**الأدوية المؤثرة على الهرمونات الجنسية**

**Drugs Affecting Reproductive Hormones**

**سندرس في هذه المحاضرة:**

**الهرمونات الجنسية الأنثوية Estrogen & Progesterone:**

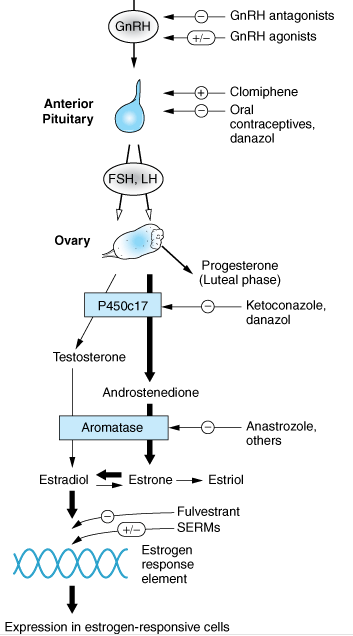
* ****دور هذه الهرمونات وآلية تأثيرها.
* موانع الحمل الفموية.
* الأدوية المؤثرة على الهرمونات الأنثوية واستعمالاتها.

**الهرمونات الجنسية الذكرية Testosterone**

* دور هذه الهرمونات وآلية تأثيرها.
* الأدوية المؤثرة على الهرمونات الذكرية واستعمالاتها.

**الهرمونات الجنسية الأنثوية**

**Estrogen & Progesterone**

كما مر معنا في المحاضرة السابقة يقوم الوطاء بإفراز GnRH الذي بدوره ينبه النخامة الأمامية لإفراز FSH , LH وبالتالي تحريض المبيض على إفراز الإستروجين والبروجسترون، وتتم هذه العملية منذ البلوغ وحتى سن اليأس Menopause.

**كيف يتم إفراز هذه الهرمونات؟؟**

كما نعلم المبيض هو المصدر الرئيسي للهرمونات الأنثوية، حيث يضم المبيض عدداً كبيراً من الجريبات وينضج جريب واحد كل شهر ابتداءاً من سن البلوغ نتيجة تأثير الـFSH.

يحفز الـ LH اصطناع الأندروجينات ضمن المبيض، وتتحول هذه الأندروجينات بتأثير أنزيم الأروماتاز Aromatase إلى إستروجين. حيث يقوم الـ FSH بزيادة فعالية هذا الأنزيم وزيادة تشكل الإستروجينات.

**(المخطط مفيد لمعرفة آالية تأثير الأدوية، بإمكانكم العودة له بعد دراسة الأدوية، لاحظ اتجاه الطريق الرئيسي لاصطناع الهرمونات)**

تكون كمية Androstenedione المصنعة في المبيض أكبر من كمية Testosterone ولكن تكون فعالية الإستراديول أكبر من الإسترون والإسترول، وفي كلا الطريقين يعد الأروماتاز هو الأنزيم المسؤول عن تحول هذه الأندوجينات إلى الإستروجينات الموافقة. وبالتالي فإن من آليات تثبيط الإستروجين هو تثبيط أنزيم الأروماتاز.

**ملحوظة:**

يوجد أنزيم الأروماتاز أيضاً في قشر الكظر ويكون مسؤولاً عن تحويل الاندروجينات المفرزة من الطبقة الداخلية لقشر الكظر إلى إستروجينات، وتعد هذه الإستروجينات المصدر الرئيسي بعد سن اليأس (حيث يتوقف إفراز المبيض للإستروجينات).

**الدورة المَبيضيّة The Ovarian Cycle:**

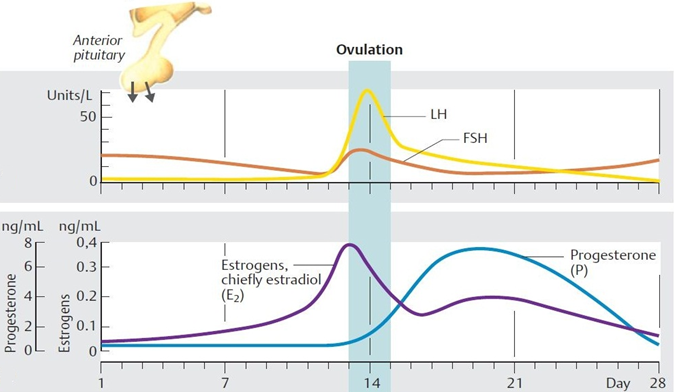
تتم عملية الإباضة Ovulation من الجريب الأسرع نمواً وذلك في اليوم 14 من الدورة الشهرية وذلك بتأثير الزيادة في إفراز (FSH , LH) ولايمكن أن تحدث الإباضة إلا بهذه الزيادة، وتخرج البويضة إلى قناة فالوب وتتابع طريقها نحو الرحم.

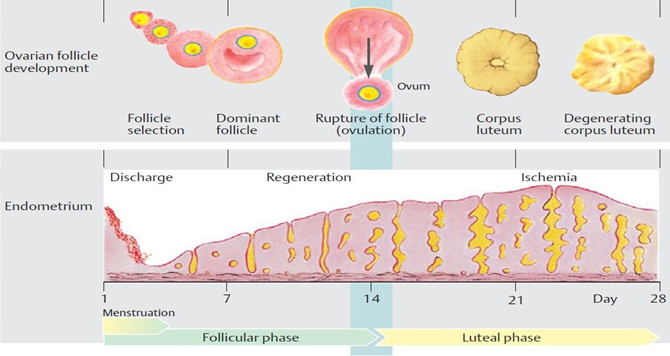
يفرز الجريب قبل الإباضة الإستروجين، أما بعد الإباضة فتشكل بقايا الجريب الناضج المتمزق الجسم الأصفر أو اللوتيني وهو المسؤول عن إفراز البروجسترون.   
دور البروجسترون تهيئة البيئة المناسبة للحمل في حال حدوث الإخصاب Fertilization، حيث يؤمن وصول البيضة الملقحة إلى الرحم وثم غرسها في بطانة الرحم، وذلك بفضل التأثيرات التالية:

* تنبيه الإفرازات المخاطية في بطانة قناة فالوب وهذه المواد المخاطية ستؤمن التغذية المناسبة للبويضة أثناء فترة تواجدها في قناة فالوب وحتى وصولها للرحم.
* يزيد ويوجه حركة الخلايا الهدبية التي تدفع بالبويضة تجاه الرحم.
* إنقاص تواتر التقلصات الرحمية التي قد تدفع البيضة الملقحة إلى خارج الرحم.

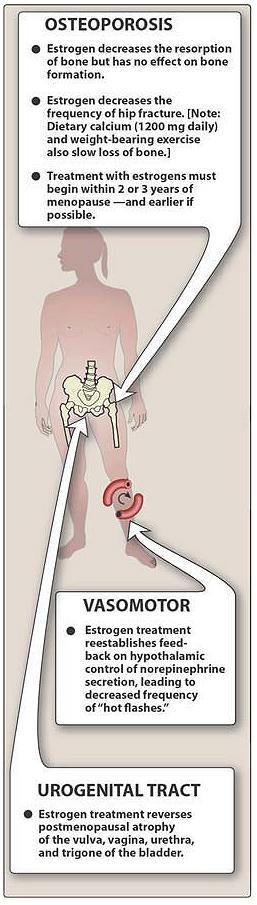
في حال لم تحدث عملية الإخصاب فإن تناقص تركيز البروجسترون ينبّه حل بطانة الرحم وتوسفها تمهيداً لطرحها مع دم الطمث في بداية الدورة الشهرية الجديدة.

فالهرمون الأساسي في مرحلة ماقبل الإباضة هو الإستروجين وذلك بتحريض من FSH.

أما الهرمون الأساسي في مرحلة مابعد الإباضة هو البروجسترون وذلك بتحريض من LH.

