

## فهرست مطالب

<b>بخش ۱: اصول کلی مراقبت های دارویی..... ۱۳</b>	<b>بخش ۴: بیماریهای گوارشی..... ۵۱۹</b>
فصل ۱: اصول حرفه‌ی مراقبت های دارو-درمانی..... ۱۵	فصل ۱: تهوع و استفراغ..... ۵۲۱
فصل ۲: پزشکی مبتنی بر شواهد و کاربرد آن در داروسازی..... ۲۳	فصل ۲: بیماری ریفلاکس معده به مری..... ۵۳۷
فصل ۳: فارماکوکینتیک بالینی..... ۴۵	فصل ۳: بیماری زخم پپتیک..... ۵۴۷
فصل ۴: مسمومیت های حاد دارویی..... ۶۳	فصل ۴: بیماریهای التهابی روده..... ۵۶۱
فصل ۵: اصول کلی تفسیر تست های آزمایشگاهی..... ۹۱	فصل ۵: اسهال، یبوست و سندرم روده تحریک پذیر..... ۵۷۹
فصل ۶: کنترل درد..... ۱۱۳	فصل ۶: پانکراتیت..... ۵۹۵
فصل ۷: واکنش های حساسیتی دارویی..... ۱۴۳	فصل ۷: داروهای ایجاد کننده بیماری های کبدی..... ۶۰۵
فصل ۸: مصرف داروها در سالمندان..... ۱۵۳	<b>بخش ۵: بیماری های کلیه..... ۶۱۱</b>
فصل ۹: واکسن ها..... ۱۶۳	فصل ۱: آسیب حاد کلیوی..... ۶۱۳
فصل ۱۰: مفاهیم کاربردی فارماکوپیدمیولوژی در دارو درمانی..... ۱۸۱	فصل ۲: نارسایی مزمن کلیوی..... ۶۴۵
فصل ۱۱: دارو درمانی ترک سیگار..... ۱۹۹	فصل ۳: اختلالات آب و الکترولیت ها..... ۶۷۳
<b>بخش ۲: اختلالات قلبی-عروقی..... ۲۰۷</b>	فصل ۴: اختلالات اسید و باز..... ۶۹۵
فصل ۱: پرفشار خونی..... ۲۰۹	فصل ۵: دیلیز خونی و صفاقی..... ۷۰۵
فصل ۲: اختلالات چربی..... ۲۲۹	<b>بخش ۶: بیماریهای مغز و اعصاب..... ۷۲۱</b>
فصل ۳: آنژین مزمن پایدار..... ۲۳۷	فصل ۱: سردرد..... ۷۲۳
فصل ۴: سندرم های حاد کرونری..... ۲۴۹	فصل ۲: صرع و تشنج..... ۷۳۵
فصل ۵: نارسایی قلبی مزمن..... ۲۷۱	فصل ۳: مولتیپل اسکلروزیس..... ۷۵۹
فصل ۶: سندرم نارسایی قلبی حاد جبران نشده..... ۲۹۵	فصل ۴: بیماری آلزایمر..... ۷۶۹
فصل ۷: اختلالات ترومبوآمبولی..... ۳۱۱	فصل ۵: سکتة مغزی هموراژیک و ایسکمیک..... ۷۸۱
فصل ۸: آریتمی های قلبی..... ۳۴۱	<b>بخش ۷: بیماری های اعصاب و روان..... ۷۹۹</b>
فصل ۹: احیای قلبی-ریوی..... ۳۷۸	فصل ۱: اسکیزوفرنی..... ۸۰۱
فصل ۱۰: بیماری های عروق محیطی..... ۴۷۹	فصل ۲: اختلال افسردگی..... ۸۳۱
فصل ۱۱: شوک..... ۳۸۹	فصل ۳: اختلال خلق دوقطبی..... ۸۵۷
<b>بخش ۳: بیماری های تنفسی..... ۴۰۱</b>	فصل ۴: اختلالات اضطرابی..... ۸۸۱
فصل ۱: آسم..... ۴۰۳	فصل ۵: اختلال وسواسی - اجباری..... ۸۹۷
فصل ۲: بیماری انسدادی مزمن ریه..... ۴۳۵	فصل ۶: اختلال کم توجهی بیش فعالی در کودکان، نوجوانان و بزرگسالان..... ۹۰۵
فصل ۳: رینیت آلرژیک..... ۴۶۱	فصل ۷: اختلالات خواب..... ۹۱۳
فصل ۴: بیماری های ریوی ناشی از داروها..... ۴۷۷	<b>بخش ۸: بیماری های غدد درون ریز..... ۹۲۵</b>
فصل ۵: فیبروز کیستیک (CF)..... ۴۸۹	فصل ۱: دیابت..... ۹۲۷
فصل ۶: پیوند ریه..... ۴۹۷	فصل ۲: اختلالات تیروئید..... ۹۸۳
فصل ۷: سندرم دیسترس حاد تنفسی..... ۵۰۹	
فصل ۸: بیماریهای بافت بینابینی ریه..... ۵۱۳	

در حالت شوک نباشد. بهترین استراتژی ایجاد حداقل مایع داخل عروقی با حفظ متغیرهای همودینامیک و پرفیوژن بافتی نرمال است. هنوز هیچ توافقی بر وازوپرسور انتخابی یا ترکیب مطلوب آنها وجود ندارد. هدف درمان شوک است. **تغذیه:** تأمین مواد مغذی کافی بخشی از درمان حمایتی استاندارد ARDS است. روش انترال شیوه ترجیحی است. استفاده از رژیم خاصی در حال حاضر توصیه نمی‌شود. رژیم غذایی تقویت کننده ایمنی که حاوی آرژنین، گلوتامین ریبونوکلئوتیدها و اسیدهای چرب امگا ۳ است، تاثیری بر روند بهبودی ندارد. استفاده از رژیم حاوی چربی زیاد و کربوهیدرات پایین موجب کاهش روزهای نیاز به ونتیلاتور مکانیکی شده است. در عین حال تغذیه بیش از حد نیز تأثیر نامطلوبی دارد و از آن باید اجتناب کرد. همچنین توصیه می‌شود از اسید چرب امگا ۳ و آنتی اکسیدانت‌ها استفاده نشود.

### تهویه مکانیکی

**تهویه محافظتی:** در گذشته از حجم جاری 12-15 ml/kg جهت تهویه در ARDS استفاده می‌شد اما اخیراً ثابت شده است که تهویه با حجم جاری کمتر، مرگ و میر را به شکلی قابل توجه کاهش می‌دهد. در یک مطالعه گسترده و قابل اعتماد دو استراتژی تهویه با هم مقایسه شدند. در روش اول حجم جاری 12 ml/kg و فشار پلاته کمتر از 20-30 cmH<sub>2</sub>O بکار گرفته شد و در روش دوم حجم جاری 12 ml/kg و فشار پلاته کمتر از 20-30 cmH<sub>2</sub>O اعمال شد. مرگ و میر در روش اول ۴۰٪ و در روش دوم ۳۱٪ بود و این به معنی کاهش ۲۲٪ در مرگ و میر است. همچنین رزهای تحت تهویه مکانیکی و نارسایی ارگان هم در روش دوم کاهش چشمگیری داشت. امروزه استفاده از روش محافظتی مؤکداً توصیه می‌شود.

در روش محافظتی قدم اول محاسبه وزن قابل انتظار بیمار است. هرگز نباید از وزن واقعی بیمار جهت محاسبه حجم جاری استفاده کرد زیرا موجب افزایش حجم جاری در افراد با وزن بالا خواهد شد و آسیب ریوی قابل انتظار خواهد بود. پس از محاسبه وزن مطلوب بیمار، حجم جاری براساس 6 ml/kg تعیین می‌شود. جالب توجه این است که این حجم معادل حجم جاری افراد نرمال در حالت استراحت است و علیرغم نامگذاری حجم جاری پایین به این مقدار، عملاً این میزان حجم جاری نرمال است. در صورتی که با وجود حجم جاری 6 ml/kg، فشار پلاتوی دمی بالاتر از 30 cmH<sub>2</sub>O باشد، حجم جاری به میزان 1 ml/kg کاهش داده می‌شود و اگر فشار پلاتوی دمی باز هم بالا ماند مقدار حجم جاری را تا 4 ml/kg کاهش می‌دهند اما کمتر از آن نباید باشد. این حجم در اغلب بیماران به خوبی تحمل می‌شود. در بیمارانی که با این حجم پایین، دچار آسینکرونی با ونتیلاتور می‌شوند، استفاده از سدیشن توصیه می‌شود. بندرت و بعنوان آخرین انتخاب، از بلوک عصبی عضلانی استفاده می‌گردد. در صورت بروز اسیدوز تنفسی ریت تنفسی را باید افزایش داد. میزان PEEP بهینه هنوز مشخص نیست. در چند مطالعه PEEP به میزان ۸ یا ۱۳ مقایسه شد که به جز یک مورد، بقیه تفاوتی در مرگ و میر و روزهای تحت تهویه مکانیکی را نشان نداد اما یکی از مطالعات PEEP معادل ۱۳ را مفیدتر گزارش کرده است.

در هیچ کدام از این مطالعات PEEP بالاتر با افزایش باروتروما همراه نبود. توصیه می‌شود PEEP در نقطه شکست تحتانی منحنی حجم - فشار دمی تنظیم شود. تهویه مکانیکی غیرتهاجمی در بزرگسالان مبتلا به ARDS توصیه نمی‌شود. هر چند در اطفال بشکل رایجی بکار می‌رود. تهویه مکانیکی غیرتهاجمی تنها در بزرگسالان مبتلا به نقص ایمنی با توجه به عدم نیاز به لوله گذاری تراشه در این روش، توصیه می‌شود.

طی ARDS تاثیری بر میزان مرگ و میر نداشته است. درمان افزایش فشار خون ریوی در ARDS توسط وازودیلاتورهای عروقی ریوی مانند سیلدنافیل هر چند فشار خون ریه را کاهش می‌دهد اما سبب افزایش نشت مایع بعلت هدایت جریان خون به نواحی بدون تهویه می‌گردد که خود موجب تشدید هایپوکسمی می‌شود. بنابراین درمان افزایش فشار خون ریه ناشی از ARDS توصیه نمی‌شود.

فاز تاخیری (پرولیفراتیو): در اغلب موارد ARDS پس از فاز اولیه درمان شده و برطرف می‌گردد. اما در محدودی از موارد بیماری ادامه یافته و تشدید می‌شود و به شکل آلوئولیت فیبروزان تظاهر می‌کند. این ضایعه معمولاً ۷ تا ۱۰ روز پس از شروع بیماری بوجود می‌آید. در این وضعیت ادم ریه و التهاب نوتروفیلی چندان بارز نیست، بلکه یک فرایند فیبروپرولیفراتیو با شدتی زیاد موجب پر شدن فضای آلوئولی با بافت گرانولاسیون و کلاژن و فیبرین می‌شود و به تدریج این بافت حاوی عروق خونی و سلول‌های مزانشیمی شود. این فاز با عدم امکان جداسازی بیمار از ونتیلاتور و نیاز به PEEP و FIO<sub>2</sub> بالا، مشخص می‌گردد. کمپلیانس ریه دچار افت بیشتری می‌شود و فشار خون ریوی حتی اگر در فاز حاد هم بالا نرفته باشد، به علت انسداد عروقی در نواحی درگیر، در مرحله دیررس بالا رفته و موجب نارسایی بطن راست می‌شود. این مرحله می‌تواند بسیار طولانی شود و حتی هفته‌ها بیمار را درگیر کند.

فاز بهبود: افرادی که بهبود کامل پیدا می‌کنند، بیوپسی ریه طبیعی دارند. پس از بهبودی، مایع آلوئولی و پروتئین موجود در آن، باز جذب می‌شود. اپیتلیوم آلوئولی با تکثیر سلول‌های تیپ II، ترمیم می‌شود. بهبود و رفع تغییرات فیبروتیک با مکانیسمی که هنوز معلوم نیست، رخ می‌دهد و این فرایند بهبود طی ماه‌ها ایجاد می‌شود.

### درمان

درمان استاندارد حمایتی طی دهه اخیر موجب کاهش بارز مرگ و میر ناشی از ARDS شده است. اصول استاندارد درمان ARDS عبارتند از درمان عامل زمینه‌ساز، ایجاد کننده، اداره مایع و همودینامیک، تغذیه و مهمتر از همه تهویه مکانیکی با استراتژی حفاظتی.

**درمان عامل زمینه‌ای:** اولین اقدام، بررسی و کشف عامل بوجود آورنده ARDS است. اگر به عفونت به عنوان عامل ایجاد ARDS شک دارید، درمان باید هر چه زودتر شروع شود. در پنومونی، آنتی بیوتیک و در عفونت‌های داخل شکمی، درمان جراحی عفونت در کاهش مرگ و میر مؤثر بوده‌اند. در بیماران با ضعف ایمنی یا مبتلایان بدون ریسک فاکتور، بررسی تهاجمی جهت ارزیابی و کشف عفونت فرصت طلب انجام می‌شود.

**مدیریت مایعات و همودینامیک:** اغلب بیماران دچار سپسیس و شوک سپتیک در سیر بیماری دچار ARDS می‌شوند و مطالعات متعدد، درمان هدفمند زودرس (early goal directed therapy) را که شامل ترکیبی از تجویز مایع، اینوتروپ و ترانسفیوژن است را توصیه می‌کند تا بیمار برون ده قلبی مطلوبی داشته باشد. در گذشته جهت تنظیم مایعات بر کارگذاری کاتتر شریان ریوی بسیار تاکید می‌شد اما امروزه متوجه شده‌اند که فایده‌ای ندارد. تجویز و ایجاد مقادیر بیشتر از طبیعی اکسیژن شریانی هم امروزه توصیه نمی‌شود. برخلاف گذشته که استراتژی تجویز آزاد مایع را بکار می‌گرفتند، امروزه تجویز محافظه کارانه مایع توصیه می‌شود که به منظور کاهش احتمال و شدت ادم ریه است. در روش محافظه کارانه هدف نگهداشتن CVP کمتر از چهار یا PAOP کمتر از هشت است تا بالانس مایع صفر یا منفی شود ولی باید برون ده قلبی را در حد مطلوب نگه داشت و بیمار

## درمان فارماکولوژیک

تا به امروز دارویی اختصاصی جهت درمان ARDS معرفی نشده است. هر چند استراتژی‌های درمانی متعددی بر پایه مکانیزم ضد التهابی معرفی و آزمایش شده‌اند اما در مطالعات بزرگ، تاثیری نداشته‌اند. استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها، آلپروستادیل، سورفاکتانت و فاکتور VII فعال نو ترکیب آزموده شده اما هیچ کدام مفید نبوده‌اند.

