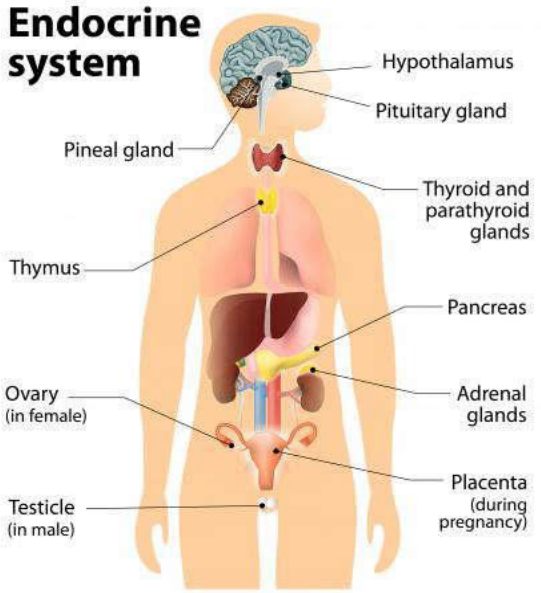
الادويةالهرمونية

Classification of hormones

According to secreting organ:

1. **Hypothalamus**
2. **Pituitary gland**
   - **Anterior pituitary lobe**
   - **Posterior pituitary lobe**
3. **Thyroid**
4. **Digestive system: Pancreas**
5. **Adrenal glands**
6. **Reproductive: Testes & Ovaries**



هرمونات قشر الكظر

HORMONES CORTICOSURRENALES

تقسم هذه الهرمونات الى مجموعتين :

١ ــ هرمونات ذات تأثير جنسي .

٢ ــ هرمونات قشر الكظر الحقيقية ويطلق عليها الكورتيكوئيدات (Corticoïdes) أو الكورتيكوستيروئيدات Cortécostéroïdes .

١ ــ الهرمونات الجنسية Hormones Sexuelles

هي بشكل خاص مشتقات ١٧ ــ سيتو ستيروئيد ذات تأثير جنسي أندروجيني نذكر منها :

ــ ده هيدرو ايبي اندروستيرون	Déhydroépiandrostérone
ــ اندروستهن دي اون	Androstène dione
ــ ادرينوستيرون	Adrénostérone
ــ اندروستيرون	Androstérone
ــ ايتيوكولانون	Ethiocholanone

تقوم هذه الهرمونات بتطوير الصفات الجنسية الثانوية عند الذكر ، ويزداد تأثيرها في حالة سرطان قشر الكظر .

يطرح الرجل بالحالة الطبيعية من مشتقات ١٧ ــ سيتوستيروئيد حوالي (١٣) ملغ بال ٢٤ ساعة (الثلث يأتي من الخصيتين والثلثان من قشر الكظر) .

أما المرأة فتطرح حوالي (٨) ملغ بال ٢٤ ساعة .

Classification of hormones

According to chemical structure:

1. Steroid hormones are fat-soluble molecules made from cholesterol e.g. estrogens and androgens.

2. Aromatic amino acid derivatives, such as epinephrine, are water-soluble molecules derived from amino acids

3. Peptides or Protein hormones: These hormones are formed of:

Large polypeptides: e.g. Insulin.

Small polypeptides: e.g. ADH

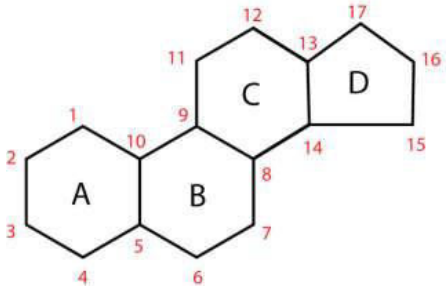
4. Fatty acid derivatives: Prostaglandin (Prostaglandins).

SteroidS

Steroids comprise a group of cyclical organic compounds whose basis is a characteristic arrangement of seventeen carbon atoms in a four rin structure linked together from three 6-carbon rings followed by a 5-carbon ring and an eight-carbon side chain on carbon 17.

These drugs are used primarily in

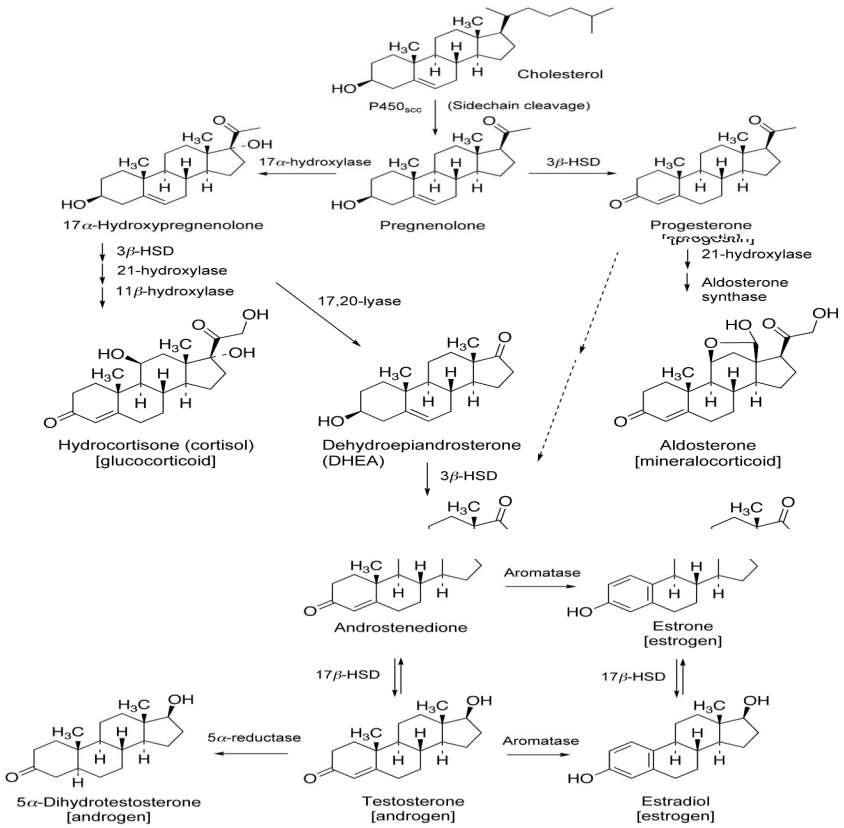
1. Birth Control
2. Hormone-replacement Therapy HRT
3. Inflammatory Conditions
4. Cancer Treatment



STEROID BIOSYNTHESIS

Steroid hormones in mammals arebiosynthesized from cholesterol, which in turn is made in vivo from acetyl-coenzymeA (acetyl-CoA) via the **mevalonatepathway.**

Aldosterone and hydrocortisone are biosynthesized from pregnenolone through a series of steps involving hydroxylations at C11, C17, and C21 that convert pregnenolone to hydrocortisone. The 21-hydroxylase is important for the synthesis of both MCs and GC



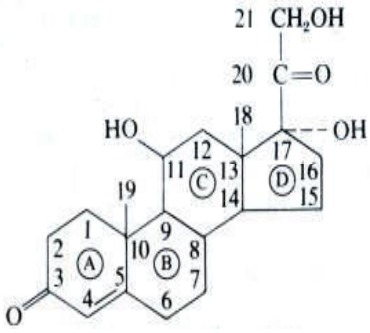
Although humans do obtain approximately 300 mg of cholesterol per day in their diets, agreater amount (about 1 g) is biosynthesized per day.

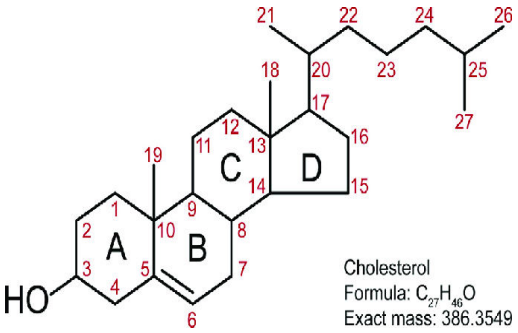
- Although Steroid Hormones share a common structural foundation, the variations in the structures provide specificity for the unique molecular targets.
- Deficiencies in any of the enzymes cause congenital adrenal hyperplasia.

Cholesterol have a 3-β-hydroxyl, and the branched 8-carbon side-chain at the 17-β position).

• However, there is a chemical nomenclature for each steroid that uniquely denotes the structure for that compound

• Steroid nucleus is the common structure; The keto group in C3, carbonyl group in C20, and the double bond between C4 & C5 are essential for both glucocorticoids & mineralocorticoids



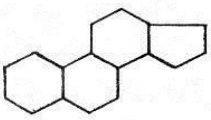


الهرمونات الستيروئيدية

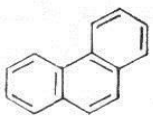
HORMONES STEROIDES

بنية الهيكل العام الاساسي للستيروئيدات :

نجد في بنية الستيروئيدات كافة هيكلا عاما أساسيا هو فحم هيدروجيني رباعي الحلقات يدعى سيكلوبنتانو بيرهيدرو فيناترين Cyclopentano-perhydro phenantrène أو نواة الغونان Gonane :



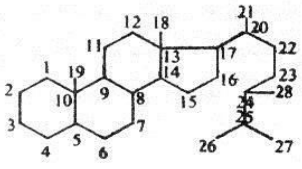
سيكلو بنتانو بيرهيدروفيناترين (غونان)



فيناترين

التسمية :

تسمى الحلقات بالاحرف A ، B ، C ، D ، وترقم الفحوم ابتداء من الحلقة A .



نجد في معظم المركبات الستيروئيدية نوعين من المتبادلات على نواة الغوتان :

ـ مجموعتي ميتيل ترتبطان على الفحم (١٠) و (١٣) وترقم على التوالي (١٩) و (١٨) .

ـ سلسلة الكيلية جانبية ترتبط على الفحم (١٧) .

التماكب في بنية الستيروئيدات :

١) مراكز عدم التناظر :

توجد مراكز عدم التناظر في مستوى كل الفحوم غير المتناظرة Asymétriques ففي نواة الغوتان نجد نوعين من هذه الفحوم :

أ ـ فحوما مشتركة بين حلقتين وهي الفحوم (٥) ، (١٠) بين حلقتي B/A و (٨) ، (٩) بين حلقتي C/B و (١٣) ، (١٤) بين حلقتي D/C .

ان هذه الفحوم البتة غير متناظرة بطبيعتها، وان متبادلات ذرات الهيدروجين المرتبطة معها لاتقدم أي مصدر آخر للتماكب .

ب ـ فحوما لا تنتسب الا الى حلقة واحدة وهي : (١) ، (٢) ، (٣) ، (٤) ، (٦) ، (٧) ، (١١) ، (١٢) ، (١٥) ، (١٦) ، (١٧) . تنتسب هذه الفحوم في نواة الغوتان الى مجموعة ـ CH_2 ـ وان كل تبادل يجرى مع احدى ذرتي الهيدروجين يجعل من الفحم مركزا غير متناظر ـ $\underset{\underset{R}{|}}{CH}$ ـ ، أي انه يقدم مصدرا جديدا للتماكب وبالتالي فانه يوجد لكل فحم غير متناظر مركبان متماكبان فراغيا .

٢) الرموز المستعملة في تمييز المماكبات :

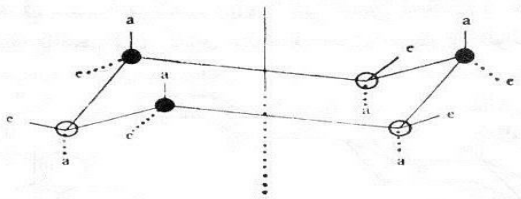
تتكون بنية الستيروئيدات من التحام عدة حلقات : Polycycléne تأخذ شكلا فراغيا يدعى بالمستوى الفراغي الوسطي . يتحدد كل مماكب (زمير) منها بواسطة التوضعات الفراغية للمتبادلات التي يحملها بالنسبة الى هذا المستوى الفراغي الوسطي :

أ ـ في البنية المنشورة يكون توضع المتبادلات :

١ ـ تحت المستوى الوسطي : يطلق عليها بالمتبادلات α (الفا) . يرمز لارتباطها مع الفحم بخط منقط (....) أو يرمز للفحم الذي يحملها بحلقة مفرغة(٥).

٢ ـ فوق المستوى الوسطي : يطلق عليها بالمتبادلات β (بيتا) ويرمز لارتباطها مع الفحم بخط مستلىء (ـ) أو يرمز للفحم بحلقة مشبعة (●) .

٣ ـ غير معروفة : يرمز لارتباطها مع الفحم بالحرف ε (زيتا) أو بخط حلزوني.



ب ـ في التسمية المكتوبة :

تحدد نوعية توضع المتبادلات فيوضع α أو β أو ε أمام رقم الفحم المتبادل . مثال : اندروستان دي اول ـ ٣ β ، ١٧ α

٣) التوضع الفراغي للستيروئيدات :

يتحدد التماكب الفراغي لبنية الستيروئيدات حسب التحام الحلقات :

١ ـ تأخذ الحلقات A ، B ، C شكل الكرسي Chaise وتأخذ شكل ½ كرسي عند وجود رابط مضاعف .

٢ ـ تلتحم الحلقتان B و C مع بعضهما بوضع مفروق Transe .

٣ ـ تلتحم الحلقتان C و D مع بعضهما بوضع مفروق Transe .

٤ ـ يمكن أن تلتحم الحلقتان A و B مع بعضهما بوضع مفروق Transe .

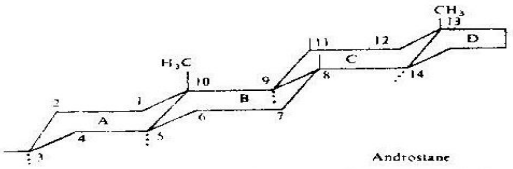
أو مقرون Cis • وهذا مما يؤدي الى وجود سلسلتين رئيسيتين :

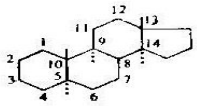
ـ التحام مقرون Cis :

يوجد في سلسلة المركبات الطبيعية التي تسمى بسلسلة ـ 5 α لان الهيدروجين المرتبط بالفحم رقم (٥) يكون متوضعا فوق المستوى الوسطي •

ـ التحام مفروق Transe :

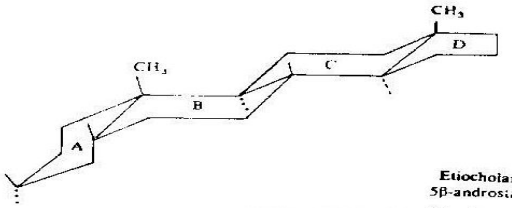
يوجد في سلسلة مركبات Allo التي تسمى بسلسلة 5 α لان الهيدروجين المرتبط بالفحم (٥) يكون متوضعا تحت المستوى الوسطي :

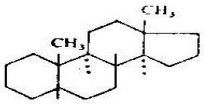




Androstane

سلسلة 5 α : اندروستان





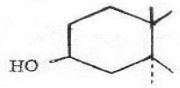
Etiocholane
5β-androstane

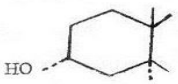
سلسلة 5 β : اتيوكولان

٤) التماكب « épi » ايبي :

يطلق هذا التعبير (épi) لتحديد المماكبات (الزمراء) غير الطبيعية ، التي

تختلف عن المماكب (الزمير) الطبيعي بالوضع الفراغي لاحد المتبادلات (بشكل عـام OH -) على فحم لا ينتسب الا الى حلقة واحدة :





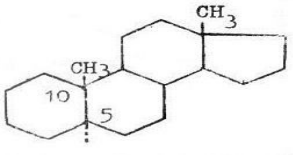
ايبي اندروستيرون : OH- في ٣ β اندروستيرون OH- في ٣ α

٥) التسمية : NOR (نور ستيروئيد) :

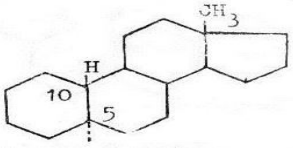
تشير السابقة Nor الى حذف مجموعة (- CH_2 -) وهذا يعني :

ـ اما حذف مجموعة ميتيل (- CH_3 -) واستبدال ذرة هيدروجين (H) بهـا ، ويعبر عن ذلك بذكر اسم الفحم الهيدروجيني مسبوقا بكلمة Nor ورقم الفحم المحـذوف •

مثـال :



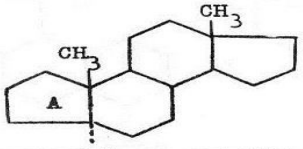
5 α - androstane



Nor-19 5 α - androstane

ـ أو حذف مجموعة (- CH_2 -) من احدى الحلقات ، ويعبر عن ذلك بذكر اسم الفحم الهيدروجيني مسبوقا بكلمة Nor والحرف الذي يدل على الحلقة •

مثـال :



Nor-A 5 α - androstane

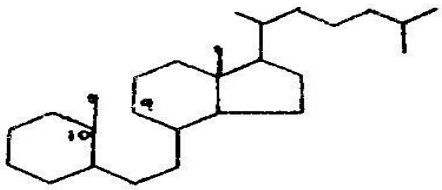
٦) التسمية Homo :

تعني السابقة Homo توسيع الحلقة باضافة مجموعة (- CH_2 -) الى بنية هذه الحلقة .

يعبر عن هذا التعديل في البنية عند التسمية بذكر اسم الفحم الهيدروجيني مسبوقا بكلمة Homo أمام الحرف الذي يشير الى الحلقة الموسعة .

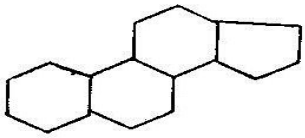
٧ ـ التسمية Seco Seco - stéroides

تعني السابقة Seco انفتاح احدى الحلقات في بنية المركب الستيروئيدي . ويعبر عن هذا التعديل في البنية بذكر رقمي الفحمين اللذين حدث بينهما انفتاح الرابط ، وفي هذه الحالة يجب المحافظة على ترقيم الفحوم بشكل ظاهر لهذا المركب .

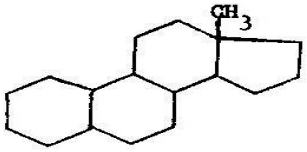


Seco-9,10 5α- cholestane

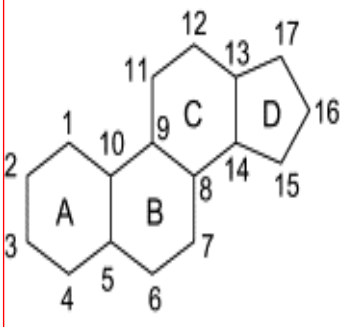
الفحوم الهيدروجينية الستيروئيدية الرئيسة

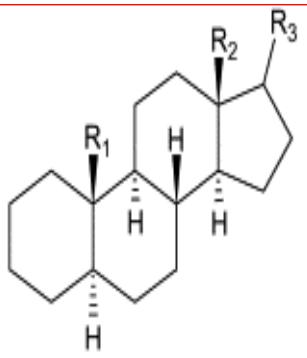


CONANE غونان

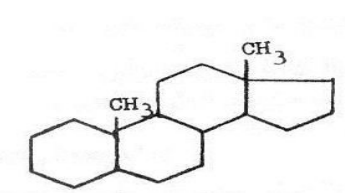


ESTRANE ايستران

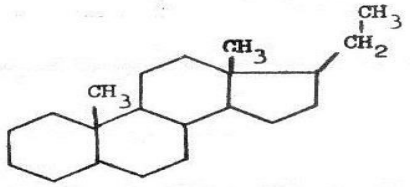




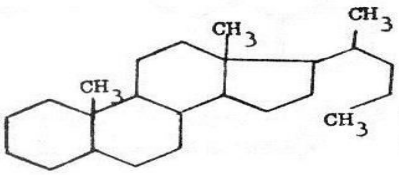
Steroidal compound	R1	R2	R3	Extra C atoms
Estrane	H	CH_3	H	
Androstane	CH_3	CH_3	H	
Pregnane	CH_3	CH_3	C_2H_5	2
Cholane	CH_3	CH_3	$CH(CH_3)-C_3H_7$	5
Cholestane	CH_3	CH_3	$CH(CH_3)-C_4H_7(CH_3)_2$	8
Ergostane	CH_3	CH_3	$CH(CH_3)-C_3H_5(CH_3)-CH(CH_3)_2$	9



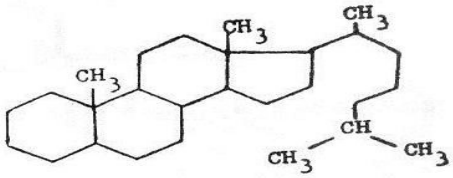
ANDROSTANE اندروستان



PREGNANE بريغنان



CHOLANE كولان



CHOLESTANE كوليستان

البنية العامة للهرمونات الستيروئيدية :

تتكون بنية الهرمونات الستيروئيدية الطبيعية من الهيكل العام الاساسي رباعي الحلقات الذي يحوي متبادلات عديدة :

١ ــ على الفحم ــ (٣) :

مجموعة وظيفية أوكسجينية (سيتونية أو وظيفة هيدروكسيلة غولية ، أو وظيفة هيدروكسيلية فينولية) •

٢ ــ على الفحم ــ (١٧) :

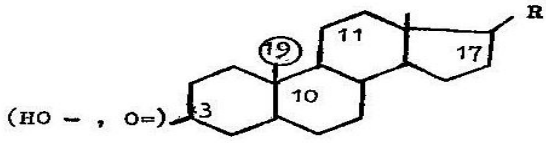
ــ سلسلة فحمية مؤلفة من فحمين وتدعى النواة المتشكلة عندئذ نواة بريغنان Pregnane .

ــ مجموعة وظيفية اوكسجينية •

ــ يمكن في بعض المركبات الستيروئيدية أن نجد السلسلة الفحمية السابقة والوظيفة الاوكسجينية معا •

٣ ــ على الفحم (١١) :

توجد في أغلب الاحيان وظيفة اوكسجينية (CO ـ أو OH- أو OH - + R) .



لا تحتوي الايستروجينات الطبيعية على مجموعة ميتيل رقم (١٩) وكذلك بعض المركبات نصف الاصطناعية •

الاستحصال :

يتم استحصال الهرمونات الستيروئيدية بطرق عديدة :

١ ــ الاستخلاص Extraction .