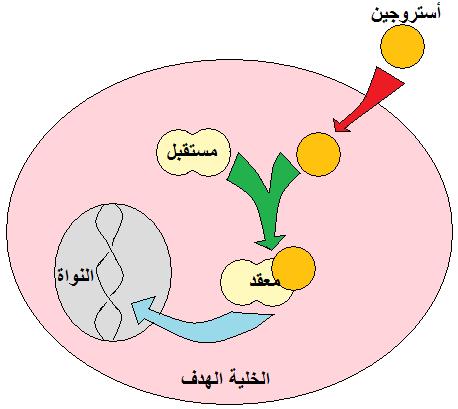


**تأثيرات الإستروجين Estrogen:**

هو الهرمون الأساسي المسؤول عن نمو وتمايز الجهاز التناسلي الأنثوي وظهور الصفات الجنسية الأنثوية، كما أن له عدة تأثيرات استقلابية:

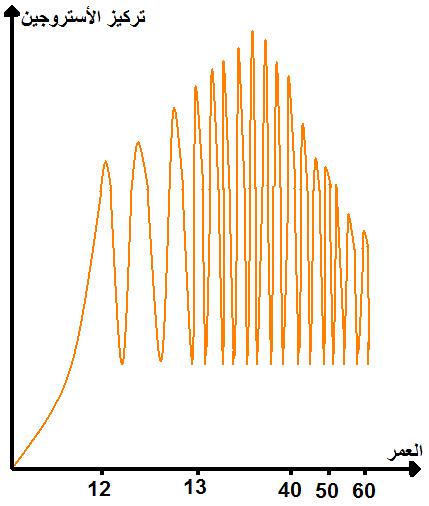
* ارتفاع تركيز بروتينات الدم.
* زيادة قابلية الدم للتخثر عن طريق تحفيز اصطناع عوامل التخثر على مستوى الكبد.
* زيادة الغليسريدات الثلاثية TG.
* يثبط الإستروجين ارتشاف العظم أي أنه يحد من نشاط الخلايا الكاسرة للعظام Osteoclasts.
* ينقص تركيز الكولسترول LDL ☺ وبالتالي يخفف خطر حدوث تصلب شرياني أو احتشاء القلب، لذلك فإن نسبة الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية الإكليلية عند الذكور أكبر من نسبتها عند الإناث قبل سن اليأس، وتتساوى النسبة بين الذكور والإناث بعد هذا السن.
* ينظم إفراز النورأدرينالين من الوطاء، فنقص إفراز الإستروجين يؤدي إلى نقص في النورأدرينالين وبالتالي حدوث توسع وعائي في الأطراف والجذع وحدوث مايسمى بالهبّات الساخنة Hot Flashes.

**آلية تأثير الإستروجين:**

الإستروجين هو من الهرمونات الستيروئيدية والتي توجد مستقبلاتها في السيتوبلاسما، تجتاز هذه الهرمونات الغشاء الخلوي وترتبط مع مستقبلاتها وتشكل معقد ينتقل إلى النواة ليؤثر على اصطناع البروتينات وبالتالي ظهور تأثيرات الإستروجين في الخلايا والنسج.  
توجد مستقبلات الإستروجين في:

* الثدي، العظام، بطانة الرحم.
* الوطاء والفص الأمامي للغدة النخامية.
* الأوعية الدموية.

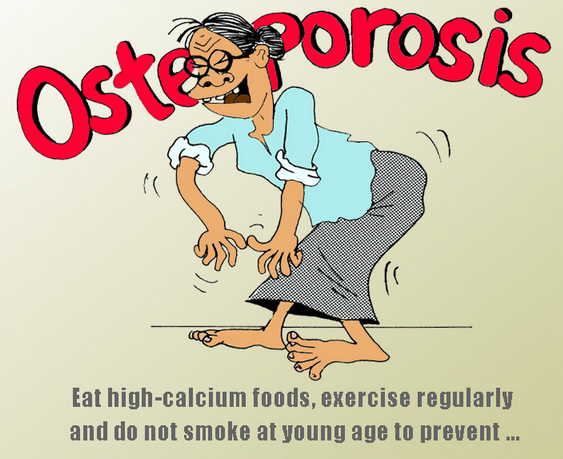
**تركيز الإستروجين عند الأنثى بحسب المرحلة العمرية:**

يتم إفراز الإستروجين عند الأنثى منذ سن البلوغ (11-13 سنة) وحتى سن اليأس Menopause (45-52 سنة) و تكون ذروة الإفراز في العشرينيات والثلاثينيات من العمر. ويختلف سن اليأس من أنثى إلى أخرى حسب عدد مرات الحمل (لانعدام تحرر البويضات في فترة الحمل) فكلما كثرت مرات الحمل تأخر سن اليأس، وكلما قلت كان سن اليأس أقرب. ولاينعدم إفراز الإستروجين نهائياً لأنه يفرز باستمرار وبتراكيز ضئيلة من قشر الكظر ولكن هذه المفرزات لا تعوض النقص الكبير الحاصل.

**أهم أعراض سن اليأس Menopause:**

**الهبّات الساخنة Hot Flashes:**

كما ذكرنا فإن نقص إفراز الإستروجين يؤدي إلى نقص إفراز النورأدرينالين على مستوى الوطاء، وهذا يؤدي لحدوث توسع وعائي في الأوعية الدموية المحيطية وتترافق هذه الهبّات مع ارتفاع في درجة الحرارة وتعرق ليلي وصداع وأرق، تتنوع هذه الأعراض حسب الحالة النفسية والبيئة المحيطة.

**هشاشية العظام Osteoporosis**

من تأثيرات الإستروجين تثبيط ارتشاف الكالسيوم Resorption من قبل الخلايا الكاسرة للعظام Osteoclasts، وبالتالي نقص الإستروجين قد يؤدي إلى حدوث تخلخل في بنية العظام وانخفاض محتواها من شوارد الكالسيوم بسبب زيادة الارتشاف.

مشكلة هذه الحالة هي أنها حالة صامتة، أي أن ليس لها أعراض سابقة، وإنما تلاحظ عند حدوث كسور عظمية وخاصة في عظام (رسغ اليد – العمود الفقري – عنق الفخذ) وخاصة عند السيدات فوق 60 عام.

لذلك ينصح بإجراء فحوصات للكثافة العظمية بشكل دوري بعد سن الـ 45 لتجنب الوصول إلى هذه الحالة...   
**ومن الأعراض الأخرى لسن اليأس:**

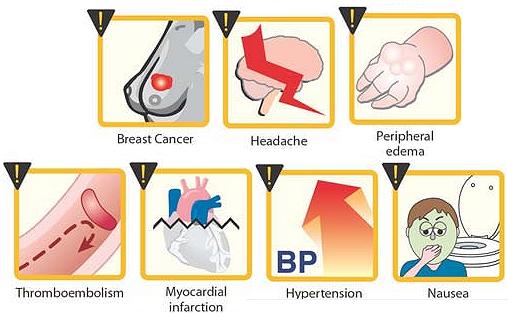
* زيادة احتمال الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية cardiovascular disease.
* الاكتئاب Depression والأرق Insomnia والتهيّج Irritability.

**الاستخدامات العلاجية للإستروجين الدوائي:**

1. المعالجة الهرمونية المعاوضة: وذلك في حال استئصال المبيض أو حصول قصور أو فشل في عمله.
2. معالجة الأعراض الناتجة عن سن اليأس Menopause
3. في مانعات الحمل الفموية ...

**التأثيرات الجانبية للإستروجين الدوائي الخارجي:**

في الحالات الطبيعية فإن إفراز الإستروجين يكون وفقاً لحاجة الجسم، ولكن عند وجود مشاكل أو اضطرابات معينة فيتم إعطاء الإستروجين الخارجي لتعويض النقص في الإفراز.



