الأدوية المؤثرة على جهاز التكاثر

جدول المحتويات

هرمونات التكاثر 3
محور تحت الوطاء-نخامة-تكاثرHypothalamus-Pituitary-Reproduction Axis 4
الدورة الطمثية عند الاناث..... 4
دور LH وFSH عند الذكور 5
تأثير الهرمونات على الخلايا الهدف 5
استعمالات الأدوية الهرمونية..... 6
موانع الحمل عند الإناث 6
1. مشاركات الاستروجين و بروجستين..... 7
الآثار الجانبية لمشاركات موانع الحمل الفموية 8
الحركية الدوائية 8
التداخلات الدوائية 8
2. موانع الحمل الحاوية بروجستين فقط (حبوب صغيرة) 9
3. موانع الحمل الاسعافية..... 9
موانع الحمل عند الذكور..... 10
الحالات المرضية المتعلقة بالهرمونات الجنسية 10
أولاً: متلازمة المبيض متعدد الكيساتPolycystic Ovarian syndrome (PCOS)..... 10
علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات 11
ثانياً: الأورام البرولاكتينية 11
أعراض الأورام البرولاكتينية 11
معالجة الأورام البرولاكتينية 11
ثالثاً: انخفاض انتاج استروجين وتستوسترون: 12
1. قصور الغدد الجنسية الأولي 12
2. سن انقطاع الطمث عند النساء 12
المعالجة التعويضية للهرموناتHormone Replacement Therapy (HRT) 13
رابعاً: إساءة استعمال الهرمونات الستيروئيدية 13
خامساً: علاج الأورام المعتمدة على الهرمونات Hormone-dependent tumors..... 14
1. سرطان الثدي..... 14
2. فرط تنسج البروستات/ سرطان البروستات..... 14
مقلدات وحاجبات GnRH 14
مثبطات انزيم 5α-reductase..... 14
مثبطات انزيم اروماتاز 15

معدلات مستقبلات استروجين النوعية 15
معدلات مستقبلات اندروجين النوعية 16
معدلات مستقبلات بروجسترون النوعية Selective Progesterone receptor modulators (SERMs) 16

الأدوية المؤثرة على جهاز التكاثر

تشمل الأدوية المؤثرة على التكاثر الأدوية الغدية المتعلقة بأجهزة التكاثر عند كل من الذكور والإناث.

هرمونات التكاثر

تشتق من كوليسترول وتشمل (كما في الشكل 1)

اندروجينات: تشمل كلا من تستوسترون، دي هيدروتستوسترون، دي هيدروايبي أندروستيرون، أندروستينيديون.

يعتبر **تستوسترون** الأندروجين الكلاسيكي في الدوران. تعتبر اندروجينات ضرورية للتحول إلى النمط الذكوري (الرجالي) خلال التطور والنضج الذكوري.

استروجينات: تشمل العديد من المواد التي تشترك بفعاليتها الأنثوية مثل 17 β استراديول الذي يعتبر المركب الاستروجيني الأقوى والاستروجين الأضعف مثل استرون واسترول.

بروجستينات: تشمل كلاً من بروجسترون الذي يعتبر طليعة اصطناع كل من تستوسترون واستروجين والعديد من مشتقات البروجسترون التي تستعمل لأغراض علاجية.

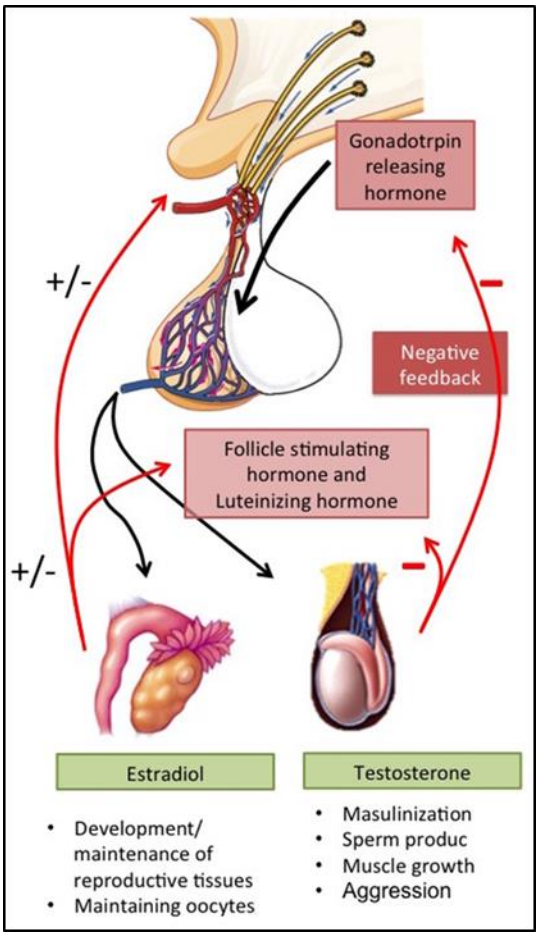
Androgens (Tests)	Dehydroepiandrosterone (DHEA)	
	Androstenedione	
	Testosterone	
	Dihydrotestosterone (DHT)	
Estrogens (Ovaries)	**17β-Estradiol**	
	Estrone	
	Estriol	
Progestins (Ovaries)	**Progesterone**	

الشكل 1الهرمونات الجنسية الأساسية.

محور تحت الوطاء-نخامة-تكاثر-Hypothalamus-Pituitary-Reproduction Axis

يفرز تحت الوطاء هرمون Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) على شكل **دفعات (نبضات).** وهو بدوره يحفز الخلايا الموجهة للغدد التناسلية كي تصنع وتفرز الهرمون الملوتن Luteinizing hormone (LH) والهرمون المنبه للجريبات Follicle-stimulating hormone (FSH).

يحفز كلا من LH وFSH خلايا كلا من المبيض والخصية على انتاج استروجين وتستوستيرون (على الترتيب). حيث يعمل ارتفاع تركيز الهرمونات الأخيرة (استروجين وتستوستيرون) على خفض افراز كلا من GnRH، LH، وFSH بآلية التلقيم الراجع السلبي (الشكل 2).



الشكل 2 محور تحت الوطاء-نخامة-تكاثر.

