

## بررسی اثربخشی و برخی عوارض استفاده از قرص Megestrol acetate در به تعویق انداختن قاعدگی زنان و مقایسه‌ی آن با مصرف قرص استروژن با دوز کم (LD)

دکتر تاج السادات علامه<sup>۱</sup>، دکتر زهرا علامه<sup>۱</sup>، فاطمه معتمدی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** مهار قاعدگی به دلایل متعددی مورد خواست زنان است. اجتناب از خونریزی رحمی ممکن است به ویژه در طول تعطیلات، مسافرت‌ها، اردوها، مانورهای نظامی، وقایع خاص، امتحانات آکادمیک یا رقابت‌های ورزشی مطلوب باشد. این تحقیق با تاکید بر ایمنی (Safety) قرص Megestrol acetate با هدف تعیین تأثیر این دارو در به تأخیر انداختن قاعدگی در مقایسه با قرص‌های ترکیبی ضد حاملگی خوراکی (COCs یا Combined oral contraceptives) انجام شد.

**روش‌ها:** این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) انجام شد. ۱۴۰ نفر از متقاضیان تعویق قاعدگی، که عازم سفرهای زیارتی بودند، در دو گروه دریافت‌کننده قرص استروژن با دوز کم (LD) و Megestrol acetate به صورت تصادفی تقسیم شدند. داده‌ها از طریق پرسش‌نامه‌ی محقق ساخته گردآوری شد و با آزمون‌های Mann-Whitney U و  $\chi^2$  مورد تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** فراوانی افرادی که عوارضی چون سردرد یا سرگیجه ( $P < 0/05$ )، تهوع یا استفراغ ( $P < 0/05$ )، بی‌ثباتی و تغییر در اشتها ( $P < 0/05$ ) و تغییر در میل جنسی ( $P < 0/05$ ) را گزارش کردند، در گروه زنان مصرف‌کننده LD در مقایسه با مصرف‌کنندگان Megestrol acetate به طور معنی‌داری بیشتر بود.

**نتیجه‌گیری:** قرص Megestrol acetate را می‌توان به عنوان روشی با کارایی (Efficacy) برابر با LD اما ایمن‌تر (Safe) جهت به تعویق انداختن قاعدگی معرفی کرد.

**واژگان کلیدی:** به تعویق انداختن قاعدگی، قرص استروژن با دوز کم (LD)، قرص Megestrol acetate

**ارجاع:** علامه تاج السادات، علامه زهرا، معتمدی فاطمه. بررسی اثربخشی و برخی عوارض استفاده از قرص Megestrol acetate در به تعویق انداختن قاعدگی زنان و مقایسه‌ی آن با مصرف قرص استروژن با دوز کم (LD). مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۳۴): ۵۴۳-۵۳۲

### مقدمه

قاعدگی (Menstruation) یک شاخص برای نشان دادن ظرفیت تولیدمثلی زنان است و با وجود این که به عنوان یک آزار و اذیت برای زن تلقی می‌شود، اما

حکایت از زنانگی (Femaleness) و توانایی باروری

(Fertility) دارد (۱).

اکثر خانم‌های مدرن در طول زندگی خود

سیکل‌های قاعدگی بیشتری را نسبت به خانم‌های

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: f\_moatamedy@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: فاطمه معتمدی

باشد. نوجوانان تمایل زیادی به کاهش تعداد دفعات قاعدگی دارند؛ به عنوان مثال، آن‌ها مجبورند با دیس‌منوره و ناراحتی ناشی از محدودیت دسترسی به مسکن‌ها، نوارهای بهداشتی و ... در طول روزهای مدرسه مقابله کنند. خانم‌هایی که نقص جسمی یا عقب‌ماندگی ذهنی دارند ممکن است در طول قاعدگی مشکلات متعددی از نظر مسایل بهداشتی داشته باشند؛ مهار قاعدگی در این جمعیت می‌تواند فواید ویژه‌ای در بر داشته باشد (۶).

در کشور ما، یکی از گروه‌هایی که خواستار به تعویق انداختن قاعدگی هستند، زنان عازم سفرهای زیارتی می‌باشند و بیش‌ترین مورد آن در زائران سفر ملکوتی حج، به خصوص حج تمتع، دیده می‌شود. شاید بزرگ‌ترین مشکل زائران در این میان، نگرانی در مورد عوارض ناشی از مصرف دارو باشد. مهم‌ترین عارضه، وقوع قاعدگی حین مصرف (شکست) و از آن شایع‌تر، وقوع لکه‌بینی حین مصرف می‌باشد که این عارضه باعث ایجاد اشکال در انجام وظایف شرعی، که هدف اصلی سفر بوده است، می‌شود (۷).

به لحاظ اقتصادی نیز به نظر می‌رسد که هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم ناشی از به تأخیر انداختن قاعدگی در مقایسه با یک قاعدگی ماهیانه کمتر باشد. برآورد این هزینه‌ها بر اساس هزینه‌ی ناشی از مصرف قرص‌های پیش‌گیری خوراکی (Combined oral contraceptives یا COCs)، محصولات بهداشتی، ضد دردها، درمان جایگزین کردن آهن، هزینه‌ی ناشی از مراجعه به پزشک و هزینه‌های ناشی از حضور نیافتن در محل کار سنجیده می‌شود (۶).