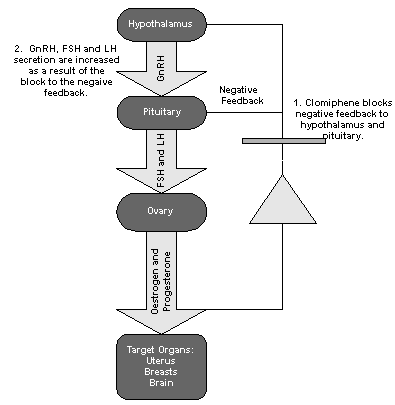
* نمو ورم وسرطان الثدي.
* صداع شديد يشبه صداع الشقيقة.
* وذمة.
* تشكل الصمة الخثرية أو الخثار الوريدي العميق thromboembolism: وتكون على شكل خثرات دموية متنقلة وغير ثابتة (تتشكل نتيجة زيادة اصطناع عوامل التخثر بتأثير الإستروجين) قد تؤدي لانسداد الأوعية الدموية وانقطاع التروية عن الأنسجة، وتحصل غالباً في الأوردة والأوعية الدموية الدقيقة.
* احتشاء العضلة القلبية بسبب تشكل خثرات في الأوعية الإكليلية التي تغذي القلب.
* ارتفاع ضغط (لتأثيره على النورأدرينالين).
* غثيان وإقياء.

كما أنه قد يؤهب لحدوث سرطان بطانة الرحم نتيجة تأثيره على مستقبلات الإستروجين وبالتالي زيادة نمو بطانة الرحم.

**الاستخدامات العلاجية لمضادات الإستروجين Anti-Estrogen:**

* **سرطان الثدي:**

يترافق سرطان الثدي مع زيادة في التعبير عن مستقبلات الإستروجين بالثدي، وبالتالي زيادة نمو الورم السرطاني نتيجة تأثير الإستروجين الداخلي. لذلك نقوم بحجب التأثير عن هذه المستقبلات لتخفيف نمو ورم.

* **حالات العقم:**

ويتم ذلك من خلال حجب مستقبلات الإستروجين في الغدة النخامية، وبالتالي لن تتحسس الغدة النخامية بتركيز الإستروجين في الدم، مما يدفعها لزيادة تحرر الـ FSH , LH نتيجة التلقيم الراجع السلبي، وبالتالي تحريض عملية الإباضة. كما هو الحال في مركب: **Clomiphene**

**Selective Estrogen Receptors Modulators (SERMs)**

وهي مجموعة من المركبات التي تصنف على أنها مضادات للإستروجين، فهي تكون بمثابة منبهة لمستقبلات الإستروجين Agonists في بعض الأنسجة، وفي نفس الوقت تكون حاجبة Antagonists لمستقبلات الإستروجين في أنسجة أخرى، ولهذا السبب سميت بـ معدلات Modulators.

والسبب في ذلك هو وجود عدة أنواع من مستقبلات الإستروجين متشابهة بالبنية الفراغية، أهمها () فالأدوية التي تنبه المستقبلات تحجب المستقبلات والعكس صحيح...

يمثل الجدول التالي مقارنة بين تأثير الإستروجين الطبيعي وبعض الأدوية المسابهة له على أنسجة مختلفة: حيث ( + منبه) ( - مثبط)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | الثدي Breast | بطانة الرحم  Endometrium | العظام Bones |
| الإستروجين Estrogen | +++ | +++ | +++ |
| تاموكسيفين Tamoxifane  توريميفين Toremifene | - | + | + |
| رالوكسيفين Raloxifene | - | - | ++ |

من الجدول نجد أن:

* **التاموكسيفين** يفيد في علاج سرطان الثدي لأنه يثبط مستقبلات الإستروجين الموجودة فيه، ولكنه يسبب تنبيه مستقبلات الإستروجين الموجودة في بطانة الرحم أي قد يؤهب لحدوث سرطان بطانة الرحم. كما أنه يقوم بتنبيه مستقبلات الإستروجين على مستوى العظام، وهو تأثير إيجابي لهذا الدواء، لأنه يثبط ارتشاف العظام.
* **الرالوكسيفين** يفيد في علاج سرطان الثدي لأنه يثبط مستقبلات الإستروجين الموجودة فيه، ولا يؤهب لحدوث سرطان بطانة الرحم، لأنه لا ينبه مستقبلات الإستروجين الموجودة فيه. كما أن تأثيره على مستقبلات الإستروجين الموجودة في العظام أكبر من تأثيرات التاموكسيفين، فهو أفضل من هذه الناحية أيضاً. إلا أن مشكلته الأساسية هي أنه يؤهب لحدوث الهبات الساخنة لتأثيره على الوطاء والأعية الدموية.
* وقد تم التوصل حالياً إلى مركب **Faslodex** وهو الخيار الأول في معالجة سرطان الثدي لأنه يقوم بحجب تام 100% لمستقبلات الإستروجين في الثدي. ويعطى حقناً عضلياً I.M مرة كل شهر.

**البروجسترون Progesterone**

يتم إفراز البروجسترون من المبيض بعد الإباضة وذلك من خلال الجسم الأصفر، والذي يكون له تأثيرات مختلفة. حيث يهيئ البيئة المناسبة للحمل من خلال تهيئة بطانة الرحم وزيادة الإفرازات المخاطية فيها وتخفيف التقلصات الرحمية.

**التأثير الأساسي للبروجسترون هو زيادة إفراز خلايا بطانة الرحم وليس تمايزها**

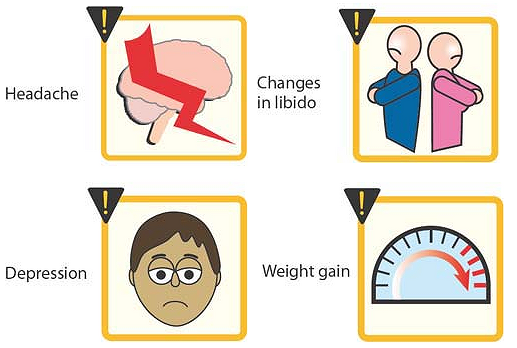
كما أن نقص إفرازه في نهاية الدورة الشهرية (في حال عدم حدوث حمل) ينبه توسف وحل بطانة الرحم تمهيداً لطرحها مع دم الطمث في بداية الدورة الشهرية الجديدة. ولايملك البروجسترون تأثيراً على النمو وإنما له تأثير مضاد للتمايز (حل بطانة الرحم).

**تأثيراته الاستقلابية:**

* زيادة استقلاب الكاربوهيدرات وارتفاع غلوكوز الدم.
* نقص الكولسترول HDL
* ارتفاع ضغط الدم
* زيادة في الوزن
* ينقص عدد مستقبلات الإستروجين على مستوى بطانة الرحم.
* له بنية كيميائية قريبة من بنية التستوسترون وقد يؤدي لتنبيه مستقبلاته مما يؤدي لظهور تأثيرات أندروجينية (نمو الأشعار والعضلات، حب الشباب..)

**من الاستخدامات العلاجية للبروجسترون:**

* المعالجة الهرمونية في حال نقص إفرازه.
* يقي من سرطان بطانة الرحم (كونه ينقص عدد مستقبلات الإستروجين فيها)، لذلك يستخدم بالمشاركة مع الإستروجين بعد سن اليأس Menopause أو في مانعات الحمل الفموية Oral Contraceptive والتي سنتكلم عنها لاحقاً.
* كما يستفاد منه في حال التهاب بطانة الرحم والتي قد تحدث نتيجة زيادة تأثير الإستروجين على بطانة الرحم، وقد تؤدي لحدوث نزوف رحمية وآلام شديدة وقد تسبب العقم.

**من تأثيراته الجانبية:**

* صداع.
* الشعور بالكآبة.
* خلل في الوظيفة الجنسية.
* زيادة في الوزن.

**مضادات البروجسترون Anti-Progesterone:**

تفيد في حالات الإجهاض لأنها تزيد من التقلصات الرحمية وبالتالي تمنع عملية انغراس وتعشيش البيضة الملقحة، وتعطى بالمشاركة مع مشتقات البروستاغلاندينات لأن لها تأثير مقلص لعضلات جدار الرحم.

