراکی شروع می شود باید فشار خون به دقت زیر نظر باشد و اگر لازم باشد یک روش آلترناتیو جایگزین گردد.

۴- آیا با مصرف قرص های کونتراسپتیو تحمل به گلوکز آسیب می بیند؟

فرآورده های قدیمی پروژستوزن می توانند تحمل به گلوکز را آسیب بزنند ولی این مشکل با ترکیبات جدیدتر وجود ندارد.

□ اثرات سودمند قرص های کونتراسپتیو

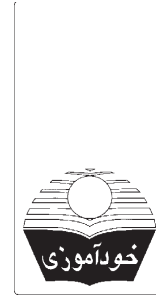
خوراکی

قرص های توام به طور چشم گیری اختلالات پریود ماهانه مثل پریودهای نامنظم و خونریزی های وسط ترم را کاهش داده و کم خونی فقر آهن و فشار عصبی قبل از پریود را کاهش می دهند. با مصرف این قرص ها از حاملگی ناخواسته که همراه با مرگ و میر مادر

خانم های حامله ۶۰ در ۱۰۰,۰۰۰ می باشد. خطر بیماری قلبی عروقی در زیرگروه های ویژه ای از خانم ها مثل خانم های سیگاری (که دود سیگار خطر ترومبوآمبولیسم را زیاد می کند) و مصرف طولانی مدت از قرص ها (به ویژه در خانم های بالای ۳۵ سال) زیادتر می باشد. برای فرآورده های حاوی پروژستوزن های نسل سوم مثل desogestrel و gestodene وقوع بیماری ترومبوآمبولیسم از هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر مصرف کننده تقریباً ۲۵ نفر است که باز هم کمتر از خطر ترومبوآمبولیسم توسط حاملگی می باشد. به طور کلی با در نظر گرفتن ریسک فاکتورها (مثل سیگار، هیپرتانسیون و چاقی) قرص های کونتراسپتیو توام برای اکثر خانم ها و برای قسمت اعظم دوران باروری آن ها سالم می باشند.

۲- آیا با مصرف این قرص ها خطر ایجاد سرطان افزایش می یابد؟

به موجب یک مطالعه اپیدمیولوژیک بزرگ، یک افزایش وابسته به طول مدت درمان برای خطر سرطان پستان وجود دارد. برای سن ۱۶ تا ۱۹ خطر سرطان ۰/۵ در ۱۰,۰۰۰ و برای سن ۲۵ تا ۲۹ خطر سرطان ۴/۷ در ۱۰,۰۰۰ اضافه تر می باشد. سرطان ها در خانم هایی که از قرص های ضدباروری مصرف کرده اند کمتر پیش رفته بوده و لذا قابل درمان می باشند. قرص های کونتراسپتیو می توانند وقوع سرطان تخمدان و رحم را کاهش دهند و ایجاد سرطان دهانه رحم نمی کنند. بین سرطان کبد



بین ۱ در ۱۰,۰۰۰ در کشورهای توسعه یافته یا ۱ در ۱۵۰ در آفریقا می باشد اجتناب می شود.

□ قرص های تنها - پروژستوژن

داروهای به کار رفته در قرص های تنها - پروژستوژن شامل نوراتی استرون، لوونورژسترل یا اتی نودیول هستند. این قرص ها همه روزهای ماه بلاانقطاع مصرف می شوند. نحوه اثر آن ها عمدتاً از طریق مهار ترشح LH و ایجاد تغییراتی در موکوس دهانه رحم است به نحوی که در برابر نفوذ اسپرم مقاوم تر می شود. پروژستوژن احتمالاً از طریق اثر خود روی آندومتر و تحرک و ترشحات لوله های فالوپ باعث جلوگیری از لانه گزینی می شود.

□ سودمندی و اثرات ناخواسته قرص های تنها - پروژستوژن

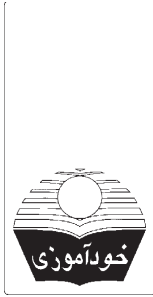
کوندتراسپتیوهای تنها - پروژستوژن آلترناتیوهای مناسبی برای قرص های توام در بعضی از خانم ها هستند که مصرف استروژن در آن ها ممنوع می باشد (مثلاً به علت وجود ترومبوز وریدی، سیگاری بودن یا سن بالا تر) و هم چنین برای خانم هایی مناسب هستند که فشار خون آن ها ضمن دریافت استروژن به طور غیر قابل قبولی بالا می رود. این نوع قرص های ناباروری در ضمن در خانم هایی که به نوزاد خود شیر می دهند یا در رحم خود فیبروم دارند مناسب می باشند. از معایب آن ها می توان به کمتر قابل اعتماد بودن اثر کوندتراسپتیوی آن ها

در مقایسه با قرص های توام اشاره کرد به طوری که اگر خوردن قرص یک یا دو شب فراموش شود می تواند منجر به حاملگی شود. اختلالات پریود به ویژه خونریزی نامنظم با آن ها عادی است. از آنجایی که فقط تعداد کمی از خانم ها از این نوع کوندتراسپتیوها استفاده می کنند، لذا اطلاعات درباره سالم بودن آن ها در دراز مدت کمتر از قرص های توام می باشد.