نسل‌های قبل، به دلیل منارک زودتر، حاملگی‌های کمتر، کاهش دوره‌ی شیردهی (Breast feeding) و یائسگی دیرتر، تجربه می‌کنند. علاوه بر این، تکرار تخمک‌گذاری منظم ممکن است خطر بعضی بیماری‌ها، نظیر سرطان تخمدان، را در بعضی خانم‌ها افزایش دهد (۲).

طولانی کردن سیکل قاعدگی علائم مرتبط با خونریزی را، که به مرحله‌ی رهایی از هورمون‌ها (Hormone-free interval) نسبت داده می‌شود، بهبود می‌بخشد. از طرفی، گاهی لازم است که برای سلامتی فرد از تعداد دفعات خونریزی کاسته شود (۳).

به عبارتی دیگر، مهار قاعدگی با این مکانیسم که حجم و تکرار خونریزی رحمی و نوسانات هورمونی در طول سیکل را کاهش می‌دهد، می‌تواند در پیش‌گیری یا درمان وضعیت‌های بالینی متعددی مؤثر باشد؛ کاهش خطر ابتلا به سرطان اندومتر و تخمدان، تسکین دیس‌منوره، پیش‌گیری و درمان منوراژی، پیش‌گیری و درمان آنمی، پیش‌گیری و درمان خونریزی شدید مرتبط با لیومیوم رحمی، درمان دردهای مرتبط با اندومتریوز، پیش‌گیری از Menstrual migraine و کنترل علائم مرتبط با سندرم پیش از قاعدگی از جمله‌ی آثار مهار قاعدگی است (۴-۵).

مطالعات جهانی نشان داده است که بیشتر خانم‌ها وقتی مطلع می‌شوند که خونریزی ماهیانه برای سلامتی‌شان لازم نیست، از کاهش تعداد دفعات قاعدگی حمایت می‌کنند (۶). اجتناب از خونریزی رحمی ممکن است به ویژه در طول تعطیلات، مسافرت‌ها، اردوها، مانورهای نظامی، وقایع خاص، امتحانات آکادمیک و یا رقابت‌های ورزشی مطلوب

قرص‌های حاوی پروژسترون تنها، آثار متابولیک قابل توجهی ندارند به عنوان مثال مقادیر چربی، متابولیسم کربوهیدرات و فاکتورهای انعقادی با مصرف آن‌ها تغییر نمی‌کند (۱۱).

همچنین، در گروه‌هایی با ممنوعیت مصرف COCs مواجه هستیم؛ بیماران مبتلا به حالات وخیم طبی نظیر دیابت همراه با بیماری عروقی از این دسته هستند. در این شرایط، Megestrol acetate انتخاب مناسبی محسوب می‌شود (۹).

Megestrol acetate یک پروژستین صناعی با آثار Progestational شبیه به پروژسترون است که در سقط، اندومتریوز و اختلالات سیکل قاعدگی مورد مصرف دارد. جزء داروهای محرک اشتها (که با این اثر در درمان بی‌اشتهایی، کاشکسی و درمان کاهش وزن در بیماران مبتلا به ایدز مصرف می‌شود) و آنتی‌نئوپلاستیک [در درمان سرطان سینه (Breast cancer)] می‌باشد. در ترکیب با اتینیل استرادیول به عنوان یک روش پیش‌گیری از بارداری خوراکی مطرح است و در زنان یائسه، در HRT (Hormone replacement therapy) کاربرد دارد. این دارو با نام تجاری Megace توسط Par Pharmaceuticals Inc. (آمریکا) وارد بازار شده است (۱۲).

Megestrol acetate با دوز ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم در روز قادر به مهار قاعدگی می‌باشد و متقاضیان می‌توانند با این رژیم دارویی، برای بازه‌ی زمانی قابل توجهی قاعدگی خود را به تعویق بیندازند (۱۳).

پروژسترون خوراکی تحت نظارت خوب و دقیقی می‌تواند جهت تنظیم سیکل ماهانه مورد استفاده قرار گیرد. اگر آمنوره هدف است، مصرف مداوم

دانشمندان مرکز تحقیقات پریمات‌های منطقه‌ی Oregon، یافته‌هایی را درباره میمون‌ها منتشر کرده‌اند مبنی بر این که دوزهای مختلف آنتاگونیست‌های پروژسترون می‌تواند قاعدگی را در این حیوانات به طور برگشت‌پذیر بلوک کند؛ البته، میزان اثربخشی این روش وابسته به دوز است. میمون‌هایی که مورد مطالعه قرار گرفتند، جزء معدود حیواناتی هستند که به طور منظم خون‌ریزی دارند و سیکل قاعدگی در آن‌ها بسیار شبیه الگوی قاعدگی در زنان است. در پایان مشخص شد که این شیوه یک شیوه‌ی ایمن به منظور مهار کردن قاعدگی در میمون‌ها می‌باشد، اما نیاز است که ایمن بودن این روش بر روی زنان نیز به اثبات برسد (۸).

این مطالعات به منظور ارائه‌ی روشی ایمن برای زنانی انجام می‌گیرد که قصد شرکت در برنامه‌های نظامی، برنامه‌های فضایی و یا هر شغل پرسترس دیگر را دارند و خواهان به تعویق انداختن قاعدگی برای مدت کوتاهی هستند (۸).

