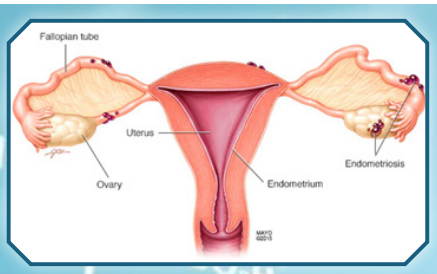
یا من اسمه دوا

نشریه علمی معاونت غذا و دارو

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
مازندران

نشریه علمی معاونت غذا و دارو دانشگاه علوم پزشکی مازندران/ دوره دوم/ شماره پنجم/ بهار ۱۴۰۲













دوا
بهار ۱۴۰۲



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
مازندران

نشریه علمی
معاونت غذا و دارو

شناسنامه

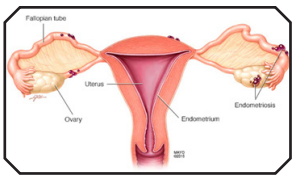
صاحب امتیاز: معاونت غذا و دارو دانشگاه علوم پزشکی مازندران
مدیر مسئول: دکتر ابراهیم صالحی فر
سردبیر: دکتر شهرام علا
مدیران داخلی:
دکتر معصومه سهرابی، دکتر حمیدرضا نامور، دکتر مینا امینی
نشانی دبیرخانه:
ساری-سه راه جویبار- ابتدای بلوار ولیعصر،
ساختمان شماره۲ دانشگاه علوم پزشکی مازندران- معاونت غذا دارو
صندوق پستی : ۴۸۱۵۷-۳۳۹۷۱
دورنگار: ۰۱۱-۳۳۳۶۲۳۴۲ شماره تماس : ۰۱۱-۳۳۰۴۴۳۳
پست الکترونیک : dava.mazums@yahoo.com

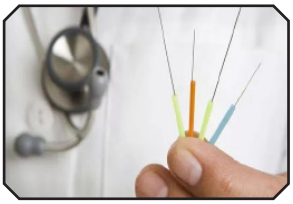
دوا
بهار ۱۴۰۲
نشریه علمی
معاونت غذا و دارو

به نام خدا

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
مازندران

اندومتریوز ۵
ریسک فاکتورها / پیشگیری از اندومتریوز ۶
تظاهرات بالینی ۷
معاینه فیزیکی/یافته های آزمایشگاهی ۸
یافته های تصویربرداری ۹
Surgical Staging if Disease ۱۲
بارداری ۱۴
پروژستین ها ۱۷
آگونیست-آنتاگونیست ۱۸
دانازول/مهارکننده های آروماتاز ۱۹
مزایا و معایب درمان دارویی درد لگن در اندومتریوز ۲۰
درمان جمعیت های خاص ۲۱
دارو درمانی نا باروری ۲۳
تعدیل وزن ۲۴
عوامل القای تخمک گذاری ۲۵
رژیم های درمانی ۲۷
رایج ترین گنادوتروپین های موجود برای استفاده بالینی ۲۸
References ۳۰
داروهای ضد بارداری خوراکی در یک نگاه ۳۲
موارد مصرف داروها ۳۳
نکات تکمیلی ۳۶
دیسمنوره ۴۱
عوامل خطر ۴۲
عفونت های شایع در زنان ۴۸
سندرم پیش از قاعدگی ۵۲
اتیولوژی ۵۳
درمان های دارویی ۵۴
تازه های دارویی ۵۶











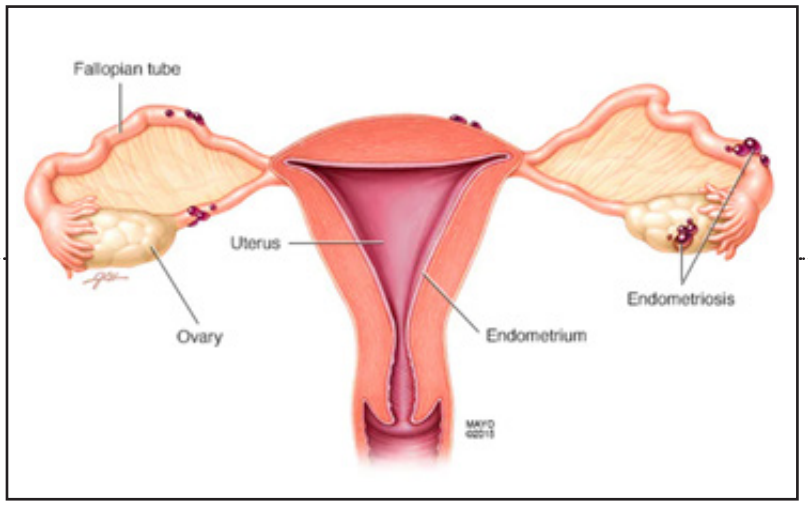
دوا
نشریه علمی
معاونت غذا و دارو

سخن سردبیر



دکتر شهرام علا
متخصص داروسازی بالینی
هیئت علمی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

واکنش های ناخواسته، خطاها و نا هم خوانی های دارویی از مهمترین چالش های بیماران و کادر درمان می باشد. بیماران در زمان انتقال از یک محیط درمانی به محیط دیگر، در زمان پذیرش یا ترخیص از بیمارستان، بیش از هر زمان دیگری در معرض این اشتباهات دارویی قرار می گیرند.
تلفیق دارویی (Medical Reconciliation) خدمتی است که به منظور اطمینان از انتقال دقیق و مداوم اطلاعات مربوط به داروهای مصرفی بیمار در زمان پذیرش، انتقال و ترخیص از بیمارستان ارائه می گردد.
طبق آمار نزدیک به ۷۰٪ اشتباهات تجویز داروها در بیمارستان، به دلیل ثبت ناصحیح و یا اخذ ناکامل سابقه دارویی بیماران در هنگام پذیرش می باشد و تلفیق دارویی با کاهش اشتباهات، تداخلات و تصحیح ناهماهنگی های دارویی، کاهش هزینه های دارو-درمان بیماران، مصرف بهینه و منطقی داروها، آموزش نحوه مصرف دارو به بیماران حین ترخیص و افزایش تمایل آنها به ادامه درمان دارویی و نیز پذیرش و ترخیص بیماران با لیست دقیق و کامل از داروهای مصرفی، مکمل ها و فرآورده های گیاهی و سنتی، کاهش عوارض و افزایش کارایی رژیم دارودرمانی بیماران می تواند زنجیره درمان را بهبود ببخشد.
به امید آنکه داروسازان محترم خصوصا در مراکز درمانی، نقشی فعالانه تر در ارائه این خدمت و کمک به بهبود ایمنی دارودرمانی بیماران ایفا کنند.



اندومتریوز



دکتر فاطمه آهنگری

■ کارشناس تحقیق و توسعه معاونت غذا و دارو■

مقدمه

اندومتریوز شرایطی است که در آن بافتی شبیه به لایه داخلی رحم در مکان‌های دیگر مانند تخمدان‌ها و لوله‌های فالوپ رشد می‌کند. ضایعات به طور معمول در لگن قرار دارند، اما می توانند در چندین محل از جمله روده، دیافراگم و حفره پلور ایجاد شوند. در حالی که اندومتریوز یک فرآیند شایع و غیر بدخیم است، بافت آندومتر نابجا و التهاب ناشی از آن می تواند باعث دیسمنوره، دیسپارونی، درد مزمن و ناباروری شود. علائم می تواند از حداقل تا شدیدا ناتوان کننده باشد. اندومتریوز یک بیماری التهابی، خوش خیم و وابسته به استروژن است که زنان را در مراحل هورمونی قبل از قاعدگی، باروری و یائسگی تحت تاثیر قرار می دهد.

ریسک فاکتورها

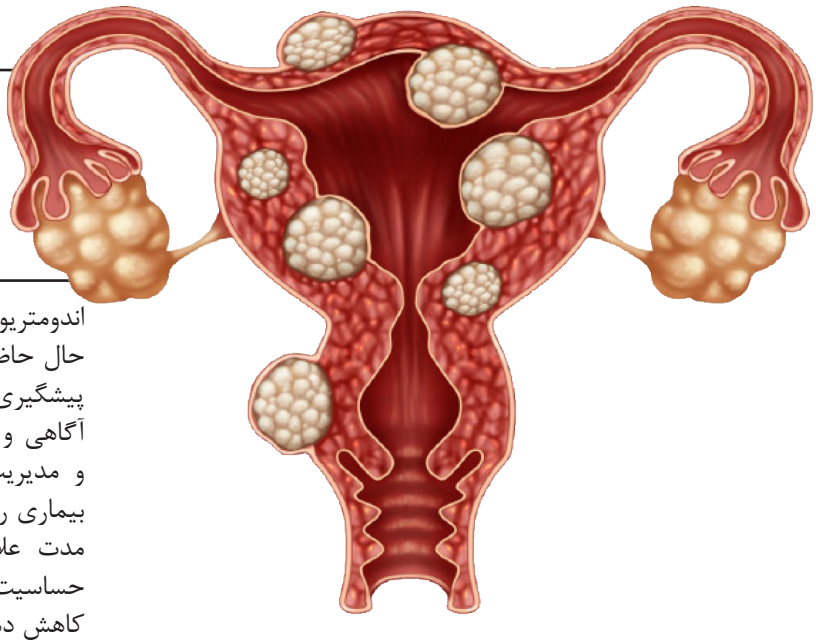
تقریباً ۱۰ درصد از زنان در سن باروری در سراسر جهان به اندومتریوز مبتلا هستند. تعیین شیوع آندومتریوز در جمعیت عمومی چالش برانگیز است زیرا برخی از زنان بدون علامت هستند، آنهایی که علائم دارند ممکن است تظاهرات متفاوت و غیر اختصاصی داشته باشند و تشخیص قطعی معمولاً نیاز به جراحی دارد.

عوامل مرتبط با افزایش خطر اندومتریوز عبارتند از:

nulliparity

- قرار گرفتن طولانی مدت در معرض استروژن درون زا به عنوان مثال، قاعدگی زودرس (قبل از ۱۱ تا ۱۳ سالگی) یا یائسگی دیررس
- کوتاه تر شدن چرخه های قاعدگی (تعریف شده به عنوان ۲۷ روز)
- خونریزی شدید قاعدگی
  انسداد خروج قاعدگی (به عنوان مثال، ناهنجاری های مولر)
- قرار گرفتن در معرض دی اتیل استیل بسترول در رحم قد بیش از ۶۸ اینچ
- شاخص توده بدنی پایین
  قرار گرفتن در معرض سوء استفاده شدید جسمی و یا جنسی در دوران کودکی یا نوجوانی
  و مصرف بالای چربی غیراشباع ترانس.

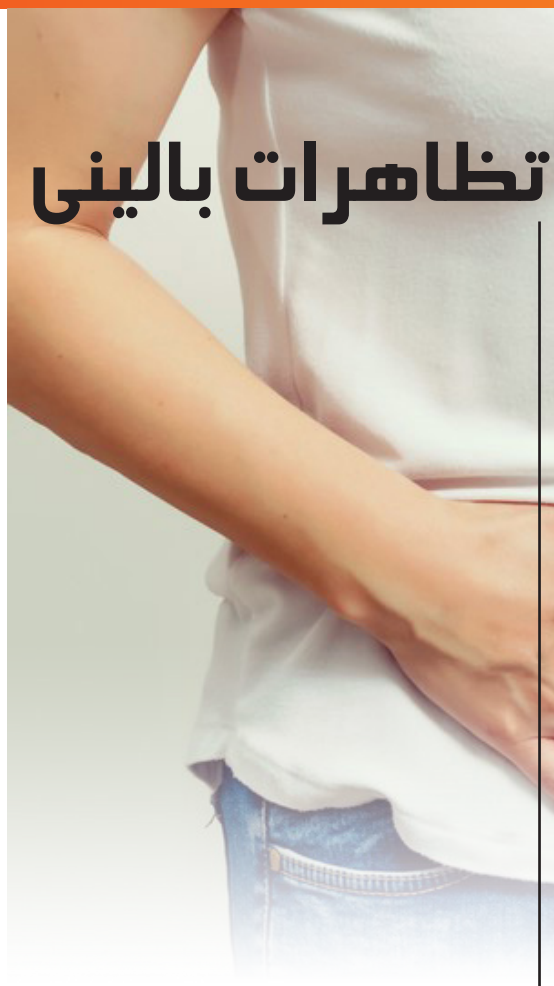
در یک مطالعه آینده نگر، افزایش مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ با زنجیره بلند با کاهش خطر ابتلا به اندومتریوز مرتبط است. نژاد نیز ممکن است یک عامل خطر باشد، زیرا شیوع آندومتریوز در زنان سفیدپوست و آسیایی در مقایسه با زنان سیاه پوست و اسپانیایی بیشتر گزارش شده است. در مورد خطر ابتلا به اندومتریوما، یک مطالعه گذشته نگر گزارش کرد که در بین زنان مبتلا به اندومتریوز صفاقی، اندومتریوم تخمدان در زنانی که از قرص های ضد بارداری خوراکی استفاده کرده بودند در مقایسه با زنانی که مصرف نکرده بودند، کمتر شایع بود (۱۸ در مقابل ۴۹ درصد).
برخی از مواردی که می تواند خطر ابتلا به اندومتریوز را کاهش دهد عبارتند از: زایمان های چند قلو، فواصل طولانی شیردهی و قاعدگی دیررس (پس از ۱۴ سالگی).



پیشگیری از اندومتریوز

اندومتریوز یک بیماری ایدیوپاتیک است، در حال حاضر هیچ راه شناخته شده ای برای پیشگیری از اندومتریوز وجود ندارد. افزایش آگاهی و به دنبال آن تشخیص زودهنگام و مدیریت ممکن است پیشرفت طبیعی بیماری را کند یا متوقف کند و بار طولانی مدت علائم آن، از جمله احتمالاً خطر حساسیت به درد سیستم عصبی مرکزی را کاهش دهد.

تظاهرات بالینی



اندومتریوز در زنان مبتلا به اندومتریوز به طور کلاسیک در طول سال های باروری شان با درد لگن (شامل دیسمنوره و دیسپارونی)، ناباروری یا توده تخمدانی ظاهر می شود. همچنین اندومتریوز ممکن است به طور اتفاقی در طی جراحی یا تصویربرداری برای نشانه های دیگر تشخیص داده شود. در حالی که اوج شیوع آندومتریوز در زنان ۲۵ تا ۳۵ ساله رخ می دهد، این بیماری در دختران قبل از قاعدگی و در ۲ تا ۵ درصد از زنان یائسه نیز گزارش شده است.

در یک مطالعه بر روی ۱۰۰۰ زن مبتلا به اندومتریوز، تقریباً ۸۰ درصد با درد، ۲۵ درصد با ناباروری و ۲۰ درصد با اندومتریوما (توده تخمدان) مراجعه کردند. دیسمنوره همراه با اندومتریوز، درد مبهم یا گرفتگی لگن است که معمولاً یک تا دو روز قبل از قاعدگی شروع می‌شود، در طول قاعدگی ادامه می‌یابد و می‌تواند تا چند روز پس از آن ادامه یابد. درد لگن معمولاً مزمن است و به صورت کسل کننده، ضربان دار، تیز و/یا سوزان توصیف می شود. درد یا فشار لگن نیز شایع ترین علائم مرتبط با توده آدنکس (adnexal mass) است.

علائم دیگر آندومتریوز شامل اختلال عملکرد روده و مثانه، خونریزی غیرطبیعی رحم، کمردرد یا خستگی مزمن است، البته این علائم کمتر رایج هستند. علائم ممکن است به تنهایی یا در ترکیب باهم ظاهر شوند. افزایش تعداد علائم با افزایش احتمال اندومتریوز مرتبط است.

نوع آندومتریوز بر اساس مجموعه علائم مشخص می شود:

- زنان مبتلا به اندومتریوز صفاقی یا عمیقاً نفوذی اغلب با دیسپارونی تظاهر می کنند. ضایعات آندومتریوز عمیقاً نفوذی می‌تواند در رباط‌های رحمی خاجی و کاردینال، کیسه داگلاس، فورنکس خلفی واژن و دیواره قدامی رکتوم رخ دهد.

  دیسپارونی درونی یا سطحی می تواند ناشی از ضایعات دهانه رحم، پرده بکارت، پرینه و اسکارهای اپیزیوتومی باشد.

- زنان مبتلا به اندومتریوز مثانه معمولاً با علائم غیراختصاصی اداری مانند تکرر، فوریت و درد در هنگام دفع ادرار تظاهر می‌کنند. علائم می تواند با قاعدگی تشدید شود. اندومتریوز حالب می تواند بدون علامت یا همراه با درد پهلو یا هماچوری شدید باشد.

- زنان مبتلا به اندومتریوز روده ممکن است با اسهال، یبوست، دیسکزیا و گرفتگی روده تظاهر کنند. زنانی که ایمپلنت‌های اندومتریوز عمیقاً در کول‌دو ساک خلفی و سپتوم رکتوواژینال دارند، معمولاً با دیسپارونی و اجابت مزاج دردناک مراجعه می‌کنند. خونریزی مقعدی ممکن است رخ دهد اما نادر است.

- زنان مبتلا به اندومتریوز دیواره شکم معمولاً با توده دردناک دیواره شکم مراجعه می کنند. درد ممکن است چرخه ای با قاعدگی یا مداوم باشد. خونریزی نیز ممکن است رخ دهد.

- زنان مبتلا به اندومتریوز قفسه سینه ممکن است با درد قفسه سینه، پنوموتوراکس یا هموتوراکس، هموپتیزی، یا درد کتف یا گردن (گردن) مراجعه کنند. علائم اغلب کاتامنیال هستند.

معاینه فیزیکی

یافته های معاینه فیزیکی در زنان مبتلا به اندومتریوز متغیر است و به محل و اندازه ایمپلنت ها بستگی دارد. یافته‌های حاکی از آندومتریوز شامل حساسیت در معاینه واژن، ندول‌ها در فورنیکس خلفی، توده‌های آدنکس و بی‌حرکتی یا قرارگیری جانبی دهانه رحم یا رحم است. به ندرت، ضایعه آندومتریوز روی دهانه رحم یا مخاط واژن مشاهده می شود(شکل ۲). در حالی که یافته های معاینه فیزیکی مفید هستند، معاینه نیز می تواند طبیعی باشد. فقدان یافته ها این بیماری را رد نمی کند.



Endometriotic lesion of the posterior vaginal fornix
شکل۲

این ضایعات آندومتریوز (ضایعات تیره) به مخاط واژن نفوذ می کنند و در معاینه اسپکولوم فونیکس خلفی واژن قابل مشاهده هستند.