لا توجد الهرمونات الستيروئيدية الا بكمية ضئيلة جدا في أعضاء الجسم وسوائله • وان استحصالها بعملية الاستخلاص يكلف كثيرا (باستثناء بعض الايستروجينات التي تم استحصالها قديما بهذه الطريقة) •

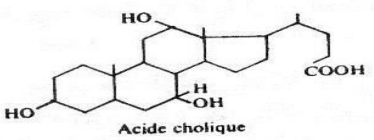
٢ ــ الاصطناع Synthèse :

رغم أنه قد تم الحصول على معظمها بطرق الاصطناع الكيميائي ، إلا أن الاصطناع التام لم يتم في الصناعة الا في السنوات الاخيرة ، ولعدد قليل من الهرمونات الستيروئيدية •

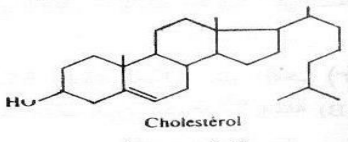
٣ ــ الاصطناع النصفي Hémisynthèse :

يتم ذلك باستخدام بعض المواد الطبيعية ذات البنية الستيروئيدية كمواد أولية في عملية الاستحصال كالستيرولات ، الحموض الصفراوية والسابوجينينات •

بعض المـواد الأولية الطبيعية المستعملة
في الاصطنـاع النصفي

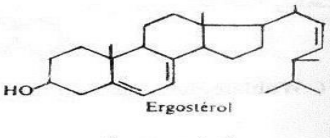


Acide cholique
حمض الصفراء



Cholestérol
كوليستيرول

Stigmastérol
ستيغماستيرول

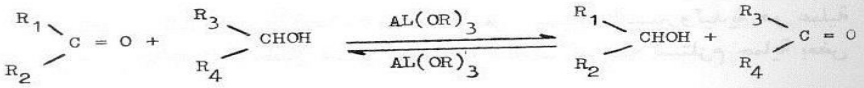


Ergostérol
ايرغوستيرول

أهم التفاعلات الكيميائية المستخدمة في الاصطناع النصفي

١ ــ تفاعل اوبيناور Oppenaur :

يعد تفاعل اوبيناور حالـة خاصة من تفاعل Meer Wein-Verley-Ponndorff وهو عملية تحول قلوب بين مشتق كاربونيلي $\overset{1}{C}=O$ ومشتق غولي $-\overset{1}{C}-OH$ تجرى بوجود ايزوبوتيلات أو ايزوبروبيلات الالومنيوم :

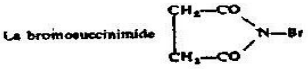


يستعمل أحد المشتقات السابقة بكثرة لازاحة التفاعل بالاتجاه المرغوب فيه •

عندما نرجع مشتقا كاربونيليا الى مشتق غولي يطلق على التفاعل اسم تفاعل M-V.P ، وعندما نؤكسد مشتقا غوليا الى مشتق كاربونيلي يطلق على التفاعل اسم Oppenaur • يستعمل التفاعل الاخير في استحصال الستيروئيدات (يستعمل دائما السيكلو هكزانون بكثرة لازاحة التفاعل) ويمتاز هذا التفاعل بأنه تفاعل انتقائي او نوعي ، بحيث أنه لا يؤثر في الوظائف الاخرى القابلـة للاكسدة مثل الرابـط المضـاعف •

يجرى هذا التفاعل بشكل خاص في أكسدة الوظيفة الغولية على الفحم (٣) في الحلقة (A) ، ويترافق ذلك بانتقال الرابط المضاعف الموجود على الحلقة (B) في (٥ ــ ٦) الى الحلقة A في (٤ ــ ٥) :

٢ ــ ادخال ذرة بروم بواسطة N بروموسوكسينيميد (تفاعل Wohlziegler)



La bromosuccinimide

ان ادخال ذرة بروم بواسطة مركب N بروموسوكسينيميد هو تفاعل نوعي وخاص بادخال ذرة بـروم بصورة انتقائية على فحم بوضع α (الفا) بالنسبة لرابط مضاعف (نموذج الليل) :

$$R - CH_2 - CH = CH - R' \longrightarrow R - \underset{Br}{CH} - CH = CH - R'$$

٣ ــ تفاعلات ميكرو بيولوجية :

ان تحقيق التفاعلات الكيميائية في نقطة معينة بالبنية الستيروئيدية هو عملية صعبة في بعض الاحيان ، فضلا عـن كونها تفاعـلات قويـة تستلزم حماية بعض

الوظائف الاخرى الموجودة عـلى البنية • بعكس ذلـك فان التفاعلات بالطرق الجرثومية الحيويـة (تفاعلات خمائريـة) سهلة وهي في أغلب الاحيـان انتقائية (مركز التفاعل والتوضعات α , β) وسريعة التحقيق • إلا أن هذه التفاعـلات تبقى محدودةوهي بشكل أساسي تفاعلات أكسدة ــ ارجاع Oxydo - Réduction مثـل :

- ــ أكسدة وظيفة غولية ثانوية الى سيتونية •
- ــ نزع جزيء ماء مع تكوين رابط مضاعف •
- ــ ادخال مجموعـة (— OH) .
- ــ تكوين جسر أوكسجيني (époxide)

تستلزم هذه التفاعلات الخمائرية الحصول على سلالة جرثومية نقيـة حتى يتحقق التفاعل بشكل انتقائي •

There are Five general groups of Steroid Hormones :

1. Estrogens
2. Progestins
3. Androgens
4. Glucocorticoids GCs
5. Mineralocorticoids MCs

الايستروجينـــات

OESTROGENES

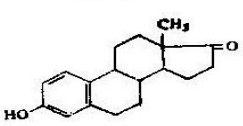
١ ــ الايستروجينـــات الطبيعيـــة
Oestrogène Naturles

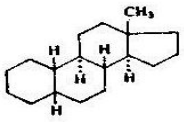
التعريـــف :

هي هرمونـــات يفرزهـــا مبيض **Ovaire** الثدييات حيث تفرز مـــن جريب دوغراف **Follicule de Degraaf** في مرحلة النضج ، وتفرز أيضا مـــن قبل المشيمة **Placenta** • ان هذه الهرمونات ليست هرمونات جنسية مؤنثة بالمعنى المطلق فهي توجد أيضا لدى الذكر (بول الحصان) •

البنية العامـــة :

تشتق الايستروجينات من الفحم الهيدروجيني المشبع:الايستران **Estrane** . بما أن الحلقة **(A)** في بنية الايستروجينات الطبيعية حلقة عطرية ، فهي اذن مشتقة من بنية **Estratriène - 1, 3, 5 (10)** وتحمل دائما وظيفتين أوكسجينيتين ، الاولى على الفحم (١٧) والثانية (**OH**) على الفحم (٣) التي تشكل الوظيفة الفينولية ، ومن هنا فقد سميت الايستروجينات قديما بالايستروجينات الفينولية :





Hydroxy-3 Estratriène - 1, 3, 5 (10) one-17 Estrane

١ ــ الايستروجينات الطبيعية OESTROGENES NATURELS

١ ــ الايسترون Estrone أو الفوليكولن **Folliculine** :

يحمل وظيفة سيتونية على الفحم (١٧) •

٢ ــ الايستراديول Estradiol أو الدي هيدروفوليكولين **Dihydrofolliculine** :

يحمل وظيفة غولية ثانوية على الفحم (١٧) •

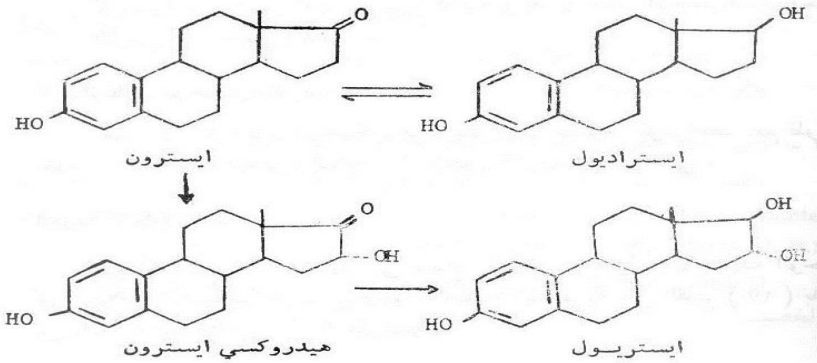
وهو الهرمون الايستروجيني الذي يتواجد بتوازن قلوب مع الايسترون في العضويـــة •

٣ ــ الايستريـــول Estroil :

يحمل وظيفتي (OH) غوليتين في β **17** و α **16** وهو يمثل الشكل الذي ينطرح به الهرمونان السابقان •

٤ ــ الهيدوركسي ايسترون Hydroxy estrone

يحمل وظيفة سيتونية في (١٧) ووظيفة **OH** في α **16** وهو مركب وسطي بين الايسترون والايستراديول :



الصفات العامة للايستراديول .

الفيزيائيـــة :

مسحوق عديم اللون والرائحة ، لا ينحل في الماء ، قليل الانحلال بالمذيبات العضوية ، يحرف الضوء المستقطب نحو الايمن •

الكيميائيـــة :

١ ــ خواص الوظيفة الفينولية :

يكتسب الايستراديول بوجود هذه الوظيفة خواص :
الانحلال بالقلويات ، واعطاء الايسترات واعطاء تفاعلات الفينولات •

٢ ــ خواص الوظيفة الغولية :

ــ يتحول الايستراديول بأكسدة الوظيفة الغولية الى الايسترون •
ــ يعطي الايستراديول كذلك ايسترات ، والايسترات الناتجـة هي أكثر ثباتا من ايسترات الوظيفة الفينوليـة ، وينتج عن ذلـك أن الحلمهة الجزئيـة للايستراديول ثنائي الايستر في (٣) و (١٧) تعطي الايستراديول وحيد الايستر على الفحم (١٧) •

٣ ــ التفاعل مع حمض الكبريت :

يعطي الايستراديول مع حمض الكبريت المركز محلولا بلون أخضر مع فلورة خضراء ، واذا مدد المحلول الناتج بالماء يتحول اللون الى البرتقالي •

الصفات العامة للايسترون :

هي الصفات العامة نفسها التي يتمتع بها الايستراديول والاختلاف الوحيد في الخواص الكيميائية يعود الى وجود الوظيفة السيتونية على الفحم (١٧) بدلا من الوظيفة الغولية في بنية الايستراديول •

الخواص الكيميائيـــة :

١ ــ يعطي الايسترون بالهدرجة الايستراديول •
٢ ــ يعطي ايسترات وحيدة الايستر على الفحم (٣) •
٣ ــ يعطي تفاعلات السيتونات على الفحم (١٧) (اوكسيم ، سمي كاربازون) •
٤ ــ يعطي الايسترون تفاعل زيميرمان Zimmermann : يـذاب الايسترون في الخلون ويعالج بمحلول ميتا دي‌نتروبنزيـن في وسـط قلوي فيعطي لونا بنفسجيا • ان هذا التفاعل ليس وصفيا للايسترون ، انمـا تعطيه المشتقات السيتونية كافة التي تحمل المجموعة ($-CO-CH_3$) •

يكشف عن وجود الايسترون في الايستراديول بواسطة هذا التفاعل وذلـك بالمقارنة مع محلول عياري •

التأثير الفيزيولوجي للايستروجينات

١ ــ تأثير ايستروجيني Action œstrogène

ويظهر هذا التأثير على :

ــ الجهاز التناسلي للانثى : حيث تنظم الايستروجينات تطور الدورة الطمثية وظهورها• ويؤدي اعطاؤها عند الانثى مستأصلة المبيض الى احداث مايسمى بالوداق Oestrus .

٢ ــ تأثير مضاد للهرمون المذكر Action antiandrogène :

تنقص الايستروجينات افراز الهرمـون المنشط للفوليكولـين (F. S. H.) Hormone folliculo-stimulante وتزيـد افـراز الهرمـون المنشط للوتئـين Hormone lutéo-stimulante (L.H.) من الغدة النخامية Hypophyse .

ان انقاص افراز الـ (F. S. H.) يؤدي لـدى الـذكر الى تثبيط عمـل الخصيـة •

٣ ــ تتمتع الايستروجينات بخاصة **مكوّنة للمواد المخاطية** (mucifiantes) بالاغشية épithéliums في الجهاز التناسلي عند الانثى .

٤ ــ تأثير استقلابي Action métabolique

تساعد الايستروجينات على تثبيت الكالسيوم في العظام (حظر الاستعمال عند الاطفال) وتنقص تركيز الكولسترول في الدم Hypochlestérolémiant فلها تأثير مضاد للتصلب العصيدي Anti athéromateuse .

الاستعمال الدوائي :

عند المرأة :

توصف الايستروجينات في جميع حالات نقص الهرمونات الجريبية Hypofolliculines : انقطاع الطمث (الضهى) Aménorrhées ، نقص الطمث Hypoménorrhées ، اضطرابات سن الاياس Menopause ، خطر الاجهاض ، وعند النساء ذوات المبيض المستأصل Ovairectomie وفي بعض حالات العقم .

عند الرجل :

توصف الايستروجينات عند الذكور عندما يجب ان يوقف عمل الخصيتين في حالة سرطان البروستات والتهاب الخصية وهذا ما يطلق عليه بالخصاء الدوائي castration médicamenteuse

الاشكال المستعملة والمقادير :

الايسترون والايستراديول :

يستعملان بشكلهما العادي أو بشكل ايسترات مثل : بنزوات الايسترون ، بنزوات ــ ٣ ايستراديول ، مضاعف بروبونات الايستراديول .

ان فعالية هذين الهرمونين عن طريق الفم غير مؤكدة (يتأكسد الايستراديول جزئيا في الامعاء الى الايسترون ويتخرب بسرعة في الكبد) . أما الفعالية عن

طريق الحقن فهي سريعة الزوال ، لهذا يفضل اعطاؤها بشكل ايسترات لانها تقاوم تأثيرا الأكسدة بصورة أكبر .

تختلف الفعالية من مركب الى آخر وهي بشكل نسبي كمايلي :

ايستريول : ١
ايسترون : ١٠٠
ايستراديول : ١٠٠٠

اما في المداواة فيستعمل منها الايستراديول بطريق الفم ، ويعطى بمقدار (٠٫١ ــ ٠٫٥) ملغ في اليوم بشكل محلول غولي . أما عن طريق الحقن العضلي فتستعمل الايسترات بشكل محلول زيتي بمقدار (١ ــ ٥) ملغ في اليوم .

تعطى ايضا باشكال مديدة التأثير (١٥ يوما) مثل هكزا هيدرو بنزوات ــ ٣ ايستراديول : Hexahydrobenzoate -3 d'estradiol-Retard

الايستريول والهيدروكسي ــ ١٦ الفا ايسترون :

يعد هذان المركبان من نواتج استقلاب الايسترون ولا يبديان الا فعالية ايستروجينية ضعيفة جدا . وبالمقابل فانهما يؤثران في الجهاز التناسلي الخارجي لدى الانثى كمركبين منميين بشكل نوعي . حيث يقومان بدور مولد للمواد المخاطية للمهبل ولعنق الرحم ، أي انهما يحرضان على زيادة انتاج المواد المخاطية مع تعديل في درجة حموضة (pH) الوسط ، فدورهما ايجابي في المحافظة على المكونات الطبيعية المهبلية .

يستعملان عند المرأة في معالجة اضطرابات التغذية المهبلية ــ الرحمية في بعض حالات العقم والتهاب الفرج الناتج عن نقص المفرزات .

يعطى الايستريول بمقدار (٠٫٥ ــ ١٫٥) ملغ في اليوم ، ويعطى الهيدروكسي ايسترون بشكل ايستر ثنائي الخلات (Colpromon) بمقدار (٠٫١ ــ ٠٫٦) ملغ في اليوم .

٢ ــ مشتقات الايستروجينات الطبيعية

Dérivés des Oestrogène Naturels

ان التعديلات الكيميائية التي أجريت على بنية الايستروجينات الطبيعيـة كانت تهدف الحصول على :

ــ مركبات تكون فعالة عن طريق الفم •

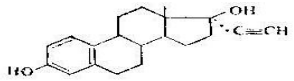
ــ مركبات يكون فيها التأثير الايستروجيني ضعيفا أو معدوما بحيث يمكن استعمالها للاستفادة من تأثيراتها الاخرى •

فالتأثير الايستروجيني يكون عائقا كبيرا عندما يراد معالجة الذكر (التهاب أو سرطان البروستات) وكذلك عندما يراد معالجة المرأة في بعض الحالات ، حيث يؤدي اعطاء الايستروجينات الى الانثى الى خلل في توازن الهرمونات التـي تنظم الدورة الطمثية وبالتالي الى حدوث نزف دم رحمي مما يؤدي الى ايقاف المعالجة بهذه الايستروجينات •

المشتقـات الرئيسة

ايتينيل ايستراديول ETHYNYLESTRADIOL

يشتق مـن الايستراديول بادخال مجموعة ايتينيل (-C ≡ CH éthynyle) علـى الفحـم ∝ ١٧ :



الاستحصال : يستحصل بتأثير الاسيتيلين على الايسترون بوجود البوتاس والنشـادر السـائل :

الصفـات :

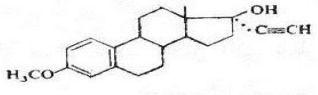
مسحوق مبلـور أبيض أو أبيض مصفر ، لا ينحـل في المـاء ، ينحل في المحاليل العضويـة ، ينحل في القلويات ، يعطي مـع حمض الكبريت المركز لونا أحمـر برتقاليا ، وعنـد التمديد بالمـاء يتشكل راسب أحمـر • (الايسترون والايستراديول لا يعطيان هذا التفاعل) •

الاستعمـال :

ان ادخال جـذر الايتينيل عـلى الفحم (١٧) في بنية الايستراديول يسمح باستعماله عن طريـق الفم **ويقوي الفعالية الايستروجينية** بنسبة كبيرة (الايتينيل ايستراديول أقوى مركب ايستروجيني معروف) •

يستعمل بشكل مضغوطات بمقدار (١٠ ــ ٥٠٠) ميكروغرام (٠٫٠١ــ٠٫٥) ملغ باليوم ويسبب في بعض الحالات اضطرابات معدية ونزف دم في الرحم •

ميسترانـول MESTRANOL



éther méthylique
de l'éthynyl-17 α œstradiol

وهو الايتير الميتيلي على الفحم (٣) للمركب السابق •

يستعمل عادة بالمشاركة مع مانعات الحمل contraceptive المستهلكة عـن طريـق الفـم •

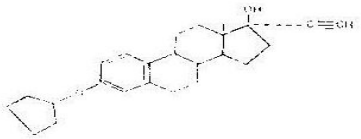
يتمتع الميسترانول بتأثير مشابه لتأثير الايستراديول ولكنه أقوى منه ويعطى عن طريق الفم •

يستعمل في اضطرابات الدورة الطمثية ويعطى بمقـدار (١٠٠) ميكروغرام بالمشاركة مع بعض الايستروجينات •

يستعمل الميسترانول مع مانعـات الحمل المتناولة عن طريق الفم بالمشاركة مع البروجيستاجينات مثل ثنائي خلات الايثينديول Ethyndiol والنورايثيستيرون والنورايثينودرل •

يسبب استعماله بعض الاعراض الجانبية التي يسببها الايستراديول ومانعات الحمـل • يجب أن يستعمل بحذر لدى اللواتي لديهن قصور كبدي •

كينيسترول Quinestrol

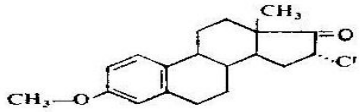


وهو ايثير السيكلوبنتيل لمركب ايتينيل ـــ ١٧ الفا ايستراديول •

يستعمل الكينيسترول كما جاء في استعمال الايستراديول علما بأن تأثيره يدوم فترة أطول ويستعمل عن طريق الفم •

يستعمل عادة بالمشاركة مع مانعات الحمل التي تعطى عن طريق الفم •

ميتيل كلورو ايسترون METHYL CHLOROESTRONE



وهو الايثير الميتيلي للكلور ٥ ١٦ ايسترون •

ان الفعالية الايستروجينية لهذا المركب خفيفة جـدا ولا تظهـر تأثيراتها

بالمقادير المستعملة في المداواة • بالمقابل فان الفعالية الخافضة للكوليسترول بالدم تبقى نفسها كما هي في الايستروجينات الطبيعية •

يستعمل خافضا للكوليسترول في الوقاية والعلاج من الاحتشاء Infarctus القلبي ، ويعطى وسطيا بمقدار (٢) ملغ يوميا بطريق الفم •

٣ ـــ الايستروجينـات الاصطناعيـة

OESTROGENES DE SYNTHESE

ان دراسة علاقة البنية ـــ التأثير لمركبات الايستروجينات قـد أدت الـى الحصول على عدد كبير من المركبات الاصطناعية • تستخدم ، الآن في المداواة ، بعض هذه المركبات اذ انها تفضل على المركبات الطبيعية لانها ذات فعالية أقوى بشكل عام وان تخريبها في الكبد أبطأ وهذا مما يسمح باعطائها عن طريق الفم •

تشتمل الايستروجينات الاصطناعية على :

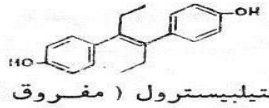
١ ـــ مشتقات الستيلبهن Stilbène .

٢ ـــ مشتقات تري فينيل ايتيلهن Triphényléthylène

١ ـــ مشتقات الستيلبهن Stilbène

ستيلبيسترول Diethylstilboestrol = Stilboestrol

(Distilbene)

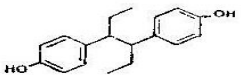


ستيلبيسترول (مفـروق)

التركيب : مضاعف [(هيدروكسي ـــ٤ فينيل) ـــ٣ ، ٤] هكزين ـــ٣ •

ان الشكل المفروق Transe هو المركب الفعـال والمستعمل في المـداواة وليس الشكل المقرون Cis .

هكزانوسترول Hexoestrol = Hexanoestrol
(cycloestrol) (Malun)

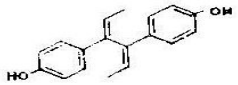


التركيـب :

مضاعف (هيدروكسي ـ٤ فينيل) ـ٣ ، ٤ هكزان .

يستحصل عليه بهدرجة الستيلبيسترول في مستوى الرابط المضاعف .

دي نينسترول Diénoestrol (Cycladiène)



التركيـب :

مضاعف [(دي هيدروكسي ـ٤ فينيل)] ـ٣،٤ هكزادايين ـ ٢ ، ٤ .

الصفات العامة : مساحيق مبلورة عديمة اللون والرائحة ، لا تنحـل في المـاء ، قليلة الانحلال في الغول ، تنحل في الديوكسان .

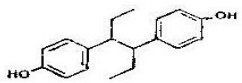
الفيزيائية : ان وجود وظيفتي (OH) فينوليتين يجعل منها مركبات تنحل في المحاليل القلوية . وتعطي بالاسترة مشتقات ثنائية الايستر .

الكيميائية :

يمكن تمييزها بالتفاعلات الملونة المختلفة مـع حمض الكبريت المركز ثـم

ان الشكل المفروق Transe هو المركب الفعـال والمستعمل في المـداواة وليس الشكل المقرون Cis .

هكزانوسترول Hexoestrol = Hexanoestrol
(cycloestrol) (Malun)

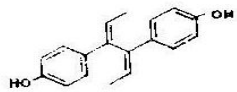


التركيـب :

مضاعف (هيدروكسي ـ٤ فينيل) ـ٣ ، ٤ هكزان .

يستحصل عليه بهدرجة الستيلبيسترول في مستوى الرابط المضاعف .

دي نينسترول Diénoestrol (Cycladiène)



التركيـب :

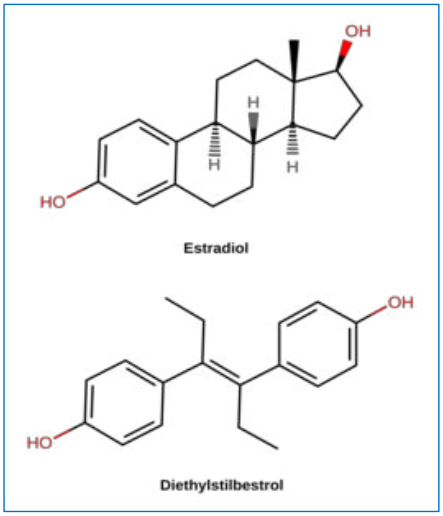
مضاعف [(دي هيدروكسي ـ٤ فينيل)] ـ٣،٤ هكزادايين ـ ٢ ، ٤ .