روش‌های خوراکی به منظور به تعویق انداختن قاعدگی در دسترس است. عوامل مؤثر در انتخاب یک شیوه شامل کارایی نسبی، عوارض جانبی، هزینه، طول مدت به تعویق انداختن قاعدگی، اثر آن بر شیردهی و نوزاد و تأثیر بالقوه‌ی آن روش بر قدرت زاد و ولد در آینده می‌باشد (۹).

مصرف COCs یکی از این روش‌ها است. COCs حاوی ترکیبات حاوی استروژن و پروژسترون و یکی از روش‌های مؤثر در پیش‌گیری هستند (۹). اثر نهایی COCs به دوز استروژن و پروژسترون و نیز به نوع پروژسترون بستگی دارد (۱۰)؛ اما به دنبال مصرف قرص‌های ترکیبی عوارضی ایجاد می‌شود. در حالی که

بیش از ۱۵ نخ سیگار در روز، داشتن عوامل خطر متعدد برای بیماری‌های قلبی-عروقی (مانند سن بالا، استعمال سیگار، دیابت، فشارخون و...)، فشار خون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۶۰ میلی‌متر جیوه و یا فشار خون دیاستولی بیشتر یا مساوی ۱۰۰ میلی‌متر جیوه به همراه بیماری‌های عروقی، ابتلا یا سابقه‌ی ابتلا به ترومبوز وریدی عمقی یا آمبولی ریه، جراحی عمده توأم با بی‌حرکتی طولانی مدت، ابتلا یا سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌های ایسکمیک قلبی، سکته‌ی مغزی، بیماری عارضه‌دار دریچه‌ی قلبی، میگرن به همراه علائم عصبی فوکال (میگرن همراه با Aura)، میگرن بدون علائم عصبی فوکال در سن بالاتر از ۳۵ سال، سرطان پستان در حال حاضر، دیابت به همراه نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی، بیماری عروقی یا دیابت به مدت بیش از ۲۰ سال، سیروز شدید یا هپاتیت ویروسی فعال، تومورهای کبدی (خوش‌خیم یا بدخیم) و شیزوتوزومیاز به همراه فیروز شدید کبدی (۱۰) و نداشتن موارد منع مصرف Megestrol acetate نظیر حساسیت دارویی و حاملگی (۱۳) می‌شد؛ البته قرص‌های حاوی پروژسترون تنها را نباید در زنان مبتلا به خونریزی رحمی توجیه نشده، به ویژه در زنان مسن‌تر، تجویز نمود (۱۱).

معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل عدم مصرف مرتب، عدم همکاری بیمار (پاسخ دادن به پرسشنامه به صورت ناقص یا پست نکردن پاکت نامه‌ی حاوی پرسشنامه)، وجود IUD (Intrauterine device) و وجود حاملگی می‌شد.

در گروه ۱ به مقدار ۴۰ میلی‌گرم Megestrol acetate با نام تجاری Megace و در گروه ۲ نیز قرص استروژن با دوز کم (LD) جهت

پروژسترون خوراکی می‌تواند مؤثر باشد. عوارض شامل خونریزی میان‌دوره‌ای و اختلالاتی در خلق و همچنین، افزایش اشتها می‌باشد با مصرف Megestrol acetate نیز دیده شده است (۱۴).

این تحقیق با تأکید بر ایمنی (Safety) قرص Megestrol acetate، با هدف تعیین تأثیر این دارو در به تأخیر انداختن قاعدگی در مقایسه با COCs انجام شد و در آن، عوارضی همچون لکه‌بینی، تهوع و استفراغ، درد یا نفخ شکم، خارش و التهاب در ناحیه‌ی تناسلی، سردرد و سرگیجه، تغییر در اشتها، تغییر در میل جنسی و گرگرفتگی مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به اهمیت استفاده‌ی کامل از سفرهای زیارتی برای زنان سنین باروری (Reproductive ages) در صورتی که قرص Megestrol acetate از نظر کارایی (Efficacy) با قرص‌های COCs برابری کند، تنوع داروهای مؤثر در به تعویق انداختن قاعدگی باعث بروز آرامش برای زنان متقاضی تعویق قاعدگی می‌شود.

## روش‌ها

طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی (Clinical trial) از بین متقاضیان تعویق قاعدگی، که عازم سفرهای زیارتی و حاضر به همکاری بودند، تعداد ۱۴۰ نفر انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. افرادی که موردی برای منع مصرف استروژن و پروژسترون داشتند، از همان ابتدا از مطالعه حذف شدند و سپس، نمونه‌ها به صورت تصادفی در ۲ گروه قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بودن در سنین باروری، داشتن قاعدگی منظم، نداشتن موارد منع مصرف COCs نظیر سن بیشتر از ۳۵ سال، استعمال

تعویق قاعدگی تجویز شد.

قرص Megestrol acetate از زمان شروع فاز لوتئال، یعنی روز چهاردهم سیکل قاعدگی، تجویز شد. مصرف قرص‌های COCs را در هر روزی از سیکل قاعدگی می‌توان شروع کرد (۱۵)؛ ما برای یکسان‌سازی الگوی خون‌ریزی، قرص LD را از روز پنجم سیکل قاعدگی به میزان روزی ۱ عدد تجویز کردیم.