یافته های آزمایشگاهی

هیچ یافته آزمایشگاهی پاتگنومونیک برای آندومتریوز وجود ندارد. در حالی که چندین بیومارکر ادراری و اندومتر برای تشخیص غیرتهاجمی بیماری مورد مطالعه قرار گرفته است، هیچ کدام از نظر بالینی مفید نیستند.
غلظت آنتی ژن سرطان سرمCA۱۲۵ را می توان در زنان مبتلا به اندومتریوز (یعنی بیش از ۳۵ واحد در میلی لیتر) افزایش داد. اگرچه نقش CA ۱۲۵ سرم در تشخیص اولیه تعریف نشده است. با این حال، غلظت سرمی CA ۱۲۵ به طور معمول در زنانی که برای آندومتریوز ارزیابی یا تحت درمان هستند، تجویز نمی شود زیرا سایر بیماری ها، به ویژه سرطان تخمدان، غلظت CA ۱۲۵ سرم را نیز افزایش می دهند.



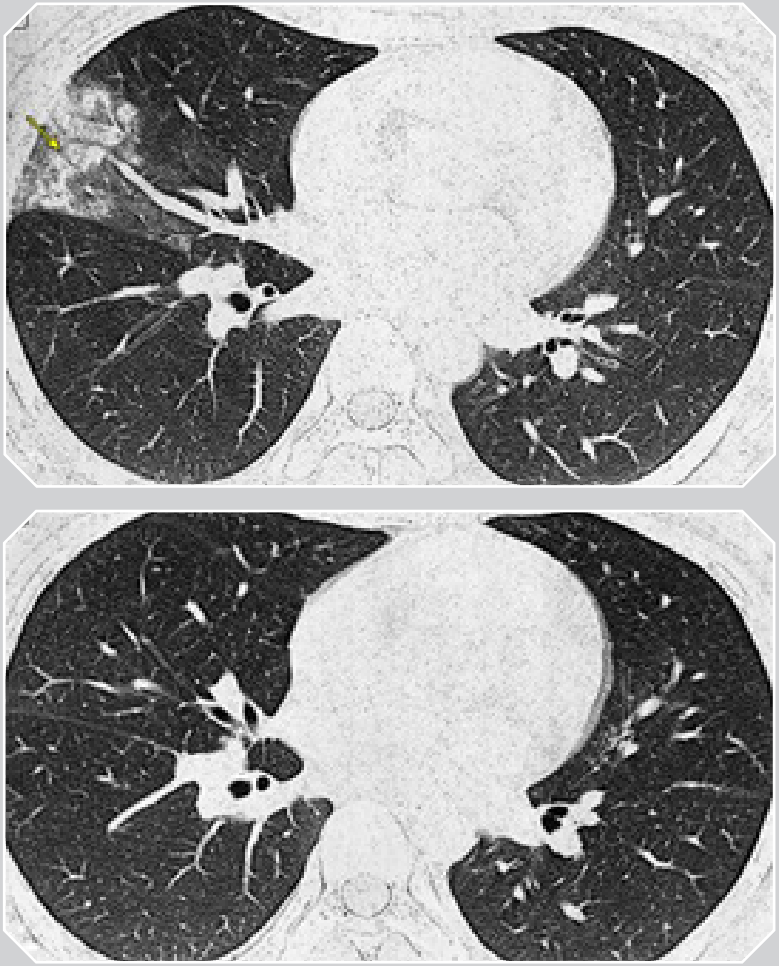
یافته‌های تصویربرداری

یافته‌های تصویربرداری حاکی از اندومتریوز لگن شامل کیست‌های تخمدان (اندومتریوم)، گره‌های سپتوم رکتوواژینال و ندول‌های مثانه است. این یافته‌ها معمولاً با سونوگرافی ترانس واژینال دیده می‌شوند، اما می‌توانند با (MRI) نیز مشاهده شوند. اندومتریوم ها به طور کلی در سونوگرافی به راحتی قابل طبقه بندی هستند.

اندومتریوز دیواره شکم به صورت توده هیپواکوییک، عروقی و/یا توده جامد (اگرچه تغییرات کیستیک ممکن است وجود داشته باشد) در سونوگرافی ظاهر می شود. حاشیه ها نامنظم، اغلب اسپیکوله هستند و ممکن است به نظر برسند که به بافت های مجاور نفوذ می کنند.

اندومتریوز قفسه سینه را می توان در توموگرافی کامپیوتری (تصویر ۳) و مطالعات MRI شناسایی کرد. ام آر آی آندومتریوز قفسه سینه را در ۹۵ درصد موارد به طور دقیق تشخیص می دهد.

توموگرام کامپیوتری (CT) قفسه سینه که در یک زن جوان با درد قفسه سینه در طول قاعدگی (پانل A) تیرگی در لوب پایین سمت راست (پیکان) را نشان می دهد. کدورت ها دو هفته بعد پس از قاعدگی به طور کامل برطرف شده است (پانل B) که نشان دهنده اهمیت تصویربرداری زمانی است که بیماران مشکوک به آندومتریوز قفسه سینه علامتدار حوالی قاعدگی هستند.



Chest computed tomography of a patient with thoracic endometriosis

شکل ۳

تشخیص قطعی

آندومتریوز به طور قطعی با ارزیابی بافت شناسی ضایعه بیوپسی شده در طول جراحی (معمولاً لاپاراسکوپی) تشخیص داده می شود. در حالی که تایید بصری اندومتریوز بدون بیوپسی توسط برخی از متخصصان تشخیصی در نظر گرفته می شود. تایید بصری به تنهایی ارزش محدودی دارد زیرا دقت تحت تاثیر تخصص جراح است.

تشخیص قطعی آندومتریوز اغلب به تأخیر می افتد زیرا علائم آندومتریوز مبهم هستند، علائم با تعدادی از فرآیندهای زنان و دستگاه گوارش همپوشانی دارند و تشخیص جراحی مستلزم خطر است. مطالعات میانگین تاخیر تشخیصی ۷ تا ۱۲ ساله را در زنان مبتلا به اندومتریوز گزارش کرده اند.

نقش تشخیص احتمالی

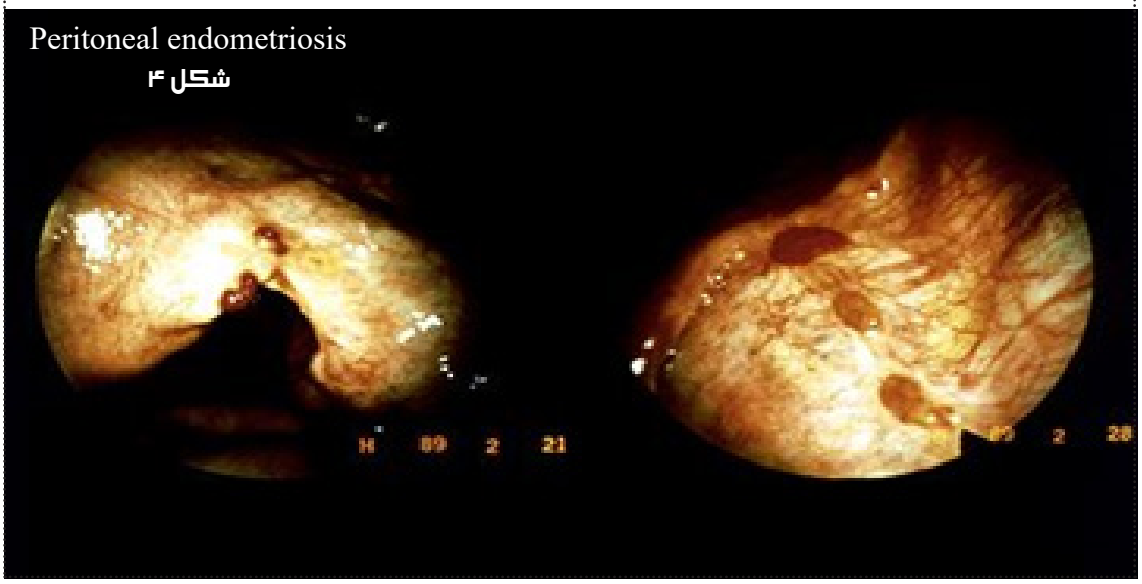
در حالی که تشخیص قطعی نیاز به بیوپسی بافت و تایید بافت شناسی دارد، ترکیبی از علائم، علائم و یافته های تصویربرداری می تواند برای تشخیص احتمالی و غیرجراحی آندومتریوز استفاده شود. یک تشخیص بالینی می تواند برای شروع درمانی که کم خطر است و به راحتی قابل تحمل است (مثلاً داروهای ضد بارداری استروژن- پروژسترون در زنانی که سعی در باردار شدن ندارند) کافی باشد.

اکتشاف جراحی

جراحی، تقریباً همیشه لاپاراسکوپی، امکان تشخیص قطعی و درمان را فراهم می کند.

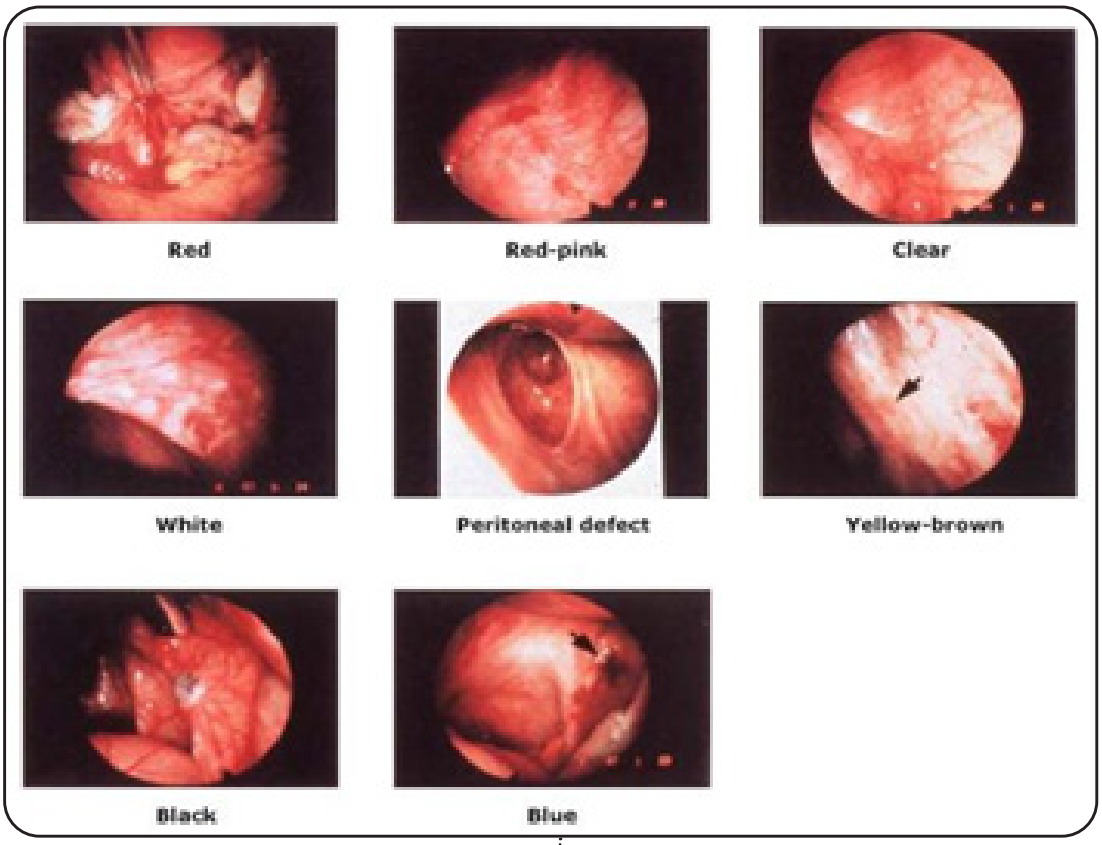
یافته‌ها

در طول لاپاراسکوپی، نواحی اندومتریوز صفاقی به‌صورت لکه‌های شعله مانند برجسته، کدورت‌های سفید، تغییر رنگ‌های زرد-قهوه‌ای، لکه‌های شفاف یا جزایر با شکل نامنظم مایل به قرمز یا آبی مایل به قرمز ظاهر می‌شوند(شکل ۵و ۴). ظاهر برخی ضایعات آبی/قهوه ای به عنوان «سوختگی پودری» توصیف شده است. سطح صفاق می تواند زخم یا چروکیده باشد، نقص داشته باشد (سندرم آلن مسترز)، یا باعث ایجاد گره یا کیست شود. به ندرت، اندومتریوز به صورت توده ای پلی پلوئید ظاهر می شود که ممکن است ظاهر تومور بدخیم را تقلید کند. چسبندگی فیبری متراکم نشان دهنده بیماری شدید است.



شکل ۴

صفاق در این زن مبتلا به اندومتریوز با ایمپلنت های قرمز رنگ و نامنظم پوشیده شده است.



The top, middle, and bottom series are representative of red, white, and black implants, respectively

شکل ۵

دقت تشخیص لاپاراسکوپی به محل و نوع ضایعه، تجربه اپراتور و وسعت بیماری بستگی دارد. زنان با ضایعات آندومتریوز کلاسیک در لاپاراسکوپی اما بافت شناسی منفی برای اندومتریوز، درمان می شوند زیرا بیوپسی منفی می تواند در نتیجه نمونه گیری ناکافی باشد.

با توجه به اینکه ضایعات آندومتریوز می توانند در پاسخ به درمان هورمونی پسرفت کنند، لاپاراسکوپی معمولاً در طی یا در طی سه ماه از درمان هورمونی انجام نمی شود تا خطر عدم تشخیص بیماری را به حداقل برساند.

Surgical staging of disease

اندومتریوز طبق سیستم امتیازدهی بازنگری شده انجمن آمریکایی پزشکی باروری (فرم ۱ و شکل۶) از طریق جراحی مرحله بندی می شود:

Stage I

بیماری حداقل با ایمپلنت های جدا شده و بدون چسبندگی قابل توجه مشخص می شود.

Stage II

اندومتریوز خفیف شامل ایمپلنت های سطحی است که در مجموع کمتر از ۵ سانتی متر هستند و روی صفاق و تخمدان ها پراکنده می شوند. هیچ چسبندگی قابل توجهی وجود ندارد.

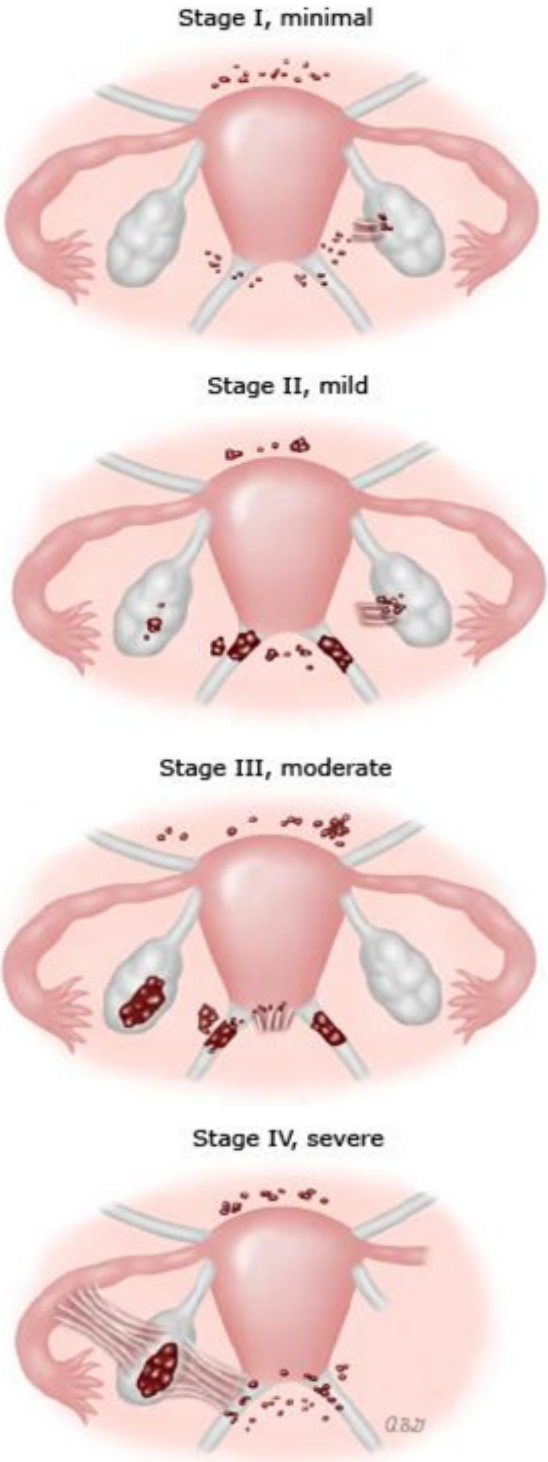
Stage III

بیماری متوسط دارای ایمپلنت های متعدد، سطحی و عمیق تهاجمی است. چسبندگی پری توبال و دور تخمدان ممکن است مشهود باشد.

Stage IV

بیماری شدید با چندین ایمپلنت سطحی و عمیق، از جمله اندومتریومای بزرگ تخمدان مشخص می شود. چسبندگی های لایه ای و متراکم معمولا وجود دارد.

کاربرد سیستم طبقه بندی این است که یک رویکرد استاندارد برای گزارش یافته های عملیاتی ارائه می دهد. مرحله آندومتریوز با بروز یا شدت علائم درد ارتباطی ندارد. برخی از زنان مبتلا به مرحله ۴ اندومتریوز علائم کمی دارند یا هیچ علائمی ندارند، در حالی که آنهایی که در مرحله ۱ هستند ممکن است علائم شدید داشته باشند.



Examples of the classification of endometriosis

شکل ٦

Patient's name _____ Date _____

Stage I (minimal) _____ 1 to 5 Laparoscopy _____

Stage II (mild) _____ 6 to 15 Laparotomy _____

Stage III (moderate) _____ 16 to 40 Photography _____

Stage IV (severe) _____ >40 Recommended treatment _____

_____

Total _____ Prognosis _____

Peritoneum	Endometriosis	<1 cm	1 to 3 cm	>3 cm
	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
Ovary	R superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	Posterior cul-de-sac obliteration	Partial		Complete
		4		40
Ovary	Adhesions	<1/3 enclosure	1/3 to 2/3 enclosure	>2/3 enclosure
	R filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
Tube	R filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

American Society for Reproductive Medicine revised classification of endometriosis

فرم ا

بارداری

در دوران بارداری، ضایعات آندومتریوز و علائم ناشی از آن اغلب ناپدید یا بهبود می یابند، که به حذف ضایعات در پاسخ به محیط هورمونی تغییر یافته نسبت داده شده است. با این حال، جداسازی ضایعات آنها را از نظر بیولوژیکی غیرفعال نمی کند.

گزارش های موردی، عوارض ناشی از آندومتریوز را در زنان باردار، از جمله سوراخ شدن روده، هموپریتوئن، اوروپریتونوم، آپاندیسیت حاد و پارگی یا عفونت آندومتریوم تخمدان توصیف کرده است.

مکانیسم‌های احتمالی عوارض ناشی از آندومتریوز در دوران بارداری شامل کشش توسط رحم در حال رشد روی چسبندگی‌ها، افزایش شکنندگی بافت‌های ملتهب و تغییر دیواره عروق توسط ضایعات حذف‌شده (اعم از اینتروژن یا پس‌کشیدن) است. از آنجایی که این رویدادها به طور کلی نادر هستند، هیچ نظارت یا مداخله اضافی برای زنان باردار با سابقه اندومتریوز توصیه نمی شود.

