

بنام خدا

(توانا بودهرکه دانا بود)

شماره پایان نامه : ۲۴۳۱

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع :

تغییرات لیپوپروتئینهای سرم و عوارض قلبی - عروقی

ناشی از مصرف قرصهای ضدبارداری

به راهنمایی :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر بیژن فرزامی

نگارش :

حمیدرضا داودی

سال تحصیلی : ۶۵-۱۳۶۴

با تقدیم و سپاس از :

پدر و مادر فداکارم که زندگی خویش را وقف بهروزی و موفقیت

فرزندانشان نمودند و در همه مراحل زندگی یاری و یاورم بودند.

تقدیم به بزرگوارانم

تقدیم به همه دوستان

اگرچه این پایان نامه قابل آن نیست تا بکسانی که در راه تربیت
جسم و روح همت گماشته اند تقدیم دارم ولی چون اولین نشانی است که
از خود بجا میگذارم امیدوارم مورد قبول واقع گردد .
ضمناً " از آقای دکتر ناصر ملک نیا که در تدوین پایان نامه فوق ،
نهایت همکاری و راهنمایی را مبذول داشتند و از همه پزشکان و کارکنان
آزمایشگاه و درمانگاه بیمارستان میرزا کوچک خان (زنان) بخاطر مساعدتشان
در تهیه نمونه های مورد آزمایش تشکر و قدردانی می نمایم .

لازم است از آقای بهبودی که در انجام محاسبات آماری صمیمانه

همکاری نمودند تشکر و سپاسگزاری نمایم .

تقدیم به استادان محترم دکتر یعقوب آیینہ چی - دکتر محسن دانش طلب
دکتر عباس شفعی - دکتر علی خلج - دکتر حسن فرسام - دکتر کارا پتیمان
و دیگر عزیزان کہ همواره مشوق واقعبیم در امر تحصیلات عالی بودند .

باسپاس و تشکر از استاد محترم آقای دکتر بیژن فرزامی ، کہ در تہیہ
و تنظیم این رسالہ صمیمانہ مریاری نمودہ و از هیچ کوششی فروگذار
نکردند .

بخش اول :

- ۱ کنتراسپتیه‌های هورمونی و ارتباط آنها با اوژلاسیون
- ۲ تاریخچه
- ۳ مکانیسم عمل داروهای هورمونی ضدبارداری
- ۵ عوارض ناشی از مصرف داروهای خوراکی ضدبارداری
- ۶ لیپوپروتئینها
- ۹ شیلومیکرون
- ۱۰ VLDL
- ۱۱ LDL
- ۱۲ HDL
- ۱۳ انواع هیپرلیپیدمی
- ۱۳ ارتباط لیپوپروتئینها با بیماریهای قلبی عروقی
- ۱۵ اثرات درازمدت کنتراسپتیه‌ها بر روی های خون
- ۱۷ اثرات استروژن بر روی لیپوپروتئینهای خون
- ۱۹ اثرات پروژسترون بر روی لیپوپروتئینهای خون

فهرست مطالب

مفهمه

۲۶	بخش دوم : کارهای عملی
۲۷	وسا ئل و مواد مورد نیاز
۲۷	روش کار
۳۴	شرح آزمایش
۳۷-۴۱	جدولها
۴۳-۴۵	نتایج آماری
۴۶	نتیجه و تفسیر آزمایش
۴۸	خلاصه
۵۱	منبع فارسی و فرانسوی انگلیسی

مقدمه :

با آغاز عصر رنسانس و پیشرفتهای علمی و صنعتی ، بشر هرروزه بنه کشفیات و اختراعات جدید دست زده و راه غلبه بر طبیعت سرکش را بهتـر میآموخت و همراه با این جمعیتهای انسانی نیز رشد سریعی مییافتند . آدمی در هر گام که بجلو برمی داشت همراه با آن مشکلات جدیدی را نیز در سر راه مییافت که این عمدتاً " ناشی از پیشرفت تکنیک و علم بود از جمله افتخارات انسان امروز ، حل بسیاری از مشکلات و معضلات دارو در میان میباشد هرروز که میگذرد در این پهنه گیتی ما شاهد پیدایش داروهای جدید با اثرات بسیار بالا و اختصاصی می باشیم تا آنجا که برای بیماریهای بخصوص و برای رسپتورهای اختصاصی ، داروهای مختص هر یک داریم اما آن - چیز که بعنوان مشکل در سر راه این علم قرار گرفته است همانا اثرات جانبی و ناخواسته داروهاست که کاربرد بعضی از داروها را حتی به زیر سؤال میبرد . در آغاز راه پیدایش و سنتز دارو با همه بررسیها و تحقیقات - چندین ساله که صورت می پذیرد و با همه آزمایشات دقیق حیوانی - انسانی