## نقش فارماکولوژیست در ARDS

فارماکولوژیست‌ها می‌توانند نقش حیاتی در درمان و پیشگیری از ARDS داشته باشند. از آنجا که اغلب موارد ARDS از سپسیس شدید منشأ می‌گیرند، انتخاب آنتی بیوتیک مناسب با دوز محاسبه شده کافی در بیمار بد حال و بحرانی توسط فارماکولوژیست می‌تواند موجب کاهش بروز و یا تعدیل شدت ARDS شود. گام نخست درمانی ARDS، برطرف کردن عامل زمینه‌ای است نه درمان اختصاصی ریه آسیب دیده، که در این استراتژی فارماکولوژیست نقش اساسی پیدا می‌کند. علاوه بر این در درمان ریه آسیب دیده هم فارماکولوژیست می‌تواند نقش آفرین باشد. بعنوان مثال تجویز  $\beta$  آگونیست در صورت وجود افزایش مقاومت راه هوایی، درمان فارماکولوژیک موکوس پلاگ و محاسبه میزان مایعات و اجتناب از تجمع بیش از حد مایع از حیله‌های کاری فارماکولوژیست است.

## عوارض

عوارض در هر بیماری حاد و بحرانی به شکلی شایع رخ می‌دهد. درمان حمایتی از

ARDS با عوارضی همراه است که باید توجهی ویژه به بروز آنها داشت تا در اولین فرصت تشخیص داده شده و درمان شوند. از عوارض شایع همراه با ARDS می‌توان به آمبولی ریه، انفارکتوس حاد قلبی، خونریزی گوارشی و عفونت نازوکمیال اشاره کرد. از عوارض شایع و خطرناک درمانی ARDS می‌توان به باروتروما اشاره کرد، که به شکل پنوموتوراکس، پنومومدیاستینوم، پنوماتوسل و آمفیوم زیرجلدی خود را نشان می‌دهد. پنوموتوراکس شیوع ۱۳ - ۱۲٪ دارد. هر چند ARDS را اغلب یک بیماری اولیه ریوی در نظر می‌گیرند اما امروزه نظر بیشتر بر این است که ARDS بخشی از روند نارسایی چند ارگانی است.

ضعف عصبی - عضلانی از عوارض شایع ARDS است که می‌تواند تا مدت‌ها پس از درمان ARDS هم ادامه پیدا کند. این عارضه هر چند که اغلب از آن تحت عنوان پلی نوروپاتی بیماری بحرانی از آن یاد می‌شود شامل نوروپاتی و میوپاتی همزمان است. این عارضه بویژه در بیمارانی که گلوکوکورتیکوئید طی درمان گرفته‌اند دیده می‌شود. بنابراین در غیاب وجود اندکاسیون مطلق برای تجویز کورتون‌ها، از آنها باید اکیداً اجتناب کرد.

## پروگنوز

از دهه نودمیردی به بعد شاهد کاهش مداوم اما با شیب کم در مرگ و میر ARDS هستیم که به علت بکارگیری استراتژی محافظتی ریه طی تهویه مکانیکی و در نظر گرفتن عوامل زمینه‌ای ایجاد کننده ARDS است.

دکتر شهیده امینی، دکتر زهره لبانی مطلق

### مفاهیم کلیدی

۱. بیماری‌های بافت بینابینی (ILD) از مهمترین بیماری‌های محدود شونده ریوی هستند.
۲. بیماری‌های بافت بینابینی (ILD)، مجموعه‌ای متفاوت از بیماری‌ها هستند که علی‌رغم تفاوت در پاتوژنز، به دلیل تظاهرات مشترک در یک دسته بندی بیماری قرار می‌گیرند.
۳. بیماری‌های بافت بینابینی ریوی به دو دسته ILD با علت مشخص و ILD بدون علت مشخص تقسیم بندی می‌گردد.
۴. برخی از داروها و آلاینده‌های محیطی می‌توانند باعث بروز ILD شوند.
۵. تظاهرات بالینی ILD غیر اختصاصی می‌باشد.
۶. بیماری فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) از شایع‌ترین بیماری‌های بافت بینابینی ریوی با علت نامشخص می‌باشد.
۷. دارو درمانی در IPF می‌تواند موجب کند شدن سرعت پیشرفت بیماری شود.

### مقدمه

طیف وسیعی از عفونت‌ها همچون نومونی‌های قارچی (کوکسیدئوماکوزیس، کریپتوکوکوزیس، نوموسیستیس جیروسای)، نومونی‌های باکتریال آتیبیک و نومونی‌های ویروسی می‌توانند کدورت‌های رادیوگرافیک مشابه با بیماری‌های بینابینی ریه ایجاد کنند. مواجهه‌های شغلی و محیطی با غبارهای آلی و غیر آلی، سمیتهای ریوی ناشی از دارو و آسیب‌های ریوی ناشی از پرتوها از علل شایع بروز این بیماری‌ها هستند.

همچنین ILD می‌تواند در بستر پیشروی بیماری‌های بافت همبند (همچون پلی‌میوزیت و درماتومیوزیت، آرتریت روماتوئید، لوپوس) رخ دهد. در بروز ILD با علت‌های ذکر شده، درمان بسته به علت بروز خواهد بود و درمان‌های اختصاصی چندانی برای علائم ریوی ناشی از آن ذکر نشده است.

#### ب) بیماری‌های بافت بینابینی با علت نامشخص

این بیماری‌ها در سه دسته سارکوئیدوز، نومونی کریپتوتونیک ارگانایز و نومونی ایدیوپاتیک بافت بینابینی تقسیم بندی می‌شوند.

نومونی ایدیوپاتیک بافت بینابینی خود به اختلالات دیگری شامل فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، نومونی بافت بینابینی دزکوماتیو، برونشولیت تنفسی همراه با بیماری بافت بینابینی ریوی، نومونی بافت بینابینی حاد و نومونی بافت بینابینی غیر اختصاصی تقسیم می‌گردد.

تشخیص بیماری‌های بافت بینابینی ریوی بر اساس تظاهرات بالینی، سوابق مواجهه محیطی، سوابق بیماری‌های زمینه‌ای، اختلالات در تصویر رادیولوژیک و تست‌های تنفسی صورت می‌گیرد.

#### تظاهرات بالینی در بیماران ILD

علائم مشاهده شده در بیمار عمدتاً غیر اختصاصی هستند و مشاهده هرگونه تظاهر خارج ریوی احتمال درگیری سیستمیک بواسطه بیماری دیگری را تداعی

بیماری‌های بافت بینابینی ریه (Interstitial Lung Disease (ILD)) یا diffuse parenchymal lung disease، به عنوان یک اصطلاح و نام کلی بوده که مجموعه‌ای از اختلالات را شامل می‌شود که بافت پاراننشیم ریه را درگیر می‌کنند. به عبارت دیگر این واژه مانند یک چتر، بیماری‌های مختلف را دربر گرفته و شامل می‌شود و این اختلالات به صورت متفاوت در یکدیگر می‌باشند. با وجود تفاوت قابل توجه در هر یک از این اختلالات، بدلیل تظاهرات بالینی، رادیوگرافی، فیزیولوژی و پاتولوژی مشابهی که در بیمار این اختلالات در این دسته طبقه می‌شوند. آغاز اختلالات پاتولوژیک در بافت بینابینی ریه رخ می‌دهد، با این حال با پیشروی بیماری ساختار آئولوپنر اهمیت‌های هوایی نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

بیماری‌های بافت بینابینی ریوی به دو دسته ILD با علت مشخص و ILD بدون علت مشخص تقسیم بندی می‌گردد. از آنجایی که انتخاب درمان و پیامدهای بالینی در هر یک از اختلالات این دو دسته تفاوت چشمگیر دارند، تشخیص صحیح بیماری حائز اهمیت است. لذا کلیه علل در یک بیمار با شک به درگیری بافت بینابینی ارزیابی شده و در صورت عدم دستیابی به علت مشخص، بیماری در گروه ILD با علت نامشخص قرار می‌گیرد. در تصویر ۱ تقسیم بندی ساده‌ای از بیماری‌های بافت بینابینی ریوی نمایش داده شده است. در این فصل از کتاب ابتدا به توضیح تظاهرات بیماری، علل بروز و روش‌های تشخیصی پرداخته می‌شود، سپس با توجه به اینکه کنترل و مدیریت ILD با علت مشخص درمان بیماری زمینه‌ای است که در بخش مربوط به خود بحث می‌گردد، به توضیح تفصیلی بیماری فیبروز ایدیوپاتیک ریوی بعنوان شایع‌ترین زیرشاخه ILD بدون علت پرداخته خواهد شد.

الف) بیماری‌های بافت بینابینی با علت مشخص

دکتر میر علی محمد سبزوئی، دکتر پیام پیمانی، دکتر مرضیه زارع

### مفاهیم کلیدی

۱. فارماکواپیدمیولوژی علم مطالعه تاثیر و عوارض داروها در جمعیت های بزرگ و پس از ورود به بازار دارویی است.
۲. نظارت فعالانه بر ایمنی و اثربخشی داروها بر سلامت جامعه یا همان فارماکوپولیتانس از جمله مهمترین اهداف مطالعات فارماکواپیدمیولوژیک می باشد.
۳. سنجش تبعیت بیماران از درمانهای دارویی و بررسی رفتارهای جوامع مختلف در این خصوص از دیگر جنبه های مهم علم اپیدمیولوژی دارویی است.
۴. داروسازان بالینی نقش فعالی در پیگیری فعال، ثبت و گزارش عوارض سوء دارویی مورد استفاده در جامعه و همچنین ارزیابی علمی وبالینی این عوارض برای طراحی روشهای پیگیری از بروز مجدد آنها دارند.

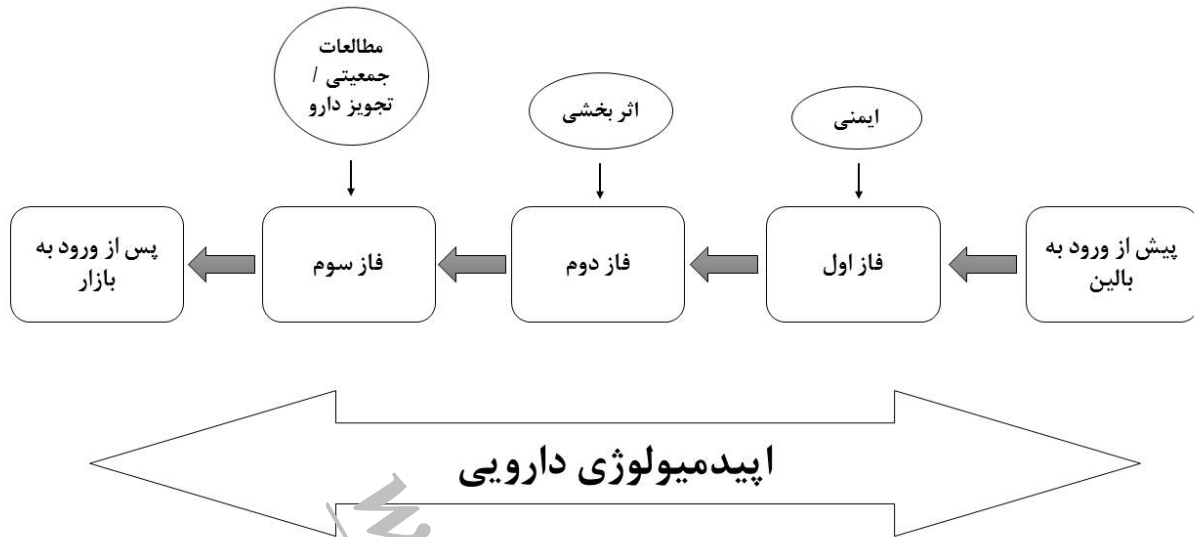
### مقدمه

برای فهم بهتر شاخص های تعیین کننده وضعیت تجویز و مصرف دارو بوده سبب ساز ارائه توصیه های کاربردی برای سیاستگذاران دارویی کشورهاست. این فصل از کتاب درسنامه جامع دارودرمانی بدلیل لزوم آشنائی دستیاران داروسازی بالینی و دانشجویان رشته داروسازی با مفاهیم اولیه علم نوبنیاد فارماکواپیدمیولوژی نگاشته شده و لازم به ذکر است که منبع اصلی آن کتاب ارزشمند Understanding Pharmacoepidemiology با ویراستاری Yi Yang و West-Strum Donna از اساتید دانشگاه می سی سی پی کشور آمریکا می باشد که قبلاً به فارسی ترجمه گردیده است.