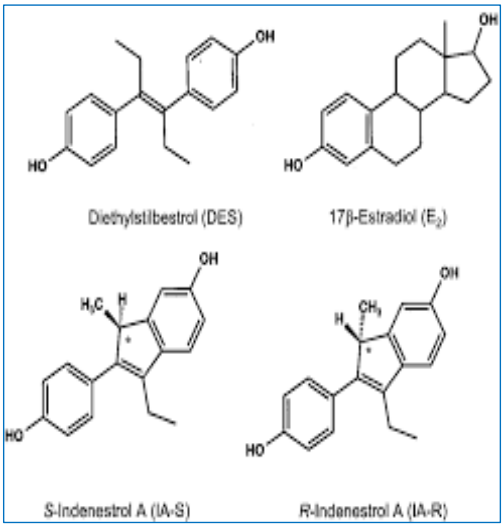
الصفات العامة : مساحيق مبلورة عديمة اللون والرائحة ، لا تنحـل في المـاء ، قليلة الانحلال في الغول ، تنحل في الديوكسان .

الفيزيائية : ان وجود وظيفتي (OH) فينوليتين يجعل منها مركبات تنحل في المحاليل القلوية . وتعطي بالاسترة مشتقات ثنائية الايستر .

الكيميائية :

يمكن تمييزها بالتفاعلات الملونة المختلفة مـع حمض الكبريت المركز ثـم





بالتمديد بالماء أو بمعالجة محلولها الغولي مع حمض كلور الماء والقانيلين كما هو مبين في الجدول التالي :

التفاعل	ستيلبيسترول	هكزانوسترول	دي ئينسترول
مع حمض الكبريت المركز	لون برتقالي اصفر او اصفر يزول بالتمديد بالماء	—	اصفر وردي
مع حمض كلور الماء والقانيلين	—	—	أزرق لا يزول عند التمديد بالماء ، ولكنه يزول باضافة قلوي

المعايرة : تعاير هذه المركبات بتحويلها الى مشتقات ثنائية الايستر بالغليان مع بلاماء حمض الخل في البيريدين • ثم التمديد بالماء فيرسب المشتق ثنائي الايستر حيث يفصل ويوزن •

الاستعمال :

تتمتع هذه الايستروجينات الاصطناعية المشتقة من الستلبهن بالتأثيرات الدوائية للايستروجينات الطبيعية ، وتتميز عنها بامكانية اعطائها عن طريق الفم • ان مركب الستيلبيسترول هو المركب الاقوى فعالية من بين هذه المركبات الثلاثة ، ولكنه أقل هذه المركبات تحملا في العضوية الحية حيث يسبب :

- اضطرابات هضمية (غثيانا ، حروقا معدية) ومن هنا يجب أن يعطى في أثناء تناول وجبات الطعام • ويجب أن تكون الفترة ما بين تناول الجرعات طويلة نسبيا (صباحا ثم مساء) •
- اذا استعمل بكمية زائدة على المقدار الدوائي أو اذا استعمل لمدة طويلة عند الذكر فانه يؤدي الى ظهور مظاهر التأنيث •

أما الدي ئينسترول فان فعاليته الايستروجينية أقل من المركبين الآخرين بينما

يبدي فعالية ثانوية هي تثبيط الفص الامامي من الغدة النخامية بشكل أقوى منهما •

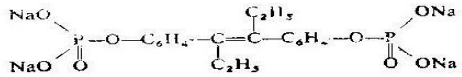
اما الاستعمالات العامة لهذه المركبات فهي :

عند المراة :

تستعمل لأجل تأثيراتها الايستروجينية وتعطى بمقدار (٠٫٥ــ٢) ملغ يوميا عن طريق الفم أو بمقدار (١ــ٥) ملغ حقنا في العضل مرة أو عدة مرات في الاسبوع بفترات بعيدة عن بعضها ، وفي هذه الحالة تعطى بشكل ايسترات (مضاعف بروبيونات) • تستعمل أيضا عند المرأة من أجل ايقاف ادرار الحليب وهنا يستعمل الهكزانوسترول بشكل خاص ويعطى بمقدار (١٥) ملغ عن طريق الفم أو الحقن العضلي •

عند الرجل :

في حالة سرطان البروستات حيث تعطى بمقدار (١٥) ملغ يوميا،ويستعمل هنا الستيلبيسترول بشكل ايستر ثنائي الفوسفات الصودي :



Fosfestrol-S.T. 52

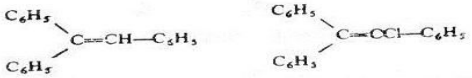
يسبب استعمال هذه المركبات اضطرابات معدية ويمكن أن تظهر مظاهر التأنيث عند الرجل •

٢ ــ مشتقات تري فينيل Triphényléthylène

بعد اكتشاف مشتقات الستيلبەن (ثنائية الفينيل) اتجهت البحوث نحو دراسة مشتقات الايتيلەن ثلاثية الفينيل ومنها ٢ ــ فينيل ستيلبەن أو تري فينيل ايتيلەن •

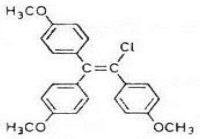
وعلى الرغم من أن فعالية التري فينيل ايتيلەن الايستروجينية هي $\frac{١}{١٠٠٠٠}$ من فعالية الايسترون ولكنه يمتد فترة طويلة من الزمن ، وبخاصة عندما يعطى بطريق الحقن •

وقد وجد أن مشتقه الكلوري يعطي فعالية أكبر بـ (٢٠) مرة من مشتقه البرومي :



تري انيسيل كلورايتيلەن (T.A.C.E) Tri Anisyl Chlor Ethylène

أو كلورو تري انيسەن Chlorotrianisène



الاستعمال :

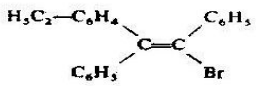
التري اينيسيل كلور ايتيلەن مركب ايستروجيني يعطى عن طريق الفم ، ذو تأثير أخف من تأثير مشتقات الستلبەن ولكنه يستمر فترة أطول حيث يمتص ويختزن في الانسجة الشحمية مما يؤدي الى تحرره بشكل بطيء ومستمر •

يعطى في معالجة اضطرابات سن الإياس ، وتثبيط ادرار الحليب عند الانثى (بشكل تحاميل) وفي معالجة سرطان البروستات عند الذكر •

يعطى بمقدار وسطي (٤٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم ، أما في معالجة

سرطان البروستات فيعطى بمقدار (٥٠) ملغ في اليوم لمدة أسبوع ثـم يخفف المقدار حتى (٢٠) ملغ في اليوم •

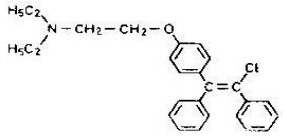
بروبارايسترول Broparoestrol



Longestrol-Broparoestrol

تشبه بنية البروبارايسترول بنية المركب كلوروتري انيسەن ، وهو ذو فعالية ايستروجينية ضعيفة • كان يعطى في معالجـة اضطرابات سن الإياس ومنع ادرار الحليب • يستعمل حاليـا خارجا في معالجـة العنّد الشائع « حـب الشـباب Acné Juvénile » الذي يعزى الى فرط الهرمونات الذكرية •

كلوميفين Clomiphen = Clomifen



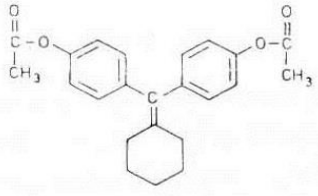
الاســتعمال :

الكلوميفين هرمون اصطناعي ذو فعالية ايستروجينية يوصف في العديـد مـن الحالات مثل العقم الـذي يعزى الى عجز في الاباضة لـدى النساء ، بعض الاضطرابات الوظيفية للمبيض ، توقف الدورة الطمثية والتهاب المبيض •

يعطى بمقدار (٥٠) ملغ يوميا لمدة (٥) أيام بعد اليوم الخامس مـن الدورة الطمثية ، أو في أي وقت عند توقف الدورة •

يسبب استعمالـه بعـض الاضطرابـات في الرؤيـا ، ألمـا بطنيا ، وبعض الاضطرابات الهضمية (غثيان ، قـيء) ويسبب سقوط الشعر • فاذا ما ظهرت هذه الاعراض يجب ايقاف المداواة ، ولهذا يحظـر استعماله الا تحت اشراف الطبيب ومراقبته بشكل مباشر •

سيكلوفينيل Cyclofenil



يستعمل كما جاء في استعمال الكلوميفين مـن أجل تحريض الاباضة وفي معالجة بعض حالات العقم وفي معالجة توقف الدورة الطمثية ، وهو ذو فعالية أقل من فعالية الكلوميفين •

يعطى بمقدار (١٠٠ــ٢٠٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم اعتبارا من اليـوم الخامس وحتى اليوم التاسع من الدورة الطمثية ، أو يعطى بمقدار (٢٠٠) ملـغ خلال (١٠) أيام ابتداء من اليوم الخامس للدورة الطمثية •

الانـــدروجينـــات

ANDROGENS

التعـــريف :

هي من الناحية النظرية ، هرمونات جنسية خاصـــة بالذكر • وبالحقيقة ان هذه الهرمونات الاندروجينية لا تفرز فقط من قبل الخصية Testicule في الذكر انما أيضا من قبل قشر الكظر Cortico-surrénale عند الذكر والانثى •

تتداخل الحاثات الهرمونية التي يفرزها الفص الامامي للنخامة Anté-hypophyse بتنظيم افراز الاندروجينات •

البنية العامة :

ا ــ النواة الاساسية

تشتق من الفحم الهيدروجيني الاساسي نواة الاندروستان Androstane أي دي ميتيل ــ سيكلو بنتانو بيرهيدرو فيناترين حيث يمكن أن تتواجد بشكل 5 ∝ أو 5 β •

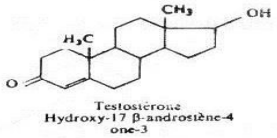
ب ــ المجموعات الوظيفية :

تملك الاندروجينات وظيفـــة أوكسجينية بالفحمين (٣) و (١٧) وبعضهـــا يحوي رابطا مضاعفا في (٤ــ٥) أو (٥ــ٦) ، وان وجـــود هـــذا الرابط يحذف مركز عدم التناظر على الفحم (٥) •

اندروجينات الخصيـــة Androgènes Testiculaires

١ ــ التستوستيرون Testostérone :

يعد التستوستيرون الهرمـــون الحقيقي الذكري وتركيبه : هيدروكسي ١٧ بيتا اندروستەن ــ ٤ اون ــ ٣ •



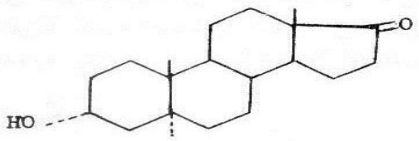
Testostérone
Hydroxy-17 β-androstène-4
one-3

تستوســـتيرون

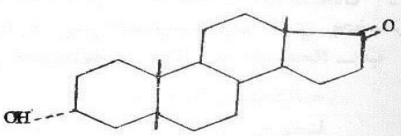
٢ ــ هرمونات اخرى

يتحول قسم من التستوستيرون في العضوية الى مشتقات تنطرح عن طريق البول يطلق عليها اسم مشتقات ١٧ ــ سيتوستيروئيد 17-Cétostéroides .

يكون ثلثاها بشكل سلسلة 5 ∝ والثلث الباقي بشكل سلسلة 5 β •



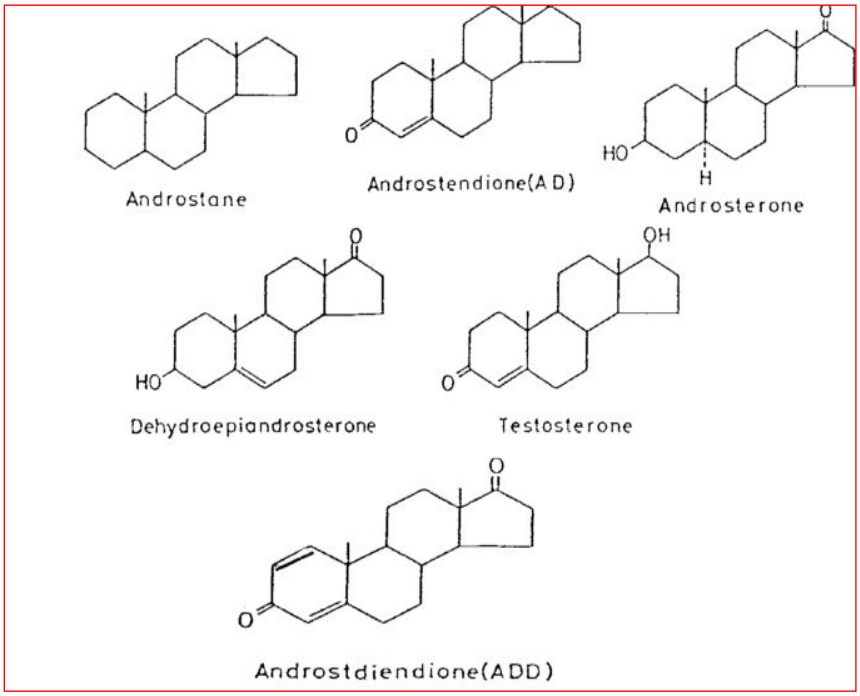
اندروستيرون
Hydroxy-3 ∝
5 ∝ - Androstanone-17



ايتوكولانون
Hydroxy-3 ∝
5 β - Androstanone-17

اندروجينات قشر الكظر Androgènes Cortico-Surrénaux

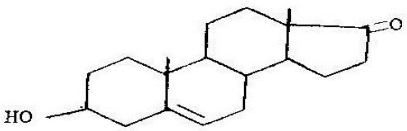
يفرز قشر الكظر هرمونات اندروجينية تنطـــرح بشـــكل مشتقات ١٧ ــ سيتوستيروئيد ، ذات فعالية اندروجينية ضعيفة •



تنتج هذه الاندروجينات بشكل ثانوي من الاصطناع الحيوي للكورتيكو ستيروئيدات في قشر الكظر وأهمها :

١ ــ اندروستەن دي اون (يفرز من قبل الخصية أيضا . **Androstène-4 dione-3, 17**

٢ ــ ده هيدرو ايبي اندروستيرون . **Déhydroépiandrosterone**



Déhydroépiandrostérone

التستوستيرون Testostérone

يعد التستوستيرون الهرمون ذكري النموذج **Type** وكان يستحصل عليه من الحويصلات المنوية لكثير من الحيوانات اللبونة • أما حاليا فيستحصل عليه بطريقة نصف اصطناعية ابتداء من ده هيدرو ايبي اندروستيرون الذي يحضر بدوره ابتداء من مركبات ستيروئيدية طبيعية مختلفة •

الاستحصال :

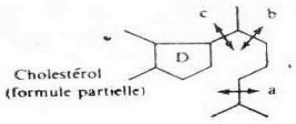
١ ــ الاصطناع النصفي :

يستحصل على التستوستيرون من الكوليسترول بمرحلتين :

١ ــ الحصول على ده هيدروايبي اندروسترون :

يتم تحطيم السلسلة الجانبية في الكوليسترول بالاكسدة بواسطة أكسيد الكروم في وسط حمض الخل • ويمكن ان يحدث التحطيم في ثلاثة مستويات (a) , (b) , (c) حسب الشروط المخبرية •

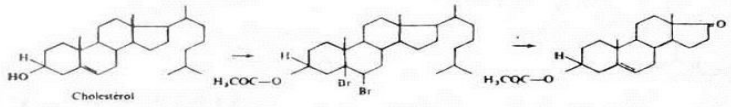
وعمليا تستحصل أغلب المركبات الستيروئيدية نصف الاصطناعية ابتداء من الكوليسترول ، حيث يجري تحطيم السلسلة الجانبية في مستوى (C) فيتشكل مباشرة الدهيدروايبي اندروستيرون المستعمل في استحصال الاندروجينات كافة.



بغية امكانية اجراء هذا التفاعل يجب حماية :

- الوظيفة الغولية الاولية في (٣) بواسطة الاستلة .
- الرابط المضاعف في (٥ــ٦) بواسطة تثبيت ذرتي بروم .

تستعاد هذه الوظائف بالمعالجة مع التوتياء ثم الحلمهة في نهاية التفاعل :



كوليسترول — دهيدروايبي اندورستيرون (خلات)

ب ــ الحصول على التستوستيرون :

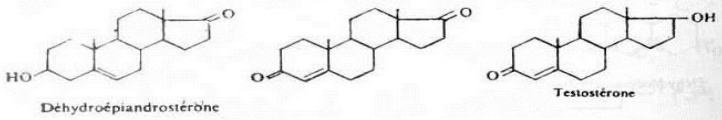
هناك طرق عديدة معروفة سنذكر منها أول طريقة استخدمت بالصناعة .

لتحويل الده هيدرو ايبي اندروستيرون الى تستوستيرون يجب :

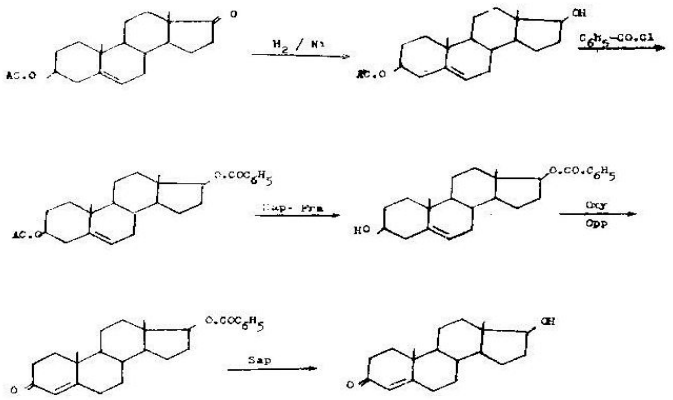
١ ــ ارجاع الوظيفة السيتونية على الفحم (١٧) الى وظيفة غولية ثانوية .

٢ ــ أكسدة الوظيفة الغولية على الفحم (٣) الى وظيفة سيتونية .

٣ ــ نقل الرابط المضاعف من (٥ــ٦) الى (٤ــ٥) .

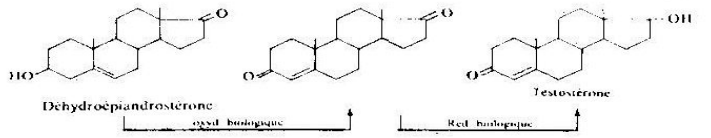


تجري التفاعلات حسب الترتيب التالي اعتبارا من خلات الده هيدرو ايبي اندروستيرون :



٢ ــ الاصطناع الحيوي :

يتم ذلك ابتداء من مركب الده هيدرو ايبي اندروستيرون المستحصل عليه بالطرق الكيميائية السابقة ، وذلك باستخدام التفاعلات الحيوية الميكروبيولوجية . ان هذه الطريقة تقدم لنا مثالا واضحا على السهولة واختصار العديد من المراحل في التفاعلات الكيميائية . يتم في هذه الطريقة تحويل الده هيدرو ايبي اندروستيرون الى مركب اندروستهن دي اون بواسطة الاكسدة الحيوية النوعية، ثم يحول هذا الاخير بواسطة عملية ارجاع حيوية الى التستوستيرون كما هو موضح فيما يلي :



الصفات العامة :

هو مسحوق مبلور أبيض • لا ينحل في الماء ، ينحل في المذيبات العضوية، يحرف الضوء المستقطب نحو الايمن • يعطي طيف امتصاص وصفيا في الاشعة فوق البنفسجية •

يعطي التستوستيرون بوجود الوظيفة الغولية ايسترات ، وبوجود الوظيفة السيتونية يعطي مشتقات مختلفة (اوكسيم ــ هيدرازون ــ سمي كاربازون) •

ويعطي كذلك تفاعل زيميرمان ZIMMERMANN .

التاثير الفيزيولوجي :

١) تاثير اندروجيني Action Androgene :

يتميز هذا التأثير عند الذكر بمظهرين :

أ ــ تأثير على جهاز التناسل (حويصل منوي ــ بروستات ــ توليد النطف) •

ب ــ تأثير على الصفات الجنسية الثانوية (نمو شعر البدن ، الصوت ، الشعور الغريزي بالرجولة •••) ويطلق على هذا التأثير « بالتأثير المولد للرجولية » «Action Virilisante» الذي يتظاهر أيضا عند المرأة الخاضعة للمعالجة بالاندروجينات •

٢) تاثير مضاد للايستروجين Action Antioestrogène :

يعدّل التستوستيرون تأثير الايستروجينات في مخاطية الاغشية المهبلية Muqueuse Vaginale وفي غشاء الرحم Endomètre وينقص افراز مُوجّهة القَنَد Gonadotrophines .

يمنع أيضا تشكل الدورة المبيضية ويوقف ادرار الحليب •

٣) تاثير استقلابي Action Métabolique :

يقوم التستوستيرون **بتاثير ابتنائي** Action Anabolisante في الجسم وذلك بتسريع الاصطناع الحيوي لبروتينات النسج ، ويساعد على نمو العضلات وتطورها وتكوين بروتيدات العظام ، ويحرض على احتباس الكالسيوم والفوسفور أي أنه يقوم بفعل ايجابي في تكوين العظام •

٤) تاثيرات اخرى :

يقوم التستوستيرون بتوسيع الاوعية الدقيقة ، فهو ينشط الدورة الدموية المحيطية والتاجية في القلب ، ومن هنا فهو يحسّن تغذية العضلات واستهلاك الاوكسجين في القلب والدماغ ، وهذا ما يترجم بالتأثير المحدث للنشوة (الشمَق) Euphorisant ويقوم كذلك بتقوية أنسجة الكلية والكبد وينبه افراز هرمونات قشر الكظر •

الاستعمال :

يستعمل التستوستيرون لأجل تأثيره :

الاندروجيني :

عند الذكر في كل حالات قصور الهرمونات الاندروجينية مثل تأخر البلوغ ، وفي حالة ظهور اعراض الشيخوخة •

المضاد للتاثير الايستروجيني :

عند الانثى في معالجة فرط افراز الفوليكولين كما هو الحال في معالجة سرطان الثدي •

الابتنائي :

في معالجة الوهن والهزال وتأخر النمو وفي حالة تخلخل العظام osteoporose

الاستقلابي :

في معالجة الضخامة من اجل الحصول على تكلس الغضاريف وتوقيف زيادة النمو ويستعمل في هذه الحالة بمقدار كبير نسبيا •

لا يعطى عادة التستوستيرون عن طريق الفم لانه يتخرب في الامعاء ويستقلب في الكبد ، وكذلك لا يعطى عن طريق الحقن لأن تأثيره سريع الزوال ، ولهذا يعطى بشكل اقراص تزرع تحت الجلد يحوى كل منها (١٠٠) ملغ .

مضادات الاستطباب :

— لا يعطى للذكر في حالة سرطان البروستات .
— لا يعطى للاطفال ما فوق سن الـ ١٤ إلا حسب وصفة طبيب مختص قطعا .
— لا يعطى قطعا للمرأة الحامل خوفا من تأثيره على الجنين .

محاذير الاستعمال :

على اعتبار ان تنظيم نشاط النسيج الخلالي الخصوي يتم بواسطة الحاثات الهرمونية الجنسية أو موجهة القند النخامية Gonadotrophine hypophysaire وان افراز هذه الموجهة ينقص عند وجود زيادة في تركيز التستوستيرون في الدم ، فان اعطاء التستوستيرون أو مشابهاته يؤدي الى إبطاء عمل النسيج الخصوي أو ايقافه . فاذا كانت المعالجة طويلة الأمد فان ايقاف عمل الخصيتين يصبح نهائيا وغير قابل للعودة للعمل من جديد . ان هذه الحالة تكون عامة في كل حالات الاستطباب بالهرمونات الستيروئيدية . ولهذا يجب تصحيح هذا الخلل وذلك عن طريق مشاركة المعالجة بالهرمونات مع منبهات الغدة النخامية . ففي المعالجة بالتستوستيرون أو مشابهاته ينصح باعطاء منبهات الغدة النخامية .