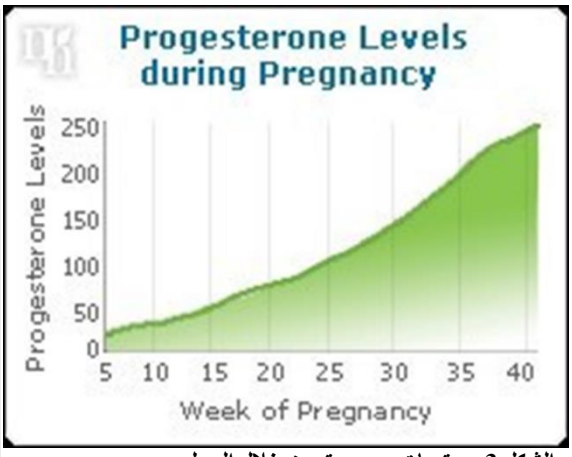
الدورة الطمثية عند الاناث

تقسم الدورة الطمثية إلى **الطور الجريبي والطور الأصفري** يفصل بينهما حدوث الإباضة ovulation.

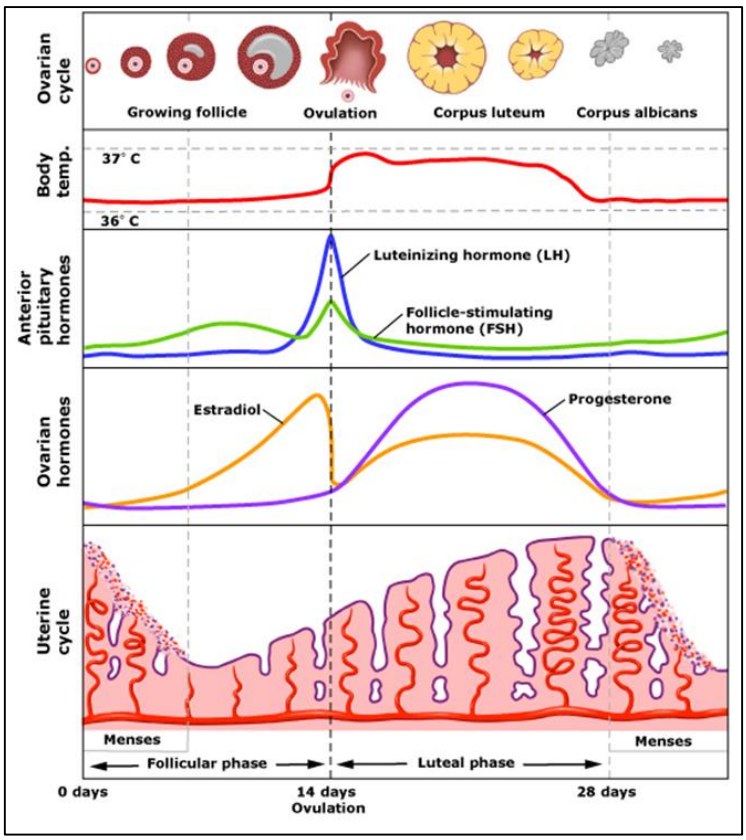
في **الطور الجريبي** تفرز خلايا الفص الأمامي للغدة النخامية هرموني LH وFSH اللذان يعملان على نمو ونضج الجريبات، التي تقوم بدورها بإنتاج كميات متزايدة من استروجين (تفيد في التلقيم الراجع السلبي). قبل منتصف الدورة الطمثية بالتحديد، يعمل استروجين بتأثير تلقيم راجع إيجابي على زيادة LH وFSH. يلي ذلك تحرر البيضة في قمع فالوب وحدوث الإباضة.

في **الطور الأصفري** يقوم الجسم الأصفر بإفراز كلا من الاستروجين وبروجسترون. يعمل البروجسترون على إحداث تغييرات في بطانة الرحم من النمط المنقسم إلى النمط المفرز.

- إذا حدث الإلقاح والتعشيش يستمر الجسم الأصفر بإفراز بروجسترون في المراحل الأولى من الحمل حتى حوالي الأسبوع العاشر حيث تقوم المثانة بإفراز بروجسترون (
- الشكل **3**).
- إذا لم يحدث إلقاح بعد حدوث الإباضة، ينكمش الجسم الأصفر وبالتالي ينخفض انتاج استروجين وبروجسترون ويحدث الطمث وعندها تبدأ دورة طمثية جديدة (الشكل 4).



الشكل 3 مستويات بروجسترون خلال الحمل.

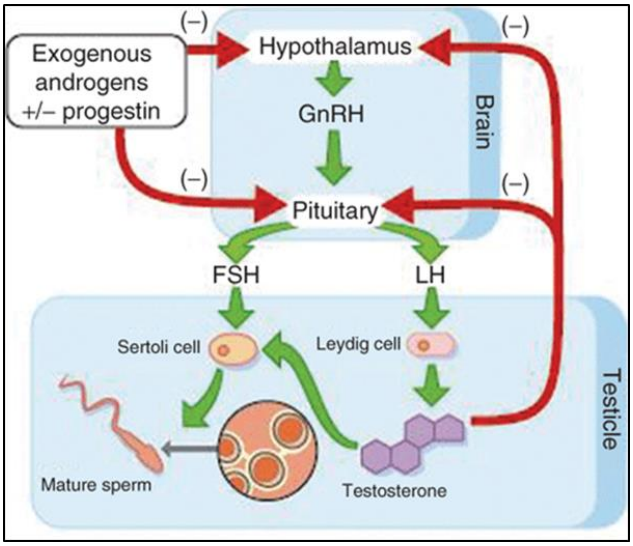


الشكل 4 الدورة الطمثية عند الإناث

دور LH وFSH عند الذكور

يعمل LH عند الذكور على تنبيه خلايا ليديغ. في الخصية على تصنيع تستوسترون والذي بدوره ينتشر إلى خلايا سيرتولي المجاورة.

