عن ابن مسعود . رضي الله عنه . عن النبي ﷺ قال

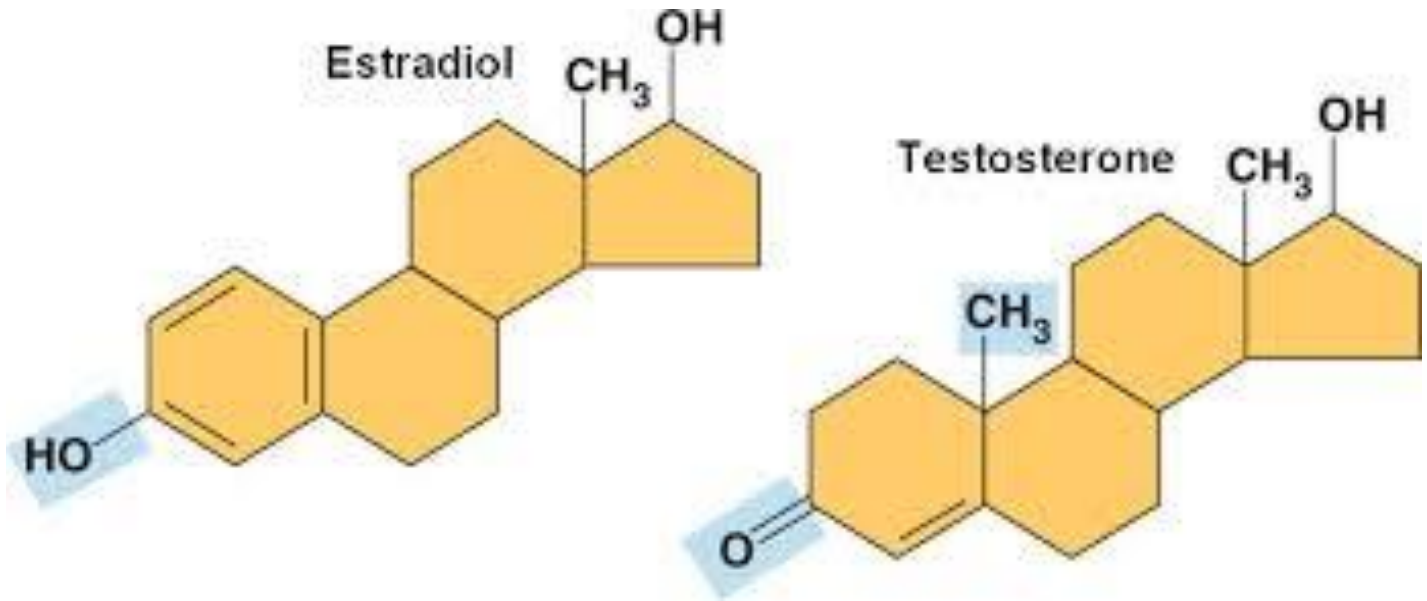
إن الصدق يهدي إلى البر ، وإن البر يهدي إلى الجنة ، وإن الرجل ليصدق حتى يكتب عند الله صديقا ، وإن الكذب يهدي إلى الفجور، وإن الفجور يهدي إلى النار ، وإن الرجل ليكذبُ حتى يكتب عند الله كذابا

متفق عليه

مدونة فذكر

علم تأثير الأدوية ٢
المحاضرة الخامسة
د. طلة المللي

الجهاز الغدِّي الصماوي
الهرمونات الجنسية
sex hormones (Gonadal hormones)



الهرمونات الجنسية Sex Hormones

• وهي عبارة عن هرمونات ستيروئيدية مشتقة من استقلاب الكولسترول، وتتألف بشكل أساسي من:

✓ **البروجِستينات Progestins:** تتألف من البروجستِرون Progesterone (طليعة مشترَكة لاصطناع التستوسترون والإستروجين)، بالإضافة إلى مشتقّاته الصنعيّة. لها تأثيرات مضادة لتكاثر خلايا بطانة الرحم فهي تحثّ هذه الخلايا على وظيفة الإفراز، بالإضافة إلى أن البروجستِرون ضروري للمحافظة على الحمل.

✓ **الأندروجينات Androgens:** تتضمن

– دِه هيدرو إيبي أندروستِرون (DHEA) **De**hydro**epia**ndrosterone،

– أندروستِنِديون Androstenedione،

– تِستوستِرون Testosterone (في الدوران) و

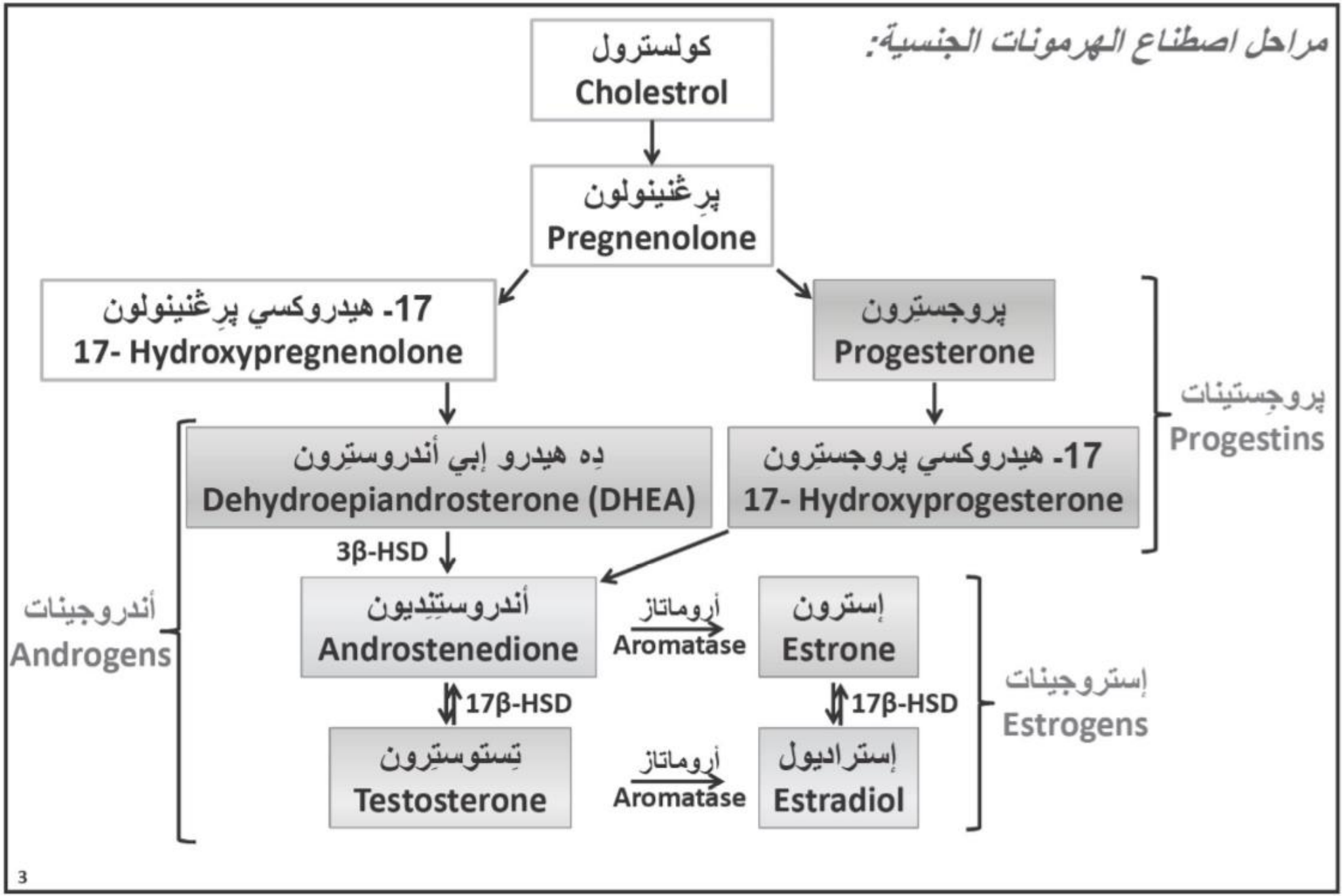
– دي هيدرو تِستوستِرون (DHT) **Di**hydro**t**estosterone (داخل الخلايا).

• الأندروجينات ضرورية للانتقال إلى النمط الظاهري الذكري Male phenotype خلال عملية النمو وللنضج الجنسي عند الذكور.

✓ **الإستروجينات Estrogens:** يُعد 17 بيتا- إستراديول **17β-estradiol** الإستروجين الطبيعي الأكثر فعالية، بينما الإسترون Estrone والإستريول Estriol فهما أقل فعالية.

• ملاحظة: تُشتق جميع الإستروجينات من أرْمَتة Aromatization (التحويل إلى مركّب عطري) الأندروجينات. حيث يتم تصنيع أنزيم **أروماتاز Aromatase** بشكلٍ فعّال في كل من المبايض Ovaries والمشيمة Placenta. لكن بعد سنّ اليأس، فإن معظم الإستروجين في الدوران يُشتق من النسيج الشحمي الذي يُعد المصدر الأساسي للإستروجينات عند الرجال.

مراحل اصطناع الهرمونات الجنسية:



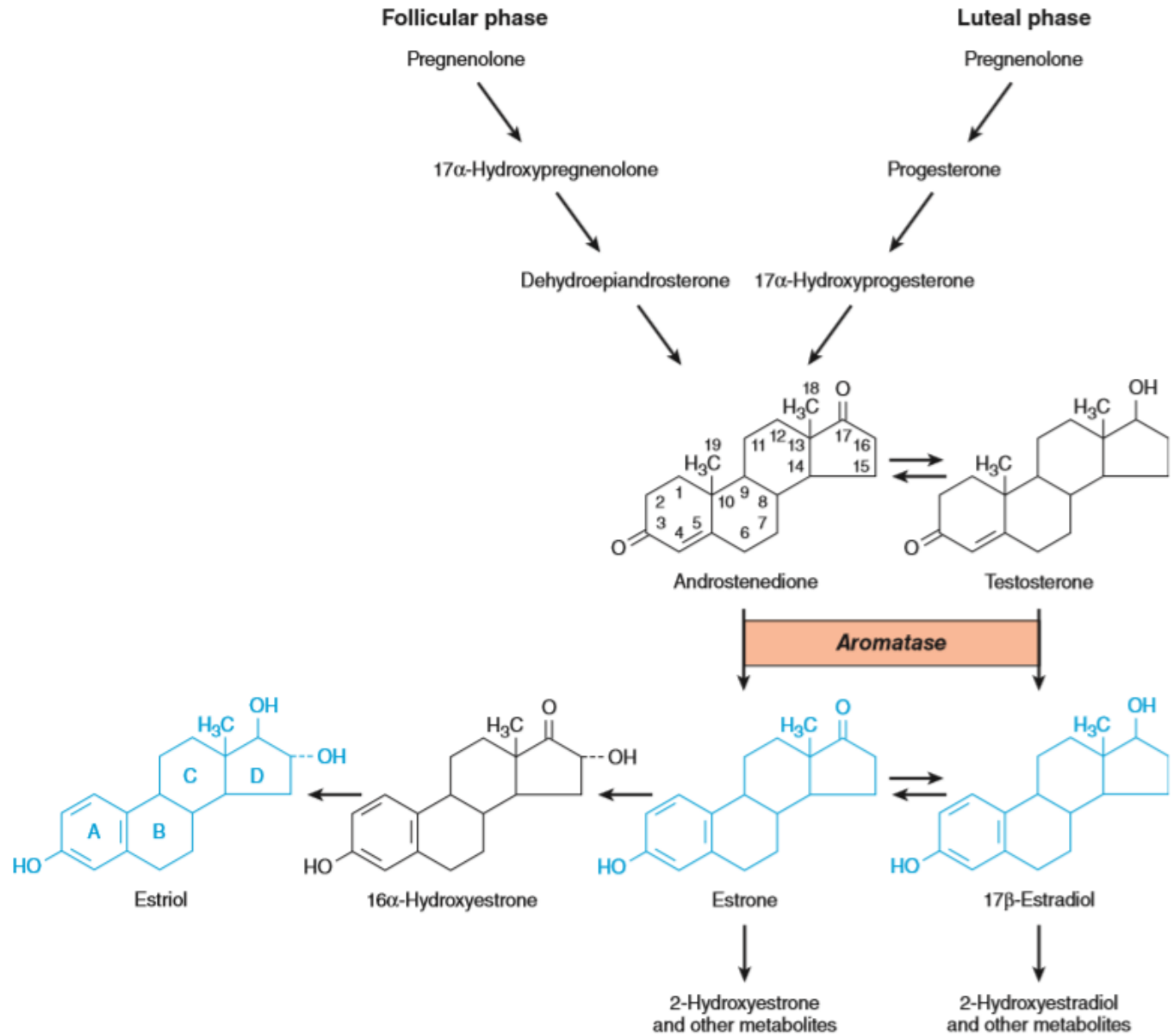


FIGURE 40–2 Biosynthesis and metabolism of estrogens and testosterone.

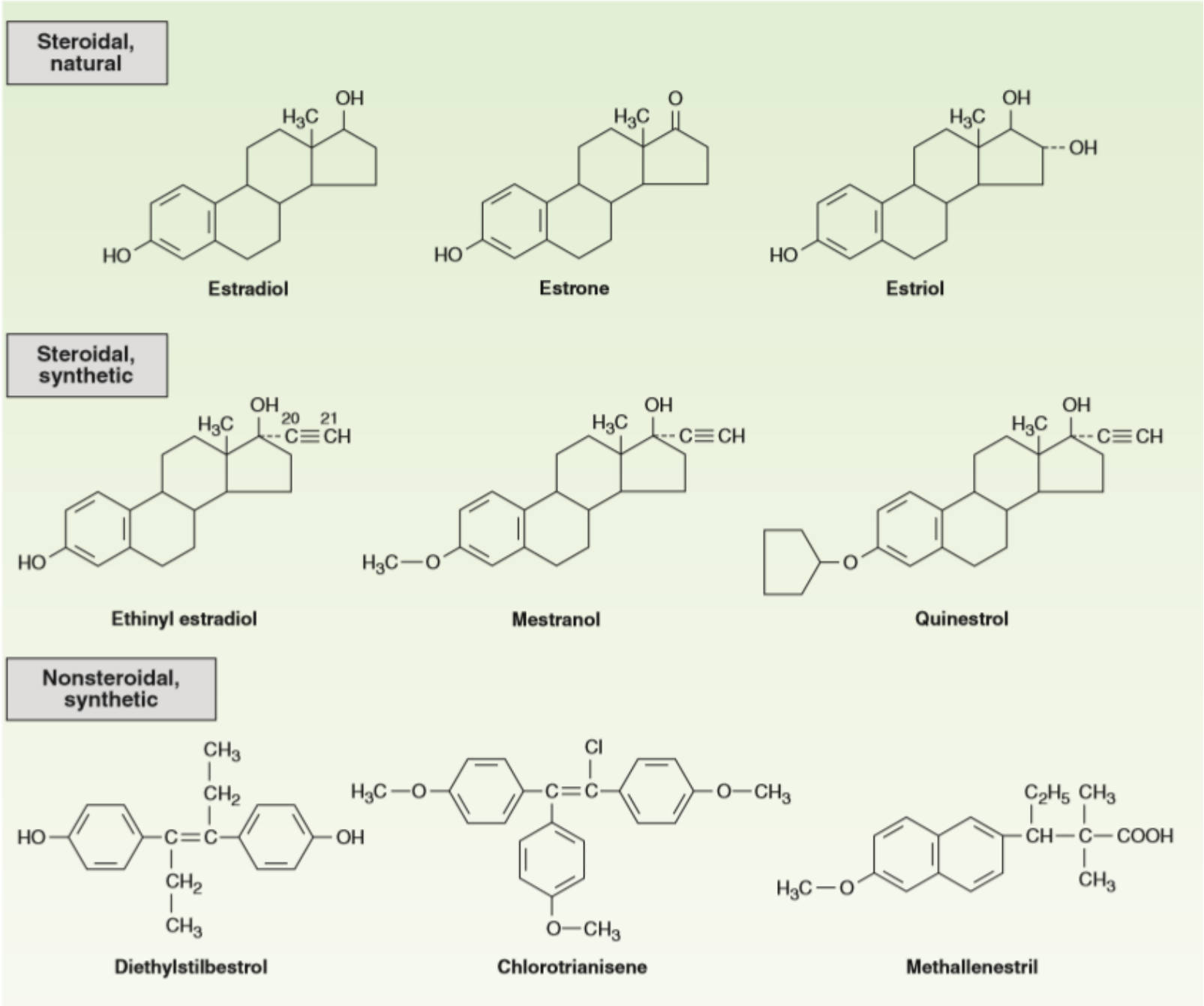


FIGURE 40–3 Compounds with estrogenic activity.

