

به نام خدا

داروهای مرتبط با هیپوفیز

در فارماکولوژی داروها محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-اندوکرین اهمیت خاصی دارد. خلاصه هورمون های این محور به شرح زیر است:

Hypothalamus	Pituitary	
CRH	ACTH	Cortisol/DHEA
GnRH	LH/FSH	Sex Hormones
TRH	TSH	T4 / T3
GHRH (Somatostatin)	GH	IGF-1
Dopamin	Prolactin	

هورمون های هیپوفیز خلفی هم شامل دو هورمون Vasopressin و Oxytocin است.

داروهای موثر در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (که به شکل خلاصه محور HPA خوانده می شود):

Corticotropin-releasing hormone, CRH

یک پلی پپتید 41 اسید آمینه ای است که باعث آزاد شدن ACTH از هیپوفیز قدامی می شود

Corticotropin-releasing Factor, Corticorelin

داروی سنتتیک CRH است که در تست تشخیصی اختلالات آدرنال استفاده می شود. 0.1 mg/iv به شکل تک دوز برای بررسی فعالیت محور HPA استفاده می شود و در صورت مصرف ادامه دار آن می توان سندرم کشینگ را از بیماری آن باز شناخت به این ترتیب که در بیماری کوشینگ منشا یک آدنوم هیپوفیزی است که با تزریق کورتیکورلین ترشح ACTH یا نرمال و یا بیشتر از نرمال می شود اما اگر ترشح ACTH اکتوپیک باشد بعد تزریق مقدار ACTH افزایش نمی یابد. از عوارض جانبی این دارو می توان به فلاشینگ اشاره کرد. این دارو ساختاری شباه CRH دارد و در دوپینگ از آن برای ↑ قدرت و تحمل بدن نسبت به استرس ورزش (زیرا باعث ↑ میزان کورتیزول بدن می شود) استفاده می شود اما به راحتی قابل تشخیص است.

Adrenocorticotropin Hormone (ACTH)

از زنجیره پلی پپتیدی بزرگتری به نام pro-opiomelanocortin (POMC) ساخته می شود این پلی پپتید در بافت های مختلفی سنتز می گردد (مثل مغز، هیپوفیز، لنفوسیت ها و...) که بسته به نوع بافت فرآورده های متفاوتی از آن حاصل می شود.

از این پلی پپتید ملانو کورتین هم ساخته می شود (MSH)

اینجا چند نکته مهم است:

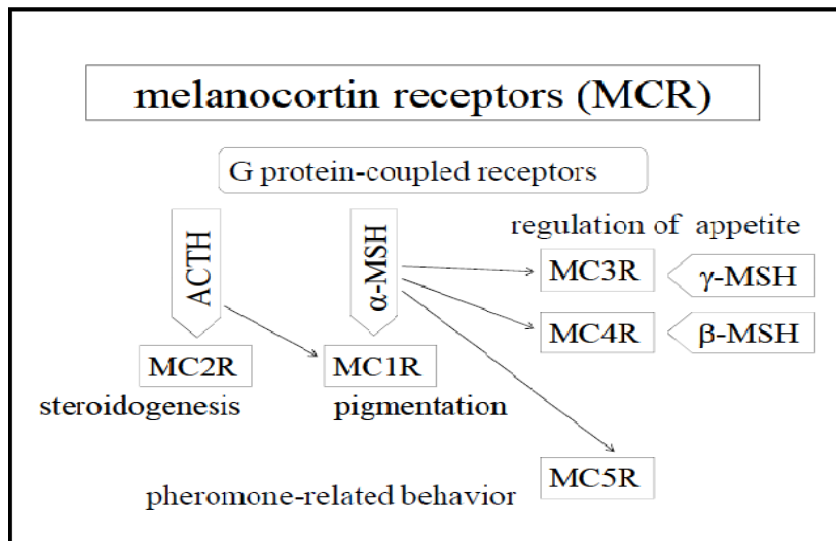
- 1- گیرنده ACTH و MSH ارتباط نزدیکی دارند
- 2- ما خود ACTH را به عنوان دارو استفاده نمی کنیم زیرا خاصیت آندروژنی ایجاد می کند.
- 3- ACTH 39 اسید آمینه دارد که aaهای 6-10 (اهمیت در تحریک گیرنده و استروئیدوژنز) و 15-18 (↑افینیته گیرنده به دارو) آن اهمیت فارماکولوژیک دارد. بنابراین aa 24 اول انرا تحت عنوان Cosyntropin یا Tetracosactide تهیه کرده اند.

گیرنده ACTH ملانو کورتین نام دارد که 5 نوع از آن شناخته شده است نوع 2 توسط ACTH و نوع 1 توسط MSH تحریک می شود

اما به علت ارتباط نزدیک آنها با هم در دوز بالای ACTH روی گیرنده نوع 1 هم اثر کرده و باعث هیپرپیگمانتاسیون پوست



میشود گیرنده نوع 3 و 4 در CNS بوده و در کنترل وزن و اشتها نقش دارد و نوع 5 هم در حیوانات در پاسخ به فرومون دخیل است.



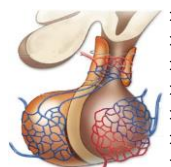
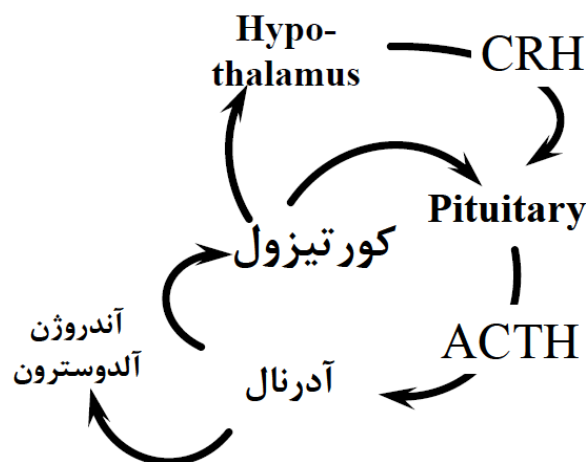
نیمه عمر ACTH در خون 15' است و اثرش هم سریع می باشد بعد اتصال به گیرنده باعث \uparrow cAMP شده که هم سنتز کلسترول (پیش ساز سنتز استروئیدها) و هم ورود آن به سلول را \uparrow می دهد که باعث \uparrow استروئیدوزن (Mineralocorticoids, Glucocorticoids) و dehydroepiandrosterone (DHEA) میشود. بخش عمده سنتز استروئیدها در میتوکندری رخ می دهد.