مشتقات التستوستيرون

بغية تجنب مساوىء استعمال التستوستيرون فقد أجريت عدة تعديلات في البنية الكيميائية لهذا المركب وكان الهدف هو :

١ — زيادة مدة الفعالية عن طريق الحقن (الاستعمال بشكل ايسترات) .
٢ — امكانية الاستعمال عن طريق الفم (ميتيل تستوستيرون ، ايسترات التستوستيرون) .

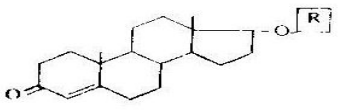
ايسترات التستوستيرون

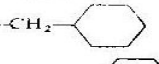
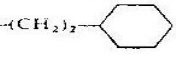
علاقة البنية — التأثير :

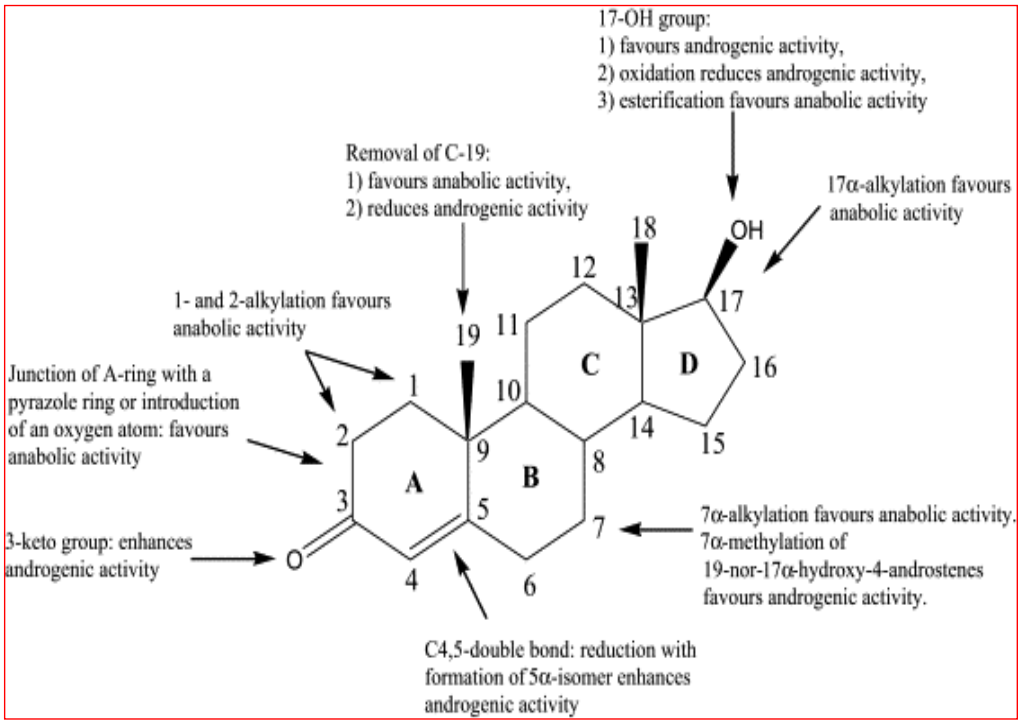
لقد اثبتت اعمال المؤلفين ان استرة مجموعة الهيدروكسيل في الموضع رقم (١٧) في بنية التستوستيرون ادت الى :

— تقوية التأثير الاندروجيني (هذا التأثير غير عام) .
— زيادة مدة التأثير بخاصة عن طريق الحقن ، وكلما كان جذر الحمض المستعمل في الاسترة ثقيلا كلما كان امتصاص الايستر بطيئا وهذا مما يؤدي الى اطالة مدة التأثير وبالتالي اطالة المدة الفاصلة بين تكرار الحقنات . وبالعكس فاذا كان الجذر ثقيلا جدا فهذا مما يؤدي الى انقاص الفعالية .

وهكذا فان الايسترات هي الشكل المستعمل في المداواة بالتستوستيرون . ندرج فيما يلي أهم الايسترات المستعملة :



R = H	Téstostérone
R = —CO—CH_3	Acétostérandryl
R = —CO—CH_2—CH_3	Sterandryl
	Testoviron
R = —CO—	Stérandryl « Retard »
R = —CO—CH_2— 	Lontanyl
R = —CO—$(CH_2)_2$— 	C.H.P.T. Theramex Cyclohexylpropionate de testostérone Androtardyl
R = —$CO(CH_2)_5$—CH_3	Oenanthate



الصفات العامة للايسترات :

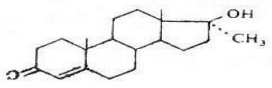
هي عبارة عن مساحيق ، لا تنحل في الماء ، تنحل في المذيبات العضوية ، تحرف الضوء المستقطب نحو الايمن ، تمتص الاشعة فوق البنفسجية (امكانية الاستخدام في المعايرة) •

تعطي تفاعلات الكاربونيل في الفحم رقم (٣) • وتعطي تفاعل زيميرمان •

الاستعمال :

تستعمل في مواضع استعمال التستوستيرون وتعطي ايسترات الخلات والبروبيونات بمقدار (١٠ ــ ٥٠) ملغ كل يوم أو كل يومين حقنا في العضل • اما الايسترات الاخرى فتعطى بمقدار (٢٠٠ ــ ٤٠٠) ملغ كل اسبوعين أو كل شهر •

ميتيل تستوستيرون Methyltestosterone



علاقة البنية ــ التاثير :

ان ادخال جذر الكيلي **مؤلف من فحم واحد** (ميتيل) على الفحم (١٧) في بنية التستوستيرون يؤدي الى :

١ ــ اضعاف التأثير الاندروجيني بنسبة خفيفة •
٢ ــ المحافظة على التأثير المضاد للتأثير الايستروجيني والمحافظة على التأثير الابتنائي •
٣ ــ زيادة المقاومة لعمليات التدرك Degradation في الامعاء ، وهذا مما يؤدي الى امكانية اعطائه عن طريق الفم •

اما اذا كان جذر الالكيل على الفحم (١٧) **مؤلفا من اكثر من فحمين** فان ذلك يؤدي الى :

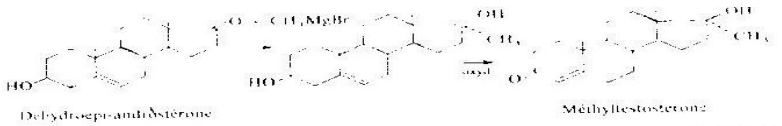
١ ــ اضعاف التأثير الاندروجيني بصورة كبيرة •
٢ ــ اضعاف التأثير الابتنائي بصورة أكبر بكثير •

اما اذا كان جذر الالكيل على الفحم (١٧) **مؤلفا من فحمين او اكثر ومحتويا على بعض الروابط المضاعفة** (فينيل Vinyl ، ايتينيل Ethynyl) فانه يؤدي الى اظهار فعالية جديـدة هي الفعالية البروجيستاجينية Progestagène (انظر بحث البروجيستاجينات) •

بناء على ما تقدم فان المشتق ميتيل تستوستيرون هو فقط المركب المستعمل لأجل تأثيره الاندروجيني •

الاستحصـــال :

يتم استحصال ميتيل تستوستيرون باجراء تفاعل غرينيار Grignard بتأثـير بروم ميتيل المغنزيوم على الدهيدروايبي اندروستيرون • ثـم تؤكسد المجموعة الغولية الثانوية في الفحم (٣) حسب التفاعلات الواردة فيطرق الاستحصال العامة:



الصفـات :

الفيزيـائيـة :

مسحوق بلوري أبيض أو أبيض مصفر ، لا ينحل في الماء ، ينحل في المذيبات العضوية قليل الانحلال في الزيوت ، يحرف الضوء المستقطب نحو الايمن ، يمتص الأشعة فوق البنفسجية •

الكيميائيـة :

١ ــ المجموعة السيتونية في (٣) :

تعطى تفاعلات السيتونات بشكل عام ، فتشكل الاوكسيمات التي يستفاد من درجة انصهارها في تحديد الذاتية •

٢ ــ المجموعة الغولية في (١٧) الفا :

تعطي ايسترات مع الحموض العضوية•تستخدم هذه الخاصة في الاستعمال، فاذا كان الايستر قصير السلسلة فانه يمكن ان ينحل هذا المركب في الزيوت لاجل استعماله حقنا وهذا مما يسمح بالحصول على تأثير مديد •

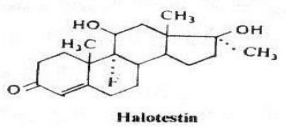
الاستعمـال :

يستعمل الميتيل تستوستيرون بطريق الفم ويعطى بمقدار(١٠ ــ ٤٠)ملغ/يوم في مواضع استعمال التستوستيرون •

يسبب استعمال الميتيل تستوستيرون مـدة طويلـة انسداد طـرق الصفراء ولهـذا يعطى في أثنـاء المعالجـة بـه ، بعـض المركبـات المميّعة للصفـراء Fluidifiant biliaire .

الفلوكسيميستيرون

(Halotestine) FLUOXYMESTERONE



Halotestin

علاقـة البنية ــ التاثير :

ان ادخال ذرة فلور على الفحم (٩) بوضـع الفا ووظيفة (OH) على الفحم (١١) بوضع بيتا في بنية الميتيل تستوستيرون يؤدي الى :

١ ــ زيادة كبيرة في التأثير العام بالنسبة للتستوستيرون •
٢ ــ زيادة الفعالية الابتنائية Anabolique .

فمركب الفلوكسيميستيرون هو أقوى بـ (١٠) مرات كهرمون انـدروجيني Androgène و بـ (٢٠) مـرة كهرمون بـان Anabolisante وذلـك بالنسبة الى بروبيونات التستوستيرون ، رغم أنه يعطى بطريق الفم •

الاستعمـــال :

يستعمل كما جـــاء في استعمال التستوستيرون ولكن بطريـــق الفم ويعطى بمقدار (٢ ــ ١٠) ملغ وبمقدار (٥ ــ ٣٠) ملغ في معالجة سرطان الثدي •

اندروجينات ضعيفة « التأثير المولد للرجولية »
Androgènes peu virilisants

قرينة (منسب) التأثير الاندروجيني او الابتنائي :

يشكل التأثـــير الاندروجيني الصرف مانعـــا كبيرا عندمـــا يـــراد استعمال التستوستيرون بغية الاستفادة من تأثيراته الفيزيولوجيـــة الاخرى (تأثير مضاد للايستروجين) لدى معالجة الانثى وحتى لدى معالجة الذكر عندما يراد الاستفادة من التأثير الابتنائي • ولأجل الحصول على هذه الاصطفائية في التأثير كان لابد من اجراء دراسة علاقة (البنية ــ التأثير) في بنية الاندروجينات ، وقد تم ذلك عمليا واستحصل عـــلى مركبات يتغلب فيهـــا التأثير الابتنائي عـــلى التأثيرات الاخرى (تأثيراندروجيني) ولكنه لما يتم التوصل الى مركب ذي تأثير ابتنائي صرف وعديم التأثير الاندروجيني في الوقت نفسه •

من أجل تميز هذين التأثيرين عن بعضهما بعضا استخرجت لكل مركب قرينة أو منسب index تشير الى قـــوة التأثير الابتنائي نسبة للتأثير الاندروجيني يشار اليها بالعلاقة $I = \frac{M}{A}$ • تستخرج هذه القرينة من اجراء بعض الاختبارات أو المعايرات الاحيائية على حيوانات المخبر • فتترجم الفعالية الاندروجينية مثلا بزيادة وزن البروستات للجرذ بالمقارنة مع جرذ آخر مخصى وغير معالج ويرمز لهذه الفعالية بالحرف A • وتترجم الفعالية الابتنائية Anabolique بزيادة وزن العضلة المرافقة لمؤخرة الشرج بالمقارنـــة مع جرذ آخر مخصى وغير معالج ، ويرمز لهذه الفعالية بالحـــرف M .

وكلما كانت هذه القرينة مرتفعة كلما كان المركب ذا تأثير ابتنائي نوعي أكثر

وكلما استعمل هذا المركب لاجل تأثيره الابتنائي حيث يكون التأثير المولد للرجولية ضعيفـــا •

تسمح هذه القرينة من الناحية العملية بتوجيه استعمال المركبات الجديدة في كل الحالات المطلوب معالجتها،حيث تقارن فعالية كل مركب إما مع ايستربروبيونات التستوستيرون الذي يعطى عن طريق الحقن،أو مع ميتيل تستوستيرون الذي يعطى عن طريق الفم • وقـــد عـــدت الفعالية الاندروجينية العظمى (١٠٠) والفعالية الابتنائية (١٠٠) للمركب النموذجي وهـــذا مما يعطي قرينة الاستعمال للمركب الذي تتساوى فيه قوة الفعاليتين مساوية للواحد(١) $(I = \frac{M}{A} = \frac{100}{100} = 1)$ فمثلا تكون هذه القرينة للمركبات التالية كما يلي :

ــ التستوستيرون = (٠ر٧) •
ــ بروبيونات التستوستيرون = (١) تقريبا •
ــ ميتيل تستوستيرون وايتيراته = (١) تقريبا •
ــ الفلوكسيميسترون = (٢) •

المركبـــات المستعملـــة

تقسم من حيث البنية الكيميائية الى قسمين

١ ــ مشتقات التستوستيرون •
٢ ــ مشتقات Nor-19 تستوستيرون •

ونميز في كل قسم نوعين من المركبات :

أ ــ مركبات لا تحمل جذرا الكيليا على الفحم (١٧) وهي **غير فعالـــة عـــن طريق الفم** ، انما تستعمل حقنا بالعضل بشكل ايسترات •

ب ــ مركبات تحمل جذرا الكيليا عـــلى الفحم (١٧) بوضـــع الفـــا وهي **فعالـــة عن طريق الفم** •

١ ــ مشتقات التستوستيرون

علاقــة البنيه ــ التاثير :

تعد مشتقات التستوستيرون ضعيفة التأثير المولد للرجولية مشتقة من الهيكل الفحمي الهيدروجيني : اندروستان • وان هــذه المشتقات هي حصيلة التعديلات الكيميائية في بنية التستوستيرون والميتيل تستوستيرون •

تكون هذه التعديلات في معظم المركبات المستعملة في المــداواة في مستوى الحلقة (A) ونجملها فيما يلي :

١ ــ في مستوى مجموعة الكاربونيل في الموضع (٣) :

آ ــ التحويل الى مجموعة هيدروكسيل :

يؤدي ذلك الى زيادة قوة كلا التأثيرين الاندروجيني والابتنائي ولكن بنسبة مختلفة وذلك حسب التوضع الفراغي لمجموعة الهدروكسيل :

ــ الهيدروكسيل في (٣) بموضع الفا : المركب الناتج له تأثير الاندروجيني اكبر من التأثير الابتنائي نسبيا •

ــ الهيدروكسيل في (٣) بموضع بيتا : المركب الناتج له تأثير ابتنائي اكبر من التأثير الاندروجيني نسبيا •

وبناء على ذلك فالمركبات المستعملة لأجل تأثيرها الابتنائي هي من مشتقات هيدروكسي ــ ٣ بيتا • ويجب الانتباه الى ان التأثير المضاد للتأثير الايستروجيني يبقى كما هو في التستوستيرون وفي الميتيل تستوستيرون •

ب ــ هدرجة الكاربونيل الى - CH_2 -

يؤدي ذلك الى اضعاف التأثــير الاندروجيني وتقوية التأثــير الابتنائي ، ويؤدي أيضا الى تقويــة مقاومــة المركب المتبادل بجذر الكيل في (١٧) تجــاه الاكسدة في الامعاء والكبد •

٢ ــ في مستوى الرابط المضاعف بين الفحمين ٤ ــ ٥ :

آ ــ ازاحة الرابط نحو الفحمين (٥ ــ ٦) :

يؤدي ذلــك الى اضعاف التأثير الاندروجيني والابتنائي معــا ، بينما يبقى التأثير المضاد للتأثير الايستروجيني •

ب ــ حذف الرابط المضاعف :

يؤدي ذلك الى اضعاف التأثير الاندروجيني فقط •

٣ ــ ادخال رابط مضاعف بين الفحمين (١ ــ ٢) :

يؤدي ذلك الى اضعاف التأثير الاندروجيني فقط •

٤ ــ ادخال متبادل على الفحم (٢) :

يؤدي ذلك الى تقوية التأثير الابتنائي بشكل كبير •

٥ ــ ادخال متبادل على الفحم (٤) :

آ ــ ادخال هيدروكسيل :

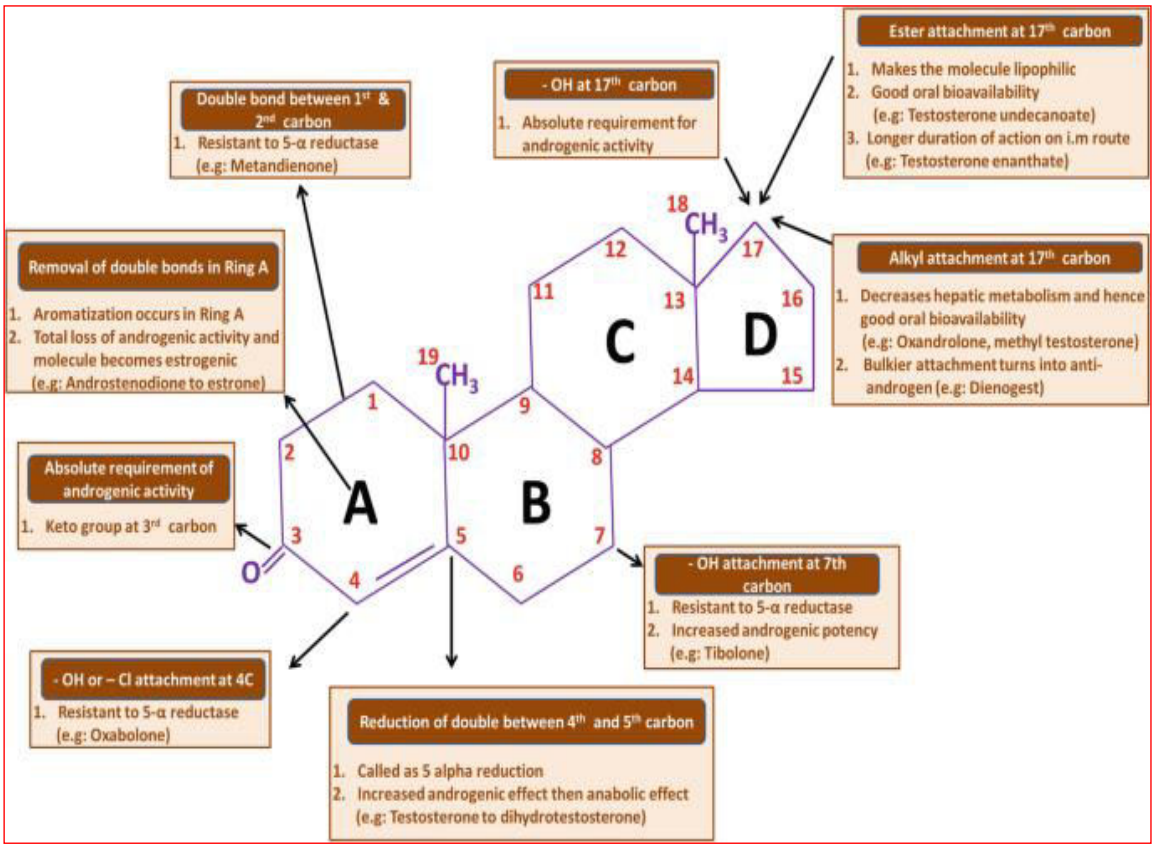
يؤدي ذلك الى اضعاف التأثير الاندروجيني الى النصف وتقويــة التأثــير الابتنائي بمقدار (٥ــ٦) مرات •

ب ــ ادخال هالوجين :

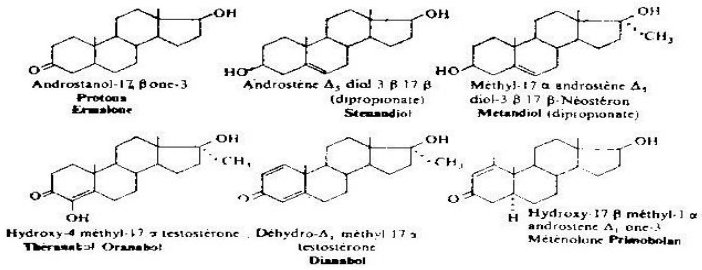
اضعاف التأثير الاندروجيني الى النصف تقريبا •

٦ ــ ادخال ميتيل على الفحم (١) :

لقد لوحظ أحيانا أن الاندروجينات يمكن أن تعطي تأثيرا ايستروجينيا ثانويا ويعود ذلك الى تحول الحلقة (A) في العضوية الحية الى حلقة عطرية (الحلقة (A) في الايستروجينات هي حلقة عطرية) • ولهذا فقد تم ادخال جذر ميتيــل على الفحم رقم (١) بغية منع حدوث هذا التحول •



المركبات الرئيسة



اندروستانول Androstanol-17 β one -3 (Ermalon) :

يستعمل هذا المركب في حالة تخلخل العظام Ostéoporose ، داء المفاصل ، الهزال العام ، فقد الشهية للطعام ، في دور النقاهة ، الشيخوخة •

يعطى بمقدار (٥٠ــ١٠٠) ملغ في اليوم لمدة (١٥ــ٢٠) يوما في الشهر عن طريق الفم • ان قرينة الاستعمال لهذا المركب هي $(\frac{M}{A} = 2)$ •

ميتانديين اون Metandiènone (Dianabol)

يتميز هــذا المركب بتأثيره الابتنائي القوي ، اذ ان قرينــة استعمالــه هي $\frac{M}{A} = 50$ ، أي أنه ضعيف التأثير الاندروجيني • يؤدي استعماله الى زيــادة تثبت الكالسيوم في العظام ويستعمل في حالة الهزال ، الشيخوخة ،تخلخل العظام، ويعطى بمقدار (١٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم •

٢ ــ مشتقات نور ــ١٩ تستوستيرون

Dérivés NOR-19 Testosterone

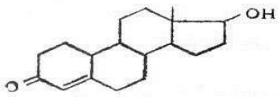
هي مشتقات التستوستيرون التي لا تحمل جذر ميتيل على الفحم (١٩) • ان هذه المركبات هي من مشتقات الايسترات وليس من الاندروستان •

علاقة البنية ــ التأثير

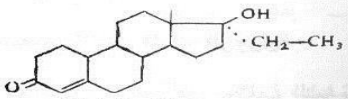
ان حـــذف جذر الميتيل في (١٩) في هذه المركبات يؤدي الى اضعاف التأثير الاندروجيني بشكل كبير نسبيا والى اضعاف التأثـــير الابتنائي بنسبة خفيفة • فمثلا ان المركب نـــور ــ١٩ تستوستيرون لا يحتفظ الا بـ $(\frac{1}{10})$ مـــن فعاليـــة التستوستيرون الاندروجينية ، بينما يحتفظ بـ (٢) مـــن فعاليـــة التستوستيرون الابتنائية ، وهكذا فيصبح استعماله مفضلا لاجل تأثيره الابتنائي •

وغير ذلك فقد أظهر هذا المركب أحيانا فعالية ثانوية (أقوى من الفعاليـــة التي لمشتقات التستوستيرون ضعيفة التأثـــير المولد للرجولية) هـــي فعاليـــة ايستروجينية • يعود هذا التأثير في العضوية الحية الى تحول الحلقة (A) في هذا المركب (وكل مركبات نور ــ١٩ تستوستيرون) الى حلقـــة عطرية ، أي يتحول المركب عندئذ الى مشتق ايستروجيني • ان هذا التحول يعود الى عدم وجود جذر ميتيل في (١٩) ، بينما لا تظهر هذه الفعالية في مشتقات التستوستيرون (الحاوية على جذر ميتيل في ١٩) •