### تعاریف و ضرورت آشنائی داروسازان بالینی با مفاهیم فارماکواپیدمیولوژی

فارماکواپیدمیولوژی<sup>۱</sup> یا همان اپیدمیولوژی دارویی، مطالعه مصرف و تأثیر داروها در شمار زیادی از افراد بوده و شاخه ای رو به رشد از علم بشری است که تکنیک های اپیدمیولوژی را برای مطالعه مصرف دارو در جمعیتی بزرگ بکار می برد. مطالعات فارماکواپیدمیولوژی الگوهای مصرف دارو و عوارض جانبی داروها را می سنجند. برای مثال، متخصصین فارماکواپیدمیولوژی به درک الگوهای تجویز دارو، تناسب مصرف، الگوهای وابستگی و مقاومت به دارو، و شناسایی عوامل پیش بینی کننده مصرف دارو، علاقه مند بوده و مطالعات بررسی ایمنی مصرف دارو و همچنین واکنش های نامطلوب شایع و قابل پیش بینی دارو و نیز واکنش های غیر قابل پیش بینی و نادر در جمعیت های بزرگ را انجام می دهند. چون مطالعات فارماکواپیدمیولوژی اطلاعات مهمی در مورد کاربرد و ایمنی دارو می دهند، این مطالعات در تمام چرخه عمر دارو مهم هستند، که قبل از گرفتن تأییدیه از سازمان غذا و دارو ایالات متحده (FDA) شروع و حتی تا بعد از اخذ تأییدیه مصرف و همچنین حین مصرف دارو در سطح جامعه ادامه می یابند (شکل ۱-۱). در کشور ایالات متحده آمریکا، یک دارو قبل از اینکه برای دسترسی عموم وارد بازار شود باید توسط FDA تأیید شود. جامعه به منظور تسهیل در دسترسی

داروهای موجود در بازار دارویی بطور معمول پس از طی مراحل فاز I و II و III کارآزمائی بالینی توسط سازمانهای ذیربط بین المللی مجوز مصرف در جامعه را گرفته و کتب رسمی تخصص های مختلف پزشکی، به استناد این مجوز و مقالات منتشر شده کارآزمائی بالینی کنترل شده و تصادفی (Randomized controlled clinical trial)، نام این داروهای جدید را در دستورالعمل های دارویی وارد می نمایند. در طی این سه مرحله بطور متوسط بین ۳۰۰ تا حداکثر ۳۰۰۰ بیمار تحت شرایط کاملاً کنترل شده از نظر شرایط بیماری و مصرف داروهای درمانی در معرض دارو قرار گرفته و احتمال عدم مشاهده بعضی از عوارض بالقوه شنیده و خطرناک امکان پذیر نبوده و در عین حال، این شرایط شبیه به شرایط مناسبتی برای مصرف واقعی دارو در سطح جامعه نمی باشد. به عبارت دیگر، پس از طی مراحل سه گانه کارآزمائی بالینی، هنوز ایمنی مصرف دارو به بررسی نشده و نیاز به بررسی اثرات دارو در جمعیت های انسانی می باشد. به همین علت است که خاطر است که در همان جوامعی که دارو تولید و به بازار عرضه شده است، تجویز دارو در مراکز درمانی و مطب های پزشکی صرفاً در صورت وجود دارو در لیست داروهای مجاز به تجویز همان بیمارستان یا مرکز پزشکی بوده و ورود نام دارو به این فهرست نیز منوط به اخذ اطلاعات کافی از نظر فاز چهارم کارآزمائی بالینی یا همان Post-marketing surveillance امکان پذیر است. فارماکواپیدمیولوژی شاخه ای نسبتاً جدید از علوم کاربردی دارویی است که بسامد و توزیع بیماریها و سلامت حاصل از بهره گیری داروها را در جامعه بررسی می نماید. عبارت دیگر، این علم بجای نشان دادن اثربخشی در نمونه های آماری کنترل شده (Efficacy)، اثرمفید (Effectiveness) و نتیجه بکارگیری داروها را با توصیف، توضیح و پیش بینی و کنترل اثر دارو در جمعیت های انسانی مورد بحث قرار می دهد. به همین دلیل است که از این علم بعنوان پلی بین علم دارودرمانی و اپیدمیولوژی یاد می شود. این علم با مفاهیم، روش ها و کاربری خاص خود،



شکل ۱: گستره پوشش مطالعات فارماکوپیدمیولوژیک در سرتاسر مراحل توسعه دارو و پس از ورود آن به بازار

می‌گردد. شروع برخی از نشانه‌های کارایی بالینی دارو میسر می‌شود. در مرحله ۳، ۴۰٪ در گروه بزرگتری از بیماران که از بیماری یا شرایط معینی رنج می‌برند، استفاده می‌شود. این کارآزمایی‌های بالینی، تصادفی، دو سوکور، کنترل شده و دارونما هستند و ممکن است چند صد یا چندین هزار بیمار را که بیماری یا شرایط مورد مطالعه را دارند در برگیرد. اسپانسر دارو می‌تواند ایمنی و کارایی دارو را در جمعیت بزرگتری از بیماران ارزیابی کند. این مطالعات معمولاً یک تا ۴ سال به طول می‌انجامند.

به محض اتمام مراحل ۱، ۲ و ۳ کارآزمایی‌های بالینی، شرکت پیشنهاد کننده ساخت دارو با ارائه یک درخواست استفاده از داروی جدید (NDA) به FDA به دنبال اخذ تأییدیه اجازه مصرف دارو خواهد بود. استفاده از داروی جدید (NDA) نتایج مطالعات حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی و همچنین اطلاعات مربوطه از جمله نتایج حاصل از مطالعات خارجی، اطلاعات بازاریابی، اطلاعات بسته‌بندی و فرآیندهای تولید را در بر می‌گیرد. سپس FDA درخواست NDA را بررسی خواهد کرد تا تعیین کند که آیا دارو مؤثر و ایمن هست و همچنین اینکه آیا برجسب فرآورده، بازاریابی و فرآیندهای تولید کافی است. سازمان غذا و دارو ممکن است تصمیم به تأیید دارو برای ورود به بازار بگیرد، قبل از تأیید اصلاحاتی جزئی را درخواست کند یا دارو را تأیید نکند. لازم به ذکر است که برخی از داروها مراحل ۱ و ۲ را پشت سر می‌گذارند اما در کارآزمایی‌های مرحله ۳ نگرانی‌های جدی در مورد ایمنی دارو یا فقدان کارایی مشخص می‌گردد و در نتیجه دارو تأیید نمی‌شود. این فرایند کلی برای تأیید دارو می‌تواند ۱۰ تا ۱۵ سال زمان ببرد و هزینه‌ای در حدود ۲۰۰ میلیون دلار تا ۱/۳ میلیارد دلار به ازای هر داروی تأیید شده داشته باشد.

مجموعه این مراحل کارآزمایی بالینی خود داراری محدودیت‌هایی است که پیش زمینه بروز و وقوع رفتارهای پیش بینی نشده دارو در زمان مصرف آن در جمعیت‌های بزرگ انسانی (خارج از این فازهای مطالعاتی) خواهد گردید. سازمان غذا و داروی آمریکا باید بر اساس کارآزمایی‌های بالینی با طراحی خوب، تصمیم‌های اولیه مربوط به تأییدیه دارو را بگیرد ولیکن با وجود سختگیری‌های مرتبط با فرایند تأیید، در آن محدودیت‌هایی نیز وجود دارد. برای مثال، گروه‌های

به داروهای ایمن و مؤثر به مرکز ارزیابی و پژوهش دارو (CDER) در سازمان غذا و دارو وابسته می‌باشد تا داروی‌های غیرایمن و بی‌تأثیر را از بازار حذف کنند و اطلاعاتی در مورد نحوه مصرف صحیح دارو تهیه کنند. فشار زیادی از طرف مردم و صنایع داروسازی برای تأیید شدن و در دسترس قرار گرفتن داروها وجود دارد. قبل از اینکه سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) اجازه مصرف ترکیب دارویی جدیدی را در انسان بدهد، این سازمان به مدارکی نیاز دارد که اثبات کند که این ترکیب دارویی برای مصرف انسانی در چنین مطالعاتی ایمن می‌باشد. مطالعات آزمایشگاهی یا آزمایش‌های حیوانی برای ارزیابی اثرات سمی و داروشناسی داروها مانند جذب، توزیع، متابولیسم و مسمومیت متابولیت‌ها، و دفع انجام می‌شوند. زمانی که یک شرکت دارویی معتقد است که اطلاعاتی دارد که ایمن بودن دارو را برای استفاده در کارآزمایی‌های بالینی ابتدایی نشان می‌دهند، درخواست خود در زمینه مطالعه روی داروی جدید (IND) را به FDA ارائه می‌دهد. این درخواست به دنبال اجازه FDA برای شروع کارآزمایی‌های بالینی در انسان است. سازمان غذا و دارو، درخواست مطالعه روی داروی جدید (IND) را بررسی خواهد کرد و در مدت ۳۰ روز مشخص خواهد کرد که آیا کارآزمایی‌های بالینی باید شروع شوند یا خیر که خود حداقل سه فاز یا سه مرحله دارد. فاز ۱ کارآزمایی‌های بالینی شامل مطالعات کوچک در داوطلبان سالم است. هدف این مطالعات تعیین ایمنی ابتدایی و بررسی اثرات بدن بر دارو برای تعیین شاخصهای فارماکوکینتیکی و بیوفارماسیوتیکی در انسان‌ها است. این مرحله معمولاً کوتاه مدت بوده و بین ۶ تا ۱۲ ماه طول می‌کشد و ممکن است از کودکان و زنان در سن باروری و دیگر گروه‌های بیمار صرف نظر شود. بعد از مرحله ۱ کارآزمایی‌های بالینی، مرحله ۲ کارآزمایی‌های بالینی بصورت کورسازی شده و تصادفی شده انجام می‌شود که دارو در تعداد کمی از افراد (به طور مثال ۱۰۰ الی ۲۰۰ نفر)، که از شرایط مشخصی (به عنوان مثال بروز بیماری) رنج می‌برند برای درمان استفاده می‌شود. دارو در مراحل ۱ و ۲ با احتیاط استفاده می‌شود تا از ایمنی آن در انسان قبل از استفاده در تعداد زیادی از جمعیت اطمینان حاصل شود. در مرحله ۲ نیز با ثبت عوارض مشاهده شده، داده‌های ایمنی مصرف بصورت محدود در پرورنده دارو ثبت

1. Center of Drug Evaluation and Research  
2. Investigational New Drug

3. New Drug Application

کارآزمایی‌های مرحله ۴، کارآزمایی‌های بالینی هستند که بعد از تأیید دارو توسط FDA انجام می‌شوند تا اطلاعاتی در مورد دارو، از جمله اطلاعات ایمنی و اطلاعاتی از استفاده آن برای نشانه‌های دیگر، جمع‌آوری کنند. ممکن است سازمان غذا و دارو، شرکت‌ها یا اسپانسرهای دارویی را بعد از تأیید ملزم به انجام مرحله ۴ کارآزمایی بالینی کند. علاوه بر کارآزمایی‌های بالینی مرحله ۴، بعد از عرضه به بازار دیگر مطالعات همچون مورد-شاهدی یا مطالعات همگروهی می‌توانند برای ارائه اطلاعات بیشتر در این زمینه استفاده شوند تا اطلاعاتی در مورد پروفایل ایمنی دارو فراهم کنند. سازمان غذا و دارو می‌تواند از هزینه‌های جمع‌آوری شده از PDUFA استفاده کند تا نظارت بر ایمنی یک داروی جدید را در ۲ سال اول ورود به بازار انجام دهد. سازمان غذا و دارو اسپانسرهای داروهای تأیید شده و محصولات بیولوژیک را ملزم می‌کند تا گزارشی سالیانه در زمینه پیشرفت تعهدات خود پس از عرضه دارو به بازار ارائه دهند.

### سیستم‌های گزارش رویدادهای نامطلوب دارویی

چون دانستن همه چیز در مورد یک محصول دارویی با استفاده از کارآزمایی‌های بالینی ممکن نیست، FDA، شرکت‌های دارویی و دیگر سازمان‌های مراقبت سلامتی، فرایند سیستم‌هایی برای انجام نظارت بعد از عرضه دارو به بازار توسعه داده‌اند. به ویژه، سیستم گزارش‌دهی رویدادهای نامطلوب را توسعه داده‌اند تا گزارش‌های فردی مسائل مربوط به دارو را جمع‌آوری کنند. سازمان غذا و دارو برنامه گزارش‌دهی اطلاعات ایمنی و رویداد نامطلوب MedWatch<sup>3</sup> (<http://www.fda.gov/MedWatch>) را دایر کرده است که به متخصصین سلامت عمومی مردم اجازه می‌دهد تا واکنش‌های جدی و مشکلات دارو را به صورت داوطلبانه در اختیار این مرکز قرار دهند. سازمان غذا و دارو از گزارش‌های MedWatch برای شناسایی و ارزیابی خطرهای همراه با یک محصول خاص استفاده می‌کند، تا اقداماتی برای کاهش خطر (به عنوان مثال ایجاد تغییر در برچسب یک محصول) انجام دهد و نیز خطر را به متخصصین سلامت و عموم مردم اطلاع دهد. سازمان غذا و دارو همراه با مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها<sup>4</sup> نیز سیستم گزارش‌دهی رویدادهای جانبی واکسن (VAERS)<sup>5</sup> را اجرا کرده‌اند تا اطلاعاتی در مورد مسائل ایمنی مربوط به استفاده از واکسن جمع‌آوری کنند. شرکت‌های سازنده داروها در سراسر جهان موظف به جمع‌آوری و استفاده از اطلاعات ایمنی دارویی و تنظیم برنامه محافظت از خطرات دارویی هستند. همچنین محققین دانشگاهی نیز گزارش‌های موردی در رابطه با رویدادهای نادر مرتبط با مصرف دارو را منتشر می‌کنند. بسیاری از بیمارستان‌ها طی فرایندهایی سابقه داروهای مصرف شده توسط بیماران را هنگام پذیرش جمع‌آوری می‌کنند و سپس سعی می‌کنند تا رابطه بین مصرف دارو و دلیل بستری شدن را شناسایی کنند. ممکن است این فعالیت‌ها براساس اطلاعات نادرست یا ناکامل بنا شده باشند و اطلاعات قابل تعمیمی نباشند؛ هرچند، آن‌ها برای شناسایی رویدادهای نامطلوب غیر منتظره در ارزیابی‌های آینده مهم هستند. تمامی این مکانیسم‌ها برای گزارش رویدادها به صورت داوطلبانه از مراقبت‌های دارویی<sup>6</sup> یاری می‌جویند، که شامل عناوینی مربوط به شناسایی، ارزیابی و پیشگیری از اثرات نامطلوب دارویی مرتبط با داروها است. رویدادهای نامطلوب گزارش شده به عنوان سیگنال‌های

خاصی از بیماران همچون کودکان و زنان در سن باروری ممکن است از شرکت در کارآزمایی‌های بالینی منع شوند. مرحله ۳ کارآزمایی‌های بالینی چندین هزار نفر را ثبت نام می‌کنند، اما این مطالعات هرگز شامل صدها هزار یا میلیون‌ها نفر نمی‌شوند.

زمانی که یک دارو تأییدیه FDA را دریافت می‌کند، تنها برای چندصد یا چند هزار نفر اجرا شده است. برخی رویدادهای نامطلوب و دیگر مسائل ایمنی وجود دارند که یک در میلیون رخ می‌دهند و بنابراین تشخیص این مسائل در کارآزمایی‌های بالینی مشکل می‌باشد. چنان که دارویی در جمعیت مطالعه نشده‌ای از بیماران یا برای استفاده‌هایی غیر از آن چه که برچسب زده شده (به عنوان مثال استفاده برای شرایط بالینی‌ای که در حال حاضر توسط FDA تأیید نشده‌اند) در شمار زیادی از افراد استفاده شود، مهم است که استفاده از دارو مورد پایش قرار گیرد. محدودیت دیگر را می‌توان مدت کوتاه کارآزمایی‌های بالینی دانست. اثر دارو برای ۱۰، ۲۰ یا ۳۰ سال در کارآزمایی‌های بالینی مطالعه نمی‌شود. بنابراین، در گروه متنوعی از افراد که شرایط مزمن دارند و چند دارویی (یعنی استفاده از چندین دارو توسط یک نفر) رایج می‌باشد، نیاز است تا اثرات منفی و مثبت فرآورده‌های دارویی به طور مداوم پایش شوند.