پرسش‌نامه‌ای حاوی ۲۷ سؤال (شامل سؤالات باز و بسته) در راستای بررسی فرضیات تحقیق طراحی شد. در ابتدای پرسشنامه نوع داروی تجویز شده مشخص گردید و بر اساس این که در هر مراجعه کننده کدام قرص تجویز می‌شد، از همکاران رشته‌ی مامایی که در مطب متخصصین زنان مشغول به کار بودند، خواسته شد تا اسامی افراد مایل به همکاری و شماره‌ی تماس آن‌ها در لیست جداگانه‌ای ثبت شود. سپس، پرسشنامه داخل پاکت نامه‌ی در باز، که تمبر روی آن زده شده و نشانی گیرنده روی آن نوشته شده بود، به افراد شرکت کننده تحویل شد. همکاران ماما، متقاضیان به تعویق انداختن قاعدگی حاضر به همکاری را به طور شفاهی توجیه کرده، راجع به اهمیت پرسشنامه و نحوه‌ی پاسخ دادن به سؤالات توضیحات لازم را به آنان می‌دادند.

در پایان، از متقاضیان درخواست شد که ۱ روز پس از مصرف کامل قرص تجویز شده، پرسشنامه را تکمیل کنند. جمع‌آوری داده‌ها از طریق دریافت پاکت‌های پست شده توسط شرکت‌کنندگان و مصاحبه تلفنی صورت گرفت.

کلیه‌ی اطلاعات به دست آمده وارد نرم‌افزار آماری پژوهشی PASW نسخه‌ی ۱۸ (SPSS Inc., Chicago, IL) شد و مورد تجزیه و

تحلیل قرار گرفت. فاکتورهای کمی به صورت  $Mean \pm SD$  و فاکتورهای کیفی به صورت Number (percent) گزارش شدند.

جهت آزمودن فرضیات از آزمون‌های Mann-Whitney U و  $\chi^2$  استفاده شد. در کلیه‌ی موارد مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

### یافته‌ها

شرکت‌کنندگان در این پژوهش، ۱۴۰ نفر از واجدین شرایط ورود به مطالعه بودند که میانگین سنی آن‌ها ۴۲ سال بود. از جمله‌ی اطلاعات جمعیت‌شناختی دیگر می‌توان به تعداد فرزندان، تعداد حاملگی و تعداد سقط اشاره کرد. یافته‌ها به تفکیک دو گروه ۷۰ نفره، در جدول ۱ آورده شده است.

از میان ۸ مؤلفه‌ای که بین ۲ گروه مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت، فراوانی افرادی که عوارضی چون سردرد یا سرگیجه، تهوع یا استفراغ، بی‌ثباتی و تغییر در اشتها و تغییر در میل جنسی را گزارش کردند به نحو معنی‌داری در گروه مصرف‌کنندگان Megestrol acetate کمتر بود. ۱۷ نفر (۲۴/۳ درصد) از گروه مصرف‌کننده‌ی LD و ۳۹ نفر (۵۵/۷ درصد) از مصرف‌کنندگان Megestrol acetate در طول مصرف دارو با هیچ عارضه‌ای مواجه نشدند (جدول ۲).

در مؤلفه‌هایی چون رضایت‌مندی، لکه‌بینی، خارش و التهاب ناحیه‌ی واژینال، گرگرفتگی و درد یا نفخ شکم دو گروه زنان مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند.

همچنین، بر اساس نتایج آزمون Mann-Whitney U، تفاوت معنی‌داری در میزان به تعویق انداختن قاعدگی در بین دو گروه LD

از ۱۷ نفری که قرص را در نیمه‌ی دوم مصرف کرده بودند، ۲ نفر دچار عارضه‌ی لکه‌بینی شدند؛ از این نظر، تفاوتی معنی‌داری بین افراد وجود نداشت ( $P = ۰/۱۹$ ). به عبارت دیگر، زمان شروع مصرف قرص LD باعث تفاوت در میزا لکه‌بینی نشد و ۲۰ درصد از مصرف‌کنندگان قرص LD، بدون اهمیت داشتن این که از روز چندم سیکل قاعدگی خود قرص را مصرف کرده بودند، دچار لکه‌بینی شدند.

Megestrol acetate و ( $۲۱/۹ \pm ۱۳/۴$  روز) وجود نداشت ( $P = ۰/۱۳۰$ ). از بین گروه ۷۰ نفره‌ی مصرف‌کننده‌ی LD، ۹ نفر به این سؤال که از روز چندم سیکل خود قرص را شروع کردند، پاسخ نداده بودند. از بین ۶۱ نفر باقی‌مانده، ۴۴ نفر در نیمه‌ی اول و ۱۷ نفر در نیمه‌ی دوم قرص را مصرف کرده بودند. از ۴۴ نفری که قرص را در نیمه‌ی اول استفاده کرده بودند، ۱۲ نفر و

جدول ۱. اطلاعات جمعیت شناختی به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

