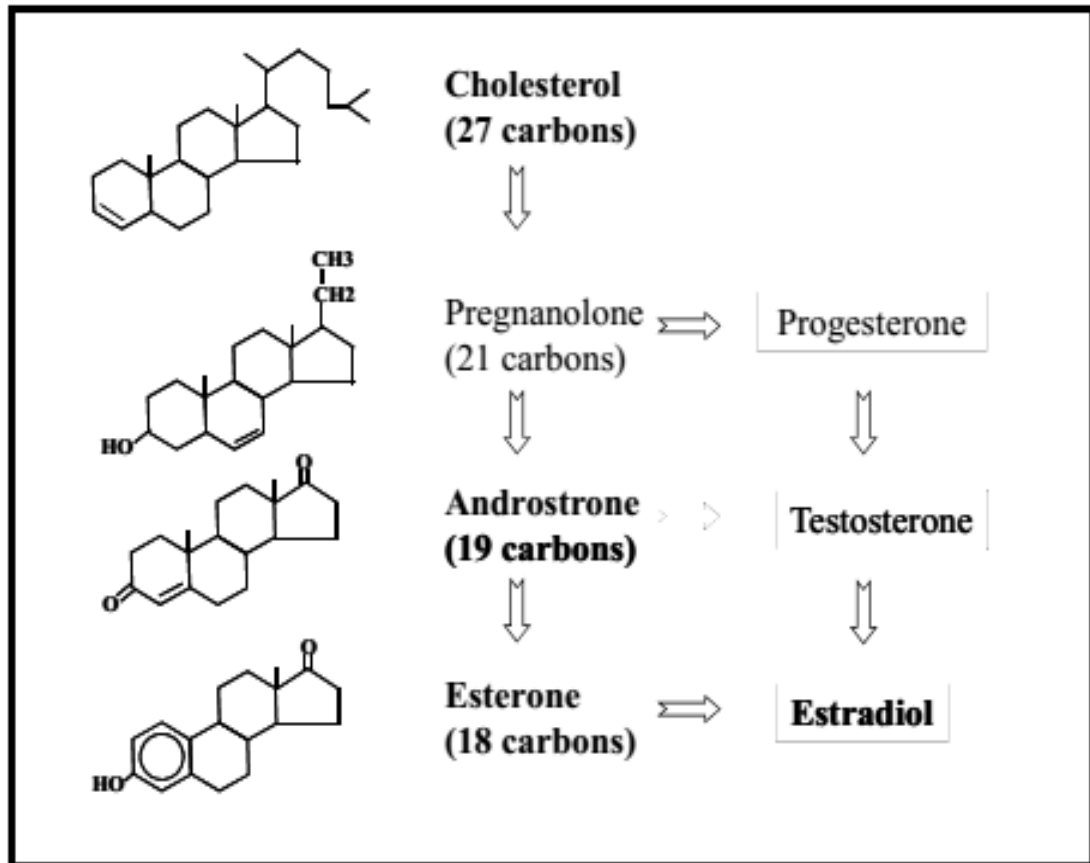


هورمون های جنسی:

هر سه هورمون در هر دو جنس ترشح می شود و در تمایز جنسی آنها نقش دارد.
از نظر ساختاری همه از کلسترول مشتق میشوند؛ پروژسترون از پرگنولون
تستسترون از پروژسترون
استرادیول یا استروژن از تستسترون

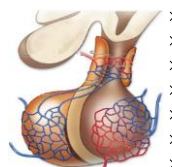


استروژن ها: استرادیول سردسته استروژن هاست، قوی ترین استروژنی که به صورت فارماکولوژیک مصرف می شود خود استرادیول است. دیگر ترکیبات استروژنی که استفاده می شود همه از استرادیول ضعیف ترند. ریشه کلمه استروژن از استروس می آید. استروس ماده ایست که اگر به حیوان ماده (rat) تزریق شود، تمایل به جفتگیری با جنس نر را القا می کند در انسان استروژن میل جنسی را در هر 2 جنس افزایش می دهد. به طوری که در نیمه قاعدگی به علت افزایش استروژن و مصرف قرص های کنتراسپتیو میل جنسی افزایش میابد اما باید توجه داشت که سیستم اعصاب مرکزی در انسان کنترل قوی در رفتارهای جنسی دارد و ممکن است با وجود سطوح هورمونی نرمال فرد به علل روانشناختی میل جنسی پایین داشته باشد.