يعمل FSHفي خلايا سيرتولي على المحافظة على مستويات عالية من تستوسترون الضرورية لإنتاج النطاف (الشكل 5)



الشكل *5* **دور** ***LH*** **و** ***FSH*** **عند الذكور**

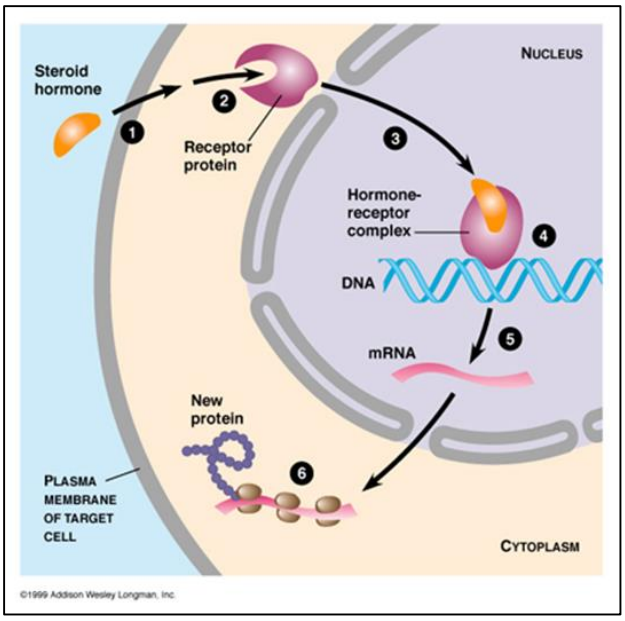
تأثير الهرمونات على الخلايا الهدف

تعتبر كلا من استروجينات واندروجينات وبروجسترون هرمونات ذات طبيعية ستيروئيدية محبة للدسم لذلك فإن الجزء غير المرتبط مع بروتينات البلاسما يستطيع الانتشار بسهولة عبر الغشاء السيتوبلاسمي إلى داخل سيتوبلاسما الخلايا.

داخل الخلايا، يرتبط الهرمون مع مستقبلات نوعية حيث يحفز أو يثبط نسخ جينات محددة تعطي التأثيرات الفيزيولوجية المتعلقة بالهرمون (الشكل 6)

استعمالات الأدوية الهرمونية

للأدوية الهرمونية استعمالات عديدة مثل منع الحمل، المعالجة التعويضية لنقص الهرمونات، وتدبير أعراض ما بعد انقطاع الدورة الطمثية. وتستخدم حاصراتها أيضاً في العلاج الكيماوي للأورام.



الشكل 6 تأثير الهرمونات على الخلايا الهدف

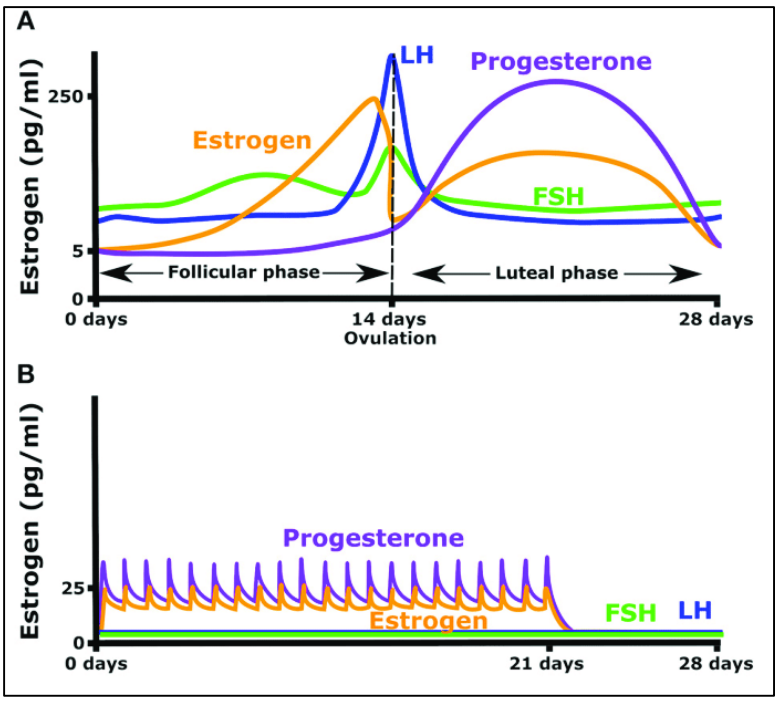
موانع الحمل عند الإناث

موانع الحمل الفموية: هي أدوية تؤخذ عن طريق الفم لمنع الحمل (حبوب تنظيم الحمل)، تمنع الحمل بإحدى الآليات التالية:

1. تثبيط الإباضة
2. ترقيق بطانة الرحم
3. زيادة سماكة مخاط عنق الرحم

تصنف أنواعها إلى:

1. توليفات (مشاركات) الاستروجين والبروجسترون (Combined Oral Contraceptive pills)
2. موانع الحمل الحاوية بروجستين فقط (حبوب صغيرة)
3. موانع الحمل الاسعافية Emergency contraception

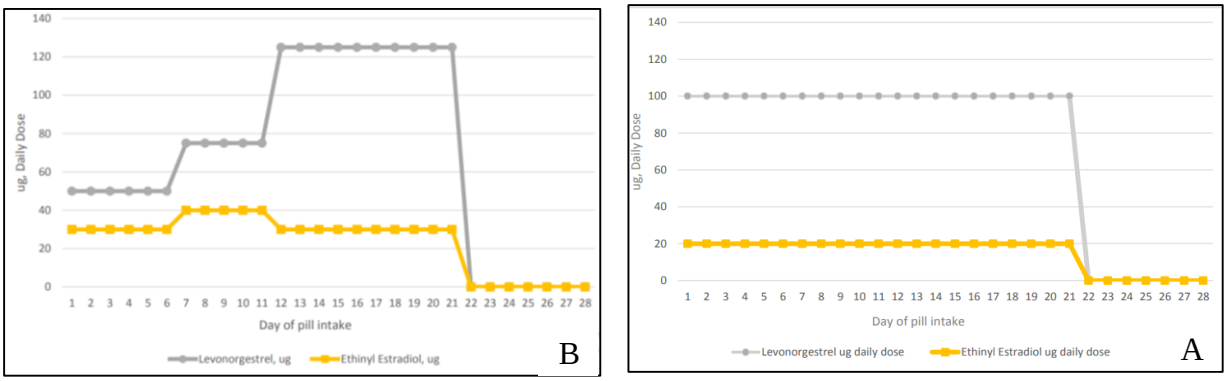


الشكل7 التغييرات الهرمونية في مستويات الاستروجين والبروجسترون: *A* **خلال الدورة الطمثية الطبيعية.** *B* **عند تناول موانع الحمل الفموية الحاوية استروجين و بروجسترون.**

1. مشاركات الاستروجين و بروجستين

قد تكون تركيبات موانع الحمل على أحد الأشكال التالية:

- **أحادية الطور:** يحوي كل قرص كميات متساوية من الاستروجين والبروجستين (الشكل 8).
- **ثنائية الطور:** يحوي كل قرص كمية ثابتة من الاستروجين، بينما تزداد كمية البروجستين في النصف الثاني من الدورة الطمثية.
- **ثلاثية الطور:** قد تكون كمية الاستروجين ثابتة أو متغيرة بينما تزداد كمية الاستروجين على ثلاثة أطوار. الهدف الأساسي منها هو خفض كمية البروجستين خلال الشهر (الشكل 8).