Megestrol acetate	استروژن با دوز کم (LD)		
۱۱ (۱۵/۷)	۹ (۱۲/۹)	۱۵-۳۰ سال	سن
۳۱ (۴۴/۳)	۵۰ (۷۱/۴)	۳۰-۴۵ سال	
۲۸ (۴۰/۰)	۱۱ (۱۵/۷)	۴۵ سال به بالا	
۸ (۱۱/۴)	۵ (۷/۱)	۰	تعداد فرزندان
۷ (۱۰/۰)	۹ (۱۲/۹)	۱	
۱۷ (۲۴/۳)	۲۲ (۳۱/۴)	۲	
۲۵ (۳۵/۷)	۲۴ (۳۴/۳)	۳	
۱۰ (۱۴/۳)	۵ (۷/۱)	۴	
۲ (۲/۹)	۴ (۵/۷)	۵	
۱ (۱/۰)	۱ (۱/۴)	۶	
۷ (۱۰/۰)	۴ (۵/۷)	۰	تعداد حاملگی
۵ (۷/۱)	۷ (۱۰/۰)	۱	
۱۷ (۲۴/۳)	۲۱ (۳۰/۰)	۲	
۱۸ (۲۵/۷)	۲۰ (۲۸/۶)	۳	
۱۵ (۲۱/۴)	۵ (۷/۱)	۴	
۲ (۲/۹)	۷ (۱۰/۰)	۵	
۶ (۸/۶)	۴ (۵/۷)	۶	
۰ (۰)	۱ (۱/۴)	۷	
۰ (۰)	۱ (۱/۴)	۸	
۵۴ (۷۷/۱)	۵۱ (۷۲/۹)	۰	تعداد سقط
۱۲ (۱۷/۱)	۱۲ (۱۷/۱)	۱	
۲ (۲/۹)	۶ (۸/۶)	۲	
۱ (۱/۴)	۱ (۱/۴)	۳	
۱ (۱/۴)	۰ (۰)	بیشتر از ۳	

داده‌ها بر اساس تعداد (درصد) نشان داده شده است.

جدول ۲. مقایسه‌ی فراوانی رضایت‌مندی و عوارض مصرف قرص در دو گروه

مقدار P	Megestrol acetate		استروژن با دوز کم (LD)				
	خیر	بله	خیر	بله			
۰/۲۹۰	۱۱ (۱۵/۷)	۵۹ (۸۴/۳)	۱۷ (۲۴/۳)	۵۳ (۷۵/۷)	رضایت‌مندی		
۱/۰۰۰	۵۷ (۸۱/۴)	۱۳ (۱۸/۶)	۵۶ (۸۰/۰)	۱۴ (۲۰/۰)	لکه‌بینی		
۰/۰۰۳	۶۳ (۹۰/۰)	۷ (۱۰/۰)	۴۸ (۶۸/۶)	۲۲ (۳۱/۴)	سردرد یا سرگیجه		
۰/۱۲۸	۶۷ (۹۵/۷)	۳ (۴/۳)	۶۱ (۸۷/۱)	۹ (۱۲/۹)	خارش و التهاب		
۰/۱۲۷	۶۱ (۸۷/۱)	۹ (۱۲/۹)	۵۳ (۷۵/۷)	۱۷ (۲۴/۳)	گرگرفتگی		
۰/۴۶۰	۶۵ (۹۲/۹)	۵ (۷/۱)	۵۶ (۸۰/۰)	۱۴ (۲۰/۰)	درد شکم		
< ۰/۰۰۱	۶۶ (۹۴/۳)	۴ (۵/۷)	۴۵ (۶۴/۳)	۲۵ (۳۵/۷)	تهوع و استفراغ		
	بدون تغییر	کاهش	افزایش	بدون تغییر	کاهش	افزایش	
۰/۰۰۱	۶۳ (۹۰/۰)	۵ (۷/۱)	۲ (۲/۹)	۴۷ (۶۷/۱)	۲۲ (۳۱/۴)	۱ (۱/۴)	اشتها
۰/۰۰۹	۶۵ (۹۲/۹)	۵ (۷/۱)	۰ (۰/۰)	۵۳ (۷۵/۵)	۱۳ (۱۸/۶)	۴ (۵/۷)	میل جنسی

داده‌ها بر اساس تعداد (درصد) نشان داده شده است.

مقادیر با استفاده از آزمون  $\chi^2$  با یکدیگر مقایسه شده است.

جدول ۳. فراوانی عوارض منجر به قطع مصرف در دو گروه

Megestrol acetate	استروژن با دوز کم (LD)	
۵ (۷/۱)	۳ (۴/۳)	لکه‌بینی
۰ (۰)	۲ (۲/۹)	تهوع
۰ (۰)	۱ (۱/۴)	درد شکم
۰ (۰)	۰ (۰)	خارش و التهاب
۰ (۰)	۱ (۱/۴)	سردرد
۰ (۰)	۱ (۱/۴)	اشتها
۰ (۰)	۱ (۱/۴)	میل جنسی
۰ (۰)	۲ (۲/۹)	گرگرفتگی

داده‌ها بر اساس تعداد (درصد) نشان داده شده است.

مصرف دارو شد، متنوع‌تر بود.