### نظارت بر ایمنی و کارایی داروها بعد از عرضه به بازار

زمانی که یک دارو تأیید می‌شود، متخصصین حوزه سلامت، دارو را برای عموم تجویز می‌کنند. ممکن است میلیون‌ها نفر از دارو استفاده کنند. به علاوه، با مصرف داروی جدید توسط افرادی که چندین بیماری دارند یا افرادی که از داروهای مختلف استفاده می‌کنند فرصتی برای مطالعه واکنش‌های دارویی و واکنش با بیماری‌های زمینه‌ای یا دیگر مسائل ایمن دارویی ایجاد می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی امکان مشاهده آنها وجود نداشت. ممکن است رویدادهای نامطلوب نادر پس از عرضه به بازار رخ دهند. تمامی این حقایق نظارت بعد از عرضه دارو به بازار را ضروری می‌نماید. نظارت بعد از عرضه دارو در بازار به تمامی روش‌های جمع‌آوری اطلاعات در مورد یک فرآورده بعد از تأییدیه ایمنی استفاده عموم، اطلاق می‌شود. سازمان غذا و دارو نظارت بعد از عرضه دارو به بازار را به عنوان فرایندی معرفی می‌کند که توسط آن ایمنی دارو، سلامت پایش قرار می‌گیرد تا مشکلات بالقوه در زمان استفاده از دارو بعد از گرفتن تأییدیه FDA شناسایی شوند.

بدون نظارت بعد از عرضه دارو به بازار، اطلاعات محدودی در کارباز بودن دارو در عمل، مانند چگونگی مصرف دارو، ادامه دادن افراد به مصرف دارو و پیامدهای مرتبط با مصرف در بیماران مختلف، وجود دارد. قابل ذکر است که منظور از کارایی (اثر)<sup>1</sup>، این است که آیا دارو می‌تواند اثر درمانی خاصی در یک محیط کنترل شده داشته باشد. کارایی در کارآزمایی‌های بالینی اندازه‌گیری می‌شود. در دنیای واقعی، لازم است تا کارایی (اثر بخشی)<sup>2</sup> در نظر گرفته شود. به عبارت دیگر، آیا دارو می‌تواند در عمل و در شرایط کنترل نشده، اثر درمانی مطلوب را ایجاد کند؟

### مرحله ۴ کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات بعد از عرضه دارو به بازار<sup>۳</sup>

برای جمع‌آوری اطلاعات در مورد یک محصول دارویی، شرکت‌های دارویی و سازمان غذا و دارو به نتایج مرحله ۴ کارآزمایی‌های بالینی تکیه می‌کنند.

3. MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program  
4. Centers for Disease Control and Prevention  
5. Vaccine Adverse Event Reporting System  
6. Pharmacovigilance

1. Efficacy  
2. Effectiveness  
3. Post marketing

با وجود شواهد کم ولی قویاً توصیه می‌شود تغذیه نوزادان منحصراً از شیر مادر طی ۳ ماهه اول و نیز دوری از دود سیگار توسط کودکان و زنان باردار، می‌تواند ایجاد آلرژی را کاهش دهد.

### ایمونوتراپی

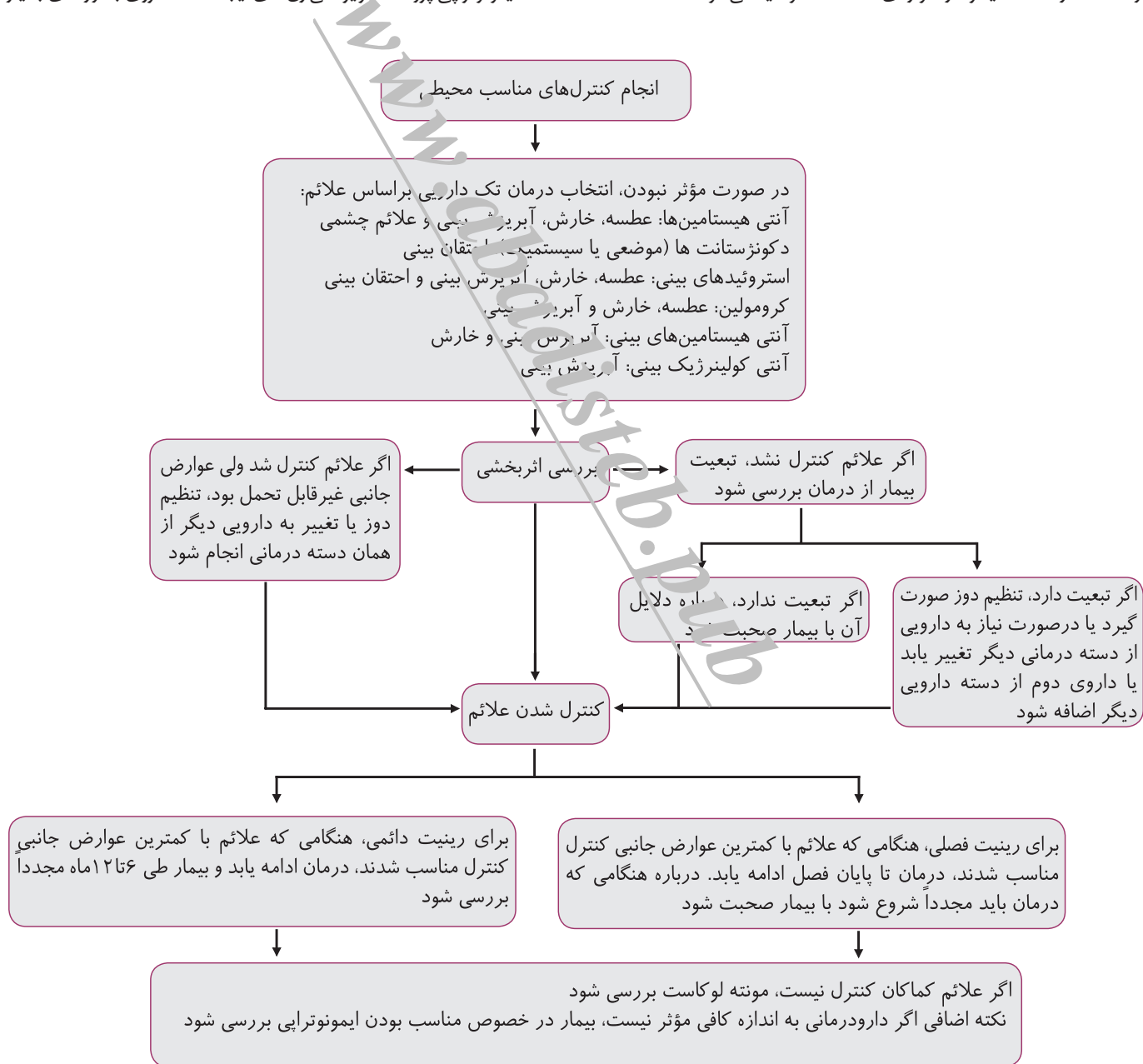
قدمت ایمونوتراپی یک قرن است که برای اولین بار با استفاده موفقیت آمیز تزریق عصاره گرده علف برای درمان رینیت آلرژیک در سال ۱۹۱۱ منتشر شد. اوایل این درمان، حساسیت زدایی (Desensitization) نامیده می‌شد. ولی این کافی به نظر نمی‌رسید چون گاهی واکنش پوستی باقی می‌ماند؛ لذا بعدها به کاهش حساسیت (Hyposensitization) تغییر نام داد. هرچند که این عبارت کماکان استفاده می‌شود.

ایمونوتراپی پروسه تحویز آنتی ژن‌های ایجاد کننده آلرژی با دوزهای بسیار

فیلترهای هوای خانگی یا هودهای با فیلتر HEPA برای کاهش این نوع حساسیت‌ها توصیه می‌شود. شست و شوی وسایل خواب طی یک چرخه داغ، جایگزینی فرش‌ها با کف پوش‌های سخت می‌تواند کمک کننده باشد.

شواهد برای تأیید این نکته که کنترل آلرژن‌های محیطی می‌تواند از رینیت‌های بعدی ممانعت کند و از آسم پیشگیری کند، کافی نیستند و نیاز به مطالعات بیشتری است؛ تنها پوشاندن وسایل خواب در پوشش‌های نفوذناپذیر از لحاظ بالینی مفید است، آن هم در کودکان نه بزرگسالان. ولی به طور کلی توصیه می‌شود از هوای با کیفیت پایین در خانه جلوگیری شود.

کنترل منابع آلودگی مثل سیگار، بستن پنجره‌ها و کوتاه کردن زمان صرف شده در فضای آزاد در فصل‌های آلوده به آلرژن‌ها در کسانی که رینیت آلرژیک فصلی دارند، تعویض لباس‌ها و شستن فوری موها به محض برگشتن به خانه و استفاده از ماسک فیلتر دار، مواردی هستند که توصیه می‌شوند.



شکل ۱: الگوریتم درمانی رینیت آلرژیک



آمیز بودن کنترل علائم از طریق پرهیز از مواجهه با آلرژن و دارو درمانی داشته باشند. ایمونوتراپی ممکن است شروع علائم آسم را به تعویق اندازد یا حتی از آن جلوگیری کند. بیمارانی که قادر به تحمل عوارض جانبی دارو درمانی نیستند هم باید در این مورد بررسی شوند. بیماران باید به ویژگی های منظم برای کامل کردن این دوره درمانی طی چند سال پایبند باشند.

به نظر می رسد اثربخشی ایمونوتراپی برای رینیت آلرژیک فصلی بهتر از رینیت دائمی است؛ بخشی از آن به دلیل سخت تر بودن تشخیص آلرژن مسئول علائم دائمی است و دلیل عمده آن به سبب وجود حساسیت زایی های متعدد است. اثربخشی این درمان در تعدادی از مطالعات بالینی با استفاده از عصاره های گرده های مختلفی حتی در بیماران با مقاومت شدید به درمان دارویی، نشان داده شده است. ایمونوتراپی اختصاصی برای ذرات مایت های خانگی در برخی بیماران خاص نتایج خوبی داشته است اما مطالعات بیشتری نیاز است. داده ها نشان می دهد که برای برخی از بیماران، سه سال ایمونوتراپی برای بدست آوردن یک اثر پایدار ممکن است کافی باشد؛ در حالی که برخی از بیماران به درمان طولانی تری نیاز دارند. ایمونوتراپی اختصاصی از طریق زیرزبانی و موضعی بینی ممکن است انتخاب خوبی برای مسیر زیرجلدی در برخی بیماران عرضه کند. انتخاب این روش برای بیماران باید براساس تاریخچه بیمار و نتایج تست پوستی باشد. چندین رژیم برای تجویز آنتی ژن های انتخابی پیشنهاد شده است. در شروع محلول های بسیار رقیق، یک تا دو بار در هفته داده می شود. غلظت تا حداکثر تحمل یا بالاترین میزان در رژیم یا دستیابی به دوز مؤثر، افزایش می یابد. این رژیم نگهدارنده براساس پاسخ های بالینی، ادامه می یابد و به آرامی طی چند سال حواصل تجویز افزایش می یابد. نتایج ایمونولوژیک به وضوح نشان می دهد که ایمونوتراپی باید سالانه نسبت به فصلی انجام شود.

عوارض جانبی با ایمونوتراپی می تواند اتفاق افتد که طیف آن از عوارض خفیف تا تهدید کننده حیات است. در این میان شایع ترین ها واکنش های خفیف موضعی شامل سفتی و تورم در ناحیه تزریق است. این عوارض ممکن است فوری یا تأخیری باشند. دیگر واکنش های جدی (برای مثال: کهیر منتشر، برونکواسپاسم، لارینگواسپاسم و کلاپس عروقی) به ندرت اتفاق می افتد. مرگ ممکن است ناشی واکنش های آنافیلاکتیک رخ دهد. واکنش های شدید توسط اپی نفرین، به خوبی سایر موارد توصیه شده در آنافیلاکسی، درمان می شوند. به دلیل این خطر بالقوه، ایمونوتراپی باید در یک مرکز درمانی و تحت نظارت مستقیم انجام شود.

بسیاری از بیماران کاندیدهای نامناسبی برای ایمونوتراپی هستند؛ شامل بیمارانی که به دلیل هر نوع شرایط پزشکی توانایی تحمل یک واکنش آنافیلاکتیک را ندارند، بیماران با اختلال در سیستم ایمنی، بیماران با سابقه عدم تبعیت و پایبندی به روند درمان.

### درمان دارویی

در بسیاری از بیماران برای کنترل کامل رینیت آلرژیک علاوه بر پرهیز از آلرژن ها می بایست از دارو درمانی نیز استفاده نمود. انتخاب نوع دارو بسته به شدت بیماری دارد و با توجه به شدت علائم و اثرگذاری بر فعالیت های روزمره انجام می شود. درمان می تواند به صورت تک دارویی، دو دارویی و حتی چند دارویی باشد و می تواند از ترکیب فرآورده های موضعی و سیستمیک به طور همزمان استفاده نمود.

- انتخاب های درمانی

کم و افزایش آهسته و تدریجی دوز تزریقی آنتی ژن های مسئول ایجاد علائم در بیماران، به امید القای تحمل به آلرژن ها در هنگام مواجهه طبیعی با آنها و با هدف مقاومت و سازگاری سیستم ایمنی به این آلرژن هاست. مکانیسم های متعددی برای توضیح اثرات سودمند ایمونوتراپی پیشنهاد شده است؛ از جمله القای آنتی بادی های بلاک کننده IgG، کاهش IgE اختصاصی (در بلند مدت)، کاهش فعالیت سلول های اجرایی سیستم ایمنی، تغییر تعادل سیتوکاین های T-cell (T-helper نوع ۱ به نوع ۲)، سستی T-cell ها و تغییر فعالیت T-cell های تنظیمی.