ترکیبات استروژنیک: ترکیباتی که اثرات استروژن را القا می کنند استروژنی که در درمان از آن استفاده می کنیم استرادیول است. استرادیول اگر به صورت خوراکی مصرف شود در کبد به دو ترکیب استریول (در ناحیه 16 یک OH قرار بگیرد) و استرون (OH ناحیه 17 تبدیل به کتون شود) تبدیل میشود که قدرت استروژنیک آنها خیلی کمتر از استرادیول است. برای جلوگیری از این موضوع، یک مولکول اتینیل به استرادیول اضافه می کنند که مانع از اثر آنزیم می شود. در درمان ترکیبی داریم به نام استروژن کونژوگه که بخش اعظم آن از استرون تشکیل شده ، ترکیب دیگری داریم به نام کولین (؟) که ساختاری متفاوت با استرون دارد. هر دوی این ترکیبات از ادرار اسب گرفته می شود!! استروژن کونژوگه به دلیل اینکه محلول در آب است نیمه عمر کوتاه دارد و در مواردی که استروژن با مدت اثر کوتاه می خواهیم استفاده می

شود.

=> استروژن خوراکی که در حال حاضر مصرف می شود: اتینیل استرادیول و استروژن کونژوگه.



ترکیب دیگری داریم به نام *مسترانول* که به اتینیل استرادیول تبدیل می شود که قبلا به طور گسترده در ترکیبات کنتراستپتو به کار می رفت اما در ایران دیگر استفاده نمی شود.

Quinesterol: کرم واژینال از ترکیبات استرول

ترکیببات تزریقی: اگر استرادیول را به صورت عضلانی تزریق کنیم، چون 2 تا OH محلول در آب دارد سریع جذب می شود و به سرعت هم متابولیزه و بی اثر می شود. اگر یک اسید چرب به ساختار مولکول اضافه شود، دارو محلول در چربی شده و اثرش طولانی می شود. (مثل داروی استرادیول والرات که والریک اسید به کربن شماره 16 استرادیل اضافه شده)

اثر استرادیل در حدود چند ساعت است اما استرادیول والرات مدت اثر 2 تا 3 هفته ای دارد--> اگر استروژن با دوز بالا و مدت اثر طولانی بخواهیم استرادیول والرات تجویز می کنیم.

یادآوری: داروهایی که حلالیت در چربی زیادی دارند در شکل خوراکی سرعت جذب و اثر بیشتری دارند.

اما در داروهای تزریقی حلالیت در آب محدود کننده سرعت جذب است یعنی سرعت جذب بستگی به میزان حلالیت در آب دارد.

ترکیبباتی که ساختار غیر استرادیولی دارند: 1. استروژن کونژوگه که گفته شد

2. **DIETHYLSTIBESTROL**: ساختارش کلا با استرادیول متفاوت است و استروئید نیست و به صورت سنتتیک ساخته می شود.

قبلا که بیوتکنولوژی ضعیف بود و داروهای سنتتیک فراوان نبود این دارو به دلیل آسان بودن ساختش مهمترین داروی استروژنیکی بود که در درمان استفاده می شد. اما امروزه خود استرادیول در بازار با قیمت ارزان تر وجود دارد بنابراین بحث عوارض جانبی دی اتیل استیبسترول و ترکیبات دیگر مشابه با آن به درد ما نمی خورد!

ترکیببات استروژنی که از گیاهان به دست می آید: به خصوص از گیاه سویا .

داروی **soy menopause** (نام تجاری) که حاوی فلاونید است که در بدن اثرات استروژنیک ضعیف ایجاد می کند و می تواند در برطرف کردن علائم یائسگی مفید باشد

مقایسه داروهای استروژنی: اولین نکته اینست که تمام داروها **potency** متغیر و **efficacy** برابر دارند(در واقع تمام استروئیدها اینگونه اند)

در نتیجه برای مقایسه، قدرت اثر و طول اثر را مقایسه می کنیم؛

استروژن قوی و طولانی اثر: اتینیل استرادیول

استروژن ضعیف و کوتاه اثر: استروژن کونژوگه

قرص های استروژن کونژوگه موجود در بازار 0.625 mg یا 0.625 µg که این مقدار دوز اولیه مصرف استروژن در تمام موارد است.

اتینیل استرادیول 100 برابر قوی تر از استروژن کونژوگه است در نتیجه دوز اولیه آن برابر $100/625 = 6.25 \mu\text{g}$ یا 5-10 µg است این مقدار، دوز آغازین برای القای صفات ثانویه جنسی در موارد هایپوگنادیسم است. اما برای موارد کنتراستپتو چون باید محور هیپوتالاموس/هیپوفیز/گنادها مهار شود به دوز 5 برابر نیاز داریم --> ضعیف ترین قرص کنتراستپتو دارای 30 میکروگرم اتینیل استرادیول است.

✓ وقتی عوارض جانبی دارویی وابسته به دوز است، درمان را از دوز حداقل شروع میکنیم.