بر اساس جدول شماره‌ی ۳، تنها عارضه‌ی منجر

به قطع مصرف دارو در گروه Megestrol acetate،

لکه‌بینی بود؛ از میان ۱۳ نفری که دچار لکه‌بینی

شدند، ۵ نفر (۷/۱ درصد) مصرف خود را ادامه

ندادند. اما همان‌طور که در جدول مشاهده می‌شود،

عوارضی که در مصرف‌کنندگان LD مانع از ادامه

### بحث

استفاده از COCs عوارضی را به دنبال دارد که از آن

جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد (۱۱):

- تهوع، استفراغ، نفخ شکم، تندرینس پستان،

تغییرات خلق و خو و سردرد

Breakthrough bleeding - که شایع‌ترین عارضه‌ی COCs می‌باشد، با افزایش دوز استروژن کمتر اتفاق می‌افتد؛ چرا که استروژن موجب پایداری آندومتر می‌شود. فراموش کردن قرص و استعمال سیگار منجر به افزایش میزان Breakthrough bleeding و کاهش کارایی این قرص‌ها می‌گردد.

- افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی که در زنان سالم در سن زیر ۳۵ سال پایین است. خطر سکته‌ی قلبی در زنان بالای ۳۵ سال سیگاری، به خصوص در زنان Heavy smoker (مصرف بیش از ۱۵ نخ سیگار در روز) بالاست.

- افزایش خطر پرفشاری خون، به طوری که در اکثر مطالعات، مصرف COCs با یک افزایش کم اما مهم در خطر بروز Ischemic stroke همراه بوده است.

- افزایش خطر بیماری‌های ترومبوآمبولیک وریدی که در مصرف هر دو نوع قرص استروژن با دوز کم و زیاد دیده شده است (۸). استروژن فارماکولوژیک تولید فاکتورهای انعقادی را افزایش می‌دهد و بدون توجه به نوع پروژسترون، تمام روش‌های خوراکی جلوگیری از حاملگی با دوز کم، خطر ترومبوآمبولی وریدی را افزایش می‌دهند؛ این خطر، به دلیل محتوای استروژنی این روش است (۹).

اگرچه برای قرص‌های حاوی پروژسترون تنها عوارضی مثل تغییرات در خلق، حساسیت پستان، تغییرات در اشتها و لکه‌بینی مطرح است، اما باید متذکر شد که این قرص‌ها عوارض خیلی کمتری نسبت به داروهای ترکیبی استروژن- پروژسترون دارند و خیلی کمتر باعث عارضه‌ی ترومبوآمبولیک و

تغییر در پروسه‌های متابولیک می‌شوند (۶).

البته خطر واقعی ترومبوز وریدی در اثر روش‌های خوراکی دوز کم جلوگیری از حاملگی، در بررسی‌های جدید نسبت به بررسی‌های قبلی کمتر گزارش شده است. برخی از صاحب‌نظران چنین استدلال می‌کنند که این امر ناشی از تجویز ترجیحی و اثر استفاده‌کننده‌ی سالم بوده است (۹). با این وجود، این گفته نیز منطقی است که این خطر کمتر، ممکن است بازتاب غربال‌گری بهتر بیماران و دوزهای کمتر استروژن باشد. میزان خطر با افزایش سن و وزن بدن بیشتر می‌شود. ترومبوز شریانی (انفارکتوس میوکارد و سکته‌ی مغزی) با دوز استروژن ارتباط «دوز- پاسخ» دارد؛ اما اطلاعات موجود برای تعیین تفاوت خطر با محصولات حاوی ۲۰، ۳۰ یا ۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول کافی نیست. بررسی‌های جدید این عقیده را که خطر ترومبوز شریانی و وریدی حاصل جزء استروژنی قرص‌های ترکیبی جلوگیری از حاملگی است، تقویت می‌کند (۹).

محققان سازمان بهداشت جهانی در یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی نتوانستند نشانه‌ای از افزایش خطر سکته‌ی مغزی، انفارکتوس میوکارد یا ترومبوآمبولی وریدی در ارتباط با مصرف قرص‌های پروژستینی صرف پیدا کنند. همچنین، تأثیری بر روی سیستم انعقادی کشف نشد. احتمال می‌رود، این قرص‌ها را بتوان در زنان دارای سابقه‌ی حملات قبلی ترومبوز به کار برد (۱۰).

در مورد قرص‌های پروژسترونی، با قطع دارو فرد به سرعت قدرت باروری خود را به دست می‌آورد؛ برخلاف وجود تأخیری که در انواع ترکیبی قرص‌های خوراکی جلوگیری از حاملگی دیده



می‌شود. قرص‌های حاوی پروژسترون تنها، اغلب انتخابی عالی در زنان شیرده است و تولید شیر را مختل نمی‌کند (۱۱).

نتایج مطالعه‌ی ما نشان داد که شیوع سردرد و سرگیجه در بین مصرف‌کنندگان LD (۳۱/۴ درصد) به طور معنی‌داری بیشتر از مصرف‌کنندگان Megestrol acetate (۱۰/۰ درصد) بوده است. Sulak و همکاران در تحقیق خود سردرد را جزء عوارض ایجاد شده در حین مصرف و پس از قطع مصرف COCs آورده‌اند (۱۶). Perry و Lowdermilk نیز معتقدند که یکی از عوارض جزء استروژنی قرص‌های COCs، سرگیجه است (۱۷).