□ فارماکوکینتیکس کوندتراسپتیوهای

خوراکی: تداخل های دارویی

کوندتراسپتیوهای خوراکی توام یا تنها - پروژستین توسط آنزیم های سیتوکرم P450 کبدی متابولیزه می شوند. چون در این قرص های توام برای اجتناب از خطر ترومبوآمبولیسم از حداقل دوز استروژن استفاده می شود، هر گونه افزایش در کلیرنس آن می تواند منجر به عدم موفقیت در جلوگیری از حاملگی شود و در واقع داروهایی که ایندکشن آنزیم ایجاد می کنند می توانند نه تنها با قرص های توام بلکه با قرص های تنها - پروژستوژن نیز این تداخل را داشته باشند. این داروها شامل ریفامپین، ریفابوتین، کاربامازپین، فنی تویین، گریزئوفلووین و داروهای دیگر هستند. به طوری که می دانیم استروژن ها دارای سیکل روده ای - کبدی هستند و مصرف آن ها همراه با آنتی بیوتیک های طیف گسترده مثل آمپی سیلین یا آموکسی سیلین یا تتراسایکلین می تواند با تغییر



به صورت کپسول های nonbiodegradable زیر جلدی کاشته می شود و تقریباً توسط ۳ میلیون زن در سر تا سر دنیا مورد استفاده قرار گرفته است. این روش اثر کبد را بای پس کرده و لذا از متابولیسم عبور اول کبدی اجتناب می شود. اثرات ناخواسته این فرآورده شامل خونریزی نامنظم و سر درد می باشد. یک نوع IUD پر شده از لوونورژسترون به مدت ۳ تا ۵ سال اثر کونتراسپتیو دارد.

D- کونتراسپتیوهای مردانه

کونتراسپتیوهای مردانه شامل دوز زیاد تستوسترون طولانی اثر، داروهای آنتی آندروژن (سیپروترون و فلوتاماید) و گوسی پول و سوپر آگونیست های GnRH می باشند. از بین این داروها تنها Gossypol فانکشن آندوکرینی بیضه ها را تحت تاثیر قرار نمی دهد بلکه از طریق تخریب اپی تلیوم سمینفروس عمل می کند.

منابع

1. Katherine Y. et al. Oral contraception, in: Blueprints pharmacology, 2004; 79-80.
2. McPherson K. Third generation oral contraception and venous thromboembolism. Br Med J 1996; 312: 68-69.
3. Rang HP et al. Drug used for contraception. In pharmacology (Rang et al eds). 5th edition 2003; 439-441.

دادن فلور روده مانع سیکل روده ای- کبدی شده و موجب عدم موفقیت قرص های توام برای جلوگیری از حاملگی شود. این تداخل با قرص های تنها - پروژسترون ایجاد نمی شود.

B- سایر رژیم های دارویی مورد مصرف برای جلوگیری از حاملگی

Postcoital (emergency) contraception

لوونورژسترون تنها یا همراه با یک استروژن، در صورتی که در عرض ۷۲ ساعت پس از مقاربت بدون پیشگیری از راه خوراکی مصرف شود، می تواند موثر باشد. اگر به دنبال مصرف این داروها استفراغ ایجاد و قرص های خورده شده برگردانده شوند باید مجدداً قرص های جدید همراه با یک ضد استفراغ خورده شوند. گذاشتن یک IUD موثرتر از متدهای هورمونی است و تا ۵ روز پس از مقاربت موثر واقع می شود. میفه پریستون نیز برای این منظور سودمند می باشد.

C- جلوگیری از حاملگی توسط

پروژسترون طولانی اثر

مدروکسی پروژسترون می تواند از راه تزریق عضلانی به عنوان ضد حاملگی مصرف شود. این روش موثر و سالم می باشد ولی نامنظم شدن پریود با آن عادی است و ممکن است ناباروری چندین ماه بعد از قطع درمان ادامه داشته باشد. لوونورژسترون که