اثر ACTH در ترشح استروئیدها

زخیره استروئیدها ناچیز است و به محض تحریک سنتز آغاز میشود و مقدار سنتز با \uparrow دوز ACTH \uparrow می یابد. در ابتدا سنتز با وجود آنزیم های موجود است و بعد آنزیم های جدید سنتز می شوند (مرحله القای آنزیم ها \leftarrow \uparrow سنتز)

\uparrow دوز ACTH در مدت طولانی به تدریج باعث \uparrow دوز کورتیزول و \uparrow حجم آدرنال می شود (هیپرتروفی آدرنال) بنابراین سایز آدرنال به میزان ACTH وابسته است. تجویز کورتیزول یا انواع دیگر گلوکوکورتیکوئیدها باعث همار محور HPA شده (به عنوان یک تست مهاری هم استفاده می شود) که نارسایی آدرنال ایاتروژنیک یا ثانویه را به دنبال دارد که در آن حجم آدرنال \downarrow مییابد. تجویز همزمان Cosyntropin به همراه کورتیزول می تواند مانع آتروفی آدرنال گردد (البته زیاد کارآمد نیست).

کورتیزول با فیدبک منفی محور را مهار میکند.



اختلال سنتز کورتیزول باعث \uparrow غلظت ACTH شده \leftarrow \uparrow پیش ساز های کورتیزول \leftarrow هدایت به سمت ساخت آندروژن ها \leftarrow سندرم آدرنوژنییتال ارثی (فقدان کورتیزول)

ترشح روزانه کورتیزول 10-20 mg است که تحت تاثیر استرس و سایتوکاین ها \uparrow می یابد و میتواند به 100-200 mg در روز برسد که اصطلاحاً دوز استرس کورتیزول نام دارد. مبنای استرس القای سایتوکاین هاست بنابراین اگر کورتیزول تجویز و محور HPA مهار شود پاسخ به استرس مختل می شود.

فاکتور های اصلی در کنترل ترشح ACTH:

سیکل خواب و بیداری

استرس

CRH

غلظت کورتیزول آزاد

اگر یک گلوکوکورتیکوئید قوی با دور بالا تجویز کنیم چه اتفاقی می افتد؟

مهار محور HPA توسط گلوکوکورتیکوئیدهای قوی

مدت تجویز دارو	فعالیت HPA بعد از قطع دارو
یک هفته یا کمتر	برگشت فعالیت به حالت نرمال
دو هفته یا بیشتر	عدم پاسخ به استرس تا شش ماه
چند ماه	نارسایی ثانویه آدرنال به مدت طولانی

اگر فردی به مدت طولانی تحت دروان با کورتون بود (مثلاً در آسم، روماتوئید آرتریت و...) قطع ناگهانی دارو می تواند باعث مرگ فرد شود زیرا بدن خود فرد قادر به ساخت کورتیزول نیست پس باید برای مدتها دوز فیزیولوژیک دارویی را تجویز کنیم.

تست دگزامتازون یا تست مهاری کورتیزول

به دو شکل انجام می شود

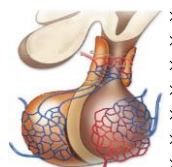
1- ساعت 11 شب دو قرص نیم میلی گرمی دگزامتازون را به فرد داده 8 صبح روز بعد غلظت کورتیزول خونش را اندازه می گیریم اگر

کمتر از 1/8 میکروگرم بر دسی لیتر بود یعنی محور سالم است و جواب تست مثبت می باشد

2- مثل روش قبلی اما باید به فرد 4 قرص را به فواصل 6 ساعته بدهیم و 8 صبح روز بعد مقدار کورتیزول را اندازه بگیریم.

سنتز کورتیزول از پرگنونولون انجام می گیرد و تفاوت کورتیزول با سایر کورتون ها وجود 3 گروه OH در محل کربن های 11، 17 و 21 است که هر کدام نباشد کورتیزول قادر به فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی نیست.

تست Methyra:



آنزیم **cyp11B1** یا **11-هیدروکسیلاز** در تولید کورتیزول بسیار مهم است. داروی **Methyrapone** می تواند آنرا مهار کند بنابراین پیش ساز کورتیزول (11 دزوکسی کورتیزول) افزایش می یابد و اثر مهاری بر محور برداشته می شود $\leftarrow \text{ACTH}$ این تست به این صورت است که دارو را که به شکل قرص های 500 mg هستند به میزان $30 \frac{\text{mg}}{\text{kg}}$ (4 تا یا بیشتر تا حد اکثر 4 gr) نیمه شب تک دوز یا 4 بار هر 6 ساعت بدهیم و 8 صبح روز بعد غلظت 11 دزوکسی کورتیزول بیشتر از $(10 \cdot \text{g/dL})$ (290 nmol/L) و ACTH را اندازه گیری کنیم که این دو افزایش دارند و کورتیزول کاهش می یابد. در ادرار هم غلظت 17 هیدروکسی کورتیکواستروئید قابل اندازه گیری است. تست خوبی برای بررسی محور **HPA** است.

درمان هیپرکورتیزسم: 500 – 750 mg /tid-qid، در درمان سندرم کوشینگ استفاده می شود.

تداخلات دارویی این تست:

مصرف گلوکوکورتنی $\leftarrow \text{ACTH}$ بالا نمی رود.

مصرف دارو هایی که متابولیسم **Methyrapone** را افزایش می دهند مثل phenytoin

اثر سیستم ایمنی بر محور **HPA**:

سیتوکاین های التهابی از منوسیت ها

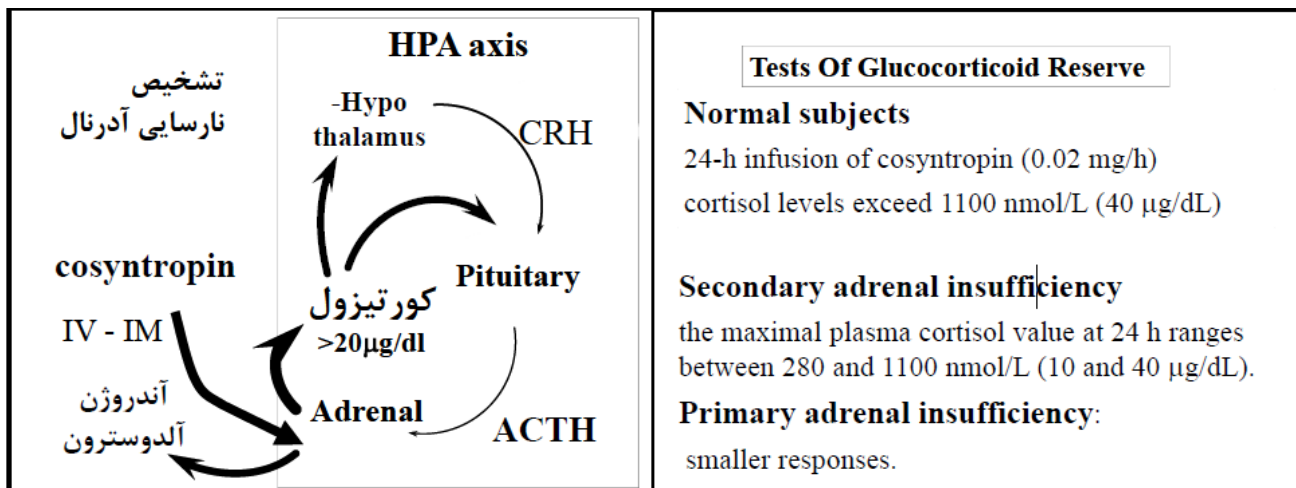
TNF

اینترلوکین ها ($\text{IL-1}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, and IL-6)

\leftarrow باعث ترشح **CRH and/or AVP**

Tests Of Glucocorticoid Reserve

با تجویز **Cosyntropin** میزان کورتیزول \uparrow می یابد اما در نارسایی آدرنال این \uparrow را نداریم. میزان کورتیزول در نارسایی اولیه و ثانویه متفاوت است.



اثرات درمانی **Cosyntropin** با \uparrow کورتیزول است ولی این اثر قطعی نبوده اما هدف درمانی است. **Cosyntropin** باعث \uparrow خواص گلوکوکورتیکوئیدی، مینرالوکورتیکوئیدی و آندروژنی می شود و همین امر کاربرد آنرا محدود کرده است.

تست **Insulin-induced hypoglycemia**

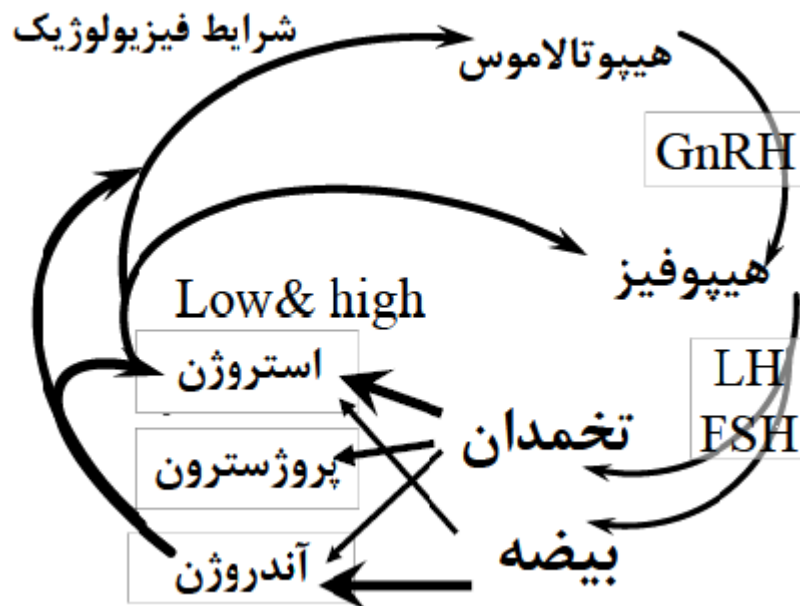
انسولین \leftarrow هیپوگلیسمی \leftarrow تحریک ترشح **ACTH**

اگر به فردی 0.05 to 0.1 U/kg IV انسولین بدهیم غلظت قند بازال وی 50٪ زیر مقدار پایه می رود یعنی هیپوگلیسمی شدید که باعث

تپش قلب می شود اما فرد را به اغما نمی برد زیرا پاسخ طبیعی \uparrow کورتیزول به مقدار بیش از 500 nmol/L (18 $\mu\text{g/dL}$) است.



فارماکولوژی گونادوتروپین ها



استروژن، پروژسترون و آندروژن در هر دو جنس تولید می شود و فید بک منفی بر روی CNS در هر دو جنس بر عهده استروژن است. آندروژن ها هم بر CNS اثر دارند اما عمدتاً بر CNS با تبدیل استروژن به استرادیول اعمال می شود. داروهای این دسته اثر مشابهی بر مردان و زنان دارد. داروهای مهار کننده استروژن در مردان هم باعث \uparrow گنادوتروپین ها می شود (اثر مهاری استروژن روی CNS برداشته می شود).
اثر استروژن ها در CNS:

به علت وجود دو نوع گیرنده در غلظت کم که به شکل پیوسته ترشح شود اثر مهاری دارد اما با \uparrow استروژن اثر تحریکی بر CNS اعمال می شود یعنی \uparrow گنادوتروپین ها (مثل ترشح زیاد LH در وسط سیکل جنسی خانم ها و یا مصرف دارو های ضد بارداری) اگر فولیکولی رسیده باشد و دوز بالا استروژن ترشح کنیم تخمک گذاری القا می شود (به علت LH surge) و این روش در القای بارداری استفاده می شود. به طور کلی تجویز مداوم استروژن در هر دو جنس باعث مهار گامتوژن می شود استفاده از آندروژن ها با دوز بالا هم همین اثر را داراست و در دوپینگ باعث آرواسپرمی می گردد.

آندروژن ها در خانم ها دو دسته اند: آندروژن آدرنال که DHEA است و از گنادها آندروستندین ترشح می گردد که اگر زیاد باشد باعث هیرسوتیسم و آکنه می شود حال با مصرف OCP آندروژن گناد ها مهار می شود و آندروژن آدرنالی هم با مصرف گکو کورتیکوئیدها مثل دگزامتازون مهار می شود.

تجویز آنتی استروژن در دو جنس باعث \uparrow گنادوتروپین ها، درمان نازایی (با تحریک گامتوژن) و \uparrow میل جنسی در آقایان می شود.

Gonadotropins Releasing Hormone (GnRH)

ترشح فیزیولوژیک آن پالساتیو بوده (به فاصله هر 90' که موجب \uparrow ترشح گنادوتروپین ها می شود)

Gonadoreline

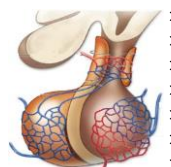
داروی سنتتیک GnRH است که باعث \uparrow ترشح LH می شود (تست تشخیص فعالیت هیپوفیز)

تجویز متناوب آن (با فاصله هر 2 ساعت) باعث تحریک ترشح گنادوتروپین ها، درمان نازایی و درمان cryptorchidism می شود.