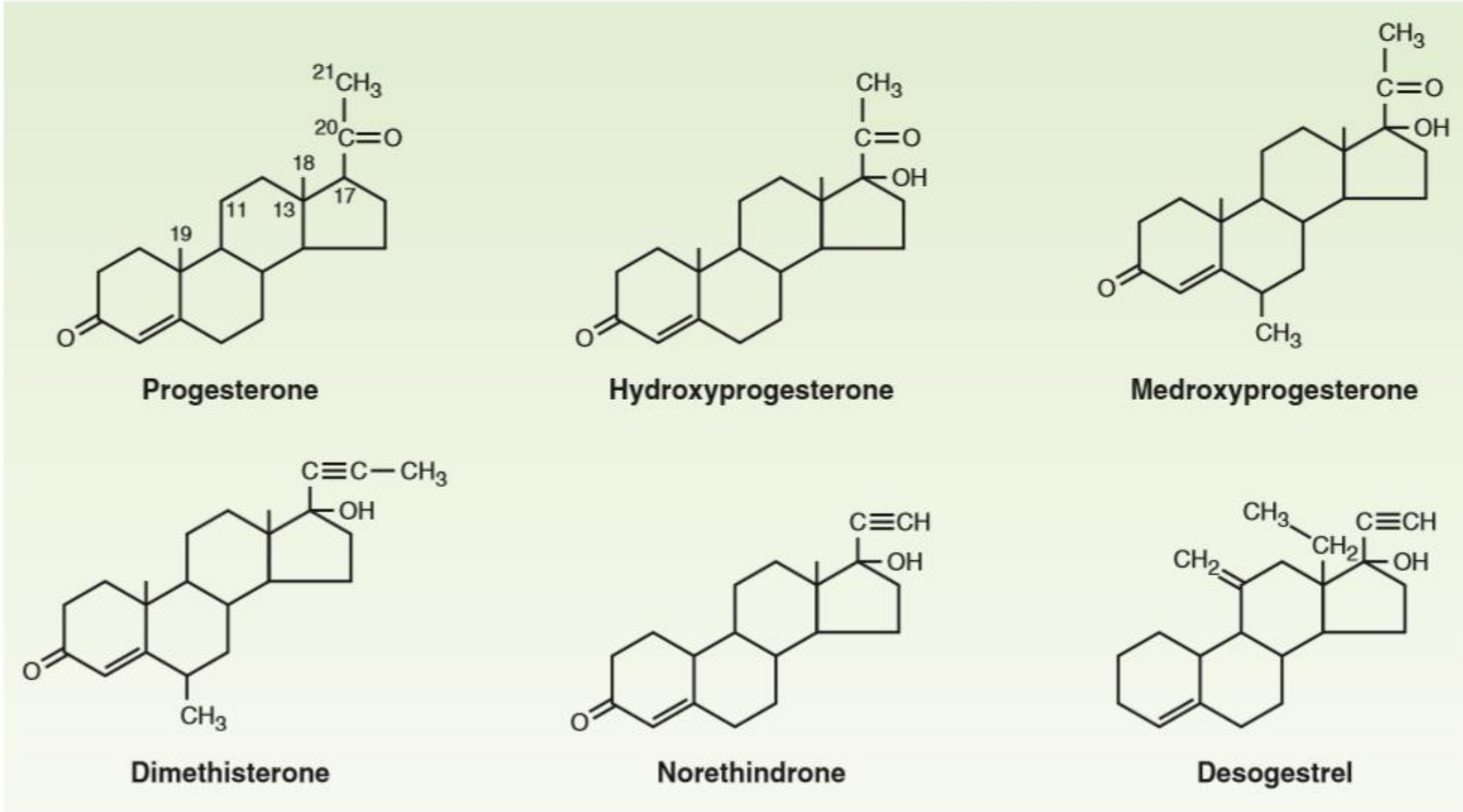
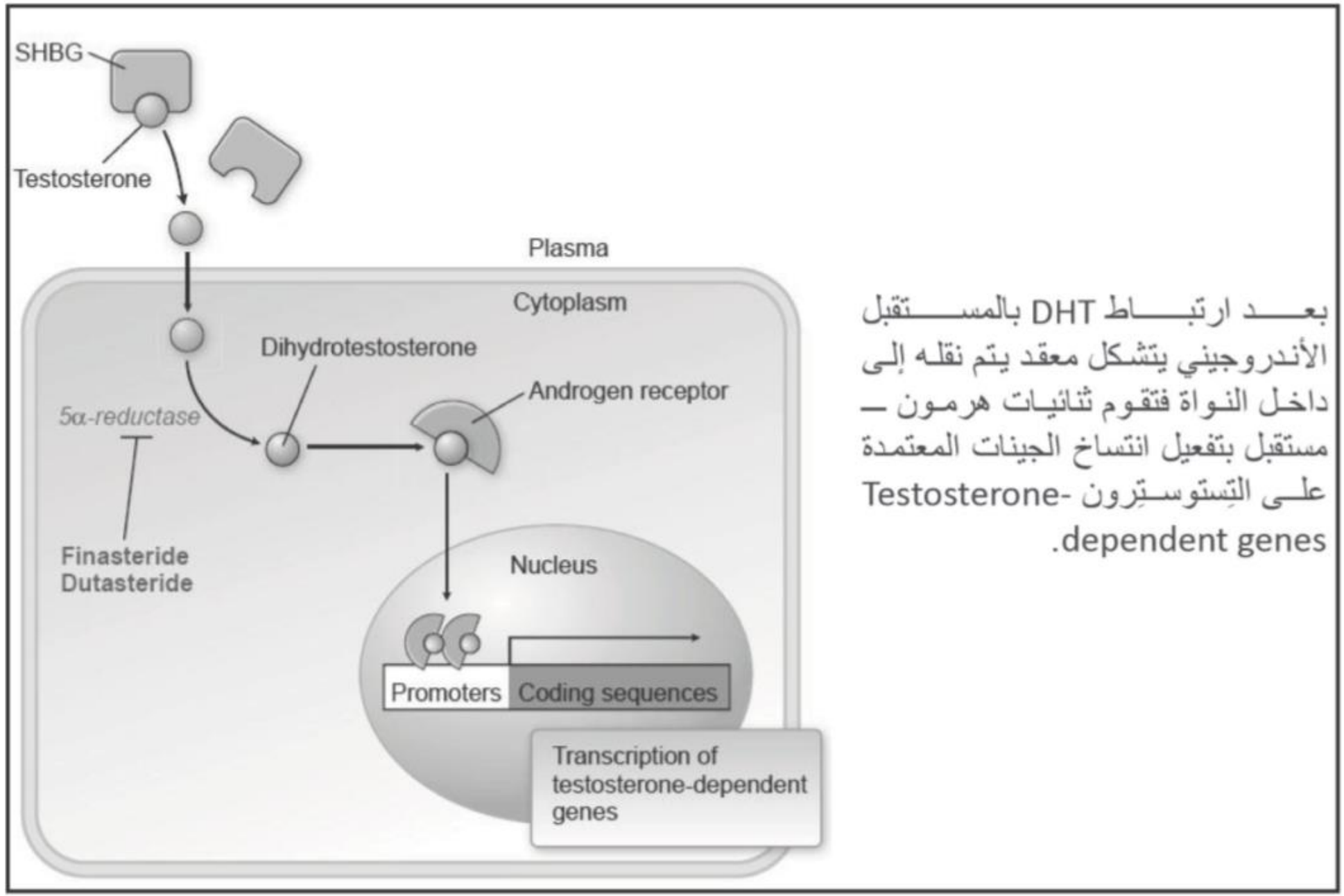


FIGURE 40–4 Progesterone and some progestational agents in clinical use.

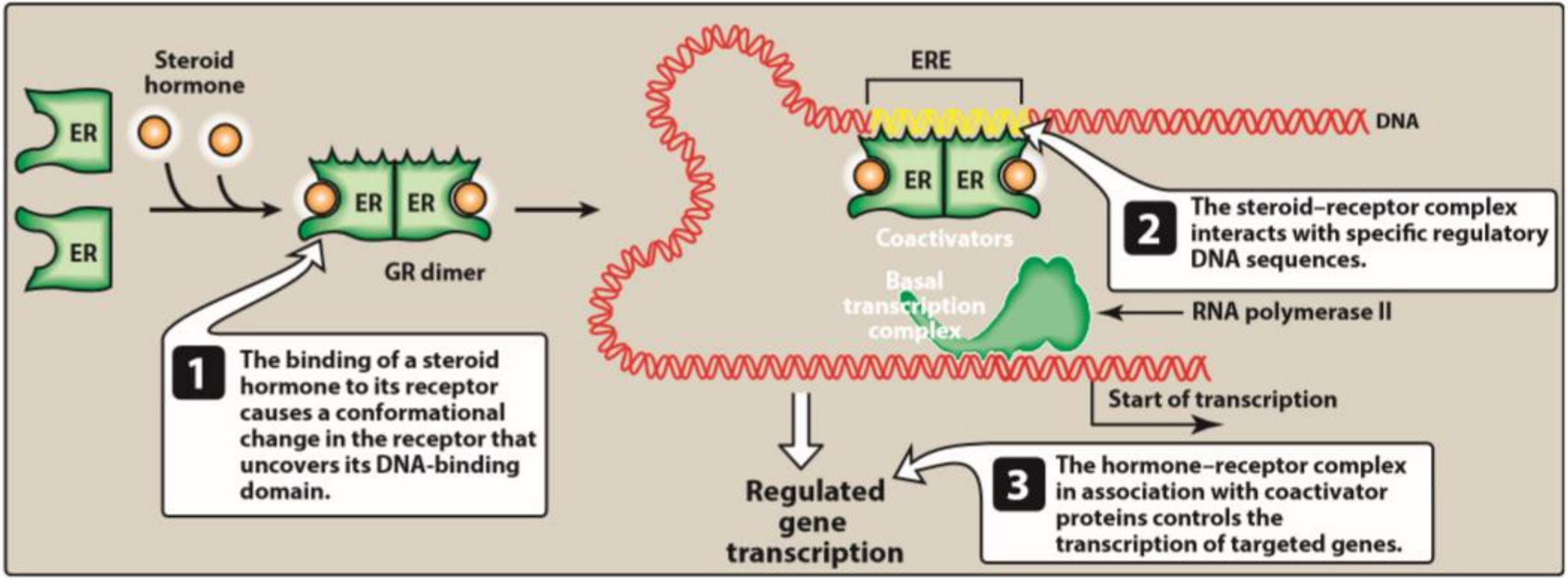
اصطناع الهرمونات الجنسية واستقلابها

1. الخطوة الأولى والأهم هي تحويل الكولسترول إلى بِرِغْنينولون Pregnenolone.
2. تجري سلسلة من تفاعلات الأكسدة عبر أنزيمات السيتوكروم المؤكسِدة الموجودة ضمن الخلايا ينتج عنها
   - في المسار الأول البروجِستينات: بروجستِرون ثم 17- هيدروكسي بروجستِرون على التوالي.
   - في المسار الثاني الأندروجينات: DHEA، أندروستِنِديون ثم تِستوستِرون على التوالي.

   ثم ينتج الإسترون عن أرمتة الأندروستِنِديون بينما ينتج الإستراديول عن أرمتة التِستوستِرون.
3. تنتشر هذه الهرمونات بعد اصطناعها في البلازما حيث ترتبط بقوة ببروتينات حاملة أهمها الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (**SHBG**) Sex-Hormone Binding Globulin والألبومين.
4. بما أن هذه الهرمونات محبة للدسم فجزؤها الحر ينتشر عبر الأغشية الخلوية بسهولة إلى داخل الخلايا.
5. يرتبط الهرمون بمستقبله الداخل خلوي فيتشكل معقد هرمون ـ مستقبل.
6. تحصل عملية ديمرة Dimerization لمعقدين، حيث يرتبط هذا الثنائي المتشكل بمنطقة من الـDNA مستجيبة للهرمون مما يؤدي إلى تفعيل أو تثبيط انتساخ جينات معينة محدِثةً التأثير الفيزيولوجي للهرمون.
7. بالنسبة للتِستوستِرون فهو يُعد طليعة هرمون Prohormone حيث أنه يرتبط بألفة منخفضة بالمستقبل الأندروجيني←فعاليته الأندروجينية ضعيفة ← يتم إرجاعه ضمن الخلايا بفعل أنزيم 5 ألفا ـ ردكتاز **5α-reductase** إلى شكله الأكثر فعالية دي هيدرو تِستوستِرون DHT الذي يرتبط بالمستقبل الأندروجيني بفعالية أكبر بـ 10 مرات من التِستوستِرون.



بعـــد ارتبـــاط DHT بالمســـتقبل الأندروجيني يتشكل معقد يتم نقله إلى داخل النواة فتقوم ثنائيات هرمون – مستقبل بتفعيل انتساخ الجينات المعتمدة علـى التِستوسـتِرون Testosterone-dependent genes.


Steroid hormone
ER
ER
ER ER
GR dimer
1 The binding of a steroid hormone to its receptor causes a conformational change in the receptor that uncovers its DNA-binding domain.
ERE
DNA
ER ER
Coactivators
Basal transcription complex
RNA polymerase II
2 The steroid–receptor complex interacts with specific regulatory DNA sequences.
Start of transcription
Regulated gene transcription
3 The hormone–receptor complex in association with coactivator proteins controls the transcription of targeted genes.