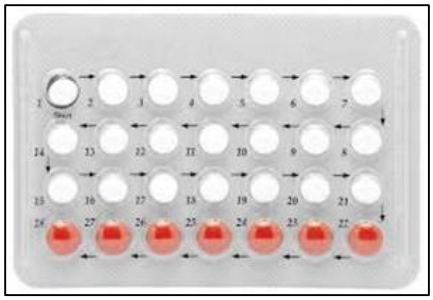
الشكل *8* **تغيرات الاستروجين والبروجسترون في موانع الحمل** ***A*****: أحادية الطور.** ***B*****: ثنائية الطور.**

أما عن مشتقات الاستروجين المستعملة في مشاركات موانع الحمل الحاوية استروجين وبروجستين فهي ايتينيل استراديول أو ميسترانول. بينما توجد مشتقات بروجستين كثيرة عبارة عن مقلدات لمستقبلات البروجسترون كما في الجدول التالي:

Methods	Progestin	Estrogen
Combined pill	Nor**gest**erol 0.3mg	Ethinylestradiol 30µg
	Nor**gest**erol 0.5mg	Ethinylestradiol 50µg
	Levonor**gest**erol 0.25mg	Ethinylestradiol 50µg
	Deso**gest**rel 0.15mg	Ethinylestradiol 20µg

تتألف أقراص منع الحمل الحاوية مشاركات من الاستروجين والبروجستين الكلاسيكية من 21 قرص يتم تناولها بشكل يومي ثم يتبعها 7 أيام من تناول أقراص placebo أو دون تناول أي قرص (الشكل 9) وهذا يؤدي إلى حدوث الطمث خلال فترة 1-3 أيام (نزف تال للانسحاب) لتبدأ دورة طمثية جديدة.

نظراً لأن تناول البروجستين خلال الدورة الطمثية يثبط النمو التكاثري للبطانة، لذلك يحدث لدى النساء نزف طمثي خفيف بالإضافة إلى أن الدورة الطمثية تصبح أكثر انتظاماً.



الشكل 9 أشكال موانع الحمل الهرمونية

بالإضافة إلى الأقراص الفموية يمكن ايتاء مشاركات موانع الحمل على شكل لصاقات عبر الأدمة (الشكل 9) تتألف من مادة تحرر باستمرار كلاً من ايتينيل استراديول وبروجستين صنعي هو نورايلجسترومين norelgestromin. يتم تغيير اللصاقة كل أسبوع لمدة ثلاث أسابيع وفي الأسبوع الرابع لا تطبق أي لصاقة وعندها يحصل الطمث. يمكن تطبيقها أيضا على شكل حلقات مهبلية.

الآثار الجانبية لمشاركات موانع الحمل الفموية

تظهر الآثار الجانبية غالباً بعد الاستعمال الطويل لمشاركات موانع الحمل مثل:

- زيادة حوادث خثار الأوردة العميق والصمات الرئوية
- زيادة أمراض الحويصل الصفراوي حيث تزيد مشاركات موانع الحمل من تركيز الكولسترول بالنسبة إلى الحموض الصفراوية وانخفاض انحلال الكولسترول يحفز تشكل حصيات المرارة.
- يجب عدم إعطاء موانع الحمل للنساء المدخنات فوق سن 35 سنة بسبب زيادة احتمال حدوث حالات خثرية قلبية وعائية.
- لم تثبت الدراسات علاقة موانع الحمل بسرطان الرحم (زيادة أو نقصان)
- قد تخفض المشاركات الحديثة الفموية من خطر سرطان بطانة الرحم وتخفض أيضاً خطر سرطان المبيض.
- تشمل الآثار الجانبية الأخرى زيادة الوزن (بسبب احتباس السوائل والخصائص البنائية للهرمونات) بالإضافة إلى التوهج والاكتئاب والطبع الحاد وتغيرات الجلد (حب الشباب) والغثيان وآلام الثدي.

الحركية الدوائية

- تمتص **المشتقات الطبيعية** بسهولة عبر السبيل الهضمي، الجلد، والأغشية المخاطية. يستقلب استراديول في الكبد.
- تمتص **المشتقات الصنعية** مثل ايتينيل استراديول وميسترانول بعد تناولها فموياً. يستقلب ميسترانول بسرعة إلى ايتينيل استراديول والذي يستقلب بشكل أبطأ من المشتقات الطبيعية في الكبد والأنسجة المحيطية. لذلك تتميز المشتقات الصنعية بمفعول أطول وتأثير أقوى بالمقارنة مع المشتقات الطبيعية.
- تنتقل استروجينات في الدم من خلال الارتباط مع الالبومين أو الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية. يكون التوافر الحيوي للاستروجين الفموي منخفضاً بسبب استقلاب المرور الكبدي الأول حيث تعطي مشتقات غلوكورونية أو كبريتية.
- تطرح المستقلبات عن طريق الصفراء ثم يعاد امتصاصها عن طريق الدوران المعوي الكبدي
- تطرح المستقلبات غير الفعالة عن طريق البول.

التداخلات الدوائية

1. يؤدي تناول موانع الحمل مع محفزات الانزيمات الكبدية (مثل فينيتوئين وباربيتيورات وكاربامازيبين وريفامبين) إلى فشل موانع الحمل

2. يؤدي تناول موانع الحمل مع الصادات الحيوية مثل (تتراسيكلين وامبيسيللين) إلى فشل موانع الحمل.

2. موانع الحمل الحاوية بروجستين فقط (حبوب صغيرة)

يعطي هذا النوع من الأدوية عند وجود مضاد استطباب لمشاركة موانع الحمل كما هو الحال عند المرأة المرضع (لأن ارتفاع تركيز الاستروجين يثبط افراز الحليب)، وعند النساء المدخنات وفوق سن 35 سنة (الشكل 10).

غالباً لا يحدث الطمث عند هؤلاء النساء لكن قد تحدث نزوفات بسيطة وغير منظمة أو حدوث طمث خفيف خلال السنة الأولى من تناول هذا النوع من الأدوية. أما طريقة تناولها فهي الأقراص، الحقن (في العضل أو تحت الجلد) أو على شكل غرسات.

الشكل 10 موانع الحمل الحاوية استروجين فقط.