میتوان هم از خود GnRH و هم از Gonadoreline استفاده کرد منتها از نظر مؤثر بودن و بی خطر بودن گنادورلین بهتر است زیرا

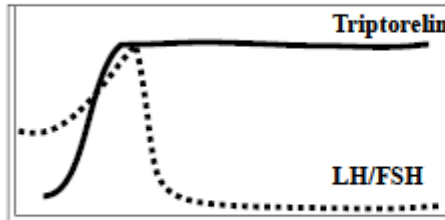
فیدبک منفی محور را از بین نمی برد و باعث hyperstimulation تخمدان نمی شود اما از نظر قیمت و روش تجویز خود

GnRH راحت تر است. در IVF برای تحریک کنترل شده تخمدان از گنادورلین استفاده می شود.



گنادورلین یک دکا پپتید است که با تغییر α های آن می توان انواع آگونیست های گیرنده GnRH را تولید کرد از جمله: **Gosereline**، **Triptorelin** و **Nafarelin**، **Buserelin**، **Leuprolide**، سطح گنادوتروپین ها \uparrow می یابد اما در ادامه به علت down-regulation گیرنده ها سطح گنادوتروپین ها به زیر خط پایه افت می کند یعنی مهار گنادوتروپین ها.

GnRH Agonists Action



Triptorelin

مهار ترشح گنادوتروپین ها

کاربرد های درمانی:

درمان سرطانهای پستان و پروستات
اثر کنتراسپتیو
اندومتريوزیس
بلوغ زودرس

همراه با تجویز گنادوتروپین ها در درمان نازایی (تا زمان تخمک گذاری در دست ما باشد).
عوارض جانبی: ناشی از مهار استروژن است ← گرگرفتگی و خشکی واژن

GnRH antagonists

این مثال ها همه رقابتی هستند: **Cetrorelix** و **Ganirelix**، **Abarelix**

تجویز همراه با گنادوتروپین ها

مزیت **Ganirelix** جلوگیری از LH surge ← جلوگیری از اوولاسیون زودرس.

کاهش سندرم تحریک زیاد تخمدان

مزیت بر آگونیست ها: شروع اثر سریعتر

در هیپرتروفی پروستات آگونیست های GnRH داده می شود که در ابتدا به علت افزایش گنادوتروپین ها شدت بیماری \uparrow می یابد اما بعد یک هفته بهبود حاصل می شود.

Gonadotropin Hormans

شامل: LH و FSH این هورمون ها خاص گونه هستند.

✓ در یائسگی اثر استروژن برداشته شده میزان آنها \uparrow می یابد ← مقدار گنادوتروپین ادرار افزایش یافته که می توان انرا استخراج کرد

به نام Human Menopausal Gonadotropins (HMG)

✓ Urofollitropin (uFSH) خالص شده FSH است و گرانتر می باشد. به شکل آمپول بوده و هرچند مقداری LH هم دارد اما

عمده آن FSH است.

✓ (follitropin α , follitropin β (rFSH) نوع recombinant FSH است و بسیار گرانتر.

✓ LH: خود آن به عنوان دارو وجود ندارد می توان به جای آن از Human Chorionic Gonadotropins (H.C.G.) که از

ادرار خانم های حامله به دست می آید استفاده نمود. (آمپول های 500 U 2500 U 5000 U) در افراد حساب



H.C.G می توان از (Chorionic-gonadotropin alfa (OVIDREL که خالص شده گنادوتروپین است استفاده کرد.

✓ rLH (LUVERIS) نوع : LH, recombinant است که بسیار گران می باشد.

✓ Menotropins شامل: LH=75 U FSH=75 U

پروتکل القاء اولالاسیون

کاهش عوارض خطرناک:

- ❖ تحریک شدید تخمدان
- ❖ بزرگ شدن تخمدان
- ❖ هیپوولمیا
- ❖ شوک
- ❖ چندقلو زایی

اثرات دارو وابسته به دوز بوده پس در این موارد از دوز کم شروع کرده و کم کم دوز را افزایش می دهیم. در هر درمانی باید همواره اندکس اثر بخشی را محاسبه کرد که در اینجا این مقصود با اندازه گیری میزان استروژن پلازما و اندازه گیری رشد فولیکول ها در تمدان به وسیله سو نوگرافی حاصل می شود.

مقدار دوز: از 1 آمپول روزی یکی برای 5 روز تا 2 آمپول در روز برای 12 روز. در IVF از GnRH آگونیست ها و آنتاگونیست ها استفاده می شود. از یک ماه قبل IVF GnRH آگونیست ها شروع شده به همراه یک کنتراسپتیو و یا تنها و بعد از یک دوره قاعدگی گنادوتروپین را آغاز می کنیم.

پروتکل افزایش اسپرماتوژنز

HCG 2000U 3 inj/week for six mon.

HCG 2000U 2 inj FSH 3 inj/week

Somatotropic hormones

Growth hormone (GH)

Prolactin (PRL)

Placental lactogen (PL)

Growth Hormone

از این سه مورد تنها از GH در درمان (اختلالات رشد) استفاده می شود.

توسط سوماتوترو ها از هیپوفیز قدامی ترشح می شود و یک مخلوط هتروژن است :
22KD درمانی است و نوع recombinant ساخته شده است. دو پینگ با آن به علت تفاوت در درصد انواع موجود در دارو با درصد های طبیعی بدن به راحتی قابل تشخیص است.

20KD که 5-10% GH در گردش خون را شامل می شود.

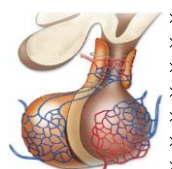
اتصال به پروتئین (بیش از 50%) باعث ↓ clearance آن می شود.

