خودآموزی

داروهای ضد باروری

دکتر مرتضی ثمینی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه مقاله

قرص‌های ضد حاملگی توام:

۱ـ شامل یک استروژن و یک پروژستوژن هستند و به مدت ۲۱ روز متوالی از ۲۸ روز مصرف می‌شوند

۲ـ نحوه اثر آن‌ها 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

۳ـ عوارض عادی ناشی از جز استروژنی قرص‌های 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 دوره‌ای، خونریزی شدید، هیپرمنوره و افزایش خطر ترومبوز می‌باشند. از عوارض کمبود استروژن، BTB در روزهای ۱ تا ۹، علایم وازوموتور، بی‌قراری و تحریک پذیری، کاهش لیبیدو و واژینیت آتروفیک می‌باشند.

۴ـ دلایلی دال بر افزایش خطر سرطان پستان و نیز دلایلی علیه ایجاد سرطان وجود دارد. افزایش جزیی برای ایجاد ترومبوآمبولیسم با قرص‌های نسل سوم گزارش شده است.

۵ـ این قرص‌ها بعضی اثرات سودمند دارند و نیز با اجتناب از حاملگی ناخواسته، از به مخاطره افتادن زندگی مادر جلوگیری می کنند.

قرص‌های ضد حاملگی تنها ـ پروژستوژن:

۱ـ این قرص‌ها به‌طور مداوم (همه روز ماه) مصرف می‌شوند.

۲ـ به‌عنوان جلوگیری‌کننده از حاملگی کمتر از قرص‌های توام قابل اعتماد هستند.

۳ـ خونریزی نامنظم با آن‌ها عادی است.

۴ـ عوارض عادی مربوط به پروژستوژن‌ها می‌تواند مربوط به زیادی یا کمبود اثر پروژستین و یا زیادی اثر آندروژنیک باشند. از اثرات پروژستین می‌توان به آمنوره، هیپرتانسیون، واژینیت کاندیدایی 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 می‌باشند. از علایم کمبود پروژستین می‌توان به BTB (در روزهای ۱۰ تا ۲۱) اشاره نمود.

پی‌در پی ۱۷۴ / ۴۳۶

خودآموزی

A ـ کوانتراسپتیوهای خوراکی

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

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

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

□ قرص‌های توام (combined pill)

این قرص های خوراکی، حداقل در غیاب بیماری یا در غیاب درمانی که با این قرص‌ها تداخل اثر ایجاد می‌کنند، بسیار موثر می‌باشند و در صورتی که به‌طور مرتب و صحیح از آن‌ها استفاده شود شکست درمان (احتمال حاملگی) بسیار کم است. استروژنی که در اکثر قرص های 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 مایکروگرم 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، لوونورژسترول یا اتینودیول می‌باشند. در قرص‌های نسل سوم از پروژستوژن هایی مثل desogestrel یا gestodene استفاده می‌شود که قوی‌تر بوده و اثر آندروژنی کمتری داشته و در متابولیسم لیپوپروتئین تغییرات کمی ایجاد می‌کنند ولی با آن‌ها احتمال خطر ترومبوآمبولیسم بیشتر از فرآورده‌های نسل دوم است. مقدار استروژن موجود در این قرص‌ها معمولاً بین ۲۰ تا ۵۰ مایکروگرم اتینیل ـ استرادیول یا معادل آن استروژن‌های دیگر است و معمولاً به‌صورت 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 لک‌بینی (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 قرص های ضد حاملگی استفاده نکند سیکل ماهانه طبیعی نرمال نسبتاً زود برقرار می‌شود و ایجاد ناباروری دایمی ناشی از مصرف طولانی مدت قرص‌های

خودآموزی

کونتراسپتیو نادر است.

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

۱ـ استروژن از طریق ایجاد فیدبک منفی روی هیپوفیز قدامی باعث مهار ترشح FSH شده و لذا از تکامل فولیکول تخمدانی جلوگیری می کند.

۲ـ 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.

۳ـ 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 سودمند 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 سودمند و بعضی اثرات جانبی داشته اند. از اثرات سودمند کوتاه مدت این قرص ها، تنظیم کردن سیکل، کاهش دیسمنوره، کم کردن علایم قبل از پریود (PMS)، کم کردن خطر حاملگی نابجا (خارج رحمی) و کاهش آکنه و ... می باشند. از اثرات سودمند طولانی مدت این قرص ها، کاهش خطر PID (بیمای التهابی لگن) و اصلاح دانسیته معدنی استخوان (BMD) و بالا بردن لیپوپروتئین سودمند (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 رنگ دانه پوست) و آمنوره به مدت متفاوت پس از قطع مصرف این قرص ها می باشند. حداکثر تاخیر در باروری پس از قطع مصرف دپو ـ مدروکسی پروژسترون استات (Depo – provera) ایجاد می شود.

