هرمونات الغدد التناسلية ومثبطاتها

يعتمد تنظيم اصطناع وافراز هرمونات الغدد التناسلية على موجهات الغدد التناسلية (موجهات القند) التي تنتج في النخامى الأمامية والتي يتم ضبط تصنيعها وافرازها من قبل الهرمون المطلق للموجهات التناسلية Gn-RH الذي يفرز من الوطاء.

1- الهورمون المطلق للموجهات التناسلية GnRH (Gonadorelin):

يفرز من الوطاء وينظم إفراز النخامى من الـ LH والـ FSH. ويتثبط إفرازه بواسطة الهورمونات التناسلية (أستروجين – بروجيستيرون – أندروجين) بالية التلقيم الراجع.

محضراته الدوائية: يستعمل في المداواة:

1- Gn-RH الصنعي أو Pulstin

2- المقلدات الصنعية لـ Gn-RH وهي كثيرة

تأثيراته: يختلف تأثيره باختلاف طريقة الاستعمال حيث أن:

1- الإعطاء المتقطع لـ Gn-RH أو مقلداته يؤدي لزيادة تحرر LH و FSH وبالتالي زيادة الاستروجينات والأندروجينات .

2- الإعطاء المستمر لـ Gn-RH أو مقلداته يحقق تركيز ثابت ومرتفع من الـ Gn-RH ويؤدي إلى تثبيط إفراز LH و FSH وبالتالي انخفاض مقدار الاستروجينات والأندروجينات (قصور الغدد التناسلية).

استعماله:

1- يعطى Pulstin ومقلداته بشكل متقطع في علاج العقم عند النساء (محرضات للإباضة).

2- تعطى المقلدات الصنعية لـ Gn-RH بشكل مستمر لعلاج: سرطان البروستات، البلوغ الباكر، الانتباذ البطاني الرحمي.

2- موجهات الغدد التناسلية الـ Gonadotropins:

وهي الـ FSH والـ LH وتفرز من النخامى الامامية، وهي تنظم وظيفة المبيض والخصية (الأقناد)

التأثيرات:

1- عند المرأة: يعمل الـ FSH على نمو ونضوج الجريب وإفراز الاستروجينات، بينما يعمل LH على حدوث الإباضة

2- عند الرجل: يتدخل الـ FSH في تكوين النطاف بينما الـ LH ينبه اصطناع وإفراز الـ Testosterone من الخصية

الاستعمالات الدوائية:

تعطى الموجهات التناسلية FSH و LH لعلاج العقم الناجم عن غياب الإباضة عند المرأة والناجم عن انعدام تشكل النطاف عند الرجل.

الهورمونات الجنسية ومضاداتها:

الهورمونات الجنسية عبارة عن ستيروئيدات مشتقة من الكولسترول تشمل:

1- الاستروجينات والجزئية الأساسية فيها هي الـ Estradiol

2- البروجستينات والجزئية الأساسية فيها هي الـ Progesterone

3- الأندروجينات والجزئية الأساسية فيها هي الـ Testosterone

أولا- الاستروجينات:

تفرز الاستروجينات بشكل أساسي من المبيض، كما يمكن لبعض الأعضاء أن تصنع الاستروجينات كالمشيمة والخصية وقشر الكظر. ويصنع الاستروجين اعتباراً من الكوليسترول.

الاستروجينات الرئيسية المستعملة في المداواة :

أ- الاستروجينات الطبيعية: ومنها:

1- Estradiol: الاستروجين الرئيسي عند النساء في سن ما قبل الضهي، أقوى استروجين ينتجه ويفرزه المبيض

2- Estrone: الاستروجين الرئيسي الجوال في الدوران في سن الاياس، مستقلب للاستراديول

3- Estriol: الاستروجين الرئيسي الذي تنتجه المشيمة (خلال الحمل)، مستقلب للاستراديول

ب- الاستروجينات الصنعية: وهي كثيرة جدا واشيعها استخداما:

1- Ethinyl-Estradiol

2- Mestranol

تأثيرات الاستروجين:

1- التأثيرات التناسلية:

الاستروجين ضروري للنمو الجنسي الطبيعي عند الأنثى فهو مسؤول عن نمو الأعضاء التناسلية خلال مرحلة الطفولة ومسؤول عن نمو الصفات الجنسية الثانوية والنمو خلال مرحلة البلوغ. وقد درست التأثيرات الفيزيولوجية لهذا الهرمون في علم وظائف الاعضاء ونذكر هنا فقط بعض التأثيرات العامة لهذا الهرمون.