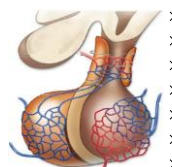
اثرات استروژن ها: در شکل گیری صفات ثانویه جنسی خانم ها و آقایان موثر است. نقش در کنترل ترشح GnRH. اگر در آقایان نقص

ترشح استروژن داشته باشیم، گنادوتروپین ها به مقدار زیاد افزایش پیدا می کند و عوارض ناشی از آن را داریم. استروژن نقش مهمی در بسته شدن اپی فیز دارد لذا اگر در پسر بچه ای داروی آندروژنی که به استروژن تبدیل می شود برای افزایش قد استفاده شود، کوتاه ماندن قد از عوارض آن است!

داروهای آندروژنی 2 دسته اند: آندروژن هایی که به استروژن تبدیل می شوند و آندروژن هایی که نمی شوند. در آقایان به خصوص بچه ها از آندروژنی استفاده می کنیم که به استروژن تبدیل نشود

نقش استروژن در استخوان: ثابت شده است که داروهایی تحت عنوان **selective estrogen receptor modulators (SERMs)** باعث **bone formation**، افزایش **osteoblastic activity** و کاهش **osteoclast activity** می شوند. لذا در درمان استئوپروز استفاده

می شوند



کواگلاسیون: هم باعث افزایش مسیر هم کواگولاسیون و هم فیبرینولیتیک. اما از عوارض جانبی داروهای کنتراستپتو افزایش ترومبوفلیت و ترومبوآمبولی است

لبیده‌ها: افزایش HDL و کاهش LDL و cholesterol ← کاهش بار قلب و کاهش اترواسکلروزیس و در نتیجه کاهش سکتته های قلبی عروقی ← به همین دلیل متوسط سن خانم ها از آقایان بیشتر است.

نکته: پروژستین عکس این عمل را دارد، یعنی کاهش HDL و افزایش LDL.

گیرنده ها: 2 نوع گیرنده غشایی و هسته ای دارد.

نکته مهم اینست که اثر بخشی این داروها وابسته به زمان است. عوارض جانبی هم وابسته به زمان است. به همین دلیل خانمی که خونریزی قاعدگی شدید دارد و نیاز است که استروژن با دوز بالا تجویز کنیم، اگر وریدی یا عضلانی یا خوراکی تجویز کنیم، اثر بخشی دارو یکسان است. به همین خاطر فرآورده های تزریقی وریدی که قبلا در موارد اورژانس تجویز میشد الان حذف شده است و داروهای خوراکی تجویز می شود. چون اثر بخشی وابسته به زمان است و یک تا دو روز طول می کشد که دارو اثر کند.

یکسری گیرنده های غشایی در سیستم اعصاب مرکزی دارد. به همین خاطر در دوران منوپوز اختلالات رفتاری مشاهده میشود. تجویز استروژن در دوران قاعدگی موجب احساس well being می شود.

خواص فارماکوکینتیکی:

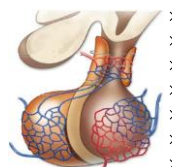
- ✚ جذب تنفسی دارد به طوری که در کارخانه های داروسازی اگر کارگران به خوبی در برابر غبار ناشی از قرص ها محافظت نشوند، آقایان دچار ژنیکوماستی و خانم ها دچار اختلالات قاعدگی می شوند.
- ✚ داروهای پوستی هم اثر سیستمیک ایجاد می کنند مثلا بعضی کنتراستپتو ها به صورت patch پوستی استفاده می شوند و یا کرم های واژینال استروژنی که معمولا در دوران یائسگی به دلیل vaginal atrophy استفاده می شود، عوارضی مانند لکه بینی ایجاد می کند و یا اگر دوز بالا استفاده شود قاعدگی ایجاد کند.
- گاهی به غلط برای ریزش مو در آقایان استفاده می شود که عوارض دارد.
- ✚ استرادیول سریعا توسط کبد متابولیزه می شود(نیمه عمر حدود چند دقیقه دارد).
- ✚ مشتق اتینیل استرادیول پر مصرف ترین استروژن به صورت خوراکی است.
- ✚ چرخش روده ای کبدی دارند - تداخل دارویی با آنتی بیوتیک ها خصوصا آنتی بیوتیک های وسیع الطیف؛ دارو در کبد کونژوگه می شود و توسط صفرا دفع می گردد سپس توسط باکتری می شکنند و بعد جذب می شود (سیکل آنتروپاتیک).
- اگر یک آنتی بیوتیک وسیع الطیف مصرف شود این سیکل ناقص شده و در نتیجه دفع استروژن بیشتر شده و نیمه عمرش کوتاه میشود. این مورد در مصرف کنتراستپتو ها مهم است؛ مثلا خانومی که کنتراستپتو مصرف می کند اگر بدون گرفتن شرح حال دارویی، آنتی بیوتیک برایش تجویز شود، می تواند دچار بارداری ناخواسته و یا حداقل لکه بینی شود.