ملاحظات حول اصطناع الهرمونات الجنسية واستقلابها

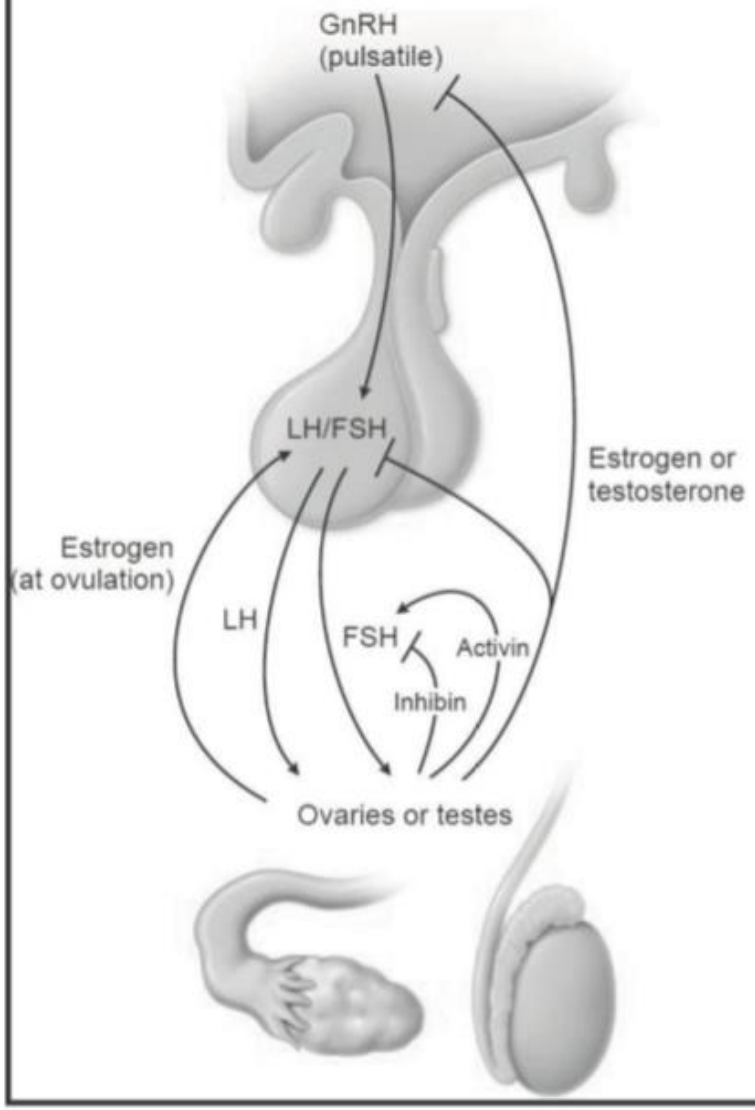
ملاحظة (1): يوجد على الأقل نمطان لأنزيم **5α-reductase** واختلاف التعبير عن هذه الأنماط ضمن النسج يعطي نوعية فارماكولوجية لمثبطات هذا الأنزيم. بالإضافة إلى أن الذكور الذين يعانون من نقص (أو فقدان) لهذا الأنزيم يغلب عليهم النمط الظاهري الأنثوي لعدم قدرة خلاياهم على إرجاع التِستوستِرون إلى DHT الذي يلعب الدور الأكبر في تفعيل برنامج التمايز الذكري خلال عملية النمو والنضج.

ملاحظة (2): أكثر المستقبلات المدروسة هي مستقبل الإستروجين (**ER**) Estrogen Receptor، حيث يوجد منه نمطان ERα و ERβ. وقد وُجد بأن عوامل الانتساخ المستجيبة للإستروجين ومستقبله هي نوعية بالنسبة للنسيج tissue-dependent مما قد يفسّر نوعية الاستهداف في تأثير الإستروجين. بناءً على ذلك، يتم تطوير مركبات تستفيد من هذه النوعية النسيجية وهي **معدِّلات مستقبل الإستروجين الانتقائية** **S**elective **E**strogen **R**eceptor **M**odulators (**SERMs**).

ملاحظة (3): على الرغم من وجود مستقبلات منفصلة لكل من الإستروجين والپروجستِرون والتِستوستِرون إلى أنه لا يوجد انتقائية مطلقة في التأثير وذلك بسبب التشابهات البنيوية بين الهرمونات.

ملاحظة (4): لمعظم الپروجِستينات تقاطع فعالية Cross-reactivity كبير مع المستقبلات الأندروجينية ولذلك فإن إعطاء الپروجِستينات لفترة طويلة ← تأثيرات أندروجينية (مظاهر رجولة) ← يتم تعديل بنية الپروجِستينات المستخدمة كمانعات حمل وفي العلاج الهرموني التعويضي بحيث تكون تأثيراتها الأندروجينية في حدها الأدنى.

محور الهيپوثَلاموس ـ النخامى الأمامية ـ الأعضاء التناسلية (1)



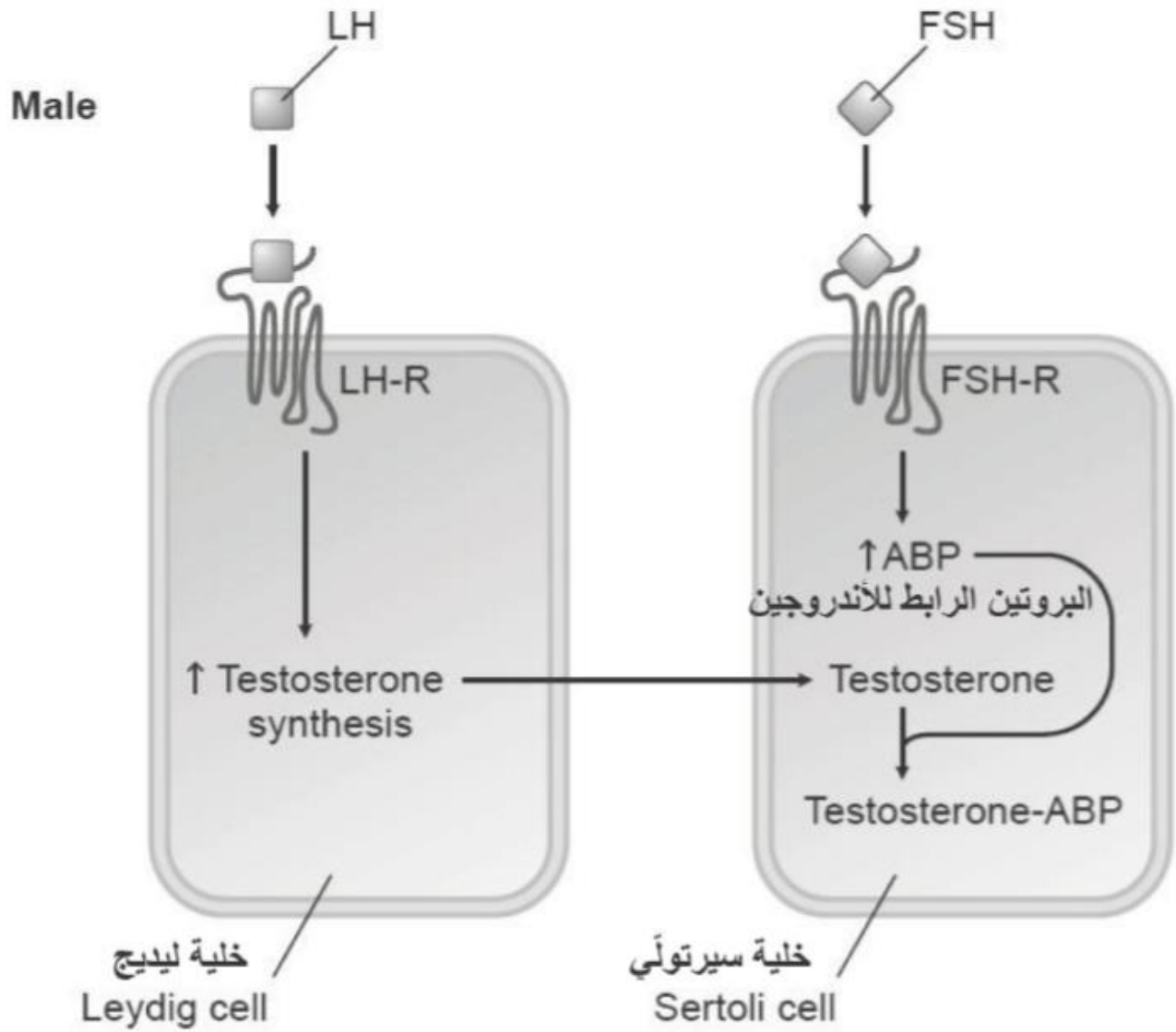
يفرز الهيپوثَلاموس الهرمون المحرِّر لموجِّهة القند **GnRH** بشكل نابض pulsatile← تحريض النخامى الأمامية على اصطناع وإفراز الهرمون الملوتن **LH** والهرمون المنبِّه للجريب **FSH**.

• *عند الذكور*: يحفِّز **LH** خلايا ليديج (Leydig cells) في الخصية على زيادة اصطناع التِستوستِرون، الذي ينتشر ليدخل خلايا سيرتولّي Sertolli cells المجاورة. في خلية سيرتولّي، التحفيز بـِ **FSH** ← ↑إنتاج البروتين الرابط للأندروجين Androgen Binding Protein (**ABP**) الضروري للحفاظ على تراكيز عالية من التِستوستِرون في الخصية اللازمة لتصنيع النطاف (الإنطاف). كما أن **FSH** يحفِّز خلية سيرتولّي على إنتاج بروتينات أخرى ضرورية لنضج النطاف.

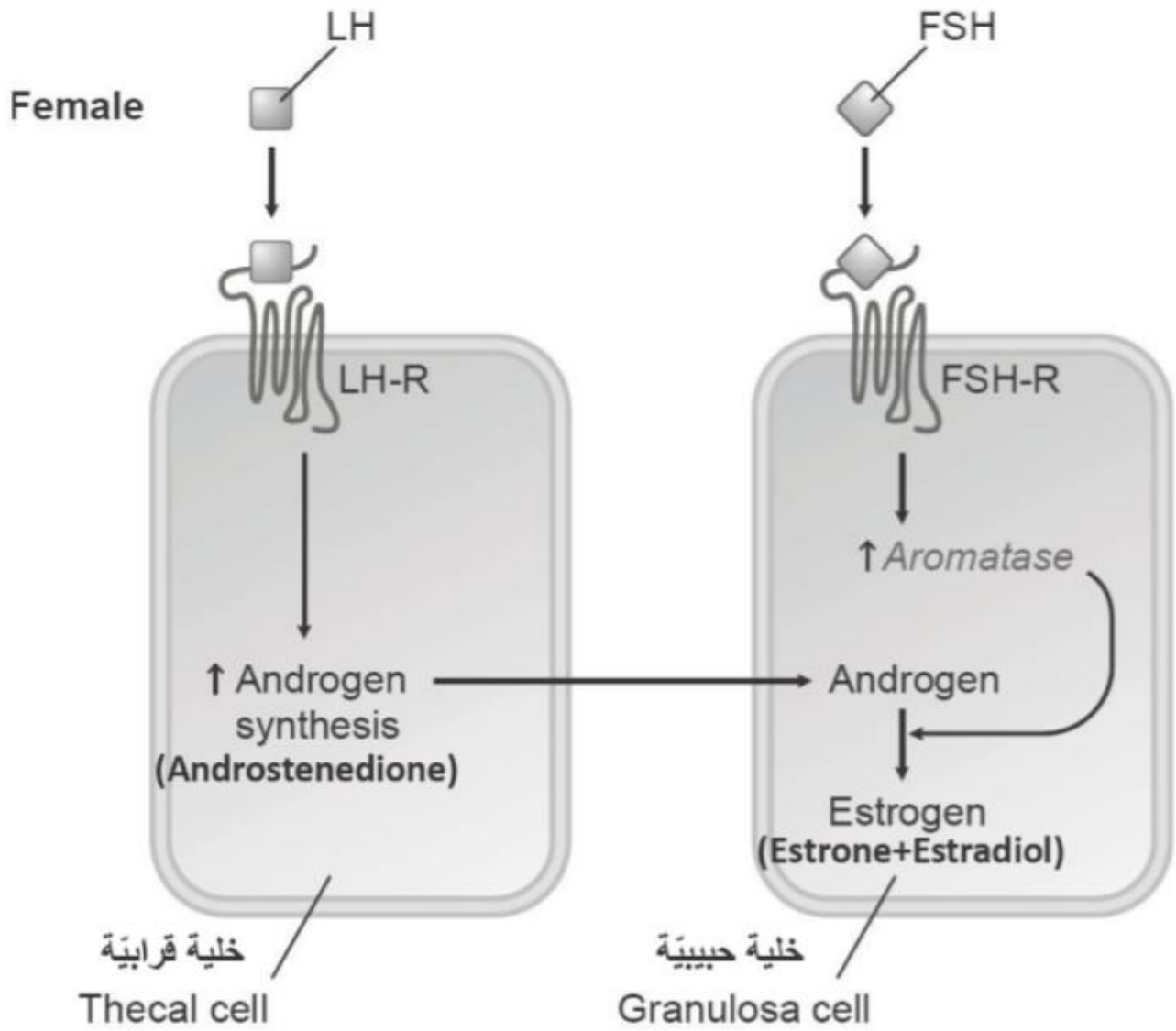
• *عند الإناث*: يحفِّز **LH** الخلايا القرابية Thecal cells في المبيض على اصطناع الأندروستِنِديون (أندروجين) الذي تتم أرمتته إلى إسترون وإستراديول في الخلايا الحبيبيّة Granulosa cells المجاورة تحت تأثير **FSH**.

• تقوم كل من خلايا سيرتولّي والخلايا الحبيبيّة باصطناع وإفراز البروتينات (inhibin A, inhibin B, activin) المنظِّمة للـ **FSH**.

