

# داروهای ضد بارداری خوراکی

دکتر سیمین مشایخی<sup>۱</sup>، زینب مختاری<sup>۲</sup> .....

۱. مرکز مدیریت سلامت کشوری، دانشکده داروسازی تبریز

۲. دانشجوی دانشکده داروسازی تبریز

## ■ مقدمه

هستند، در حالی که در زوج‌های جوان‌تر، داروهای خوراکی جلوگیری از حاملگی پرکاربردترین روش هستند. در روش‌های هورمونی جلوگیری از حاملگی از استروئیدهای جنسی زنانه به صورت ترکیب استروژن و پروژسترون صناعی (پروژستین) و یا از یک پروژستین به تنهایی استفاده می‌شود. این ترکیب‌ها را می‌توان به شکل قرص‌های خوراکی جلوگیری از حاملگی، ایمپلانت‌ها (Implants) یا مواد قابل تزریق تجویز کرد. رایج‌ترین روش هورمونی جلوگیری از حاملگی، استفاده از داروهای کنتراسپتیو ترکیبی است (۱).

رشد سریع جمعیت در قرن اخیر به صورت تهدیدی برای زندگی انسان درآمده است. با احتساب سرعت فعلی، رشد جمعیت در ۴۷ سال بعدی به دو برابر حد کنونی خواهد رسید و بسیاری از کشورهای فقیر با رشدی دو برابری در جمعیت خود روبرو خواهند شد. هم از دیدگاه فردی و هم از دیدگاه جهانی، بهداشت باروری مستلزم استفاده دقیق از روش‌های کارآمد برای جلوگیری از حاملگی و بیماری‌های مقاربتی است. در زوج‌های بالای ۳۵ سال، روش‌های عقیم‌سازی روش انتخابی اول

## ■ قرص‌های ضدبارداری خوراکی

اغلب داروهای خوراکی ضدبارداری (OCPs) که امروزه در ایالات متحده به کار گرفته می‌شوند ترکیبی حاوی اتینیل استرادیول و پروژستوژن (Progestogen) با دوز پایین می‌باشند. بر اساس نوع پروژستوژن، نوع (نسل) دارو تعیین می‌گردد:

■ OCPs نسل اول: پروژستوژن از نوع نوراتیندرون (Norethindrone)

■ OCPs نسل دوم: پروژستوژن از نوع نورژسترل (Norgestrel)

■ OCPs نسل سوم: پروژستوژن از نوع دزوژسترل (Desogestrel) یا نورژستیمات (Norgestimate) (۲).

نوع و نام پروژستوژن به کار رفته در کشورهای مختلف ممکن است متفاوت باشد و ترکیب‌های مذکور به‌طور مرسوم در ایالات متحده به کار گرفته می‌شوند. دوز پروژستوژن نیز در ترکیب‌های مختلف متفاوت بوده و از ۰/۱ تا ۱/۵ میلی‌گرم متغیر است (۳). برخلاف ترکیب‌های جدیدتر نسل اول OCPs که در دهه ۶۰ میلادی وارد بازار شده‌اند، دوز بالایی داشته و حاوی ۱۵۰ میلی‌گرم استروژن و ۹/۸۵ میلی‌گرم پروژستوژن می‌باشند (۴).

دوز ترکیب‌های OCPs مدرن ممکن است طی برنامه دریافت دارو ثابت بوده (Monophasic) یا متغیر باشد (Multiphasic). در ترکیب‌ها با دوز متغیر، میزان پروژستوژن یا استروژن در ۲ یا ۳ مرحله به نحوی افزایش می‌یابد تا سیکل طبیعی را تقلید نموده و عوارض همراه با مصرف

این دسته دارویی مانند خونریزی‌های غیرطبیعی (Breakthrough bleeding) و آمنوره را کاهش دهد. با این حال، هنوز به‌درستی مشخص نشده که آیا این قرص‌های دو یا سه فازی بر دسته تک فازی برتری دارند یا خیر.

تمامی انواع OCPs به‌مدت ۲۱ روز مصرف شده و سپس یک دوره ۷ روزه متوقف می‌گردند. قرص‌های حاوی پروژستین صرف یا مینی‌پیل (Mini pill) حاوی دوزهای پایینی (کمتر از ۰/۵ میلی‌گرم) از نوراتیندرون یا نورژسترل می‌باشند. برخلاف OCPs ترکیبی، مینی‌پیل باید روزانه و به‌صورت مداوم مصرف شود (۲).