تهوع یکی از عوارض منفی قرص‌های COCs است که این احساس تهوع ممکن است به علت سطوح استروژن موجود در قرص باشد (۷). در مطالعه‌ی ما، ۳۵/۷ درصد از مصرف‌کنندگان LD مقایسه با ۵/۷ درصد از مصرف‌کنندگان Megestrol acetate دچار عارضه‌ی تهوع و استفراغ شدند. تهوع و استفراغ از عوارض جانبی زودرس هستند و بعد از چندین ماه مصرف کاهش می‌یابند (۱۸). البته برخی محققان معتقدند که عارضه‌ی تهوع با ادامه مصرف قرص LD بهبود می‌یابد؛ اما باید توجه داشت که به خصوص، با افزایش دوز دارو (به علت وقوع لکه‌بینی) احتمال وقوع تهوع بیشتر می‌شود (۷).

برخی از عوارض جانبی قرص‌های خوراکی ترکیبی جلوگیری از حاملگی، نظیر ناراحتی دستگاه گوارش و سردرد، مصرف آن‌ها را غیرقابل قبول می‌کند؛ در این شرایط نیز باید استفاده از قرص‌های پروژسترونی صرف را در نظر گرفت (۹).

در این مطالعه، تغییر در اشتها به طور معنی‌داری در مصرف‌کنندگان LD بیشتر بود و از میان کسانی که تغییر در اشتها داشتند، ۹۵ درصد، آن را به صورت کاهش در اشتها تجربه کرده بودند. در گروه مصرف‌کننده‌ی Megestrol acetate، ۹۰ درصد افراد تغییر در اشتها نداشتند و از میان کسانی که تغییر در اشتها را ذکر کردند نیز تعداد کمتری افزایش در اشتها را ذکر نمود. یکی از کاربردهای درمانی قرص Megestrol acetate این است که به عنوان افزایش دهنده‌ی اشتها (Appetite inducer) استفاده می‌شود (۱۲)؛ البته این اثر در دوزهای بالا دیده می‌شود. به عنوان مثال، در درمان کاشکسی ناشی از بیماری‌های نظیر سرطان، دوزهای ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم در روز مورد استفاده قرار می‌گیرد تا بتواند مؤثر باشد (۱۳). بنابراین، همان‌گونه که انتظار می‌رفت، با تجویز ۴۰ میلی‌گرم در روز از این دارو تغییرات قابل توجهی در اشتها نداشتیم.

در پژوهش حاضر، ۷۵/۷ درصد از مصرف‌کنندگان LD و ۹۲/۹ درصد از مصرف‌کنندگان Megestrol acetate هیچ‌گونه تغییری در میل جنسی نداشتند و این تفاوت نیز به لحاظ آماری معنی‌دار بود. هرچند تفاوت تغییرات در میل جنسی به طور معنی‌داری در گروه Megestrol acetate کمتر بود، اما نتایج به دست آمده را نمی‌توان تا حد زیادی معتبر دانست و آن را تعمیم داد؛ چرا که با توجه به ماهیت معنوی این سفر، افراد شرکت‌کننده در پژوهش شرایط ویژه‌ای داشته‌اند و شاید در شرایطی غیر از این، نتایج متفاوتی به دست می‌آید.

رژیم‌های حاوی پروژسترون تنها، موفقیت کمتری نسبت به رژیم‌های حاوی استروژن- پروژسترون

دارند و بیشتر با نامنظمی در سیکل قاعدگی همراه‌اند (۱۳). در مطالعه‌ی ما، شیوع لکه بینی در دو گروه نزدیک به هم بود (در مصرف کنندگان LD برابر ۲۰ و در مصرف کنندگان Megestrol acetate به میزان ۱۸/۶ درصد) و از لحاظ آماری، تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. اما، به دست آمدن این نتیجه که ۲۰ درصد از مصرف کنندگان قرص LD دچار عارضه‌ی لکه‌بینی شدند، جای تعجب داشت؛ چرا که، با توجه به سایر مطالعات، تجربه‌ی بالینی و مطالعه‌ی Pilot که در ابتدا انجام دادیم، شیوع لکه‌بینی به دنبال مصرف قرص LD نمی‌بایست تا این حد بالا باشد. به همین دلیل، بررسی کردیم که مصرف کنندگان LD از چه روزی از سیکل قاعدگی خود قرص را مصرف کرده‌اند و آیا زمان مصرف با عارضه‌ی لکه‌بینی ارتباطی دارد یا خیر؟

بررسی ما حاکی از آن بود که لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین شیوع لکه‌بینی در زمان‌های مختلف شروع مصرف دارو وجود نداشت. به بین دیگر، این ۲۰ درصد، بدون اهمیت داشتن این که از روز چندم سیکل قاعدگی خود قرص را مصرف کرده‌اند، دچار

لکه بینی شدند.

نکته قابل توجه این است که در مطالعه‌ی حاضر، تنها عارضه‌ای که منجر به قطع مصرف در میان گروه Megestrol acetate شد، لکه‌بینی بود؛ اما عوارض متنوعی مانع از ادامه‌ی مصرف دارو در گروه LD شد. در نهایت، با توجه به این که عارضه‌ی لکه‌بینی، به عنوان مهم‌ترین نگرانی در میان مصرف کنندگان Megestrol acetate، نسبت به قرص LD بیشتر نبود و از طرف دیگر، در مقایسه با قرص LD، این دارو طیف محدودتری از عوارض را به دنبال داشت، می‌توان به عنوان نتیجه‌ی این پژوهش، قرص Megestrol acetate را به عنوان روشی با کارایی (Efficacy) برابر با LD اما ایمن‌تر (Safe) جهت به تعویق انداختن قاعدگی معرفی کرد.