کاربرد استروژن ها:

درمان هیپوگنادیسم اولیه: دوز اولیه: 5-10 µg اتینیل استرادیول، برای کامل شدن رشد و صفات ثانویه جنسی به پروژسترون و آندروژن هم نیاز است

درمان اختلالات دوران یائسگی: تجویز این دارو در دوران یائسگی risk benefit دارد. داروها در بهبودی استئوپوروز و گرگرفتگی و همینطور احساس well being نقش دارند اما ریسک آن کانسر پستان و هایپرپلازی اندومتر است. برای به حداقل رساندن هایپرپلازی آندومتر، استروژن دوره ای تجویز می شود(مثل کنتراستپتوها که 3 هفته مصرف میشه یک هفته نمیشه) تا ریزش اندومتر ایجاد شود و هایپرپلازی و سرطان آندومتر به حداقل برسد. اما این روش باعث می شود که قاعدگی دوباره ایجاد شود بنابراین بسیاری این روش را نمی پسندند.

از آنجا که استروژن خطر سرطان آندومتر را افزایش میدهد، معمولا همراه با پروژستین تجویز می شود اما در افرادی که هیستریکتومی از آنجا که این خطر وجود ندارد می توان استروژن به تنهایی تجویز کرد. همچنین در افرادی که



خطر سکتة قلبی دارند پروژستین تجویز نمی شود در این صورت استروژن را به تنهایی از دوز کم شروع می کنیم (0.625 mg استروژن کونژوگه) اگر لکه بینی ایجاد شد یعنی قدرت استروژن برای حفظ آندومتر کافی نیست پس دوز استروژن را افزایش می دهیم، باید **risk benefit** دارو را بسنجیم یعنی ببینیم عوارض افزایش دوز استروژن بیشتر است یا عوارض اضافه کردن پروژستین به درمان که این بستگی به شرایط مریض دارد.

؟ آیا در هر خانم **post menopause** درمان با استروژن را شروع کنیم؟ قبلا می گفتند که یائسگی یک **disability** است و در این افراد فقدان استروژن را داریم پس باید جایگزینش کنیم. اما بحث عوارض جانبی این دارو باعث شد در این دیدگاه تجدید نظر شود و استروژن تنها در افرادی که مشکل دارند مثل گرگرفتگی ناتوان کننده و ... تجویز شود. (البته درمان با استروژن دوره گرگرفتگی را طولانی می کند) **دیسمنوره:** داروی انتخابی **NSAID** ها هستند اما اگر **NSAID** منع مصرف داشته باشد درمان تجویز استروژن به صورت کنتراسپتیو است چون اگر اوولاسیون متوقف شود دردهای دیس منوره کاهش می یابد

Dysfunctional uterine bleeding: لکه بینی یا منوراژی

استروژن با دوز بالا همراه یا بدون پروژستین (اگر بخواهیم استروژن همراه با پروژستین تجویز کنیم معمولا چند قرص کنتراسپتیو با هم به بیمار می دهیم

آمنوره: بعد از اینکه مطمئن شدیم فرد باردار نیست، داروی انتخابی اول پروژستین است (تست پروژسترون 50-100 mg IV) اگر قاعدگی اتفاق نیفتاد یعنی کمبود استروژن وجود دارد پس استروژن به درمان اضافه می کنیم.

آکنه و هیرسو تیسم: اکثرا به خاطر آندروژن های مترشحه از تخمدان. درمان: کنتراسپتیوی که آندروژن نداشته باشد یا آنتی آندروژنیک باشد.

کنتراسپتیو ها 3 نوعند: 1. قدرت آندروژنیک دارند

2. قدرت آندروژنیک ندارند

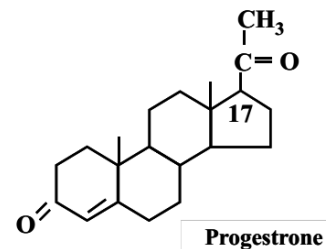
3. آنتی آندروژن اند: این داروها ممکن است باعث افسردگی شوند.