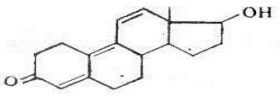
المركبات الرئيسة



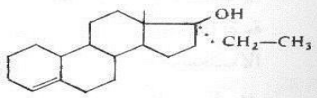
19 nor testostérone: Nandrolone
Dynabolon
Durabolin (Phénylpropionate)



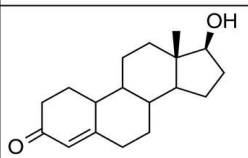
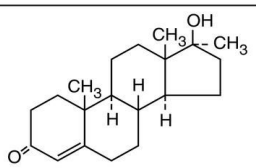
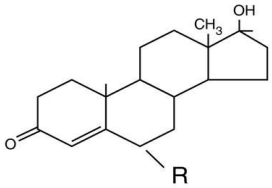
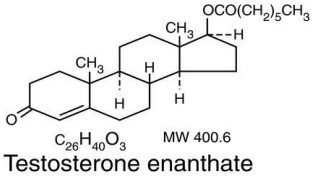
Ethyl-17 α 19 nortestosterone
Noréthandrolone
Nilevar



Trenbolone
Hexabolan
(hexahydrobenzyl-carbonate)



Ethyl-17 α œstrène-4 ol-17 β
Ethylestrenol
Orgabolin

Structure-activity relationship	Compounds	Chemical structure
Removing 19-methyl increases anabolic activity	19-nortestosterone (nandrolone) series of compounds	 19-nortestosterone
17-α alkyl substitutions retard first-pass presystemic metabolism	Many orally active steroidal androgens have 17-α alkyl substitutions	 17α-methyltestosterone
17-α alkyl substitutions increase anabolic activity	7α-methyl, 9-nortestosterone	 7α-alkyl,19-nortestosterone
Esterification of 17β-hydroxyl group increases hydrophobicity and extends duration of in vivo action	Testosterone enanthate, cypionate and undecanoate	 $C_{26}H_{40}O_3$ MW 400.6 Testosterone enanthate

نادرولون (Durabolin) (Dynabolon) Nandrolone

يبدي النادرولون «مساوىء» استعمال التستوستيرون نفسها : فهو عديم الفعالية عن طريق الفم • أما عن طرق الحقن فتأثيره سريع الزوال • ولهذا يستعمل بشكل ايسترات من أجل اطالة مدة التأثير (كلما كان جذر الايستر ثقيلا كلما كان التأثير أطول) • ان تحويل هذا المركب الى ايستر يؤدي الى تعديل التأثير الاندروجيني بينما يؤدي الى تقوية التأثير الابتنائي • فمثلا ان بروبيونات النادرولون لا تحتفظ الا بـ ($\frac{1}{10}$) الفعالية الاندروجينية نسبة الى بروبيونات التستوستيرون ، بينما تتقوى الفعالية الابتنائية بمقدار الضعف • ان قرينة الاستعمال هي : $\frac{M}{A} = 8\text{-}10$ •

أما الايسترات المستعملة لهذا المركب هي :

- ايستر فينيل ـ٣ بروبيونات (Durabolin) يعطى بمقدار (٢٥ـ٥٠) ملغ حقنا في العضل كل أسبوع •
- ايستر ديكانوات Decanoate (Decadurabolin) ويعطى بمقدار (٥٠) ملغ حقنا في العضل كل ثلاثة أسابيع •

شروط استعمال الاندروجينات ضعيفة التأثير المولد للرجولية

نظرا لتعدد واختلاف شدة التأثيرات الدوائية الناجمة عن مختلف التعديلات الكيميائية في بنية الاندروجينات ضعيفة التأثير المولد للرجولية فانه من الضروري التقيد ببعض القواعد العامة في الاستطباب بهذه المركبات :

مضادات الاستطباب Contre indications

آ ـ المطلقة :

- عدم استعمالها عند النساء الحوامل بخاصة في الاشهر الثلاثة الاولى (خطر تشوه الجنين نظرا لان هذه المركبات لم تزل تتمتع ببعض الفعالية الاندروجينية) •

- عدم استعمالها عند الاطفال بخاصة الاناث منهم الا اذا تم ذلك حسب استطباب مراقب من الطبيب •
- عدم الاستعمال عند الرجل بخاصة في حالة سرطان البروستات •

ب ـ النسبية :

- حالة القصور الكبدي وبخاصة المركبات التي تحمل جذرا الكيليا على الفحم (١٧) •
- حالة القصور القلبي أو الكلوي ، لان استعمال هذه المركبات يمكن ان يؤدي الى احتباس الاملاح بخاصة لمركب Oxymetholone .

وبشكل عام فيجب أن لايزيد الوزن أكثر من (٥٠٠) غ يوميا في أثناء الاستعمال •

احتياطات الاستعمال العامة :

- تعطى هذه المركبات فترة استطباب مدتها (٢٥ـ٣٠) يوما مفصولة عن بعضها بفترة راحة بعدد الايام نفسه •
- يجب اجراء تصوير شعاعي لراحة اليد عند استعمالها من قبل الاطفال بعد كل دورة علاج (خوفا من تكلس العظام) •
- يفضل اعطاء هذه المركبات عند المرأة خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية •

ارشادات في الاستعمال :

- عند استعمال الاندروجينات ضعيفة التأثير المولد للرجولية عند المرأة أو الاطفال (بخاصة الاناث منهم) يفضل اعطاء المركبات التي تكون فيها قوة التأثير الاندروجيني أضعف ما يمكن ، أي أن تكون قرينة الاستعمال ($\frac{M}{A}$) أكبر ما يمكن •
- عند استعمال هذه المركبات في معالجة سرطان الثدي يفضل اللجوء الى المركبات التي يكون تأثيرها المضاد للتأثير الايستروجيني قويا •

البروجيستاجينات

PROGESTAGENES

التعـريف :

ان الهرمون الطبيعي الوحيد من هذه الزمرة هو البروجسترون Progesterone الذي يفرز من قبل الجسم الاصفر Corps jaune ومن قبـل المشيمة placenta في أثناء فترة الحمل •

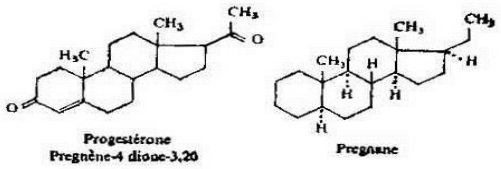
ان الدور الرئيسي للبروجسترون هـو تهيئة النسيج الخـاص لتعشيش Nidation البيضة عند الانثى •

يتكون البروجسترون أيضـا في قشـر الكظر ، ويعـد المادة الاساسية في الاصطناع الحيوي للكورتيكوئيدات في الجسم •

البروجســترون Progestérone

البنيـة :

يشتق البروجسترون من الفحم الهيدروجيني المشبع : بريغنـان Prognane أي دي ميتيل سيكلوبنتانو بيرهيدروفيناترين ، مع وجود جذر ايتيل على الفحم ١٧ (بيتـا) •



Progestérone
Pregnène-4 dione-3,20

Pregnane

يحمل البروجسترون وظيفتي سيتون في (٣) و (٢٠) ورابطـا مضاعفـا في (٤ــ٥) أي أن تركيبه Pregnène-4 dion-3,20 .

يتحـول البروجسترون بعمليات ارجاع متتالية الى Pregnane diol-3,20 غير فعال فيزيولوجيا حيث ينطرح بشكل مشتق غلوكوروني glucurono-conjugué بطريق البول •

الصفات العامة :

مسحوق مبلور عديم اللون يوجد بشكل نوعين من البلورات تنصهر بدرجات انصهار مختلفة : شكل α وهو الشكل الثابت ويكـون المركب الدستوري ، وشكل β وهو الشكل غير الثابت • لا ينحل البروجسترون في الماء ، بل ينحل في المذيبات العضوية •

يتمتع بطيف امتصاص وصفي في الاشعة فوق البنفسجية ، يحرف النـور المستقطب نحو الايمن •

يعطي البروجسترون تفاعلات الخلونات لوجود وظيفتي سيتون في بنيته •

فيعطي المشتقات : اوكسيم، مضاعف هيدرازون ، مضاعف سمي كاربازون•• حيث يمكن استخدام ألوان هذه المشتقات أو درجـة انصهارهـا في تعيين الذاتية وفي المعايرة الكيميائية •

التأثير الفيزيولوجي :

١) تأثير بروجيستاجيني Action progestagène

أ ــ تأثيره قبل حدوث الحمل :

وهو التأثير الذي يحدث خلال فترة النصف الثاني من الدورة الطمثيـة • ففي النصف الاول من الدورة تقوم الايستروجينات ببناء غشاء الرحم Endomètre وتغذيته ، وفي النصف الثاني يقوم البروجسترون بتكملة بناء هذا النسيج وتهيئته حتى يصبح بشكل نسيج الدانتيلا الملائم لحدوث تعشيش البيضة •

يجب أن نذكر أن هذا التحول في بنية النسيج وتهيئته لحدوث التعشيش لايتم الا بعد أن تكون الايستروجينات قد قامت بدورها في النصف الاول من الدورة • وكذلك فان تطور نمو هـذا النسيج لايتـم الا بتأثير مشترك بـين الايستروجينات والبروجيستاجينات وذلك بوجودهما بتوازن معين في الجسم •

في نهاية الدورة الطمثية تقوم العضويـة عند الانثى باتتاج حوالي (٢٠) ملغ من البروجسترون يوميا •

ب ـــ تأثيره خلال فترة الحمل :

يؤثر البروجسترون مثبطا أو مانعا لتقلصات الرحم ، ويسمح بتطور الحمل وهنا أيضا لايتم هذا التأثير الا بوجود توازن معين مع الايستروجينات •

ينتج الجسم الاصفر والمشيمة خلال فترة الحمل حوالي (٢٠٠ـــ٣٠٠) ملغ من البروجسترون يوميا •

٢) تأثير مضاد للاباضة Action antiovulatoire :

ان دور البروجسترون خلال فترة الحمل هو **منع حدوث الاباضة** ، ان جزءا من هذا الدور يعود الى تأثير البروجسترون المثبط لافراز هرمونات النخامـة المنشطة للغدد التناسلية •

يقوم البروجسترون بهذا التأثير خلال الدورة المبيضية اذا ما أعطي في بداية الدورة (اعتبارا من اليوم الخامس للنزف) • ان هذا التأثـير مؤقت ويزول عنـد ايقاف اعطاء البروجسترون •

٣) تأثيرات اخرى :

ـــ يساعد البروجسترون في تهيئة الادرار Lactation حيث ينشط تغذيـة الغدد التي تفرز الحليب •

ـــ يقوم البروجسترون بتأثير رافع لدرجة الحـرارة خـلال فتـرة النصف الثاني من الـدورة الطمثية (٣ر٠° ـــ ٤ر٠°) عما كانت عليه في النصف الاول) •

الاستعمال :

الاستطبابات : يستعمل البروجسترون في الحالات التالية :

١ ـــ عدم كفاية افراز الجسم الاصفر ، ويطلق على هـذا القصور عندمـا يترافق بافراز طبيعي للايستروجينات **بالقصور المطلـق** Déficience absolue

٢ ـــ فرط افراز الفوليكولين ، وعندمـا يكون افراز البروجسترون طبيعيا يطلق عـلى هـذه الحالـة **بالقصور النسبي** déficience relative أي أن التوازن ايستروجين/بروجسترون يكون مرتفعا • ويلاحظ في هذه الحالة اضطرابات:

ـــ في أثناء الدورة الطمثية : اقطاع الطمث ، غزارة الطمث أو اطالة مدته •

ـــ في أثناء فترة الحمل : خطر الاجهاض •

طرق الاعطاء : يعطى البروجسترون بطريق الحقن (العضل) ويعطى أحيانا بشكل أقراص تزرع تحت الجلد •

يمكن اعطاؤه بطريق الفم ولكن بكمية كبيرة لانه يتخرب بسرعة •

المقادير : في اضطرابات الـدورة الطمثية Troubles menstruels : يعطـى البروجسترون بمقدار (٥ ـــ ٢٥) ملغ يوميا حقنا بالعضل أو (٥٠ ـــ ١٢٠) ملغ عن طريق الفم خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية •

في اضطرابات الحمل Troubles gravidique : يعطى البروجسترون بمقـدار (٥٠ ـــ ١٠٠) ملغ يوميا حقنا بالعضل أو بشكل أقراص تزرع تحت الجلد •

بروجيستاجينات غـير طبيعيـة
Progestgènes non natureles

يبدي استعمال البروجسترون في المداواة بعض العقبات ، وقد ثبت عمليا :

ـــ عدم فعاليته عن طريق الفم •

ـــ سرعة زوال تأثيره عن طريق الحقن •

ـ ضرورة اعطاء مقادير كبيرة نسبيا للحصول على الفعالية المطلوبة • لذلك فان الهدف من الحصول على البروجيستاجينات غير الطبيعية أو نصف الاصطناعية هو :

ـ الحصول على مركبات فعالة عن طريق الفم •
ـ الحصول على مركبات ذات تأثير مديد عن طريق الحقن •
ـ الحصول على مركبات ذات فعالية أقوى من فعالية البروجسترون •

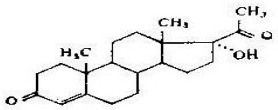
تقسم البروجيستاجينات غير الطبيعية الى قسمين حسب بنيتها الكيميائية :

أ ـ مشتقات البروجسترون •
ب ـ مشتقات النستوستيرون وبشكل خاص مشتقات Nor-19 نستوستيرون•

أ ـ مشتقات البروجسترون Dérivés de la progestérone

لوحظ في كثير من الهرمونات الستيروئيدية أن استرة الوظيفة الغولية في بنية هرمون ما كثيرا ما تؤدي الى اطالة مدة الفعالية للايستر الناتج إذا ما استعمل بطريق الحقن • ان هذه الاسترة estérification غير ممكنة التحقيق في بنية البروجسترون لانه لا يملك أيةوظيفة غولية اما يصبح ذلك ممكنا بعد ادخال وظيفة هيدروكسيليه على الفحم (١٧) بوضع الفا :

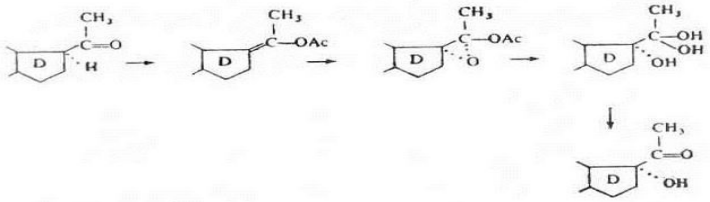
١ ـ هيدروكسي ـ ١٧ الفا بروجسترون Hydroxy-17 α progestérone



وهو مركب يوجد بحالة طبيعية في الجسم وينتج من تأثير إنظيم hydroxylase α 17 على البروجسترون • أما في الصناعة فيستحصل عليه بطريقة GALLAGHER ابتداء من البروجسترون أو بطرق أخرى •

الاستحصال :

يمكن للوظيفة السيتونية في (٢٠) أن تأخذ الشكل الاينولي ويحافظ على هذا الشكل بواسطة الاسترة ، فاذا ما عولج هذا الايستر بفوق الحموض يتكون جسر أوكسجيني Epoxyde بين الفحمين (٢٠) الفا و (١٧) الفا ثم بتأثير الحلمهة نحصل على الهيدروكسي ـ ١٧ الفا بروجسترون :



الايسترات المستعملة

الهيدروكسي ١٧ الفا بروجسترون نفسه مركب قليل الفعالية ، وان استرة الوظيفة الهيدروكسيلية تقوى هذه الفعالية وتطيل مدة التأثير (عدة ايام) •

أما الايسترات المستعملة فهي : الخلات Acétate والكابروات Caproate والهيبتيلات Hyptylate .

تتميز هذه الايسترات بتأثيرهـا البروجيستاجيني **وليس لها اي تاثير مضاد للاباضة** Non-anti-ovulatoire . يمكن استعمالها في أثناء فترة الحمل •

تعطى بطريق الحقن في العضل بمقدار (١٢٥ ـ ٢٥٠) ملغ في اليوم الرابع عشر من الدورة الطمثية •

٢ ــ مشتقات هيدروكسي ــ ١٧ الفا بروجسترون

علاقة البنية ــ التأثير :

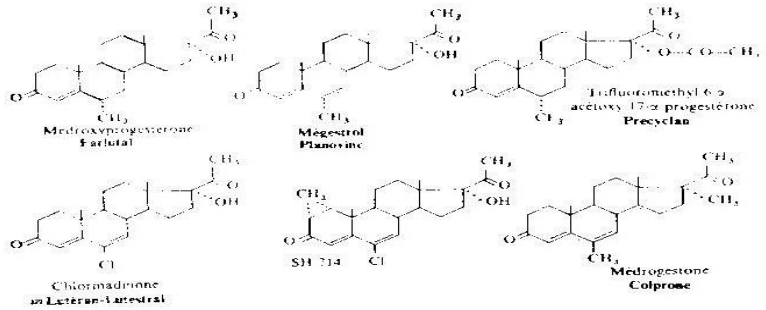
ان ادخال أحد المتبادلات على الفحم(٦)بموضع الفا في بنية الهيدروكسي ــ ١٧ الفا بروجسترون يؤدي الى :

ــ زيادة قوة التأثير البروجيستاجيني •

ــ زيادة الفعالية عن طريق الفم •

وكذلك فان وجود رابط مضاعف في (٦ــ٧) يقوي أيضا التأثيرين السابقين•

وفيما يلي أهم هذه المركبات :



الاســـتعمال :

تعد مشتقات الهيدروكسي ــ ١٧ الفا بروجسترون الــواردة اعلاه مــن البروجيستاجينات التي تعطى عن طريق الفم وذات تأثير أقوى من البروجسترون • (الكلور مادينون احد اقوى هذه المركبات) •

تتمتع هذه المشتقات ايضا **بتأثير مضاد للاباضة** يختلف من مشتق الى آخر •

ان المركبين ميــدروكسي بروجسترون والمجيسترول يبــديان بعض الفعالية الاندروجينيــة •

٢ ــ مشتقات هيدروكسي ــ ١٧ الفا بروجسترون

علاقة البنية ــ التأثير :

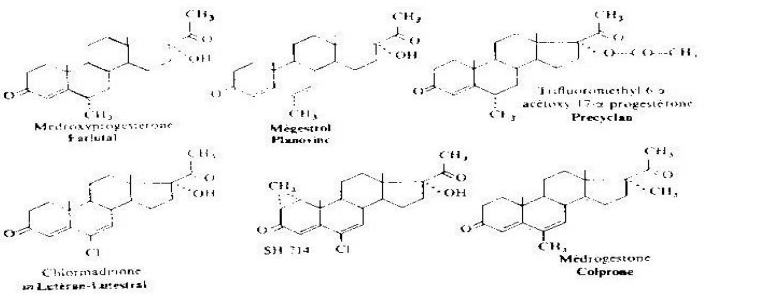
ان ادخال أحد المتبادلات على الفحم(٦)بموضع الفا في بنية الهيدروكسي ــ ١٧ الفا بروجسترون يؤدي الى :

ــ زيادة قوة التأثير البروجيستاجيني •

ــ زيادة الفعالية عن طريق الفم •

وكذلك فان وجود رابط مضاعف في (٦ــ٧) يقوي أيضا التأثيرين السابقين•

وفيما يلي أهم هذه المركبات :



الاســـتعمال :

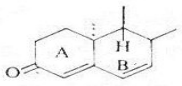
تعد مشتقات الهيدروكسي ــ ١٧ الفا بروجسترون الــواردة اعلاه مــن البروجيستاجينات التي تعطى عن طريق الفم وذات تأثير أقوى من البروجسترون • (الكلور مادينون احد اقوى هذه المركبات) •

تتمتع هذه المشتقات ايضا **بتأثير مضاد للاباضة** يختلف من مشتق الى آخر •

ان المركبين ميــدروكسي بروجسترون والمجيسترول يبــديان بعض الفعالية الاندروجينيــة •

٣ ــ مماكبات البروجسترون الفراغية أو الريتروبروجسترون
Rétroprogestérones

المماكبات الفراغية الستيروئيدية Rétrosteroides هي عبارة عن مماكبات فراغية للستيروئيدات الطبيعية. تنتج هذه المماكبات من الشكل الذي يتم به التحام الحلقتين (B) و (A) في بنية الستيروئيد . وهكذا فان التحام الحلقتين (B) و (A) في المماكبات الفراغية لا يتم بالشكل المفروق Trans (كما هو الحال في الستيروئيد الطبيعي) انما بالشكل المقرون Cis . وهذا مما يؤدي الى ان المركب الفراغي الناتج يكون فيه جذر الميتيل رقم (١٩) بوضع الفا بينما الهدروجين على الفحم (٩) يصبح بوضع بيتا :



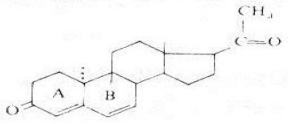
ريتروستيروئيد

ستيروئيد طبيعي

ان هذا الاختلاف في التوضع الفراغي يؤدي الى اضعاف التأثير البروجيستاجيني ولكنه يظهر عند الاستعمال عن طريق الفم .

ان المركب الرئيس من هذه المماكبات هو :

ديدروجيسترون Dydrogestérone (Duphaston)



هو أحد المماكبات الفراغية للبروجسترون مع وجود رابط مضاعف بين الفحمين (٦ ــ ٧) .

ان وجود هذا الرابط يؤدي الى تقوية الفعالية البروجيستاجينية .

يستعمل الديدروجيسترون لاجل تأثيره البروجيستاجيني ويعطى عن طريق الفم بمقدار (١٠ ــ ٣٠) ملغ في اليوم .

لا يتمتع الديدروجيسترون بأي فعالية **مضادة للاباضة ولا يبدي أي فعالية استروجينية .**

ب ــ مشتقات التستوستيرون Dérivés de la Testostérone

علاقة البنية ــ التأثير :

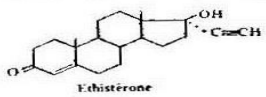
ان دراسة مشتقات التستوستيرون كمركبات ذات تأثير ابتنائي Anabolisant ضعيفة « التأثير المولد للرجولية » قد أظهرت أن المشتقات الالكيلية على الفحم ١٧ الفا تتمتع ، بشكل ثانوي ، ببعض الفعالية البروجيستاجينية وبخاصة في المشتقات التي تحتوي على جذر الكيل مؤلف من أكثر من فحمين ، وقد لوحظ أن هذه الفعالية الثانوية تزداد قوتها عندما يحتوي جذر الالكيل في ١٧ الفا على روابط مضاعفة ، بحيث يصبح استعمالها ممكنا للاستفادة من تأثيرها البروجيستاجيني . أما المركبات المستعملة من هذه الزمرة فتحتوي جميعها على جذر ايتينيل Ethynyle في ١٧ الفا . ونستطيع أن نميز نوعين من هذه المركبات :

١ ــ مشتقات التستوستيرون نفسه : (Ethistérone) و (Dimethistéron)

٢ ــ مشتقات NOR-19 تستوستيرون .