که انجام میشود با اینحال مشاهده میگردد پس از ورود یک دارو به بازار، بعد از چند سال عوارض و اثرات مضر در سطح وسیع یا بسیار کم در بیماران بروز نموده است و همین موانع است که باعث میگردد داروی فوق هرچند که اثرات بسیار اختصاصی و منحصر بفردی در یک بیماری خاص دارد به زیر سؤال کشیده شده و به حذف آن دارو از مسئله درمان بیماری منجر گردد. از جمله این موارد داروهای ضد بارداری هورمونی است.

با توجه به مسئله رشد جمعیت و معضلات اجتماعی ناشی از آن، امروزه دانشمندان بر آن شده اند تا مشکل حاضر را با جلوگیری از بارداری زنان حل نمایند در میان روشهای متفاوتی که در این مورد پیشنهاد گردیده از - مطمئن ترین آنها استفاده از قرصهای ضد بارداری و داروهای هورمونی است و با این روش احتمال بارداری زن بسیار کم خواهد بود. اما همانطور که در بالا ذکر گردید پس از ورود داروهای نامبرده به بازار دارویی، عوارض ناخواسته ای بروز نمود از جمله ترومبوآمبولی که درصد زیادی از افراد مبتعد آن میباشند این بعدها مشخص گردید که بدلیل وجود استروژن ناشی از این قرصها و داروهای است پسا زن با مطالعه بیوشیمیک بر روی لیپوپروتئینها

و اثرات بیماریها و هورمونها بر روی آنها به این نتیجه دست یافتند

که هورمونهای آندوژنی و از جمله پروژسترون با ازدیاد لیپوپروتئین LDL

آترواسکلروز را باعث گردیده و سپس فرد با انفارکتوس میوکارد درگیر

خواهد شد و هم از این روست که آمار مرگ و میر در مردان در اثر انفارکتوس

میوکارد نسبت به زنانی که هنوز یائسه نشده اند بسیار بالاست. در پی

آزمایشات و تحقیقاتی که در خودکشورهای تولیدکننده این دارو ها

صورت گرفت افرادی که قرصهای ضد بارداری با دوز بالای پروژسترون مصرف

میکردند مثل Norlestrin - övral افزایش ۲۴% LDL

داشتند و این رقمی هشدار دهنده و خطرناک است و همین نتایج نیز باعث

گرددیده است که مصرف قرصهای ضد بارداری در کشورهای پیشرفته غربی

بسیار کم شده است و از دیگر روشهای جلوگیری استفاده می نمایند.