نشریه علمی
معاونت غذا و دارو

Obstetric outcomes

به نظر می رسد اندومتریوز تأثیر منفی بر نتیجه بارداری دارد، به ویژه خطر زایمان زودرس را افزایش می دهد. در یک مطالعه گذشته نگر مبتنی بر جمعیت روی بیش از ۸۲۰۰۰ حاملگی تک قلو، آندومتریوز با افزایش خطر زایمان زودرس، پره اکلامپسی و زایمان سزارین در مقایسه با عدم وجود آندومتریوز همراه بود.



نتایج مرتبط



ارتباط با سرطان

به نظر می رسد اندومتریوز با برخی از سرطان های تخمدان اپیتلیال (EOC) مرتبط است. مشخص نیست که آیا زنان مبتلا به آندومتریوز در معرض خطر سایر انواع سرطان هستند یا خیر، اما به نظر می رسد خطر کلی پایین باشد.

فعال سازی مسیرهای سرطان زا KRAS و PI3K و غیرفعال کردن ژن های سرکوبگر تومور PTEN و ARID1A به عنوان مکانیسم هایی برای تبدیل اندومتریوز، به ویژه آندومتریوم های تخمدان، به بدخیمی پیشنهاد شده است. خطر دگرگونی بدخیم اندومتریوز برای زنان قبل از یائسگی ۱ درصد و برای زنان یائسه ۱ تا ۲,۵ درصد برآورد شده است.

در حالی که به نظر می رسد ارتباطی بین اندومتریوز و EOC وجود دارد، اندومتریوز یک ضایعه پیش بدخیم در نظر گرفته نمی شود و غربالگری توصیه نمی شود. هیچ داده ای وجود ندارد که نشان دهد حذف پیشگیرانه ضایعات اندومتریوز خطر EOC را کاهش می دهد. با این حال، استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی خطر ابتلا به سرطان تخمدان را در همه مصرف کنندگان کاهش می دهد.

آترواسکلروز و بیماری قلبی عروقی

از آنجایی که التهاب مزمن سیستمیک و افزایش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز آترواسکلروز و آندومتریوز وجود دارد، خطر افزایش آترواسکلروز و متعاقب آن بیماری عروق کرونر قلب (CHD) در زنان مبتلا به آندومتریوز فرض شده است.

درمان

اندومتریوز یک بیماری مزمن بوده که نیاز به یک برنامه مدیریت مادام العمر با هدف حداکثر استفاده از درمان پزشکی و اجتناب از اقدامات جراحی مکرر دارد. تصمیمات درمانی فردی هستند و تظاهرات بالینی (مانند درد، ناباروری، توده)، شدت علائم، وسعت و محل بیماری، تمایلات باروری، سن بیمار، عوارض جانبی دارو، میزان عوارض جراحی و هزینه را در نظر می گیرند.

قبل از درمان، همه زنان باید شرح حال و معاینه کامل داشته باشند.

برنامه درمانی ما بر اساس شدت درد بیمار مربوط به اندومتریوز است.

گزینه‌های درمان پزشکی

گزینه‌های درمانی پزشکی شامل مسکن‌های غیراستروئیدی، ضد بارداری‌های هورمونی، آنالوگ‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) و مهارکننده‌های آروماتاز (AI) است.

۱.NSAIDs

۲.Combined Hormonal contraceptive

۳.Progestine

۴.GNRH analogues

۵.Aromatase Inhibitors

۶.Danazol

برای زنان با درد خفیف تا متوسط (به عنوان مثال، علائم درد که باعث غیبت منظم از مدرسه یا محل کار نمی شود) که شواهد سونوگرافی از اندومتریوما وجود ندارد، ما داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) (جدول ۱) و داروهای ضد بارداری مداوم هورمونی را به عنوان خط اول درمان تجویز می کنیم. زیرا این درمان ها کم خطر هستند، عوارض جانبی کمی دارند و برای بسیاری از زنان تسکین دهنده علائم هستند.

زنانی که مایل به بارداری هستند می‌توانند از NSAID استفاده کنند، اگرچه ما از مهارکننده‌های انتخابی ۲-COX (سلکوکسیب، روفکوکسیب و والدکوکسیب) اجتناب می‌کنیم، زیرا برخی مطالعات نشان می‌دهند که این داروها می‌توانند از تخمک‌گذاری جلوگیری کرده یا آن را به تاخیر بیاندازند.

Drug	Initial dose	Subsequent dose, as needed	Maximum dose per day in short-term use (≤3 days)
Ibuprofen	400to 600mg	400to 600mg every 4 to 6hours	2400mg
Naproxen	500mg	250mg every 6to 8 hours	1250mg
Mefenamic acid	500mg	250mg every 6hours	1000mg
Indomethacin	25mg	25mg three times daily	150mg
Diclofenac	75to 100mg	50mg three times daily	150mg (100mg beginning on day 2in some countries)
Meloxicam	7.5mg	7.5mg once daily	15mg
Piroxicam	20mg	10to 20mg once daily	20mg

دوزهای پیشنهادی داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی [NSAID] در دیسمنوره اولیه
جدول ۱

NSAID ها در اولین شروع قاعدگی مصرف می شوند و برای ۱ تا ۳ روز یا مدت معمول علائم دردناک ادامه می یابند. بیماران با علائم شدید ممکن است ۱ تا ۲ روز قبل از شروع قاعدگی مصرف NSAID را شروع کنند. تمام دوزهای نشان داده شده برای مصرف خوراکی در زنان بزرگسال یا نوجوان است. بیماران باید به خوبی هیدراته شوند و بیماری کلیوی قابل توجهی نداشته باشند (CrCl<۶۰ میلی لیتر در دقیقه).

از مصرف NSAID در زنان با سابقه خونریزی گوارشی، انعقاد خون، بیماری ایسکمیک قلبی، سکته مغزی، نارسایی قلبی، بیماری کبدی یا آسم حساس به آسپرین خودداری کنید.

در بیمارانی که همزمان با داروهای ضد انعقاد، گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک، لیتیوم، دیورتیک‌های لوپ و سایر داروهای تداخل‌کننده دارو مصرف می‌کنند، با احتیاط مصرف شود.

هیچ داده‌ای مبنی بر برتری یک NSAID یا ضد بارداری هورمونی بر دیگری وجود ندارد. انتخاب بر اساس ترجیح بیمار، در دسترس بودن و هزینه است.

ما علائم زن را پس از سه تا چهار ماه درمان ترکیبی دوباره ارزیابی می کنیم. زنان با بهبود علائم کافی، تا زمانی که بارداری مورد نظر باشد یا به سن متوسط یائسگی برسد، به رژیم هورمون درمانی/NSAID ادامه می دهند.

پروژستین ها



برای زنان مبتلا به درد ناشی از آندومتریوز که نمی توانند از داروهای ضد بارداری ترکیبی استروژن-پروژسترون استفاده کنند یا ترجیح می دهند از آن اجتناب کنند، درمان فقط با پروژسترون یکی دیگر از گزینه های درمانی است.

پروژستین هایی که بیشتر برای درمان دردهای مرتبط با اندومتریوز استفاده می شوند عبارتند از مدروکسی پروژسترون استات (MPA) یا مشتقات ۱۹ نورتستوسترون نورتیندرون استات و دینوژست.

برای درمان دردهای مرتبط با اندومتریوز، MPA را می توان به صورت تزریق عضلانی ۱۵۰ میلی گرم هر سه ماه یا به صورت تزریق زیر جلدی ۱۰۴ میلی گرم هر سه ماه یکبار انجام داد.

Dienogest را می توان به عنوان یک قرص خوراکی ۲ میلی گرمی که روزانه مصرف می شود یا همراه با استرادیول والرات به عنوان بخشی از یک قرص ضد بارداری خوراکی چند فازی تجویز کرد.

یک رژیم معمول استفاده شده از نورتیندرون استات ۵ میلی گرم خوراکی در روز است، اما بسته به عوارض جانبی از جمله خونریزی پیشروی، دوز را می توان به ۲,۵ تا ۱۵ میلی گرم در روز افزایش داد.

پروژستین ها با ایجاد دسیدوالیزه شدن اولیه و سپس آتروفی رشد بافت آندومتر را مهار می کنند. مکانیسم‌های پیشنهادی دیگر شامل سرکوب متالوپروتئینازهای ماتریکس، دسته‌ای از آنزیم‌های مهم در رشد و کاشت آندومتر نابجا، و مهار رگ‌زایی است.

انتخاب پروژسترون به نیاز بیمار به روش های پیشگیری از بارداری، مشخصات عوارض جانبی داروهای مختلف و ترجیح بیمار بستگی دارد.

عوارض جانبی درمان با پروژستین می تواند شامل خونریزی/لکه بینی نامنظم رحم، آمنوره (دینوژست)، افزایش وزن، تغییرات خلقی (به عنوان مثال، افسردگی) و از دست دادن استخوان (ویژه استفاده طولانی مدت از Depot MPA) باشد. علاوه بر این، استفاده طولانی مدت از نورتیندرون استات می تواند منجر به کاهش قابل توجه کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا و افزایش قابل توجهی در کلسترول و تری گلیسیرید لیپوپروتئین با چگالی کم شود. سطح چربی در بیماران تحت درمان طولانی مدت کنترل می شود.

گزینه های درمانی جایگزین پروژسترون

گزینه های درمانی جایگزین پروژستین برای درمان دردهای مرتبط با اندومتریوز شامل اتیل نورژسترینون، ایمپلنت اتونوژسترل و دستگاه داخل رحمی لوونورژسترل است. از آنجایی که داده‌های مربوط به این عوامل برای درمان درد مرتبط با اندومتریوز محدود است، ما درمان‌های پروژسترونی را که در بالا مرور شد ترجیح می‌دهیم.

آگونیست/ آنتاگونیست

هورمون آزاد کننده گنادوتروپین

آنالوگ های آگونیست - آگونیست های GnRH شامل نافارلین، لوپرولید، بوسرلین، گوسرلین و تریپتورلین هستند.

رژیم های دارویی رایج با اثربخشی ثابت شده برای بهبود علائم مرتبط با اندومتریوز شامل تزریق عضلانی لوپرولید استات ۳,۷۵ میلی گرم ماهیانه، لپرولید استات ۱۱,۲۵ میلی گرم تزریق عضلانی هر سه ماه، و نافارلین استات داخل بینی ۲۰۰ میکروگرم در روز دو بار تجویز می شود. انتخاب دارو بر اساس در دسترس بودن و هزینه انجام می شود.

برای به حداقل رساندن عوارض جانبی هیپواستروژنیک درمان با آگونیست GnRH، درمان مکمل را با نورتیندرون استات خوراکی ۵ میلی گرم در روز همزمان با آنالوگ GnRH آغاز می کنیم.

آگونیست های GnRH به گیرنده های غده هیپوفیز متصل می شوند. از آنجایی که آنالوگ های GnRH نیمه عمر بیشتری نسبت به GnRH بومی دارند، محور هیپوفیز-تخمدان به پایین تنظیم می شود و هیپواستروژنیسم ایجاد می شود. درد ناشی از آندومتریوز احتمالاً با القای آمنوره و آتروفی پیشرونده اندومتر درمان می شود. حالت هیپواستروژنیک منبع اصلی عوارض جانبی از جمله گرگرفتگی، خشکی واژن، کاهش میل جنسی، نوسانات خلقی، سردرد و کاهش تراکم استخوان است . اثرات منفی را می توان با درمان اضافی، معمولاً با نورتیندرون استات خوراکی یا ترکیبی از استروژن و پروژسترون (یعنی قرص COC) کاهش داد. آنتاگونیست های GnRH تولید هورمون گنادوتروپین هیپوفیز را سرکوب می کنند و حالت هیپواستروژنی ایجاد می کنند.

برخلاف آگونیست‌های GnRH، این عوامل فوراً مؤثر هستند، باعث افزایش اولیه هورمون لوتئینه کننده و هورمون محرک فولیکول نمی‌شوند و برای سرکوب GnRH به ۷ تا ۱۴ روز نیاز ندارند. آنها به دو صورت خوراکی و تزریقی در دسترس هستند.

آنتاگونیست GnRH یک حالت هیپواستروژنی وابسته به دوز را برای مهار تکثیر سلول های آندومتریوز القا می کند. تسکین علائم و عوارض جانبی مانند پدیده های وازوموتور، آتروفی واژن و تحلیل استخوان نیز وابسته به دوز هستند. آنتاگونیست های GnRH یک گزینه درمانی برای زنانی که به NSAID ها، داروهای ضد بارداری استروژن-پروژسترون، یا پروژستین ها پاسخ نمی دهند، ارائه می دهند و دوز آنها نسبت به آنالوگ های GnRH (خوراکی در مقابل عضلانی) آسان تر است.

در ایالات متحده، elagolix یک قرص خوراکی است که برای درمان دردهای متوسط تا شدید مرتبط با اندومتریوز تایید شده است.

مشابه آگونیست های GnRH، می تواند باعث گرگرفتگی یا تعریق شبانه شود. این دارو در دوزهای ۱۵۰ میلی گرم (مصرف یک بار در روز تا ۲۴ ماه) یا ۲۰۰ میلی گرم (مصرف دو بار در روز تا ۶ ماه) موجود است. در حالی که کمترین دوزی که علائم را کنترل می کند ترجیح داده می شود، ممکن است دوز بالاتر برای زنان مبتلا به دیسپارونی به عنوان بخشی از علائم آنها مورد نیاز باشد. مصرف دارو طی هفت روز پس از قاعدگی شروع می شود. موارد منع مصرف شامل حاملگی و اختلال عملکرد کبدی (کلاس B) است.

دانازول

دانازول مشتقی از ۱۷ آلفا اتینیل تستوسترون است. در درجه اول از افزایش هورمون لوتئینه کننده و استروئیدزایی جلوگیری می کند و سطح تستوسترون آزاد را افزایش می دهد. مکانیسم های اثر آن شامل مهار ترشح گنادوتروپین هیپوفیز، مهار مستقیم آنزیم های تخمدان مسئول تولید استروژن و مهار رشد ایمپلنت اندومتریوز است.
در حالی که دانازول در درمان دردهای مرتبط با اندومتریوز موثر است، به دلیل عوارض جانبی آندروژنیک معمولاً استفاده نمی شود. (عوارض جانبی شایع از جمله آکنه، گرفتگی عضلانی، ادم، افزایش وزن (۵ درصد وزن بدن)، لکه بینی، هیرسوتیسم، و عمیق شدن صدا).
در صورت تجویز، دانازول معمولاً به صورت خوراکی در دوزهای منقسم از ۴۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم در روز، معمولاً به مدت شش ماه تجویز می شود.

مهارکننده‌های آروماتاز

ما درمان با مهارکننده‌های آروماتاز را برای زنانی که علیرغم درمان آنالوگ GnRH همچنان علائم مقاوم به درمان دارند، رزرو می‌کنیم، زیرا داده‌های کمتری در مورد استفاده طولانی‌مدت از این عوامل برای درمان آندومتریوز وجود دارد.
AI ها اغلب در ترکیب با پروژستین ها استفاده می شوند.
درمان های معمولی شامل آناستروزول خوراکی ۱ میلی گرم یک بار در روز یا لتروزول خوراکی ۲٫۵ میلی گرم یک بار در روز است.
یک بررسی سیستماتیک از هشت مطالعه به این نتیجه رسید که درمان AI، با یا بدون پروژسترون، COC، یا آنالوگ GnRH، درد را در مقایسه با آنالوگ GnRH به تنهایی کاهش داد.
معایب AI شامل از دست دادن استخوان با استفاده طولانی مدت و ایجاد کیست فولیکولی تخمدان است.
AI در ترکیب با یک آنالوگ GnRH یا یک ضد بارداری خوراکی استروژن- پروژسترون برای سرکوب رشد فولیکولی تجویز می شود.
درمان‌های درد نوروپاتیک: ما درمان درد نوروپاتیک را به زنانی پیشنهاد می‌کنیم که با وجود گزینه‌های درمانی پزشکی برای دردهای مرتبط با آندومتریوز که در بالا ذکر شد، همچنان درد دارند.



گزینه‌های درمان جراحی

به دلیل خطرات مرتبط با جراحی، بهبودی و هزینه اولیه، درمان پزشکی معمولاً ابتدا امتحان می‌شود.
برداشتن جراحی اندومتریوز یا روش‌های قطع عصب برای زنانی که به درمان دارویی پاسخ نمی‌دهند یا علائم عودکننده دارند پیشنهاد می‌شود.
جراحی می تواند محافظه کارانه conservative (درمان ضایعات آندومتریوز همراه حفظ رحم و بافت تخمدان)، قطعی definitive (هیسترکتومی، با یا بدون اوفورکتومی، علاوه بر برداشتن اندومتریوز)، یا رادیکال radical (برداشتن تمام ایمپلنت های قابل مشاهده در زمان جراحی) باشد.
بسته به برنامه و سن زن برای بچه دار شدن باشد. پس از جراحی، سرکوب هورمونی (معمولاً با داروهای ضد بارداری خوراکی مداوم) برای جلوگیری از عود علائم شروع می شود.

مزایا و معایب درمان دارویی درد لگن دراندومتریوز



مزایا
از خطر آسیب دیدن اندام های لگن در حین جراحی جلوگیری می کند
از خطر ایجاد چسبندگی بعد از عمل جلوگیری می کند
ایمپلنت هایی را درمان می کند که در طول جراحی دیده نمی شوند
معایب
عوارض جانبی داروها
امکان عود بالا پس از قطع
هیچ تاثیری بر چسبندگی های موجود ندارد
بر روی آندومتریوم تاثیری ندارد
درمان هایی که شامل سرکوب تخمک گذاری می شوند نیز از بارداری در طول دوره درمان جلوگیری می کنند
تاثیری در ناباروری ندارد





درمان جمعیت های خاص

ناباروری

زنان مبتلا به ناباروری و درد ناشی از آندومتریوز، کاندیدای درمان های سرکوب هورمونی نیستند، زیرا سرکوب هورمونی از بارداری جلوگیری می کند و باروری را بهبود نمی بخشد. درمان ناباروری مرتبط با اندومتریوز شامل ترکیبی از جراحی و تکنولوژی کمک باروری است. ما داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی را به زنان مبتلا به درد پیشنهاد می کنیم.

اندومتریوما

اهداف درمان اندومتریوما تسکین علائم (به عنوان مثال، درد یا توده)، جلوگیری از عوارض مربوط به توده آدنکس (به عنوان مثال، پارگی یا پیچ خوردگی)، حذف بدخیمی، بهبود ناباروری، و حفظ عملکرد تخمدان است. درمان دارویی اندومتریوما را برطرف نمی کند. اندومتریومای علامت دار یا در حال گسترش به روش لاپاراسکوپی برداشته می شود. با این حال، برداشتن جراحی می تواند ذخیره تخمدان را کاهش دهد. برای محافظت از ذخیره تخمدان، می توان آندومتریوم های بدون علامت و کوچک (≤۵ سانتی متر) را در جای خود رها کرد.