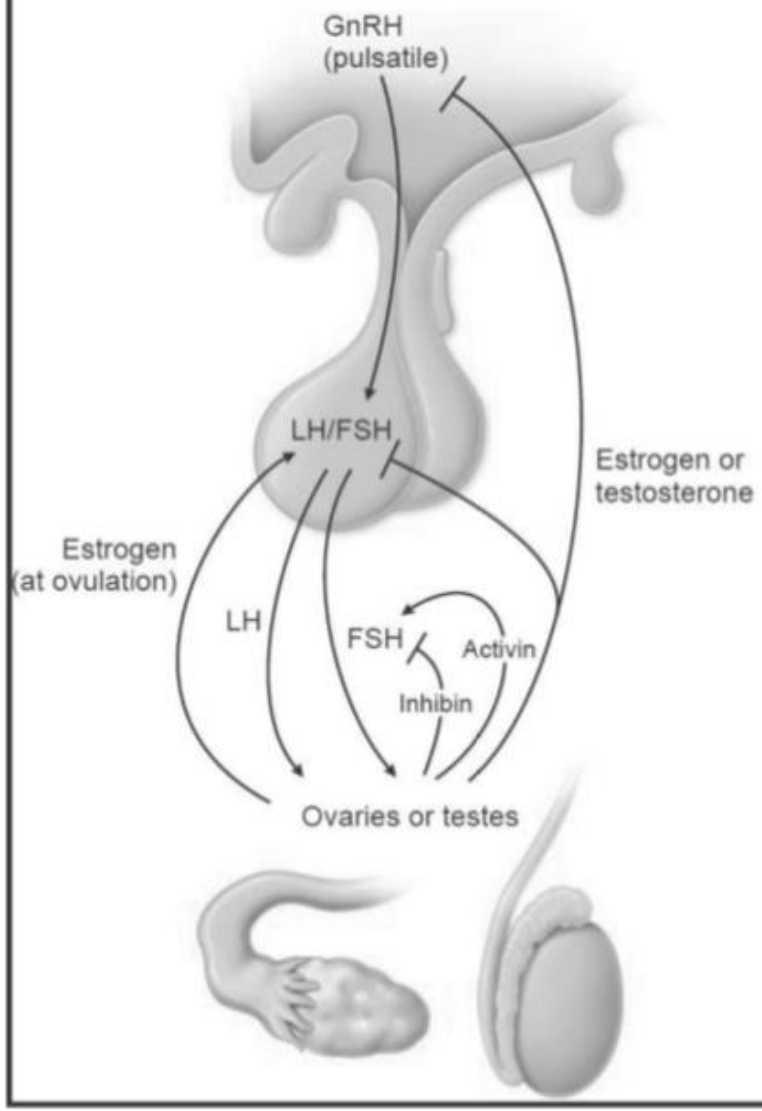
آلية عمل هرمونَي LH و FSH على الغدد التناسلية عند الذكور



آلية عمل هرمونَي LH و FSH على الغدد التناسلية عند الإناث



محور الهيپوثَلاموس ـ النخامى الأمامية ـ الأعضاء التناسلية (2)



مثبطات المحور عند الذكور:

- تؤثر المثبطات inhibin A, inhibin B المفرَزة من الأعضاء التناسلية على النخامى الأمامية فتثبط إفراز **FSH**، بينما يقوم المحرِّض activin بتحفيز إفراز **FSH** بدون أي تأثير على **LH**.
- يلعب التِستوستِرون دوراً هاماً في التلقيم الراجع السلبي لإفراز هرمونات الهيپوثَلاموس والنخامى الأمامية.

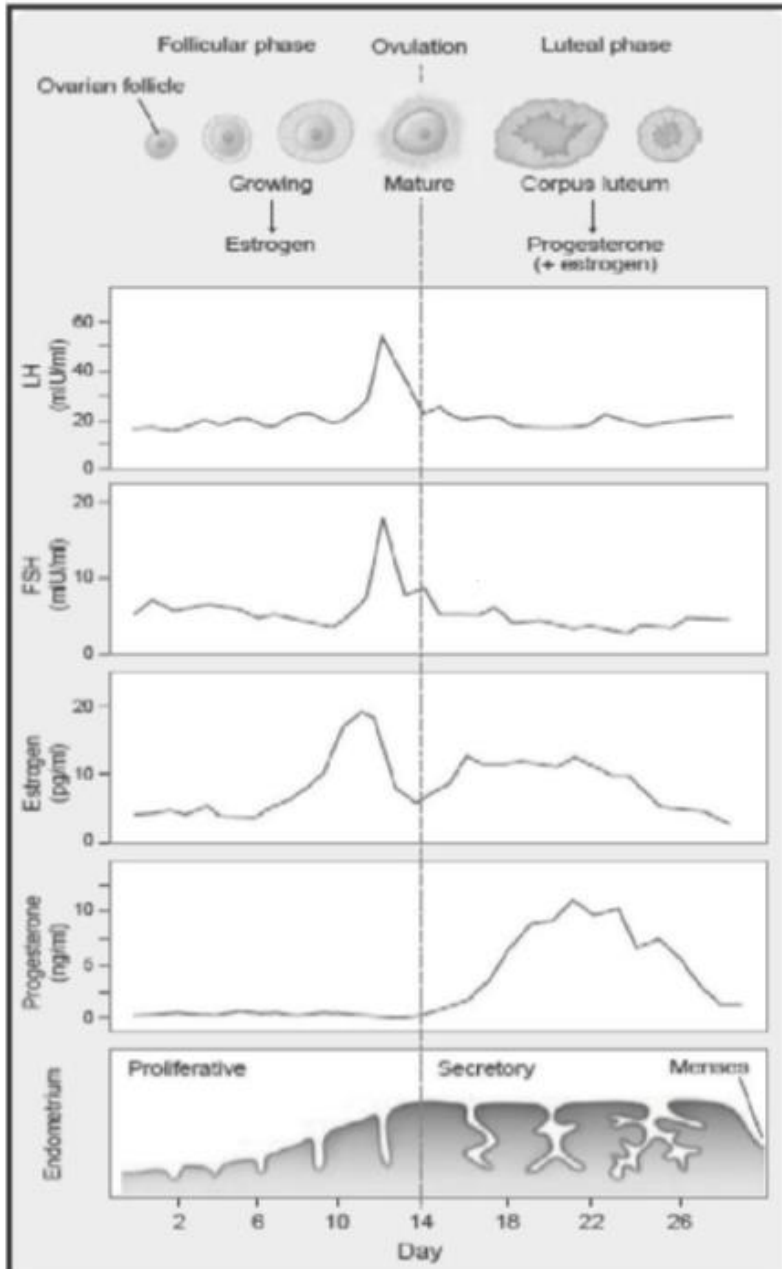
مثبطات المحور عند الإناث:

- المشاركة بين الإستراديول والپروجستِرون بشكل متزامن تؤدي إلى تثبيط إفراز **GnRH, LH, FSH** بالتأثير على الهيپوثَلاموس والنخامى الأمامية.

ملاحظة هامة: إن دور الإستروجين عند الإناث معقَّد ويمكن أن يؤدي إلى تلقيم راجع سلبي أو إيجابي وذلك بحسب الوسط الهرموني السائد (تركيز الإستروجين في البلازما وسرعة ارتفاع تركيزه فيها والدورة الشهرية) فيمكن للإستروجين أن يحفِّز إفراز هرمونات النخامى (مثلاً عند الإباضة).

عند الذكور والإناث يؤدي الإفراز المستمر <u>غير النابض</u> للـ GnRH إلى تثبيط تحرّر LH وFSH من النخامى الأمامية.

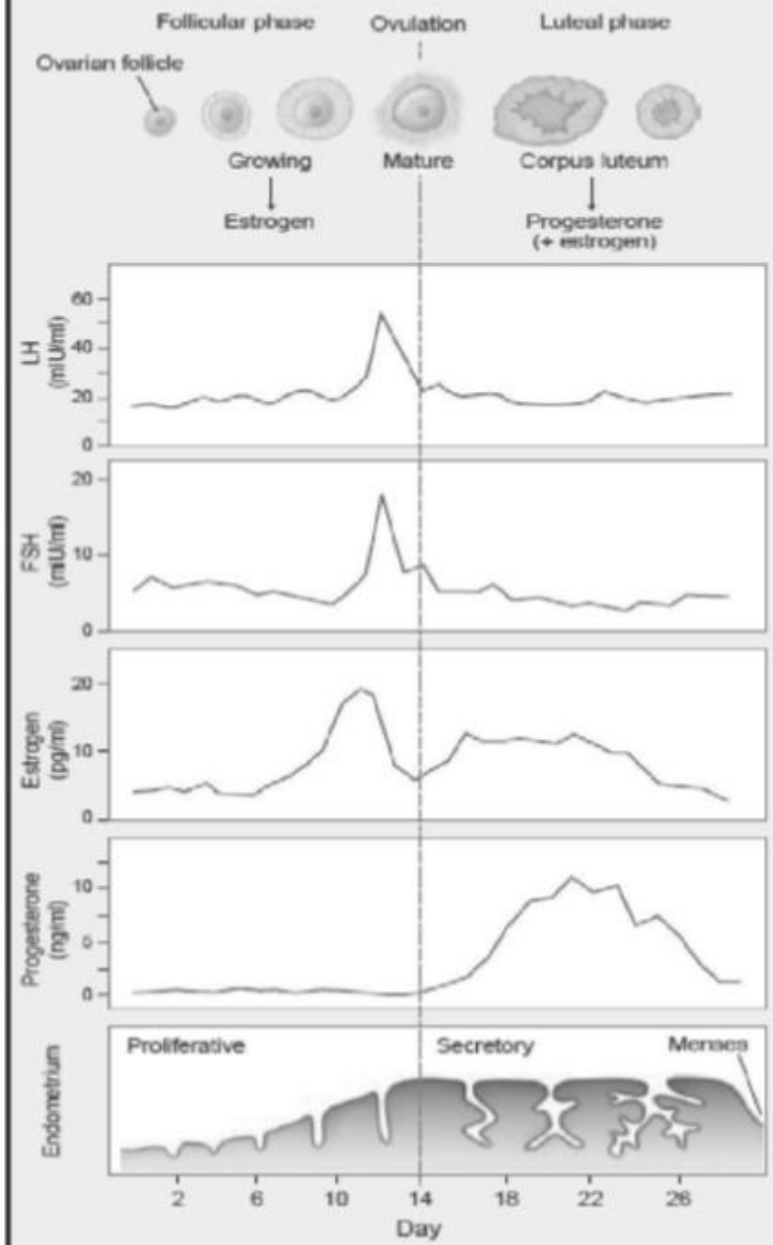
الدورة الحيضية Menstrual Cycle



معلومات عامّة:

- تخضع الدورة الحيضية لتأثير التغير الدوري للهرمونات خلال مدة تتراوح بين 24 و 35 يوماً (وسطياً 28 يوماً).
- تبدأ عادةً في سن المراهقة Puberty وتستمر دون انقطاع (باستثناء الحمل) حتى بلوغ سن اليأس Menopause.
- تحدث الإباضة Ovulation في منتصف الدورة أي في اليوم الـ14عادة.
- تسمى الفترة التي تسبق الإباضة بـِ **الطور الجريبي** Follicular phase أو **الطور التكاثري** Proliferative phase وفيه يقوم الجريب Follicle المبيضي المتطور بإنتاج معظم الهرمونات الجنسية التي تحفز تكاثر خلايا بطانة الرحم Endometrium.
- تسمى الفترة التي تلي الإباضة بـِ **الطور اللوتئيني** Luteal phase أو **الطور الإفرازي** Secretory phase وفيه يقوم الجسم الأصفر Corpus luteum بعد حدوث الإباضة بإنتاج **البروجسترون** الذي يوجّه بطانة الرحم للانتقال من وظيفة التكاثر إلى وظيفة الإفراز.

الدورة الحيضية Menstrual Cycle



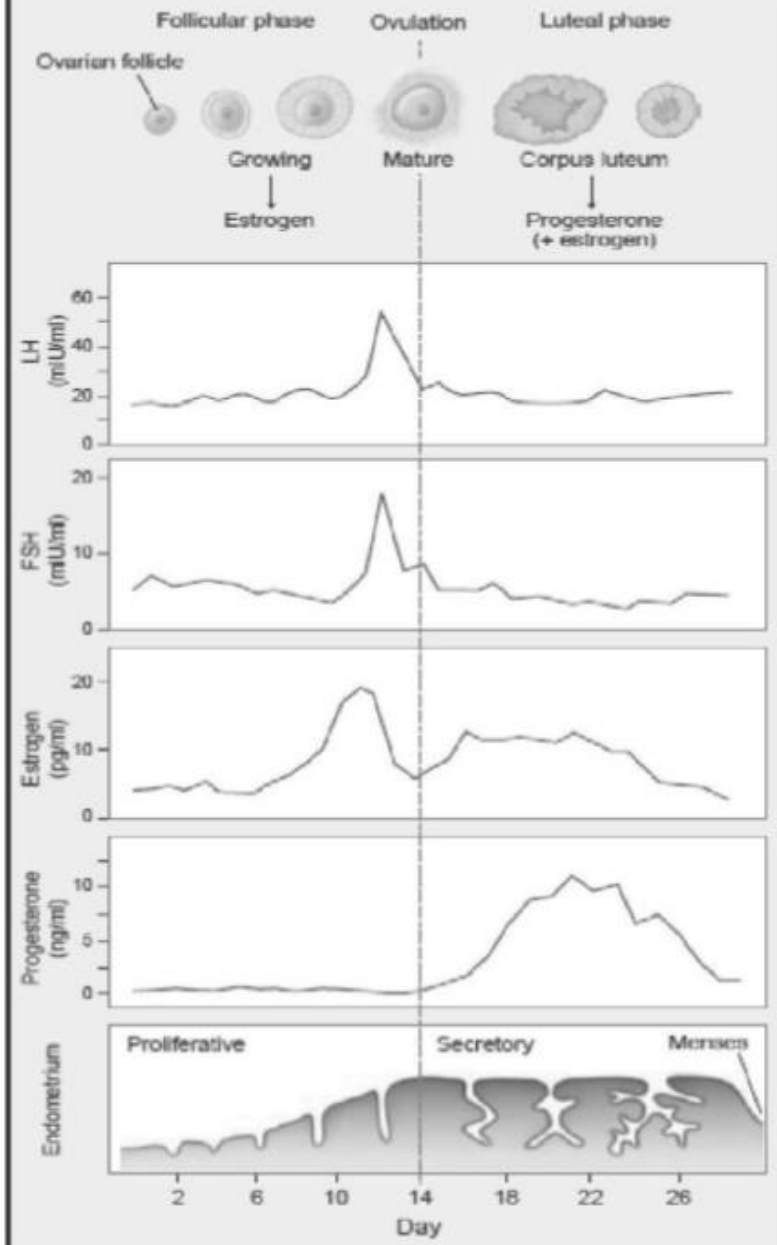
1. في بداية الدورة يكون إنتاج الإستروجين و inhibin A منخفضاً ← تحفيز النخامى الأمامية على إفراز كميات متزايدة من **LH** و **FSH** التي تحرّض بدورها على نضج 4 – 6 جريبات، في كلٍّ منها بويضة Ovum في طور الانقسام المنصف Meiosis.

2. تفرز الجريبات في طور النضج تراكيز متزايدة من الإستروجين و inhibin A و inhibin B، وهنا يؤثر الإستروجين على الجريبات لتزيد من مستقبلات **LH** على الخلايا القرابية ومستقبلات **FSH** على الخلايا الحبيبية.

3. تؤدي زيادة التعبير عن المستقبلات إلى زيادة الاستجابة الجريبية لهرمونات النخامى وتسمح لـ أحد الجريبات بإفراز كميات متزايدة من **الإستروجين**.

4. تؤدي المستويات المتزايدة من الإستروجين والـinhibin في البلازما إلى تثبيط جزئي لتحرر **FSH** و **LH** من النخامى. بدورها تؤدي المستويات المتناقصة من هذين الهرمونين إلى رتق الجريبات الأخرى، بحيث لا ينضج عادةً إلّا جريب واحد.