پروژستین ها:

پروژسترون به عنوان هورمون مادرانه شناخته می شود. کشف پروژسترون هم بر همین اساس بود؛ تخمدان یک خرگوش حامله را برداشتند دیدند خرگوش سقط کرد. تخمدان های خرگوش دیگری را برداشتند اما عصاره تخمدان به او تزریق کردند؛ بارداری حفظ شد. نتیجه گرفتند در تخمدان ماده ای وجود دارد که برای بارداری ضروری است یا اثرات پروژستاتیونی دارد و نام این ماده را پروژسترون گذاشتند. (بارداری: gestation) ترکیبات بعدی که به وجود آمد را پروژستین و پروژسترون (ترکیباتی که خواصی مشابه پروژسترون دارند) نامیدند

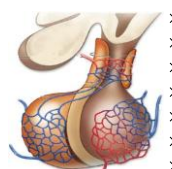
داروها:

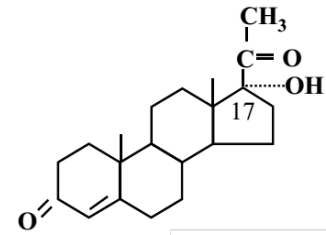
1. **پروژسترون:** برای موارد کمبود پروژسترون در بدن از اشکال دارویی آن استفاده میشود: شیاف واژینال یا رکتال 200 و 400 mg - آمپول 25 و 50 mg (در تست آمنوره از 2 آمپول (100mg) استفاده میشه)



2. **هیدروکسی پروژسترون:** آمپول 100 mg دارد. در موارد اختلال و لکه بینی در دوران بارداری 500 mg تزریق می شود، چون:

1. شل کننده رحم است 2. باعث حفظ اندومتر می شود





هیدروکسی پروژسترون

اثر بخشی پروژستین ها در دوره بارداری در سقط های تهدید شده، نشان داده شده است که معادل استراحت مطلق است ولی باز هم تجویز می شود.

ریسک استفاده از پروژستین ها در دوره بارداری دو جنسی شدن نوزاد است به طوری که دخترها به طرف پسر شدن و پسرها به طرف دختر شدن می روند. چگونه؟ همانطور که می دانیم آندروژن در دوران بارداری مهم است به طوری که وجودش باعث میشود جنس جنین مذکر و با فقدان آن جنین مونث شود. پروژسترون هم می تواند اثر آندروژنی ایجاد کند و هم با خاصیت partial agonist موجب کم شدن اثر آندروژن شود. لذا برای اینکه این حالت اتفاق نیفتد ما به پروژسترون و هیدروکسی پروژسترون محدود می شویم.

3- **مدروکسی پروژسترون:** پر مصرف ترین داروست در HRT (Hormone Replacement Therapy)

قرص های 5mg خوراکی - در لکه بینی ها در 10 روز آخر سیکل روزی 2 قرص (صبح و شب) مصرف می شود. 2 روز بعد از قطع مصرف قرص قاعدگی اتفاق می افتد در نتیجه در مواردی که خونریزی قاعدگی نامرتب و یا نامناسب (زیاد) است داروی Choice می باشد.

4- **مجسترول:** قرص های 40mg. شبیه مدروکسی، داروی درمان سرطان سینه و پروستات

Abuse این دارو: برای افزایش وزن استفاده می شود. این دارو خواص گلوکوکورتیکوئیدی دارد. در نتیجه صورت moon face و افزایش اشتها را به دنبال دارد. خواص پروژستینی این دارو برای بزرگ شدن پستان ها استفاده می شود (قرص ها و کرم هایی که در بازار است). این دارو سرطان سینه را ده برابر افزایش می دهد. (درمان سرطان؟!)

5- **سیپروترون:** شبیه مدروکسی پروژسترون. پروژستینی است که **خاصیت آنتی آندروژنی** دارد. فرآورده آن: سیپروترون کامپوند (سیپروترون + اتینیل استرادیول): کنتراستپتیو و داروی ضد آکنه

6- **دیدروژسترون:** شبیه مدروکسی است و گاهی متخصصان تاکید دارند که به جای مدروکسی در اختلالات قاعدگی تجویز شود. خواص هموژنیک (!) و آندروژنیکش صفر است. قبلاً به عنوان داروی انتخابی دوران بارداری بوده اما الان ترجیحاً از شیاف پروژسترون استفاده می شود.

مشقات 19- **نور تستسترون:**

اگر گروه متیل (CH3) کربن شماره 19 تستسترون را برداریم ترکیب به دست آمده 19-نور تستسترون است که ترکیبات پروژستینی هستند. اگر اتینیل به کربن 17 اضافه کنیم **نوراتیندرو** به دست می آید که اولین پروژستین این دسته است.

این ترکیبات آنابولیزان و آندروژن و پروژستین هستند.

این گونه ترکیبات باعث افزایش وزن می شوند.