3. موانع الحمل الاسعافية

تشمل موانع الحمل الاسعافية الأدوية التي تعطى لمنع الحمل بعد فشل وسائل منع الحمل الأخرى (تمزق condom) أو عدم استعمال وسيلة حمل أخرى. تحوي في تركيبها على وليفونورجيستريل وهو عبارة عن بروجستين قوي وأليبريستال Ulipristal عبارة عن progesterone receptor modulator، تمنع حدوث الإباضة أنها لا تتسبب بالإجهاض.

يكون مفعول موانع الحمل الاسعافية أفضل عند تناولها مباشرة أو خلال 120 ساعة من الاتصال الجنسي. يوضح الجدول التالي (الشكل 11) آلية استعمال موانع الحمل الاسعافية.

Composition	Effect		Method
Levonorgestrel 0.75 mg	a potent progestin	**2 tablets**	• **One tablet** as soon as possible **within 72 hours** • The **second tablet** should be **taken 12 hours** after the first dose
Ulipristal 30 mg	selective progesterone receptor modulator	**One tablet**	• One tablet as soon as possible

الشكل 11 موانع الحمل الاسعافية

موانع الحمل عند الذكور

إن الهدف من منع الحمل عند الذكور هو تثبيط انتاج النطاف بشكل عكوس دون أن تؤثر على الرغبة الجنسية أو الانتصاب. وفي هذا المجال فإن تثبيط انتاج النطاف بشكل موثوق أمر صعب جداً لأن تثبيط النطاف بنسبة 99% قد يؤدي إلى عدد كاف من النطاف لحدوث الإلقاح.

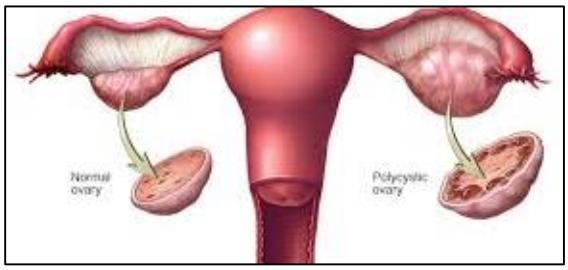
تحوي موانع الحمل عند الذكور على مشاركة (توليفة) من اندروجين مع بروجستين مثل:

- تستوسترون إنانثات testosterone enanthate(حقناً) وليفونورجيستريل (فموياً) بشكل يومي.
- تستوسترون انديكانوات testosterone undecanoate (حقناً) مع ميدروكسي بروجسترون أستات (حقناً)
- لصاقات عبر الأدمة من تستوسترون مع مشتق بروجستين صنعي.

أما عن الصعوبات التي تواجه هذا النوع من المستحضرات فهي:

- اختلاف قدرتها على تثبيط انتاج النطاف (فعالة عند 60% فقط من الرجال)
- الآثار الجانبية الواضحة التي ترافق استعمالها مثل زيادة الوزن وحب الشباب وزيادة حجم البروستات.

الحالات المرضية المتعلقة بالهرمونات الجنسية



1. اضطراب محور تحت الوطاء-نخامة-تكاثر: غالباً ينتج عنه العقم كما في متلازمة المبيض متعدد الكيسات، والأورام البرولاكتينية.
2. انخفاض انتاج استروجين واندروجين: كما في حال قصور الغدد الجنسية أو انقطاع الطمث.
3. النمو غير الطبيعي للأنسجة المعتمدة على الهرمونات: مثل سرطان الثدي، فرط تنسج البروستات، سرطان البروستات، الانتباذ الرحمي، فرط تنسج البطانة وتليف الرحم.

أولاً: متلازمة المبيض متعدد الكيسات Polycystic Ovarian syndrome (PCOS)

هي حالة معقدة تتصف بعدم حدوث الإباضة أو حدوث إباضة من مبيض واحد فقط أو عدم انتظام الإباضة مع زيادة مستويان اندروجين في الدم. تعتبر مشكلة شائعة إذ يقدر حدوثها عند 3% إلى 5% من النساء في سن الانجاب.

تشمل أعراضها (الشكل 12):

- عدم انتظام الطمث أو غيابه بشكل كامل
- عدم حدوث الحمل
- زيادة نمو الشعر على الوجه والصدر أو الظهر
- زيادة الوزن
- ضعف شعر الرأس وتساقطه
- الجلد الدهني وحب الشباب

الشكل *12* **أعراض متلازمة المبيض متعدد الكيسات**

وضعت ثلاث فرضيات لتفسير هذه المتلازمة:

- **الفرضية الأولى (تسمى فرضية LH):** تقوم على أن زيادة تواتر دفعات افراز LH ينبه المبيض لتصنيع كميات متزايدة من اندروجين مثل تستوسترون وأندروستينيديون.
- **الفرضية الثانية (تسمى فرضية الانسولين):** تقوم على ملاحظة أن معظم النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات هن نساء بدينات ولديهن مقاومة للانسولين وتنتج أجسامهن كميات متزايدة من الانسولين. وفي هذه الحالة تتناغم زيادة الانسولين مع LH لتؤدي إلى زيادة انتاج اندروجين من المبيض. لذلك يمكن معالجة النساء المصابات بالأدوية التي تعالج المقاومة للانسولين بشكل نوعي مثل الميتفورمين، حيث يفيد في تنظيم الدورة الطمثية والإباضة ويعيد المستويات الطبيعية لتستوسترون.
- **الفرضية الثالثة (وتسمى فرضية المبيض):** إن خلل اصطناع الهرمونات الجنسية على مستوى خلايا Thecal قد يؤدي إلى زيادة انتاج اندروجينات عند الاستجابة لأي منبه معين.
- من الضروري العلم بأن متلازمة المبيض متعدد الكيسات قد تنتج عن اجتماع واحد أو أكثر من الآليات المقترحة.

علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات

تعالج هذه المتلازمة بكل من:

1. **موانع الحمل الحاوية مشاركات من الاستروجين وبروجستين** كي تثبط انتاج المبيض للتستوسترون
2. **حاجبات الاندروجين** مثل سبيرونولاكتون كي تعاكس التأثيرات المذكورة لزيادة تستوسترون في الدم.

ثانياً: الأورام البرولاكتينية

البرولاكتين هرمون تنتجه الخلايا المنتجة للبرولاكتين في الفص الأمامي للغدة النخامية. يلعب دوراً في تحفيز والمحافظة على انتاج الحليب في الثدي. يثبط الدوبامين إفراز البرولاكتين.

الأورام البرولاكتينية (prolactinoma) هي أورام سليمة تصيب الفص الأمامي للغدة النخامية وتعتبر أيضاً سبباً آخر للعقم عند النساء في سن الانجاب.