□ سئوالاتی که نیاز به تامل دارند

۱ـ آیا با مصرف این قرص ها بیماری قلبی عروقی (مثل ترومبو آمبولیسم وریدی، سکته قلبی، سکته مغزی) افزایش می یابد؟

با مصرف قرص های نسل دوم حاوی استروژن کمتر از ۵۰ مایکروگرم، 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

خودآموزی

خانم‌های حامله ۶۰ در ۱۰۰,۰۰۰ می‌باشد. خطر بیماری قلبی عروقی در زیرگروه‌های ویژه‌ای از خانم‌ها مثل خانم‌های سیگاری (که دود سیگار خطر ترومبوآمبولیسم را زیاد می‌کند) و مصرف طولانی مدت از قرص‌ها (به‌ویژه در خانم‌های بالای ۳۵ سال) زیادتر می‌باشد. برای فرآورده‌های حاوی پروژستوژن‌های نسل سوم مثل desogestrel و gestodene وقوع بیماری ترومبوآمبولیسم از هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر مصرف‌کننده تقریباً ۲۵ نفر است که باز هم کمتر از خطر ترومبوآمبولیسم توسط حاملگی می‌باشد. به‌طور کلی با در نظر گرفتن ریسک فاکتورها (مثل سیگار، هیپرتانسیون و چاقی) قرص‌های کونتراسپتیو توام برای اکثر خانم‌ها و برای قسمت اعظم دوران باروری آن‌ها سالم می‌باشند.

۲ـ آیا با مصرف این قرص‌ها خطر ایجاد سرطان افزایش می‌یابد؟

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 اضافه‌تر می‌باشد. سرطان‌ها در خانم‌هایی که از قرص‌های ضدباروری مصرف کرده‌اند کمتر پیش‌رفته بوده و لذا قابل درمان می‌باشند. قرص‌های کونتراسپتیو می‌توانند وقوع سرطان تخمدان و رحم را کاهش دهند و ایجاد سرطان دهانه رحم نمی‌کنند. بین سرطان کبد و مصرف قرص‌های ضد حاملگی خوراکی رابطه‌ای گزارش شده ولی این سرطان در اروپا و آمریکا در غیاب سایر علل بیماری مزمن کبدی مثل هپاتیت مزمن نادر می‌باشد.

۳ـ آیا مصرف قرص‌های ضد حاملگی فشار خون را افزایش می‌دهند؟

درصد کمی از خانم‌ها مدت کوتاهی پس از آغاز مصرف قرص‌های توام افزایش مشخصی در فشار خون شریانی نشان می‌دهند. این افزایش همراه با افزایش آنژیوتانسینوژن خون بوده و پس از توقف درمان با قرص‌ها این افزایش ناپدید می‌شود. بنابراین وقتی مصرف قرص ضد حاملگی خوراکی شروع می‌شود باید فشار خون به دقت زیر نظر باشد و اگر لازم باشد یک روش آلترناتیو جایگزین گردد.

۴ـ آیا با مصرف قرص‌های کونتراسپتیو تحمل به گلوکز آسیب می‌بیند؟

فرآورده‌های قدیمی پروژستوژن می‌توانند تحمل به گلوکز را آسیب بزنند ولی این مشکل با ترکیبات جدیدتر وجود ندارد.

□ اثرات سودمند قرص‌های کونتراسپتیو خوراکی

قرص‌های توام به‌طور چشم‌گیری اختلالات پریود ماهانه مثل پریودهای نامنظم و خونریزی‌های وسط ترم را کاهش داده و کم‌خونی فقر آهن و فشار عصبی قبل از پریود را کاهش می‌دهند. با مصرف این قرص‌ها از حاملگی ناخواسته که همراه با مرگ و میر مادر

خودآموزی

بین ۱ در ۱۰,۰۰۰ در کشورهای توسعه یافته یا ۱ در ۱۵۰ در آفریقا می‌باشد اجتناب می‌شود.

□ قرص‌های تنها ـ پروژستوژن

داروهای به‌کار رفته در قرص‌های تنها ـ پروژستوژن شامل نوراتی استرون، لوونورژسترل یا اتی نودیول هستند. این قرص‌ها همه روزهای ماه بلاانقطاع مصرف می‌شوند. نحوه اثر آن‌ها عمدتاً از طریق مهار ترشح LH و ایجاد تغییراتی در موکوس دهانه رحم است به نحوی که در برابر نفوذ اسپرم مقاوم‌تر می‌شود. پروژستوژن احتمالاً از طریق اثر خود روی آندومتر و تحرک و ترشحات لوله‌های فالوپ باعث جلوگیری از لانه‌گزینی می‌شود.