- **نورژسترل:** شبیه نوراتیندرو است. (نوراتیندرو قبلاً پرمصرف بوده اما الان نورژسترل جای آن را گرفته) قرص های

کنتراستپتیو LD (Low Dose) که خاصیت آندروژنیک دارد)

- **دزوژسترل:** این پروژستین خواص آندروژنیک ندارد و افزایش وزن ایجاد نمی کند به عنوان کنتراستپتیو (دزومسترول کامپوند -

مارولون) در درمان آکنه همه استفاده می شود.

- **دروژپیرینول:** خاصیت ضعیف آنتی آندروژن دارد.



نکته خیلی مهم: تمام داروهای پروژستینی خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی و حفظ آب و نمک دارند ولی دروزپرینول خاصیت آنتی مینرالوکورتیکوئیدی و آنتی آلدوسترونی دارد.

نکته مهم: خاصیت آنتی آندروژنی از ضعیف به قوی: سیپروترون کامپوند <دروزرینول< <دزوژستروول< <نورژستروول< نکته: در مورد افزایش وزن این توالی بر عکس می شود چون افزایش وزن به آندروژن مربوط است.

- **لاینستروول:** در دوران شیردهی به عنوان OC. (نورژستروول هم در شیردهی مصرف می شود ولی خاصیت آندروژنیک لاینستروول کمتر است).

- **داناژول:** پروژستینی است که در درمان اندرومتریوزیس استفاده می شود (داروی انتخابی). چرا؟ نمی دانیم.

خواص فارماکوکینتیکی:

- جذب خوب و سریع در کلیه راه های تجویز

- پروژسترون از راه خوراکی بی اثر است چون در اولین عبور کبدی به طور کامل متابولیزه می شود.

- ترکیبات 19- نورتستسترون عمدتاً به عنوان کنتراسپتیو استفاده می شوند و در بارداری منع مصرف دارند.

در آپوپتوز و تکثیر سلولی در آندومتر پروژسترون نقش تمایز (تبدیل آندومتر به دسیدوآل) و استروژن نقش پرولیفیریشن یا تکثیر (جلوگیری از ریزش آندومتر)

اگر در هنگام استفاده از کنتراسپتیو لکه بینی ایجاد شد یعنی دوز استروژن کم است پس استروژن به درمان اضافه می کنیم. اگر LD بود HD (High & Low Dose) تجویز می کنیم. یا اگر مثلاً سیپروترون کامپوند مصرف می کرد استروژن کونژوگه (0/625mg) هر روزه همراه با OC مصرف شود.

اثرات پروژستینی: اثرات بر CNS/ دستگاه تناسلی/ پستان/ متابولیسم

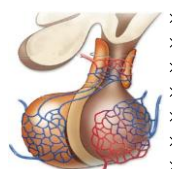
- **اثرات بر CNS:** کاهش پالس های LH. پروژستین گاهی به تنهایی به صورت کنتراسپتیو تجویز می شود. به این صورت که مانع بالا رفتن پیک های LH شده و از پاره شدن فولیکول جلوگیری می کند. بنابراین وقتی طولانی مدت پروژستین مصرف شود ترشح پالسی LH کاملاً مختل شده به همین خاطر وقتی پس از مدتی طولانی مصرف پروژستین را قطع کنیم برگشت پالس های LH با تاخیر اتفاق می افتد (گاهی تا 2 سال) اما اگر همراه با استروژن مصرف شود این بازگشت سریع خواهد بود.
- باعث افزایش نیم درجه حرارت می شود (دیدروژسترون این اثر را ندارد)

- کاهش PCO2 (چون پروژستین در دوران بارداری ترشح می شود PCO2 را کاهش می دهد تا O2 بهتر به جنین برسد).

- اثرات بر رحم و دستگاه تناسلی

پروژسترون آندومتر ترشحاتی را به دسیدوآل تبدیل می کند و لانه گزینی تخمک لقاح یافته مختل می شود. ← ترشحات رقیق و فراوان دهانه رحم که موجب تسهیل ورود اسپرم می شود تبدیل به ترشحات غلیظ و چسبناک که از ورود اسپرم جلوگیری می کند می شود. گاهی پروژسترون به عنوان کنتراسپتیو اورژانس استفاده می شود. مکانیسم آن جلوگیری از لانه گزینی تخمک لقاح یافته است. اما اگر لانه گزینی انجام شد، اگر دوز پروژستین را 100 برابر هم کنیم اثری ندارد بلکه در این مواقع آنتی پروژستین تجویز می شود. پروژسترون بر روی اپیتلیوم واژن تغییرات سیتولوژیک اختصاصی ایجاد می کند که با میکروسکوپ قابل تشخیص است.