## ■ مکانیسم عمل

### □ قرص‌های ضدبارداری ترکیبی

این دسته شایع‌ترین OCPs مورد مصرف می‌باشند. مکانیسم اصلی ممانعت از بارداری در این دسته مهار تخمک‌گذاری است. هر دو جز پروژستوژن و استروژن ترشح هورمون Luteinizing را سرکوب کرده و از این طریق مانع تخمک‌گذاری می‌گردند. به‌علاوه، پروژستوژن مخاط سرویکس را ضخیم کرده و مانع نفوذ اسپرم به داخل رحم می‌گردد. به‌علاوه، اندومتر را به نحوی تغییر می‌دهد که لانه‌گزینی در آن میسر نمی‌گردد. ممکن است این ماده از طریق تاثیر بر عملکردهای ترشحاتی و پریستالتیک داخل لوله فالوپ نیز عمل نماید (۳).

استروژن و پروژستوژن‌ها ترشح هورمون‌های تحریک‌کننده فولیکول را مهار کرده و از این طریق مانع انتخاب و بالا آمدن یک فولیکول

۷۵ درصد پایین تر از سطح پروژسترون در گردش ناشی از OCPs می باشد، این دسته باید روزانه و در یک ساعت معین مصرف شود. تاثیر این دارو طی ۲۲ ساعت شروع به کاهش نموده و در ۲۴ ساعت کاملاً از بین می رود. مصرف مینی پیل ممکن است منجر به خونریزی های نامنظم و ایجاد کیست های فولیکولی در تخمدان گردد. مینی پیل های حاوی لونورژسترل ممکن است منجر به ایجاد آکنه گردند. علت این امر، فعالیت مهارنشده آندروژنی پروژسترون است که منجر به کاهش میزان در گردش گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (Sex hormone-binding globulin; SHBG) می گردد. در نتیجه، زیست فراهمی لونورژسترل و آزمونسترون افزایش می یابد. در قرص های ترکیبی این اثر توسط استروژن موجود خنثی می گردد. از سوی دیگر، مینی پیل تاثیر چندانی بر متابولیسم چربی و کربوهیدرات و وضعیت انعقادی خون ندارد اما در برخی زنان مصرف این دسته با تغییر خلقی همراه بوده است (۵).

#### ■ منافع OCPs

علاوه بر اثربخشی بالای این داروها در پیشگیری از بارداری، مصرف قرص های خوراکی ضدبارداری با برخی منافع دیگری نیز همراه می باشد:

- جلوگیری از بارداری با ضریب اطمینان قابل توجه
- سهولت در استفاده
- بهبود نظم در سیکل قاعدگی
- ممانعت از بارداری نابه جا

غالب می گردند. همچنین از طریق پایدارسازی اندومتر مانع ایجاد خونریزی نابه جا و در میانه سیکل می گردند. از آنجایی که جز استروژنی، اثر ضدبارداری جز پروژستوژنی را افزایش می دهد (احتمالاً از طریق افزایش شمار گیرنده های پروژستوژن داخل سلولی)، جهت رسیدن به کارایی لازم ضدبارداری این دسته از ترکیب ها کمترین دوز استروژن لازم است (۵).

#### □ مینی پیل ها

قرص های شیردهی (Mini pill) نوعی قرص ضدبارداری هستند که فقط دارای هورمون پروژسترون می باشند (مانند قرص های لاینسترون و لونورژسترل). این قرص ها دارای بسته های ۲۸ عددی هستند و هر روز باید از آن ها استفاده شود (بر خلاف قرص های ترکیبی که یک هفته قرص ها خورده نمی شوند). در این قرص ها فقط از پروژسترون استفاده شده و هیچ گونه استروژنی در آن ها وجود ندارد. تاثیر قرص های مینی پیل نسبت به قرص های ترکیبی در جلوگیری از بارداری کمی کمتر می باشد و حدود ۹۵ درصد است. از آنجایی که این قرص ها طی دوران شیردهی مصرف می شوند به نام قرص های شیردهی معروف شده اند. از آنجایی که پروژستوژن ها به خودی خود نمی توانند همیشه گنادوتروپین ها را مهار کنند، خانم هایی که مینی پیل مصرف می کنند، همیشه تخمک گذاری نمی نمایند. بنابراین، مکانیسم ضدبارداری این دسته وابسته به آثار دارو بر مخاط سرویکس، بر اندومتر و احتمالاً بر لوله های فالوپ است. از آنجایی که سطح پروژستوژن در گردش این دسته از قرص ها