اندومتریوز عمیق

آندومتریوز عمیق نفوذی اصطلاحی است که برای توصیف اشکال ارتشاحی این بیماری که رباط‌های رحمی خاجی، سپتوم رکتوواژینال، روده، حالب‌ها یا مثانه را درگیر می‌کند، استفاده می‌شود. مدیریت اندومتریوز رکتوواژینال یا روده تحت تأثیر علائم، محل ضایعات و ترجیح بیمار است.

برای زنانی که علائم آزاردهنده ادراری یا روده ای دارند (به عنوان مثال، فوریت یا تکرر ادرار، دیسپارونی، دیسمنوره یا دیسکزیا)، درمان دارویی با سرکوب هورمونی مناسب است. جراحی برای زنان مبتلا به انسداد حالب یا روده یا زنانی که علائم آنها با مدیریت پزشکی بهبود نمی‌یابد اندیکاسیون دارد.

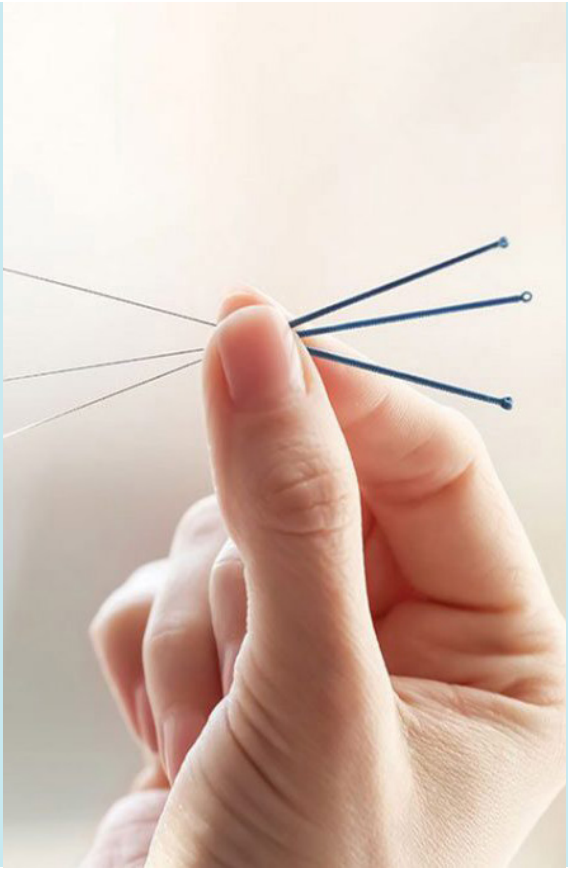
ضایعات اندام های غیر تولید مثلی

اندومتریوز در قسمت فوقانی شکم، دیافراگم، دیواره شکم (ناف، اسکار جراحی)، پرینه (اپیزیوتومی یا اسکار مامایی) و قفسه سینه گزارش شده است. سرکوب تخمدان را می توان برای محدود کردن پیشرفت بیماری یا درمان درد اضافه کرد.

به طور معمول، سرکوب تخمدان با آنالوگ های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) عوامل خط اول هستند، زیرا آنها در سرکوب تولید هورمون تخمدان و مهار رشد بافت آندومتر بسیار موثر هستند. انسداد حالب یا روده باید با جراحی درمان شود. درمان دارویی موثر نیست.

آندومتریوز احتمالی

شروع درمان دارویی با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و درمان هورمونی بدون تشخیص قطعی منطقی است زیرا این درمان ها کم خطر هستند. با این حال، تایید جراحی تشخیص قبل از شروع دارو با عوارض جانبی قابل توجه، مانند آنالوگ های GnRH ترجیح داده می شود.



طب سوزنی

هیچ پاسخ قطعی برای این سوال که طب سوزنی برای اندومتریوز موثر است وجود ندارد. در بعضی مطالعات نشان داده شده که طب سوزنی به مقدار قابل توجهی درد ناشی از اندومتریوز را کاهش داده است.

رژیم غذایی

هیچ توصیه غذایی برای پیشگیری یا درمان آندومتریوز وجود ندارد. یک مطالعه گزارش داد که خطر ابتلای کمتر به اندومتریوز با مصرف زیاد سبزیجات و میوه های سبز و افزایش خطر با مصرف گوشت گاو یا سایر گوشت قرمز یا ژامبون مرتبط است. ایجاد تغییرات در رژیم غذایی ممکن است به شما در مدیریت اندومتریوز کمک کند.
همچنین خطر آندومتریوز با الکل، قهوه، ماهی و شیر ارتباطی نداشت.

نشریه علمی
معاونت غذا و دارو

References:

- https://www.nhs.uk/conditions/endometriosis/
- https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis#:~:text=Endometriosis%20is%20a%20disease%20in,period%20and%20last%20until%20menopause.
- https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/endometriosis/symptoms-causes/syc-20354656
- https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/endometriosis
- UpToDate_ Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, diagnosis
- UpToDate_ Endometriosis: Treatment of pelvic pain

دوا
بهار ۱۴۰۲

دارو درمانی ناباروری



دکتر مهسا محمدی
■ کارشناس تحقیق و توسعه معاونت غذا و دارو ■

نشریه علمی
معاونت غذا و دارو

مقدمه

ناباروری یک بیماری شایع با پیامدهای مهم روانی، اقتصادی، اجتماعی و پزشکی است. ناباروری به عنوان ناتوانی زوج در باردار شدن پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم بدون استفاده از روش های پیشگیری از بارداری در زنان کمتر از ۳۵ سال و پس از شش ماه رابطه جنسی منظم بدون استفاده از روش های پیشگیری از بارداری در زنان ۳۵ سال و بالاتر تعریف می شود.
۸۰ تا ۹۰ درصد زوج ها در عرض ۱۲ ماه پس از اقدام به بارداری باردار می شوند.
ناباروری می تواند ناشی از عوامل مردانه، زنانه و یا عواملی باشد که هر دو شریک زندگی می کنند. عوامل مردانه قابل شناسایی عبارتند از: هیپوگنادیسم (hypogonadism)، نقایص پس از بیضه (post-testicular defects) و اختلال عملکرد لوله منی ساز (seminiferous tubule dysfunction).
عوامل زنانه قابل تشخیص عبارتند از: اختلال تخمک گذاری (ovulatory dysfunction)، آسیب لوله (tubal damage)، اندومتریوز (endometriosis) و فاکتور دهانه رحم (cervical factor).
در برخی موارد، ناباروری به دلیل مشکلات مقاربتی نیز می تواند باشد.
هنگامی که علت ناباروری مشخص شد، می توان درمانی با هدف اصلاح علل برگشت پذیر و غلبه بر عوامل غیر قابل برگشت اجرا نمود. همچنین به زوجین در مورد اصلاح سبک زندگی برای بهبود باروری مانند ترک سیگار، کاهش مصرف بیش از حد کافئین و الکل و دفعات مناسب مقاربت (هر یک تا دو روز در حدود زمان مورد انتظار تخمک گذاری) توصیه می شود.
مداخلات درمانی برای درمان ناباروری مردانه و زنانه ممکن است شامل درمان دارویی، جراحی و/یا روش هایی مانند لقاح داخل رحمی یا لقاح آزمایشگاهی باشد.
بیمار باید در انتخاب های درمان باروری مشارکت داشته باشد. این انتخاب ها شامل چهار عامل اصلی است: اثربخشی (میزان تولد زنده)، بار درمان (دفعات تزریق و مراجعه به مطب)، ایمنی (خطر تحریک بیش از حد تخمدان و حاملگی چند قلو) و هزینه های مالی.



روش انتخاب شده برای القای تخمک گذاری باید بر اساس علت اصلی عدم تخمک گذاری، اثربخشی، هزینه ها، خطرات و عوارض احتمالی مرتبط با هر روش باشد، این روش ها عبارتند از:

تعدیل وزن

High body weight

زنانی که شاخص توده بدنی (BMI) بالاتر از ۲۷ کیلوگرم بر متر مربع و ناباروری بدون تخمک گذاری دارند توصیه می شود که وزن خود را کاهش دهند. برای زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، از دست دادن تنها ۵ تا ۱۰ درصد وزن بدن برای بازگرداندن تخمک گذاری در ۵۵ تا ۱۰۰ درصد از این زنان در عرض شش ماه کافی است. کاهش وزن یک روش ارزان و کم مداخله بدون عوارض جانبی و با سایر مزایای سلامتی است.



Low body weight

زنان بدون تخمک گذاری با BMI کمتر از ۱۷ کیلوگرم بر متر مربع با اختلالات خوردن یا رژیم های ورزشی شدید، ممکن است تولید کننده پالس هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) را مختل کند و عملکرد تخمدان را در نتیجه کاهش دهد. به چنین زنانی باید افزایش وزن، اصلاح رژیم غذایی و کاهش ورزش توصیه شود.



BMI <18.5: Below normal weight
BMI ≥18.5 and <25: Normal weight
BMI ≥25 and <30: Overweight
BMI ≥30 and <35: Class I Obesity
BMI ≥35 and <40: Class II Obesity
BMI ≥40: Class III Obesity

عوامل القا کننده تخمک گذاری

۱.کلومیفن سیترات

Clomiphene (Clamid): Tablet 50 mg

یک تعدیل کننده انتخابی گیرنده استروژن (Selective Estrogen Receptor Modulator) با اثرات آگونیست و آنتاگونیست استروژن است که با مهار رقابتی گیرنده های استروژنی سبب افزایش ترشح GnRH از هیپوتالاموس و FSH و LH از هیپوفیز می شود که بدین طریق باعث رشد فولیکول تخمدان و به دنبال آن پارگی فولیکول می شود.
از کلومیفن سیترات برای افزایش تراکم اسپرم و میزان تستوسترون در مردان نیز استفاده می شود.
با این روش ٪۸۰ احتمال تخمک گذاری و ٪۵۰ احتمال بارداری وجود دارد.
Initial dose ۵۰ میلی گرم یک بار در روز به مدت ۵ روز از روز پنجم سیکل قاعدگی. تنها در صورتی که تخمک گذاری در دوز اولیه اتفاق نیفتد دوز بعدی ممکن است به ۱۰۰ میلی گرم یک بار در روز به مدت ۵ روز افزایش یابد.
Maximum dose ۱۰۰ میلی گرم (دو عدد قرص) یک بار در روز به مدت ۵ روز تا ۶ سیکل قاعدگی است. اگر بعد از ۳ دوره درمان تخمک گذاری اتفاق نیفتد قطع کنید، یا اگر ۳ پاسخ تخمک گذاری رخ دهد اما حاملگی حاصل نشود درمان طولانی مدت (بیش از ۶ سیکل) توصیه نمی شود.
شایع ترین عوارض آن بزرگ شدن تخمدان ها (۱۴٪) و گرگرفتگی (۱۰٪) است.

۲.مهار کننده های آروماتاز

Letrozole (Femara): Tablet 2.5 mg

مهارکننده‌های آروماتاز دسته‌ای از داروها هستند که بیوسنتز استروژن را مسدود می‌کنند و سطح استروژن را کاهش می دهند در نتیجه بازخورد منفی استروژن را در هیپوفیز کاهش و سبب تولید FSH و رشد فولیکول می شود.
بیمارانی که نتیجه ضعیفی با کلومیفن دارند (بدون تخمک گذاری یا اندومتر نازک) ممکن است با مهارکننده های آروماتاز (لتروزول) پاسخ بهتری داشته باشند.
از مزایای این داروها نسبت به کلومیفن می توان به (۱) تولید فولیکول های کمتر و کاهش سطح استرادیول در نتیجه کاهش خطر چندقلویی، (۲) نیمه عمر کوتاه تر (۵۰ ساعت در مقابل ۵ روز) اشاره کرد که منجر به کاهش اثرات آنتی استروژن بر روی آندومتر و مخاط دهانه رحم می شود.
گرچه FDA مهارکننده های آروماتاز را برای درمان ناباروری تایید نکرده است ولی بسیاری از کارشناسان اکنون لتروزول را به عنوان درمان خط اول برای زنان بدون تخمک گذاری مبتلا به PCOS پیشنهاد می کنند.
Initial dose ۵/۲ میلی گرم یک بار در روز به مدت ۵ روز، از روزهای ۳، ۴ یا ۵ سیکل قاعدگی شروع می شود. اگر چرخه تخمک‌گذاری است اما بارداری اتفاق نیفتاده است باید در سیکل بعدی از همان دوز استفاده شود. در صورت عدم تخمک گذاری به ۵ میلی گرم در روز به مدت ۵ روز در سیکل های بعدی افزایش می یابد.
Maximum dose ۵/۷ میلی گرم (سه عدد قرص) در روز به مدت ۵ روز در ۵ سیکل قاعدگی استفاده می شود.

شایع ترین عوارض آن شامل:

- **Cardiovascular**: گرگرفتگی (٪۵۰)، ادم (٪۷ تا ٪۱۸)
- **Central nervous system**: سردرد (٪۴ تا ٪۲۰)، سرگیجه (٪۳ تا ٪۱۴)، خستگی (٪۱۰ تا ٪۱۳)
- **Dermatologic**: تعریق شبانه (٪۱۵)
- **Endocrine & metabolic**: هیپرکلسترولمی (٪۳ تا ٪۵۲)، افزایش وزن (٪۲ تا ٪۱۳)
- **Gastrointestinal**: تهوع (٪۹ تا ٪۱۷)، یبوست (٪۲ تا ٪۱۱)
- **Neuromuscular & skeletal**: ضعف (٪۴ تا ٪۳۴)، درد عضلانی اسکلتی (٪۲۱)، درد کمر (٪۵ تا ٪۱۸)، پوکی استخوان (٪۵ تا ٪۱۵)
- **Respiratory**: تنگی نفس (٪۶ تا ٪۱۸)، سرفه (٪۶ تا ٪۱۳)

۳.گنادوتروپین

درمان با گنادوتروپین در زنان بدون تخمک گذاری که با درمان کلومیفن، لتروزول و/یا عوامل حساس کننده به انسولین تخمک گذاری نکرده یا باردار نشده اند، و در زنان بدون تخمک گذاری (Hypogonadotropic) مبتلا به کم کاری هیپوفیز (Hypopituitarism) به عنوان درمان خط دوم در زنان مبتلا استفاده می شود.
با این حال، در مقایسه با کلومیفن، درمان با گنادوتروپین ها نیاز به نظارت دقیق هورمونی و سونوگرافی دارد، گران است و معمولاً خطر حاملگی چندقلویی را افزایش می دهد.
با گنادوتروپین ۷۲٪ احتمال تخمک گذاری و ۵۰٪ احتمال بارداری وجود دارد.
اساساً دو دسته از داروها به صورت تجاری برای درمان تولید می شوند: گنادوتروپین های یائسگی انسانی (HMG) و فولیتروپین ها (FSH).
HMG ها که حاوی مخلوط مساوی از FSH و LH هستند از ادرار خانم های یائسه استخراج می شوند و به صورت عضلانی (Intramuscular) یا زیر جلدی (subcutaneous) تجویز می شوند.
FSH های خالص شده از منابع ادراری شامل Gonal-F) Follitropin-α) و Follistim) Follitropin-β) و Bravelle) Urofollitropin) هستند که به صورت عضلانی (Intramuscular) یا زیر جلدی (subcutaneous) تجویز می شوند.

رژیم های درمانی

درمان با ۱۵۰ واحد FSH در عصر (مثلاً بین ساعت ۵ تا ۸ عصر) روز بلافاصله پس از خونریزی قاعدگی به صورت زیرجلدی (معمولاً در شکم یا ران) شروع می شود و تا زمانی که یک فولیکول غالب (بیش از ۱۰ میلی متر) در سونوگرافی ترانس واژینال مشاهده شود ادامه می یابد. سپس دوز به ۵/۱۱۲ واحد در روز کاهش می یابد و سه روز بعد به ۷۵ واحد در روز کاهش می یابد، که تا زمانی که HCG برای تحریک تخمک گذاری تجویز شود ادامه می یابد. (تنها در صورتی که پس از ۱۴ روز هیچ پاسخی در سونوگرافی مشاهده نشد، افزایش دوز توصیه می شود. افزایش ۳۷.۵ واحد در فواصل هفتگی تا حداکثر ۲۲۵ واحد در روز داده می شود).

HCG برای تحریک تخمک گذاری در اواسط سیکل (روز ۱۴ ام) زمانی که ۳ یا تعداد بیشتر فولیکول به قطر ۱۸ میلی متر رسیدند استفاده می شود. ۵۰۰۰-۱۰.۰۰۰ واحد یک روز پس از آخرین دوز FSH زیرجلدی تزریق می شود.

رژیم بعدی حاوی HMG به جای FSH در رژیم بالاست که حاوی ۷۵ واحد FSH و ۷۵ واحد LH است.



گنادوتروپین ها معمولاً مستقیماً عوارض جانبی ایجاد نمی کنند. با این حال، تخمدان ها در طول درمان تا حدودی بزرگ می شوند که می تواند باعث ناراحتی شکمی و در موارد شدیدتر، حالت تهوع و استفراغ شود. در صورت Ovarian hyperstimulation syndrome از روش Pulsatile GnRH استفاده می شود.

با Pulsatile GnRH ۹۰٪ احتمال تخمک گذاری و ۸۰٪ احتمال بارداری وجود دارد.

تجویز ضربانی GnRH برای درمان عدم تخمک گذاری و هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مردانه استفاده می شود.

القای تخمک گذاری به صورت GnRH Pulsatile موثر و بی خطر است زیرا امکان جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و کاهش وقوع حاملگی های چند قلو را فراهم می کند.

تجویز پالسی آگونیست های GnRH برای تحریک و تجویز پالسی آنتاگونیست های GnRH برای مهار است.

تجویز آگونیست های GnRH به صورت پالسی، تولید FSH و LH را تحریک می کند اما استفاده مداوم آگونیست های GnRH متعاقباً منجر به کاهش ترشح گنادوتروپین ها و تولید هورمون های جنسی توسط تخمدان ها و بیضه ها می شود.

GnRH agonist: Leuprolide (Lupron)، Goserelin (Zoladex)، Triptorelin (Decapeptyl)، Buserelin (Suprefact)

GnRH antagonist: Ganirelix، Cetrorelix

شایع ترین عوارض جانبی آگونیست های GnRH شامل علائم یائسگی از جمله گرگرفتگی، خشکی واژن، بی خوابی، کاهش تراکم معدنی استخوان در ستون فقرات، تعریق شبانه، افسردگی و سردرد است که معمولاً در عرض ۳ ماه پس از درمان قاعدگی متوقف می شود البته به نظر می رسد تراکم مواد معدنی استخوان ۱ تا ۲ سال پس از قطع درمان به طور کامل بهبود می یابد.

همه بیماران تحت درمان با آگونیست GnRH باید روزانه کلسیم (۱۰۰۰ میلی گرم) و ویتامین D (۸۰۰ IU) مصرف کنند.

عوارض جانبی رایج آنتاگونیست های GnRH شامل علائم هیپوگنادیسم مانند گرگرفتگی، ژنیکوماستی، خستگی، افزایش وزن، احتباس مایعات، اختلال نعوظ و کاهش میل جنسی است.