### تشکر و قدردانی

در پایان از زحمات سرکار خانم احیا زرشکی، همکار محترم رشته‌ی مامایی که ما را در انجام این تحقیق یاری دادند، قدردانی می‌شود.

### References

1. Estanislau do Amaral MC, Hardy E, Hebling EM, Faundes A. Menstruation and amenorrhea: opinion of Brazilian women. *Contraception* 2005; 72(2): 157-61.
2. Kaunitz AM, Barbieri RL, Falk SJ. Hormonal contraception for suppression of menstruation [Online] 2009. Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/hormonal-contraception-for-suppression-of-menstruation>.
3. Gold MA, Duffy K. Extended cycling or continuous use of hormonal contraceptives for female adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21(5): 407-11.
4. Thurlimann B, Castiglione M, Hsu-Schmitz SF, Cavalli F, Bonnefoi H, Fey MF, et al. Formestane versus megestrol acetate in postmenopausal breast cancer patients after failure of tamoxifen: a phase III prospective randomised cross over trial of second-line hormonal treatment (SAKK 20/90). *Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Eur J Cancer* 1997; 33(7): 1017-24.
5. Kropsky B, Shi Y, Cherniack EP. Incidence of deep-venous thrombosis in nursing home residents using megestrol acetate. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4(5): 255-6.
6. Koffel JC. Pills and minipills. *Bull Soc Pharm Strasb* 1978; 21(1): 43-53. [In French].
7. Ghorashi Z, Taleghani F, Shafiee M. Failure and side effects of contraceptive pills used for

- postponement of menstrual bleeding in Hajj pilgrims of Kerman, 2000. J Shaheed Sadoughi Univ Med Sci 2005; 12(4): 65-70. [In Persian].
8. Owens J. New option for reversible suppression of menstruation. Drug Discov Today 2001; 6(19): 975-7.
  9. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 914-7, 922-4.
  10. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE. Danforth's obstetrics and gynecology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 571-2.
  11. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams obstetrics. 23<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.
  12. Hovey D, Pruitt J, Ryde T. Nanoparticulate megestrol formulations [Patent No: US 20050233001 A1]. 2010.
  13. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clin Oncol 1999; 17(10): 3299-306.
  14. Quint EH. Menstrual issues in adolescents with physical and developmental disabilities. Ann NY Acad Sci 2008; 1135: 230-6.
  15. Martin KA, Barbieri RL, Snyder PJ, Crowley WF. Overview of the use of estrogen-progestin contraceptives [Online] 2013. Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-use-of-estrogen-progestin-contraceptives>.
  16. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. Obstet Gynecol 2000; 95(2): 261-6.
  17. Lowdermilk L, Perry SE. Maternity nursing. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2003.
  18. Martin KA, Douglas P, Barbieri RL, Crowley WF. Risks and side effects associated with estrogen-progestin contraceptives [Online] 2009. Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/risks-and-side-effects-associated-with-estrogen-progestin-contraceptives>.

## Efficacy and Side-Effects of Megestrol Acetate Tablets on Postpone Menstruation Compared with Low-Dose Estrogen Combined Oral Contraceptives (LD)

Tajossadat Allameh MD<sup>1</sup>, Zahra Allameh MD<sup>1</sup>, Fatemeh Moatamedy<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Women's menstrual suppression is desired for many reasons. Menstrual suppression, especially during the holidays, trips, camps, military exercises, special events, academic examinations or athletic events is desirable. This study, with emphasis on safety of megestrol acetate tablets, aimed to determine the effect of this tablet on retardation of menstruation compared with low-dose estrogen combined oral contraceptives (LD).

**Methods:** In this clinical-trial study, 140 applicants to postpone menstruation left for pilgrimage randomly divided to two groups, LD and megestrol acetate recipients. Data were collected through a researcher-made questionnaire and were analyzed by Mann-Whitney U\_ and chi-square tests.

**Findings:** The frequency of individuals reported symptoms such as headache or dizziness ( $P < 0.05$ ), nausea or vomiting ( $P < 0.05$ ), changes in appetite ( $P < 0.05$ ) and changes in sexual desire ( $P < 0.05$ ), was significantly more in the LD recipients compared with megestrol acetates.

**Conclusion:** Megestrol acetate can be seen as a drug with the same efficacy of LD, but safer than it, to postpone the menstruation.

**Keywords:** Postpone menstruation, Low-dose estrogen combined oral contraceptives (LD), Megestrol acetate

**Citation:** Allameh T, Allameh Z, Moatamedy F. **Efficacy and Side-Effects of Megestrol Acetate Tablets on Postpone Menstruation Compared with Low-Dose Estrogen Combined Oral Contraceptives (LD).** J Isfahan Med Sch 2013; 31(234): 532-43

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Fatemeh Moatamedy, Email: f\_moatamedy@yahoo.com