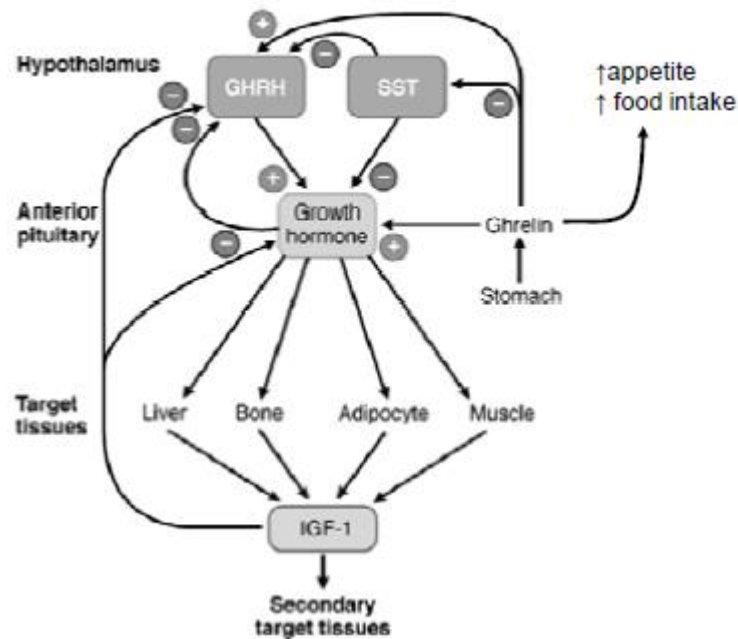
تحریک ترشح توسط GHRH و مهار آن توسط سوماتواستاتین (SST)

اثرات GH توسط IGF1 که از کبد، بافت چربی، استخوان و عضلات ترشح می شود، به شکل پاراکرین و عمدتاً انوکرین اعمال میگردد.

IGF1 با فیدبک منفی بر CNS باعث مهار ترشح GH می شود. خود GH هم اثر مهاری بر ترشح خودش دارد.

از معده گرلین ترشح شده که اثر مهاری روی سوماتواستاتین و اثر تحریکی بر GHRH دارد ← GH↑





GH secretion modulators

Stimulators

- Hormones (Ghrelin , Estrogen)
- Dopamin
- 5-HT
- α_2 -adrenergic receptor agonists
- Hypoglycemia
- Exercise
- Stress & emotional excitement
- Ingestion of protein-rich meals

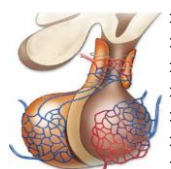
Inhibitors

- β -adrenergic receptor agonists
- free fatty acids
- IGF-1
- GH
- High glucose intake

*در افراد دیابتی که انسولین می زنند اپی زوت های هیپوگلیسمی باعث افزایش GH می شود.

*در افرادی که مشکوک به زیادی GH در آنها هستیم تست تحمل گلوکوز را انجام می دهیم که باید GH مهار شود اما در آدنوم هیپوفیزی مترشحه GH تحمل گلوکوز ایجاد نمی شود.

*اثرات GH یا توسط خودش است یا توسط IGF1 خود GH باعث مقاومت به انسولین می شود پس در تجویز آن این نکته را مد نظر قرار دهید.



* پس از اتصال هورمون به رسپتور، گیرنده ها با هم زوج شده و اثرات آگونیستی القا می شود در اینجا داروی **pegvisomant** که آنتاگونیست رقابتی با GH است با اتصال به گیرنده مانع زوج شدن آنها شده و در درمان آکرومگالی مورد استفاده قرار می گیرد.

GH های موجود در بازار: Somatropin به نام تجاری **Protropin®** که خود GH است و بیشتر در بازار استفاده می شود. **Somatrem** یا (methionyl human growth hormone) که یک متیونین از GH بیشتر دارد.

کاربرد های درمانی :

- ✓ درمان کوتاهی قد کودکان ناشی از کمبود GH
- ✓ درمان کوتاهی قد ایدیوپاتیک کودکان (اما این دارو گران است هنوز اثراتش قطعی نیست و می تواند ایجاد دیابت کند و سایر عوارض شناخته شده نمی باشد) 25-50 g/kg روزی یکبار عصر ها زیر جلدی تزریق می شود. و IGF1 سرم اندازه گیری شود.
- ✓ درمان بیماران AIDS تحلیل رونده همراه با کمبود GH
- ✓ ضد پیری (با ↑ سن توده عضلانی تحلیل می رود. در افرادی که کمبود GH دارند خوب است اما در سایرین مرگ ومیر را ↑ می دهد).

گاه به برخی بیماران بستری می دهند تا از تحلیل عضلانی جلوگیری شود.

✓ دامپزشکی

✓ دوپینگ

Contraindications

- ❖ جراحی شکم و قلب باز
- ❖ ترومای چندگانه در اثر تصادف
- ❖ نارسایی حاد تنفسی
- ❖ هرگونه شواهد نئوپلازی
- ❖ رتینوپاتی

Mecasermin : (IGF-1 binding protein 3)

پروتئین باندینگ باعث ↑ طول اثر دارو می شود. در افرادی کاربرد دارد که گرچه GH آنها بالاست اما قد کوتاه اند (مقاوم به GH هستند). مهمترین عارضه = هیپوگلیسمی زیرا رسپتور انسولین و IGF-1 با هم واکنش متقاطع دارند. با مصرف این دارو افرادی که انسولین استفاده می کنند بیشتر در خطر هیپوگلیسمی هستند.

درمان ژیگانتیسم و آکرومگالی:

- ✓ آنالوگ های سوماتواستاتین
- ✓ آگونیست های دوپامین
- ✓ آنتاگونیست های رسپتور GH

آنالوگ های سوماتواستاتین

Lanreotide و Octreotide

خود سوماتواستاتین دو نوع 24 و 14 aa ای دارد که فقط 4 aa آن مهم است و در ساختار دارو ها به کار می رود.

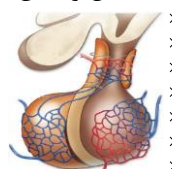
کاربرد های درمانی : در مان آکرومگالی و انسولینمی

↓ جریان خون GI و درمان هیپوتانسیون وضعیتی بعد از غذا

قبل و حین جراحی دستگاه گوارش خصوصا پانکراس

مهاری ترشح هورمون رشد - انسولین - گلوکاگون - گاسترین

آگونیست های دوپامین



Cabergolin و Bromocriptin

در افراد عادی باعث تحریک ترشح GH شده در آکرومگال ها باعث مهار GHRH می شود

آنتاگونیست های رسپتور GH**Pegvisomant**

در تجویز آن تست های عملکردی کبد باید کنترل و فیدبک منفی توسط GH و IGF1 مد نظر گرفته شود.

Prolactin

هورمونی خاص گونه است. دوپامین باعث مهار آن و مکیدن پستان و TRH باعث تحریک ترشح آن می شود. عملکرد آن تنظیم ترشح شیر همراه با هورمونهای دیگر است از جمله انسولین، استروژن، پروژسترون و کورتیزول دوپامین آنتاگونیست ها که عمدتاً داروهای آنتی سایکوتیک هستند باعث ↑ ترشح پرولاکتین می شوند مثل: Phenothiazines، Halopridol و متوکلوپرامید که داروی آخر یک ضد استفراغ است و در افراد با شیر دهی نرمال منع مصرف دارد زیرا که باعث ↑ میزان شیر می شود که از این عارضه می توان در افراد کم شیر سود جست. کمبود شیر همیشه ناشی از کمبود پرولاکتین نیست و مکیدن شیر در افزایش آن نقش مهمی دارد.