ایمونوتراپی نسبتاً گران، دارای خطرات بالقوه و معنی دار و نیازمند صرف زمان زیادی توسط بیمار است. بنابراین از این درمان به عنوان خط اول استفاده نمی شود و تنها در بیمارانی که علائم شدید کنترل نشده دارند و یا آلرژی آنها موجب بروز عوارضی مانند آسم و عفونت پیاپی تنفسی می شود، استفاده می گردد. کاندیدهای دریافت ایمونوتراپی باید نشانه های معنی داری از عدم موفقیت

### جدول ۴: کنترل های محیطی برای پیشگیری از رینیت آلرژیک

#### دانه های گرده:

- بستن در و پنجره ها در طول فصل گرده افشانی
- اجتناب از پنکه هایی که هوای بیرون را با داخل می کشند
- استفاده از تهویه هوا
- در صورت امکان، حذف فعالیت در هوای آزاد هنگامی که میزان گرده ها بالاست
- شست و شوی سر و بدن با شامپو و تعویض لباس ها بعد از فعالیت خارج از خانه
- استفاده از یک خشک کننده لباس بجای خشک کردن در هوای آزاد

#### کپک ها:

- انجام موارد مشابه بالا
- اجتناب از قدم زدن در مزارع، کار با کود یا خاک خشک و جمع آوری برگ گیاه ها
- تمیز کردن سطوح کپک زده
- تعمیرکردن نشتی های آب در خانه
- کاهش رطوبت داخل ساختمان به زیر ۵۰٪ در صورت امکان

#### ذرات مایت های خانگی:

- روکش کردن وسایل خواب در پوششی غیرقابل نفوذ به آلرژن
- شست و شوی ملحفه ها با آب داغ به صورت هفتگی
- خارج کردن اسباب بازی های پارچه ای از اتاق خواب
- به حداقل رساندن استفاده از فرش و روی میلی زدن وسیله منزل
- کاهش رطوبت داخل ساختمان به زیر ۵۰٪ در صورت امکان

#### آلرژن های حیوانات خانگی (در صورتی که نتوان از منزل خارج کرد):

- بیرون نگه داشتن حیوانات خانگی از اتاق خواب بیمار
- جداکردن حیوانات خانگی از فرش و اثاثیه منزل
- شستن هفتگی حیوان

#### سوسک های حمام:

- نگهداشتن غذا و زباله ها در ظروف بسته محکم
- بیرون گذاشتن منظم زباله ها
- تمیزکردن فوری ظرف های کثیف
- استفاده از تله های سوسک

#### سایر توصیه ها:

- اجتناب از سیگار کشیدن در اطراف بیمار، درخانه و ماشین
- به حداقل رساندن استفاده از اجاق و بخاری که با چوب می سوزند

و علائم را هنگامی که رخ می دهند برنمی گردانند. بهبود علائم عمدتاً توسط خصوصیات آنتی کولینرژیک این داروها رخ می دهد. این ویژگی مسئول اثر خشک کنندگی آنتی هیستامین هاست که موجب کاهش ترشحات بینی، غدد بزاقی و اشکی می شود. آنتی هیستامین ها نفوذپذیری افزایش یافته مویرگ ها، شکل گیری کهیر و قرمزی و خارش را آنتاگونیزه می کنند.

آنتی هیستامین ها زمانی کاملاً مؤثرند که تقریباً یک تا دو ساعت قبل از پیش بینی مواجهه با آنتی ژن صدمه زنده مصرف شوند. این در بیمارانی که دائماً یا در فصول خاصی از سال روزانه دچار این مشکل اند، لازم و ضروری است. اگر تحمل به اثرات درمانی ایجاد شود، یک تغییر به موردی از دسته شیمیایی دیگر معمولاً مؤثر است.

به طور کلی آنتی هیستامین ها به خوبی جذب می شوند و حجم توزیع بالایی دارند و توسط کبد متابولیزه می شوند. نیمه عمر پلاسمايي به طور قابل ملاحظه ای بین بیماران مختلف متغیر است؛ بعلاوه اثرات درمانی آنها طولانی تر از چیزی است که توسط غلظت پلاسمايي آنها پیش بینی می شود.

خواب آلودگی معمولاً شکایت اصلی بیماران مصرف کننده است که می تواند انجام فعالیت های روزانه را مختل کند؛ هر چند که این مشکل ممکن است ناشی از خود بیماری هم باشد. به همین دلیل در مواردی که بیمار در ریسک بالای عوارض است، شامل بیماران با نارسایی کبدی یا کلیوی، بیماران با وزن کم (که ممکن است دوز بزرگسالان برای آنها بیشتر از مقدار میلی گرم به ازای وزن شود)، بیماران با مشکلات CNS یا قلبی، بیمارانی که به دوزهای بالاتری نیاز دارند، بیمارانی که دارای تمایل بالایی به استعمال مفرط داروهای نسخه ای و نسخه ای دارند، اکثراً توصیه به استفاده از انواع انتخابی محیطی به عنوان خط اول درمان می شود.

اثرات خواب آوری آنتی هیستامین ها می تواند برای بیمارانی که از بی خوابی ناشی از رینیت آلرژیک رنج می برند، مفید باشد. در این بیماران یک دوز در زمان خواب سودمند است. با این حال ممکن است در طول روز احساس خواب آلودگی، کاهش هوشیاری و اختلال در عملکرد کنند.

معمولاً آنتی هیستامین های غیر انتخابی به عنوان خواب آور و آنتی هیستامین های انتخابی محیطی به عنوان غیر خواب آور خوانده می شوند. هرچند این عبارت گمراه کننده است و نمی توان بر اساس آن قضاوت کرد؛ چرا که تفاوت هایی بین اعضای هر طیف وجود دارد و ادعای غیر خواب آور بودن زمانی درست است که در دوزهای توصیه شده استفاده شوند. مکانیسم خواب آوری به خوبی شناخته شده نیست اما اثرات مرکزی، وابسته به توانایی دارو در گذر از BBB است. اکثر آنتی هیستامین های قدیمی محلول در چربی اند و به راحتی از این سد عبور می کنند. موارد انتخابی اثرات عصبی کمی دارند یا فاقد اثرات مرکزی اند.

استدلال ترجیح استفاده از نسل دوم روشن نیست. یک متآنالیز آزمایش اختلال در عملکرد، ارجحیت واضح و پایداری بین دیفن هیدرامین و موارد انتخابی محیطی نشان نداد. مطالعه دیگری نشان داده است که تحمل به خواب آوری دیفن هیدرامین طی چهار روز درمان نسبت به پلاسبو غیرقابل تشخیص است. با وجود این مدارک، گایدلاین های جدید توصیه به موارد غیر خواب آور می کنند. اثرات آنتی کولینرژیک (خشک کنندگی) در اثربخشی درمانی مشارکت دارند؛ اما ممکن است موجب عوارض جانبی زیادی شوند. خشکی دهان، سختی در دفع ادرار، بیوست و اثرات بالقوه قلبی ممکن در دسر ساز شود. بیماران با زمینه احتباس ادرار (مثل مردان مسن و کسانی که چند آنتی کولینرژیک دریافت می کنند)، باید

۱- آنتی هیستامین ها (آنتاگونیست ها رسپتور H1)

۲- گلوکوکورتیکوئید های استنشاقی بینی

۳- کرومولین سدیم

۴- دکونژستانت های موضعی

۵- دکونژستانت های خوراکی

۶- اپیپراتروپیوم بروماید بینی

خط اول درمان رینیت آلرژیک مبتنی بر تسکین علائم است. به طور کلی در ابتدای درمان دارویی، آنتی هیستامین ها و دکونژستانت ها (خوراکی و یا موضعی) استفاده می شوند. در موارد شدیدتر با توجه به پاتوفیزیولوژی و ماهیت التهابی بیماری، برای پیشگیری می توان از کرومولین سدیم و استروئیدهای موضعی استفاده کرد. با این حال به دلایلی چون عدم یکنواختی متودولوژی تحقیقات، کافی نبودن داروهای کنترل و عدم شناسایی نوع رینیت در مطالعات (دائمی یا فصلی و آلرژیک یا غیر آلرژیک)، مدارک کافی برای تفسیر مقالات، برای بدست آوردن درمانی خاص مشکل است.

### آنتی هیستامین ها

با توجه به نقش بسیار مهم هیستامین در بروز علائم رینیت، داروهای مهار کننده این واسطه التهابی می توانند در بهبودی این علائم نقش بسیار مثبتی داشته باشند. با توجه به اینکه بیشتر رسپتورهای هیستامینی نوع ۱ در بروز این علائم نقش دارند از داروهای مهار کننده رسپتور H1 در درمان استفاده می شود. آنتی هیستامین ها آنتاگونیست های رقابتی هیستامین اند و با اتصال به گیرنده H1 آن را بلاک می کنند. همچنین نسل دوم آنتی هیستامین ها اجزای پاسخ های التهابی مثل آزاد شدن هیستامین، گسترش چسبندگی مولکول ها و نفوذ سلول های التهابی را تحت تأثیر قرار می دهند. اگرچه قبلاً این تصور بود که آنتی هیستامین های قدیمی تر فعالیت ضدالتهابی ندارند، اما این اثرات بر برخی از آن ها ثابت شده است. آنتی هیستامین ها در اشکال خوراکی، چشمی داخل بینی وجود دارند.

آنتی هیستامین های خوراکی رایج ترین شکل مورد استفاده هستند و به دو دسته عمده غیر انتخابی (نسل اول) و انتخابی محیطی (نسل دوم) تقسیم می شوند. آنتی هیستامین های نسل اول: این داروها دارای لیپوفیل سته زیادی بوده و علاوه بر مهار رسپتورهای محیطی، از سد خونی مغزی عبور کرده و رسپتورهای مرکزی هیستامین را نیز مهار می کنند و به این علت عوارضی مانند خواب آلودگی و گیجی را باعث می شوند. همچنین این دسته، عوارض آنتی کولینرژیک ایجاد می کنند. اغلب این داروها طول اثر کوتاهی داشته و نیاز به تجویز چند بار در روز دارند. از جمله این دارو می توان به دیفن هیدرامین، پرومتازین، کلماستین، هیدروکسی زین و کلرفنیرامین اشاره نمود.

آنتی هیستامین های نسل دوم: این داروها از سد خونی مغزی عبور نمی کنند و به صورت اختصاصی رسپتورهای محیطی را مهار می کنند بنابراین باعث بروز عوارض مرکزی مانند خواب آلودگی و آنتی کولینرژیک نمی شوند. همچنین این داروها طول اثر بالایی دارند و می توان اغلب آنها را به صورت یک یا دو بار در روز تجویز نمود. از جمله این دارو می توان به لورتادین، ستیریزین و فکسوفنادین اشاره نمود. این داروها تأثیر کمتری نسبت به گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی دارند؛ اما با توجه مزایایی همچون عوارض جانبی محدود، مصرف راحت و قیمت مناسب یکی از انتخاب های مهم درمانی محسوب می شوند.

آنتی هیستامین ها بیشتر در پیشگیری از فعالیت های هیستامین ها مؤثرند

## فهرست مطالب

فصل ۲: درماتیت (Dermatitis).....	۱۴۸۱
فصل ۳: پسوریازیس.....	۱۴۹۹
فصل ۴: عوارض پوستی داروها.....	۱۵۱۵

### بخش ۱۴: بیماریهای خون..... ۱۵۲۱

فصل ۱: آنمی (کم خونی).....	۱۵۲۳
فصل ۲: تالاسمی.....	۱۵۵۱
فصل ۳: بیماری سلول داسی شکل.....	۱۵۵۹
فصل ۴: اختلالات خونی ایجاد شده توسط داروها.....	۱۵۷۷
فصل ۵: اختلالات خونی دهنده.....	۱۵۸۹

### بخش ۱۵: بیماریهای دستگاه گوارشی..... ۱۶۰۵

فصل ۱: اسهال، کلی دارو درمانی اختلالات نئوپلاستیک.....	۱۶۰۷
فصل ۲: عفونت‌های جانبی داروهای شیمی درمانی.....	۱۶۲۵
فصل ۳: سندرم میلودیسپلاستیک.....	۱۶۵۵
فصل ۴: بدخیمی‌های خونی.....	۱۶۶۱
فصل ۵: سرطان پستان.....	۱۶۸۵
فصل ۶: سرطان ریه.....	۱۶۹۷
فصل ۷: سرطان کولورکتال.....	۱۷۱۳
فصل ۸: سرطان تخمدان.....	۱۷۳۱
فصل ۹: سرطان پروستات.....	۱۷۴۵
فصل ۱۰: مولتیپل میلوما.....	۱۷۶۱
فصل ۱۱: ملانوم.....	۱۷۷۳
فصل ۱۲: پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز.....	۱۷۹۱

### بخش ۱۶: بیماریهای کودکان..... ۱۸۱۳

فصل ۱: دارودرمانی نوزادان.....	۱۸۱۵
فصل ۲: بیماری‌های رایج کودکان.....	۱۸۵۷
فصل ۳: بیماری‌های عفونی کودکان.....	۱۸۶۹
فصل ۴: آب و الکترولیت و تغذیه در کودکان.....	۱۸۹۹
فصل ۵: دارو درمانی کودکان.....	۱۹۱۳
فصل ۶: مراقبت‌های ویژه در کودکان.....	۱۹۲۱

### بخش ۱۷: اصول تغذیه..... ۱۹۴۱

فصل ۱: تغذیه روده‌ای.....	۱۹۴۳
فصل ۲: تغذیه وریدی در بزرگسالان.....	۱۹۵۱
فصل ۳: کنترل وزن.....	۱۹۵۷

### بخش ۹: بیماری‌های زنان..... ۹۹۷

فصل ۱: دارو درمانی پیش از بارداری.....	۹۹۹
فصل ۲: اختلالات مرتبط با قاعدگی.....	۱۰۱۷
فصل ۳: سندرم تخمدان پلی کیستیک.....	۱۰۳۵
فصل ۴: دارو درمانی در دوران بارداری و شیردهی.....	۱۰۴۳

### بخش ۱۰: بیماری‌های مجاری ادراری..... ۱۰۶۷

فصل ۱: هایپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH).....	۱۰۶۹
فصل ۲: اختلال جنسی آقایان (اختلال نعوظ).....	۱۰۸۱
فصل ۳: بی اختیاری در دفع ادرار.....	۱۱۰۱

### بخش ۱۱: بیماری‌های مفاصل و استخوان..... ۱۱۱۹

فصل ۱: پوکی استخوان.....	۱۱۲۱
فصل ۲: آرتریت روماتوئید.....	۱۱۴۱
فصل ۳: استئوآرتریت.....	۱۱۵۵
فصل ۴: لوپوس.....	۱۱۶۳
فصل ۵: نقرس و هایپراوریسمی.....	۱۱۷۳