**مانعات الحمل الفموية Oral Contraceptives**

وتضم:

1. **حبوب منع الحمل المشتركة The Combined Pill:**

تحوي هذه المركبات كل من **الإستروجين** و**البروجسترون**.

وتكون عبارة عن 21 حبة تؤخذ على شكل حبة واحدة يومياً بدءاً من اليوم الثامن من الدورة الشهرية (التي هي عبارة عن 28 يوم).

* **آلية التأثير Mode of Action:**

ذكرنا أن كلاً من الإستروجين والبروجسترون هما من هرمونات **المجموعة الأولى** والتي يتم تنظيم إفرازها بآلية التلقيم الراجع السلبي.

إن التأثير المانع للحمل لهذه المركبات يعود **بشكل أساسي إلى الإستروجين** الذي يقوم (عند إعطائه لفترات طويلة) بتلقيم راجع سلبي ويؤدي إلى تثبيط إفراز كل من الـLH والـFSH مؤدياً إلى تثبيط **عملية الإباضة** **Ovulation**.

أما البروجسترون فيقتصر دوره هنا على الوقاية من حدوث سرطان بطانة الرحم.

1. **حبوب منع الحمل الحاوية فقط على بروجسترون The Progestogen\*-only Pill:**( **Progestogen\*:** بروجستروني المفعول)  
   يعمل البروجسترون **لوحده** كمانع للحمل بآلية مغايرة لآلية عمل الإستروجين حيث يؤدي إلى زيادة الإفرازات المخاطية على مستوى عنق الرحم مشكلاً سداً منيعاً يعيق مرور النطاف (ولا تأثير له يُذكر على الإباضة).

ولمانعات الحمل **المشتركة** ثلاثة أنواع:

1. **أحادية الطور Monophasic:**

وفي هذا النوع تحوي الـ 21 حبة جميعها **تركيزاً ثابتاً** ومحدداً من كل من **الإستروجين** و **البروجسترون** (0.5 ملغ).

1. **ثنائية الطور Biphasic:**

يضم هذا النوع 21 حبة تحوي جميعها **تركيزاً ثابتاً** من **الإستروجين** في حين يكون تركيز **البروجسترون** فيها:

* أول 7 حبات تحوي 0.5 ملغ بروجسترون.
* الـ14 حبة الباقية تحوي تركيز أعلى من البروجسترون (حوالي 1 ملغ).

1. **ثلاثية الطور Triphasic:**

يضم هذا النوع 21 حبة تحوي جميعها **تركيزاً ثابتاً** من **الإستروجين** في حين يكون تركيز **البروجسترون** فيها:

* أول 7 حبات تحوي 0.5 ملغ بروجسترون.
* ثاني 7 حبات تحوي 0.75 ملغ بروجسترون.
* ثالث 7 حبات تحوي 1 ملغ بروجسترون.
* في مانعات الحمل ثنائية وثلاثية الطور يحوي ظرف الحبوب سهماً يشير إلى الاتجاه الذي ينبغي على السيدة أخذ الحبوب وفقه نظراً لاختلاف تركيز البروجسترون فيها، بينما لا يلاحظ ذلك في أحادية الطور حيث لا فرق في التركيز..

ويمكن توضيح الأطوار الثلاثة السابقة بالمخطط التالي:

حيث **Norethindrone\*:** أحد مشتقات البروجسترون.

**Monophasic**

**Biphasic**

**Triphasic**

**0.5**

**1**

**2**

**4**

**6**

**8**

**10**

**12**

**14**

**16**

**18**

**20**

**0**

**0**

**Days**

**Norethindrone\* content (mg)**

* **لا يوجد فرق في الفعالية بين الأنواع الثلاثة،** ويتم اختيار النوع المناسب حسب **طبيعة الجسم الفيزيولوجية**؛ فمثلاً:
* تعد مانعات الحمل **ثلاثية الطور الأفضل في حالة الدورة الغزيرة** (حيث يخفف التركيز العالي من البروجسترون من النزوف الطمثية).
* في حين تكون مانعات الحمل **أحادية الطور** أفضل في حال وجود استعداد لنمو الأشعار.

**توضيح:** إن البنية الكيميائية للبروجسترون قريبة من البنية الكيميائية للتستوسترون وبالتالي يمكن أن يرتبط مع مستقبلات التستوسترون مؤدياً إلى ظهور تأثيرات أندروجينية غير مرغوبة لدى المرأة (زيادة نمو الأشعار،ظهور حب الشباب، ظهور العضلات...) ولهذا يُفضّل أخذ المانعات أحادية الطور (التي تحوي نسبة أقل من البروجسترون) في حال وجود استعداد لنمو الأشعار.

* **من التأثيرات الجيدة لمانعات الحمل الفموية:**
* تنظيم الدورة الشهرية (نتيجة وجود البروجسترون).
* تخفيف النزوف الطمثية (نتيجة وجود البروجسترون أيضاً).

إلا أننا "كصيادلة" لا ننصح بأخذها لفترات طويلة نظراً لتأثيراتها الجانبية الشديدة التي تتمثل بمجموع التأثيرات الجانبية لكل من الإستروجين والبروجسترون ومنها:

سرطان الثدي، ارتفاع الضغط، زيادة الوزن...  
تختلف هذه التأثيرات من سيدة لأخرى وذلك حسب الحالة الفيزيولوجية والتاريخ المرضي؛ فمثلاً لو كان معظم أفراد عائلة سيدة ما يعانون من ارتفاع الضغط فعلى الأغلب سيؤدي تناولها لمانعات الحمل الفموية إلى إصابتها بارتفاع الضغط أيضاً...

* **بعض الإرشادات التطبيقية Practical Considerations:**

1. لا تُعطى مانعات الحمل الفموية قبل حدوث **أول حمل** لأن ذلك قد يؤدي إلى **عقم غير عكوس**.
2. في حال تناول هذه المركبات لفترة ثم الانقطاع فإن ذلك قد يؤدي إما إلى:

* حدوث العقم.
* أو حدوث حمل **متعدد الأجنة Multiple pregnancy**.

وذلك حسب طبيعة جسم المرأة..

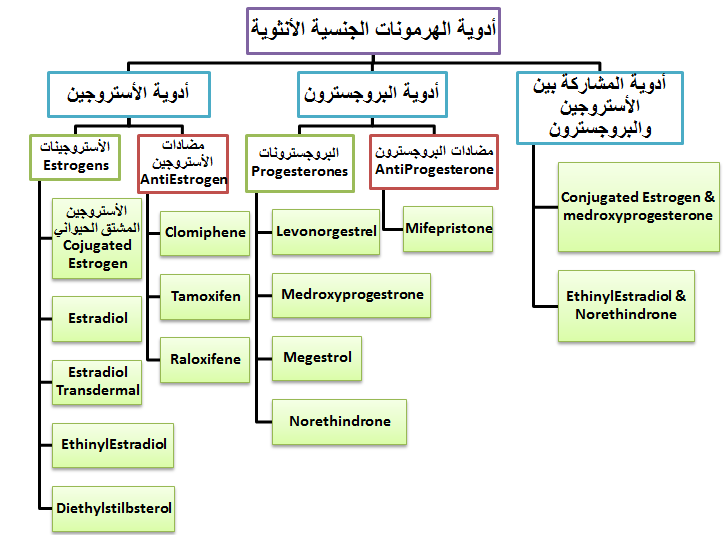
1. في حال نسيان تناول حبة يجب على المرأة أن تأخذ في اليوم التالي حبتين معاً، أما في حال نسيان أكثر من حبة فيجب التوقف عن تناول الدواء واستعمال وسيلة أخرى لمنع الحمل ريثما يحين وقت البدء بـ course جديد (في اليوم الثامن من الدورة التالية).
2. إذا حدث حمل أثناء تناول هذه المركبات فيجب إيقاف تناول الدواء مباشرة واستشارة الطبيب المختص فوراً وقد يضطر في أغلب الأحيان إلى إجهاض الجنين (نظراً لاحتمال حدوث تشوه).
3. استقلاب الإستروجين يتم بوساطة أنزيمات **السيتوكروم P450**، لذلك لابد من الانتباه إلى الأدوية المنشطة لهذه الأنزيمات **Enzyme Inducers** التي يؤدي تناولها مع مانعات الحمل الفموية إلى زيادة استقلاب الإستروجين وبالتالي إنقاص تأثيره وحدوث حمل غير مرغوب، وسيزداد الأمر سوءاً لو كانت هذه الأدوية مشوهة للجنين **teratogenic** مثل **الكاربامازيبين** **والفينوتوئين**.
4. تناول **الصادات الحيوية** مع مانعات الحمل الفموية يؤثر كذلك على استقلاب الإستروجين، حيث تؤدي هذه الصادات إلى القضاء على جراثيم الفلورا المعوية التي تلعب دوراً مهماً في امتصاص الإستروجين على مستوى الأمعاء.