- استفاده به مدت طولانی
- میزان پذیرش و ادامه مصرف بالا در افراد بالغ
- کاهش ۴۰ درصدی بروز سرطان تخمدان
- کاهش ۵۰ درصدی بروز سرطان اندومتر
- کاهش ۵۰ درصدی بروز نئوپلاسم‌های خوش‌خیم تخمدان
- کاهش ۵۰ درصدی بروز آرتريت روماتوئید
- اثر مفید بر عملکرد انسولین و تحمل گلوکز
- اثر مفید بر تنظیم پروفیل چربی در برخی ترکیب‌های خاص (۲).
- همان‌گونه که ملاحظه می‌گردد، استفاده از OCPs علاوه بر منافع قابل توجه در زمینه سلامت زنان، در زمینه‌های دیگر طبی نظیر کاهش بروز آرتريت روماتوئید نیز تاثیر دارد. به‌علاوه، از این دسته جهت درمان یا پیشگیری از وضعیت‌هایی مانند عدم تخمک‌گذاری، خونریزی رحمی ناشی از اختلال عملکرد، دیس منوره، درد حین تخمک‌گذاری، اندومتريوز، آکنه، هیرسوتیسم و آئمی نیز استفاده می‌شود (۳، ۲).
- اثر نامطلوب بر پروفیل چربی در برخی ترکیب‌های خاص
- افزایش خطر حوادث قلبی - عروقی (از جمله حوادث ترومبوآمبولیک، سکته مغزی، سکته قلبی فشارخون بالا)
- تشدید میگرن
- تشدید بازگشت از معدی به مری
- تشدید بیماری‌های کیسه صفرا
- با این وجود باید متذکر شد که تاثیر OCPs در این زمینه‌ها هنوز به‌درستی شناخته نشده و به اثبات نرسیده است. به‌علاوه، استفاده از ترکیب‌های جدیدتر امکان بروز هر یک از وضعیت‌های نامطلوب را به حداقل رسانده است (۲).
- علاوه بر مساله اثربخشی و عوارض جانبی تداخل‌های این داروها با سایر موارد نیز از اهمیت زیادی برخوردار است. از جمله تداخل اثرهای گزارش شده OCPs با داروهای مختلف می‌توان به آنتی‌باکتریال‌ها، آنتی‌ویروس‌ها، داروهای ضدتشنج و صرع و داروهای گیاهی اشاره نمود (۱۴-۶).

### ■ OCPs و بارداری ناخواسته

در ایران ۷۹ درصد از زنان شوهردار تحت پوشش برنامه تنظیم خانواده هستند و از روش‌های تنظیم خانواده جهت پیشگیری از بارداری استفاده می‌کنند (۱۵). بر اساس بررسی جامع پایش و ارزشیابی بهداشت باروری انجام شده در ایران در سال ۱۳۸۴، میزان استفاده از روش قرص در کشور برابر ۱۹/۳ درصد و در

### ■ مضرات استفاده از OCPs و تداخل‌های دارویی

همانند هر داروی دیگری، این داروها نیز دارای عوارض جانبی می‌باشند. در زنان استفاده‌کننده از OCPs وجود برخی وضعیت‌های پاتولوژیک بیشتر از سایرین بوده که علت آن را مصرف این ترکیب‌ها می‌دانند:

- احتمال افزایش بروز سرطان سرویکس
- افزایش خطر سرطان پستان

بر این توصیه‌ها هر فرد باید به صورت انفرادی تحت بررسی، مشاوره و آموزش قرار گیرد و این مشاوره‌ها به شکل دوره‌ای تکرار شود تا بهترین و کم‌خطرترین روش پیشگیری برای هر فرد انتخاب شود (۵).

آموزش و مشاوره افراد مصرف کننده OCPs در دو مرحله طبقه‌بندی می‌شود:

■ آموزش اولیه در زمان شروع مصرف

(Initial Contraceptive Care)

■ آموزش ثانویه در مرحله مصرف ادامه‌دار

(Continuing Contraceptive Care) (۵).