- اثر بر پستان: رشد آسینی های پستان



- اثر بر متابولیسم:

○ افزایش مقاومت به انسولین: خانم هایی که کنتراسپتیو مصرف می کنند اگر زمینه دیابت داشته باشند دیابت ظاهر می شود و اگر انسولین مصرف می کنند دوز انسولین باید افزایش یابد. کنتراسپتیو هایی که 3 هفته مصرف می شوند و یک هفته نمی شوند باعث اختلال در سیستم ترشح انسولین می شوند.

○ کاهش HDL و افزایش LDL

○ رقابت با آلدوسترون

موارد استعمال پروژسترون ها

- **Withdrawal test** ارزیابی وضعیت استروژن: در آمنوره همانطور که قبلاً گفته شد دو آمپول 50mg پروژسترون تزریق می کنیم اگر در طی 10 روز قاعدگی ایجاد نشد نشان دهنده کمبود استروژن است.
- مهار اوولاسیون طولانی مدت: پروژستینی با دوز بالا (تزریقی یا کاشت زیر جلدی، هیدروکسی پروژسترون 150mg) مهار اوولاسیون طولانی مدت باعث کند بودن برگشت اوولاسیون حتی بعد از قطع دارو می شود و برای فردی که اصلاً قصد بارداری ندارند مناسب است. اما این روش خطر سرطان پستان را 10 برابر افزایش می دهد.
- داروهای ضد بارداری مخلوط
- اختلالات قاعدگی: مدروکسی پروژسترون و دیدروژسترون
- کاهش عوارض استروژن ها در آندومتر
- سقط ناشی از نارسایی جسم زرد:
- اگر خانمی ناباروری ناشی از نارسایی جسم زرد داشته باشد (سقط های فراموش شده معمولاً از این دست اند) پروژستین مورد استفاده قرص و شیاف پروژسترون است که از قبل از بارداری تا 1-2 ماه بعد از آن استفاده می شود. بعد از آن جفت خودش قادر به تامین پروژسترون هست.
- تهدید به سقط: که گفتیم استفاده از آن جای سوال دارد (به خاطر احتمال دو جنسی شدن نوزاد).

داروهای آنتی پروژستین

معمولاً برای خاتمه بارداری از آن استفاده می شود داروی سقط آور هم به آن گفته می شود.

- **Mifepristone**: علاوه بر خاصیت آنتی پروژستینی. آنتاگونیست قوی گلوکوکورتیکوئیدها نیز هست. لذا وقتی تجویز می شود سطح گلوکوکورتیکوئیدها بالا می رود. چون اثر مهاری گلوکوکورتیکوئید بر روی CNS برداشته می شود در نتیجه افزایش ACTH و افزایش ترشح کورتیزول

3 تا قرص مایفپریستون 200mg باعث ریزش آندومتر و سقط می شود.

به عنوان کنتراسپتیو، ماهی یک بار در انتهای قاعدگی استفاده می شود. البته در ایران کاربرد ندارد چون دارو کنترل شده است و با مجوز باید تجویز شود.

گاهی برای سقط همراه misoprostol که پروستاگلاندین است و حرکات رحم را افزایش می دهد، استفاده می شود.



- **Onapristone**: آنتی پروژستین محض که شبیه به مایفپریستون و جدید است و خاصیت آنتی گلوکوکورتیکوئیدی ندارد.
- **Ulipristal**: پروژستین است (SPRM) selective progesterone recept modulator به عنوان Emergency contraceptive استفاده می شود که تا 5 روز بعد از لقاح هم اثر بخشی دارد. (کنتراسپتیوهای اورژانس دیگر معمولاً 72 ساعت

(اند)

2 مکانیسم دارد: 1- اثر بر روی آندومتر و 2- پاره شدن فولیکول را مهار می کند
تک دوز 30mg استفاده می شود.

تجویز استروژن و پروژسترون

گیرنده های استروژنیک اثر مثبت بر گیرنده های پروژستینی دارند. گیرنده های پروژستینی بر استروژنی اثر منفی دارند. در پستان: اثر استروژن در حضور پروژسترون افزایش پیدا می کند (اثر سینرژیک) لذا استفاده از استروژن و پروژسترون در کنتراسپتیو موجب افزایش سرطان پستان می شود. در مورد سرطان های رحم افزایش پیدا نمی کند و حتی موجب کاهش می شود. تجویز استروژن به تنهایی موجب هایپرپلازی آندومتر می شود و قاعدگی اتفاق نمی افتد ← برای به تاخیر انداختن قاعدگی سه روز قبل از قاعدگی پیش بینی شده استروژن به همراه پروژستین مصرف می کنیم و تا زمانی که مصرف شود قاعدگی اتفاق نمی افتد البته اگر دوز استروژن پایین باشد لکه بینی ایجاد می شود. در درمان کیست های تخمدان OC تجویز می شود ولی نباید به صورت 3 هفته / 1 هفته قطع مصرف شود بلکه باید 5 دوره بدون وقفه استفاده شود و تا زمانی که OC مصرف می شود قاعدگی اتفاق نمی افتد. اگر خانمی در اولین دوره مصرف استروژن دچار لکه بینی شد یعنی دوز استروژن را باید بالا ببریم و یا یک پروژستین به درمان اضافه کنیم. اما اگر پس از چند دوره لکه بینی ایجاد شد احتمال هایپرپلازی و سرطان آندومتر وجود دارد و پس از این مورد می توانیم دوز را بالا ببریم.