### بخش ۱۲: بیماری‌های عفونی..... ۱۱۹۱

فصل ۱: اصول دارودرمانی بیماری‌های عفونی.....	۱۱۹۳
فصل ۲: پیشگیری از عفونت‌ها در اعمال جراحی.....	۱۲۰۷
فصل ۳: عفونت‌های تنفسی تحتانی.....	۱۲۱۳
فصل ۴: سل (Tuberculosis).....	۱۲۳۷
فصل ۵: عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی.....	۱۲۴۹
فصل ۶: اوستئومیلیت و آرتریت سپتیک.....	۱۲۶۸
فصل ۷: عفونت مجاری ادراری و پروستاتیت.....	۱۲۷۵
فصل ۸: بیماری‌های انتقالی از راه جنسی.....	۱۲۸۹
فصل ۹: عفونت ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) و سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS).....	۱۳۱۱
فصل ۱۰: عفونت بیماری‌های قارچی سطحی.....	۱۳۱۹
فصل ۱۱: هپاتیت‌های ویروسی.....	۱۳۳۹
فصل ۱۲: سپسیس.....	۱۳۶۷
فصل ۱۳: عفونت‌های فرصت طلب در بیماران مبتلا به ایدز.....	۱۴۰۵
فصل ۱۴: عفونت‌های انگلی.....	۱۴۱۱
فصل ۱۵: عفونت‌های قارچی مهاجم.....	۱۴۲۹
فصل ۱۶: گلوکوم.....	۱۴۴۵
فصل ۱۷: عفونت‌ها و مسمومیت گوارشی.....	۱۴۵۵

### بخش ۱۳: بیماری‌های پوستی..... ۱۴۷۱

فصل ۱: آکنه.....	۱۴۷۳
------------------	------

بخش

۹

بیماری های زنان

[www.abadisteb.pub](http://www.abadisteb.pub)

*www.abadisteb.pub*

دکتر کاوه اسلامی، دکتر مانیا رادفر، دکتر سهیل روشن ضمیری

### مفاهیم کلیدی

۱. برای انتخاب یک روش مناسب پیش‌گیری از بارداری باید نگرش بیمار و شریک جنسی او به روش‌های مختلف پیش‌گیری از بارداری، میزان اعتماد به بیمار در استفاده درست از روش انتخاب شده (که می‌تواند بر میزان اثربخشی روش مؤثر باشد)، و هم‌چنین توان مالی بیمار با دقت در نظر گرفته شوند.
۲. برای انتخاب روش‌های ضد بارداری مناسب، عوامل اختصاصی هر بیمار (مانند تواتر نزدیکی، سن، مصرف سیگار، بیماری‌های زمینه‌ای یا داروهای مصرفی) نیز باید ارزیابی شوند.
۳. عوارض جانبی و یا مشکلات استفاده از روش ضد بارداری انتخاب شده باید با دقت پایش شوند.
۴. باید مشاوره‌های دقیق، با صرف زمان کافی، در مورد استفاده بهینه از روش پیش‌گیری از بارداری انتخاب شده انجام شود و نیز راهبردهای لازم برای به حداقل رساندن بیماری‌های قابل انتقال از راه جنسی (STIs) به بیمار آموزش داده شود.
۵. داروهای پیش‌گیری از بارداری خوراکی معینی، با دوز بالا، می‌توانند برای پیش‌گیری اوززانسی از بارداری (جولویی) از بارداری پس از نزدیکی محافظت نشده استفاده شوند.

### مقدمه

استفاده درست و منظم از روش ضد بارداری انتخاب شده، «شکست کاربر» یا «شکست من استفاده‌ی معمولی» گفته می‌شود. در مطالعه‌ای از زنانی که در سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۱ میلادی سقط جنین انجام داده بودند نظرسنجی به عمل آمد. در این زنان در طی ماهی که باردار شده بودند از هیچ روش پیش‌گیری‌ای استفاده نکرده بودند؛ ۳۳٪ از آن‌ها چون گمان می‌کردند که احتمال بارداری کم برده و ۳۲٪ دیگر نیز به دلیل نگرانی‌هایی که در مورد روش‌های پیش‌گیری از بارداری داشتند، پیش‌گیری نکرده بودند. رایج‌ترین روش به کار رفته کاندوم مردانه بود (۲۸٪) که استفاده‌ی نادرست از آن به عنوان عامل بارداری در ۴۹٪ از این افراد ذکر شده بود. هم‌چنین ۱۴٪ از زنان داروهای ضد بارداری خوراکی مصرف می‌کردند که در ۷۶٪ از آن‌ها استفاده‌ی نادرست از دارو منجر به بارداری شده بود.

### اتبولوی و پاتوفیزیولوژی

برای درک راه‌های پیش‌گیری از بارداری، شناخت تنظیم‌های هورمونی طی یک سیکل قاعدگی نرمال در زنان، ضروری است (شکل ۱).

سیکل قاعدگی یا منارک (Menarche)، اغلب در حدود ۱۲ سالگی، آغاز می‌شود و در زنان غیرباردار تا زمان یائسگی، اغلب تا حدود ۵۰ سالگی، ادامه می‌یابد. سیکل شامل ترشح واژنی دیواره‌ی اندومتر است که آن را «قاعدگی» یا جریان قاعدگی می‌خوانند. یک سیکل قاعدگی شامل ۳ فاز است: فولیکولی (یا پیش از تخمک‌گذاری)، تخمک‌گذاری، و لوتئال (پس از تخمک‌گذاری).

### سیکل قاعدگی

نخستین روز قاعدگی به عنوان نخستین روز سیکل قاعدگی است که نشانگر آغاز فاز فولیکولی نیز هست. فاز فولیکولی تا زمان تخمک‌گذاری، که عموماً در روز ۱۴ سیکل اتفاق می‌افتد، ادامه می‌یابد. دوره‌ی پس از تخمک‌گذاری، فاز لوتئال است که تا آغاز سیکل قاعدگی بعدی ادامه می‌یابد. به طور متوسط طول یک سیکل قاعدگی ۲۸ روز است، اما می‌تواند از ۲۱ روز تا ۴۰ روز باشد. به طور کلی، بیش‌ترین تغییرات طول مدت، در مورد فاز فولیکولی مطرح است، مخصوصاً در سال‌های ابتدایی پس از منارک و نیز پیش از یائسگی این تغییرات شایع‌تر است.

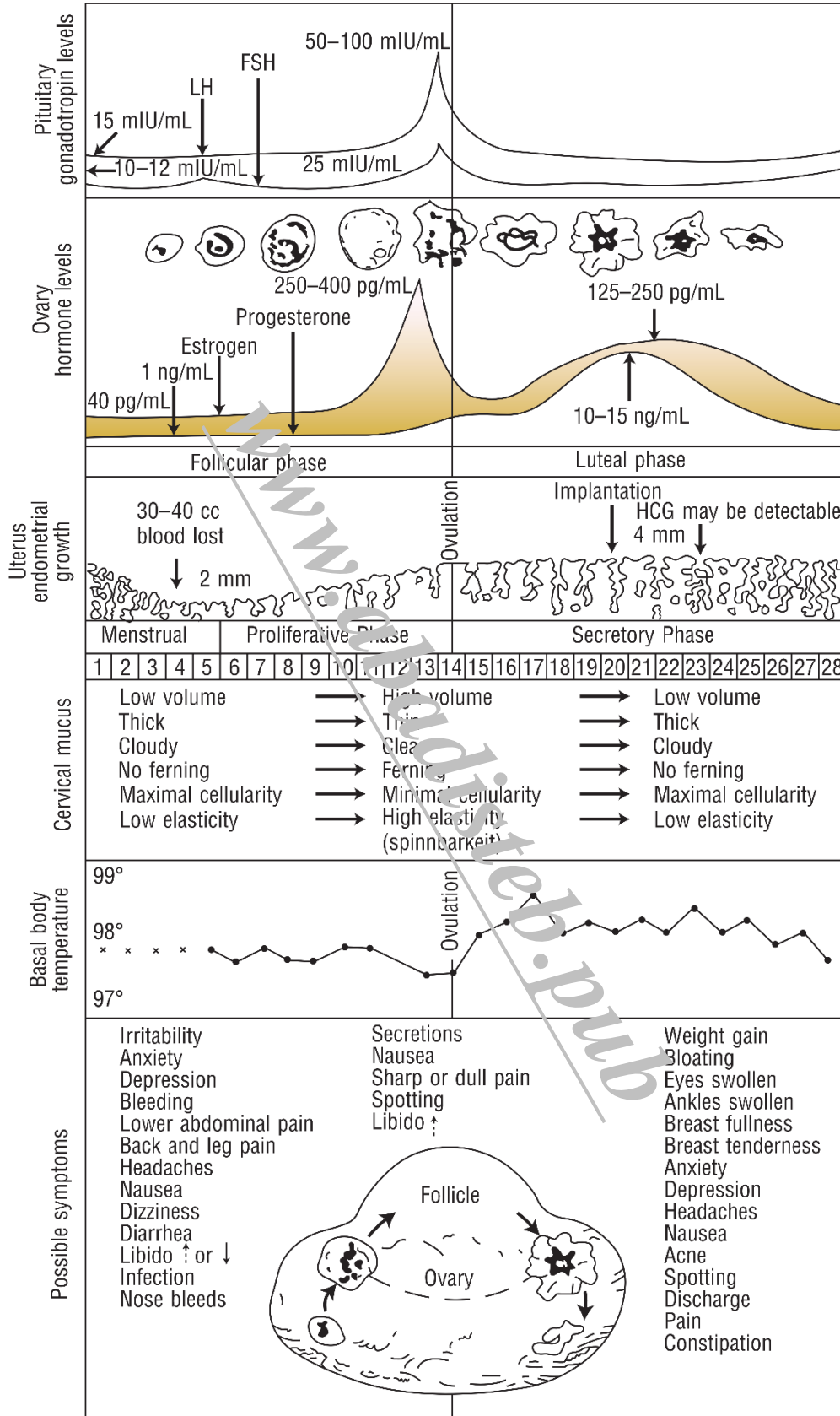
بارداری ناخواسته یکی از مشکلات قابل توجه مطرح در سلامت عمومی جامعه است که عواقب اقتصادی و اجتماعی بسیاری به دنبال دارد. در ایالات متحده‌ی آمریکا، تقریباً ۶۲ میلیون زن در سن باروری هستند (۴۴-۱۵ سال)، و تقریباً ۶ میلیون از آن‌ها در سال باردار می‌شوند. بر اساس آخرین بررسی‌ها، ۳۱٪ از بارداری‌ها ناخواسته هستند و بالاترین میزان بارداری‌های ناخواسته در زنان ۲۵-۴۴ سال است (۳۸٪) و حدود نیمی از بارداری‌های ناخواسته به سقط جنین می‌انجامند. هم‌چنین، نیمی از بارداری‌های ناخواسته در زوج‌هایی رخ می‌دهد که ادعا می‌کنند از روش‌های پیش‌گیری استفاده می‌کنند. هدف پیش‌گیری از بارداری، با استفاده از روش‌های مطابق میل و برنامه‌ریزی شده است. تا زمانی که این روش‌ها به درستی شناخته نشود، آموزش در زمینه‌ی استفاده از روش‌های پیش‌گیری و اثربخشی این روش‌ها پیشرفت نخواهد کرد.

### اپیدمیولوژی

به طور کلی، پیش‌گیری از بارداری یا با مهار تماس اسپرم زنده با تخمک بالغ (روش‌هایی که به عنوان سد عمل می‌کنند و یا مانع تخمک‌گذاری می‌شوند) و یا با جلوگیری از لانه‌گزینی مناسب تخمک بارور شده در آندومتر (مکانیسم‌هایی که محیط نامساعدی در رحم ایجاد می‌کنند) صورت می‌گیرد.

روش‌های متداول پیش‌گیری برگشت‌پذیر از بارداری عبارتند از: داروهای خوراکی، ترانس‌درمال، حلقه‌های ضد بارداری واژینال، پروژستین‌های تزریقی و کاشتنی (ایمپلنت)، IUD (تمهیدات داخل رحمی)، کاندوم، ترکیبات کشنده‌ی اسپرم، دیافراگم، گپ‌های سرویکال، اسفنج و پرهیز از نزدیکی به صورت دوره‌ای. این روش‌ها به طور نسبی از نظر اثربخشی، عوارض جانبی و پذیرش بیماران تفاوت دارند.

از آنجایی که عوامل بسیاری بر شکست روش پیش‌گیری از بارداری مؤثرند، تعیین اثربخشی واقعی این روش‌ها دشوار است. در بیمارانی که به درستی از روش انتخاب شده استفاده می‌کنند، شکست، یا به عنوان «شکست روش» یا به عنوان «شکست ضمن استفاده‌ی کاملاً درست» تلقی می‌شود. به ناتوانی بیمار در



شکل ۱. سیکل ماهیانه و تغییرات هورمونی در زنان

## فاز لوتئال

پس از پاره شدن فولیکول و آزاد شدن تخمک از آن، بقیه‌ی فولیکول‌ها جسم زرد را تشکیل می‌دهند که آندروژن، استروژن و پروژسترون سنتز می‌کند (شکل ۱). پروژسترون به حفظ دیواره‌ی آندومتر رحم کمک می‌کند، که این کار باعث نگهداری از جنین لانه‌گزینی شده و در نتیجه حفظ بارداری می‌شود. پروژسترون هم چنین آزادسازی GnRH و گنادوتروپین‌ها را مهار می‌کند. بنابراین، جلوی رشد فولیکول‌های جدید را می‌گیرد. اگر بارداری رخ دهد، گنادوتروپین جفتی انسان<sup>۵</sup> (hCG)، جلوی پسرفت جسم زرد را می‌گیرد. به طور پیوسته، تولید استروژن و ترشح پروژسترون را تحریک می‌کند که تا زمانی که جفت بتواند این نقش را بر عهده گیرد، بارداری حفظ شود (اغلب هفته‌ی ۸-۶ بارداری).

اگر باروری یا لانه‌گزینی رخ ندهد، جسم زرد<sup>۶</sup> از بین رفته و تولید پروژسترون کاهش می‌یابد. طول عمر جسم زرد وابسته به وجود مقادیر پایدار از LH و به طور متوسط طول مدت حملکرد آن بین ۹ تا ۱۱ روز است. با کاهش سطح پروژسترون، ریزش دیواره‌ی رحم (قاعدگی) رخ می‌دهد و سیکل قاعدگی جدیدی آغاز می‌شود. در پایان فاز لوتئال، زمانی که سطوح استروژن و پروژسترون پایین است، سطح LH شروع به افزایش می‌کند و رشد و نمو فولیکولی برای سیکل بعدی آغاز می‌شود.