ويجب ملاحظة أن هذه المشتقات تتمتع ، بالاضافة الى فعاليتها البروجيستاجينية . **بفعالية اندروجينية وهذا ما يحتم وبشكل مطلق منع اعطائها الى المرأة الحامل .**

١ ــ مشتقات التستوستيرون
Prégnèninolone ــ Ethistérone **ايتيستيرون**



Ethistérone

التركيب :

ايتينيل ــ ١٧ الفا هيدروكسي ــ ١٧ بيتا اندروسته ن ــ ٤ أون ــ ٣ •

الصفات :

مسحوق مبلور أبيض لا ينحل بالماء ، قليل الانحلال في المذيبات العضوية • يحرف النور المستقطب نحو الايمن ، لــه طيف امتصاص وصفي في الاشعة فوق البنفسجية •

يعطي مشتقات الاوكسيم والسمي كاربازون ذات درجات انصهار محددة • ويعطي بواسطة جذر الايتينيل مع نترات الفضة راسبا أبيض يتحول بالحرارة الى أســود •

إذا سخن للدرجة (٧٠)° مع مزيج متعادل الحجم من الغول وحمض الكبريت فانه يعطي لونا أزرق ــ بنفسجيا مع فلورة حمراء •

الاســتعمال

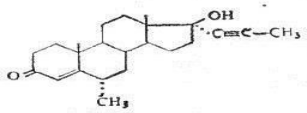
الايتيستيرون أول مركب بروجيستاجيني استعمل في المــداواة بطريق الفم تحت اسم Progesterone Orale .

ان فعالية الايتيستيرون أقل بـ (٥ ــ ١٥) مرة من فعالية البروجسترون ، وليس له أي تأثير مضاد للاباضة ولكنه يبدي فعالية جنسية مذكرة ثانوية •

يعطى بمقدار (١٠ ــ ٣٠) ملغ باليوم •

ان ايستر خلات الايتيستيرون ذو فعالية أقوى بمرتين من الايتيستيرون نفسه •

دي ميتيستيرون Diméthistérone



Diméthistérone
Ségrostéron

وهو الدي ميتيل ــ ٦ الفا ، ٢١ ايتيستيرون •

ان فعالية هذا المركب أقوى بعشر مرات من فعالية الايتيستيرون •

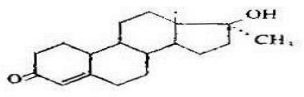
٢ ــ مشتقات نور ــ١٩ تستوستيرون NOR-19 Testostérone

علاقة البنية ــ التأثير :

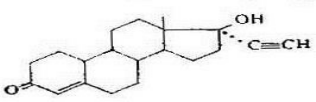
لقد أظهرت دراسة المركبات Nor-19 بروجسترون ان حــذف جذر الميتيل رقم (١٩) يؤدي الى زيادة واضحة في الفعالية البروجيستاجينية ، والمركب Nor-19 بروجسترون أقوى بـ خمس مرات من البروجسترون ، ومع ذلك فان هذا المركب لم يستعمل في المــداواة ، فهو يبدي مساوىء استعمال البروجسترون نفسهــا وبخاصة عدم امكانية استعماله بطريق الفم •

وبعد هذه النتائج تحول البحث باتجــاه مشتقات NOR-19 تستوستيرون التي تحمل جذرا الكيليا على الفحم (١٧) والفعالة عن طريق الفم لاستقصاء فعاليتها البروجيستاجينية ، وقد وجد انها أقوى بـ خمس مرات مــن فعالية البروجسترون المعطى عن طريق الحقن •

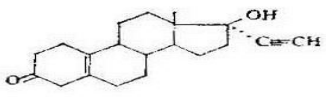
يجب التذكير هنا أيضا ان هذه المركبات لها بعض التأثيرات الاندروجينية • وفيما يلي أهم هذه المركبات :



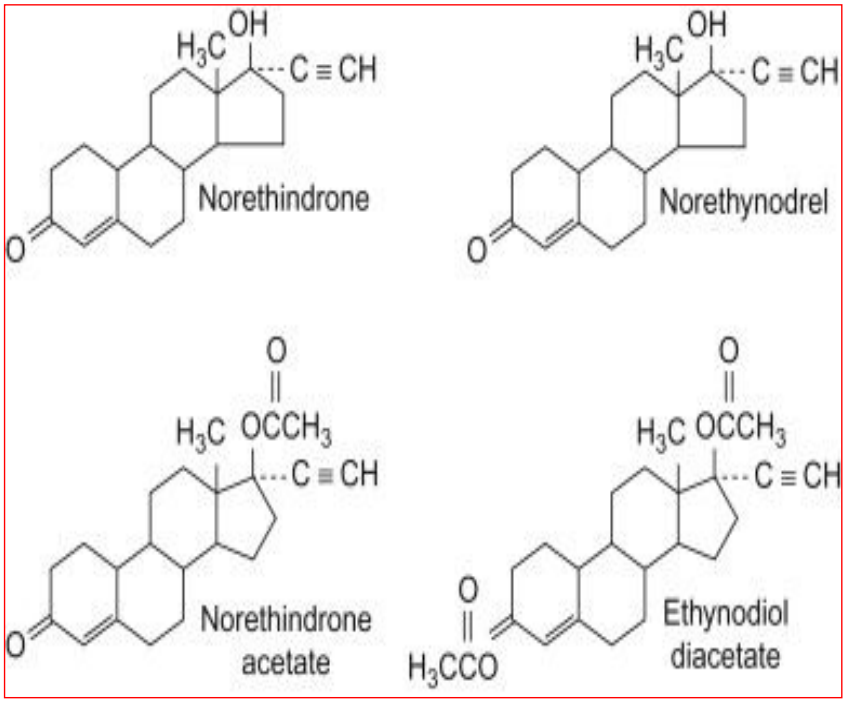
Méthylestrénolone
Orgastéron



Noréthistérone Noréthindrone
in Norfor- Nor 50-Gynostat-



Noréthinodrel
Enidrel- Enovid



١ ــ ميتيل ايسترينولون Methylestrénolone (Orgastéron)

هو ميتيل ــ ١٧ الفا هيدروكسي ــ ١٧ بيتا ايسترەن ــ ٤ اون ــ ٣ •

٢ ــ نورايتيندرون Noréthindrone أو نوايتيستيرون (Norluten)

هو ايتينيل ــ ١٧ الفا نورتستوستيرون •

٣ ــ نورايتينودرل Noréthinodrel (Enidre)

هو مماكب للنور ايتيندرون حيث يكون فيه الرابط المضاعف بين الفحمين (٥ ــ ١٠) بدلا من (٤ ــ ٥) •

التأثير الفيزيولوجي :

تأثيرات رئيسة :

ــ فعالية بروجيستاجينية بطريق الفم • (أقوى بخمس مرات من فعالية البروجسترون بطريق الحقن) ، وان المركب الاقوى هو النورايتينودرل •
ــ فعالية مضادة لافراز الهرمونات المنشطة للغدد التناسلية (LH) وهذا ما يكسبها تأثيرا مضادا للاباضة Antiovulatoire .

تأثيرات ثانوية :

ــ فعالية جنسية ذكرية خفيفة تكون واضحة في مركب نورايتينودرل •
ــ فعالية ابتنائية تكون واضحة في مركب ميتيل ايسترينولون •
ــ فعالية ضعيفة على الثديين حيث تحدث تأثيرا مشابها للاعراض التي تحدث في بداية الحمل •

الاستعمال :

تستعمل في مواضع استعمال البروجسترون في حالة قصور افراز الجسم الاصفر • وتعطى بمقدار (٥ ــ ١٠) ملغ باليوم بطريق الفم اعتبارا من اليوم الرابع عشر الى اليوم الخامس والعشرين من الدورة الطمثية •

يسبب استعمال الـ Noréthinodrel أعراض عدم تحمل هضمية تؤدي الى ايقاف استعماله في (٥٪) من الحالات المعالجة •

ان ايستر خلات نورايتيندرون له فعاله اقوى بمرتين من فعالية النورايتيندرون نفسه •

مشتقات النورايتيندرون أو النورايتيستيرون

Dérivés de la Noréthindrone Noréthisterone

علاقة البنية ــ التأثير :

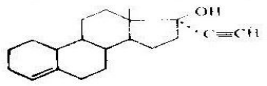
بغية تقوية الفعالية البروجيستاجينية فقد اجريت عدة تعديلات على بنية النورايتيندرون وقد تم ذلك في مستويين :

١ ــ على الكاربونيل في الموضع ــ٣ :

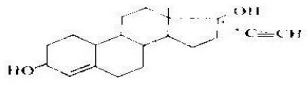
وذلك إما بارجاع الكاربونيل الى مجموعة غولية أولية والمركب هو ايتينوديول أو بحذف الكاربونيل والمركب الناتج هو لينيستيرول •

٢ ــ على الحلقتين (B) و (C) : :

ادخال رابط مضاعف في كل حلقة والمركب الناتج هو نورجيسترين اون :

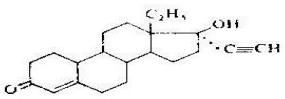


Lynoestrénol
Orgametril-Lyndiol
Noracycline-Ovanon

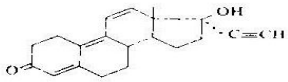


Ethynodiol
Metrodiol- Métrulène-Estrolutène
Ovulène

Divers



Norgestrel



Norgestriénol
Planor

ــ ايتينوديول (Ovulène) Etynodiol

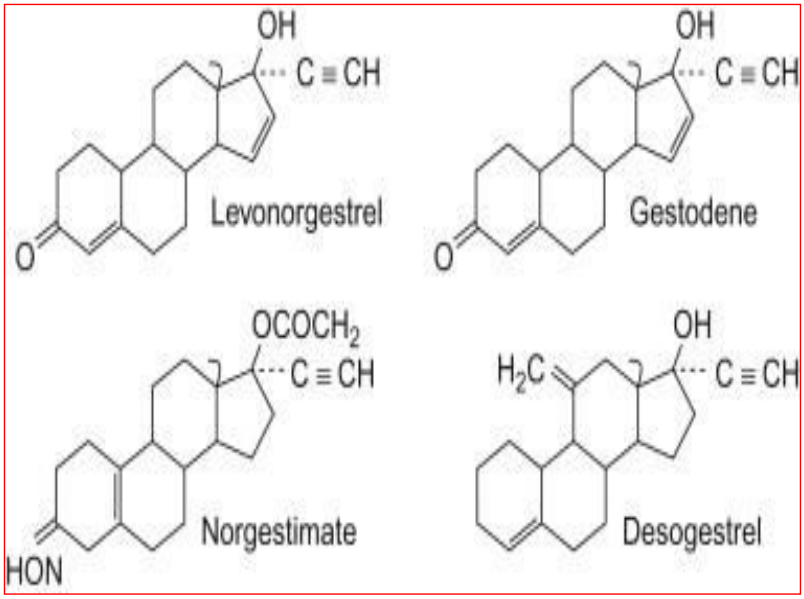
يعد الايستر ثنائي الخلات للايتينوديول احد اقوى المركبات البروجيستاجينية المعروفة ، وهو فعال عن طريق الفم ويعطى بمقدار (٢) ملغ في اليوم •

يتمتع بتأثير مضاد للاباضة وله فعالية اندروجينية وابتنائية ضعيفة •

ــ نورجيستريل Norgestrel أو ليفونورجيستريل Levonorgestril

هو المركب الموافق للنور ايتينودرون حيث يستبدل بالجذر ميتيل على الفحم (١٣) جذر ايتيل •

ويعد النورجيستريل المركب الرئيسي من المركبات البروجيستاجينية التي تعطى مع مانعات الحمل بالمشاركة مع الايستروجينات حيث يعطى بمقدار (٠٫٠٣ ــ ٠٫٠٧٥) ملغ •

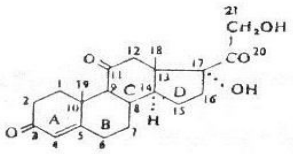


٢ ــ الكورتيكوئيـــدات Corticoïdes

هرمونات قشر الكظر الحقيقية

لقد أصبح معظم هـــذه الهرمونـــات يستحصل في الصناعـــة بالطرق نصف الاصطناعية ، بعد أن كانت تستحصل بطريقة الاستخلاص من الكورتين Cortine (خلاصة قشر الكظر) .

١ ــ البنية العامة :



تشتق الكورتيكوئيـــدات من الفحم الهيدروجيني الاســـاس : البريغنان pregnane .

تحمل هذه النواة وظائف كيميائية أوكسجينية مشتركة ومميزة .

الوظائف المشتركة :

١) ــ بالحلقة A : وظيفة سيتونيـــة بالفحم (٣) ورابط مضاعف بـــين الفحمين (٤ ــ ٥) .

٢) ــ بالسلسلة الجانبية : وظيفة سيتونيـــة بالفحم (٢٠) ووظيفة غوليـــة أولية بالفحم (٢١) .

ان مجموع هاتين الوظيفتين يشكل سلسلة سيتول Cétol حيث تأخذ الوضع بيتا على الفحم الهيدروجيني الاساس .

الوظائف المميزة :

١) — بالفحم (١١) : وظيفة اوكسجينية غولية اولية او سيتونية (= O , OH) .

يطلق على الهرمونات الكورتيكوئيدية التي تحمل وظيفة اوكسجينية بالفحم (١١) : اسم ١١ — اوكسي ستيروئيد 11-Oxysteroides .

٢) — بالفحم (١٧) : يوجد بالاضافة الى سلسلة السيتول في بعض الكورتيكوئيدات وظيفة غولية ثالثية بوضع الفا .

٣) — بالفحم (١٨) : يوجد أحيانا وظيفة أوكسجينية،أي أن جذر الميتيل رقم(١٨) قد تحول الى -CHO (وظيفة الدهيدية) وتوجد هذه الوظيفة في بنية الالدوستيرون .

٢ — التصنيف الفيزيولوجي : Classification physiologique

تقسم الكورتيكوئيدات حسب الدور الفيزيولوجي الرئيسي الذي تقوم به الى قسمين :

أ — كورتيكوئيدات معدنية Minéralocorticoïdes :

تتداخل في استقلاب الماء والكهرليات Electrolytes وهي :

(١) — ديزوكسي كورتيكوستيرون (D.O.C.) Désoxycorticostérone وهو **لا يملك اية وظيفة اوكسجينية بالفحم (١١) .**

(٢) — الالدوستيرون Aldostérone وهو من سلسلة المركبات **١١ — اوكسي ستيروئيد .**

ADRENAL CORTEX HORMONES

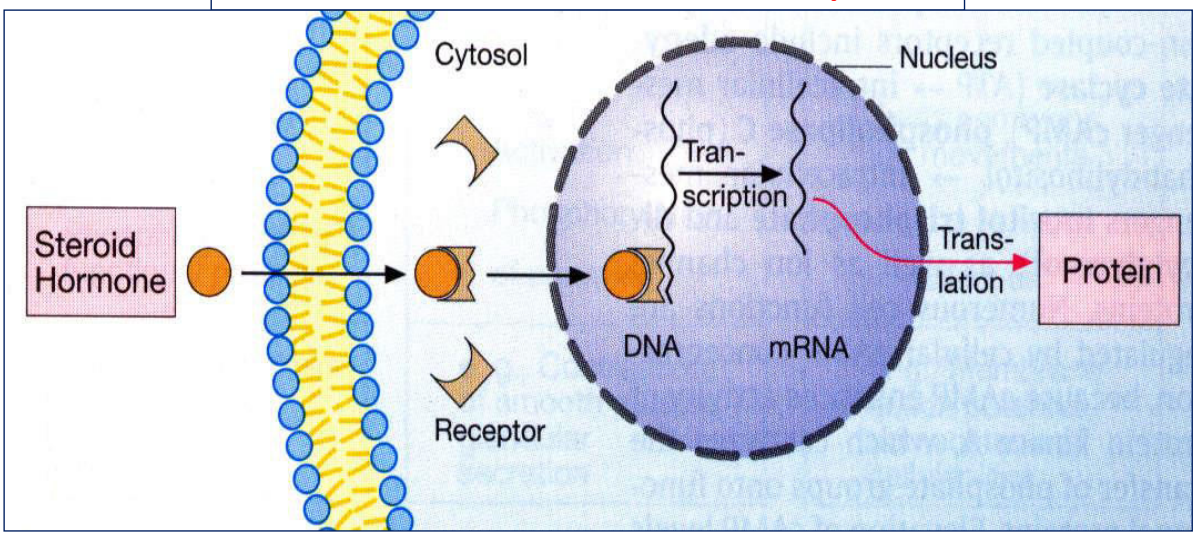
Endogenous Corticosteroids

- The adrenal glands (which lie just above the kidneys) secrete over 50 different steroids, including precursors for other steroid hormones.
- The most important hormonal steroids produced by the adrenal cortex, however, are **aldosterone and hydrocortisone.**
- Aldosterone is the primary **Mineralocorticoid (MC)** in humans (i.e., it causes significant salt retention).
- Hydrocortisone is the primary **Glucocorticoid (GC)** in humans (i.e., it has its primary effects on intermediary metabolism).

Biological Activities of Mineralocorticoids and Glucocorticoids

1. Aldosterone and, to a lesser extent, other MCs maintain a constant electrolyte balance and blood volum
2. GCs have key roles in controlling carbohydrate, protein, and lipid metabolism.
3. GCs have anti-inflammatory and immunosuppressive actions that arise through complex mechanisms.

Mechanism of Action of Steroid Receptors



Glucocorticoids

Major Natural Glucocorticoids

Glucocorticoids (GCs) are a class of corticosteroids, which in turn are a class of steroid hormones.

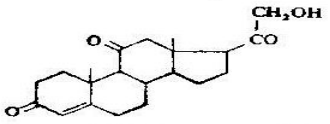
Glucocorticoids are corticosteroids that bind to the glucocorticoid receptor (GR).

The name glucocorticoid (glucose + cortex + steroid) derives from its role in the regulation of the metabolism of glucose, its synthesis in the adrenal cortex.

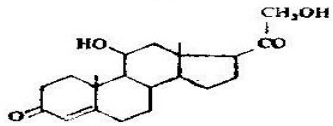
GLUCOCORTICOIDES الكورتيكوئيدات السكرية

الكورتيكوئيدات السكرية هرمونات يفرزها قشر الكظر وتلعب دورا هاما في تحويل الحموض الامينية المكونة للغلوكوز الى اوزات وغليكوجين وهي من مشتقات ١١ ــ اوكسي ستيروئيد :

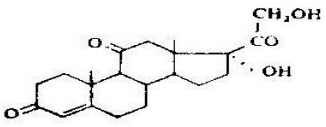
- الكورتيكوستيرون والدهيدروكورتيكوستيرون •
- الكورتيزون والهيدرو كورتيزون (كورتيزول) •



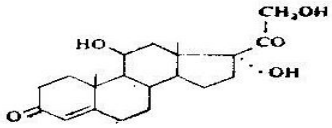
Déhydrocorticostérone



Corticostérone



Cortisone



Cortisol Hydrocortisone

التأثير الفيزيولوجي :

(١) تأثير فيزيولوجي عام للكورتيكوئيدات :

ا ــ تأثير استقلابي : Action métabolique :

١ ــ استقلاب السكريات : تؤدي الى زيادة سكر الدم •

٢ ــ استقلاب البروتيدات : تسرع في الاستقلاب العام ، اما في مستوى الكبد فانها تقوم بدور بناء البروتيدات •

٣ ــ استقلاب الليبيدات : تسرع امتصاص الليبيدات في الامعاء ، وتؤدي الى تراكم الشحوم في بعض مناطق الجسم •

٤ ــ استقلاب الكالسيوم : تؤدي الى نقص في تكلس العظام • (أن النقص في تكلس العظام يمكن ان يؤدي الى تخلخل العظام) •

٥ ــ استقلاب الماء والكهرليات : تقوم الكورتيكوئيدات السكرية بالدور نفسه الذي تقوم به الكورتيكوئيدات المعدنية ولكن بشكل ضعيف •

ب ــ تأثير على الغدد الصم :

تقوم الكورتيكوئيدات السكرية بتثبيط فعالية الغدة النخامية (Antéhypophyse) والغدة الدرقية Thyroïde والغدد الجنسية •

جـ ــ تأثير على الدم : Action Hématologique :

ــ تخرب النسج اللمفاوية في مستوى العقد والطحال •

ــ تحرض على زيادة انتاج الكريات الحمراء ومتعددة النواة المعتدلة •

ــ تنقص نسبة الغلوبولين Globuline في الدم وهذا مما يؤدي الى إضعاف مقاومة العضوية الحية للانتانات •

د ــ تأثير على الجملة العصبية المركزية :

تؤثر على نشاط الدماغ وذلك حسب المقادير المستخدمة •

هـ ــ تأثير على الجهاز الهضمي :

تنبه افراز حمض كلور الماء وخميرة البيبسين Pepsine المعدية (ان زيادة افراز الحمض في المعدة تؤدي الى حدوث حروق معدية أو قرحة أو اضطرابات معدية) •

(٢) تأثير خاص لبعض الكورتيكوئيدات السكرية (كورتيزون ، كورتيزول)

وهو التأثير المضاد للالتهاب Anti-inflammatoire الذي يعكس تأثير هذه الهرمونات على نشاط النسيج الغرائي Collagène .

ويتظاهر هذا التأثير :

المركبات الدستورية :

خلات الكورتيزون ــ الكورتيزول ــ خلات الكورتيزول ــ وسوكسينات الكورتيزول وحيدة الايستر •

اصلفات : Caractères :

هي مساحيق مبلورة بيضاء طعمها مر ، لا تنحل في الماء ، تنحل بنسب متفاوتة في المحاليل العضوية ، تحرف النور المستقطب نحو الايمن ، تمتص الاشعة فوق البنفسجية •

تعطي التفاعلات الكيميائية العامة للكورتيكوئيدات المذكورة في بداية بحث هرمونات قشر الكظر •

الاستعمال :

١ ــ تستعمل بالمقدار الفيزيولوجي الطبيعي (١٠ ــ ٣٠ ملغ في اليوم) بطريق الفم في حالة قصور قشر الكظر •

٢ ــ تستعمل بمقدار (٢٥) ملغ في اليوم لاجل تأثيرها المدر في حالة وجود سائل الحبن Ascites في تشمع الكبد Cirrhoses • في الحقيقة يقوم الكورتيزون ومشتقاته بدور مزدوج ومميز في مستوى الكلية فهي تزيد حجم الرشاحة الكبية بنسبة (٥٠٪) اذا ما عطيت بمقدار (٢٥) ملغ تقريبا ، وتقوم بدور مضاد للادرار اذا ما اعطيت بمقدار اكبر من ذلك حيث يظهر تأثيرها المعدني وذلك مع استمرار زيادة حجم الرشاحة الكبية •

٣ ــ تستعمل بمقدار يصل حتى (١٠٠) ملغ لأجل تخفيف افراز هرمونات الفص الامامي للنخامة •

٤ ــ تستعمل مضادة للالتهابات Anti-inflammatoires بمقادير كبيرة نسبيا (اكبر بـ : ٥ ــ ١٠ مرات من المقدار الفيزيولوجي) • تبدأ المعالجة بمقدار هجومي خلال عدة أيام ، ثم ينقص المقدار بالتدريج حتى الحصول على المقدار الداعم • فتعطى كمضادة للالتهابات في حالة :

١ ــ انقاص ظاهرة توسع الاوعية ، وبالتالي انقاص قابلية النفود الشعرية Perméabilité capillaire .