داروهای مهار کننده پرولاکتین

شامل: Dopamin agonists. Cabergolin و Bromocriptin

در افراد با گالاکتوره (ترشح نا به جای شیر) و هیپرگالاکتمی استفاده می شود. مهمترین عارضه ی آگونیست های دوپامین تهوع است که با تجویز مدام آنها این عارضه ↓ می یابد (ابتدا از دوز کم شروع کرده و آنرا ↑ دهید تا این عارضه حداقل گردد). عارضه دیگر آنها اختلالات رفتاری و عوارض سایکوتیک است. Cabergolin طول اثر بیشتری نسبت به Bromocriptin دارد. تا زمانی که این دارو ها مصرف شود مهار پرولاکتین (تا زیر خط پایه) ادامه دارد.

دوز: قرص های 1-0.5 mg، روزی دو بار نصف قرص و سپس بررسی پاسخ که اگر ایجاد نشده بود تا 2/5 mg در روز قابل افزایش است.

هورمون های هیپوفیز خلفی

داروهایی که بر انقباضات رحم اثر می کند:

داروهایی که حرکات رحم را افزایش می دهند ← داروهای اکسی توسیک

داروهایی که حرکات رحم را کاهش می دهند ← داروهای شل کننده رحم - داروهای توکولیتیک

Oxytocic drugs

Oxytocin ✓

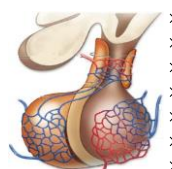
Methylergonovine ✓

Prostaglandin E2 ✓

Prostaglandin F2α ✓

حساسیت عضله رحم به داروهای اکسی توسیک:

اکسی توسین



رحم غیرحامله، رحم نابالغ غیرحساس به اکسی توسین
افزایش حساسیت رحم با پیشرفت روندحامله
پروستاگلاندین ها و ترکیبات ارگو
حساسیت یکسان رحم غیرحامله و رحم حامله
افزایش حساسیت رحم با پیشرفت روندحامله

در اختلالات قانندگی از ترکیبات ارگو و بعد از زایمان از اکسی توسین و ارگو استفاده می شود.

Oxytocin

تحریک انقباضات رحم در سه ماهه سوم بارداری
تحریک خروج شیر

اثرات فارماکولوژیک اکسی توسین

اثر بر دستگاه تناسلی

کاهش پتانسیل استراحت میومترיום

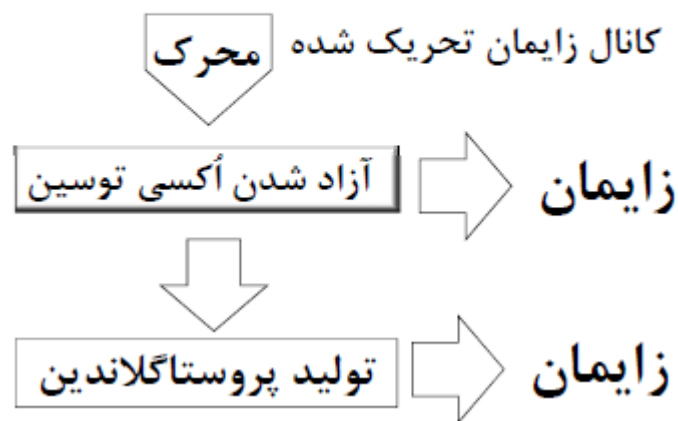
اثر مستقیم روی میومترיום (ناحیه فاندوس)

با افزایش سن بارداری حساسیت رحم به اکسی توسین افزایش می یابد

انقباض رحم از فوندوس آغاز شده و به طرف پایین هدایت می شود ← کمک به خروج نوزاد

مکانیسم اثر اکسی توسین: گیرنده های وابسته به فسفولیپاز C

نقش اکسی توسین در زایمان

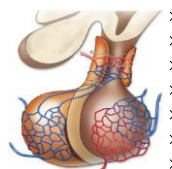


تولید پروستاگلاندین در میومتر با عث تقویت اثر اکسی توسین در زایمان میشود.

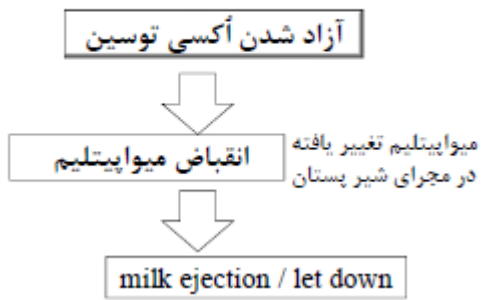
تجویز آنتاگونیست های اکسی توسین و یا توقف ترشح پروستاگلاندین باعث مهار زایمان می شود.

اثر اکسی توسین بر رحم حامله (انقباضات ریتمیک)

- ✓ افزایش قدرت انقباضی
- ✓ افزایش فرکانس انقباضات
- ✓ افزایش زمان پایداری انقباضات



نقش اکسی توسین در شیردهی



(1) اثر بر دستگاه تناسلی

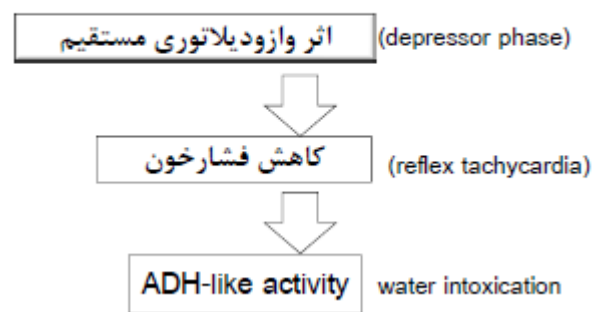
- حساسیت میومترיום
- رحم حامله
- غلظت بالا:
- انقباض رحمی پایدار/تتانیک
- رحم غیر حامله، رحم نابالغ
- غیر حساس

* ترشح اکسی توسین با مکیدن شیر تحریک می شود.

* اکسی توسین در خروج شیر نقش دارد نه در ترشح آن.