فعندما يدخل الإستروجين إلى جهاز الهضم يخضع للاستقلاب الكبدي وينتج عنه مركب إستروجين **غلوكورونايد** الذي ينتقل إلى الأمعاء مرة أخرى لتقوم الفلورا المعوية بتحويله إلى الإستروجين القابل للامتصاص إلى الدوران، وبالتالي القضاء على هذه الفلورا يؤدي إلى عدم امتصاص الإستروجين وحدوث حمل غير مرغوب وتشوه الجنين في حال كان الصاد الحيوي المستعمل يسبب تشوه Teratogenic للجنين

لا يستخدم الإستروجين لوحده كمانع للحمل نظراً لتأثيره المسرطن في حين يمكن استخدام البروجسترون لوحده (بعض أطباء الجلد يصفون الإستروجين لوحده لعلاج تساقط الشعر ولكن بتراكيز قليلة ولفترات قصيرة).

1. يُعطى البروجسترون كمانع للحمل على شكل **مغروسات** تُغرس تحت الجلد تؤمن تحرر مديد للبروجسترون وتعطي تأثيراً مانعاً للحمل يدوم لسنوات (وهي نادرة الاستخدام؛ تستخدم فقط عندما يكون الحمل شديد الخطورة على حياة الأم)، كما يُعطى على شكل **لصاقات جلدية** لمدة ثلاثة أشهر، أو **حقناً تحت الجلد**.

* **مضادات الاستطباب Contraindications:**
* **الانصمامات الخثارية التاجية أو الدماغية Coronary or Cerebrovascular Thromboembolia.**
* **ارتفاع ضغط الدم Hypertension أو ارتفاع الشحوم Hyperlipidemia** (الارتفاع المعتدل إلى الشديد).
* **الأمراض الكبدية Liver diseases**.
* في حال تجاوز عمر المرأة الـ35.



**الأدوية المؤثرة في الهرمونات الأنثوية**

**مانعات الحمل الفموية Oral Contraceptive**

مقلدات الإستروجين Estrogen Agonists:

**\*1 سرطان البروستات:**

المركب الإستروجيني المستخدم لعلاج سرطان البروستات هو **الدي اييتيل ستيلبيسترول Diethylstilbestrol** الذي يؤثر بآلية التلقيم الراجع السلبي.

* التستوسترون الداخلي يلعب دوراً في نمو الورم في البروستات، ولا بد من تخفيف تأثيره بإعطاء مركب يؤدي إلى تثبيط تحرر التستوسترون الداخلي بعملية التلقيم الراجع السلبي وفي هذه الحالة لا نستطيع إعطاء **التستوسترون** لأنه سيزيد الحالة سوءاً فنقوم بإعطاء مركب إستروجيني يرتبط إلى مستقبلاته\* في الغدة النخامية ويثبط تحرر الـ LH وبالتالي يثبط تحرر التستوسترون.  
  \*(يملك الذكر على الفص الأمامي للنخامى مستقبلات إستروجين وبروجسترون)
* وبنفس الآلية يعمل التستوسترون الخارجي لعلاج سرطان الثدي عند المرأة.

مضادات الإستروجين Estrogen Antagonists:

كلوميفين Clomiphene:

**الحرائك الدوائية:** إعطاء **فموي**، استقلاب **كبدي**، إطراح **كلوي**.

**آلية التأثير:**

حجب مستقبلات الإستروجين على الغدة النخامية مما يحفز تحرر الـFSH والـLH.

**الاستخدام:** لعلاج العقم حيث يحرض الإباضة.

**التأثيرات الجانبية:**

* ردود فعل تحسسية جلدية.
* إمساك.
* صداع.
* هبات ساخنة (بسب حجبه لمستقبلات الإستروجين في الأوعية الدموية).
* اكتئاب.
* تضخم في المبيض.
* حمل متعدد الأجنة.

تاموكسين Tamoxifen:

**الحرائك الدوائية:** إعطاء **فموي**، استقلاب **كبدي**، إطراح **كلوي**.

**آلية التأثير:**

* حجب مستقبلات الإستروجين على مستوى الثدي.
* تنبيه مستقبلات الإستروجين على مستوى بطانة الرحم والعظام.

**الاستخدام:**

* لعلاج سرطان الثدي لدى المرأة مستأصلة الرحم (لأنه يؤهب لحدوث سرطان بطانة الرحم)
* يستخدم بشكل وقائي للنساء اللواتي لديهن استعداد للإصابة بسرطان الثدي.

**التأثيرات الجانبية:**

* يؤهب لحدوث سرطان بطانة الرحم.
* سمية كبدية.
* هبات ساخنة (لأنه يحجب مستقبلات الإستروجين في الأوعية الدموية).
* غثيان.

**رالوكسيفين Raloxifene**:

**الحرائك الدوائية:** إعطاء **فموي**، استقلاب **كبدي**، إطراح **كلوي**.

**آلية التأثير:**

* حجب مستقبلات الإستروجين في الثدي والرحم (لايؤدي إلى سرطان بطانة الرحم)
* تنبيه مستقبلات الإستروجين في العظام.

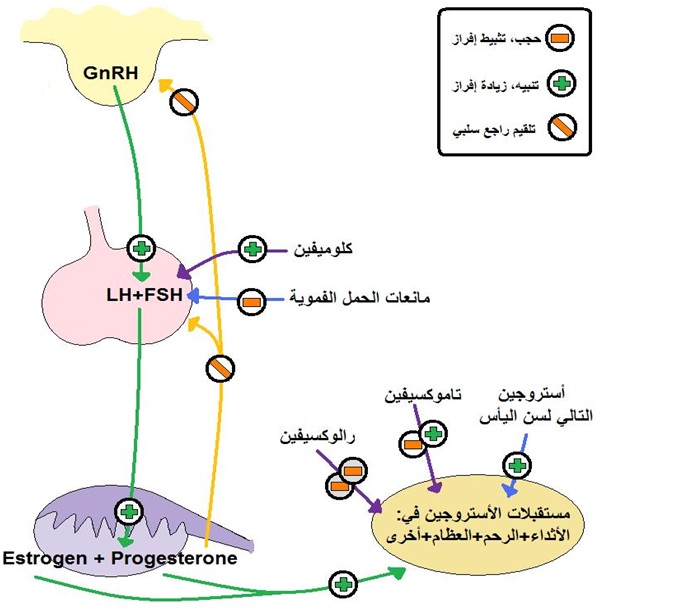
**الاستخدام:**

* لعلاج سرطان الثدي.
* للوقاية من هشاشة العظام بعد انقطاع الطمث.
* ينقص من تركيز الـ LDL.

**التأثيرات الجانبية:**

* ألم صدري.
* التهاب المثانة
* تشنج في العضلات الهيكلية.
* وذمة محيطية.

ويمكن توضيح تأثير المركبات السابقة بالمخطط التالي: (مهم للامتحان)

* إشارة (-) لمانعات الحمل الفموية يُقصد بها تثبيط إفراز وليس حجب مستقبلات.