## علائم بالینی

یکی از دلایل اصلی مراجعه زنان جوان به پزشک، گرفتن یک روش ضدبارداری مناسب است. پزشک‌ها می‌توانند از این فرصت برای آموزش درباره سلامت جنسی - نوزادها، پیشگیری از عفونت‌های قابل انتقال از راه جنسی (STIs) استفاده کنند. بیماران باید هر سال برای حفظ سلامتی، شامل ارزیابی سلامت دستگاه تولید مثل و گرفتن مشاوره در این زمینه به پزشک مراجعه کنند. هرچند، گاهی به دلیل نمرکز بر معاینات بالینی از دادن مشاوره در زمینه‌ی راه‌های پیشگیری از بارداری غفلت می‌شود. باید توجه داشت که این غفلت می‌تواند منجر به بارداری‌های ناخواسته‌ای شود که خطرات زیادی برای سلامت بیمار به دنبال داشته باشد. دیده شده است که اگر پیش از تجویز داروهای هورمونی ضدبارداری، معاینات پستان و لگن انجام شود می‌تواند منجر به تقویت این تصور غلط در بیمار شود که این روش‌ها زیان آور یا خطرناک هستند. بنابراین کالج مامایی و زنان و زایمان آمریکا (ACOG) اجازه می‌دهد که پس از گرفتن یک تاریخچه‌ی ساده‌ی پزشکی و اندازه‌گیری فشار خون، داروهای ضدبارداری هورمونی تجویز شوند. ارزیابی‌های دیگر، نظیر معاینات لگن و پستان، تجویز واکسن پاپیلوماو ویروس انسانی، غربالگری نئوپلازی دهانه‌ی رحم، و دادن مشاوره در مورد جلوگیری از STIs، در مراجعات منظم سالانه انجام شود.

## درمان

### نتیجه‌ی مطلوب

روشن است که هدف درمان با تمام روش‌های ضدبارداری، جلوگیری از بارداری است. هر چند، بسته به نوع روش استفاده شده می‌تواند مزایای بسیار دیگری هم برای سلامت فرد داشته باشند. از جمله جلوگیری از STIs با کاندوم، منظم کردن سیکل‌های قاعدگی با ضدبارداری‌های خوراکی، جلوگیری از برخی بدخیمی‌ها و نیز کنترل علائم پیش از یائسگی با ضدبارداری‌های خوراکی.

سیکل قاعدگی تحت تأثیر ارتباطات هورمونی بین هیپوتالاموس، هیپوفیز قدامی، و تخمدان‌هاست. در پاسخ به تحریک ناشی از اپی نفرین و نوراپی نفرین، هیپوتالاموس هورمون آزادکننده‌ی گنادوتروپین<sup>۱</sup> (GnRH) را به صورت پالسی، هر ۶۰ تا ۹۰ دقیقه، ترشح می‌کند. افزایش‌های ناگهانی میزان GnRH، هیپوفیز قدامی را تحریک به ترشح گنادوتروپین‌ها، هورمون تحریک‌کننده‌ی فولیکول<sup>۲</sup> (FSH) و هورمون لوتئینی‌کننده<sup>۳</sup> (LH) می‌کند. LH و FSH مستقیماً وقایع را در فولیکول‌های تخمدان‌ها هدایت می‌کنند که منجر به تولید تخمک‌های بارور می‌شود.

## فاز فولیکولی

در ۴ روز اول سیکل قاعدگی، سطح FSH افزایش می‌یابد، بدین ترتیب FSH به گروه کوچکی از فولیکول‌ها اجازه‌ی رشد و نمو می‌دهد (شکل ۱). بین روزهای ۵ تا ۷ یک فولیکول، غالب و بعدها پاره شده، و تخمک را آزاد می‌کند. فولیکول غالب، ضمن رشد باعث افزایش مقادیر استرادیول و اینهیبین<sup>۴</sup> می‌شود که منجر به اثر فیدبک منفی هم بر ترشح GnRH از هیپوتالاموس و هم بر ترشح FSH از هیپوفیز می‌گردد. بنابراین به جز فولیکول غالب، فولیکول‌های دیگری که طی سیکل رشد کرده بودند، تحلیل می‌روند.

زمانی که فولیکولی با FSH تحریک می‌شود، باید به طور پیوسته این تحریک را دریافت کند، در غیر این صورت از بین می‌رود. رشد وابسته به گنادوتروپین، منجر می‌شود که فولیکول بزرگ شود، لایه‌های دیگری از گیرنده‌های FSH و LH تولید کند، و نیز استرادیول، پروژسترون و آندروژن سنتز کند. استرادیول باعث قطع جریان قاعدگی ناشی از سیکل قبلی و باعث افزایش ضخامت دیواره‌ی آندومتر رحم می‌شود تا آن را برای لانه‌گزینی جنین آماده کند. استروژن، مسئول افزایش تولید مخاط روان و آبکی دهانه‌ی رحم است که باعث انتقال بهتر اسپرم هنگام نزدیکی می‌شود. FSH، آنزیم آروماتاز را تنظیم می‌کند که تبدیل‌کننده‌ی آندروژن به استروژن داخل فولیکول است. اگر فولیکولی به میزان کافی آروماتاز نداشته باشد، آنزیم در آن تجمع می‌یابد و فولیکول می‌میرد. بنابراین، فولیکول‌هایی که بیشترین تحریک FSH را دریافت کرده‌اند، کمترین نسبت آندروژن به استروژن را دارند.

## تخمک‌گذاری

زمانی که سطح استرادیول برای مدتی به طور پیوسته افزایش می‌یابد، باقی می‌ماند (۲۰۰ پیکوگرم برای حداقل ۵۰ ساعت)، موجب می‌شود که هیپوفیز در میانه‌ی سیکل به طور ناگهانی مقدار زیادی LH آزاد کند، به این واقعه LH surge گفته می‌شود (شکل ۱). این افزایش ناگهانی LH باعث تحریک مراحل پایانی رشد فولیکولی و نیز باعث تخمک‌گذاری (پاره شدن فولیکول و آزاد شدن تخمک) می‌شود. به طور متوسط، تخمک‌گذاری ۲۴ تا ۳۶ ساعت پس از پیک استرادیول و ۱۰ تا ۱۶ ساعت پس از پیک LH رخ می‌دهد. افزایش ناگهانی میزان LH، که ۲۸ تا ۳۲ ساعت پیش از پاره شدن فولیکول رخ می‌دهد، بهترین نشانگر بالینی برای ارزیابی زمان تخمک‌گذاری است. پس از تخمک‌گذاری، تخمک آزاد می‌شود و به سمت لوله‌های فالوپ می‌رود، جایی که می‌تواند بارور شود و به رحم برود. بهترین زمان برای باروری زمانی است که نزدیکی از ۲ روز پیش از تخمک‌گذاری تا روز تخمک‌گذاری باشد.

1. Gonadotropin-releasing hormone
2. Follicle-stimulating hormone
3. Luteinizing hormone
4. Inhibin

5. Human chorionic gonadotropin  
6. Corpus luteum



## رویکرد عمومی به درمان

## درمان غیردارویی

## پرهیز دوره‌ای از نزدیکی

برخی زوج‌ها ممکن است به استفاده از این روش تمایل داشته باشند. به این صورت که طی روزهایی از سیکل ماهانه که احتمال بارداری زیاد است نزدیکی نکنند. این افراد برای تعیین بازه زمانی باروری‌شان، به تغییرات فیزیولوژیک بدنشان، نظیر دمای پایه‌ی بدن، و ترشحات مخاطی دهانه‌ی رحم اکتفا می‌کنند. این روش طرفداران زیادی ندارد زیرا اولاً میزان بروز بارداری ناخواسته با این روش بالاست و ثانیاً باید طی چندین روز از سیکل ماهانه از نزدیکی پرهیز شود. برای غلبه بر این مشکل، بسیاری از زنان در آن روزها از روش‌های ایجاد سد و یا اسپرم‌کش استفاده می‌کنند.

## تکنیک های ایجاد کننده سد

میزان اثربخشی روش‌های ایجاد سد و نیز اسپرم‌کش‌ها، تنها به انگیزه زوج به استفاده‌ی درست و پایدار از این روش‌ها بستگی دارد. این روش‌ها عبارتند از: کاندوم، دیافراگم، کپ‌های سرویکال، و اسفنج (جدول ۱). یک اشکال بزرگ این روش‌ها، میزان بالای شکست در آن‌ها نسبت به ضد بارداری‌های هورمونی است. بنابراین، توصیه می‌شود در تمام بیمارانی که از این روش‌ها به عنوان روش اصلی جلوگیری استفاده می‌کنند، فرآورده‌های ضد بارداری اورژانس<sup>۱</sup> (EC) تجویز شود که در صورت نیاز مورد استفاده قرار گیرد.

کاندوم‌ها در واقع تمهیداتی هستند که یک سد مکانیکی ایجاد می‌کنند و جلوی تماس مستقیم واژن را با مایع منی، زخم‌ها و ترشحات ناحیه‌ی ژنیتال، و ترشحات عفونی می‌گیرند. بیش‌تر کاندوم‌ها در ایالات متحده از لاستیک لاتکس ساخته می‌شوند که نسبت به ویروس‌ها نفوذناپذیر است. درصد بسیار کمی از کاندوم‌ها (۵٪) از روده بزه‌های جوان ساخته می‌شوند که نسبت به ویروس‌ها نفوذپذیر هستند و نباید به منظور پیشگیری از STI مورد استفاده قرار گیرند. در سراسر دنیا کاندوم برای جلوگیری از انتقال STIs استفاده می‌شود. به بیش از ۹۸ درصد می‌رسد. هنگام استفاده از کاندوم بیرون ریختن مایع منی یا سوراخ شدن و پاره شدن آن می‌تواند رخ دهد، اما استفاده‌ی درست و مناسب، این مشکلات را به حداقل می‌رساند. فرمولاسیون‌های واژینال پایه‌ی روغن‌های معدنی (از جمله کئوسین، پرمارین، مونیس‌تات)،<sup>۲</sup> «سیون‌ها» یا لوبریکانت‌ها می‌توانند قدرت سدکنندگی لاتکس را در عرض فقط ۶۰ ثانیه تا ۹۰٪ کاهش دهند. بنابراین، توصیه می‌شود لوبریکانت‌های محلول در آب (Astroglide، K-Y Jelly) استفاده شوند. کاندوم‌های دارای اسپرم‌کش دیگر به هیچ وجه توصیه نمی‌شوند. زیرا نه تنها هیچ اثر اضافه‌ای برای جلوگیری از بارداری یا STIs ایجاد نمی‌کنند، حتی ممکن است فرد را برای عفونت ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) مستعد کنند.

کاندوم زنانه، کاندومی ست از جنس پلی‌اورتان، از پیش لوبریکه شده، نرم و آزاد که یک انتهای آن بسته است و در هر دو انتهایش حلقه‌های انعطاف‌پذیر دارد. در جایگذاری درست این کاندوم‌ها، حلقه‌ای که در انتهای بسته‌ی کاندوم قرار دارد دهانه‌ی رحم، و بقیه‌ی غلاف کاندوم به صورت لایه‌ای روی دیواره‌ی واژن را می‌پوشاند. حلقه‌ی خارجی، بیرون از واژن می‌ماند و لب‌های بزرگ اندام جنسی را می‌پوشاند. شاید به همین دلیل کاندوم‌های زنانه نسبت به کاندوم‌های

مردانه در پیش‌گیری از انتقال STIs موثرتر باشند. زیرا لب‌های بزرگ را نیز از تماس با آلت مردانه حفظ می‌کنند. هرچند، میزان بارداری ضمن استفاده از این روش در سال‌اول استفاده ۲۱٪ گزارش شده است که بیشتر از کاندوم‌های مردانه می‌باشد. کاندوم‌های زنانه و مردانه نباید با یکدیگر استفاده شوند زیرا احتمال لغزش و جا به جا شدن آن‌ها وجود دارد.

دیافراگم، یک کپ لاستیکی نیم‌گروه‌ای چند بار مصرف و دارای یک لبه‌ی انعطاف‌پذیر است که داخل واژن قرار داده می‌شود، به ترتیبی که دهانه رحم را می‌بندد و دسترسی اسپرم را به تخمک به حداقل می‌رساند. برای تهیه دیافراگم نیاز به نسخه‌ی پزشکی است که بیمار را برای انتخاب سایز مناسب دیافراگم معاینه کرده است. میزان اثربخشی دیافراگم هم به میزان سدکنندگی آن و هم به ترکیبات اسپرم‌کشی که قبل از وارد کردن به واژن در آن قرار داده شده، وابسته است. دیافراگم می‌تواند تا ۶ ساعت قبل از نزدیکی در واژن قرار داده شود و باید تا حداقل ۶ ساعت پس از نزدیکی در جایش بماند. با این حال استفاده بیشتر از ۲۴ ساعت از آن به دلیل خطر بروز سندروم شوک توکسیک<sup>۲</sup> (TSS) توصیه نمی‌شود. در صورت داشتن نزدیکی‌های مکرر علاوه بر اینکه باید دیافراگم در جایش باقی بماند، از کاندوم نیز باید برای حفاظت بیش‌تر استفاده شود.

کپ سرویکال (FemCap) از دیافراگم کوچک‌تر است. شبیه به یک انگشتانه‌ی نرم و عمیق و دارای یک لبه‌ی گرد و ثابت است که دهانه‌ی رحم را تسد می‌پوشاند. این کپ‌ها می‌توانند ۶ ساعت پیش از نزدیکی در واژن قرار داده شوند و برای داشتن نزدیکی‌های مکرر، می‌توانند بدون افزودن بیش‌تر اسپرم‌کش، در همان‌جا بمانند. اما برای کاهش خطر TSS نباید در یک نوبت استفاده، بیش از ۴۸ ساعت در محل باقی بمانند. میزان شکست در این روش بالاتر از دیگر روش‌هاست، احتمالاً چون جاگذاری مناسب کپ‌ها دشوار است. دیافراگم و کپ سرویکال محافظتی علیه STIs به خصوص HIV ایجاد نمی‌کنند بنابراین استفاده از کاندوم ارجح است.