أعراض الأورام البرولاكتينية

تثبط زيادة البرولاكتين تصنيع الاستروجين من خلال حجب عمل GnRH وخفض حساسية الخلايا الموجهة للغدد التناسلية لGnRH و بالتالي خفض مستويات كلا من LH و FSH. تحدث الأعراض عند الذكور والاناث كما في الجدول التالي:

الذكور	الاناث
انخفاض مستويات تستوسترون	انخفاض مستوى استروجين
الصداع/ اضطراب الرؤيا	غياب أو عدم انتظام الطمث
انخفاض الرغبة الجنسية	انخفاض الرغبة الجنسية
العقم (نادراً)	العقم (غالباً)
صعوبة الانتصاب	جفاف المهبل
ثر الحليب	ثر الحليب

معالجة الأورام البرولاكتينية

تعتمد على التأثير المثبط لمقلدات الدوبامين، فمثلاً عند الذكور والاناث، يثبط استعمال كلا من كابرغولين أو بروموكريبتين افراز البرولاكتين وأيضاً تفيد في إنقاص حجم الورم وإعادة الوظيفة الطبيعية للخلايا الموجهة للغدد التناسلية والإباضة.

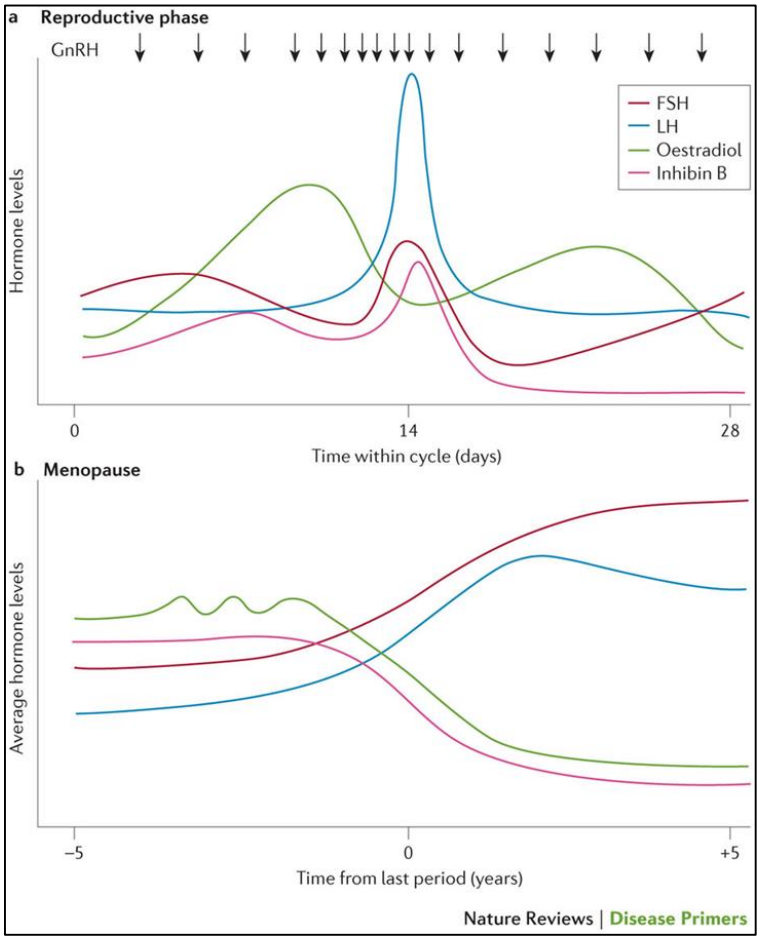
الآثار الجانبية
الغثيان والإقياء.

ثالثاً: انخفاض انتاج استروجين وتستوسترون:
يحدث في حالات مثل:

1. ***قصور الغدد الجنسية الأولي:*** أي انخفاض انتاج الهرمونات الجنسية، تختلف الأعراض حسب عمر المريض سواء كان القصور في مرحلة الطفولة (ينتج عنه تأخر البلوغ والنضج) أو بعد البلوغ حيث يؤدي إلى أعراض مثل انخفاض الطاقة الجسدية وانخفاض الرغبة الجنسية والتثدي وانخفاض الكتلة العضلية ونمو شعر الوجه. يعتمد العلاج على اختيار المعالجة التعويضية للهرمون الناقص.

2. ***سن انقطاع الطمث عند النساء:*** هو ظاهرة فيزيولوجية طبيعية تنتج عن استنزاف جريبات المبيض مما يؤدي إلى انخفاض مستويات استروجين وزيادة مستويات LH وFSH (الشكل 13). يؤدي نقص الاستروجين نتيجة لذلك إلى حدوث أعراض مثل الهبات الساخنة وجفاف المهبل وانخفاض الرغبة الجنسية بالإضافة إلى زيادة خطر الإصابة بترقق العظام.

3. قد لا يحصل لدى الرجال انخفاض كبير في الهرمونات الجنسية مثل الإناث لكن يمكن أن يتناقص تركيز تستوسترون تدريجياً مع مرور الوقت.



الشكل *13* **الدورة الطمثية وتغييرات الهرمونات الجنسية عند النساء.** *a* **في سن الانجاب,** *b* **في السنوات التي تسبق و السنوات التي تلي انقطاع الطمث.**

المعالجة التعويضية للهرمونات Hormone Replacement Therapy (HRT)

1. استروجين وبروجستين:

تهدف المعالجة التعويضية للهرمونات حول سن انقطاع الطمث وما بعد انقطاع الطمث إلى تثبيط الهبات الساخنة ومعالجة الضعف الذي يصيب الأنسجة البولية التناسلية (مثل جفاف المهبل).

من أجل النساء اللواتي لم يستأصل الرحم عندهن، يجب مشاركة البروجستين مع الاستروجين لمنع تحفيز نمو سرطان بطانة الرحم. أما من أجل النساء اللواتي استؤصل الرحم لديهن، يمكن إعطاء الاستروجين بمفرده دون الحاجة لبروجستين.

وبشكل مشابه لموانع الحمل يمكن أن تعطى الهرمونات على شكل أقراص فموية أو لصاقات عبر الأدمة أو على شكل أقراص أو حلقات مهبلية. وأيضاً يمكن أن تزيد خطر حدوث السكتات الدماغية والصمات الرئوية وسرطان الثدي لكنها تخفض من خطر حدوث الكسور الشعرية الناتجة عن ترقق العظام.