در ایران، OCPs در داروخانه‌ها و در مراکز بهداشتی در اختیار مصرف‌کنندگان این داروها قرار می‌گیرد و داروسازان و کارشناسان بهداشتی در خط اول ارایه این داروها به مصرف‌کنندگان قرار دارند. واحدهای بهداشتی و داروخانه‌ها وظیفه ارایه خدمات OCPs را دارند و کیفیت این خدمات به ویژه مشاوره و آموزش‌های داده شده، نقش بسیار مهمی در برنامه تنظیم خانواده و در نهایت سلامت و سعادت جامعه دارد. این مشاوره‌ای که این افراد در اختیار مصرف‌کنندگان قرار می‌دهند، می‌توانند بر روی اثربخشی و همچنین پیشگیری از عوارض جانبی آن‌ها، که گه‌گاه نیز خطرناک هستند، به شکل چشم‌گیری تاثیرگذار باشند (۱، ۱۸).

استان آذربایجان شرقی برابر ۲۰/۶ درصد بوده است. بدین ترتیب استفاده از OCPs دومین رتبه در میان این روش‌ها را به خود اختصاص داده است (۱۶).

بنا بر گزارش‌های دولتی در سال ۱۳۸۴، ۳۷ درصد و در سال ۱۳۸۷، ۱۸ درصد از حاملگی‌ها در ایران ناخواسته بوده‌اند (۱۷). به‌عنوان مثال در استان آذربایجان شرقی ۷۴/۶ درصد حاملگی‌ها در استان خواسته هر دو زوج می‌باشند که بر این اساس، حداقل یک پنجم حاملگی‌ها ناخواسته اتفاق می‌افتند. قابل توجه این که ۵/۸ درصد حاملگی‌های ناخواسته آذربایجان شرقی هم‌زمان با مصرف قرص رخ می‌دهند که این میزان تقریباً معادل هشتاد و یک هزار تولد ناخواسته در سال است. بر این اساس، میزان شکست OCPs حتی بیشتر از روش‌های سنتی (۲/۵ درصد) تخمین زده می‌شود که این میزان از رقم گزارش شده در این زمینه در کل کشور (۴/۵ درصد) بیشتر می‌باشد (۱۶).

## ■ سخن آخر: اهمیت آموزش و مشاوره با استفاده‌کنندگان OCPs

توصیه‌های متعددی مبنی بر آموزش و مشاوره دوره‌ای برای استفاده‌کنندگان OCPs و سایر روش‌های پیشگیری از بارداری وجود دارد. بنا

منابع

1. Berek JS. Berek & Novak' s Gynecology. 14th ed. USA: Lippincott; 2007.
2. Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: (6 Pt 2): S348.
3. Hatcher RA. Trussel J. Stewart F. Contraception Technology. 16TH ed. New York: Irvington Publishers; 1994.
4. Mishell DR. Oral contraception: past, present, and future perspectives. Int J Fertil 1992; 37 (Suppl 1): 7-18.
5. Speroff L. Darney PD. Oral contraception: a clinical guide for contraception. 2nd ed. Baltimore: William & Wilkins; 1996.
6. Archer JS. DF Archer. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. J Am Acad Dermatol 2002; 46: (6): 917-923.
7. Dickinson BD. Altman RD. NielsenNH. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. Obstet Gynecol 2001; 98: (5 Pt 1): 853-860.
8. Hall SD. Wang Z. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: (6): 525-535.
9. Hindmarch M. Oakeshottp. Interactions of the oral contraceptive pill with antibiotics and St John's work: knowledge of female college students. Fam Pract 2002; 19: (6): 708.
10. Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. Fundam Clin Pharmacol 2005; 19: (1): 1-16.
11. Murphy PA. Kern SE. Stanczyk FZ. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. Contraception 2005; 71: (6): 402-408.
12. Ratz AE. Von Moos M. St john'swort: a pharmaceutical with potentially dangerous interactions]. Praxis (Bern 1994) 2001; 90: (19): 843-849.
13. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. Seizure 2008; 17: (2): 141-144.
14. Sekar VJ. Lefebvre E. Guzman SS. Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and darunavir with low-dose ritonavir in healthy women. Antivir Ther 2008; 13: (4): 563-569.
15. Islamic Republic of Iran Health Sector Review [On Line]. 2007 World Bank Group.
16. IMES National report, Health Ministry [On Line]. 2006
17. Iran's Unwanted Pregnancy Rate Declining. [On Line]. 2008 Iran Daily Science. .
18. Counseling to prevent unintended pregnancy. Guide to Clinical Preventive Services. 1996. US Prevention Services Task Force. US Department of Health and Human Services, Office of Public Health and Science, Office of Disease Prevention and Health Promotion: Washington DC.