2- التأثيرات العامة للأستروجينات:

1- تثبت الكالسيوم على العظم وتنقص الارتشاف العظمي كما تؤدي لإغلاق المشاشات العظمية وتوقف النمو الطولي قبل البلوغ، ومن هنا فإن نقص الاستروجينات عند المرأة في سن اليأس يساهم في حدوث ترقق العظام.

2- لها تأثيرات بانية للبروتينات فهي:

أ- تزيد اصطناع البروتينات وتساعد على النمو.

ب- تزيد اصطناع الغلوبولينات الرابطة لبعض الهورمونات.

3- تزيد الـHDL وتنقص الـLDL والكوليسترول.

4- تعزز قابلية الدم للتخثر

5- بالمقدار المرتفع تثبط الاستروجينات إفراز LH وFSH من النخامى بالتلقيم الراجع وتؤدي لتثبيط الإباضة لذلك تدخل في حبوب منع الحمل.

6- تملك الاستروجينات تأثير مضاد أندروجين.

استعمالات الاستروجينات:

1- علاج قصور الغدد التناسلية عند الفتيات الشابات

2- لعلاج أعراض سن اليأس (الهبات الساخنة – ترقق العظام – التهاب المهبل الضموري – ضمور المثلث المثاني) ويستخدم لهذا الغرض الـ Estradiol والاستروجينات الطبيعية الأخرى لكونها أقل تأثيرا على بطانة الرحم والثدي.

3- تعطى الاستروجينات لمنع الحمل بالمشاركة مع البروجستيرون ويستخدم لهذا الغرض الـEthinyl-Estradiol و الـMestranol

الآثار الجانبية للأستروجينات:

1- الغثيان ومضض الثديين (أشيع التأثيرات الجانبية)

2- نزوف رحمية بعد الضهي أحيانا

3- ارتفاع ضغط شرياني

4- زيادة خطر حدوث الخثرات والصمات (المركبات الصنعية)

5- زيادة خطر تطور سرطان الأعضاء التناسلية الأنثوية (مبيض - باطن رحم – مهبل) وسرطان الثدي

مضادات الاستروجينات

يمكن معاكسة تأثير الاستروجينات عن طريق:

1- تثبيط اصطناعها 2- محاصرة مستقبلاتها

1- تثبيط اصطناع الاستروجينات:

ويتم ذلك عن طريق محاصرة أنزيم Aromatase الأنزيم النوعي لاصطناع الاستروجينات، ومن الأدوية المثبطة لهذا الأنزيم نميز:

1- المثبطات غير الانتقائية للـ Aromatase وتضم مركب Aminogluthethimide وهو مثبط غير انتقائي للـ Aromatase فهو يثبط الـ Desmolase ويمنع تحول الكوليسترول إلى Pregnenolon وبذلك يثبط اصطناع الكورتيزول الألدوستيرون والتستوستيرون اضافة لذلك يثبط انزيم الـ Aromatase مثبطا اصطناع الاستروجين.

2-المثبطات الانتقائية للـ Aromatase كالـ Formestan والـ Exemestan

الاستعمال: علاج سرطان الثدي المعتمد على الاستروجين في سن اليأس

2- حصار مستقبلات الاستروجين:

من الأدوية التي تحاصر مستقبلات الاستروجين:

1– الـ Clomiphene: يحاصر مستقبلات الاستروجين على مستوى مركزي بشكل اساسي (الوطاء) ويثبط بذلك التلقيم الراجع للاستروجينات على الوطاء، بحيث يؤدي لزيادة افراز الـ GnRH والغونادوتروبينات (LH و FSH) مما يؤدي لنمو ونضج الجريب وحدوث الإباضة، لذلك استخدم لعلاج العقم عند النساء الناجم عن غياب الإباضة.

2- معدلات مستقبلات الاستروجين: وهي أدوية تحاصر مستقبلات الاستروجين في بعض الأعضاء وتمنع بالتالي تأثرها بالاستروجين الداخلي، بينما تفعل مستقبلات الاستروجين في أعضاء أخرى وتضم:

a- Tamoxifen: من معدلات مستقبلات الاستروجين تأثيره محيطي، يؤثر بواسطة مستقلبه الفعال Hydroxytamoxifen فهو يحاصر مستقبلات الأوستروجين في الثدي ويمنع تأثير الأوستروجين على مستوى الثدي (مضاد أستروجين) وبذلك يقي من حدوث وتطور سرطان الثدي المعتمد على الاستروجين، لكنه يفعل مستقبلات الاستروجين في الرحم وعلى مستوى العظم (مقلد استروجين).