در پی این مطالعات تصمیم گرفته شد که بر روی زنان ایرانی نیز

این تحقیقات صورت گیرد هر چند که وسعت مطالعات بسیار کم باشد بدین

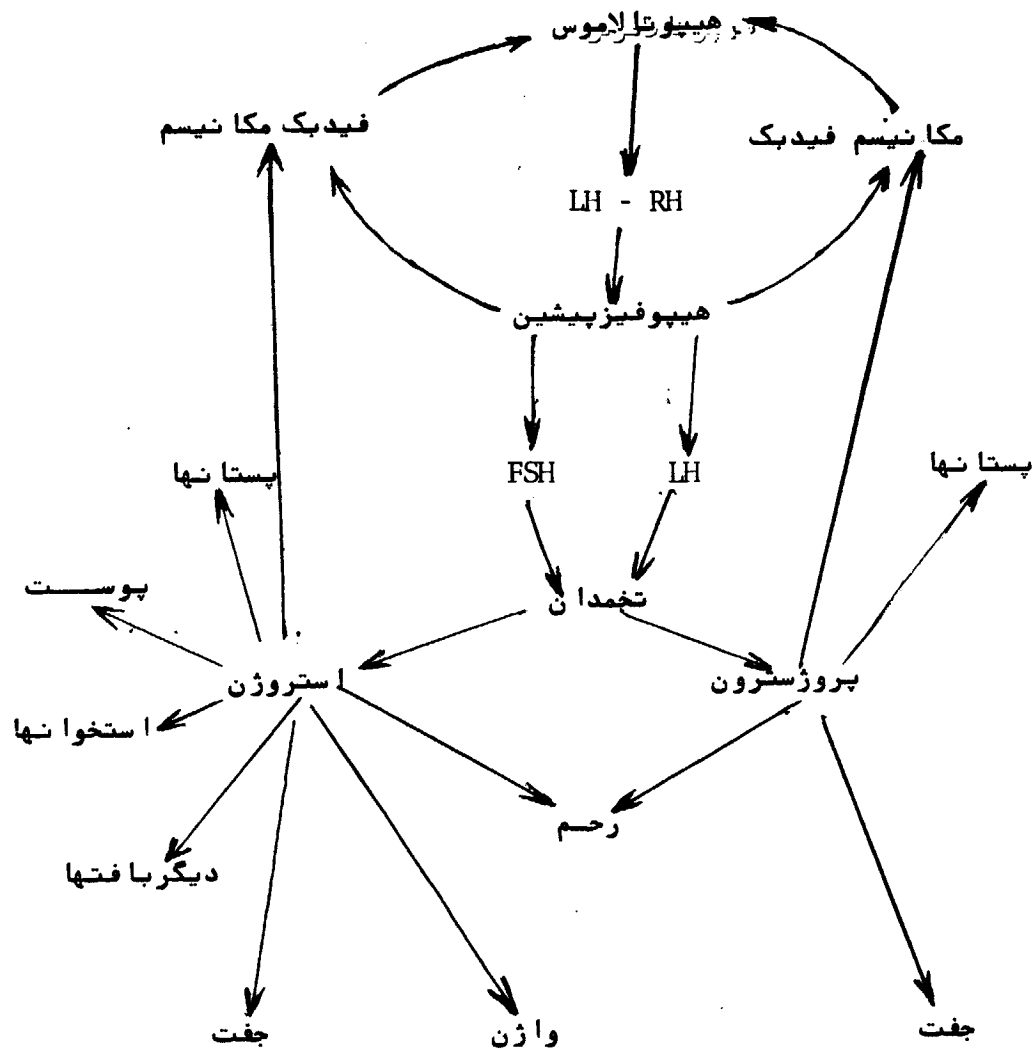
مناسبت انجام آزمایشاتی پیش بینی گردید و پس از طی مراحل که بعداً

بتفصیل خواهد آمد. نتایج زیر حاصل گردید و آن نیز افزایش ۹/۴۷% LDL

و کاهش ۱۵/۵۴٪ HDL بود که ناشی از تحقیقات انجام شده در کشورهای دیگر بوده چراکه قرصهای ضدبارداری موجود در طرح ژنریک ایران نیز دوز بالای پروژسترون دارند.

با توجه به همه موارد ذکر شده می توان نتیجه گرفت استفاده از قرصهای ضدبارداری هرچند که روش مطمئنی برای عدم افزایش جمعیت میباشد اما اثرات جانبی یاد شده ، خودخطری برای ملدوران ما خواهد بود و احتمال خطر بیماریهای قلبی را افزایش می دهد.

کنتراسپتیوهای هورمونی و ارتباط آنها با تخمک گذاری (اوولاسیون) :



تاریخچه :

در سال ۱۹۳۰ چند محقق امریکائی متوجه شدند که پروژسترونهای تزریقی در موشها و خرگوشها و خوکچه های هندی مانع اوولاسیون گشته است . در حدود سال ۱۹۴۰، Sturigis, Albright, Kurzark به این باوردست یافتند که استروژن و پروژسترون میتواند مانع اوولاسیون در زنان گردد. در سال ۱۹۶۵ Pincus گزارش داد که پروژسترون را اگر از روز پنجم تا بیست و پنجم دوره ماهانه ، به زنان بدهیم از اوولاسیون آنها جلوگیری نموده و در نتیجه زنان مذکور باردار نخواهند شد.

در همین زمان Djerssi و Rosenkranz از کارخانه دارو- سازی Syntex و Colton از Searl ، خبر سنتز پروژسترون- نهایی سنتتیک یعنی نوراتیندرول . و نوراتیندرل را منتشر نمودند .