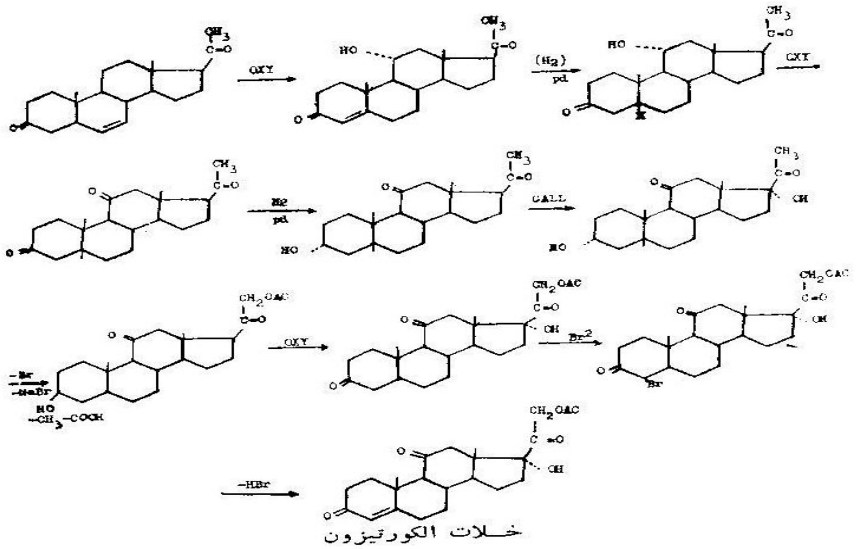
٢ ــ ابطاء عملية تفكك المادة الاساسية وذلك بتثبيط انظيم الهيالورونيداز Hyaluronidase .

٣ ــ ابطاء عملية التندب Cicatrisation .

الكورتيزون والكورتيزول Cortisone et Cortisol

الاستحصال :

يستحصل هذان الهرمونان ـ حاليا ، بالطرق نصف الاصطناعية • سنذكر على سبيل المثال مراحل اصطناع الكورتيزون ابتداء من البروجسترون :



خلات الكورتيزون

كورتيكوئيدات نصف اصطناعية

علاقة البنية ــ التأثير :

ان التأثير المضاد للالتهاب التي تتمتع به الكورتيكوئيدات السكرية الطبيعية هو خاصة عظيمة في المداواة ، ولكن التأثيرات الجانبية التي تسببها كثيرا ما تحول دون الاستطباب بها وبخاصة في المعالجة طويلة المدى • وكما هي العادة كان اللجوء الى تخفيف هذه التأثيرات الفيزيولوجية الثانوية بواسطة بعض التعديلات الكيميائية في بنية الهرمون الطبيعي • وقد تم الحصول على بعض المركبات التي يتغلب فيها التأثير المضاد للالتهاب على التأثيرات الاخرى وذلك بنسب متفاوتة • فمثلا ان الفعالية المضادة للالتهاب **للكورتيزون** بالنسبة الى **الديكسا ميتازون** هي بنسبة (١) الى (١٠٠) في التجارب المخبرية ، أما عمليا فهي بنسبة (١) الى (٣٥) في المعالجة السريرية •

أما التعديلات الكيميائية التي أجريت على بنية الكورتيزون أو الكورتيزول فهي حسب تسلسل الحصول عليها :

(١) ــ ادخال هالوجين في (٩) الفا :

أدى ذلك الى الحصول على مركب : فلودرو كورتيزون •

(٢) ــ ادخال رابط مضاعف في (١ ــ ٢) :

أدى ذلك الى الحصول على مركبين : بريدنيزون وبريدنيزولون اللذين أطلق عليهما سابقا دلتا ــ كورتيزون ودلتا هيدروكورتيزون •

ان ادخال التعديلات (١) و (٢) معا أعطى المركب فلورو بريدنيزولون •

(٣) ــ ادخال ميتيل في (٦) الفا :

اعطى بالمشاركة مع (٢) مركب : ميتيل بريدنيزوولن •

(٤) ــ ادخال هيدروكسيل في ١٦ الفا :

أعطى بالمشاركة مع (١) و (٢) مركب : ترياميسينولون •

(٥) ــ ادخال ميتيل في ١٦ الفا :

أعطى بالمشاركة مع (١) و (٢) مركب : ديكساميتازون ، واذا أضيف عنصر الفلور في ٦ فيؤدي الى مركب : باراميتازون .

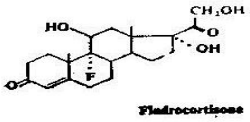
الجدول التالي يبين علاقة هذه التعديلات الكيميائية والتأثيرات الفارمكولوجية الموافقة :

طبيعة التبادل	تأثير مضاد للالتهاب	تأثير كورتيكوئيدي معدني
١ ــ عنصر فلور في ٩ الفا	× ١٠ ــ ٢٠ مرة	× ٣٠٠ مرة
٢ ــ رابط مضاعف في ١ــ٢	× ٤ ــ ٥ مرات	غير معدل
٣ ــ ميتيل في ٦ الفا	× ٢ مرة	غير معدل
٤ ــ ميتيل أو هيدروكسيل في ١٦ الفا	× ١٠ مرة	انقاص الفعالية الناتجة عن ادخال الفلور في ٩ الفا أو الغاء هذه الفعالية

المركبات الرئيسة

١ ــ الفلور في ٩ الفا

فلودروكورتيزون Fludrocortisone



Fludrocortisone

التركيب : فلورو ــ ٩ الفا كورتيزول .

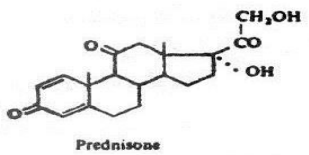
الاستعمال :

مضاد التهابي أقوى بعشر مرات من الكورتيزول . ولكن تأثيره المعدني أقوى بـ (٣٠٠) مرة ، لهذا لا يمكن استخدامه داخلا ، وانما يستعمل خارجا بشكل مرهم (٠٫٠٥ ــ ٠٫٢٥) ٪ .

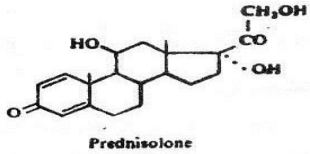
٢ ــ مشتقات ــ دلتا

أطلق سابقا على المركبات التي تحتوي على رابط مضاعف اضافي بين الفحمين (١ ــ ٢) اسم مشتقات دلتا . وهي :

١ ــ بريدنيزون Prednisone (دلتا ــ كورتيزون)
٢ ــ بريدنيزولون Prednisolone (دلتا هيدروكورتيزون)



Prednisone



Prednisolone

الصفات :

مساحيق مبلورة بيضاء عديمة الرائحة . مرة الطعم ، لا تنحل في الماء ، تنحل في المذيبات العضوية .

تمتص الاشعة فوق البنفسجية وتحرف الضوء المستقطب نحو الايمن .

تعطي التفاعلات العامة للكورتيكوئيدات المذكورة سابقا .

الاستعمال :

ان قوة تأثير هذين المركبين المضادة للالتهاب أقوى بخمس مرات من تأثير الكورتيزون أو الكورتيزول على التوالي ، أما فعاليتهما المعدنية فتبقى كما هي

غير معدلة أو اضعف • ومع ذلك فبتأثير المقدار المستعمل الذي يكون عادة اقل من مقدار الكورتيزول أو الكورتيزون فان الفعالية المعدنية تنخفض حتى ($\frac{1}{5}$) الفعالية الموافقة لهذه المركبين الاخيرين وهذا ما يكسبهما أهمية خاصة في المداواة •

البريـدنيزون :

يستعمل بشكل مضغوطات تحت اسم (Cortancyl) Deltacortisone ويعطى بمقدار (٥٠) ملغ (مقدار هجومي) ثم (٥ ــ ١٠) ملغ (مقـدار داعم) • يستعمل أيضا بشكل حلاله هوائية (٢٥ر٠٪) •

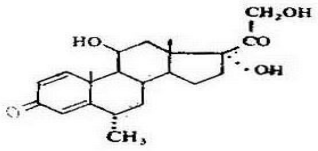
البريـدنيزولون :

يستعمل غالبا بشكل ايسترات مختلفة •

يعطي بمقـدار (١٠ ــ ٤٠) ملغ بشكل محاليـل ، مضغوطـات ، قطرات وحلالات هوائيـة •

٣ ــ متبادلات على الفحم ٦ الفا

ميتيل بريدنيزولون Methylprednisolone



التركيب :

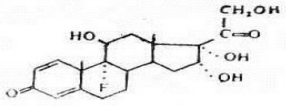
ميتيل ــ ٦ الفا بريدنيزولون •

ان وجود جذر الميتيل على الفحم (٦) يقوي التأثير المضاد للالتهاب بمقدار مرتين بالنسبة الى البريدنيزولون •

يعطى بمقدار (٢ ــ ٢٥) ملغ/يوميا بطريق الفم ، أو حقنا بالعضل •

٤ ــ متبادلات على الفحم (١٦) الفا

ترياميسينولون Triamcinolone



التركيب :

فلورو ــ ٩ الفا هيدروكسي ــ ١٦ الفا بريدنيزولون •

الاستعمـال :

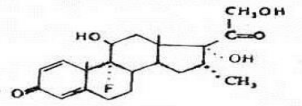
تأثيره المضاد للالتهـاب أقوى بـ (٥٠٪) من البريدنيزولون ، أما تأثيره المعدني فهو ضعيف جدا حتى انه يتمتع أيضا بفعالية مدرة •

يسبب بعض التحسسات الخاصة به (دوار ، فقد الشهية ، وهن) •

يعطى في مواضع استعمال الكورتيزون نفسه •

يعطى بمقدار (٢٥) ملغ باليوم (مقدار هجومي) ثـم (٢ ــ ٥) ملـغ (مقدار داعم) بشكل مضغوطات أو شراب أو مرهم (١ر٠٪) •

ديكساميتازون Dexaméthazone



وهو أقوى مركب معروف بفعاليته المضادة للالتهاب، (أقوى من الكورتيزون بـ ٣٥ مرة) ولا يبدو تأثيره المعدني بالمقادير العلاجية المستعملة •

يستعمل في مواضع استعمال الكورتيزون ويعطى بمقدار (١ — ٤) ملغ/يوم، ويفضل اعطاؤه الى مرضى السكري والنحلاء لاجل تأثيره المضاد للالتهاب •

يوجد بشكل مضغوطات (٥ر٠) ملغ ، أو بشكل مرهم (١ر٠ — ٢٥٪)•

يستعمل أيضا بشكل ايستر (محلول أو معلق حسب نوعية الايستر) •

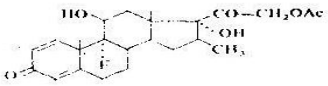
اما تأثيراته الجانبية فهي :

— يعد الديكسامتيازون أقل المركبات الكورتيكوئدية التي تؤدي الى زيادة في سكر الدم •

— يثبط الغدة النخامية بشكل قوي نسبيا مما يؤدي الى تثبيط افراز قشر الكظر •

— يؤدي استعماله الى تخلخل العظام بشكل كبير نسبيا •

Betamethazone بيتاميتازون



يعد الميتازون احد المماكبات الفراغية للديكساميتازون حيث يكون توضع حذر الميتيل على الفحم (١٦) بوضع بيتا وليس بوضع الفا كما هو الحال في بنية الديكساميتازون •

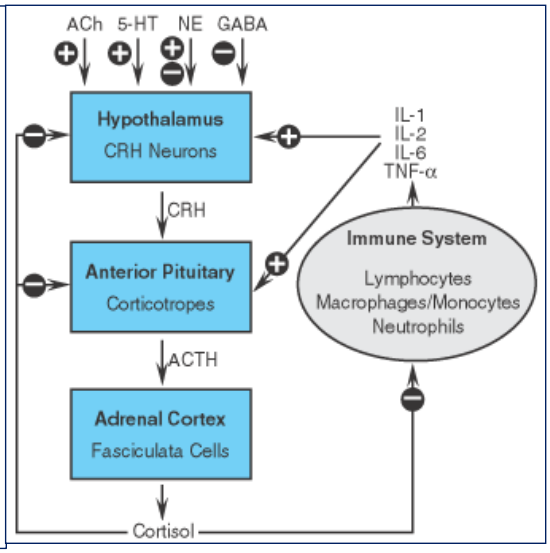
الاستعمال :

ان التأثير الدوائي لهذا المركب مشابه لتأثير الديكساميتازون إلا أنه قابل للتحمل في مستوى المعدة بصورة افضل من تحمل هذا الاخير •

يستعمل في مواضع استعمال الكورتيزون ويعطى بمقدار (١ — ٨) ملغ في اليوم •

Glucocorticoids
Major Natural Glucocorticoids

- The principal Glucocorticoids, Cortisol, is secreted by the adrenal cortex in response to internal or external stre
- Cortisol (or hydrocortisone) is the most important human glucocorticoid
- It is essential for life, and it regulates or supports a variety of important cardiovascular, metabolic (carbohydrate& bone), immunologic (inflammatory responses) and homeostatic functions.

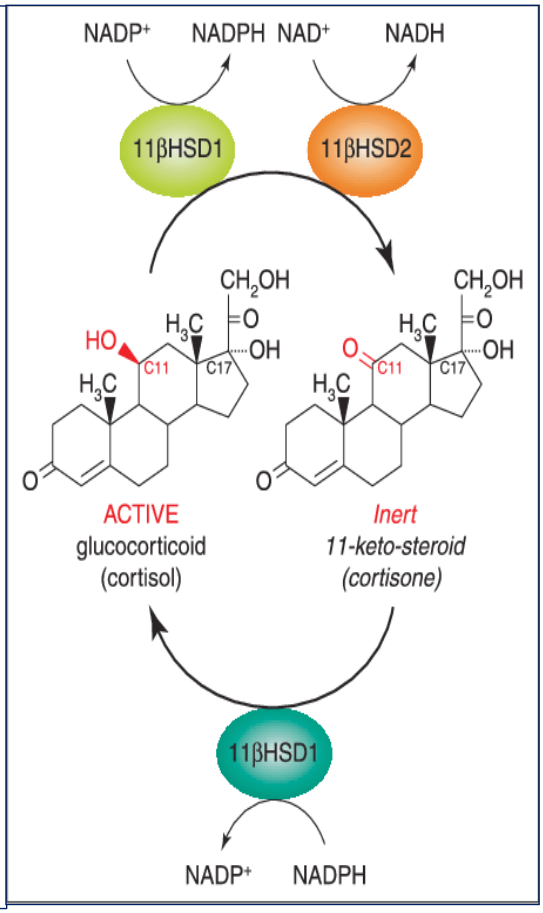


Natural Glucocorticoids
Cortisol (Hydrocortisone)
Cortisone

Interconversion of cortisol and cortisone by enzymatic oxidation or reduction at carbon position 11 (C11), catalyzed by the two cloned isoforms of 11-hydroxysteroid dehydrogenase (11HSD).

By convention, bonds below the plane of the molecule (bonds) are represented by dotted lines; bonds which have no definitive orientation are represented by solid lines; and bonds above the plane of the molecule (bonds) are represented by solid triangles.

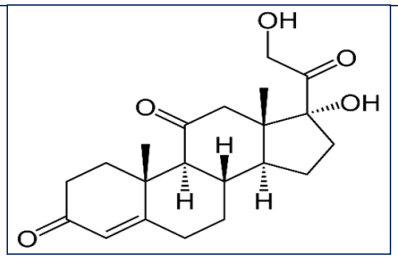
Corticosterone and 11-dehydrocorticosterone have similar structures to cortisol and cortisone, respectively, but lack the -hydroxyl groups at position C17.

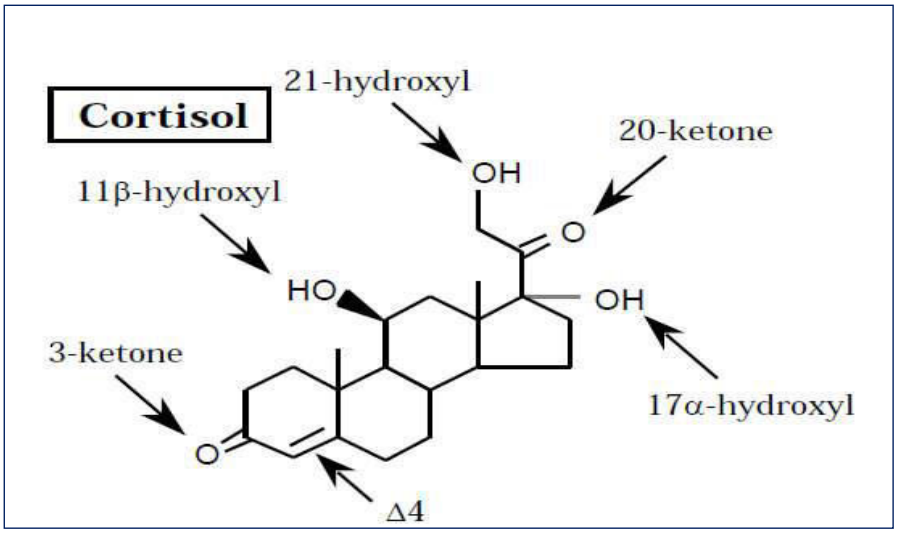


Cortisol is a 21-carbon steroid, a pregnane.

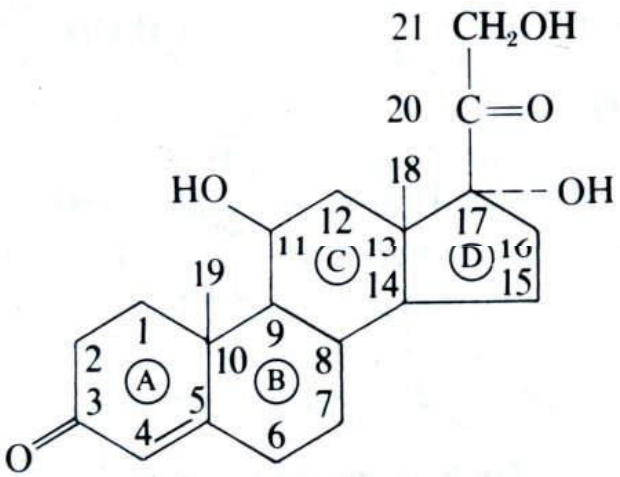
• Conversion of the 11β-hydroxyl to a ketone yields cortisone, an inactive metabolite of cortisol.

• The steroid that lacks the 17α- hydroxyl, corticosterone, has 70% lower glucocorticoid activity in humans, although it is the major glucocorticoid in rats.





Glucocorticoid activity requires 11 β hydroxyl (OH) group, an α-hydroxyl group linked to C17

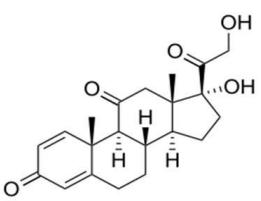


Synthetic Glucocorticoids

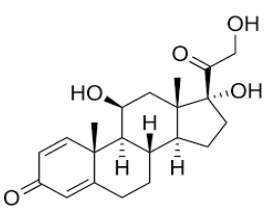
- They have the major function as Natural Glucocorticoids.
- These are used either as replacement therapy in glucocorticoid deficiency or to suppress the immune system and inflammation.
- They are usually more potent (5-100 times) & have less or no mineralocorticoids activity
- They are chemically more stable and administered as tablets, injections, creams & eye drops ….
- They are effective as an immuno-suppressant drug.

1. Prednisone:

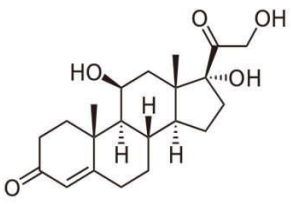
- Prednisone is a synthetic corticosteroid drug
- It is a prodrug that is converted in the liver to the active form, **Prednisolone**
- 6-Methylcortisol has increased glucocorticoid and mineralocorticoid activity, whereas 6- methylprednisolone has somewhat greater glucocorticoid activity and somewhat less mineralocorticoid activity than prednisolone



Prednisone



Prednisolone



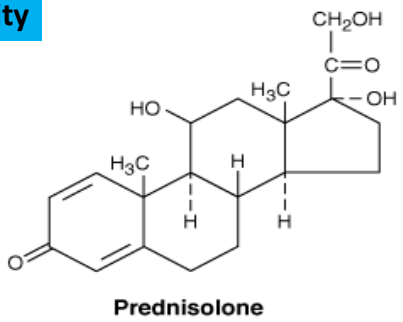
Cortisol

Prednisolone→ 6-methyl-prednisolone

Additional unsaturation of Ring A

Increase in GC activity

Slow metabolism

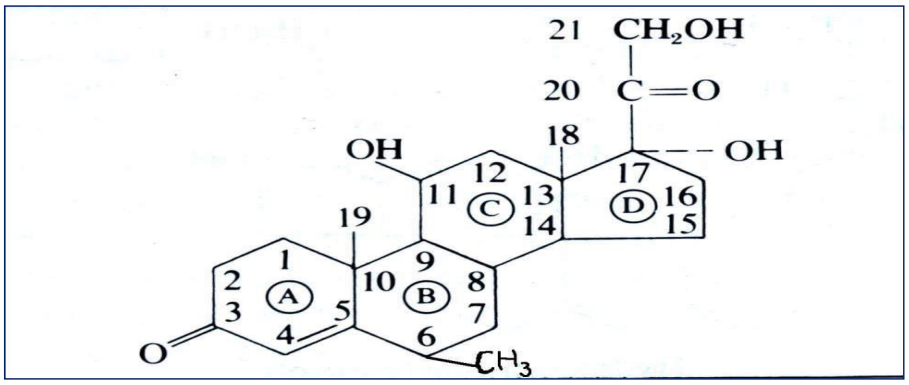


Prednisolone

Glucocorticoid/ mineralocorticoid potency ratio

Enhance Antiinflammatory effect

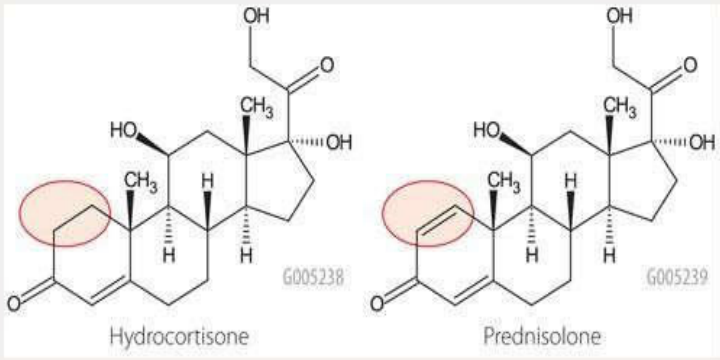
Salt retaining activity decreases



Unpredictable effects

6 α methyl cortisol - ↑GC & ↑MC activity

6 α methyl prednisolone - ↑GC & ↓ MC



•Increases glucocorticoid activity,
•Enhanced glucocorticoid/ mineralocorticoid potency ratio.
•Metabolized more slowly than hydrocortisone

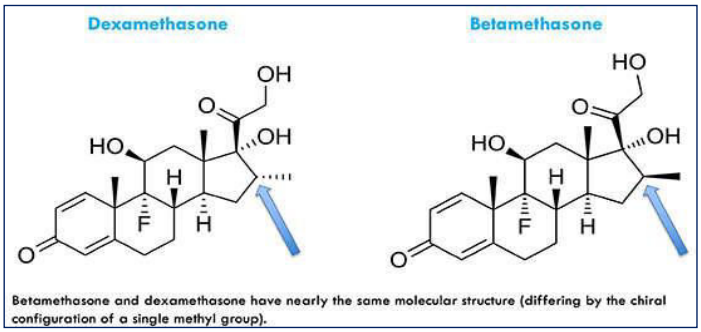
Fluorinated Glucocorticoids

2. Betamethasone: *9 fluoro*

• Betamethasone doesn't cause water retention unlike other corticoids.
• It is used for rheumatoid arthritis, dermatitis, psoriasis, allergic conditions such as asthma and cancers such as leukemia.
Hydrocortisone

3. Dexamethasone

It is the same as Betamethasone
(16-beta to 16- alpha methyl modification
It is more potent than natural corticosteroids (27 times) and prednisone (7 times).