* مادرانی که در تولید اکسی توسین مشکل دارند و یا دچار ترک نوک پستان هستند می توانند یک آمپول اکسی توسین را شکسته و پنبه ای را به آن آغشته کرده و داخل بینی قرار دهند ← فوران شیر

اثر اکسی توسین بر سیستم قلب و عروق



* اکسی توسین باعث احتباس آب و نمک می شود به علاوه این دارو را همراه با سرم دکستروز (مقدار زیادی مایع) تجویز می کنند ← باید مراقب مسمومیت با آب باشیم.

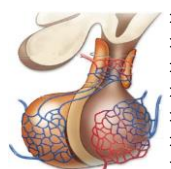
فارماکوکینتیک اکسی توسین

اکسی توسین نیمه عمر 3' دارد و سریع در خون متابولیزه می شود اگر انفوزیون اکسی توسین را آغار کنیم بعد 4 نیمه عمر (12') به حداکثر اثر بخشی می رسیم اما چون عوارض جانبی به دوز وابسته است ما کم کم دوز را بالا می بریم بنابر این تا حداکثر اثر بخشی حدود 30'-20' زمان لازم است بعد از سپری شدن این زمان انقباضات رحم را بررسی می کنیم اگر القا نشده بود آرام دوز را ↑ می دهیم (بسته به شرایط که برای القای زایمان است یا برای تقویت آن مقدار متفاوت است)

کاربرد داروهای منقبض کننده رحم (داروهای اکسی توسیک)

Oxytocin	القاء زایمان در انتهای بارداری
Oxytocin	تقویت زایمان
Oxytocin methylergonovine	جلوگیری از خونریزی های رحمی
PGE ₂ , PGF ₂ α	سقط درمانی

برای جلوگیری از خونریزی رحم مصرف اکسی توسین به علت انقباض رحم باعث ↓ خونریزی شده اما درد زایمان را دهد.



سقط درمانی ← در 60 روز اول توسط آنتی پروژسترون و در سه ماهه دوم توسط PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ القای زایمان در فرد با نارسایی جفت و اندیکاسیون پره اکلامپسی پروتوکل خاصی دارد و باید برونش های جنین به بلوغ کافی رسیده باشند و گر نه از یک گلوکو... که معمولا بتامتازون است استفاده می شود تا سورفاکتانت کافی ترشح شود. باید مراقب بود که مادر قبلا تحت جراحی نبوده نباشد (خطر پارگی رحم)، وضعیت جنین مناسب بوده و جنین تحت استرس نباشد.

روش های القای زایمان

روش با احتیاط:

با دوز 1mU/min شروع می کنیم و 30-40 دقیقه با همین دوز ادامه می دهیم.

روش تهاجمی تر:

با 6mU/min شروع کرده و به فواصل هر 20'، 2 mu اضافه شود تا زایمان مطلوب رخ دهد ولی اگر تا 40 mlU/minute رسیدیم اما زایمان القا نشد دیگر دوز را افزایش ندهید زیرا فایده ای ندارد. وقتی پاسخ شروع شد باید دوز دارو را کاهش داد زیرا پروستوگلندین ها هم در بدن ایجاد می شوند و حساسیت سیستم ↑ می یابد. *در زایمان طبیعی نیاز به تقویت نیست و روش محتاطانه ارجح است. کی سزارین انجام می شود؟ وقتی دوز اکسی توسین به 20 mlU/minute رسید و یا 10 ساعت گذشت اما زایمان رخ نداد.

عوارض تحریک بیش از حد رحم:

تروما به مادر و نوزاد

پارگی رحم

هیپوکسی برای جنین در اثر ↓ پرفیوژن رحم

برای ↓ خونریزی بعد زایمان 20 mu اکسی توسین را در یک لیتر سرم دکستروز حل کرده و انقباضات رحم را القای کنیم اگر نشد آکالوید های ارگو بدهید.

Oxytocin Challenge Test

برای بررسی اینکه آیا نارسایی جفت هست یا نه از دوز کم اکسی توسین شروع کرده (0.5 mU/min) و کم کم آن را افزایش می دهیم تا انقباضات رحم به 3 انقباض در دقیقه برسد و ضربان قلب جنین کنترل می شود اگر در جنین تاکی کاردی بوجود آمد یعنی جفت نارساست و زایمان دارد القا می شود.

Ergot alkaloids

از Claviceps purpurea ساخته می شود.

طبقه بندی: amino alkaloid (ergotamine , ergotoxin)

(ergonovine, methylegonovine) amine alkaloids

اثرات در مانی

بر میومتر اثرات اکسی توسیک (ergotamine >> ergonovine)

در دوز بالا باعث انقباضات تتانیک می شود.

حساسیت میومتر تمام آنها باعث انقباضات رحم می شود و در بارداری ممنوع هستند و فقط در زایمان و بعد بارداری استفاده می شوند.

کاربرد های در مانی:

✓ خونریزی بعد زایمان یا سقط (ergonovine)

✓ حملات میگرن (ergonovine)

✓ پروفیلاکسی برای میگرن (methysergide)

✓ ضد پارکینسون (bromocriptine)



✓ گالاکتوره (bromocriptine)

✓ آنتی سایکوتیک (bromocriptine)

عوارض جانبی

✓ بر سیستم قلب و عروق ← انقباض عروق انتهایی (در افرادی که رینولد دارند حتی موجب نکروز انتهایی می شود).

✓ اثر بر CNS ← استفراغ

✓ اختلالات GI

✓ اثرات مرکزی

در صورت مسمومیت با ارگو (Ergotism)

✓ اثرات حاد و مزمن (گانگرن انتهاها، سمیت کبد)

باید به فرد آنتی کولینرژیک، ضد استفراغ و سرم تجویز شود.

Contraindication & precaution

✓ حاملگی

✓ سابقه مشکلات عروقی

✓ بیماری کبد و کلیه

✓ مسمومیت حاملگی

Prostaglandins (PGE₂, PGF₂α)

پروستوگلندین E₁ ← خوراکی و E₂ و α ← تزریقی

اثرات بر سیستم تولید مثل:

اثرات اکسی توسیک بر میومتر دارد هم بر رحم حامله و هم غیر حامله و با افزایش سن بارداری حساسیت رحم ↑ می یابد.

نرم شدن واژن که به شکل شیاف آتروواژنال استفاده می شود مثلاً در کورتاژ.