الدورة الحيضية Menstrual Cycle



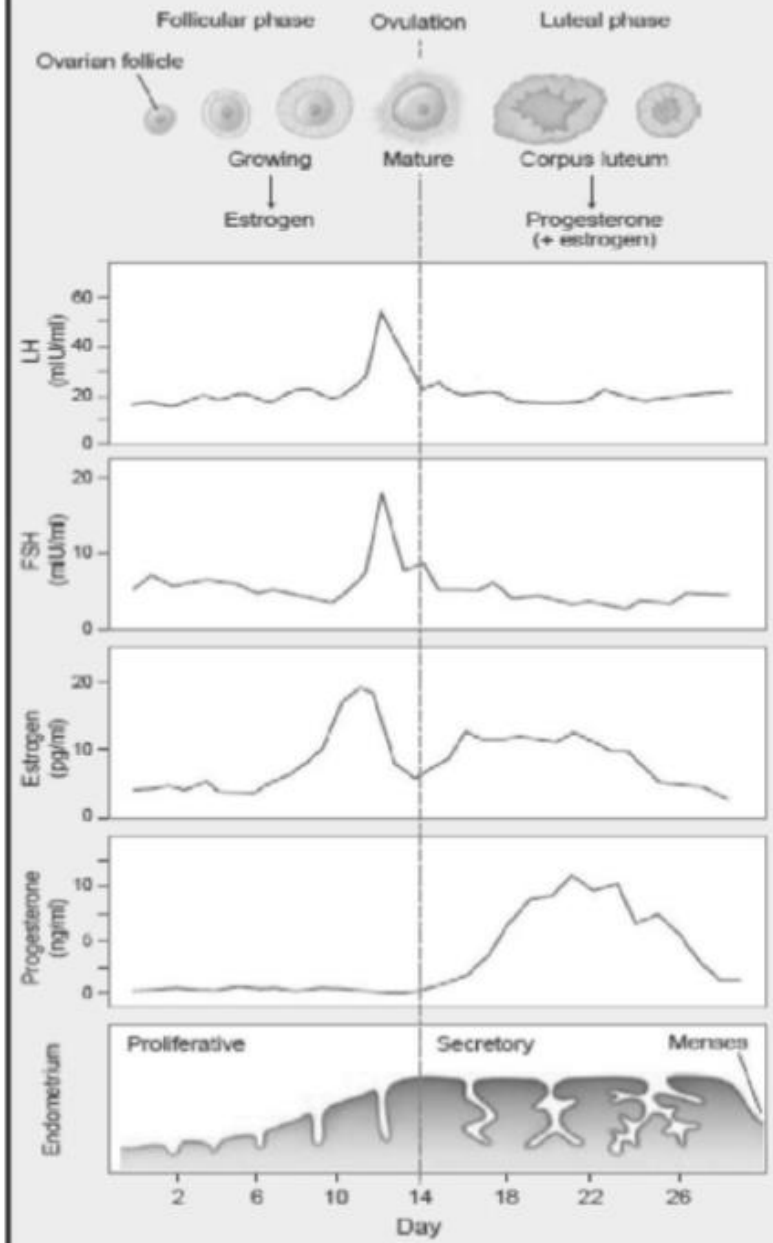
5. تؤدي مستويات الإستروجين المتزايدة إلى تحريض بطانة الرحم على التكاثر بسرعة للتحضير لتعشيش Implantation البيضة الملقَّحة Fertilized egg.

6. مع استمرار الجريب المسيطر Dominant follicle بالنمو، يقوم بإفراز الإستروجين بكميات مرتفعة وبشكل مستمر ← تلقيم راجع إيجابي (بآلية غير معروفة) ←↑تحرر **FSH** و**LH** (LH surge أو دَفْقَة الـLH) ←انتفاخ الجريب المسيطر وزيادة فعالية أنزيماته الحالّة للبروتين Proteolytic enzymes.

7. بعد حوالي 40 ساعة من حدوث دفقة الـLH، يتمزّق الجريب وتحدث الإباضة؛ حيث تتحرر البويضة لتدخل الجوف البريتواني ثم تُلتقط من قبل قناة فالوب Fallopian tube للعبور إلى الرحم.

8. في حال حدوث إلقاح في قناة فالوب، فإن الخلية البيضية Oocyte تصل إلى الرحم بعد حوالي 4 أيام من الإباضة وتعشش في بطانته بعد الإباضة بـ 5-6 أيام تقريباً.

الدورة الحيضية Menstrual Cycle



9. تعطي البقايا الخلوية للجريب المتمزق **الجسم الأصفر**، الذي يفرز الإستروجين والبروجستِرون ← حَثّ بطانة الرحم على اصطناع وإفراز البروتينات الضرورية لتعشيش البيضة الملقّحة. كما يزداد تدفق الدم إلى البطانة لتزويدها بالمواد المغذّية في حال حدوث الحمل.

10. يستمر وجود الجسم الأصفر 14 يوماً تقريباً، فإذا لم يحصل خلالها الإلقاح وتعشيش الخلية البييضية يرتق الجسم الأصفر ويتوقف عن إنتاج الإستروجين والبروجستِرون← تمزق بطانة الرحم وحدوث الطمث بالإضافة إلى زوال تثبيط النخامى فتعود لإنتاج **LH** و **FSH** اللذَين يحرضان على تطور جريبات جديدة وبدء دورة حيضية جديدة.

11. أما في حال حدوث الإلقاح فإن التعشيش في بطانة الرحم يجعل الكيسة الأرَيْميّة Blastocyst تفرز موجّهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية (Human Chorionic Gonadotropin; **hCG**) الذي يحافظ على بقاء الجسم الأصفر وإفرازه للبروجستِرون.

12. يتناقص إنتاج **hCG** بعد 10-12 أسبوعاً من الحمل عندما تبدأ المشيمة بإفراز البروجستِرون ذاتياً.

ملاحظة: بما أن **hCG** من أوائل البروتينات المميِّزة للحمل والمنتَجة من قِبَل الجنين، فاختبارات الحمل تعتمد على فحص وجوده.

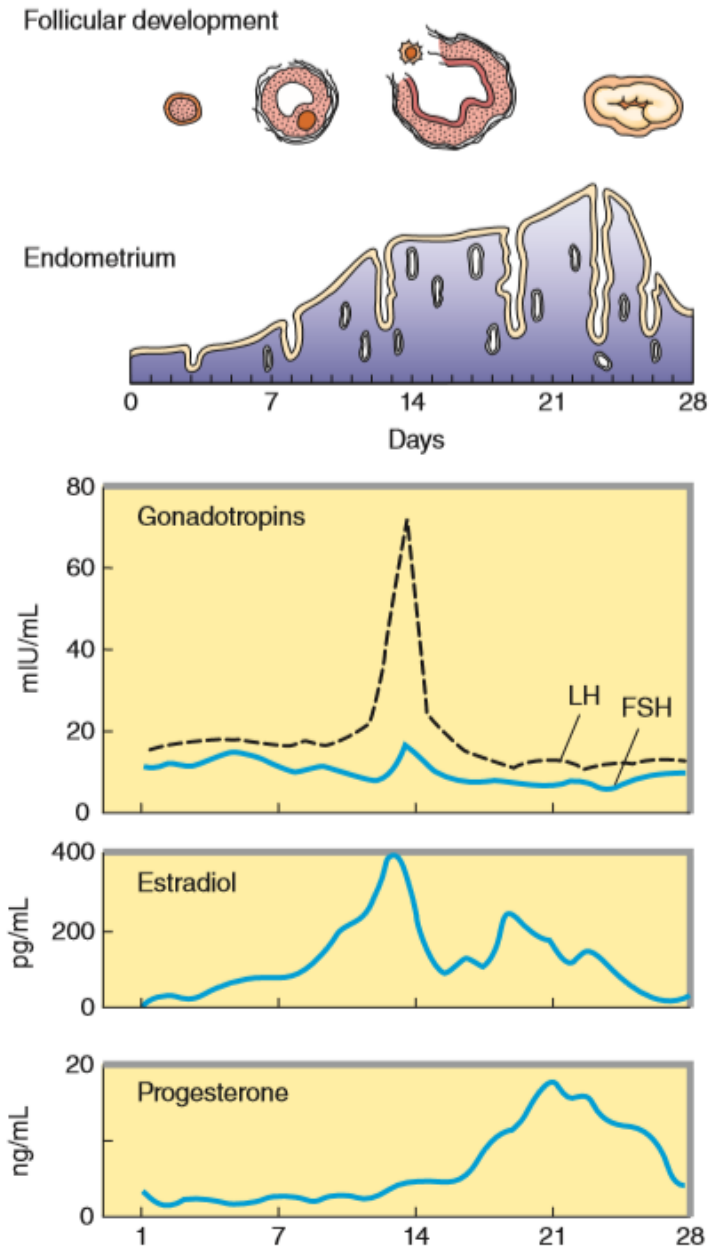


FIGURE 40–1 The menstrual cycle, showing plasma levels pituitary and ovarian hormones and histologic changes.

الأمراض المتعلّقة بالهرمونات الجنسية

يمكن إدراج هذه الأمراض ضمن 3 آليات عامة:

1. الخلل في محور هيبوثلاموس ـ نخامى ـ جهاز تناسلي: يؤدي إلى عدد من الاضطرابات التي يمكن أن تؤدي إلى العقم Infertility.

2. النمو غير السليم للنسج المعتمِدة على الإستروجين أو التِستوستِرون: قد تؤدي إلى حدوث سرطان ثدي أو سرطان پروستات بالإضافة لبعض الحالات الهامة سريرياً مثل انتباذ بطانة الرحم Endometriosis أو فرط تنسج بطانة الرحم Endometrial hyperplasia.

3. النقص في إفراز الإستروجين (كما في سن اليأس) أو الأندروجين (كما يحدث عند بعض الرجال المسنين): غالباً ما تترافق بنتائج صحية غير مرغوبة.

1. الخلل في محور هيپوثَلاموس ـ نخامى ـ جهاز التناسلي

أهم الاعتلالات الناجمة عن الخلل في هذا المحور:

1. متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOS المذكورة سابقاً.

2. الورم البرولاكتيني Prolactinoma: أحد الأسباب الشائعة للعقم عند النساء في عمر الإنجاب. وهو عبارة عن ورم حميد في الخلايا المفرِزة للحليب Lactotroph في النخامى الأمامية يمكن أن يؤدي إلى العقم من خلال:

a. زيادة مستويات البرولاكتين التي تؤدي إلى تثبيط اصطناع الإستروجين بمعاكسة تحرر **GnRH** من الهيپوثَلاموس وبإنقاص حساسية الخلايا النخامية لـ **GnRH**. مما يؤدي إلى إنقاص تحرر **LH** و **FSH** وبالتالي إنقاص تحفيز الأعضاء الهدف في هذا المحور (المبايض والخصى).

b. تأثير ناتج عن ازدحام الخلايا لأن تكاثر الخلايا المفرِزة للحليب في النخامى يؤدي إلى حشر وازدحام الأنماط الخلوية الأخرى وبالتالي إلى تثبيط وظيفة الخلايا المجاورة المفرزة لـ **LH** و **FSH**.

✓ غالباً ما تستجيب الأورام المفرِزة للپرولاكتين إلى التأثير المثبط لشادّات الدوپامين. ففي معظم الحالات، يؤدي الإعطاء المزمن لشادات الدوپامين مثل ***Cabergoline*** أو ***Bromocriptine*** إلى تثبيط إفراز البرولاكتين وإلى انكماش الخلايا الورمية وبالتالي إنقاص حجم الورم واستعادة وظيفة خلايا النخامى المفرزة لـ **LH** و **FSH**.

2. النمو غير السليم للنسج المعتمِدة على الإستروجين أو التِستوستِرون

❖ **سرطان الثّدي**: تعبّر بعض سرطانات الثدي عن مستقبل الإستروجين **ER** وغالباً ما يتم تحفيز نمو مثل هذه السرطانات بالإستروجين داخلي المنشأ Endogenous بينما يتم تثبيطه بمضادات الإستروجين.

➢ في حال تعبير سرطان الثدي عن هذا المستقبل يمكن إعطاء:

1. **حاصرات ER**:
   - ✓ حاصرات نقية مثل ***Fulvestrant*** (Faslodex®) أو
   - ✓ معدّلات ER إنتقائية (**SERMs**) مثل ***Tamoxifen*** (Soltamox®)
2. **مثبطات اصطناع الإستروجين**: وهنا تُستخدم مثبطات الأروماتاز [مثل ***Anastrozole*** (Arimidex®)، ***Letrozole*** (Femara®) أو ***Formestane*** (Lentaron®)] بشكل شائع لإبطاء نمو الورم.

❖ **أمراض البروستات:** مثل فرط تنسج (تضخُّم) البروستات الحميد **BPH** وسرطان البروستات المنتقِل الناتجة عن حدوث خلل في نمو نسيج البروستات (المعتمِد على الأندروجين وتحويل تستوسترون إلى DHT) ← يمكن استخدام مثبط لأنزيم الريدكتاز مثل ***Finasteride*** (Proscar®) و ***Dutasteride*** (Adovart®) وحاصر تنافسي للتِستوستِرون و DHT على مستقبلها الأندروجيني مثل ***Flutamide*** (Eulexin®).

❖ **انتباذ بطانة الرحم Endometriosis:** نمو نسيج بطانة الرحم إلى خارج الرحم وغالباً ما يوجد في المناطق المحيطة بقناة فالوب، قد يؤدي إلى ألم شديد، نزف شاذ وتشكّل التصاقات في التجويف البِريتواني التي قد تؤدي بدورها إلى العقم. يعتمد هذا الخلل عادة على الإستروجين ← يكون العلاج بشادات **GnRH** عمرها النصفي طويل غالباً ما تحقق تراجعاً في المرض.

3. النقص في إفراز الإستروجين أو الأندروجين

يختلف تأثير هذا النقص بحسب عمر المريض عند بدء ظهور الأعراض.