استعماله:

1- علاج ملطف لتدبير سرطان الثدي النقائلي عند النساء في سن اليأس (المعتمد على الاستروجين)

2- علاج داعم بعد استئصال أو تشعيع الثدي

3- الوقاية من سرطان الثدي عند المريضات اللاتي لديهن عوامل خطورة عالية

اثاره الجانبية:

1- الغثيان والهبات الساخنة (أشيع التأثيرات الجانبية)

2- اضطرابات طمثية ونزف مهبلي

3- فرط تنسج وخباثات في بطانة الرحم (بالعلاج المستمر الطويل)

4- ازدياد خطر الاصابة بالخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي وخثار الوريد الشبكي

b- Toremifen: من معدلات مستقبلات الاستروجين تأثيره محيطي يحاصر مستقبلات الاستروجين في الثدي ويقي من حدوث وتطور سرطان الثدي المعتمد على الاستروجين كما يحاصر مستقبلات الاستروجين في الرحم وبالتالي لا يسبب فرط تنسج في بطانة الرحم ولا يؤهب لحدوث سرطان باطن الرحم. بالمقابل فإنه يفعل مستقبلات الاستروجين في العظام وبذلك يزيد من تثبت الكالسيوم على العظم وينقص الارتشاف العظمي وبالتالي يقي من حدوث ترقق عظام وهو كالـ Tamoxifen يعرض لخطر حدوث الخثار الوريدي العميق وخطر التعرض للصمات الرئوية والخثار في شبكية العين

استعماله:

علاج ملطف لتدبير سرطان الثدي النقائلي عند النساء في سن اليأس (المعتمد على الاستروجين)

c- Raloxifen:

يشبه الـ Toremifen من كافة النواحي، كما أنه يخفض الكولسترول والـ LDL ولكنه لا يؤثر على الـ HDL.

استعماله:

1- الوقاية من تخلخل العظام وعلاجه عند النساء في سن ما بعد الضهي (الاستخدام الرئيسي)

2- الوقاية من سرطان الثدي عند المريضات اللاتي لديهن عوامل خطورة عالية

ثانيا- البروجستينات:

البروجيستيرون Progesterone هو بروجستين طبيعي يفرز استجابة للهرمون الملوتن LH عند الاناث، يفرزه الجسم الأصفر في المبيض خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية ثم ينخفض إذا لم يحدث إلقاح نتيجة لانحلال الجسم الأصفر، لكن في حال الحمل يستمر الجسم الأصفر بإفراز البروجستيرون وبكمية متزايدة، وبعد الشهر الثالث للحمل تقوم المشيمة بالإفراز بدلاً عن الجسم الأصفر ويعتبر البروجستيرون مسؤول عن تهيئة مخاطية باطن الرحم لتعشيش البيضة الملقحة والمحافظة على الحمل. يصنع البروجستيرون انطلاقاً من الكولسترول.

البروجستينات المستخدمة في المداواة: وتصنف الى:

1- **البروجستينات الطبيعية:**

ومنها الـ Utroprogesteron ويعطى عن طريق الفم و الـ Hydroxyprogesterone ويعطى حقن عضلي

2- **البروجستينات الصنعية:** وهي كثيرة تضم:

أ- مشتقات 17 α-Hydroxyprogesterone كالـ Medroxyprogesterone

ب- مشتقات 19-Nortestosterone ولها فعالية بروجستينية قوية وبعضها يعطي تأثيرات أندروجينية ومنها الـ Levonorgestrel والـ Norgestrel والـ Norethindrone

بعض تأثيرات البروجستيرون :

1- التأثيرات التناسلية:

1- تهيئة بطانة الرحم لتعشيش البيضة الملقحة والحفاظ على استمرار الحمل وانقاص التقلصات الرحمية

2- تثبيط انتاج موجهات الغدد التناسلية وبالتالي منع المزيد من الاباضة

2- التأثيرات العامة:

1- ترفع تركيز الغليكوجين الكبدي

2- تنقص عودة امتصاص الصوديوم في الكلية (حصار مستقبلات الألدوستيرون)

3- ترفع درجة حرارة الجسم بمعدل 0,5 درجة في الطور اللوتيئيني.

4- تنقص التراكيز البلازمية لبعض الحموض الأمينية

5- تزيد من اطراح النتروجين مع البول.