رایج ترین گنادوتروپین های موجود برای استفاده بالینی

Product	Technology	Brand name
HMG (Menotropin)	Urine derived	Menogon LH 75 IU + FSH 75 IU
HP-hMG (Menotropin)	Urine derived	Menopur Merional LH 75 IU + FSH 75 IU
HP-hFSH (Urofollitropin)	Urine derived	Fostimon Bravelle 75 IU
U-hCG (Choriotropin)	Urine derived	Choragon Choriomon Gonasi
Rec-hFSH		
Follitropin beta	Recombinant	Follistim 75 IU
Follitropin alfa	Recombinant	Gonal-F 75 IU, 150 IU
Long-acting FSH		
Corifollitropin alfa	Recombinant	Elonva
Rec-hLH		
Lutroprin alfa	Recombinant	Luveris
Rec-hFSH + rec-hLH 2:1		
Follitropin + Lutropin alfa	Recombinant	Pergoveris
Rec-hCG (Choriotropin)	Recombinant	Ovidrel Ovitrelle Ovidrelle

***HMG: human menopausal gonadotropin; HP-hMG: highly purified human menopausal gonadotropin; u-hCG: urinary human chorionic gonadotropin; rec-hFSH: recombinant human follicle-stimulating hormone; rec-hLH: recombinant human luteinizing hormone; rec-hCG: recombinant human chorionic gonadotropin.**

سایر عوامل



۱.متفورمین یا دیگر عوامل حساس کننده به انسولین

Metformin: Tablet ۵۰۰ mg, ۱۰۰۰ mg
مقاومت به انسولین معمولا در زنان مبتلا به PCOS مشاهده می شود. تصحیح Hyperinsulinemia با متفورمین اثر مفیدی در زنان بدون تخمک گذاری مبتلا به PCOS دارد زیرا این امر منجر به افزایش چرخه قاعدگی و افزایش تخمک گذاری خود به خودی می شود. گرچه درصد بارداری به اندازه مواردی که با کلومیفن به دست می آید، نیست. با این حال، افزودن متفورمین در این تنظیم ممکن است به کاهش وزن و تخمک گذاری کمک کند. علاوه بر این، متفورمین ممکن است اثرات متابولیکی اضافی را ایجاد کند که برای بارداری مفید است.
دو رژیم متفورمین که بهترین مطالعات روی آن انجام شده است عبارتند از ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز (۱۵۰۰ میلی گرم در روز) و ۸۵۰ میلی گرم دو بار در روز (۱۷۰۰ میلی گرم در روز).
شایع ترین عوارض آن شامل عوارض Gastrointesti-nal مانند اسهال (۵۳٪)، نفخ (۱۲٪)، تهوع و استفراغ (۲۶٪) است.

۲.بروموکریپتین یا سایر آگونیست های دوپامین

Bromocriptine: Tablet ۲.۵ mg
آگونیست های دوپامین، مانند بروموکریپتین، درمان انتخابی برای زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری Hyperprolactinemic است.
۸۰٪ احتمال تخمک گذاری و ۷۰٪ احتمال بارداری وجود دارد.
Initial dose ۲۵/۱ تا ۵/۲ میلی گرم در روز. ممکن است هر ۲ تا ۷ روز تا زمان رسیدن به پاسخ مطلوب به میزان ۵/۲ میلی گرم در روز (۱۵ maximum میلی گرم در روز) افزایش یابد.
شایع ترین عوارض آن شامل:
Gastrointestinal: یبوست (۱۱٪ تا ۱۴٪)، تهوع (۱۸٪ تا ۳۳٪)
Nervous system: سرگیجه (بیشتر از ۱۳٪)، سردرد (بیشتر از ۱۳٪)
Neuromuscular & skeletal: ضعف عضلات (۱۳٪)
Respiratory: رینیت (۱۴٪)

۳.جراحی لاپاراسکوپی

سوراخ کردن تخمدان یک روش درمان برای القای تخمک گذاری در بیماران PCOS بدون تخمک گذاری است. از آن جایی که لاپاراسکوپی یک روش تهاجمی است خطر بیشتری را نسبت به درمان دارویی برای بیمار به همراه دارد، این روش برای بیمارانی که با درمان های جایگزین موفق به بارداری نمی شوند و پس از بررسی کامل و اصلاح سایر عوامل باروری، قابل استفاده است.

References

• Uptodate _ Infertility treatment _ Overview of infertility _ Introduction
• Uptodate _ Infertility treatment _ Overview of infertility _ Definitions
• Uptodate _ infertility treatment _ Treatments for female infertility _ Introduction
• Uptodate _ Infertility treatment _ Overview of infertility _ Summary and recommendation
• Uptodate _ infertility treatment _ Treatments for female infertility _ Ovulatory disorders _ Weight modulation _ High body weight
• https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/gonadotropin-preparations _ Gonadotropin-Induced ovulation _ Gonadotropin preparations
• https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3971356/ _ Preparations currently available for clinical use _ Human chorionic gonadotropin _ Table 2

دوا
بهار ۱۴۰۲
نشریه علمی
معاونت غذا و دارو

داروهای ضد بارداری خوراکی در یک نگاه

[مروری کوتاه بر فرآورده ها و مقایسه ی آن ها]



دکتر کوثر محمد نژاد
■ دستیار داروسازی بالینی ■
دانشگاه علوم پزشکی مازندران



دکتر فاطمه فرزامه
■ دستیار داروسازی بالینی ■
دانشگاه علوم پزشکی مازندران

مقدمه

داروهای پیشگیری از بارداری ترکیبی استروژن-پروژسترون(COC: combined oral contraceptive)، که به عنوان قرص های ضد بارداری نیز شناخته می شوند، به طور معمول حاوی یک جزء استروژن به همراه دوز های مختلفی از پروژسترون هستند.

موارد مصرف داروها

- پیشگیری از بارداری
- سرکوب تخمک گذاری و پیشگیری از تشکیل کیست های جدید در بیماران مبتلا به کیست تخمدان
- درمان آکنه و هیرسوتیسم در بیماران مبتلا به هیپرآندروژنیسم(به عنوان مثال در خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک): قرص هایی که جز پروژسترونی آن ها خواص آنتی آندروژنیک داشته باشد.
- کاهش خطر ابتلا به سرطان تخمدان
- خونریزی غیرطبیعی رحم (به عنوان مثال لکه بینی میان سیکل یا خونریزی شدید قاعدگی)
- **PMDD** premenstrual dysphoric disorder و **PMS** premenstrual syndrome
- تنظیم چرخه قاعدگی

موارد منع مصرف داروها

- سن بالاتر از ۳۵ سال و مصرف بیش از ۱۵ نخ سیگار در روز
- وجود بیشتر از دو ریسک فاکتور برای بیماری های قلبی-عروقی (مانند سن بالا، مصرف سیگار، دیابت، فشار خون بالا)
- پرفشاری خون (فشار خون سیستولیک بالاتر از ۱۴۰ mmHg یا فشار خون دیاستولیک بالاتر از ۹۰ mmHg طبق نظر CDC و فشار خون سیستولیک بالاتر از ۱۶۰ mmHg یا فشار خون دیاستولیک بالاتر از ۱۰۰ mmHg طبق نظر WHO)
- ترومبوآمبولی وریدی (خانم ها با سابقه حوادث ترومبوآمبولیک که داروهای آنتی کوآگولانت دریافت نمی کنند یا واقعه آمبولیک حاد)
- بیماری ایسکمیک قلبی شناخته شده
- سابقه استروک
- بیماری دریچه های قلبی (پرفشاری خون ریوی، خطر فیبریلاسیون دهلیزی، سابقه اندوکاردیت تحت حاد باکتریایی)
- سرطان پستان در حال حاضر
- سیروز
- آدنومای هپاتوسلولار و هپاتومای بدخیم
- میگرن با اورا



جدول1. معرفی انواع قرص های ضد بارداری خوراکی موجود در ایران

اجزای فرآورده	نام های تجاری	فعالیت جزء پروژستینی	نسل جزء پروژستینی	خواص آندروژنی	توضیحات
فرآورده های مونوفازیک					
30 میکروگرم اتینیل استرادیول + 150 میکروگرم لوونورژسترول	Ovocept-LD Ovustop-LD Levitude	متوسط	نسل دوم	زیاد	همگی به صورت بلیسترهای 21 عددی به جز **Levitude** که 28عددی بوده و شامل 7 قرص سفید پلاسبو است.
30میکروگرم اتینیل استرادیول + 150 میکروگرم لوونورژسترول (هر قرص فروس سولفات معادل 65/24 میلی گرم آهن می باشد.)	Feldiran	متوسط	نسل دوم	زیاد	بلیستر 28 عددی شامل 21 قرص هورمونی و 7 قرص حاوی فروس سولفات. با توجه به وجود ملح آهن ، در بیماران با خونریزی قاعدگی زیاد مناسب به نظر می رسد.
50 میکروگرم اتینیل استرادیول + 250 میکروگرم لوونورژسترول	Ovocept-HD Ovustop-HD	-	نسل دوم	زیاد	همگی به صورت بلیسترهای 21 عددی
30 میکروگرم اتینیل استرادیول + 150 میکروگرم دزوژسترول	Desoceptive Maroline Desoleste	بالا	نسل سوم	کم	همگی به صورت بلیسترهای 21 عددی به جز**Desoleste** که 28 عددی بوده و شامل 7 قرص پلاسبو می باشد.
30میکروگرم اتینیل استرادیول + 3 میلی گرم دروسپیرنون	Rokin Contrasmine Drosbelin Drospil Yasmin	اطلاعات در دسترس نیست	تقسیم بندی نشده	آنتی آندروژن	همگی به صورت بلیسترهای 21 عددی به جزDrosbelin که 28 عددی بوده و شامل 7 قرص پلاسبو می باشد.

20 میکروگرم اتینیل استرادیول + 3 میلی گرم دروسپیرنون	Drosbela Yaz	اطلاعات در دسترس نیست	تقسیم بندی نشده	آنتی آندروژن	قرص یاز به صورت24 قرص دارای هورمون صورتی رنگ و 4 قرص فاقد هورمون سفید رنگ می باشد.
30 میکروگرم اتینیل استرادیول + 2 میلی گرم کلرمادینون	Belara	اطلاعات در دسترس نیست	تقسیم بندی نشده	آنتی آندروژن	به صورت بلیسترهای 21 عددی
فرآورده ی سه فازی					
30 میکروگرم اتینیل استرادیول + 50 میکرو گرم لوونورژسترول **(قرص های نارنجی)** 40 میکروگرم اتینیل استرادیول + 75 میکروگرم لوونورژسترول **(قرص های زرد)** 30 میکروگرم اتینیل استرادیول + 125 میکروگرم لوونورژسترول **(قرص های سفید)**	Trifarbe	متوسط	نسل دوم	زیاد	هر بلیستر شامل 6 قرص نارنجی، 5 قرص زرد و 10 قرص سفید می باشد. ترتیب مصرف: نارنجی-زرد-سفید
فرآورده ی حاوی پروژستین تنها					
0/5 میلی گرم لاینسترنول	Lynestrenol	-	نسل اول	-	تحت عنوان minipill نیز شناخته شده اند. بلیسترهای 28 عددی که همگی دارای ماده موثر می باشند.

نکات تکمیلی

قرص های ضدبارداری دوفازی در ایران در دسترس نمی باشد.
در مورد فرآورده هایی که در بسته های ۲۸ عددی ارائه می شوند، هدف از وجود ۷ قرص فاقد دارو افزایش دقت در مصرف دارو می باشد.
لاینسترنول به عنوان قرص ضد بارداری دوران شیردهی نیز شناخته می شود.
شروع مصرف این داروها روز اول یا پنجم قاعدگی می باشد. در مجموع بهترین حالت استفاده از داروها جهت پیشگیری از بارداری شروع مصرف از روز اول قاعدگی بوده و در این صورت در همان ماه اول روش مناسبی جهت پیشگیری از بارداری در نظر گرفته می شود. در صورتیکه بیمار هر زمانی غیر از روز اول مصرف دارو را آغاز کند باید به مدت یک هفته از یک روش ضد بارداری دیگر نیز استفاده کند.
در مورد قرص هایی که بسته های ۲۱ عددی دارند، به طور معمول ۳ الی ۴ روز بعد از مصرف آخرین قرص، خونریزی قاعدگی شروع می شود. ۷ روز بعد از آخرین دوز قرص باید مصرف بسته بعدی شروع شود.
در صورتیکه تمایل به جلوگیری از خونریزی قاعدگی باشد، مصرف پیوسته دارو و عدم ایجاد فاصله بین بسته های ۲۱ عددی توصیه می شود. دارو باید هر روز در زمان مشخص و ثابتی استفاده شود. زمان مناسب جهت مصرف قرص ها شب ها هنگام خواب می باشد.
در صورتیکه بیمار تصمیم به بارداری داشته باشد، بهتر است حداقل یک چرخه قاعدگی به طور نرمال اتفاق افتاده و سپس بارداری صورت گیرد. به طور معمول در فاصله ۱ تا ۳ ماه بعد از استفاده داروها بارداری محتمل است. در قرص هایی که فقط شامل پروژسترون هستند، با توجه به مکانیسم عمل متفاوت و عدم جلوگیری از تخمک گذاری، با فاصله بسیار کمتری بعد از قطع دارو بارداری محتمل می باشد.
قرص لوونورژسترل(Levonorgestrel) به صورت بلیستر دو عددی (هر قرص حاوی ۷۵/۰میلی گرم دارو) و بلیستر تک عددی حاوی ۵/۱ میلی گرم لوونورژسترل ارائه می شود. دارو با نام های تجاری Longil، Ovocease، Tansy در بازار دارویی ایران موجود می باشد. از این دارو جهت پیشگیری از بارداری اورژانسی استفاده می شود. نحوه مصرف دارو به صورت استفاده از ۵/۱ میلی گرم تک دوز یا ۷۵/۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت در فاصله ۷۲ ساعت اول بعد از آمیزش جنسی می باشد. هر چقدر فاصله زمانی بین مصرف این قرص ها با آمیزش کمتر باشد، احتمال شکست نیز کمتر می شود.
قرص سیپروترون کامپاند حاوی (۵ میکروگرم اتینیل استرادیول + ۲ میلی گرم سیپروترون استات)، در ایران با نام های تجاری Cybell، Etisterone ، ۳۵-diane و Clairette موجود می باشد. سیپروترون استات ترکیب پروژستینی با خواص آنتی آندروژنی برجسته می باشد. به جز سیبل که در بسته های ۲۸ عددی شامل ۲۱ قرص حاوی هورمون و ۷ عدد فاقد هورمون می باشند، بقیه موارد در بلیستر های ۲۱ عددی به بازار عرضه شده و کاربرد ویژه ایی جهت درمان آکنه دارد. شروع مصرف دارو از روز اول قاعدگی بوده و ۷ روز بعد از اتمام دوره ۲۱ روزه بسته جدید مصرف می شود. به طور معمول ۳ تا ۴ سیکل بعد از بهبود علائم درمان قطع می شود. در صورتیکه قاعدگی در فاصله ۷ روزه عدم مصرف دارو رخ ندهد، باید احتمال وجود بارداری بررسی شده و در صورت باردار بودن مصرف دارو قطع شود.

جدول2. علائم هشدار در مصرف قرص های ضد بارداری خوراکی (ACHES[1])

علائم	علت احتمالی
درد شکمی شدید	پانکراتیت، آدنوم کبدی ، لخته خون و بیماری های کیسه صفرا
درد قفسه سینه شدید، تنگی نفس، بالا آوردن خون	انفارکتوس میوکارد یا لخته خون در ریه
سردرد شدید	سکته مغزی، افزایش فشار خون، میگرن
مشکلات چشمی: تاری دید، کوری	سکته مغزی، افزایش فشار خون، عارضه عروقی موقت
درد پای شدید	لخته خون در پاها

انتخاب از میان داروهای ضد بارداری خوراکی ترکیبی

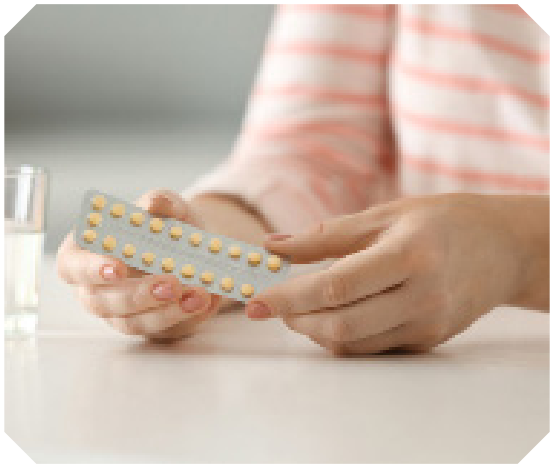
تمام داروهای ضد بارداری خوراکی ترکیبی موثرند و بنابراین در هنگام انتخاب یک COC باید مواردی از قبیل تجربه قبلی فرد، ترجیح او، خصوصیات بالینی شخص مصرف کننده (شرایط زمینه ای و بیماری های همراه)، قیمت، ملاحظات مربوط به ایمنی فرآورده (عوارض جانبی و خطرات نسبی، که براساس دوز استروژن، و نوع و دوز پروژستین متفاوت می باشند) مد نظر قرار گیرند. در ادامه مختصرا به برخی از این موارد پرداخته خواهد شد.

فرآورده های مونوفازیک در برابر مولتی فازیک:

پایبندی بیمار یک جزء کلیدی در اثربخشی داروهای ضد بارداری خوراکی به شمار می رود.

در فرآورده های مولتی فازیک، مصرف قرص ها در هر دوره نیازمند پایبندی دقیق به رعایت یک ترتیب خاص هستند. نگرانی هایی وجود دارد مبنی بر اینکه تغییر سطح هورمون در COC های مولتی فازیک می تواند علایم خلقی را در زنان مستعد (به عنوان مثال زنان مبتلا به سندرم پیش از قاعدگی یا premenstrual dysphoric disorder) تشدید کند. ضد بارداری های مولتی فازیک (بر خلاف مونوفازیک ها) قابلیت تبدیل به استفاده به صورت مداوم یا extended-cycle را ندارند.

دوز ثابت هورمون و استفاده آسان داروهای ضد بارداری مونوفازیک، بهبود پایبندی را در پی دارد. همچنین این قرص ها برای تنظیم زمان قاعدگی دلخواه و نیز پیش بینی عوارض جانبی و رفع آن ها نسبت به قرص های مولتی فازیک مناسب تر می باشند. بنابراین، برای شروع مصرف COC ، معمولا قرص های مونوفازیک ترجیح داده مشوند.



دوز اتینیل استرادیول

یک COC با حداکثر ۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول باید برای بانوان در نظر گرفته شود (COC های حاوی ۵۰ میکروگرم اتینیل استرادیول برای درمان حاد خونریزی رحمی به کار می روند و نباید به طور معمول برای پیشگیری از بارداری استفاده شوند).