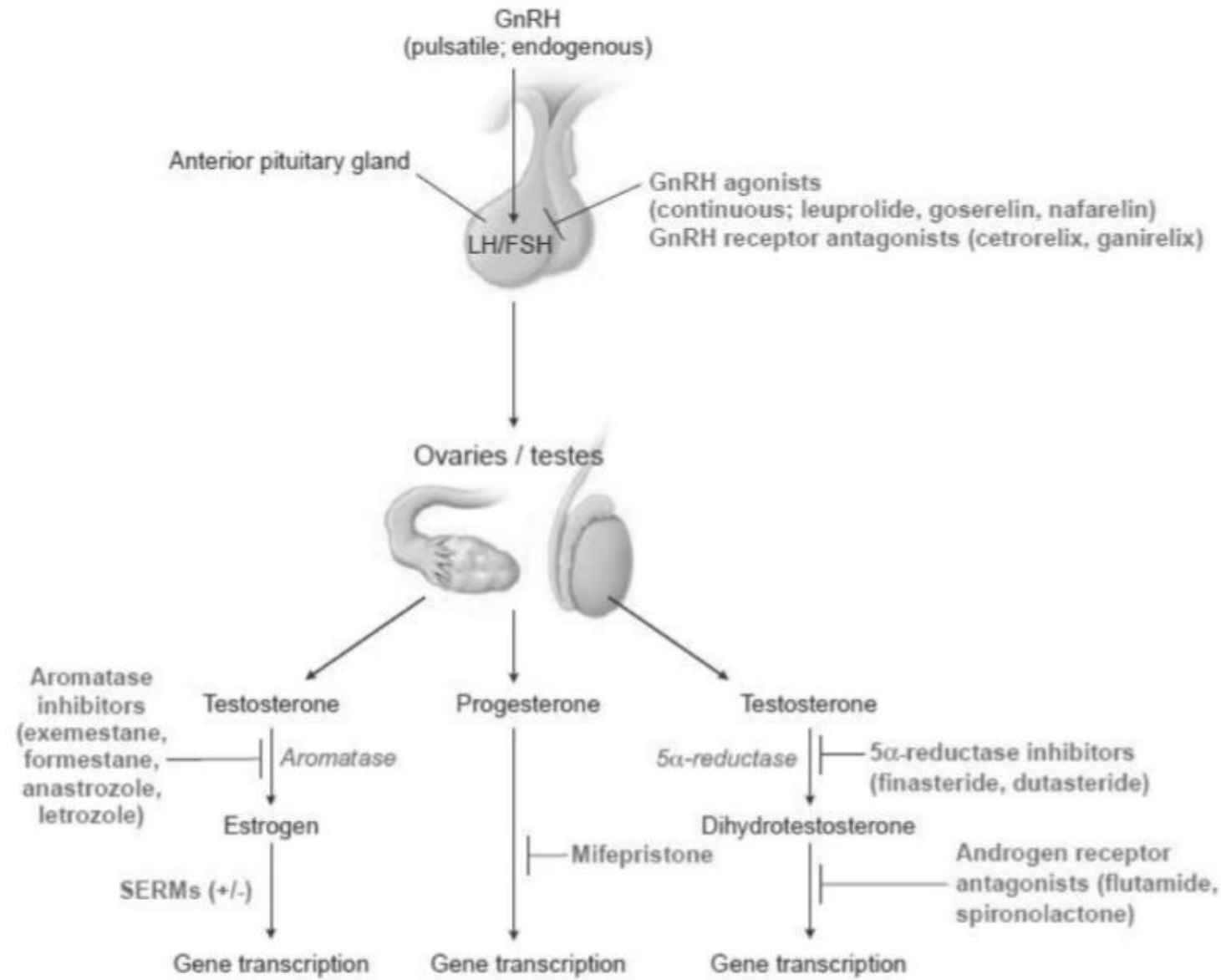
❖ **قصور الأقناد أو الغدد التناسلية Hypogonadism:** ينتج عن حدوث خلل في إنتاج الهرمونات الجنسية قبل سنّ البلوغ ←عدم النضج الجنسي للمرضى ولذلك فإن العلاج التعويضي المناسب يمكن أن يسمح بتطور الصفات الجنسية الثانوية في العديد من الحالات.

❖ **سنّ اليأس Menopause:** كما هو معروف، تتوقف الدورات الطمثية عندما تُستَنفَذ جميع الجريبات في المبايض ←↓ إفراز الإستروجين و inhibins (بما أن مصدرها الأساسي قبل سن اليأس هو جريبات المبيض التي تكون في طور النمو) ←↑ **LH** و **FSH** (بما أن الإستروجين و inhibins تثبط تحررها).

▪ بعد بلوغ سن اليأس، يستمر الأندروستِنِديون بالتحول إلى إسترون في النسج المحيطية (خاصة الشحمية) فيصبح الإسترون (الأقل فعالية من الإستروجين) هو الإستروجين الأساسي في الدم ← ظهور أعراض سن اليأس المزعجة لدى النساء بالإضافة إلى خطورة حدوث تخلخل عظام لديهنّ.

▪ على الرغم من أن الرجال لا يعانون من نقص مفاجئ في الهرمونات الجنسية كما عند النساء إلّا أن إفراز الأندروجين لديهم يتناقص تدريجياً مع تقدم العمر. لا يُفضّل إعطاء العلاج المعوِّض للأندروجين إلّا في حالات قصور الغدد التناسلية عند الشباب حيث تكون مستويات التِستوستِرون منخفضة وأعراض قصور الغدد التناسلية ظاهرة.

المقاربات العلاجية المتعلّقة بأمراض الهرمونات الجنسية



المقاربات العلاجية المتعلّقة بأمراض الهرمونات الجنسية

1. مثبطات هرمونات الغدد التناسلية Inhibitors of Gonadal Hormones:

I. مثبطات الإصطناع Synthesis Inhibitors

a. شادّات وحاصرات الهرمون المحرِّر لموجهة القند GnRH Agonists and Antagonists
b. مثبطات أنزيم 5 ألفا- ريدكتاز 5α-Reductase Inhibitors
c. مثبطات أنزيم الأروماتاز Aromatase Inhibitors

II. حاصرات مستقبلات الهرمونات الجنسية Receptor Antagonists

a. معدِّلات مستقبل الإستروجين الإنتقائية Selective Estrogene Receptor Modifiers (SERMs)
b. حاصرات مستقبل الأندروجين Androgen Receptor Antagonists
c. حاصرات مستقبل البروجستِرون Progesterone Receptor Antagonists

2. الهرمونات ومشابهاتها Hormones and Hormone Analogues:

I. مانعات الحمل Contraceptives

a. مانعات الحمل بروجستين -إستروجين المشتركة Combination Progestin-Estrogen Contraceptives
b. مانعات الحمل الحاوية فقط على بروجستين Progestin-Only Contraceptives
c. مانعات حمل (الصباح التالي) الإسعافية Emergency (Morning-After) Contraceptives
d. مانعات الحمل الذكرية Male Contraceptives

II. العلاج التعويضي Replacement Therapy

a. الإستروجينات والبروجِستينات Estrogens and Progestins
b. الأندروجينات Androgens

1. مثبطات هرمونات الغدد التناسلية Inhibitors of Gonadal Hormones

I. مثبطات الإصطناع Synthesis Inhibitors:

a. شادّات وحاصرات الهرمون المحرِّر لموجهة القند GnRH: يتحكم تواتر نبضات **GnRH** بالتحرر النسبي لـ **LH** و **FSH**، في حين أن الإعطاء المستمر لـ **GnRH** ← تثبيط فعالية خلايا النخامى الأمامية ← من الممكن تثبيط محور الهيپوثَلاموس ـ النخامى ـ الأعضاء التناسلية إما بـ:

– الإعطاء المستمر لأحد شادات **GnRH** [***Leuprolide*** (Lupron®) ، ***Goserelin*** (Zoladex®) أو ***Nafarelin*** (Synarel ®)]: وتُستخدم لعلاج الأورام المعتمدة على الهرمون مثل سرطان البروستات وبعض حالات سرطان الثدي.

– أو إعطاء حاصر لمستقبل **GnRH** [***Cetrorelix*** (Cetrotide®) أو ***Ganirelix*** (Orgalutran®)].

ملاحظة: إن مشابِهات GnRH المتوافِرة حالياً هي عبارة عن ببتيدات لا تُعطى فموياً وإنما حقناً أو على شكل بخّاخ أنفي. لكن يتم تطوير دواء ***Elagolix*** وهو حاصِر GnRH غير ببتيدي فموي في مراحل التجارب السريرية الأخيرة لعلاج الآلام المرافِقة لانتباذ بطانة الرحم.

b. مثبطات أنزيم 5 ألفا- ريدكتاز: مثل ***Finasteride*** و ***Dutasteride*** حيث يرتفع التعبير عن هذا الأنزيم في الخلايا الظهارية للپروستات التي تعتمد على الأندروجين. يُصرح باستخدام هذين الدواءين فموياً (مرة يومياً عادةً) لعلاج الأعراض الناتجة عن تضخم البروستات الحميد (وليس سرطان البروستات) مثل الشعور بالحاجة إلى التبول، صعوبة التبوُّل، والنقص في جريان البول. يمكن أن ينجح العلاج لمدة سنة في إنقاص حجم البروستات إلى 25%، ويكون فعّالا أكثر كلما كان حجم البروستات أكبر لأنه غالباً ما تتم ملاحظة التغيرات الأهم سريرياً عندما تكون البروستات من الأساس شديدة التضخم. أما بالنسبة للآثار الجانبية فتتضمن ضعف الرغبة الجنسية وخلل في الإنتصاب.

1. مثبطات هرمونات الغدد التناسلية Inhibitors of Gonadal Hormones

I. مثبطات الإصطناع Synthesis Inhibitors:

c. *مثبطات أنزيم الأروماتاز:* تثبط تشكل الإستروجين بدءاً من الأندروجين وتُستخدم هذه المقاربة لتثبيط نمو الأورام المعتمدة على الإستروجين مثل سرطان الثدي المعبّر عن ER (ER-positive breast cancer).

- تم تطوير عدة مثبطات عالية النوعية مثل ***Anastrozole*** و***Letrozole*** وهي مثبطات تنافسية عَكوسة للأروماتاز بينما يرتبط كل من ***Exemestane*** و ***Formestane*** بشكل تكافؤي بالأروماتاز.

- تُستخدم جميعها في علاج سرطان الثدي المنتقل عند النساء في سنّ اليأس وفي منع معاودة نمو السرطانات التي عولجت سابقاً بالجراحة والأشعة. وتشير الدراسات الحديثة إلى أن مثبطات الأروماتاز هي أكثر نجاعة من حاصِرات مستقبِل الإستروجين (مثل ***Tamoxifen***) في علاج سرطان الثدي.

- تُعطى فموياً (ماعدا ***Formestane***) مرة يومياً (يُفضَّل في نفس الوقت) أي كل 24 ساعة مع أو بدون طعام.

- يُعطى ***Formestane*** حقناً عضلياً حيث أن توافره الحيوي ضعيف عند إعطائه فموياً ← قلّ استخدامه بعد ظهور مثبطات الأروماتاز الفموية.

- تجدر الإشارة هنا إلى أن لهذه المركبات تأثير مثبط شديد لعمل الإستروجين الذي يلعب دوراً أساسياً كمنظم للكثافة العظمية ←↑خطورة إصابة النساء المعالَجين بهذه المركبات بكسور هشاشة العظام Osteoporotic Fractures.

1. مثبطات هرمونات الغدد التناسلية Inhibitors of Gonadal Hormones

II. حاصرات مستقبلات الهرمونات الجنسية Receptor Antagonists:

a. معدِّلات مستقبل الإستروجين الإنتقائية SERMs:

- ***Tamoxifen*** (Soltamox®): الدواء الوحيد في هذه الزمرة (SERMs) المصرَّح باستخدامه حالياً لعلاج سرطان الثدي والوقاية منه. وهو حاصر لمستقبل الإستروجين في نسيج الثدي لكنه شاد جزئي في بطانة الرحم والعظام ← تحفيز نمو بطانة الرحم ←↑خطورة الإصابة بسرطان بطانة الرحم بنسبة 4-6 مرات ← لا يُفضل إعطاؤه لمدة تزيد عن 5 سنوات.
- ***Raloxifen*** (Evista®): دواء أحدث في هذه الزمرة يتميز عن سابقه بأنه حاصر في نسيج الثدي وبطانة الرحم وشاد فقط في العظام ← لا يزيد الإصابة بسرطان بطانة الرحم. ونظراً لكونه شادّ في العظام ←↓الارتشاف العظمي ← تأخير أو منع تطور تخلخل العظام لدى النساء في سنّ اليأس← مصرَّح باستخدامه في الوقاية من سرطان الثدي وفي الوقاية من تخلخل العظام وعلاجه.
- ***Clomiphene*** (Clomid®): هو SERM يُستخدم لتحريض الإباضة فهو يعمل كحاصر لمستقبل الإستروجين في الهيبوثَلاموس والنخامى الأمامية وكشادّ جزئي في المبايض. تأثيره الحاصر ← تخفيف تأثير التلقيم الراجع السلبي للإستروجين داخلي المنشأ ←↑ تحرر **GnRH**←↑ تحرر **LH+FSH**. المستويات المرتفعة من **FSH** ←تحفيز نمو الجريب معطية إشارة لتحفيز الإستروجين يتبعها دفقة الـLH والإباضة. يُعطى بجرعة 50ملغ يومياً ولمدّة 5 أيام لتحريض الإباضة، وعند فشل حدوث إباضة يمكن إعادة تناوله مجدَّداً بعد 30 يوماً.

✖ التأثير الجانبي الأساسي لـِ ***clomiphene*** هو أنه يمكن أن يؤدي إلى نمو عدة جريبات مما يزيد من حجم المبيض.

TABLE 29-2 Tissue-Specific Agonist and Antagonist Activity of Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)

	BREAST	ENDOMETRIUM	BONE
Estrogen	+++	+++	+++
Tamoxifen	−	+	+
Raloxifene	−	−	++

1. مثبطات هرمونات الغدد التناسلية Inhibitors of Gonadal Hormones

II. حاصرات مستقبلات الهرمونات الجنسية Receptor Antagonists:

b. حاصرات مستقبل الأندروجين: تثبط بشكل تنافسي ارتباط الأندروجينات داخلية المنشأ بمستقبل الأندروجين ← تثبيط فعل التِستوستِرون و **DHT** في النسج الهدف.

- ***Flutamide*** (Eulexin®): مصرّح باستخدامه فقط في علاج سرطان البروستات المنتقل إلا أنه يُستخدم أيضاً لعلاج تضخم البروستات الحميد **BPH**. يُعطى فموياً 3 مرّات يومياً (مع أو بدون طعام).
- ✖ قد يسبب هذا الدواء نادراً مشاكل كبدية شديدة (أحياناً مميتة) وغالباً ما تحصل خلال الأشهر الثلاثة الأولى من تناول الدواء← يجب مراجعة الطبيب عند ملاحظة أي أعراض لمشاكل كبديّة.

- ***Spironolactone*** (Aldactone®): مصرّح باستخدامه أساساً كحاصِر لمستقبِل الألدوسترون (مدِر حافظ للبوتاسيوم وفي علاج فرط الألدوسترون) إلا أن له فعالية كبيرة كحاصر لمستقبل الأندروجين أيضاً ← يمكن استخدامه كمثبط تنافسي لعمل التِستوستِرون في علاج بعض الأعراض عند النساء مثل الشّعرانية وحبّ الشّباب. وفي هذه الحالة يُعطى فموياً 50-200ملغ/يوم دفعة واحدة أو كل 12 ساعة.

- ***Drospirenone***: له تأثيرات بروجِستينية ومضادة للأندروجين← يُستخدم كپروجستين في بعض مانعات الحمل المشتركة مثل ***drospirenone + ethinyl estradiol*** (Yasmin®, Yaz®) التي يمكن أن تُستخدم أيضاً لعلاج العَدّ الشائع متوسط الشدة moderate acne vulgaris، حيث تُعطى فموياً مرة يومياً (يُفضَّل في نفس الوقت) أي كل 24 ساعة. يمكن تناولها عد الوجبة المسائية أو عند النوم للتخفيف قدر الإمكان من الإنزعاج المعدي والغثيان الممكن حدوثهما.