عوارض جانبی:

در عضلات صاف GI: ↑ حرکت (PGF₂α) و ↑ ترشح موکوز (PGE₂)

در عضلات صاف تراشه: انقباض برونش ها (PGF₂α) و انقباض برونش (PGE₂) در آسم ممنوع

بر عروق خونی: vasoconstriction: PGF₂α ← در فشار خون ممنوع

PGE₂: vasodilatation ← در افراد با هایپوتانسیون ممنوع

کاربرد های درمانی :

✓ سقط درمانی

✓ خونریزی بعد زایمان

✓ درمان آسم

✓ زخم معده

✓ فشار خون

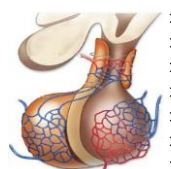
انواع دارویی:

dinoprost tromethamine (F₂α)

carboprost tromethamine (15-methyl-F₂α)

dinoprostone (PGE₂)

misoprostol (PGE₁)



دارو های شل کننده رحم:

در زایمان زود رس و تهدید به سقط
دیس منوره (منتها خونریزی دیس منوره را نمی دهد)

Tocolytic drugs **β_2 -Agonists****MgSO₄ Ethanol****Oxytocin antagonist Atosiban****NSAIDS****Calcium channels blockers****Selective β_2 -adrenoceptor agonists**

(ritodrine , salbutamol, terbutalin, isoxuporine)

قوی ترین و مؤثر ترین داروی شل کننده رحم است.
وقتی که دهانه رحم کمتر از 4cm باز شده باشد استفاده می شود.

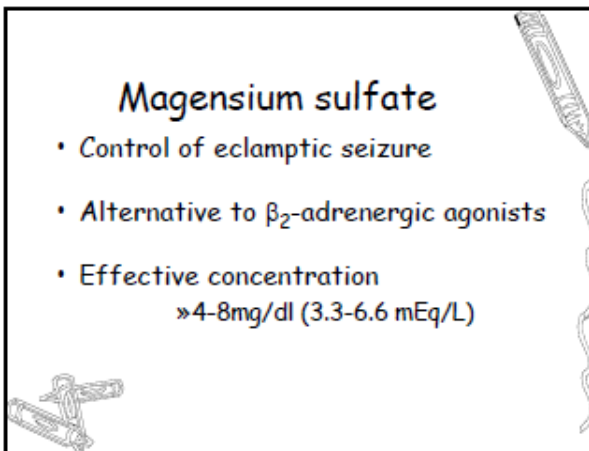
عوارض:

ترمور و آقند خون
در دیابت و نارسایی قلب (این دارو ها ضربان قلب را نمی دهد). ممنوع است.

Magensium sulfate

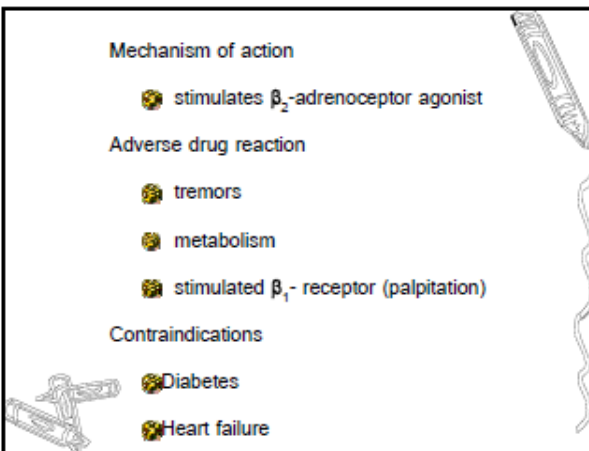
در درمان تشنج پره اکلامپسی کار دارد.

دوز در مانی و دوز سمی آن به هم نزدیک است پس از شروع دارو باید رفلکس تاندون و تعداد تنفس کنترل شود اگر رفلکس تاندون کم شد
دوز دارو را کم کنید و اگر تعداد تنفس کم بود دارو را قطع کنید. این دارو بر ضربان قلب هم اثر دارد.
سایر شل کننده های رحم: **Ca** برای انقباض رحم لازم است پس آنتگونیست های **Ca** باعث شلی رحم و کاهش فشار خون می شوند و در
سه ماهه سوم بارداری ممنوع هستند.

توجه: استاد ادامه اسلاید ها را توضیح بیشتری ندادند، می توانید در ادامه آنها را مطالعه کنید:


Magensium sulfate

- Control of eclamptic seizure
- Alternative to β_2 -adrenergic agonists
- Effective concentration
» 4-8mg/dl (3.3-6.6 mEq/L)



Mechanism of action

- stimulates β_2 -adrenoceptor agonist

Adverse drug reaction

- tremors
- metabolism
- stimulated β_1 - receptor (palpitation)

Contraindications

- Diabetes
- Heart failure



Magensium sulfate

- In concetration of higher than 8mg/dl:
- Progressive inhibition of cardiac conduction (cardiac arrest)
- Progressive inhibition of neuromuscular transmission (respiratory depression)

Magensium sulfate

- Loading dose 4g/20min
- Maintenance dose 1-2g/h until contraction interaval > 10min
- Reduction dose to 1g/h for 24-72h
- Oral thrapy 1g/2-4h

II Prostaglandin synthetase inhibitors (indomethacin)

Mechanism of action

- inhibited cyclo-oxygenase enzyme
- prolonged onset of labour

Calcium channel blockers (nifedipin)

Loading dose:

10 mg sublingually – repeated every 20 min for 2 to 3 more dose

Maintenance dose: 10-20mg/4-6h

Adverse drug reaction

Hypotesion
Reduced placental perfusion?

Adverse drug reaction

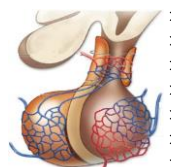
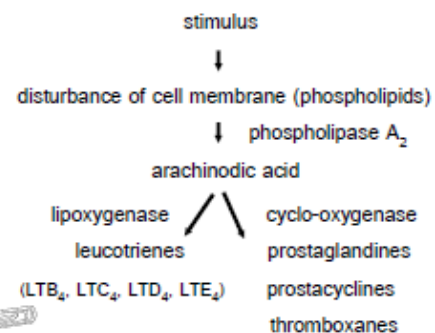
Fetal and neonatal

- Premature closure of ductus arteriosus
- Polmunary hypertension

Maternal

- GI-disorders
- Central side effects
- Hematologic side effects

Prostaglandin biosynthesis



Vasopressin

Anti-Diuretic Hormone (ADH)

Vasoconstriction effect V1 Receptor

Antidiuretic effect V2 Receptor

V2 receptor Agonist Desmopressin

Mild hemophilia A Von Willebrand

III Progestins / progestogens

(progesterone, progestins)

● treatment of threatened abortion

Adverse drug reaction



خسته نباشید!

نگارش و تایپ: فاطمه زارع