2. اندروجين:

تفيد المعالجة التعويضية للأندروجين في علاج قصور الغدد التناسلية عند الذكور. توصي التعليمات الحديثة بإعطاء المعالجة التعويضية لتستوسترون للرجال الذين تظهر لديهم أعراض واضحة من قصور الغدد التناسلية والذين تكون مستويات تستوسترون الدم حوالي (0.3 ng/ml).

تكون مستحضرات تستوسترون الفموية عديمة الفعالية بسبب تخربها بفعل المرور الكبدي الأول لذلك تعطى استرات تستوسترون وتستوسترون إنانثات testosterone enanthateوتستوسترون سايبيونات testosterone cypionateعن طريق الحقن العضلي (مرة كل 2 إلى 4 أسابيع) حتى تصل مستويات تستوسترون إلى التراكيز الفيزيولوجية الطبيعية عند الرجل المصاب بقصور الغدد التناسلية.

يجب عدم إعطاء تستوسترون للرجال المصابين بسرطان البروستات لأن ذلك قد يحرض نمو الورم.

رابعاً: إساءة استعمال الهرمونات الستيروئيدية

يلجأ الرياضيون أحياناً إلى تناول مشتقات الأندروجين بأنفسهم وبكميات تفوق بكثير التراكيز العلاجية Supratherapeutic levels بهدف زيادة كتلة العضلات والكتلة الخالية من الدسم. لكن ذلك يؤدي إلى آثار جانبية كثيرة ناتجة عن تثبيط محور تحت الوطاء-نخامة-تكاثر وبالتالي تثبيط وظيفة الخصية وعدم انتاج النطاف والعقم.

نظراً لأن أندروجين يتحول إلى استروجين بفعالية انزيم اروماتاز لذلك تؤدي مشتقات اندروجين إلى زيادة مستويات استروجين وحدوث التثدي عند الذكور. ومن الآثار الجانبية أيضاً كثرة الكريات الحمراء وخلل استقلاب الدسم (زيادة LDL وانخفاض HDL) وحدوث حب شباب شديد.

وتؤدي أيضاً عند النساء إلى اضطراب أو انقطاع الطمث بالإضافة إلى تساقط الشعر بشكل غير عكوس عند كل من الذكور والإناث.

الشكل 14 استعمال الهرمونات الستيروئيدية عند الرياضيين

خامساً: علاج الأورام المعتمدة على الهرمونات Hormone-dependent tumors

1. **سرطان الثدي:** يعتمد نمو أنسجة الثدي على هرمونات متعددة تشمل استروجين، بروجسترون، اندروجين، برولاكتين، وعوامل النمو المشابهة للانسولين. معظم (ولكن ليس كل) سرطانات الثدي تصنع مستقبلات استروجين وتحفزها المستويات الطبيعية من الاستروجين بينما تثبط مضادات الاستروجين نمو تلك الأورام.

2. **فرط تنسج البروستات/ سرطان البروستات:** تعتمد على اندروجين وتحتاج إلى تحول تستوسترون إلى دي هيدروتستوسترون ضمن خلايا البروستات بفعالية انزيم 5α-reductase.

تصنف الأدوية المستعملة في علاج الأورام المعتمدة على الهرمونات إلى:

1. **الأدوية المثبطة لتصنيع الهرمونات الجنسية:** مثل:
   - مقلدات وحاجبات GnRH
   - مثبطات انزيم 5-ألفا ريدكتاز5α-reductase
   - مثبطات انزيم اروماتاز Aromatase
2. **الأدوية الحاجبة لمستقبلات الهرمونات الجنسية:** مثل:
   - معدلات مستقبلات استروجين النوعية Selective Estrogen receptor modulators (SERMs)
   - حاجبات مستقبلات اندروجين النوعية Androgen Receptor anagonist
   - معدلات مستقبلات بروجسترون النوعية Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs)

مقلدات وحاجبات GnRH

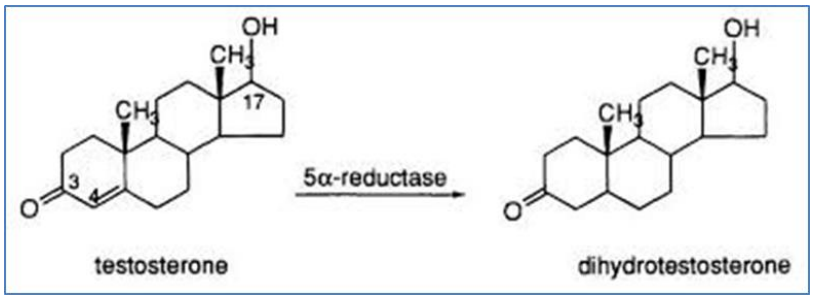
يؤدي التناول **المستمر** ل GnRH إلى تثبيط فعالية الغدة النخامية المنشطة للغدد الجنسية ذلك لأنه وفي الظروف الطبيعية يقوم الوطاء بإفراز GnRH على دفعات. لذلك يمكن تثبيط محور تحت الوطاء-نخامة-تكاثر من خلال التناول المستمر ل:

- **مقلدات GnRH مثل leuprolide, goserelin, nafarelin, buserelin, or triptorelin**
- **حاجبات GnRH مثل cetrorelix, ganirelix, or degarelix**
- تفيد في علاج الأورام المعتمدة على الهرمونات مثل سرطان البروستات وبعض حالات سرطان الثدي.

مثبطات انزيم 5α-reductase

يقوم هذا الانزيم بتحويل تستوسترون إلى دي هيدروتستوسترون كما في الشكل 15 (الشكل الفعال لتستوسترون داخل الخلية)، لذلك فإن تثبيط هذا الانزيم يمنع نمو أنسجة البروستات. يوجد نوعان لهذا الانزيم:

- **النوع الأول Type I reductase**: يتواجد في الجلد والبروستات
- **النوع الثاني Type II reductase**: يتواجد بكثرة في البروستات.



الشكل 15 وظيفة 5α-reductase

أما مثبطات هذا الانزيم فهي:

- **Finasteride**: مثبط نوعي للنوع الثاني type II reductase
- **Dutasteride:** مثبط لكل من النوع الأول و الثاني ل reductase
- يستعمل كل من Finasteride وDutasteride لعلاج الأعراض الناتجة عن فرط تنسج البروستات الحميد، مثل انخفاض تدفق البول وصعوبة التبول (كحل بديل عن الجراحة)
- تشمل الآثار الجانبية انخفاض الرغبة الجنسية واضطراب الانتصاب.