1. مثبطات هرمونات الغدد التناسلية Inhibitors of Gonadal Hormones

II. حاصرات مستقبلات الهرمونات الجنسية Receptor Antagonists:

c. حاصرات مستقبل البروجسترون:

- ***Mifepristone*** (Mifeprex®): يُستخدم لإحداث الإجهاض في الثلث الأول من الحمل بمعاكسة فعل البروجسترون الضروري للمحافظة على سلامة بطانة الرحم ولتحفيز نمو الأوعية. يُعطى عادة بالمشاركة مع ***Misoprostol*** (مشابه بروستاغلانديني) الذي يحفز تقلصات عضلة الرحم. هذه المشاركة فعّالة في إحداث إجهاض الثلث الأول في 95% من الحالات. بما أن ***Mifepristone*** يُعطى بجرعة واحدة فتأثيراته الجانبية نادرة أما ***Misoprostol*** فقد يسبب الغثيان والإقياء.

- ***Asoprisnil:*** معدّل إنتقائي لمستقبل البروجسترون (لم تتم الموافقة عليه بعد) لا يسبب الإجهاض لكنه يثبط نمو الأنسجة المشتقة من بطانة الرحم وعضلة الرحم. تشير الدراسات المبدئية إلى أنه قد يكون فعّالاً في علاج انتباذ بطانة الرحم وورم العضلات الملساء في الرحم.

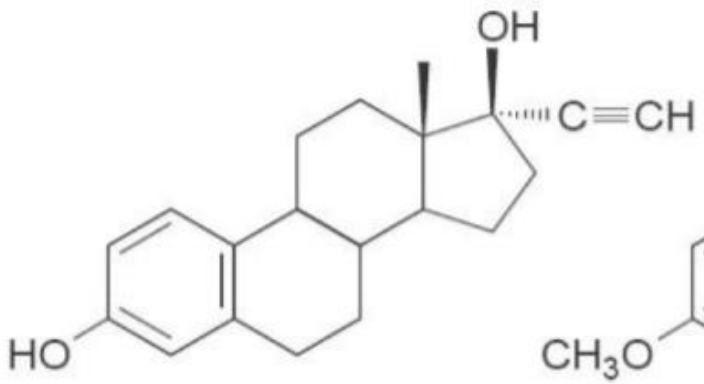
2. الهرمونات ومشابهاتها Hormones and Hormone Analogues

I. مانعات الحمل Contraceptives:

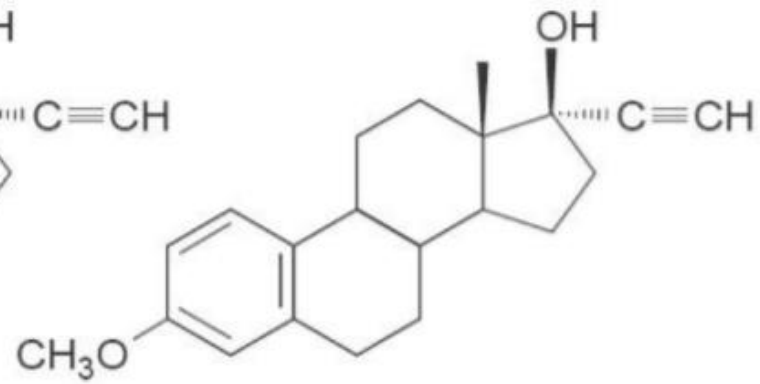
a. مانعات الحمل بروجستين ـإستروجين المشتركة: إن هذه المشاركة تُعد الأكثر فعالية في تثبيط الإباضة عن طريق تثبيط **GnRH** و **LH** و **FSH** وبالتالي تثبيط تطور الجريب. بالإضافة إلى أنها تمنع حدوث الحمل بعدة آليات: تغيرات في الحركات التمعجية لقناة فالوب، جهوزية بطانة الرحم لاستقبال البيضة والإفرازات المخاطية المهبلية ← تثبيط النقل المناسب للبيضة والنطفة حتى لو حدثت الإباضة. لهذه المشاركة نسبة نجاح >99% في منع الحمل.

ملاحظة هامة: إن استخدام الإستروجينات الغير معكوسة التأثير Unopposed estrogens ← تحفيز نمو بطانة الرحم مما قد يؤدي إلى تسرطنها ← يُشارَك الإستروجين دائماً مع بروجستين ليحدَ من شدة تأثيره على نمو بطانة الرحم.

أكثر الإستروجينات المستخدمة هنا هي ***Ethinyl estradiol*** أو ***Mestranol***



Ethinyl estradiol



Mestranol

2. الهرمونات ومشابهاتها Hormones and Hormone Analogues

a. مانعات الحمل بروجستين باستروجين المشتركة:

أما بالنسبة للبروجستينات المستخدمة فهي تمتلك فعالية أندروجينية أيضاً إلا أنها تختلف عن بعضها في هذه الفعالية، فمثلاً:

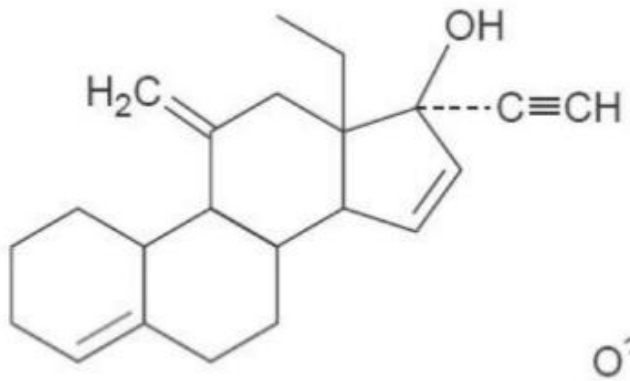
- ***Norgestrel*** و ***Levonorgestrel*** تتمتع بأعلى فعالية أندروجينية أما
- ***Norethindrone*** و ***Norethindrone acetate*** فتمتلك فعالية أندروجينية أضعف
- ***Ethynodiol***، ***Norgestimate***، ***Gestodene*** و ***Desogestrel*** تسمى بروجِستينات الجيل الثالث لأنها تتمتع بفعالية أندروجينية أضعف من سابقاتها.

➢ ***Drospirenone*** هو عبارة عن بروجستين صنعي له فعالية مضادة للأندروجين أيضاً.

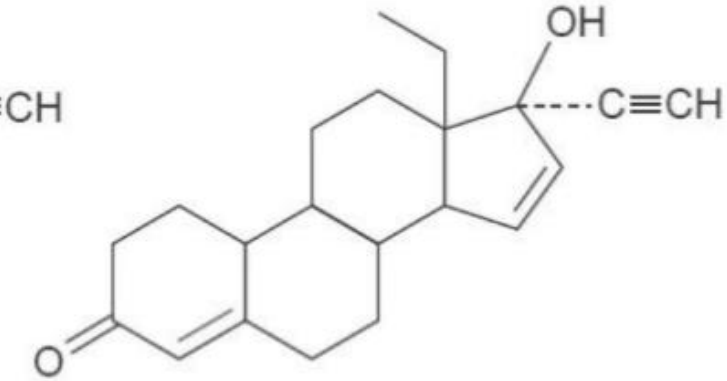
أمثلة عن بعض المشاركات:

- Norethindrone/Mestranol (1mg/50mcg)
- Norethindrone/Ethinyl estradiol (1mg/35mcg)
- Norgestrel/Ethinyl estradiol (0.3mg/30mcg)
- Norethindrone acetate/Ethinyl estradiol (1mg/20mcg)
- Ethynodiol/Ethinyl estradiol (1mg/50mcg)

بنية البروجِستينات المستخدمة في مانعات الحمل الفموية

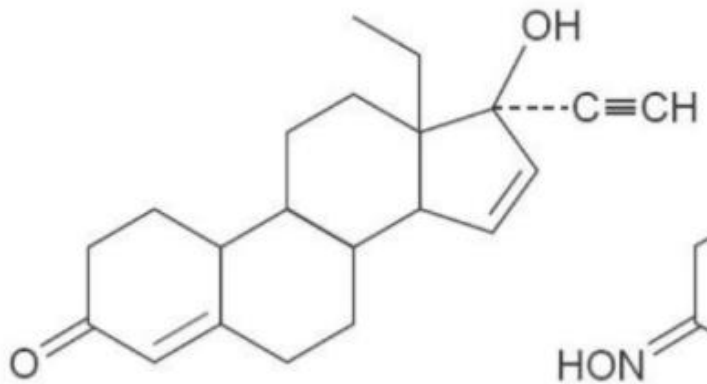


Desogestrel

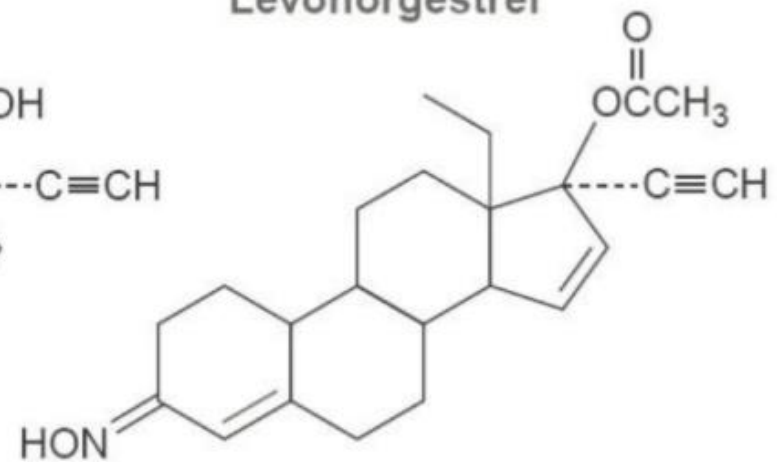


الأشد فعالية أندروجينية

Levonorgestrel



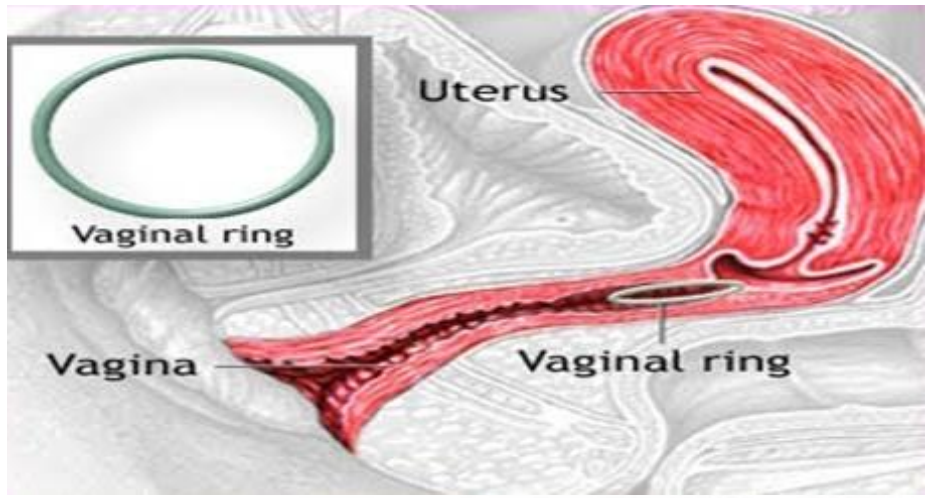
Gestodene



Norgestimate

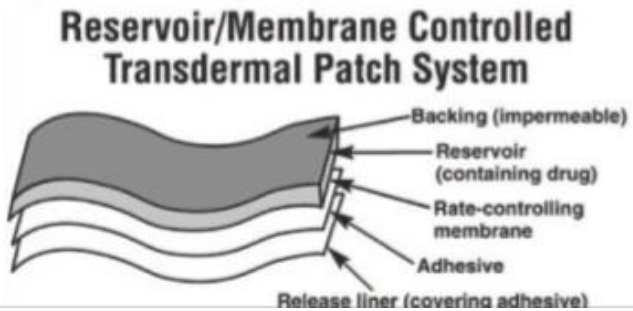
2. الهرمونات ومشابهاتها Hormones and Hormone Analogues

a. مانعات الحمل بروجستين ـإستروجين المشتركة: توجد بثلاثة أشكال لإيصال المادة الدوائية:



– **حلقة مهبلية Vaginal ring:** هي عبارة مطّاطية صناعيّة مغلَّفة بـِ ***Etonogestrel + Ethinyl estradiol*** (پروجِستين). تحرر كمية معينة من الهرمونات خلال واحدة الزمن، توضع الحلقة في المهبل لمدة 21 يوماً ثم تُنزع ليتم وضع حلقة أخرى بعد 7 أيام. يمكن أن يحدث النزف خلال الأيام السبعة بعد نزع الحلقة.

– **لصاقة أدميّة Transdermal Patch** تتألف من شبكة تحرّر ***Ethinyl Norelgestromin + estradiol*** (پروجِستين) بشكل مستمر، ويتم تغيير هذه اللصاقة أسبوعياً ولمدة 3 أسابيع في حين لا تُستخدم لصاقة خلال الأسبوع الرابع.



2. الهرمونات ومشابهاتها Hormones and Hormone Analogues

– **حبوب منع الحمل الفموية Oral Contraceptive Tablets** وهي عبارة عن حبوب تؤخذ لمدة 21 يوماً متبوعة بأسبوع تؤخذ فيه حبوب وهمية Placebo pills، وخلال هذه الفترة يزول التأثير المحفز للهرمونات الخارجية، مقلّدةً بذلك النكوص أو الإنكماش Involution الفيزيولوجي للجسم الأصفر الذي يحدث في نهاية الدورة الحيضية العادية. يسبب نقص الإستروجين والپروجستين إنسلاخ بطانة الرحم مؤدية إلى حدوث النزف.

- إن الهدف من صيغة دورة 21-7 (21-7 cycle formulation) هو تقليد دورة الـ 28 يوماً. هناك صيغ أخرى أيضاً مؤلفة من حبوب تؤخذ لمدة 24 يوماً متبوعة بحبوب وهمية لـ 4 أيام. من فوائدها أنه من المستبعد حدوث الإباضة في حال نسيان المرأة البدء بأخذ الحبوب في الدورة التالية (أي بعد 4 أيام).
- يمكن لمستحضراتها أن تكون أحادية أو ثنائية أو ثلاثية الطور:

• **المستحضرات أحادية الطور**: الصيغة النموذجية المستخدمة من قبل معظم النساء وهي عبارة عن جرعة ثابتة (أحادية الطور) من الإستروجين + الپروجستين لمدة 21 يوماً.

• **المستحضرات ثنائية الطور**: تحافظ على جرعة إستروجين ثابتة خلال الدورة في حين أن الپروجستين يكون منخفضاً في البداية ثم يُعطى بجرعة مرتفعة في النصف الثاني من الدورة.

• **المستحضرات ثلاثية الطور**: فيتم دمج فكرة مستويات الپروجستين المتزايدة في النصف الثاني من الدورة بالإضافة لزيادة جرعة الإستروجين في منتصف الدورة لمنع حدوث نزف مفاجئ Breakthrough bleeding.

✓ الميزة الرئيسية للمستحضرات ثنائية وثلاثية الطور هو أن كمية الپروجستين المتناولة كلياً في كل شهر تكون أقل.

✗ ملاحظة: لا يجوز إعطاء هذه الحبوب للنساء المدخّنات >35 عاماً لأن الدراسات أثبتت ترافقها بحوادث خثرية وعائية قلبية.