در ۱۹۵۶ آزمایشات حیوانی و تلاش های کلینیکی نشانگر این مسئله بود که نوراتیندرول Syntex و نوراتیندرل Searl بر روی اوو- لاسیون بسیار موثرند .

در ۱۹۶۰ کارخانه Searl داروئی بنام Envoid را به بازار

عرضه نمود که مخلوطی از نورا تیندرل و مسترانول بود و همینطور
 کارخانه Ortho داروی معروف Orthonovum را به بازار -
 وارد نمود که اینهم مخلوطی از نورا تیندرل و مسترانول بود از آنوقت
 تا کنون ترکیبات مختلفی به عرصه بازار داروئی وارد گردیده اند که
 عمدتاً " پروژسترون آنها نورا تیندرل و استروژن آن اتینیل استرادیول
 و یا مسترانول میباشد. اکثر کنتراسپتیوها بین ۵۰ میکروگرم تا ۱۰۰ میکرو
 گرم استروژن سنتتیک و ۳/۰ تا ۵ میلی گرم پروژسترون دارند. لازم است
 تذکر است کنتراسپتیوهای خوراکی موجود در طرح ژنریک ایران ۵۰ میکروگرم
 استروژن و ۱ میلی گرم پروژسترون دارند.

مکانیسم عمل داروهای هورمونی ضد بارداری :

عمل ترشح هورمونهای جنسی در زنان تحت کنترل سیستم اعصاب مرکزی

(CNS) قرار دارد ترشحات هیپوتالاموس بر روی هیپوفیز پیشین Anterior

تاثیر قرار داده و هیپوفیز نیز متقابلاً " بر روی تخمدان تاثیر میگذارد -

استروژن و پروژسترون از آن ترشح میگردد. در پی این عمل ، وجود استروژن

و پروژسترون مازاد پراحتیاج بدن طبق یک عمل فیدبکی بر روی هیپوتالام -

موس اثر گذاشته و مانع ترشح آن میگردد. مکانیسم عمل داروهای هورمونی
 ضد بارداری نیز بر این پایه قرار گرفته است وجود هریک از دو هورمون
 استروژن و پروژسترون بمقدار زیاد در خون، عمل هیپوتالاموس و بدنبال
 آن عمل هیپوفیز را مختل و متوقف میکند در نتیجه LH و FSH ترشح
 نگردیده و تخمدان نیز عمل تخمک گذاری را انجام نخواهد داد در عین حال
 در نتیجه این تاثیر هورمونهای نامبرده ترشح نمی شوند و در مجموع این
 ورود هورمون زیادی به بدن در کل مانع اوولاسیون شده و در نتیجه در ورود
 اسپرم به بدن، دیگر تخمکی برای لقاح وجود نخواهد داشت.

کنتراسپتیوهای خوراکی نیز که حاوی استروژن و پروژسترون بمقدار
 زیادی می باشند با جذب شدن توسط روده ها و ورود به جریان عمومی خون، عمل
 فیدبک منفی را تشدید نموده و سیکل تشکیل تخمک (اوولاسیون) را از کار
 می اندازند. وجود هر یک از دو هورمون بتنهائی خود میتواند این نقش
 را ایفا نماید. لازم به تذکر است که کارائی این قرصها نسبت به دیگر
 روشهای ضد بارداری بسیار بالاست و از اطمینان خاصی برخوردار است.

عوارض ناشی از مصرف داروهای خوراکی ضدبارداری :

۱- عوارضی که احتمال بروز آنها شدیدتر است :

ترومبوفیلیت - آمبولی ریوی - ترومبوز قلبی - ترومبوز مغزی -
خونریزی مغزی - هیپوتانسیون - اختلالات صفراوی - هپاتوم خوش خیم -
نقص مادرزادی

۲- عوارضی که عموماً " به این دسته داروها نسبت داده میشوند :

ترومبوز مزانترا - ضایعات عصبی چشم (ترومبوز شبکیه - نوریت اعصاب
بینائی) .

۳- عوارض زیربه نوع داروبستگی دارد و در همه دیده نمیگردد :

تهوع و استفراغ

۴- سایر عوارض :

الف - گوارشی : دل پیچه و نفخ

ب - جهاز تناسلی : خونریزی بی موقع - لک بینی - تغییر در مقدار -

خون قاعدگی - قاعدگی دردناک - آمنوره (حین مصرف و بعد از آن)

نازائی موقت بعد از قطع دارو .