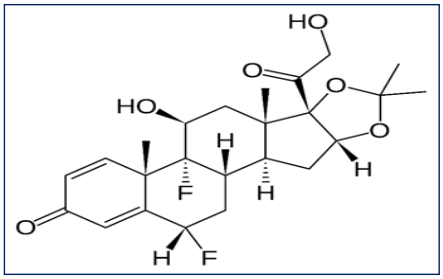


Betamethasone and dexamethasone have nearly the same molecular structure (differing by the chiral configuration of a single methyl group).

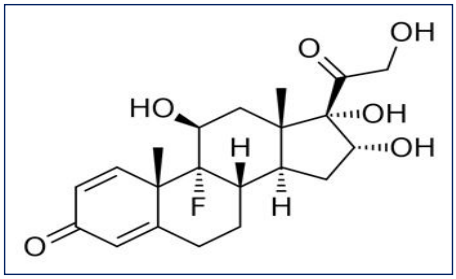
When combined with the 1-2 double bond in ring A plus other substitutions at C16 on ring D, the 9-fluoro derivatives formed (e.g., triamcinolone dexamethasone, and betamethasone) have marked glucocorticoid activity—the substitutions at C16 virtually eliminate mineralocorticoid activity

6α-fluoro has less salt retention properties than 9α- fluoro.

Fluocinolone

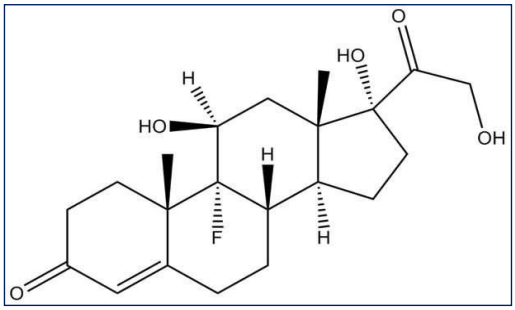


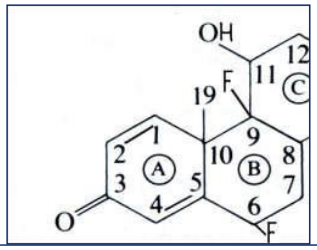
Triamcinolone



Fludrocortisone (9-fluorocortisol)

Enhanced activity at the GR (10 times relative to cortisol) greater activity at the MR (125 times relative to cortisol)

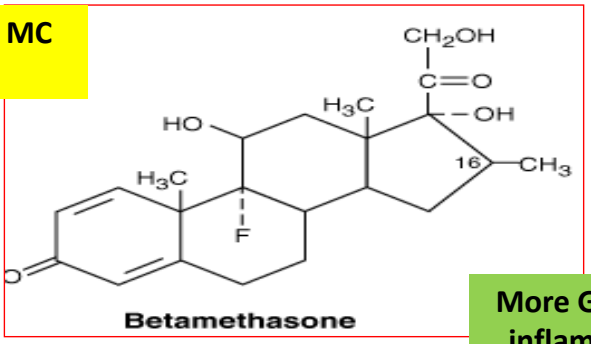




Fluorination at the 9 position on ring B enhances both glucocorticoid and mineralocorticoid activity, possibly related to an electron-withdrawing effect on the nearby 11-hydroxyl group. It is used in mineralocorticoid replacement therapy and has no appreciable glucocorticoid effect at usual daily doses of 0.05-0.2 mg.

9 α fluorination of RingB

Enhances GC & MC activity



Betamethasone

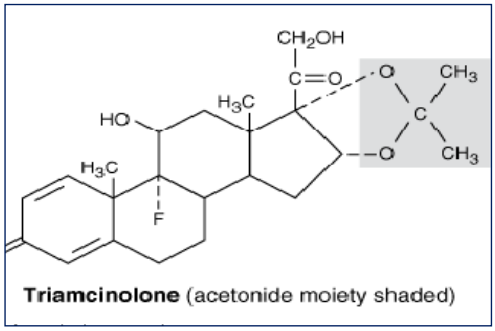
More GC activity & anti inflammatory activity
Eliminates MC activity

Hydrocortisone→fludrocortisone→dexamethasone & triamcinolone

1,2 double bond in ring A + other substitutions at C16 on ring D

↓

the 9-fluoro derivatives



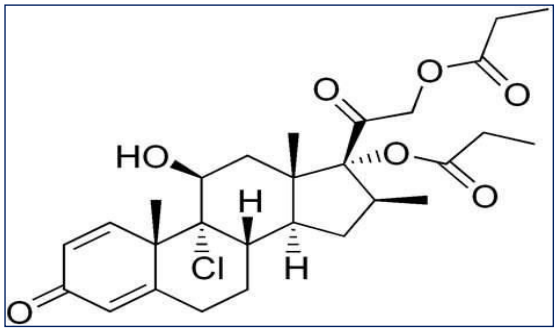
Triamcinolone (acetonide moiety shaded)

Acetonide b/w OH groups at C16 & C17

Anti-inflammatory effect enhances and salt- retaining effects weakens further.

Chlorinated Glucocorticoids

- 9α-chloro derivative of betamethasone **Beclomethasone dipropionate**
- Increase stabilization
- Increase lipophilicity
- Increase bronchial tissue absorption
- Increase duration of action



17 α hydroxyl group on ring D- esterification of the hydroxyl group

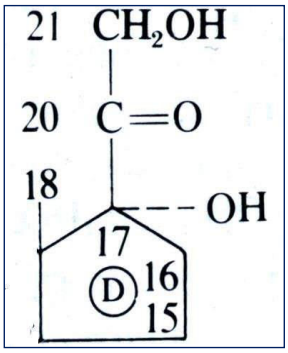
- **Acetonide b/w OH groups at C16 & C17**
- **Esterification of OH groups with Valerate at C17**
- **Esterification of OH groups with Propionate at C17 & C21**
- **Substitution of OH group at C21 with Chlorine**

The steroids can be made more lipid soluble or more water soluble by making suitable ester derivatives of hydroxyl (OH) groups.

Derivatives with increased lipid solubility are often made to decrease the release rate of the drug from intramuscular (IM) injection sites (i.e., in depot preparations).

More lipid-soluble derivatives also have improved skin absorption properties and thus, are preferred for dermatological preparations.

Derivatives with increased water solubility are needed for intravenous preparations



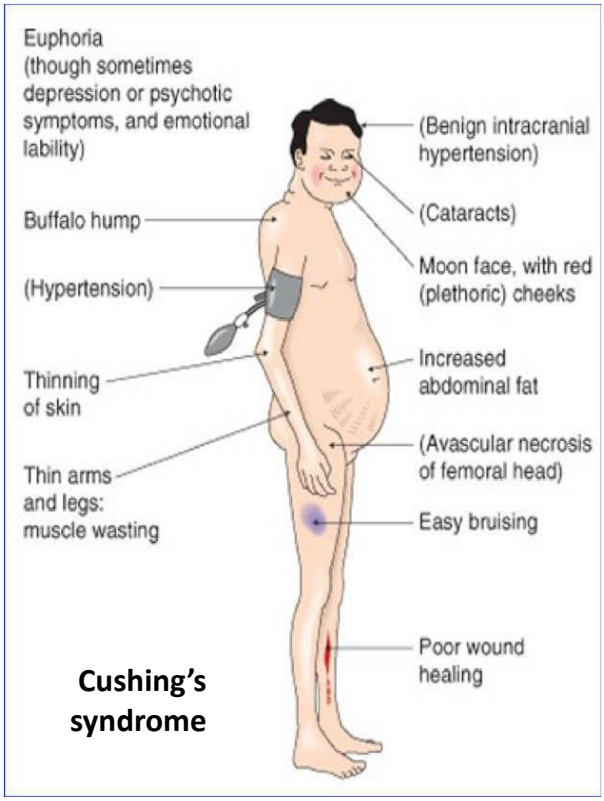
IMPORTANT FOR GC ACTIVITY optimal potency

Contraindications
- Peptic ulcer
- Diabetes mellitus
- Hypertension
- Pregnancy (risk foetal defects)
- Psychosis
- Epilepsy
- Chronic heart failure
- Renal failure

Clinical uses:
- Allergic Rhinitis
- Rheumatoid Arthritis
- Asthma
- Multiple Sclerosis
- Carpal Tunnel Syndrome
- Gout
- Psoriasis
- Inflammatory Bowel Diseas
- Sinusitis

Adverse effects of Glucocorticosteroids

- **Cushing's syndrome**
- **Osteoporosis**
- **Tendency to hyperglycaemia**
- **Negative nitrogen balance**
- **Increased appetite**
- **Increased susceptibility to infection**
- **Obesity, etc.**



Cushing's syndrome

Mineralocorticoids

- Mineralo-Corticoids are a class of steroid hormones similar to aldosterone in their effects on salt & water balances.
- The name mineralocorticoids derives because these hormones are involved in the retention of sodium (Na), a mineral
- used mainly for treatment of **Addison disease, or primary adrenal insufficiency.**
- **Aldosterone** is primary endogenous mineralocorticoids
- Aldosterone is too expensive to produce commercially; therefore, other semisynthetic analogs have taken its place for treatment of Addison disease.
- Adding a 9-fluoro group to hydrocortisone greatly increases both salt retention and anti-inflammatory activity

MINERALOCORTICOIDES الكورتيكوئيدات المعدنية

الهرمونات الكورتيكوئيدية المعدنية هرمونات يفرزها قشر الكظر وتتداخل في استقلاب الماء والكهرليات •

وهي بشكل أساسي : الديزوكسي كورتيكوستيرون Désoxycorticostérone والالدوستيرون Aadostérone • والمركب الاول يلعب دورا ثانويا عند الانسان • أما الالدوستيرون فيعد حاليا الهرمون الكورتيكوئيدي المعدني الحقيقي ويطلق عليه « هرمون الماء والملح » •

التأثير الفيزيولوجي :

يتظاهر هذا التأثير في :

١ ــ استقلاب الكهرليـــات :

تقوم الكورتيكوئيدات المعدنية بعملية :

ــ **احتباس الصوديوم** : وذلك بتنشيط اعادة امتصاصه في مستوى الانبوب الكلوي ، وانقاص افرازه في الانبوب الهضمي أو في التعرق •

ــ **اطراح البوتاسيوم** : وذلك بانقاص اعادة امتصاصه في مستوى الانبوب الكلوي وبزيادة افرازه بطريق التعرق والانبوب الهضمي •

ــ **اطراح خفيف للفوسفات والمغنزيوم** •

٢ ــ استقلاب المـــاء :

لا تقوم الكورتيكوئيدات المعدنية بأي تأثير على الرشاحة الكبيبية انما تؤثر في مستوى الانبوب الكلوي القاصي •

ان قـــدرة الكورتيكوئيدات المعدنية عـــلى احتباس الصوديوم تؤدي الى

الماء أيضا • ويلعب الديزوكسي كورتيكوستيرون دورا أكبر من ... ستيرون في احتباس الماء •

... فرط افراز الهرمونات الكورتيكوئيدية المعدنية أو تناول مقدار زائد من ... التي لها التأثير نفسه يؤدي الى :

... احتباس صودي ــ مائي :

... يظاهر ذلك بزيادة كتلة الدم ورفع ضغط الدم الشرياني وتكوين وذمات ... وزيادة تغذيته •

... زيادة اطراح البوتاسيوم :

... يظاهر ذلك بنقص نسبة البوتاسيوم في الدم الذي يترافق مع اضطرابات ... (وهن ــ ألم) وقلبية •

... مظاهر هذه الاعراض في تناذر CONN (زيادة افراز الالدوستيرون) •

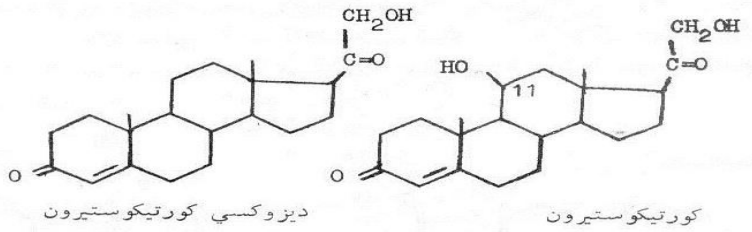
... ان مقدار الكورتيكوئيدات المعدنية الذي ينطرح بشكل طبيعي مع البول هو ... ١٠) ميكروغرام بال ٢٤ ساعة وتصل في حالة فرط الافراز الى ... ٣٠) ميكروغرام •

ديزوكسي كورتيكوستيرون (D.O.C.) Désoxy Corticostérone

... :

هو من مشتقات البريغنان ولا يختلف عن بنية البروجسترون الا بوجود ... غولية بالفحم (٢١) وتركيبه : Hydoxy-21 Pregnène -4 Dione-3,20 تختلف بنيته عن بنية الكورتيكوسترون بعدم وجود وظيفة غولية بالفحم(١١)•

لا يستعمل الـ D.O.C. نفسه في المداواة انما يستعمل بشكل ايستر ... لات) •



ديزوكسي كورتيكوستيرون — كورتيكوستيرون

خلات الديزوكسي كورتيكوستيرون
(D.O.C.A) Acétate de désoxycorticostérone

الصفات :

مسحوق أبيض مبلور لا ينحل في الماء ، ينحل قليلا في المذيبات العضوية والزيوت • يحرف الضوء المستقطب نحو الايمن ، وله طيف امتصاص وصفي في الاشعة فوق البنفسجية •

تعطي خلات D. O. C. التفاعل الملون التالي : إذا أضيف الى حجم من محلولها في الغلول المطلق مقدار حجمين من حمض الكبريت المركز ، وسخن المزيج الى الدرجة (٨٠)° ، يتشكل لون أزرق مع فلورة حمراء •

الاستعمال :

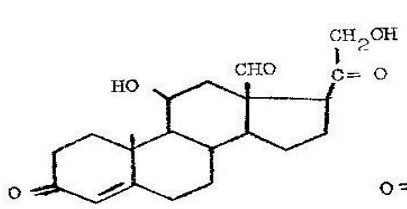
تستعمل في معالجة مرض اديسون ADDISON وفي قصور قشر الكظر • تعطى عن طريق الحقن بالعضل بمقدار (٢ ــ ٥) ملغ يوميا •

الدوستيرون (Electrocortine) Aldostérone

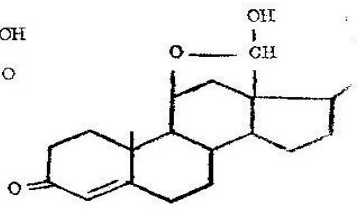
البنية :

الالدوستيرون من سلسلة مركبات ١١ ــ اوكسي ستيروئيد

(Hydroxy-H St...) يحمل وظيفة الدهيدية بالفحم (١٣) بـــدلا من جذر ... ، وفي المحاليل يأخذ الالدستيرون شكل نصف اسيتال Hémiacétale ...كل مع الوظيفة الغولية في (١١) • يعطي هذا الشكل ايسترات ثابتة في ... الحمضي :



الدوستيرون



شكل نصف اسيتال

...مـال :

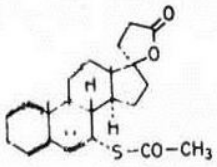
الالدوستيرون كورتيكوئيد معدني أقوى بـ (٢٥) مرة من خلات D.O.C. ...مون الماء والملح الحقيقي فيستطيع ازالـــة الاعراض المرضية لقصور قشر ... (مرض اديسون) خلال بضع ساعات من اعطائه• يستعمل في مرض اديسون ... بمقدار (١٥ر٠ ـــ ٣ر٠) ملغ عن طريق الفم •

مضـــادات الالدوستيرون او مثبطاتـــه

Inhibiteurs de l'aldosterone

بعد اكتشاف الالدوستيرون ودوره المهم والاساسي في تشكيل الوذمات ، ... توجهت البحوث نحو ايجاد مركبات تستطيع معاكسة تأثير الكورتيكوئيدات ... أو تثبيطها في مستوى الكلية • وفي هـــذا المجال فقد اكتشفت مركبات ... سبيرانولاكتون Spiranolactones ومن بينها الالداكتون Aldactone عام ١٩٦٠ • ... مركبات أخرى ورد ذكرها في بحث المدرات البولية •

سبيرانولاكتون (Aldacton) Spiranolactone



الاستعمـــال :

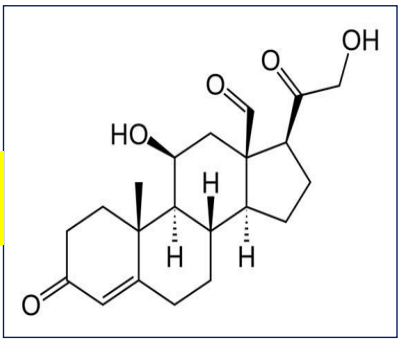
يعد السبيرانولاكتون المضاد النوعي لتأثير الالدوستيرون في مستوى الكلية• ان تأثيره يستمر حتى بعد قطع المعالجة ، ولهـــذا يجب قطع المعالجـــة قبل زوال الوذمة نهائيا حتى لايحدث التجفاف •

ان المداواة بالالدولاكتون ليست شافية فيمكن ان تعود الاعراض المرضية للظهور مرة أخرى حيث يمكن اعطاؤه مرة ثانية •

Mineralocorticoid (Aldosterone)
Detailed action mechanisms

• It acts on the mineralocorticoid receptors (MR) in the distal tubule & it upregulates and activates the Na+/K+ pumps, which reabsorbs three sodium ions into the blood and two potassium ions into the urine.
• This is in an increase of blood pressure & blood volume

Mineralocorticoid activity requires Aldehyde group at C18 on ring



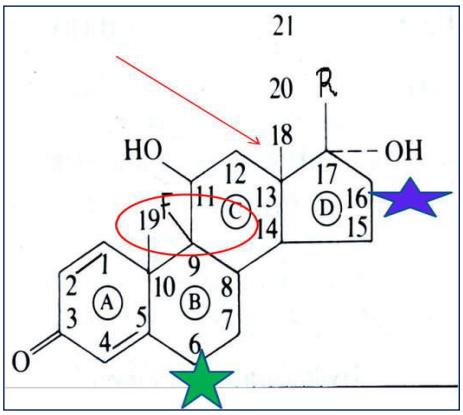
• Aldosterone structurally very similar to cortisol, except that it lacks the 17a-hydroxyl group, and has an aldehyde at the 18-methy
• The 18-aldehyde is critical for mineralocorticoid activity; the sole difference between corticosterone and aldosterone is the 18-aldehyde, but aldosterone has 200 times higher mineralocorticoid activity than corticosterone.

Changes that alters mineralocorticoid activity

- Aldehyde group in the C18
- Fluorination at the 9α position on ring B
- 6α substitution on ring B
- Substitution at C16 on ring D

Changes that increase glucocorticoid activity

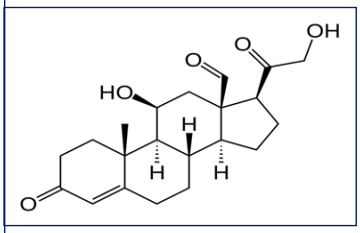
- Additional double bond b/w 1 & 2 carbon atoms
- Alpha methylation at 6th position
- Alpha fluorination at 9th position
- Substitution at 16th position



Structure activity relationships of mineralocorticoids

1. Highly active natural mineralocorticoids have no OH function in positions 17.
 In fact, OH groups in any position reduce the sodium-retaining activity of the adrenocorticoid.
2. 9α-F, 9α-Cl , and 9α-Br substitution causes increased retention of urinary sodium with an order of activity in which F > Cl > Br
3. Insertion of a 16α-OH group into the molecule affects the sodium retention activity so markedly that it not only negates the effect of the 9α-F atom but also causes sodium excretion

4. A double bond between positions 1 and 2 (C1-corticoids) also reduces the sodium
retention activity of the parent drug. It contributes to the parent drug only approximately
one-fifth the sodium-excreting activity of a 16α-OH group
5. A 17α-OH group reduces sodium retention as the unsaturation between positions 1 and 2.
6. Other substituents reported to inhibit sodium retention include 16α-CH3, 16β-CH3 and 16α-CH3O functions



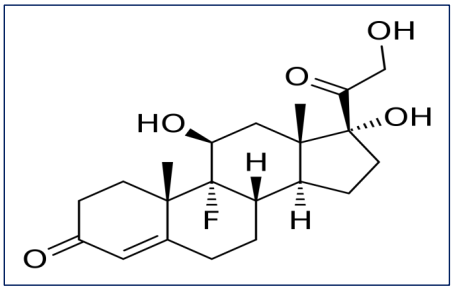
Mineralocorticoids related products

- There is no prescription products containing aldosterone as the active ingredient
- It is available mainly in analytical kits to estimate the levels of this hormone in patients
- The technique used is known as ELISA (enzyme linked immune sorbent assay) which is a wet lab type analytical biochemistry

Drugs used as mineralocorticoids

Fludrocortisone

• **Fludrocortisone** is used only for the treatment of Addison disease and for inhibition of endogenous adrenocortical secretions.
• It has up to about 800 times the MC activity of hydrocortisone and about 11 times the GC activity



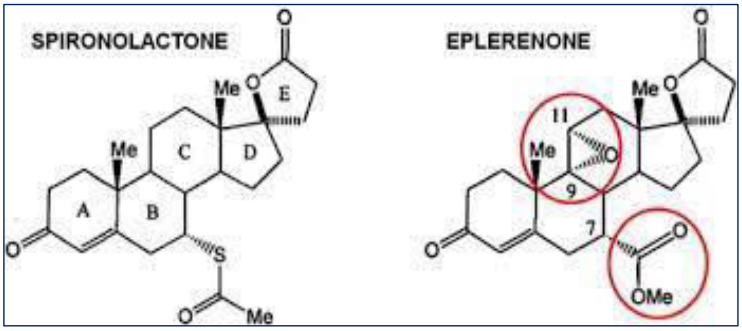
Mineralocorticoids antagonists

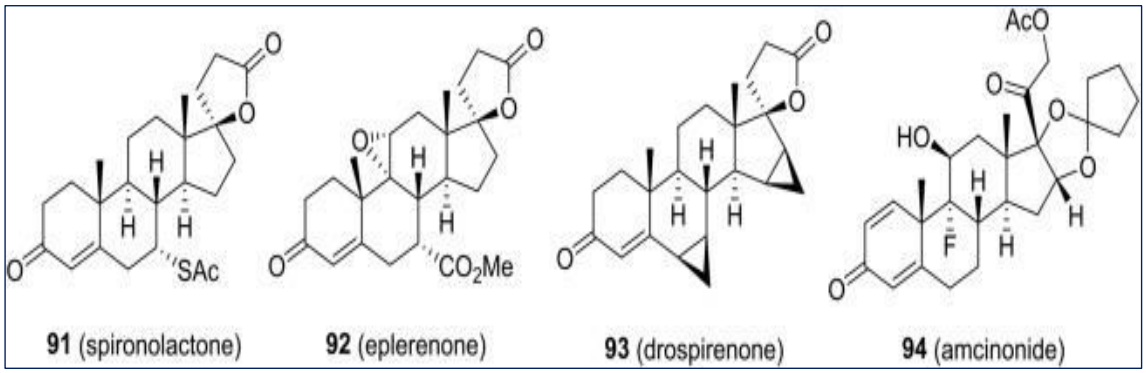
Spironolactone

- It is a synthetic steroid that blocks mineralocorticoid receptors.
- It also blocks androgen, and blocks progesterone receptors.
- It belongs to a class of medications known as potassium-sparing diuretics.
- It is used as a diuretic and antihypertensive drug

Eplerenone

It is similar to the diuretic spironolactone, though it is much more selective for the mineralocorticoid receptor in comparison (i.e., does not possess any antiandrogen, progestogen, glucocorticoid, or estrogenic effects)





91 (spironolactone) **92** (eplerenone) **93** (drospirenone) **94** (amcinonide)