داده های مربوط به ایمنی دوز ۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول در برابر دوزهای ۲۵، ۳۰، و ۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول، با فرمولاسیون های حاوی دوز ۲۰ میکروگرم ریسک کمتری را نشان می دهند. اما این داده های به اندازه ای قوی نیستند که از ایمنی بالاتر قرص های با ۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول حمایت کنند. با این وجود، شروع با دوز ۲۰ میکروگرم و افزایش دوز در صورت وقوع خونریزی برنامه ریزی نشده، یک گزینه منطقی به شمار می رود.

نوع پروژستین

در بانوان دارای پوست چرب یا مبتلا به آکنه و هیرسوتیسم قرص های حاوی جزء پروژستینی با خاصیت آندروژنیک ضعیف (دزوژسترل و نورژستیمات) یا دارای اثرات آنتی آندروژنیک (دروسپیرنون و کلرمادینون) می توانند مد نظر قرار گیرند.

وقتی اثر ترکیب استروژن و پروژستین با هم در نظر گرفته شود، ضد بارداری های خوراکی ترکیبی در مجموع آنتی آندروژنیک هستند. از سوی دیگر، داده ها در مورد خطر ترومبوآمبولی وریدی و نوع پروژستین متناقض می باشند؛ و هرچند ریسک مطلق برای همه ی COC ها بسیار کم است، ممکن است این خطر با پروژستین های جدیدتر (ژستودن، دزوژسترل، و دروسپیرنون) در مقایسه با لوونورژسترل اندکی بیشتر باشد. با توجه به این موارد، شواهد به صورت قانع کننده ای به نفع انتخاب براساس نوع خاصی از پروژستین هنگام در نظر گرفتن علایم هایپرآندروژنیک نیستند.

علاوه بر این دروسپیرنون آنالوگ اسپیرنولاکتون بوده و دارای فعالیت آنتی مینرالوکورتیکوئیدی است (۳ میلی گرم دروسپیرنون معادل ۲۵ میلی گرم اسپیرونولاکتون خواص آنتی آندروژن دارد) و ممکن است باعث افزایش سطح پتاسیم شود این مسئله خصوصا در بیمارانی که در حال استفاده سایر داروهای دارای پتانسیل هیپرکالمی مانند ACEI هستند اهمیت پایش دوره ایی سطح پتاسیم را افزایش می دهد.

۷/۲۱ در برابر ۴/۲۴

در مقایسه این دو از گروه فرمولاسیون ها، شواهد از "افزایش اثربخشی مرتبط با تلاش برای کاهش محتوای استروژن (به ویژه برای زنان چاق)" و "کاهش عوارض جانبی withdrawal هورمون در طی دوره hor-mone-free" با فرمولاسیون های ۴/۲۴ در حال ظهور است. به عنوان مثال وجود سه قرص اضافه دارای هورمون در یاز نسبت به یاسمین، دوران بدون هورمون را کاهش داده و در نتیجه به کاهش نوسانات هورمونی در بدن مصرف کننده کمک خواهد کرد. بنابراین در صورت امکان استفاده از فرمولاسیون های ۴/۲۴ ترجیح داده می شود.

عوارض ناشی از دوز کم یا زیاد استروژن و پروژستین

همانطور که پیشتر اشاره شد، عوارض جانبی COC ها براساس دوز استروژن، و نوع و دوز پروژستین متفاوت می باشند. در جدول ۳ عوارض مرتبط با زیاد یا کم بودن استروژن و پروژستین بررسی شده اند. در صورت تجربه ی چنین عوارضی، انتخاب یک COC حاوی میزان استروژن و یا پروژستین متفاوت (متناسب با عارضه تجربه شده)، به عنوان استراتژی کنترل عارضه مدنظر قرار می گیرد. در ادامه مثال هایی عوارض، و استراتژی ها و COC های پیشنهاد شده جهت کنترل آن ها ارائه شده است (جدول ۴).

استروژن	
عوارض ناشی از **زیاد بودن** استروژن:	عوارض ناشی از **کم بودن** استروژن:
✦ تهوع، نفخ ✦ ملاسما ✦ هایپرتنشن ✦ سردرد میگرنی ✦ تندرنس برست ✦ ادم ✦ UTI ✦ بزرگ شدن رحم ✦ رشد فیبروم رحم ✦ Cervical mucorrhea, polyposis	✦ عدم قاعدگی پس از قطع دارو ✦ واژینیت آتروفیک ✦ خونریزی در روزهای ابتدایی و یا میانی سیکل ✦ هایپومنوره ✦ افزایش لکه بینی ✦ علایم وازوموتور
پروژستین	
عوارض ناشی از **زیاد بودن** پروژستین:	عوارض ناشی از **کمبودن** پروژستین:
✦ آکنه (ناشی از فعالیت آندروژنیک پروژستین ها) ✦ ریزش مو (ناشی از فعالیت آندروژنیک پروژستین ها) ✦ هیرسوتیسم (ناشی از فعالیت آندروژنیک پروژستین ها) ✦ پوست چرب (ناشی از فعالیت آندروژنیک پروژستین ها) ✦ هایپومنوره ✦ افزایش اشتها ✦ خستگی، خستگی مفرط ✦ افزایش وزن ✦ واژینیت monilial	✦ آمنوره ✦ دیس منوره ✦ هایپرمنوره ✦ خونریزی در اواخر سیکل

جدول ۳

جدول 4. داروهای ضد بارداری خوراکی ترکیبی توصیه شده برای به حداقل رساندن عوارض جانبی یا خطرات:

عارضه جانبی / خطر	استراتژی های کنترل عارضه	نوع قرص توصیه شده
هایپرتنشن، افزایش وزن و fluid retention	1. کاهش دوز استروژن 2. تغییر به پروژستینی با اثرات خفیف دیورتیک (یعنی دروسپیرنون)	دروسپیرنون-اتینیل استرادیول
تهوع	1. کاهش دوز استروژن 2. مصرف قرص در شب 3. تغییر به متد progestogen-only 4. بررسی احتمال بارداری	قرص های حاوی اتینیل استرادیول 20 میکروگرم یا کمتر
تندرنس برست	1. کاهش دوز استروژن و/یا پروژستین 2. تغییر پروژستین 3. در نظر گرفتن استفاده از قرص حاوی دروسپیرنون	قرص های حاوی اتینیل استرادیول 20 میکروگرم یا کمتر
خونریزی intermenstrual	1. افزایش دوز استروژن تا ماکزیمم 35 میکروگرم (در صورتی که در حال مصرف قرصی با 20 میکروگرم اتینیل استرادیول بوده است) 2. تغییر پروژستین (در صورتی که در حال مصرف قرصی با 30-35 میکروگرم اتینیل استرادیول بوده است)	پروژستین نسل سوم + بیش از 20 میکروگرم اتینیل استرادیول

خصوصیات و شرایط بالینی بیمار:

جدول 5. داروی ضد بارداری خوراکی ترکیبی توصیه شده برای مشکلات مختلف بیماران:

مشکل بیمار	نوع قرص توصیه شده
آکنه	دروسپیرنون-اتینیل استرادیول
Premenstrual dysphoric disorder	دروسپیرنون-اتینیل استرادیول
کیست فانکشنال تخمدان	قرص با 35 میکروگرم اتینیل استرادیول
دیسمنوره	Extended cycle or continues
Heavy menstrual bleeding	Extended cycle or continues
مصرف همزمان لاموتریژین و داروهای ضد تشنج القا کننده آنزیم کبدی مانند کاربامازپین	مصرف قرص با اتینیل استرادیول 50 میکروگرم*

در بیماران مصرف کننده داروهای فوق به دلیل افزایش متابولیسم داروهای ضد بارداری خوراکی نیاز به دوز بیشتر جز استروژنی می باشد.


yasmin
0.03 mg/3 mg film-coated tablets
Ethinylestradiol/Drospirenone
BAYER
3 x 21 film-coated tablets
oral use

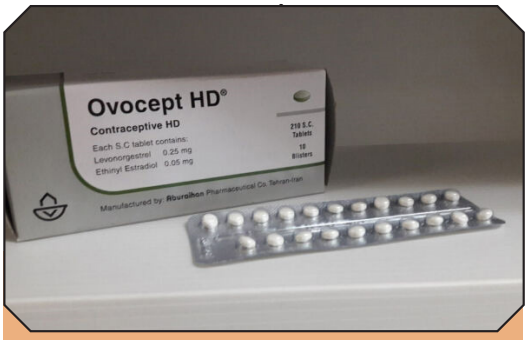

Marolin®
Contraceptive DE
21 Tablets
Each tablet contains:
Desogestrel 0.15mg
Ethinyl Estradiol 0.03mg
مارلین®
Marolin®


Belara
GRUNENTHAL
SOLVAY PHARMA


Longil 0.75
Levonorgestrel
لونژیل ۰/۷۵

Belara
GRUNENTHAL
SOLVAY PHARMA


مارلین®
Marolin®
Contraceptive DE
21 Tablets


Ovocept HD®
Contraceptive HD


SCHERING
Diane-35

دوا
بهار ۱۴۰۲
نشریه علمی
معاونت غذا و دارو

دیسمنوره



دکتر زهرا نکوکار
متخصص داروسازی بالینی (BCPS)
دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

مقدمه و تعریف

دیسمنوره یا قاعدگی دردناک مشکل شایعی است که زنان در سنین باروری با آن مواجه می شوند. دیسمنوره می تواند یک فرآیند اولیه یا ثانویه به سایر اختلالات لگنی باشد. هنگامی که شدید باشد، علاوه بر اینکه کیفیت زندگی را مختل می کند، در انجام فعالیت های روزانه اختلال ایجاد می کند که اغلب منجر به کاهش بهره وری فرد یا غیبت از مدرسه، کار و سایر مسئولیت ها می شود.



دیسمنوره اولیه

به وجود دردهای مکرر، گرفتگی در زیر شکم اشاره دارد که در طی قاعدگی و در غیاب بیماری قابل اثبات که می تواند علت این علائم باشد، رخ می دهد. تشخیص دیسمنوره اولیه بیشتر در نوجوانان و دختران جوان است.

دیسمنوره ثانویه

به همان علائم درد اشاره دارد، اما در زنان مبتلا به اختلالی رخ می دهد که می تواند علائم آنها را توضیح دهد، مانند آندومتریوز، آدنومیوز یا فیبروم رحم. زنان مبتلا به این بیماری ها اغلب دارای ویژگی های بالینی هستند که آنها را از دیسمنوره اولیه جدا می کند، از جمله بزرگ شدن رحم، درد هنگام مقاربت و مقاومت در برابر درمان های موثر.

عوامل خطر [Risk Factors]

عوامل خطر مرتبط با دیسمنوره شامل سن کمتر (به ویژه نوجوانان)، سیگار کشیدن و استرس است. به نظر می رسد که استعداد خانوادگی هم سهم اندکی در استعداد ابتلا به دیسمنوره اولیه داشته باشد. کاهش خطر نیز با سن کمتر در اولین زایمان، تعداد باروری بالاتر و استفاده از داروهای ضد بارداری هورمونی مرتبط است.

پاتوژنز

پروستاگلاندین‌های آزاد شده از آندومتر در ابتدای قاعدگی نقش عمده‌ای در القای انقباضات رحمی دارند. این انقباضات غیر ریتمیک یا ناهماهنگ هستند، با فرکانس بالا (بیش از چهار یا پنج انقباض در طی ۱۰ دقیقه)، اغلب از تون پایه بالا (بیش از ۱۰ میلی‌متر جیوه) شروع می‌شوند و منجر به فشارهای داخل رحمی بالا می‌شوند (اغلب بیش از ۱۵۰ تا ۱۸۰ mmHg، گاهی اوقات بیش از ۴۰۰ mmHg). هنگامی که فشار رحم از فشار شریانی بیشتر شود، ایسکمی رحم ایجاد می‌شود و متابولیت‌های بی‌هوازی تجمع می‌یابند که نورون‌های درد نوع C را تحریک می‌کنند که منجر به دیسمنوره می‌شود. فعال شدن گیرنده های کششی نیز احتمالاً در درک درد نقش دارد.



تظاهرات بالینی

درد مکرر و گرفتگی (کرامپ) در زیر شکم که در طول قاعدگی رخ می دهد، می تواند در هر زمانی در طول سال های باروری بیمار ایجاد شود. دیسمنوره اولیه معمولاً در دوران نوجوانی و پس از ایجاد چرخه های تخمک گذاری آغاز می شود. بلوغ محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد که منجر به تخمک گذاری می شود با سرعت های متفاوتی رخ می دهد. تقریباً ۱۸ تا ۴۵ درصد از نوجوانان دو سال پس از قاعدگی، ۴۵ تا ۷۰ درصد در دو تا چهار سال و ۸۰ درصد در چهار تا پنج سال سیکل تخمک گذاری دارند. از آنجایی که درد دیسمنوره ثانویه ناشی از فرآیند دیگری است، شروع علائم معمولاً در اواخر زندگی رخ می دهد و با ایجاد آسیب های زمینه ای مانند آندومتریوز، آدنومیوز یا لیومیوم مرتبط است.

بیماران مبتلا به دیسمنوره معمولاً ویژگی های درد را به صورت توصیف می کنند:

۱.زمان: درد معمولاً یک تا دو روز قبل یا با شروع خونریزی قاعدگی شروع می شود و سپس به تدریج طی ۱۲ تا ۷۲ ساعت کاهش می یابد. ماهیت عودکننده دارد و در اکثر سیکل‌های قاعدگی اتفاق می‌افتد. درد معمولاً گرفتگی و به طور متناوب شدید است، اما ممکن است یک درد مبهم و مداوم نیز باشد.

۲.محل: معمولاً به قسمت تحتانی شکم و ناحیه فوق عانه محدود می شود. اگرچه درد معمولاً در خط وسط شدیدتر است، اما برخی از بیماران نیز درد شدید کمر و/یا ران دارند. احساس درد در غیر خط وسط، به ویژه اگر یک طرفه باشد، نشان دهنده ناهنجاری رحم یا تشخیص دیگری بجز دیسمنوره است.

۳.شدت: شدت درد از خفیف تا شدید متغیر است. هنگامی که محققان کانادایی با نمونه تصادفی ۹۳۴ زن ≤۱۸ ساله مبتلا به دیسمنوره اولیه مصاحبه کردند، ۶۰ درصد درد خود را متوسط یا شدید گزارش کردند. بررسی بعدی ۱۵ مطالعه نشان داد که ۲ تا ۲۹ درصد از زنان مورد مطالعه درد شدید را گزارش کردند.

۴.سایر علائم: حالت تهوع، اسهال، خستگی، سردرد و احساس ناخوشی عمومی اغلب با درد همراه است.

ارزیابی تشخیصی

از آنجایی که دیسمنوره اولیه یک تشخیص بالینی حاصل از رد سایر علل است، ارزیابی باید به طور کلی شامل شرح حال دقیق و معاینه فیزیکی برای جستجوی علائم و نشانه‌های حاکی از اختلالات لگن، مانند بیماری التهابی لگن (PID)، آندومتریوز، آدنومیوز، یا فیبروم در صورت مشکوک بودن به بیماری لگنی و/یا پاسخ بالینی به درمان اولیه با داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) / پیشگیری از بارداری هورمونی، تست های آزمایشگاهی، مطالعات تصویربرداری و لاپاراسکوپی انجام می‌شود.

تشخیص

دیسمنوره اولیه

دیسمنوره اولیه یک تشخیص بالینی در بیمارانی است که درد مکرر و کرامپ را در خط وسط شکم و ناحیه لگنی تجربه می‌کنند که درست قبل یا با شروع خونریزی قاعدگی شروع می‌شود و سپس به تدریج طی ۱۲ تا ۷۲ ساعت کاهش می‌یابد و هیچ شواهدی از اختلالات دیگر که می تواند علت درد باشد، ندارند. علائم از یک سیکل قاعدگی به سیکل بعدی مشابه است. تشخیص دیسمنوره اولیه زمانی انجام می شود که تمام علل بالقوه دیگر، از جمله آنهایی که باعث دیسمنوره ثانویه می شوند، کنار گذاشته شده باشند.

دیسمنوره ثانویه

در صورتی که علت زمینه ای برای دیسمنوره شناسایی شود.

نشانه هایی که ارزیابی و درمان فوری نیاز دارد:

۱) بیماری التهابی لگن (PID) و/یا آبسه لوله تخمدان
۲) ناهنجاری های دستگاه تناسلی

علل غیرفوریتی شامل:

۱) آندومتریوز
۲) آدنومیوز
۳) لیومیوم (فیبروم)
۴) هماتومتر

تشخیص افتراقی

از آنجایی که دیسمنوره درد مکرر وکرامپ در قسمت پایین شکم است که در طول قاعدگی رخ می دهد، تشخیص افتراقی شامل هر فرآیند غیر طبیعی است که می تواند چنین دردی را ایجاد کند یا آن را تشدید کند. مشخصه هایی که دیسمنوره را نشان می دهند شامل ماهیت عود کننده درد و زمان بندی نسبت به قاعدگی، علاوه بر خود درد است:
تشخیص های افتراقی شامل علل Obstetric، سندرم های درد مزمن لگنی، علل اورولوژیک، و علل مربوط به دستگاه گوارش می باشد.

درمان

هدف از درمان، تسکین کافی درد است. حداقل، تسکین درد باید به اندازه ای باشد که به بیماران اجازه دهد بیشتر، اگر نه همه، فعالیت های معمول خود را انجام دهند و کاهش بهره وری که معمولاً با دیسمنوره همراه است را کاهش دهد. درمان دیسمنوره اولیه را می توان به صورت تجربی آغاز کرد. آزمایش‌های آزمایشگاهی، مطالعات تصویربرداری و/یا لاپاراسکوپی برای رد قطعی علل دیسمنوره ثانویه، زمانی که شرح حال دقیق و معاینه فیزیکی قویاً تشخیص را تأیید می‌کند، به‌ویژه در نوجوانان لازم نیست. تسکین علائم با درمان های استاندارد، بیشتر از تشخیص دیسمنوره اولیه پشتیبانی می کند. اگر علائم به اندازه کافی به درمان های استاندارد پاسخ ندهند، ارزیابی علل دیسمنوره ثانویه را باید در نظر گرفت.