**أدوية المشاركة بين الإستروجين والبروجسترون**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| تركيب أدوية المشاركة إستروجين + بروجسترون | طريق الإعطاء | الصيغة | الاستخدام | التأثيرات الجانبية |
| الإستروجين المشتق الحيواني + ميدروكسي بروجسترون | فموي | 14 حبة إستروجين فقط، تليها 14 حبة إستروجين وبروجسترون  **(28 حبة فأكيد ليست مانع حمل**) | المعالجة الهرمونية المعاوضة | * التهاب البنكرياس. * ردود فعل تحسسية جلدية. * تأثيرات ضارة على الكبد. * يشكل الحصى في المثانة. * أورام الثدي. * شح بدم الطمث. |
| ايتينيل استراديول + نورأيتيندرون  Norethindrone | فموي | تركيز ثابت من الإستروجين والبروجسترون. | مانع للحمل | * صداع. * آلام بالثدي. * غثيان. * يؤهب لحدوث الخثار الوريدي العميق. * زيادة في الوزن. * نزوف طمثية. |
| ايتينيل استراديول + نورأيتيندرون  Norethindrone | فموي | تركيز ثابت من الإستروجين، مع جرعتين متزايدين من البروجسترون. | مانع للحمل |
| ايتينيل استراديول + نورأيتيندرون  Norethindrone | فموي | تركيز ثابت من الإستروجين وثلاث جرعات متزايدة من البروجسترون. | مانع للحمل |
| ايتينيل استراديول+ نورجيستيمات Norgestimate | فموي | تركيز ثابت من الإستروجين وثلاث جرعات متزايدة من البروجسترون. | مانع للحمل |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| الاسم | طرق الإعطاء | الاستعمالات السريرية | التأثيرات الجانبية |
| ليفونوربروجيستيل LevoNOR progestrel | مغروسات تحت الجلد | * مانع للحمل: مغروسات يستمر تأثيرها لـ 5 سنوات | * انقطاع الدروة الطمثية. * آلام الأثداء. * هبات ساخنة. * ثَرٌّ أَبْيَض Leukorrhea. * زيادة الوزن (يُعطى لبعض مرضى الإيدز). * الخثار الوريدي العميق. * آلام بطنية. * تؤثر على الوظيفة الجنسية. |
| ميدروكسي  بروجسترون  Medroxy  Progesterone | فموي وحقن عضلي (يعطي تأثير مانع لـ3 أشهر) | * مانعات الحمل الفموية. * سرطان بطانة الرحم. |
| ميجيسترول Megestrol | فموي | * التهاب بطانة الرحم. * سرطان الثدي. |
| نور إيتيندرون Norethindrone | فموي | * مانعات الحمل الفموية. |

مقلدات البروجسترون Progesterone Agonists

**ملحوظة:**

* إن مركبات البروجسترون التي تدخل في مانعات الحمل الفموية هي التي تحتوي على اللاحقة **(-نور -Nor)** أو اللاحقة **(-بروجسترون -Progesterone)** فقط فمثلاً **Megetrol** لا يدخل في مانعات الحمل الفموية.
* **Progesterone intrauterine devices:** لوالب منع الحمل الحاوية على بروجسترون، تأثيرها لمدة سنة، وقد تؤدي إلى نزوف فيتم إعطاء البروجسترون معها.

مضادات البروجسترون Progesterone Antagonists:

ميفيبريستون Mifepristone:

**الحرائك الدوائية:** إعطاء **فموي**، استقلاب **كبدي (بوساطة أنزيمات السيتوكروم P450)** ، إطراح **كلوي** مع البول.

**آلية التأثير:**

* حجب لمستقبلات البروجسترون.
* حجب لمستقبلات القشرانيات السكرية.

**الاستخدام:**

* في تناذر كوشينغ (الذي ينجم عن زيادة القشرانيات السكرية).
* مجهض.

**التأثيرات الجانبية:**

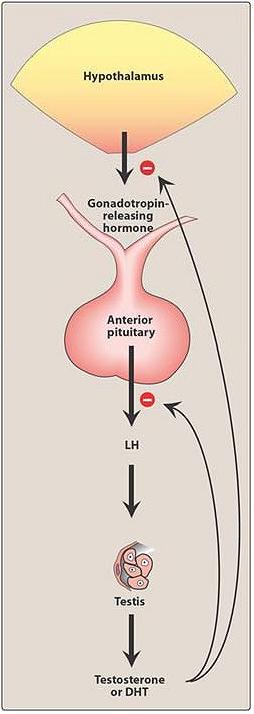
* آلام بطنية.
* فقر الدم.
* إسهال.
* غثيان وإقياء.
* تعب.

**ملحوظات:**

* **Anastrosol و Latrosol:** يحجب هذا الدواء أنزيم **الأروماتاز** المسؤول عن تحويل الأندروستينديون إلى إستروجين ويعد بذلك من **مضادات الإستروجين** ويستعمل لعلاج سرطان الثدي والتهاب بطانة الرحم.
* **Misoprostol:** وهو من مشتقات البروستاغلاندينات ويستخدم لعلاج القرحة إلا أنه قد يساء استخدامه (أخذ 6-7 حبات معاً) مما يؤدي إلى تقلصات رحمية شديدة ونزوف وإسهال.  
  ونظراً لتأثيره على الرحم فإنه يؤدي إلى الإجهاض ويستعمل كمبرر للدخول إلى المشفى والتخلص من الجنين واستعماله بهذه الطريقة خطير وقد يودي بحياة السيدة نتيجة النزوف الشديدة لذلك ينبغي عدم إعطائه في الصيدلية دون وصفة.

**الهرمونات الجنسية الذكرية**

**Androgens (Testosterone)**

التستوسترون هو أهم الهرمونات الذكرية ينتمي إلى هرمونات المجموعة الأولى التي يخضع إفرازها لعملية التلقيم الراجع من قبل الوطاء والغدة النخامية.

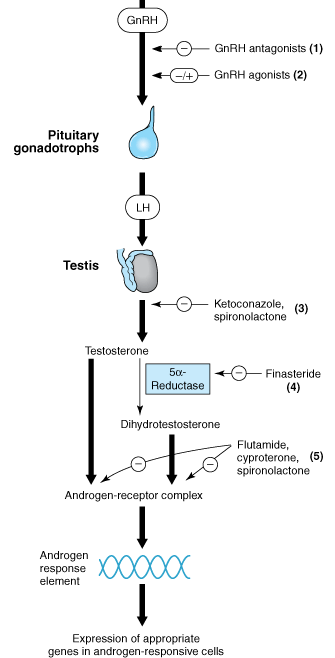
يتم تحفيز إفراز التستوسترون من قبل الخصية بتأثير هرمون LH، في حين تكون وظيفة هرمون FSH هي زيادة إنتاج الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية الذكرية (SHBG) Sex Hormone Binding Globulin أو Androgen BG.

تكون وظيفة هذا الغلوبولين هو ربط التستوسترون الناتج عن الخصية وتحريره عند الحاجة وذلك للمحافظة على مستوى ثابت من التستوسترون الحر في الدم.

يتوجه القسم المتحرر من التستوسترون Testosterone إلى الخلايا والأنسجة الهدف حيث يخضع للاستقلاب بتأثير أنزيم (5-α Reductase) ويتحول إلى ديهيدروتستوسترون Dihydrotestesterone نرمز له اختصاراً (DHT)

يمتلك **Dihydrotestesterone** فعالية أقوى بـ 10 أضعاف من تأثير التستوسترون.

يرتبط الهرمون مع المستقبلات الموجودة في سيتوبلاسما الخلايا الهدف وتشكل معقد ينتقل إلى النواة ويؤثر بالتعبير الجيني لاصطناع البروتينات اللازمة لظهور تأثيراته.