□ سودمندی و اثرات ناخواسته قرص‌های تنها ـ پروژستوژن

کونتراسپتیوهای تنها ـ پروژستوژن آلترناتیوهای مناسبی برای قرص‌های توام در بعضی از خانم‌ها هستند که مصرف استروژن در آن‌ها ممنوع می‌باشد (مثلاً به‌علت وجود ترومبوز وریدی، سیگاری بودن یا سن بالاتر) و هم‌چنین برای خانم‌هایی مناسب هستند که فشار خون آن‌ها ضمن دریافت استروژن به‌طور غیر قابل قبولی بالا می‌رود. این نوع قرص‌های ناباروری در ضمن در خانم‌هایی که به نوزاد خود شیر می‌دهند یا در رحم خود فیبروم دارند مناسب می‌باشند. از معایب آن‌ها می‌توان به کمتر قابل اعتماد بودن اثر کونتراسپتیوی آن‌ها در مقایسه با قرص‌های توام اشاره کرد به‌طوری که اگر خوردن قرص یک یا دو شب فراموش شود می‌تواند منجر به حاملگی شود. اختلالات پریود به‌ویژه خونریزی نامنظم با آن‌ها عادی است. از آنجایی که فقط تعداد کمی از خانم‌ها از این نوع کونتراسپتیوها استفاده می‌کنند، لذا اطلاعات درباره سالم بودن آن‌ها در دراز مدت کمتر از قرص‌های توام می‌باشد.

□ فارماکوکینتیکس کونتراسپتیوهای خوراکی: تداخل‌های دارویی

کونتراسپتیوهای خوراکی توام یا تنها ـ پروژستین توسط آنزیم‌های سیتوکرم P۴۵۰ کبدی متابولیزه می‌شوند. چون در این قرص‌های توام برای اجتناب از خطر ترومبوآمبولیسم از حداقل دوز استروژن استفاده می‌شود، هر گونه افزایش در کلیرنس آن می‌تواند منجر به عدم موفقیت در جلوگیری از حاملگی شود و در واقع داروهایی که ایندکشن آنزیم ایجاد می‌کنند می‌توانند نه تنها با قرص‌های توام بلکه با قرص‌های تنها ـ پروژستوژن نیز این تداخل را داشته باشند. این داروها شامل ریفامپین، ریفابوتین، کاربامازپین، فنی توین، گریزئوفولوین و داروهای دیگر هستند. به‌طوری که می‌دانیم استروژن‌ها دارای سیکل روده‌ای ـ کبدی هستند و مصرف آن‌ها همراه با آنتی بیوتیک‌های طیف گسترده مثل آمپی سیلین یا آموکسی سیلین یا تتراسایکلین می‌تواند با تغییر

خودآموزی

دادن فلور روده مانع سیکل روده‌ای ـ کبدی شده و موجب عدم موفقیت قرص‌های توام برای جلوگیری از حاملگی شود. این تداخل با قرص‌های تنها ـ پروژستوژن ایجاد نمی‌شود.

B ـ سایر رژیم‌های دارویی مورد مصرف برای جلوگیری از حاملگی

Postcoital (emergency) contraception

لوونورژسترول تنها یا همراه با یک استروژن، در صورتی‌که در عرض ۷۲ ساعت پس از مقاربت بدون پیشگیری از راه خوراکی مصرف شود، می‌تواند موثر باشد. اگر به دنبال مصرف این داروها استفراغ ایجاد و قرص‌های خورده شده برگردانده شوند باید مجدداً قرص‌های جدید همراه با یک ضداستفراغ خورده شوند. گذاشتن یک IUD موثرتر از متدهای هورمونی است و تا ۵ روز پس از مقاربت موثر واقع می‌شود. میفه‌پریستون نیز برای این منظور سودمند می‌باشد.

C ـ جلوگیری از حاملگی توسط پروژستوژن طولانی اثر

مدروکسی پروژسترون می‌تواند از راه تزریق عضلانی به‌عنوان ضدحاملگی 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. لوونورژسترول که به صورت کپسول‌های nonbiodegradable زیر جلدی کاشته می‌شود و تقریباً توسط ۳ میلیون زن در سر تا سر دنیا مورد استفاده قرار گرفته است. این روش اثر کبد را بای‌پس کرده و لذا از متابولیسم عبور اول کبدی اجتناب می‌شود. اثرات ناخواسته این فرآورده شامل خونریزی نامنظم و سر درد می‌باشد. یک نوع IUD پر شده از لوونورژسترول به مدت ۳ تا ۵ سال اثر کونتراسپتیو دارد.

D ـ کونتراسپتیوهای مردانه

کونتراسپتیوهای مردانه شامل دوز زیاد تستوسترون طولانی اثر، داروهای آنتی‌آندروژن (سیپروترون و فلوتامایدِ) و گوسی پول و سوپرآگونیست‌های GnRH می‌باشند. از بین این داروها تنها Gossypol فانکشن آندوکرینی بیضه‌ها را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد بلکه از طریق تخریب اپی‌تلیوم سمنیفروس عمل می‌کند.

منابع

1. Katherine Y. et al. Oral contraception, in: Blueprints pharmacology, 2004; 79-80.

2. McPherson K. Third generation oral contaception 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.