مثبطات انزيم اروماتاز

يعمل انزيم اروماتاز على تحويل اندروجين (تستوسترون) إلى استروجين (17β-Estradiol) لذلك فإن تثبيط هذا الانزيم يثبط اصطناع الاستروجين.

- **مثبطات اروماتاز شديدة الانتقائية مثل: anastrozole and letrozole, exemestane and formestane**
- تستعمل لعلاج نقائل سرطان الثدي أو لمنع عودة السرطان بعد المعالجة الجراحية أو الإشعاعية.
- نظراً لدور الاستروجين في المحافظة على كثافة العظام لذلك قد تعاني النساء المعالجات من حدوث الكسور الشعرية الناتجة عن هشاشة العظام.
- يمكن مشاركتها مع مقلدات GnRH لخفض احتمال عودة الأورام بشكل أكثر فعالية وخاصة عند النساء بعد سن انقطاع الطمث (معدل حدوث سرطان الثدي في خذه الفترة حوالي 20%).

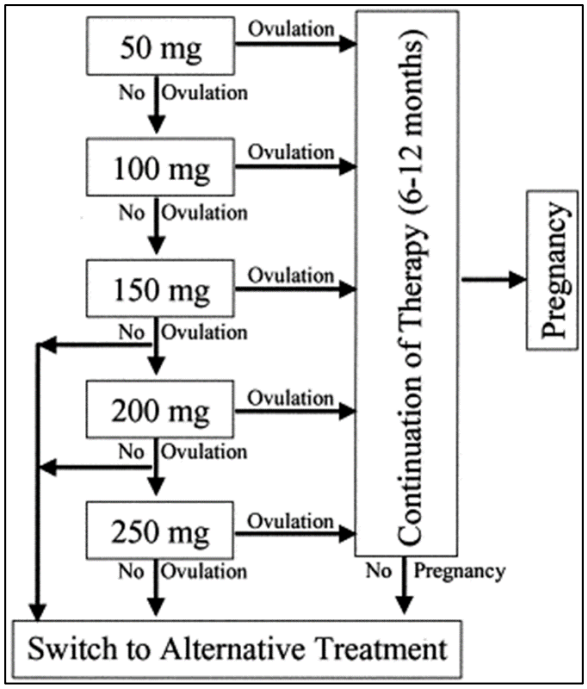
معدلات مستقبلات استروجين النوعية Selective Estrogen receptor modulators (SERMs)

تسمى هذه المواد معدلات مستقبلات لأنها تثبط تأثيرات استروجين في بعض الأنسجة (حاجبة للاستروجين antagonist) وتزيد تأثيرات استروجين في أنسجة أخرى (مقلدة للاستروجين agonist) ويرمز لها SERMs.

- **تشمل Tamoxifen, Raloxifen, Toremifene, Bazedoxifene**

SAERM	الثدي	العظم	بطانة الرحم	الاستعمالات
Tamoxifen	Antagonist -	Partial agonist +	Partial agonist +	علاج والوقاية من سرطان الثدي بعد الاستئصال الجراحي للورم لكنه قد يزيد من خطر سرطان بطانة الرحم
Raloxifene	Antagonist -	Agonist + +	Antagonist -	علاج والوقاية من سرطان الثدي وهشاشة العظام وخاصة عند النساء بعد انقطاع الطمث
Toremifene	Antagonist -			معالجة نقائل سرطان الثدي عند النساء بعد انقطاع الطمث
Bazedoxifene	Antagonist -	Agonist +	Antagonist --	

- **Clomiphene**
- هو عبارة عن SERM يستعمل لتحريض الاباضة من خلال حجب عمل (antagonist) في الوطاء hypothalamus والفص الأمامي للغدة النخامية بالإضافة إلى كونه مقلد جزئي partial agonist في المبيضين.
- يمكن أيضاً أن يستعمل عند النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات.
- تبدأ المعالجة بسيترات كلوميفين بمضغوطة واحدة 50 mg يومياً كما في لمدة خمس أيام متتالية (من اليوم الثالث حتى اليوم السابع من الدورة الطمثية أو من اليوم الخامس حتى اليوم التاسع) مع زيادة الجرعة بمقدار 50 mg في الدورات الطثية التالية حتى حدوث الاباضة. عندئذ يتم تحديد جرعة كلوميفين الفعالة (لا داعي لزيادة الجرعة إلا إذا لم تحصل استجابة).
- لا تزيد جرعات كلوميفين من احتمال الحمل لكن فرط التنبيه قد يزيد من احتمال حدوث الحمل المتعدد.



الشكل16 طريقة المعالجة بكلوميفين

معدلات مستقبلات اندروجين النوعية

تمنع هذه المواد تأثير تستوسترون ودي هيدروتستوسترون على الخلايا الهدف من أمثلتها:

- **Flutamide, Bicalutamide, nilutamidem, enzalutamide** تستعمل لعلاج نقائل سرطان البروستات ويستعمل nilutamide لعلاج فرط تنسج لبروستات الحميد.
- **سبيرونولاكتون (Aldosterone receptor antagonist)** له خصائص حاجبة لتستوسترون يستعمل لمنع التنبيه المفرط لاندروجين لجريبات الشعر.
- **Drospirenone مشتق من سبيرونولاكتون:** له خصائص مشابهة للبروجسترون و حاجبة لاندروجين. يستعمل كمشتق بروجستروني في موانع الحمل المشتركة الحاوية استروجين وبروجسترون.

معدلات مستقبلات بروجسترون النوعية Selective Progesterone receptor modulators (SERMs)

تشمل:

- **Mifepristone:** معدل نوعي لبروجسترون يستعمل لتحريض الإجهاض خلال فترة لا تتجاوز 70 يوم (10 أسابيع) من الحمل و يعود ذلك إلى أهمية بروجسترون في المحافظة على الحمل.
- عادة يتم تناول Mifepristone بشكل متسلسل مع ميزوبروستول misoprostol (وهو عبارة عن مركب بروستاغلانديني يحرض على تقلصات الرحم.
- تعتبر مشاركة (حاجبات بروجسترون مع تحريض تقلصات الرحم فعالة في انهاء أكثر من 95% من الحمل خلال الثلث الأول من الحمل.
- يؤخذ على شكل جرعة واحدة.
- **الآثار الجانبية:** تتمثل في التعقيدات المرافقة للإجهاض والتي قد تؤدي إلى نزف مهبلي شديد. أما ميزوبروستول فيترافق استعماله مع حدوث الغثيان والإقياء.