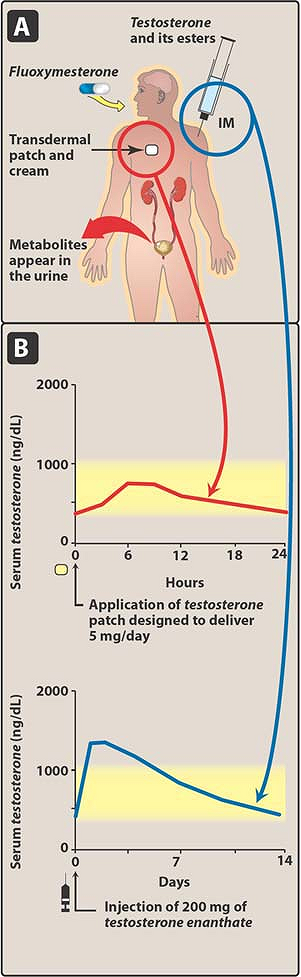
يخضع إفراز التستوسترون إلى آلية التلقيم الراجع السلبي في حين لايتأثر DHT بهذه الآلية.

**هناك نوعين من أنزيم 5-α Reductase:**

**Type I:** موجود في الأجربة الشعرية ويؤدي إلى زيادة نمو الأشعار في الجسم ونقص وتساقط شعر الرأس وبالتالي فهو المسؤول عن الصلع عند الرجال.

**Type II:** وهو موجود في البروستات والحويصلات المنوية ومسؤول عن أداء الوظيفة الجنسية والإنجاب.

الشكل يوضح العلاقة بين هرمونات الوطاء وإفراز وتأثير التستوسترون، وآلية تأثير الأدوية المختلفة على هذه العملية. ونستعرض هذه الأدوية لاحقاً ...

****يكون التوافر الحيوي للتستوسترون عن طريق الإعطاء الفموي قليل، كما هو الحال في الهرمونات الأنثوية، ويتم إعطاءه بعدة أشكال بالحقن العضلي أو اللصوقات الجلدية أو الكريمات.

نلاحظ في المخطط التالي مقارنة بين التوافر الحيوي للتستوسترون عن طريق الإعطاء الحقني العضلي وعن طريق اللصوقات الجلدية:

نلاحظ في حال اللصوقات الجلدية Patch بقاء تركيز التستوسترون ضمن النافذة العلاجية المقبولة.

أما في حال الحقن العضلي I.M فنجد أن تركيز الدواء تجاوز النافذة العلاجية ووصل غلى مستوى التأثيرات السمّية، وبالتالي فإن الإعطاء عن طريق اللصوقات الجلدية هو أكثر أماناً.

**التأثيرات الفيزولوجية للتستوسترون:**

يعد التستوسترون المسؤول الأول عن نمو الأعضاء التناسلية وظهور الصفات الجنسية عند الذكور، كما أن له تأثيرات مهمة أيضاً:

* زيادة العصبية والعدوانية والميل للعنف.(تأثيره على مستوى الـCNS)
* زيادة نمو الأشعار.
* ظهور حب الشباب.
* الصلع الذكري.
* زيادة عدد الكريات الحمراء والهيماتوكريت (يوجود فرق واضح بين الذكور والإناث).
* زيادة الوزن ونمو العضلات الهيكلية نتيجة زيادة استقلاب البروتين البنائي، كما نلاحظ زيادة في تمعدن العظام ودخول شوارد الكالسيوم إليها.

تؤدي زيادة إفراز التستوسترون عن الحد الطبيعي إلى:

* حدوث يرقان انسدادي أو سرطان في خلايا الكبد.
* يؤدي فرط إفرازه إلى العقم.
* زيادة خطر حدوث سرطان وورم البروستات.

**الاستعمال الدوائي للتستوسترون:**

1. المعالجة الهرمونية المعاوضة في حال نقص إفراز التستوسترون.
2. الهزال.
3. فقر الدم الشديد.
4. الإيدز (لمحاربة الأعراض بسبب حدوث نقص كبير في النمو)

قد يُساء استخدامه من قبل الرياضيين لأنه يزيد من نمو العضلات ولكنه قد يؤدي للإصابة بالعقم وأمراض الكبد.

**مضادات الأندروجين Anti-Androgen:**

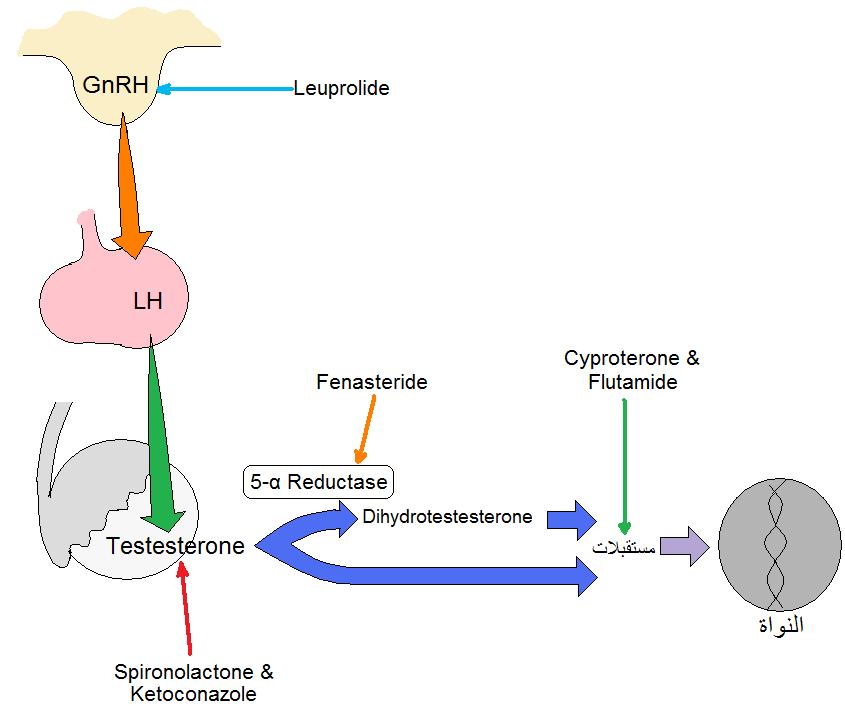
تستخدم بشكل أساسي:

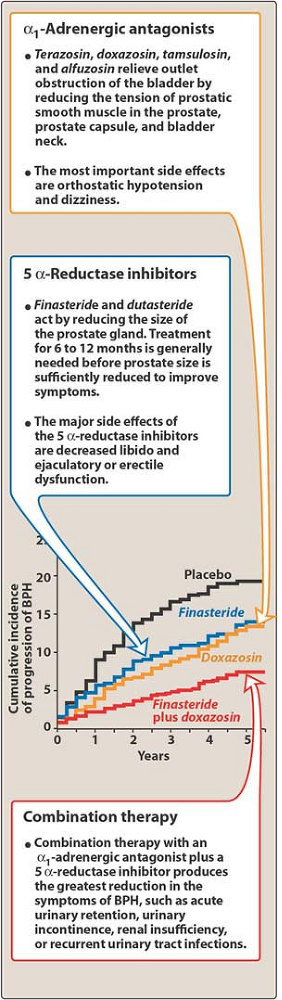
* حالات حب الشباب
* حالات الصلع عند الذكور
* عند الإناث لتخفيف نمو الأشعار في الوجه.

**ولكن الاستعمال الأهم هو علاج سرطان البروستات وفرط تنسج البروستات الحميد BPH**

**آليات حجب تأثير الإندروجينات (التستوسترون):**

* على مستوى الوطاء والنخامة الأمامية: حجب مستقبلات GnRH أو زيادة تنبيه هذه المستقبلات والحصول على تأثير معاكس (كما في مركب **Leuprolide**)
* تثبيط إنتاج التستوسترون على مستوى الخصية.
* تثبيط أنزيم **5-α Reductase** الذي يحول التستوسترون إلى الشكل الأكثر فعالية DHT.
* حجب مستقبلات التستوسترون بشكل عام.