2. الهرمونات ومشابهاتها Hormones and Hormone Analogues

b. مانعات الحمل التي تحوي بروجستين فقط (الحَبّة الصغيرة **mini-pill**): تُستخدم خاصة في حال كان الإستروجين مضاد استطباب وعندها تكون جرعات منخفضة ومستمرة من البروجستين مفضلة. البروجِستينات المستخدمة غالباً هي ***Norgestril*** و ***Norethindrone*** وهي تزيد لزوجة مخاطية عنق الرحم + تمنع الإباضة بنسبة 70-80% (بتغيير تواتر نبضات **GnRH** وإنقاص استجابة النخامى الأمامية له).

- توجد أيضاً بصيغ معدة للحقن Injectables وعلى شكل زرعات Implants. فمثلاً يمكن أن يُحقن ***Medroxyprogesterone acetate*** (104ملغ حقنة تحت الجلد أو 150ملغ حقنة عضلية) كل 3 أشهر. تكون هذه الجرعة مفيدة بشكل خاص للنساء ذوات الذاكرة الضعيفة (أخذ حبة يومياً أو استخدام لصاقة أسبوعياً). يمكن استخدام زرعة سيلاستيكية تحرر ***Etonogestril*** ذات فعالية لمدة 3 سنين، يتم حشرها في الجهة الخارجية من الساعد.

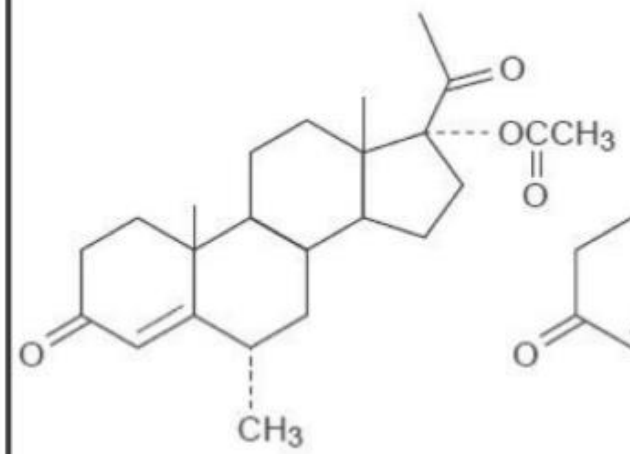
c. مانعات حمل (الصباح التالي) الإسعافية: تُعطى لمنع الحمل بعد فشل أحد الإجراءات المتّبعة لتجنب حدوث حمل من قبل الشريكين أو في حالات الإعتداء الجنسي.

تُظهر الدراسات الحديثة أن أفضل هذه المانعات وأقلها آثاراً جانبية هو ***Levonorgestrel*** 1.5ملغ يُعطى بأسرع وقت ممكن بعد الجماع وتُكرّر بعد 12 ساعة (بشكل مفضل خلال 120ساعة من التعرض).

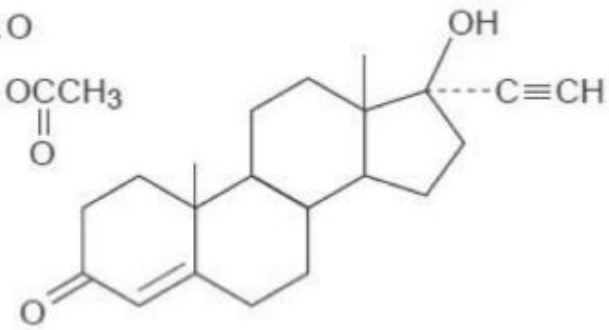
Levonorgestrel هو بروجستين فعال يمكن أن يمنع دفقة الـLH مانعاً الإباضة العادية وأن يُحدث تبدلات في بطانة الرحم لمنع التعشيش.

d. مانعات الحمل الذكرية: تجري العديد من الدراسات لتطويرها، وسيكون هدفها تثبيط الإنتاج داخلي المنشأ للنطاف بشكل قابل للعكس مؤدية إلى حالة من عدم إنتاج النطاف Azoopermia. ركّزت الدراسات الأولية على حقن إستِرات التستوستِرون مثل ***Testosterone Enanthate*** بهدف تثبيط تحرر **LH** و **FSH** بشكل كبير مما يمنع تحفيز وظيفة خلايا سيرتولّي مؤدية إلى نقص في إنتاج النطاف.

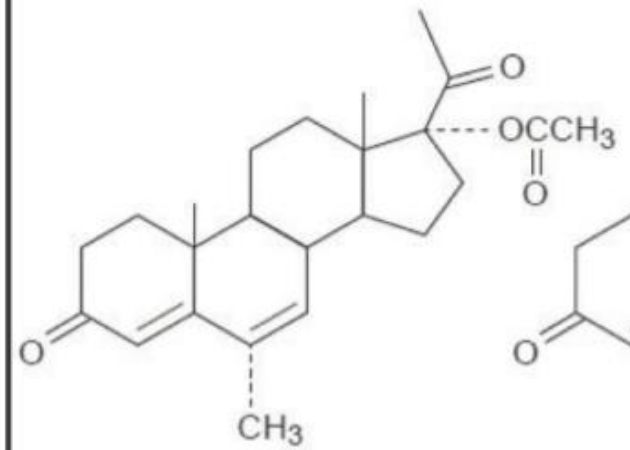
بنية البروجِستينات الصنعية



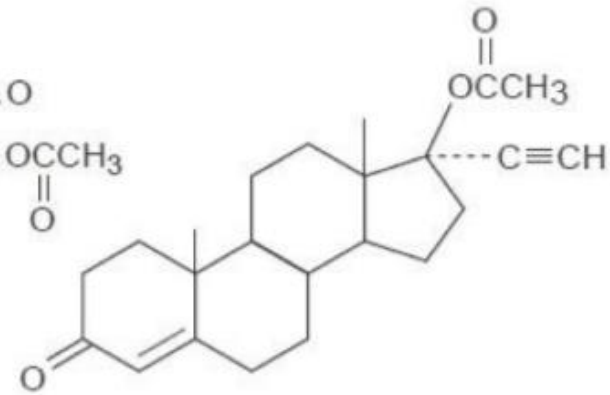
Medroxyprogesterone acetate



Norethindrone



Megestrol acetate



Norethindrone acetate

Medroxyprogesterone acetate: يُشارك عادةً مع إستروجين في العلاج الهرموني للنساء في سنّ اليأس.

Megestrol acetate: يُستخدم غالباً في علاج سرطان بطانة الرحم.

Norethindrone: هو أول پروجستين تم تصنيعه بكميات كافية لإنتاج مانعات الحمل المشتركة بكميات ضخمة.

Norethindrone acetate: يُستخدم في مانعات الحمل بشكل شائع، حيث يُستقلب إلى مركبه الأم ***Norethindrone***.

2. الهرمونات ومشابهاتها Hormones and Hormone Analogues

II. العلاج التعويضي Replacement therapy:

a. الإستروجينات والبروجِستينات: الإستطباب الأساسي لهذه الزمرة هو تثبيط حدوث الأعراض المرافقة لسنّ اليأس.
يجب مشاركة البروجستين مع إستروجين عندما يكون الرحم ما زال موجوداً لتجنب حدوث سرطان بطانة الرحم، بينما يكفي إعطاء إستروجين بمفرده في حال استئصال الرحم.

- مع أخذ فوائد ومخاطر هذه المركبات بعين الإعتبار، يُنصح باستخدام العلاج التعويضي من قبل النساء في سن اليأس فقط لعلاج الأعراض المزعجة المرافِقة وذلك بأخذ أقل جرعة ممكنة ولأقصر وقت ممكن.
- متوفرة بنفس الأشكال الصيدلانية لمانعات الحمل: حبوب فموية، لصاقات أدمية وحلقات مهبلية.

b. الأندروجينات: علاج فعّال لقصور الغدد التناسلية. بما أن التِستوستِرون الفموي غير فعال، هناك مستحضران إستريّان للتِستوستِرون:

- ***Testosterone Enanthate/Cypionate:*** يمكن أن تُعطى **حقناً عضلياً** كل 2-4 أسابيع ← ↑تِستوستِرون البلازما إلى التراكيز الفيزيولوجية عند الرجال الذين يعانون من القصور. تمّ تطوير **لصاقات** تِستوستِرون أدمية، ميزتها أن مستويات الهرمون في البلازما تبقى ثابتة نسبياً ويتم تجنب المرور الكبدي الأول.
- ✓ توجد أيضاً مستحضرات على شكل **جِل موضعي** يمكن استخدامه مرة يومياً ← ↑تركيز تِستوستِرون البلازما تدريجياً حتى تصل إلى المستوى التعويضي المرجوّ بعد شهر من تطبيق الجِل.
- ✓ تنصح التوجيهات الصحية الحديثة باستخدام العلاج الأندروجيني التعويضي فقط للرجال الذين يعانون من أعراض مستمرة لقصور الغدد التناسلية ومستويات منخفضة لتِستوستِرون البلازما (< 3نغ/مل).
- ✘ **تحذير**: لا يجب إعطاء التِستوستِرون للرجال المصابين بسرطان البروستات لأنه من الممكن أن يسبب نمو الورم.

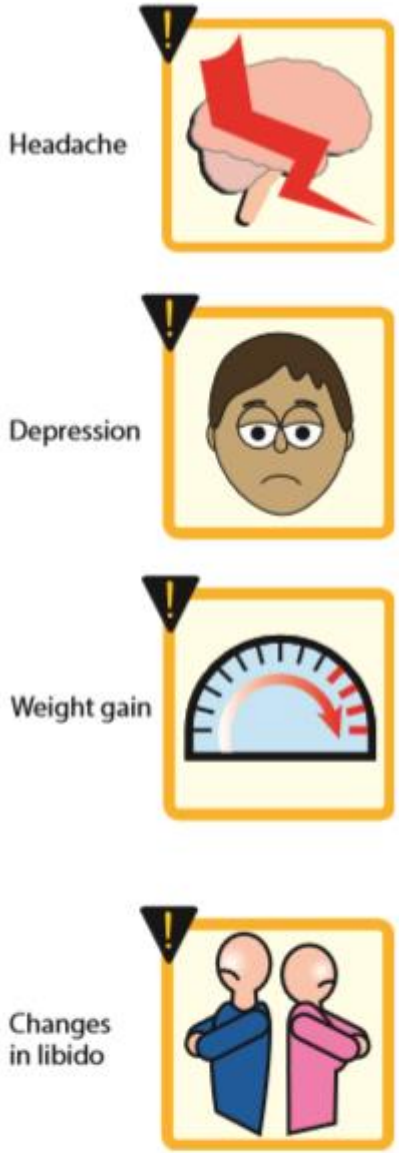


Figure 26.7
Some adverse effects associated with progestin therapy.

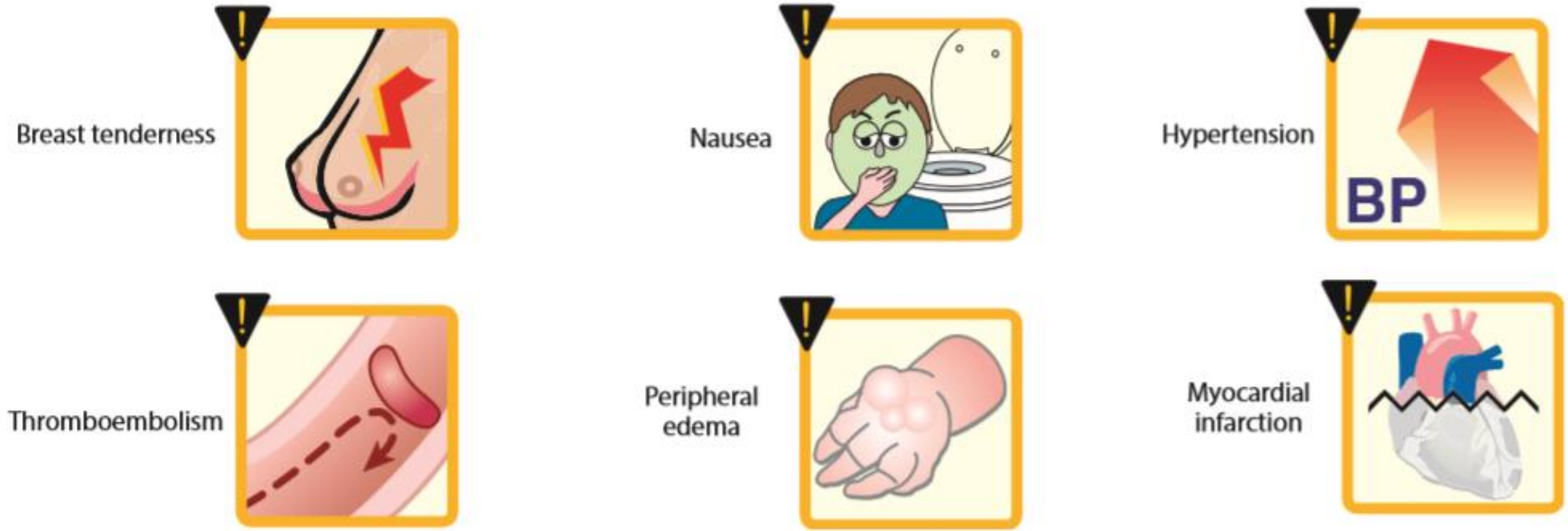


Figure 26.4
Some adverse effects associated with estrogen therapy. BP = blood pressure.

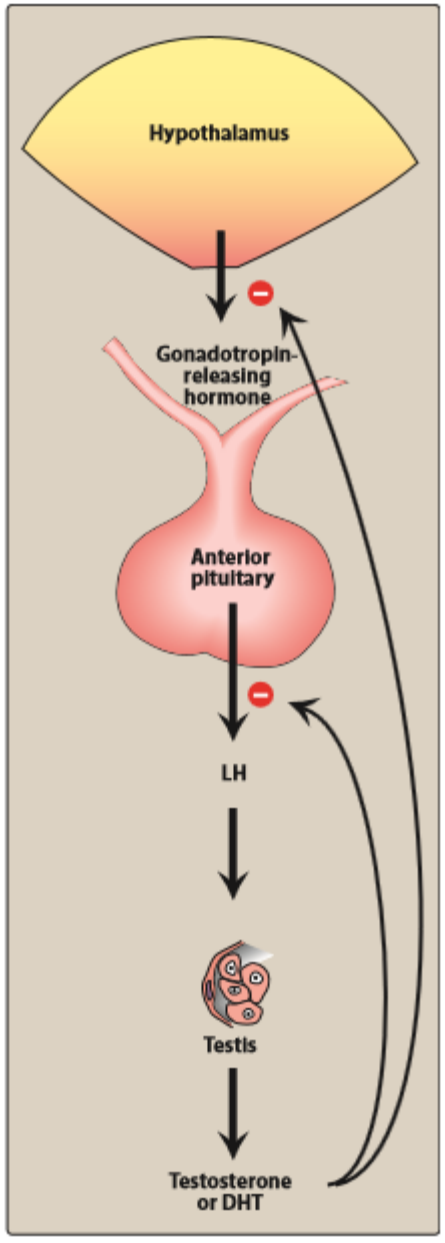


Figure 26.11
Regulation of secretion of testosterone.
DHT = 5-α-dihydrotestosterone; LH = luteinizing hormone.