## درمان دارویی

## اسپرم‌کش‌ها و تکنیک ایجاد سد با ایمپلنت‌های اسپرم‌کش

اسپرم‌کش‌ها، که اغلب حاوی نانوکسینول-۹ هستند، سورفکتانت‌هایی شیمیایی‌اند که هم دیواره‌ی سلولی اسپرم‌ها را تخریب و هم به عنوان سد عمل می‌کنند و مانع از ورود اسپرم به دهانه‌ی رحم می‌شوند. در بازار به اشکال کرم، فوم، ژل، شیاف، اسفنج و قرص موجود هستند. متأسفانه اسپرم‌کش‌ها هیچ حفاظتی مقابل STIs ندارند. در واقع اگر اسپرم‌کش‌های حاوی نانوکسینول-۹ به صورت مکرر استفاده شوند (بیش از دو بار در یک روز) حتی می‌توانند با تخریب جزئی اپیتلیوم واژن، احتمال انتقال HIV را افزایش دهند. سازمان جهانی بهداشت (WHO) و مرکز کنترل و جلوگیری از بیماری‌ها (CDC) به هیچ وجه استفاده از محصولات حاوی نانوکسینول-۹ را برای پیش‌گیری از STIs توصیه نمی‌کنند. زنانی که در معرض خطر ابتلا به HIV هستند و یا کسانی که به HIV آلوده هستند نباید از اسپرم‌کش استفاده کنند.

اسفنج واژینال ضد بارداری (Today) حاوی ۱ گرم اسپرم‌کش نانوکسینول-۹ است. دارای یک فرورفتگی مقعر در یک سمت است (که در دهانه‌ی رحم ثابت شده و خطر از جانکده شدن را کاهش می‌دهد) و در سمت دیگر دارای حلقه‌ای است که خارج کردن آن را تسهیل می‌کند. اسفنج باید تا ۶ ساعت قبل از نزدیکی در واژن قرار داده شده و پیش از قرار دادن باید با آب مرطوب شود. اسفنج به مدت

2. Toxic shock syndrome

1. Emergency contraception

جدول ۱. روش‌های پیشگیری از بارداری

روش	منع مصرف‌های مطلق	فواید	معایب	درصد زنانی که ضمن استفاده از این روش باردار شدند	استفاده‌ی کاملاً درست استفاده‌ی معمولی
کاندوم، مردانه	حساسیت به لاتکس	گران نیست	میزان بالای خطای کاربران در استفاده‌ی درست حفاظت در برابر بیماری‌های قابل انتقال از راه جنسی از جمله ایدز (فقط کاندوم‌های لاتکس) کم شدن اثر در استفاده‌ی هم‌زمان با لوپریکانت‌های پایه‌ی روغنی احتمال بروز واکنش‌های حساسیتی در هر یک از زوجین	۲	۱۵
کاندوم، زنانه	حساسیت به پلی‌اورتان سابقه‌ی TSS	می‌تواند دقیقاً قبل از نزدیکی و یا از قبل در محل قرار داده شود حفاظت در برابر بیماری‌های قابل انتقال از راه جنسی از جمله ایدز	میزان بالای خطای کاربران در استفاده‌ی درست ناخوشایند بودن حاشه‌ی آویزان آن در خارج از واژن دشوار بودن	۵	۲۱
دیافرام با اسپرم‌کش	حساسیت به لاتکس یا اسپرم‌کش عفونت‌های ادراری راجعه سابقه‌ی TSS ناهنجاری‌های آناتومی شکم	ارزان کم کردن احتمال نئوپلازی دهانه‌ی رحم حفاظت نسبی در برابر بیماری‌های قابل انتقال از راه جنسی	میزان بالای خطای کاربران در استفاده‌ی درست کم شدن اثربخشی با افزایش تواتر نزدیکی افزایش احتمال عفونت‌های قارچی واژن، عفونت ادراری، و TSS تغییر میزان اثربخشی در صورت استفاده‌ی هم‌زمان با لوپریکانت‌های پایه‌ی روغنی تحریک دهانه‌ی رحم	۱۶	۱۷
کپ‌های دهانه‌ی رحم	حساسیت به اسپرم‌کش سابقه‌ی TSS ناهنجاری‌های آناتومی اندام‌های زنانه پاپ اسمیر غیرطبیعی	ارزان فاقد لاتکس حفاظت نسبی در برابر بیماری‌های قابل انتقال از راه جنسی FemCap قابل استفاده ۲۱ سال	میزان بالای خطای کاربران در استفاده‌ی درست کم شدن اثر در زنانی که سابقه‌ی زایمان دارند غیرقابل استفاده در دوران قاعدگی	۹	۱۶
اسپرم‌کش به تنهایی	حساسیت به اسپرم‌کش	گران نیست	میزان بالای خطای کاربران در استفاده‌ی درست پیش از هر بار نزدیکی باید دوباره استفاده شود انتقال HIV محافظت نکردن در برابر بیماری‌های قابل انتقال از راه جنسی	۱۶	۲۱
اسفنج	حساسیت به اسپرم‌کش عفونت‌های ادراری راجعه سابقه‌ی TSS ناهنجاری‌های آناتومی اندام‌های زنانه	گران نیست	میزان بالای خطای کاربران در استفاده‌ی درست غیرقابل استفاده در دوران قاعدگی کم شدن اثر در زنانی که سابقه‌ی زایمان دارند محافظت نکردن در برابر بیماری‌های قابل انتقال از راه جنسی	۹	۱۴

بیش از ۲۴ تا ۳۰ ساعت داخل باقی بماند. پس از خارج کردن، اسفنج باید دور انداخته شود (در استفاده‌ی مجدد مؤثر نیستند). اسفنج‌ها فقط در یک سایز موجود و بدون نسخه‌ی پزشک قابل خریداری هستند.

۲۴ ساعت، از بارداری پیشگیری می‌کند و این زمان ربطی به دفعات نزدیکی در این مدت ندارد. بعد از نزدیکی اسفنج باید حداقل ۶ ساعت دیگر در همان جا (داخل واژن) باقی بماند. به دلیل خطر سندرم شوک توکسیک، اسفنج نباید

## پیش گیری از بارداری هورمونی

این داروها یا ترکیبی از استروژن و پروژستین هستند، یا فقط حاوی پروژستین هستند. ضد بارداری های خوراکی برای نخستین بار در دهه ی ۱۹۶۰ میلادی ظاهر شدند. بعدها ضد بارداری های هورمونی گسترش زیادی پیدا کردند به طوری که اکنون شامل پیچ های ترانس درمال، حلقه های ضد بارداری واژینال، و ترکیبات تزریقی طولانی اثر، و ضد بارداری های داخل رحمی (IUDs) هستند. ضد بارداری های هورمونی ترکیبی اساساً قبل از لقاح جلوی بارداری را می گیرند. پروژستین ها بیشترین اثر ضد بارداری را می گذارند. این کار را از راه غلیظ کردن مخاط دهانه ی رحم که جلوی نفوذ اسپرم را می گیرد، کاهش تحرک اسپرم و در نتیجه به تأخیر انداختن انتقال آن، و القای آتروفی آندومتر، انجام می دهند. پروژستین ها مانع افزایش ناگهانی سطح LH شده و بنابراین تخمک گذاری را مهار می کنند. استروژن، آزادسازی FSH را از هیپوفیز مهار می کند که در جلوگیری از افزایش ناگهانی سطح LH نقش دارد و بدین ترتیب جلوی تخمک گذاری را می گیرد. هر چند، نقش اساسی استروژن، در ضد بارداری های هورمونی، پایدار نگه داشتن دیواره ی آندومتر و کنترل کردن سیکل است.

## استروژن ها

در ایالات متحده سه استروژن سنتتیک در ضد بارداری های هورمونی یافت می شود. استرادیول والرات، اتینیل استرادیول (EE) و مسترانول. تنها تفاوت این دو در این است که مسترانول در ناحیه ی 3-C دارای یک گروه متیل است. مسترانول برای اینکه از نظر فارماکولوژیک فعال شود ابتدا باید در کبد به اتینیل استرادیول تبدیل شود. تخمین زده می شود که قدرت مسترانول ۵۰٪ کمتر از اتینیل استرادیول است. بیش تر ضد بارداری های خوراکی ترکیبی حاوی ۲۰ تا ۵۰ میکروگرم اتینیل استرادیول هستند و پیچ های ترانس درمال، روزانه تقریباً ۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول آزاد می کنند. غلظت سرمی اتینیل استرادیول ایجاد شده با حلقه های ضد بارداری، نصف غلظت سرمی اتینیل استرادیول محاسب شده از ۳۰ میکروگرم ضد بارداری خوراکی است.

## پروژستین ها

پروژستین اصطلاحی است که به منظور توصیف پروژسترون های سنتتیک استفاده می شود. پروژستین ها از نظر فعالیت پروژسترونی، استروژنی، آندروژنی و نیز آندروژنی با هم تفاوت دارند. ویژگی های استروژنی و آندروژنی پروژستین ها به طور ثانویه وابسته به میزان متابولیسم آن پروژستین به ترکیبات استروژنی است. حال آنکه، فعالیت آندروژنی از یک سو ناشی از میزان شباهت ساختاری پروژستین به تستوسترون است و از سوی دیگر به توانایی آن در تأثیر بر غلظت های تستوسترون آزاد از طریق اثر بر گلوبولین های متصل به هورمون های جنسی وابسته است. در صورتی که میزان SHBG-TBG کاهش یابد، میزان تستوسترون آزاد افزایش پیدا می کند و عوارض آندروژنیک غالب می شود. پروژستین هایی که در حال حاضر در ضد بارداری های خوراکی به کار می روند عبارتند از: دزوژسترل، دروسپیرنون، نورژستیمیت، نوراتیندرن، نوراتیندرن استات، نوراتیندرن، نورژسترل، و لوونورژسترول (ایزومر فعال نورژسترل). پیچ ترانس درمال حاوی نورژسترومین بوده که متابولیت فعال نورژستیمیت است. حلقه های واژینال حاوی استونورژسترل، متابولیت دزوژسترل می باشد.

1. Sex hormone (testosterone)-binding globulin (SHBG-TBG)

## ضد بارداری های خوراکی

اگر ضد بارداری های خوراکی به درستی استفاده شوند میزان اثربخشی آن ها بیش از ۹۹٪ و به اندازه ی نابارور کردن با جراحی است. ولی اگر به طور معمولی استفاده شوند، تا ۷٪ از زنان مصرف کننده ممکن است دچار بارداری های ناخواسته شوند. ضد بارداری های خوراکی ترکیبی با دوز پایین، که امروزه در دسترس هستند در واقع اصلاح شده ی محصولات اند که نخستین بار در دهه ی ۱۹۶۰ میلادی عرضه شدند و حاوی استروژن و پروژستین بسیار بالاتری بودند. این فرمولاسیون های با دوز بالا عوارض جانبی زیاد و عواقبی چون مشکلات عروقی، حوادث ترومبومبولیک و سرطان داشتند. اما امروزه کاهش دوز استروژن و پروژستین در این ترکیبات تا حد زیادی این عوارض را کاهش داده است.

ضد بارداری های خوراکی تک فازی برای مدت ۲۱ روز حاوی مقادیر ثابت از استروژن و پروژسترون هستند و در ادامه حاوی ۷ قرص دارونما (در ایران به صورت قرص آهن در بازار) در قرص های YAZ هستند (جدول شماره ۲). قرص های دوفاست، سه فازی و چهارفازی حاوی مقادیر متغیری از استروژن و پروژسترون برای مدت ۲۱ روز و در ادامه حاوی ۷ قرص دارونما هستند. طی یک دهه ی گذشته، فرمولاسیون های ترکیبی چندفازی توانسته اند در مجموع، دوز هورمون صحرانی طی یک ماه را کاهش دهند، بدون اینکه اختلاف بالینی واضحی را با دیگر فرمولاسیون ها نشان دهد. تاکنون هیچ مطالعه منتشر شده ای نمایشگر افزایش ایمنی یا اثربخشی فرآورده های چندفازی در مقایسه با تک فازی نبوده است.

قرص های طولانی آزاد شونده یا Extended-cycle و رژیم های ترکیبی مداوم، پیشرفت های جدیدی هستند که می توانند برای افرادی که عوارض جانبی برایشان آزاردهنده است مفیدتر باشند. ضد بارداری های خوراکی Extended-cycle به جای ۲۱ قرص هورمونی حاوی ۸۴ قرص هورمونی هستند و در ادامه یک فاز ۷ روزه ی دارونما دارند. بدین ترتیب طی یک سال فقط ۴ سیکل قاعدگی رخ می دهد. یک محصول منحصر به فرد نیز وجود دارد که قرص های هورمونی برای مصرف روزانه طی یک سال عرضه می کند. رژیم های ترکیبی مداوم شامل ضد بارداری های خوراکی برای مدت ۲۱ روزاند که سپس برای ۷ روز (در فازی که به طور سنتی فاز دارونما می باشد)، با قرص هایی حاوی دوز بسیار پایین استروژن و پروژستین ادامه می یابد.

به ضد بارداری های خوراکی ای که حاوی پروژستین های جدیدتر (از جمله دزوژسترل، دروسپیرنون، ژستودن، و نورژستیمیت) هستند، گاهی ضد بارداری های خوراکی نسل سوم گفته می شود. این پروژستین ها خواص پروژستینی قوی داشته و اصلاً اثرات استروژنی ندارند و در مقایسه با لوونورژسترول از نظر تغییرات وزن، اثرات آندروژنیک کمتر دارند. بنابراین، به نظر می رسد که این ترکیبات پروفایل عوارض جانبی بهتری داشته باشند. از جمله به بهبود آکنه ی خفیف تا متوسط کمک کنند. دروسپیرنون هم چنین فعالیت های آنتی مینرالوکورتیکوئیدی دارد که می تواند منجر به افزایش وزن کمتری در مقایسه با لوونورژسترول شود.

متاسفانه کارآزمایی های بالینی کمی ضد بارداری های خوراکی را با هم مقایسه کرده اند و حجم نمونه ها کوچک بوده است، بنابراین ارتباط واقعی این تفاوت ها با عملکرد انتخابی و فعالیت آندروژنی کمتر آن ها همچنان ناشناخته است. به عنوان مثال، یک مطالعه ی مروری کتابخانه ی کوکربین نشان داد که شواهدی مبنی بر وجود ارتباط بین افزایش وزن و مصرف ضد بارداری های خوراکی ترکیبی یا پیچ های ترکیبی پوستی وجود نداشت. در جدول ۲ ضد بارداری های خوراکی در دسترس، با نام های تجاری و ترکیبات هورمونی شان، آورده شده اند.