**سرطان البروستات Prostate Carcinoma وفرط تنسج البروستات الحميد (BPH) Benign Prostatic Hypertrophy**

تحتوي البروستات على عدد كبير من مستقبلات التستوسترون، وفي حال حدوث ورم سرطاني أو حميد يتأثر نمو هذا الورم بالتستوسترون الطبيعي المفرز من الجسم فيزداد ويضغط على عنق المثانة والقناة البولية مما يجعل عملية التبول مؤلمة وصعبة مع شح في كمية البول وتكرار لعملية التبول، وقد تؤدي لحدوث أذية كلوية.

فمن أهم البروتوكولات العلاجية حجب تأثير التستوسترون الداخلي عند المريض، بالإضافة للمشاركة مع حاجبات لمستقبلات والتي يؤدي حجبها لحدوث ارتخاء للعضلات الملساء في البروستات وعنق المثانة...

نلاحظ في المخطط التالي الحالات التالية لنمو الورم:

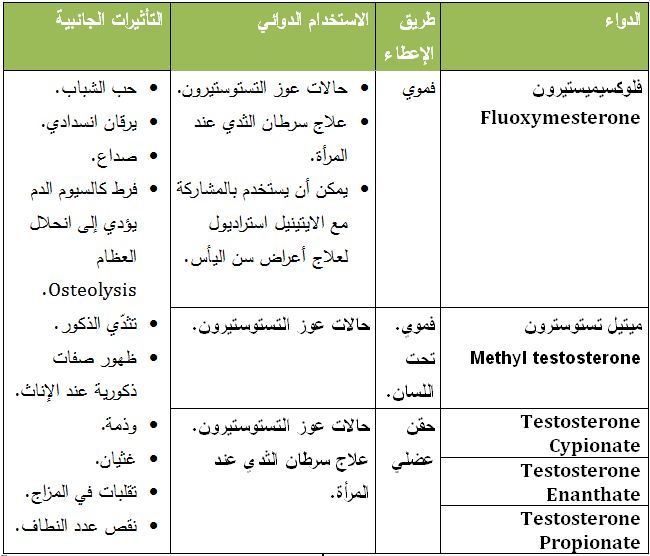
**Placebo**: دون استخدام أي دواء.

**Finasteride**: وهو مثبط لأنزيم 5-α Reductase أي يمنع تشكل DHT شديد الفعالية. وهو يحتاج من شهر لإزالة الأعراض. ومن تأثيراته الجانبية خلل في الوظيفة الجنسية.

**Doxazosin**: وهو حاجب لمستقبلات. من تأثيراته الجانبية حصول هبوط ضغط انتصابي ودوخة.

**أما بالمشاركة بين Finasteride & Doxazosin:**

نلاحظ تناقص حجم الورم بشكل كبير وتخفيف الأعراض وخاصة في حالة فرط تنسج البروستات الحميد، كما نستفيد من المشاركة بينهما في تخفيف جرعة الدواء وبالتالي التأثيرات الجانبية لكل منهما.

**أدوية التستوسترون Testosterone Preparations:**

* يستخدم التستوسترون لعلاج سرطان الثدي لأنه يقوم بتلقيم راجع سلبي على الفص الأمامي للغدة النخامية فينقص من تحرر الـFSH والـLH وبالتالي ينقص من تحرر الإستروجين. (كما ورد في صـ 20) حيث تمتلك المرأة مستقبلات للتستوسترون على الفص الأمامي للغدة النخامية.

**الأدوية المضادة للأندروجين Anti-Androgen Drugs:**



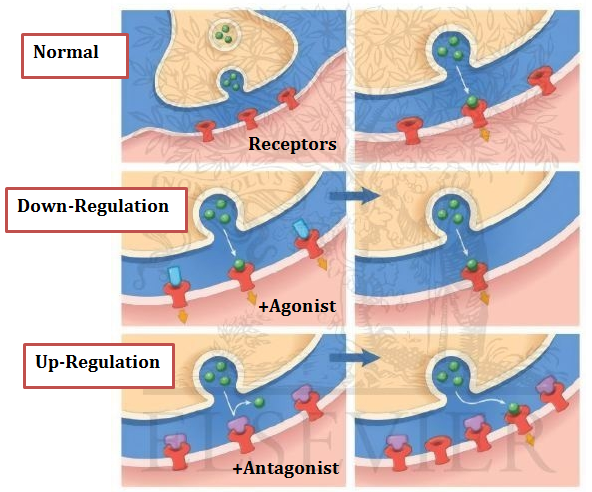
**ملحوظات حول الجدول:**

**ملحوظة \*1:**

ينقص الليوبرويلايد من عدد مستقبلات الـGnRH على الفص الأمامي للغدة النخامية من خلال ما يسمى **Down- Regulation of Receptors**:

عندما يُعطى مشابه للـGnRH (**GnRH agonist or GnRH analog**) ويقوم بتنبيه مستقبلاته على الفص الأمامي للغدة النخامية لفترة طويلة (3-4 أسابيع) فإن ذلك يؤدي مع الوقت إلى **نقص في عدد هذه المستقبلات**، وعندما يتحرر الـGnRH بشكل طبيعي من الجسم ستنقص الكمية التي ترتبط منه إلى المستقبلات (بسبب نقص عددها) مما يؤدي إلى نقص في دوره أي نقص في تحرر الـLH من الفص الأمامي للغدة النخامية وبالتالي نقص في تحرر التستوسترون وبالتالي تخفيف تأثير التستوسترون الداخلي على الورم في البروستات.  
ولكن في الفترة الأولى يزيد الليوبرولايد من تأثير الـGnRH كونه ينبه مستقبلاته (حيث أن نقص عدد المستقبلات يحتاج فترة من الزمن) وبالتالي يزيد من التستوسترون الداخلي وهذا يزيد من حالة الورم سوءاً!!!(وهذا يفسر أن من آثاره الجانبية حدوث تهيج بدئي في الورم **ملحوظة \*2**) لذلك يُشارك في **الفترة الأولى** مع حاجب **لمستقبلات التستوسترون** مثل: فلوتامايد (**ملحوظة \*3**).  
أما الـ**Up-Regulation of receptors** :  
في حال استعمال **GnRH Antagonist** فإنه يؤدي مع الوقت إلى **زيادة عدد المستقبلات**.  
 في الفترة الأولى من استعماله يقوم الحاجب بحجب مستقبلات الـGnRH على الفص الأمامي للغدة النخامية وبالتالي يحجب تأثير الـGnRH الداخلي وينقص من تحرر الـLH أي ينقص من تحرر التستوسترون الداخلي وهذا التأثير جيد في حالة ورم البروستات في الفترة الأولى فقط من استعمال الدواء.  
حيث يؤدي استعمال الـAntagonist لفترة طويلة إلى **زيادة عدد المسـتقبلات** فلا تعود الجرعة المعطاة من الحاجب كافية لحجب كامل المستقبلات ويرتبط الـGnRH الداخلي من جديد مع مستقبلاته ويزيد من التستوسترون فيزيد حالة الورم سوءاً.

* إذاً لا يستخدم GnRH Antagonist لعلاج سرطان البروستات لأن فعاليته **آنية** وأدوية السرطان تستعمل لفترات طويلة.



**ملحوظة \*4:** العنانة Imptence: ضعف في الوظيفة الجنسية.  
**ملحوظة \*5:** يُعزى للسبيرونولاكتون تأثير **مدرّ** وسيمر معنا لاحقاً,  
**ملحوظة \*6:** يعطي الكيتوكونازول هذا التأثير بالجرعات العالية، أما بالجرعات المنخفضة فيعمل مضاد فطري.

لمن لديه استفسار أو ملاحظة حول المحاضرة الرجاء إرسال رسالة إلى البريد الإلكتروني:

**[Topphamra.team@gmail.com](mailto:Topphamra.team@gmail.com)**

ولمتابعة آخر أخبار الفريق والمحاضرات الرجاء زيارة صفحتنا على الفيسبوك:

**facebook.com/TopPharmaTeam**

***Done by: Amira – Eyad***



******