الاستعمالات الدوائية للبروجستينات: تعطى لعلاج:

1- تصحيح العوز الهرموني (قصور افراز البروجستيرون)

2- المعالجة الهرمونية المعيضة في سن ما بعد الضهي (بالمشاركة مع الـ Estradiol)

3- منع الحمل بمفردها أو بالمشاركة مع الاستروجينات

4- ضبط النزف الرحمي الناجم عن الاضطراب الوظيفي

5- علاج عسرة الطمث

6- تأجيل حدوث الطمث

7- الوقاية من سرطان بطانة الرحم المحرض بالاستروجين

8- كبت الارضاع بعد الولادة

الآثار الجانبية للبروجستينات الصنعية:

1- آثار تعود للتأثير الأندروجيني وتشاهد مع البروجستينات المشتقة من الـ 19-Nortestosterone حيث تحدث: فرط إفراز دهني – عد – شعرانية – زيادة وزن – كما يمكن أن تسبب زيادة LDL ونقص HDL مما يعرض ايضاً لحدوث حوادث خثارية وصمية .

2- آثار جانبية عامة: صداع – اكتئاب.

مضادات البروجستينات:

عبارة عن ستيروئيد صنعي، مضاد قوي للستيروئيدات القشرية السكرية؛ إذ يعاكس تأثيراتها من خلال محاصرته لمستقبلات الكورتيزول. كما يملك أيضا تأثير مضاد للبروجستيرون، من خلال محاصرته لمستقبلات البروجستيرون ومنع تأثيراته.

استعماله:

1- يعطى لإحداث الإجهاض بمفرده أو بالمشاركة مع الـ Gemeprost (بروستاغلاندين E1)

2- يعطى كمانع حمل فموي جرعة وحيدة كل شهر في منتصف الطور اللوتيئيني.

3- يعطى عن طريق الفم في علاج تناذر Cushing (يعاكس تأثير الـ Cortisol).

موانع الحمل الهرمونية:

يوجد نوعان من موانع الحمل الهرمونية المستعملة:

1- موانع الحمل المشتركة: (مشاركة بين استروجين صنعي وبروجستين صنعي)

2- موانع الحمل البروجستينية (تضم بروجسترون صنعي بمفرده)

1- موانع الحمل المشتركة:

وفيها يكون الاستروجين المستعمل بكثرة هو الـ Ethinyl-Estradiol أو الـ Mestranol أما البروجسترون فيمكن أن يكون احد البروجستينات الصنعية التي ذكرت سابقا.

أ- موانع الحمل الفموية المشتركة:

تعد الحبوب المركبة التي تتكون من استروجين وبروجستين من أشيع أشكال موانع الحمل الفموية استخداما في الممارسة وتضم محضرات كثيرة

ب- اللصاقة الجلدية:

كبديل عن الحبوب المشتركة المانعة للحمل، وهي تملك نفس فعالية الحبوب المشتركة

ج- الحلقة المهبلية:

تملك نفس فعالية الحبوب

2- مانعات الحمل البروجستينية:

أ- حبوب البروجستين فقط:

فعاليتها أقل من فعالية الحبوب المشتركة.

ب- محضرات للحقن العضلي مديدة التأثير

ج- غرسات البروجستين Progestin-Implants:

هي عبارة عن محافظ تحوي بروجستين صنعي تغرس تحت جلد الذراع العلوي للمرأة، حيث يتحرر منها المركب البروجستيروني ببطء مؤمناً وقاية مانعة للحمل لمدة خمس سنوات تقريباً، ويمكن إزالة هذه الغرسات جراحياً عندما لا يراد منع الحمل.

د- جهاز البروجستين داخل الرحم:

يؤمن طريقة فعالة جدا لمنع الحمل لفترة طويلة قد تمتد حتى خمس سنوات

3- منع الحمل التالي للجماع:

يمكن منع الحمل التالي للجماع باتباع احدى الطرق التالية خلال الـ 72 ساعة التالية للجماع وهي طريقة سريعة لمنع الحمل:

1- اعطاء جرعتين من Levonorgestrel أو Norgestrel مقدار كل منها 0,75 ملغ بفاصل 12 ساعة

2- اعطاء جرعتين من Ethinyl-Estradiol في اليوم كل منها 0,1 ملغ لمدة 5 ايام

3- اعطاء جرعة من Ethinyl-Estradiol بمقدار 0,1 ملغ وجرعة من Levonorgestrel بمقدار 0,5 ملغ وتكرر الجرعتان بعد 12 ساعة.

4- استعمال جرعة وحيدة من Mifepristone عن طريق الفم بمقدار 600 ملغ.

آلية تأثير موانع للحمل:

1- تثبيط الاباضة بالتلقيم الراجع السلبي لتحرر LH و FSH من النخامى.