مداخلات اولیه (پایه)

اقدامات کلی برای مدیریت شامل آموزش و اطمینان به بیمار است. درمان حمایتی است و باید بر اساس نیازهای فردی انتخاب شود، زیرا شدت درد و میزان محدودیت فعالیت در افراد مبتلا به دیسمنوره بسیار متفاوت است. رویکرد اولیه شامل بحث در مورد مداخلات غیردارویی است که می تواند مفید باشد، مانند ورزش و استفاده از حرارت و گرما در قسمت تحتانی شکم.
Translation is too long to be saved

۱)درمان درجه اول

برای افرادی که تسکین کافی با مداخلات پایه ندارند یا مایل به درمان دارویی فوری هستند، گزینه های درمانی خط اول شامل داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، استامینوفن (پاراستامول) و/یا داروهای هورمونی است.
داروهای هورمونی شامل محصولات ترکیبی استروژن-پروژسترون (قرص های خوراکی، چسب های ترانس درمال و حلقه های واژینال) و فرآورده های حاوی فقط پروژسترون (ایمپلنت، تزریق، دستگاه داخل رحمی، و قرص های خوراکی) است. انتخاب دستور درمان بستگی به نیازهای بالینی و ترجیحات بیمار دارد. برای کسانی که مبتلا به دیسمنوره اولیه هستند و مایل به پیشگیری از بارداری هستند، استفاده از داروهای هورمونی یک انتخاب اولیه منطقی است. شروع درمان با داروهای هورمونی نیز ممکن است برای افرادی مناسب باشد که نیازی به پیشگیری از بارداری ندارند (مثلاً شریک جنسی فعال ندارند) و در حال حاضر مایل به بارداری نیستند.
برای افرادی که ترجیح می دهند از درمان هورمونی استفاده نکنند، NSAID یا استامینوفن اولین انتخاب منطقی است. (جدول یک) درمان معمولاً درست قبل یا با شروع قاعدگی شروع می شود و برای دو تا سه روز ادامه می یابد. مدت درمان بستگی به طول دوره قاعدگی و الگوی علائم بیمار دارد. برخی از بیماران ممکن است از ترکیبی از درمان ها سود ببرند. عوامل خاص مربوط به بیمار، مانند اهداف درمانی شخصی و هزینه و راحتی درمان های مختلف، به انتخاب درمان کمک می کند.



Drug	Initial dose	Subsequent dose, as needed	Maximum dose per day in short-term use (≤3 days)
Propionic (phenylpropionic) acids			
Ibuprofen	400 to 600 mg	400 to 600 mg every 4 to 6 hours	2400 mg
	800 mg	800 mg every 8 hours	2400 mg
Naproxen base	500 mg	250 mg every 6 to 8 hours	1250 mg
Naproxen sodium	550 mg	275 every 6 to 8 hours	1375 mg
Fenoprofen	200 mg	200 mg every 4 to 6 hours	3200 mg
Ketoprofen	50 mg	25 to 50 mg every 6 to 8 hours	300 mg
Fenamates			
Mefenamic acid	500 mg	250 mg every 6 hours	1000 mg
Meclofenamate	100 mg	50 mg every 4 to 6 hours	400 mg
Acetic acids			
Indomethacin	25 mg	25 mg three times daily	150 mg
Tolmetin	400 mg	400 mg three times daily	1800 mg
Diclofenac	75 to 100 mg	50 mg three times daily	150 mg (100 mg beginning on day 2 in some countries)
Etodolac	400 mg	200 to 400 mg every 6 to 8 hours (immediate release)	1000 mg (immediate release)
Salicylates (nonacetylated)			
Diflunisal	1000 mg	500 mg twice daily	1500 mg
Oxicams			
Meloxicam	7.5 mg	7.5 mg once daily	15 mg
Piroxicam	20 mg	10 to 20 mg once daily	20 mg

جدول یک
دوز NSAID در کنترل دیسمنوره

بررسی مجدد علل زمینه ای دیسمنوره

بیمارانی که پس از سه تا شش ماه درمان با NSAID ها و/یا داروهای هورمونی، به تنهایی یا ترکیبی، به تسکین درد کافی دست نمی یابند، ممکن است به دیسمنوره ثانویه (یعنی دیسمنوره مرتبط با اختلالات زمینه ای) مبتلا باشند (جدول ۲). ویژگی‌های بالینی نشان‌دهنده دیسمنوره ثانویه عبارتند از: علائم پایدار مقاوم به درمان استاندارد، غیبت از محل کار یا مدرسه، و مراجعه‌های متعدد به بخش اورژانس یا کلینیک‌های مراقبت فوری برای درد ناشی از قاعدگی.

علل تناسلی
آندومتریوز
آدنومیوز
فیبروئید
کیست تخمدان
پلیپ های اندومتر انسدادی
تنگی گردن رحم
بیماری های التهابی مزمن لگنی
علل غیرتناسلی
بیماری التهابی روده
سندرم روده تحریک پذیر
اختلالت روانی

جدول دو
اختلالت زمینه ای مرتبط با دیسمنوره ثانویه

۲]درمان درجه دوم

برای بیمارانی که علی‌رغم درمان‌های فوق، درد شدید را تجربه می‌کنند، در مرحله بعدی از تحریک الکتریکی عصب از طریق پوست و/یا درمان تجربی با آنالوگ‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین، از جمله آگونیست‌های آن (مانند لوپرولید استات، نافارلین، گوسرلین) و آنتاگونیست‌های آن (الاگولیکس) استفاده می شود. این داروها برای درمان دیسمنوره مرتبط با اندومتریوز اثربخشی ثابت شده دارند. با این حال نقش آنها در بیماران بدون اندومتریوز مشخص نیست. زمان لازم برای درمان، عوارض جانبی و هزینه ممکن است استفاده از این گزینه‌های درمانی را محدود کند. بیمارانی که این درمان ها را رد می کنند یا بهبود نمی یابند، معمولاً لاپاراسکوپی را انجام می دهند.



دیسمنوره مقاوم

علیرغم درمان های فوق، تعداد کمی از بیماران همچنان به دیسمنوره مبتلا می شوند که عملکرد آنها را محدود می کند. برای بیمارانی که به نظر می رسد دیسمنوره مربوط به خونریزی شدید قاعدگی است و تمایلی به بچه دار شدن در آینده ندارند، کورتاژ یک گزینه است. برای بیمارانی که تمام گزینه‌های درمانی را امتحان کرده‌اند و برنامه بعدی برای فرزندآوری ندارند، هیسترکتومی درمان قطعی است.

درمان های حمایتی

در حالی که مشاوره رفتاری و مکمل‌های غذایی تا حدی در کاهش دیسمنوره اثربخشی دارند، شواهد حمایتی ضعیف تا محدودی برای آن ها وجود دارد. بیمارانی که مایل باشند می توانند این رویکردها را به رژیم های درمانی خود اضافه کنند، اما ایمنی و اثربخشی آن به اندازه کافی مورد مطالعه قرار نگرفته است.

مشاوره رفتاری

مشاوره رفتاری به بیماران راهبردهایی را می آموزد تا نحوه تفکر آنها در مورد درد را اصلاح کند (مانند روش های مبتنی بر حساسیت زدایی، هیپنوتیزم درمانی، تصویرسازی، راهبردهای مقابله) یا تلاش برای اصلاح پاسخ آنها به درد (مانند بیوفیدبک، آموزش الکترومیوگرافی، تمرینات لاماز، تمرین آرام سازی). هیچ مدرک قوی برای حمایت یا رد استفاده از این روش ها وجود ندارد. یک مرور سیستماتیک از کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده نشان داد که برخی از بیماران ممکن است از این روش ها سود ببرند. در واقع مشاوره رفتاری یک راه حل مکمل مفید در کنار ورزش و درمان دارویی در بیماران با انگیزه می باشد.

درمان فیزیوتراپی

فیزیوتراپی و درمان‌های مبتنی بر فعالیت ممکن است مفید بوده و خطر کمی داشته باشند. یک متاآنالیز که استفاده از تمرینات ایزومتریک، ماساژ درمانی، یوگا، الکتروتراپی، دستکاری بافت همبند، کشش، نوار حرکتی، تمرینات آرام سازی پیشرونده و رقص هوازی را ارزیابی می کرد، حمایت هایی را برای استفاده از این روش ها نشان داد، اما کیفیت شواهد اندک است. یک کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده دستکاری بافت همبند (CTM) در دیسمنوره اولیه، کاهش درک درد را گزارش کرد اما در استفاده از سایر مسکن‌ها کاهشی نداشت. با توجه به کمبود داده های با کیفیت بالا، این روش ها به عنوان درمان های مکمل برای بیماران علاقه مند توصیه می شود.



طب مکمل یا جایگزین

شواهد محدودی از کارآزمایی‌های کنترل‌شده برای حمایت از استفاده از داروهای مکمل یا جایگزین برای درمان دیسمنوره وجود دارد. با این حال، از آنجایی که خطر این مداخلات نیز کم است، بیمارانی که مایل به استفاده از آنها هستند ممکن است به طور منطقی از آن ها استفاده کنند.

رژیم غذایی و ویتامین ها

انواع تغییرات رژیم غذایی و ویتامین درمانی برای کاهش شدت درد قاعدگی گزارش شده است، اما داده ها به چند مطالعه کوچک محدود شده است.







مداخلاتی که با کاهش دیسمنوره همراه بوده اند عبارتند از:

- رژیم گیاهخواری کم چرب
- افزایش مصرف لبنیات
- ویتامین E ۵۰۰ واحد در روز یا ۲۰۰ واحد دو بار در روز، از دو روز قبل از قاعدگی شروع می شود و تا سه روز اول خونریزی ادامه می یابد)
- ویتامین B۱ (۱۰۰ میلی گرم در روز)، ویتامین B۶ (۲۰۰ میلی گرم در روز) و مکمل روغن ماهی (۱۰۸۰ میلی گرم ایکوزاپنتانوئیک اسید، ۷۲۰ میلی گرم دوکوزاهگزانوئیک اسید و ۱،۵ میلی گرم ویتامین E) هر کدام در کاهش درد نسبت به دارونما موثرتر بوده اند
- یک دوز بالای ویتامین D۳ خوراکی (۳۰۰۰۰۰ واحد بین المللی/۱ میلی لیتر) پنج روز قبل از اولین روز مورد انتظار چرخه قاعدگی
- مصرف ۷۵۰ تا ۲۰۰۰ میلی گرم پودر زنجبیل در روزهای ۱ تا ۳ سیکل قاعدگی
- مکمل غذایی با اسیدهای چرب غیراشباع امگا ۳ اثرات محدودی را نشان داده است، اما با افزایش دوز و سن بیمار، اثر آن کاهش می یابد.

درمان های غیرموثر یا اثبات نشده

مهارکننده های آروماتاز، توکولیتیک ها (نظیر منیزیم، نیتروگلیسرین، نفیدیپین)، مهارکننده های فسفودی استراز، و آنتی کولینرژیک ها

منبع UpToDate2022

عفونت های شایع در زنان



دکترسیما رمضانی نژاد
■ دستیار داروسازی بالینی ■
دانشگاه علوم پزشکی مازندران

نشریه علمی
معاونت غذا و دارو

عفونت‌هایی که معمولاً زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهند عبارتند از عفونت‌های دستگاه ادراری ، عفونت‌ها یا بیماری‌های مقاربتی (STI/STDs) و عفونت های واژینال می باشد.

عفونت های واژینال به قدری شایع هستند که بیشترین دلیل مراجعه زنان به مراکز پزشکی را شامل می شوند. چندین نظرسنجی نشان داده اند که بیش از ۷۰ درصد از زنان بالغ مشکل واژینال داشته اند و از محصولات واژینال برای درمان عفونت استفاده کرده اند. اگرچه این عفونت ها با میزان مرگ و میر بالایی همراه نیستند، اما عفونت‌های واژینال یکی از علل ایجاد عوارض قابل توجه در بین زنان می باشند. علائم آنها در درجات مختلف موجب اضطراب و افسردگی بوده و تأثیر منفی بر روابط جنسی، عزت نفس و کیفیت زندگی دارد.

شایع ترین عفونت های واژینال توسط باکتری ها (bacterial vaginosis و aerobic vaginitis)، قارچ ها (vulvovaginal candidiasis) و توسط تک یاخته ها (trichomoniasis) ایجاد می شوند. اختلالات محیط طبیعی واژن با بروز عفونت‌های شایع‌تر همراه است. فلور طبیعی واژن، در زنان در سنین باروری با غلبه باکتری های تولید کننده اسید لاکتیک، عمدتاً گونه های لاکتوباسیلوس مشخص می شودکه در نتیجه pH اسیدی مایعات واژن را حفظ می کند (۳,۵ – ۴,۵) که در حال حاضر به عنوان یک بیومارکر طبیعی پذیرفته شده است.

رژیم های دارویی پیشنهای برای واژینیت باکتریایی، کاندیدیایی و تریکومونایی در جدول زیر به صورت خلاصه بیان شده است :

	رژیم اولیه	رژیم جایگزین	بارداری	عود بیماری	درمان شریک جنسی
واژینیت باکتریایی	قرص مترونیدازول 500 میلی گرم دوبار در روز برای 7 روز یا ژل مترونیدازول واژینال 0.75٪ هر شب (5 گرم) برای 7 شب یا کرم کلیندامایسین 2٪ هر شب (5 گرم) برای 7 شب	قرص تینیدازول به صورت 2 گرم یکبار در روز برای 2 روز یا قرص تینیدازول به صورت 1 گرم روزانه برای 5 روز یا کپسول کلیندامایسین 300 میلی گرم دوبار در روز برای 7 روز یا قرص کلیندامایسین واژینال 100 میلی گرم برای 3 روز	قرص مترونیدازول 500 میلی گرم دو بار در روز برای 7 روز	نوبت اول : تکرار دوباره رژیم قبلی یا استفاده از رژیم جایگزین عود مکرر: ژل واژینال مترونیدازول 0.75% دوبار در هفته هر شب برای 4-6 ماه	توصیه نمی شود

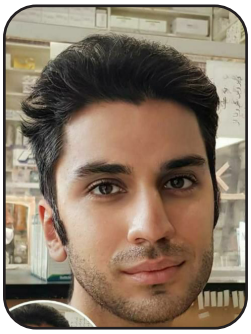
واژینیت کاندیدیایی	کرم واژینال کلوتریمازول 1٪ هر شب برای 7-14 شب کرم واژینال کلوتریمازول 2٪ هر شب برای 3 شب قرص واژینال کلوتریمازول 100 میلی گرم هر شب برای 7 شب کرم میکونازول 2٪ هر شب برای 3 شب قرص واژینال نیستاتین 100,000 روزانه برای 14 روز یا کپسول فلوکونازول 150 میلی گرمی تک دوز		استفاده از دسته دارویی آزولها به صورت واژینال برای 7 روز	درمان اولیه: درمان واژینال با آزولهای موضعی برای 7-14 روز یا کپسول فلوکونازول 150 میلی گرم هر سه روز تا سه دوز درمان نگهدارنده: کپسول فلوکونازول با دوز 100 ، 150 یا 200 میلی گرمی هر هفته برای 6 ماه	معمولا توصیه نمی شود مگر اینکه شریک جنسی علامتدار باشد
واژینیت تریکومونایی	قرص مترونیدازول 2 گرم تک دوز یا قرص تینیدازول 2 گرم تک دوز	قرص مترونیدازول 500 میلی گرم دوبار در روز برای 7 روز	قرص مترونیدازول 2 گرم تک دوز در هر مرحله بارداری	در صورت شکست در رژیم مترونیدازول 2 گرم تک دوز: 1. استفاده از رژیم قرص مترونیدازول 500 میلی گرم دوبار در روز برای 7 روز در صورت شکست رژیم شماره یک : 2. قرص مترونیدازول 2 گرم روزانه برای 7 روز	درمان شریک جنسی به صورت همزمان لازم است

هشت بیماری مقاربتی رایج شامل چهار عفونت با درمان کاملا قطعی (کلامیدیا، سوزاک، سیفلیس و تریکوموناس) و چهار عفونت با درمان نسبی (هپاتیت B، ویروس هرپس سیمپلکس، HIV و HPV) است. رژیم های پیشنهادی برای بسیاری از این موارد در جدول زیر به صورت خلاصه بیان شده است:

	رژیم درمانی پیشنهادی	رژیم درمانی جایگزین	بارداری
عفونت کلامیدیایی	کپسول داکسی سایکلین 100 میلی گرم دوبار در روز برای 7 روز	آزیترومایسین 1 گرم تک دوز یا لووفلوکساسین 500 میلی گرم روزانه برای 7 روز	آزیترومایسین خوراکی 1 گرم تک دوز یا آموکسی سیلین 500 میلی گرمی سه بار در روز برای 7 روز

سیفلیس	Primary, secondary, and early latent : پنی سیلین بنزاتین جی 2.4 میلیون واحد عضلانی تک دوز Late latent : پنی سیلین بنزاتین جی 2.4 میلیون واحد برای سه دوز به صورت هفتگی Neurosyphilis, ocular syphilis, and otosyphilis : پنی سیلین جی کریستاله 18-24 میلیون واحد روزانه	پنی سیلین جی پروکائین 2.4 میلیون واحد عضلانی روزانه + پروبنسید خوراکی 500 میلی گرم چهار بار در روز برای 10-14 روز	رژیم های مشابه فرد عادی
عفونت گنوره	سفتریاکسون 500 میلی گرم تک دوز عضلانی	در صورت حساسیت به سفالوسپورین ها : جنتامایسین 240 میلی گرم تک دوز عضلانی + آزیترومایسین 2 گرم خوراکی تک دوز در صورت در دسترس نبودن فرم تزریقی سفالوسپورین ها : سفیکسیم 800 میلی گرم خوراکی تک دوز	سفتریاکسون 500 میلی گرم عضلانی تک دوز
عفونت هرپسی	اولین اپیزود بالینی هرپس تناسلی: آسیکلوویر 400 میلی گرم سه بار در روز برای 7-10 روز یا فامسیکلوویر 250 میلی گرم سه بار در روز برای 7-10 روز یا والاسیکلوویر 1 گرم دوبار در روز برای 7-10 روز	-	آسیکلوویر 400 میلی گرم سه بار در روز یا والاسیکلوویر 500 میلی گرم دو بار در روز
عفونت پاپیلومای انسانی	زگیل خارجی تناسلی: کرم ایمیکوئیمد 3.75 یا 5 ٪ یا محلول یا ژل پدوفیلوکس 0.5٪ یا پماد sinecatechins 15 ٪ کرایوتراپی با نیتروژن مایع یا کرایوپروب یا روش های مختلف جراحی یا محلول تری کلرو استیک اسید 80-90 ٪	-	-

سندرم پیش از قاعدگی (PMS)



دکتر مهدی شاهمیرانی
■ دکترای عمومی داروسازی ■

اختلالات پیش از قاعدگی شامل علائم روانی یا جسمی هستند که طی مرحله لوتئال چرخه قاعدگی ایجاد می شوند و بر عملکرد روزانه بیمار تاثیر می گذارند، همچنین مدت کوتاهی بعد از قاعدگی برطرف می شوند. تخصص های روانپزشکی و زنان و زایمان، تشخیص های مجزا ولی با همپوشانی را تعیین کرده اند که تحت عنوان اختلال پیش از قاعدگی تعریف می شوند. کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا (ACOG)، علائم روحی و جسمانی را در توضیح علائم سندرم پیش از قاعدگی (PMS) شامل عصبانیت، گیجی، اضطراب، افسردگی، بی قراری، انزوای اجتماعی، نفخ شکم، تورم و تندرس پستان، سردرد، درد عضلات و مفاصل، ادم اندام تحتانی، افزایش وزن درنظر میگیرد.