2- جعل مخاطية باطن الرحم غير ملائمة لتعشيش البيضة

3- جعل مفرزات عنق الرحم كثيفة وغير نفوذة تجاه الحيوانات المنوية

الآثار الجانبية لموانع الحمل المشتركة:

معظم الاثار الجانبية تعود للمكون الاستروجيني لكن التأثيرات القلبية الوعائية تعود للأستروجين والبروجسترون وأهم هذه الآثار:

1- التأثيرات الجانبية الرئيسية: غثيان – اقياء – صداع – اكتئاب – امتلاء الثديين – احتباس سوائل

2- القلبية الوعائية: التهاب الوريد الخثاري، زيادة نسبة حدوث احتشاء العضلة القلبية، الخثار الاكليلي والدماغي، ارتفاع التوتر الشرياني

3- الاستقلابية: اضطراب في تحمل السكر، زيادة شهية ووزن

4- تبدلات في تراكيز البروتينات الشحمية في المصل: الاستروجينات تحدث زيادة في HDL ونقص في LDL وهو تأثير مرغوب لكن البروجستينات لها تأثير معاكس.

مضادات استطباب موانع الحمل المشتركة:

1- أمراض وعائية دماغية أو انصمامية خثارية

2- تنشؤات معتمدة على الاستروجين

3- الأمراض الكبدية

4- الحمل

ثالثا- الأندروجينات:

1- الأندروجينات الطبيعية:

وهي المركبات التي تملك جميع تأثيرات الهرمون الذكري الطبيعي Testosterone (التأثيرات الهرمونية الذكرية والتأثيرات البانية للبروتينات) وتشمل:

a- Testosterone:

الأندروجين الرئيسي عند البشر يفرز من خلايا ليديغ في الخصية بشكل رئيسي وبشكل ثانوي من قشر الكظر ومن المبيض عند المرأة. يخضع إفراز الـ Testosterone من الخصية لمراقبة وطائية نخامية، فالـ Gn-RH يحث النخامى على إفراز الـ LH الذي بدوره ينبه الخصية لاصطناع الـ Testosterone. ويمارس التستوستيرون تلقيم راجع على الوطاء والنخامى.

b- Dihydro-Testosterone (DHT): المستقلب الفعال للتستوستيرون ويفرز من الخصية.

c- Androstinidon و Dihydro-Epandrosterone (DHEA): تفرز هذه الأندروجينات من الخصية بكميات قليلة.

2- المشتقات الصنعية للتستوستيرون: وهي كثيرة ومنها الـ Fluoxymesterone والـ Danazol

تأثيرات الأندروجينات:

1- التأثيرات التناسلية:

أ- النمو الطبيعي عند الذكور وظهور الصفات الجنسية الثانوية

ب- انتاج النطف

2- التأثيرات العامة (البنائية):

أ- زيادة تركيب البروتينات العضلية والخضاب

ب- نقص سرعة ارتشاف العظم

الاستعمالات الدو ائية للأندروجينات:

1- التأثيرات الأندروجينية: علاج قصور افراز الأندروجين عند الذكور، علاج تأخر البلوغ

2- التأثيرات البانية: تستخدم الأندروجينات البانية لعلاج ترقق العظام الشيخي، الهزال المزمن الناجم عن السرطان أو عن متلازمة عوز المناعة المكتسب، الحروق الشديدة، الأمراض المزمنة المنهكة أو بعد الجراحة.

3- يعطى الـ Danazol لعلاج انتباذ بطانة الرحم والداء الليفي الكيسي في الثدي

الآثار الجانبية للأندروجينات :

1- عند الاناث:

مظاهر التذكير: عد، نمو شعر الوجه، خشونة صوت، صلع، فرط نمو العضلات، اضطراب طمث

2- عند الذكور:

بالجرعات العالية: قسوح، عنانة، تثدي، نقص توليد النطف، نمو الموثة

3- عند الأطفال الذكور:

بلوغ مبكر، توقف النمو الطولي بسبب انغلاق مشاشات العظام

4- تأثيرات عامة:

زيادة LDL ونقص HDL مما يزيد خطر التعرض لداء قلبي اكليلي، احتباس سوائل وحدوث وذمة.

مضادات الأندروجين: وتشمل:

1- الاستروجينات

2- البروجستينات

3- GnRH ومقلداته الصنعية بالإعطاء المستمر.

4- Finasteride، Dutasteride:

يثبط انزيم 5α-Reductase مما يؤدي لنقص تشكل الـ DHT في الموثة وبالتالي ضمورها

الاستعمال: ضخامة الموثة الحميدة

5- Flutamide، Bicalutamide، Nilutamide:

حاصرات تنافسية للأندروجينات على مستوى الخلايا الهدف

الاستعمال: علاج سرطان الموثة