ACOG، اختلال PMS را بصورت شرایطی تعریف میکند که بدان وسیله فرد دچار حداقل یک علامت عاطفی و یک علامت جسمانی میشود که سبب اختلال عملکرد در اجتماع، تحصیل یا انجام کار می شود. این علائم باید چرخه ای باشند و بعد تخمک‌گذاری شروع شده و مدت کوتاهی بعد از شروع قاعدگی برطرف شوند. علائم میتواند در هر زمانی بین نخستین عادت ماهیانه و یائسگی رخ دهند. بار بیماری میتواند بالا و سنگین باشد؛ خانم های مبتلا به PMS بیشتر از کار غیبت میکنند، هزینه های طبی بالاتری داشته و کیفیت زندگی مرتبط با سلامت پایین تری دارند.



اتیولوژی

علت اختلالات پیش از قاعدگی هنوز بخوبی مشخص نشده است. تحقیقات متعددی نشان میدهند که تغییرات چرخه ای در سطوح استروژن و پروژسترون، آغازگر علائم هستند. تغییر در خلق میتواند با اثر استروژن و پروژسترون برروی سیستم های سروتونین، گاما-آمینوبوتریک اسید و دوپامین قابل توجیه باشد. این عوامل همچنین میتوانند سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون را نیز متاثر سازند که میتواند تاحدودی بروز نفخ و تورم طی مرحله لوتئال را توجیه کند. سطوح هورمونهای جنسی به تنهایی نمیتوانند اختلالات پیش از قاعدگی را توجیه کنند. مطالعات نشان میدهند خانمهایی که به اختلال پیش از قاعدگی مبتلا هستند، نسبت به جمعیت عمومی، سطوح استروژن یا پروژسترون بالاتری ندارند و توضیح قابل قبولی برای این مسئله که چرا برخی از خانم ها نسبت به نوسانات این هورمون های جنسی حساس تر هستند، وجود ندارد. مطالعات روی دوقلوهای تک تخمکی، یک جز ژنتیکی احتمالی برای اختلالات پیش از قاعدگی را نشان داده است؛ البته هیچ ژنی تاکنون شناخته نشده است.

درمان

درمان شامل تسکین علائم جسمانی و روانی می باشد. بسیاری از داروهای مورد استفاده، از طریق سرکوب تخمک گذاری بر فعالیت هورمونی بدن تمرکز می کنند درحالیکه داروهای دیگر بر غلظت ناقلین عصبی از جمله سروتونین، نوراپی نفرین یا دوپامین در مغز نیز اثر می گذارند. گروه دیگر، درمان های طب تکمیلی و جایگزین نیز با مکانیسم های عملکرد مختلف مورد استفاده قرار می گیرند. در ایالات متحده آمریکا، داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) برای درمان اولیه تایید شده اند. اگرچه SSRIs جز داروهای روانپزشکی درنظر گرفته میشوند، زمانیکه برای درمان اختلالات پیش از قاعدگی مورد استفاده قرار می گیرند، علائم جسمانی و روحی را در اغلب بیماران بهبود میدهند.



درمان های دارویی

ضدافسردگی های سروتونرژیک

داروهای SSRIs، درمان خط اول برای علائم PMS هستند. سرترالین، پاروکستین، فلوکستین، سیتالوپرام و اس سیتالوپرام را میتوان بمنظور درمان علائم روانی PMS بکار برد و نیز نشان داده شده که سبب تسکین برخی علائم جسمانی نیز می شوند. یک مرور کاکرین در سال ۲۰۱۳ شامل ۳۱ کارآزمایی تصادفی شده شاهددار، مصرف SSRIs را با دارونما در تسکین علائم PMS مقایسه کرد. هریک از پنج SSRIs مورد مطالعه، هنگامیکه بطور دائم یا فقط طی مرحله لوتئال مصرف میشوند، مزیت معناداری برروی علائم داشتند. عوارض جانبی شامل تهوع، ضعف و ناتوانی، خستگی و اختلال عملکرد جنسی هستند. همه دوزهای SSRIs بنظر برروی علائم روانی موثر هستند و درنهایت میتوان آنها را با توجه به تحمل پذیری بیمار تنظیم کرد. دوزهای بالاتر برای تسکین علائم فیزیکی مورد نیاز می باشد. کالج متخصصین زنان و زایمان انگلستان (RCOG)، استفاده از این داروها را موثر و بعنوان خط اول درمان علائم PMS شدید و PMDD توصیه می کند.

مهارکننده های بازجذب سروتونین - نوراپی نفرین

ونلافاکسین بدون تایید رسمی برای درمان اختلال دیسفوریک پیش از قاعدگی (PMDD) در خانم های مبتلا به علائم روحی و روانی عمده مورد استفاده قرار می گیرد.

کونتیاپین

این داروی آنتی سایکوتیک بعنوان درمان کمکی با SSRIs یا SNRIs در بیماران مبتلا به PMS یا PMDD مورد مطالعه قرار گرفته است. هدف از تحقیق، ارتقا و بهبود خلق خانم هایی بود که به تنهایی به درمان با SSRI یا SNRI درمرحله لوتئال پاسخ نداده بودند. در یک تحقیق، درمان برروی ۲۰ خانم با ۲۵ میلیگرم کوئتیاپین شروع شد و تا سه چرخه قاعدگی ادامه یافت. در گروه کوئتیاپین، تحریک پذیری، اضطراب و ناپایداری خلق در مرحله لوتئال کاهش یافت.

داروهای ضدبارداری خوراکی

مطالعات نشان داده اند که داروهای ضدبارداری خوراکی در درمان علائم روانی و جسمانی PMS یا PMDD، مزیت هایی را دربردارند. کالج متخصصین زنان و زایمان انگلستان (RCOG)، استفاده از ضدبارداری های خوراکی حاوی دروسپیرنون بعنوان یکی از درمان های خط اول PMS توصیه می کند.



داروهای دیگر

مکمل کلسیم بعنوان درمان برای PMS مورد استفاده قرار گرفته است. مشخص شده که تغییرات مرتبط با چرخه قاعدگی در سطوح کلسیم خانم های مبتلا به PMS و ناپایداری خلق وجود دارد؛ ولی مکانیسم عملکرد دقیق آن نامشخص است. یک کارآزمایی تصادفی شده شاهددار از ۱۷۹ دانشجوی دانشگاه تهران که منطبق با معیارهای PMS بدون تشخیص روانی دیگر بودند، در خانم هایی که دوبار در روز و برای سه ماه ۵۰۰ میلیگرم کلسیم کربنات دریافت کردند، ۵۰٪ کاهش در میزان افسردگی، اشتها و خستگی را نشان داد. این نتیجه همچنین در یک تحقیق ایالات متحده برروی بیش از ۴۰۰ خانم که روزانه ۱۲۰۰ میلیگرم مکمل کلسیم کربنات مصرف می کردند، نیز نشان داده شد. در یک تحلیل مقطعی از تحقیقی بزرگ، مکمل ویتامین D برای درمان علائم PMS و PMDD مورد بررسی قرار گرفت. این تحلیل مقطعی بسیار کوچک تر از آن بود که نتیجه گیری های قوی در ارتباط با مزیت ویتامین D ارائه دهد. مطالعات بیشتری بمنظور حمایت از این ویتامین در درمان علائم PMS مورد نیاز است. ویتامین B۶ با دوز ۸۰ میلیگرم در روز نیز برای درمان، مورد مطالعه قرار گرفته است و بعنوان درمان برای علائم عمدتا روانی PMS توصیه شده است، اما این مطالعات کوچک هستند و برای توصیه این ویتامین بعنوان درمان خط اول به داده های بیشتری نیاز است.

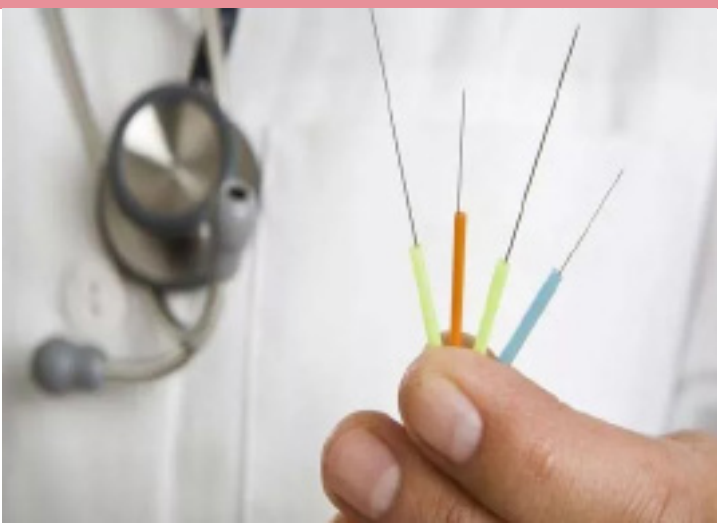
آگونیست های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین [GnRH]

راهکارهای انجمن بین المللی اختلالات پیش از قاعدگی، به آگونیست های GnRH بعنوان درمان احتمالی PMS و PMDD توجه دارد که بواسطه برطرف کردن علائم مرحله لوتئال عمل میکنند. اگرچه این داروها از دهه ۱۹۸۰ مورد استفاده قرار گرفته اند و موثر هستند، بدلیل افزایش خطرات قلبی عروقی و نیز خطر استئوپروز همراه با استفاده طولانی از دارو، بطور طولانی مدت قابل مصرف نیستند. کالج متخصصین زنان و زایمان انگلستان (RCOG)، استفاده از این داروها را بعنوان خط دوم یا سوم درمان PMS شدید در نظر گرفته است.

آلپرازولام بمنظور درمان تحریک پذیری و اضطراب زنان مبتلا به PMS یا PMDD مورد استفاده قرار گرفته است با دوز ۲۵/۰ میلیگرم بطور متناوب تا دو بار در روز در طی فاز لوتئال و سپس تیپر آن طی اولین روزهای قاعدگی.

ترکیبات گیاهی و طب سوزنی

بسیاری از مطالعات کوچک با کیفیت پایین، اثربخشی مکمل های گیاهی چینی و طب سوزنی را در درمان علائم پیش از قاعدگی بررسی کردند. این شواهد بسیار محدود هستند و کیفیت تحقیق بسیار ضعیف تر آن است که مزیت این شیوه را نشان دهد. مرور کاکرین در سال ۲۰۱۰ برروی مکمل های گیاهی چینی نیز شواهدی که از مصرف این ترکیبات قویا حمایت کند را نشان نداد.



دوا
بهار ۱۴۰۲
نشریه علمی
معاونت غذا و دارو

تازه های دارویی

[تاییدیه FDA-۲۰۲۳]



زهرا نظری تلوکی
[بورد تخصصی داروسازی بالینی تهران]

سالانه تعدادی دارو با تایید سازمان غذا و دارو آمریکا مجوز ورود به بازار دارویی جهان را دریافت می نمایند.

در سال ۲۰۲۳ هم تا به امروز (۰۱/May) تعداد ۱۴ دارو برای درمان بیماری های مختلف توسط این سازمان تایید گشته، که در ادامه به معرفی داروی LEQEMBI برای درمان آلزایمر، داروی JESDUVROQ در درمان آنمی ناشی از نارسایی مزمن کلیه در بیماران دیالیزی، و داروی ZAVZPRET در درمان میگرن می پردازیم.

داروی LEQEMBI (lecanemab-irmb)

اشکال دارویی: ویال تک دوز تزریقی حاوی محلول ۵۰۰ mg/۵ mL (۱۰۰ mg/mL) و ۲۰۰ mg/۲ mL (۱۰۰ mg/mL)

کاربرد

این دارو یک آنتی بادی بتا آملوئید دایرکت هست که برای درمان بیماری آلزایمر بکار می رود. درمان با این دارو بایستی در بیماران با اختلالات شناختی خفیف یا مرحله خفیف از بیماری زوال عقل آغاز گردد. داده هایی درخصوص اثربخشی و ایمنی دارو در شروع درمان در مراحل زودتر یا دیرتر بیماری وجود ندارد. این کاربرد دارو براساس کاهشی که در پلاک های بتا آمیلوئیدی در بیماران تحت درمان با LEQEMBI مشاهده گشته، سریعا» تاییدیه گرفته است. ادامه تایید برای این منظور منوط به تایید سود بالینی آن در یک کارآزمایی بالینی تاییدی می باشد.

تجویز

قبل از شروع درمان، وجود پاتولوژی بتا آمیلوئید تایید گردد. دوز توصیه شده ۱۰mg/kg هست که بایستی رقیق شده (در ۲۵۰ سی سی سدیم کلراید ۰/۹٪ تزریقی) و سپس بصورت انفوزیون وریدی طی تقریبا یک ساعت (از طریق فیلتر ۰/۲ میکرون terminal low-protein binding)، یک بار هر دو هفته تجویز گردد. قبل از شروع درمان، یک MRI مغز اخیر (طی یک سال اخیر) برای ارزیابی ناهنجاری های تصویربرداری مرتبط با آمیلوئید که از قبل موجود بوده، داشته باشید. قبل از انفوزیون پنجم، هفتم و چهاردهم MRI انجام شود. اگر در رادیوگرافی مشاهده شد که ناهنجاری های تصویربرداری مرتبط با آمیلوئید رخ داده، توصیه های درمانی براساس نوع، شدت و وجود علائم هستند.

عوارض جانبی

شایعترین عوارض (القای حدود ۱۰٪ یا بیشتر در مقایسه با پلاسبو) : واکنش های مرتبط با تزریق، سردرد و ادم ناهنجاری های تصویربرداری مرتبط با آمیلوئید

داروی JESDUVROQ (daprodustat)

اشکال دارویی: قرص های ۱ ، ۲ ، ۴ ، ۶ و ۸ میلی گرم
کاربرد: این دارو یک مهارکننده فاکتور پرولیل هیدروکسیلاز قابل القا با هیپوکسی(HIF PH) است. برای درمان کم خونی ناشی از بیماری مزمن کلیوی در بزرگسالانی که حداقل چهار ماه دیالیز می شوند بکار می رود. (محدودیت های دارو: این دارو بهبود در کیفیت زندگی و خستگی را نشان نداده است/ بعنوان جایگزین برای انتقال خون در بیمارانی که نیاز به اصلاح فوری کم خونی دارند و برای کاربرد در بیماران غیردیالیزی تجویز نمی شود)

تجویز

روزی یکبار بصورت خوراکی با یا بدون غذا تجویز گردد. دوز شروع براساس سطح هموگلوبین بوده، متعاقب شروع درمان و پس از هر بار تنظیم دوز، سطح هموگلوبین هر دو هفته در ماه اول، و سپس هر چهار هفته انجام گردد. در زمان تنظیم دوز دارو، براساس سرعت افزایش یا کاهش هموگلوبین، افزایش دوز دارو بیش از یکبار هر چهار هفته نباشد. در صورت نیاز به افزایش یا کاهش دوز هر بار فقط یک دوز انجام شود. اگر میزان هموگلوبین سریعا» افزایش یابد (بیش از ۱ گرم بر دسی لیتر طی دو هفته یا بیش از ۲ گرم بر دسی لیتر طی چهار هفته و یا سطح هموگلوبین به بیش از ۱۱ گرم بر دسی لیتر برسد) دوز دارو کاهش یابد. اگر سطح هموگلوبین به بیش از ۱۲ گرم بر دسی لیتر برسد درمان را قطع می نماییم. اگر سطح هموگلوبین در محدوده هدف باشد دارو ممکن است مجددا» با یک دوز کمتر شروع گردد. اگر طی ۲۴ هفته از شروع درمان افزایش سطح هموگلوبین نداشتیم، تجویز دارو نبایستی ادامه یابد.



Pre-Treatment Hemoglobin Level (g/dL)	Starting Dose of JESDUVROQ (Once Daily Dosing)[a]
<9	4 mg
≥9 to ≤10	2 mg
>10	1 mg

Current Dose of ESA			Dose of JESDUVROQ[a]
Epoetin Alfa[b] Intravenous (units/week)	Darbepoetin Alfa Subcutaneous /Intravenous (mcg/4 weeks)	Methoxy PEG-Epoetin Beta Subcutaneous /Intravenous (mcg/month)	Once Daily Dosing
Less than or equal to 2,000	20 to 30	30 to 40	4 mg
Greater than 2,000 to less than 10,000	Greater than 30 to 150	Greater than 40 to 180	6 mg
Greater than or equal to 10,000 to less than 20,000	Greater than 150 to 300	Greater than 180 to 360	8 mg
Greater than or equal to 20,000	Greater than 300	Greater than 360	12 mg

Daily dose of JESDUVROQ	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	12 mg	16 mg	24 mg[a]

همچنین دوز داروی تجویزی براساس عملکرد کبد (کاهش دوز شروع به نصف در نارسایی کبدی متوسط و child-pugh=B به جز در بیماران با دوز شروع ۱ میلی گرم/ کاربرد آن در نارسایی کبدی شدید و child-pugh=B توصیه نمی گردد)، و داروهای مصرفی همراه (کاهش دوز شروع به نصف در بیماران تحت درمان با مهار کننده های متوسط CYP۲C۸ و کلوپیدوگرل به جز در بیماران با دوز شروع ۱ میلی گرم/ مانیتور سطح هموگلوبین و تنظیم دوز مجدد پس از توقف مصرف این داروها) نیز تنظیم می گردد.
عوارض جانبی: شایعترین عوارض (القای بیشتر مساوی ۱۰٪) : هایپرتنشن، اتفاقات ترومبوتیک عروق و دردهای شکمی
منع مصرف: مهار کننده های قوی CYP۲C۸ مانند جمفیبروزیل/ فشار خون کنترل نشده
کاربرد در جمعیت های خاص: در بارداری ممکن است باعث آسیب به جنین گردد. شیردهی تا یکهفته پس از مصرف دوز آخر توصیه نمی شود.

داروی ZAVZPRET (zavegepant)

اشکال دارویی

اسپری بینی ۱۰ mg
کاربرد: این دارو یک آنتاگونیست گیرنده پپتید مرتبط با ژن کلسیتونین هست که برای درمان حاد میگرن با یا بدون اورا بکار می رود.

تجویز

دوز توصیه شده ۱۰ میلی گرم است که هر زمان نیاز شد بصورت یک پاف در یک سوراخ بینی تجویز می شود. حداکثر دوز در یک دوره ۲۴ ساعته، یک پاف ۱۰ میلی گرم می باشد. ایمنی درمان برای بیش از ۸ میگرن در ۳۰ روز اثبات شده نمی باشد.

عوارض جانبی

شایعترین عوارض (حداقل در ۲٪ بیماران تحت درمان با این دارو و بیشتر از پلاسبو): اختلالات چشایی، تهوع، استفراغ و ناراحتی بینی
منع مصرف: در بیماران با سابقه واکنش های افزایش حساسیتی به این دارو یا هر یک از اجزای آن
کاربرد در جمعیت های خاص: استفاده آن در بیماران با نارسایی شدید کبدی یا کلیرنس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min پرهیز شود.

تداخلات دارویی

از کاربردش با داروهای القا یا مهار کننده ی تراسپورترهای OATP۱B۳ یا NTCP اجتناب گردد.
استفاده از ضداحتقان داخل بینی پرهیز گردد و چنانچه غیرقابل اجتناب بود، ضداحتقان داخل بینی حداقل یکساعت پس از تجویز ZAVZPRET باشد.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

مازندران

دوا

نشریه علمی

معاونت غذا و دارو