مزایای اضافه کردن پروژستین به درمان: ایجاد قاعدگی نرمال - هایپرپلازی رحم و کاهش احتمال سرطان رحم
عیب: کاهش اثرات مفید استروژن ها در پیشگیری از سکتة های قلبی

آنتی استروژن (SERM) Selective Estrogen Receptor Modulator

ما در مورد استروئیدها آنتاگونیست مطلق نداریم.

تاموکسیفن: آنتاگونیست استروژن در بافت پستان. آگونیست در آندومتر، کبد و استخوان. کشف اینکه استروژن می تواند از آگونیست تا آنتاگونیست باشد با تاموکسیفن اتفاق افتاد.

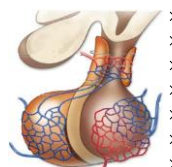
تاموکسیفن داروی انتخابی در سرطان پستان است چون اثر استروژن را از پستان برمی دارد دیده شده در خانم هایی که تاموکسیفن مصرف می کنند دانسیته استخوان افزایش می یابد بنابراین توصیه کردند که برای پیشگیری از سرطان پستان تاموکسیفن در همه خانم ها مصرف شود. اما سرطان آندومتر در مصرف کنندگان افزایش یافت چون تکثیر آندومتر زیاد می شود.

نالوکسیفن: دارویی است که مثل تاموکسیفن بر پستان اثرات آنتاگونیستی دارد. همچنین بر روی آندومتر نیز اثر آنتاگونیستی دارد و همچنین آگونیست انتخابی استخوان است.

اثرات استرادیول نسبت به نالوکسیفن در استخوان بیشتر است اما عوارض جانبی بیشتری دارد، لذا نالوکسیفن داروی انتخابی دوران یائسگی برای استئوپروز است.

Clomiphene: آنتاگونیست استروژن بر CNS. موجب افزایش گونادوتروپین ها می شود. داروی انتخابی برای القای اوولاسیون - برخلاف داروهای دیگر آنتی استروژن، این مورد بر روی تخمدان با مکانیسمی که شناخته شده نیست موجب القای اوولاسیون می شود. قرص های 50 mg، از روز پنجم سیکل شروع می شود و به مدت 5 روز روزی 1 تا 2 قرص مصرف می شود نیمه عمرش 7 روز است و حدوداً سه هفته طول اثر دارد.

اثر بخشی و عوارض جانبی وابسته به دوز است.



عوارض: تحریک زیادی تخمدان به خصوص در مواقعی که دوز آن از روزی 2 قرص بیشتر باشد اثرات آنتی استروژنیک در خانم ها موجب گرگرفتگی و خشکی واژن می شود.

در آقایان افزایش اسپرماتوژنز می دهد و عارضه ای که ایجاد می کند ژنیکوماستی و اثرات استروژنیک است.

Fulvestrant: آنتاگونیست استروژن در پیشگیری و درمان سرطان پستان وابسته به استروژن.

Tibolone: اثرات استروژنیک، پروژستینیک و آندروژنیک دارد.

در تبدیل آندروژن به استروژن آنزیم هایی در کبد و بافت های محیطی عمل می کنند تحت عنوان "آروماتاز". آروماتاز ها حلقه A رو به فنول تبدیل می کنند.

داروهای Aromatase inhibitor سطح استروژن را کاهش می دهند و داروی انتخابی در سرطان پستان هستند و دو نوع دارند:

1- غیر قابل برگشت؛ ساختار استروئیدی؛ Exemestine

2- قابل برگشت؛ non steroidal ؛ Letrozole و Anastrozole

این دارو به عنوان آنتی استروژن به خصوص بر پسرچه هایی که دچار ژنیکوماستی شده اند تجویز می شود. اگر در خانم ها تجویز شود اثر مهاری استروژن از هیپوفیز برداشته شده در نتیجه مقدار گونادوتروپین ها افزایش می یابد و گاهی برای تقویت ترشح گونادوتروپین ها و نازایی استفاده می شود.

آندروژن ها

تستسترون در کبد به به آندرستندیون و آندرسترون تبدیل می شود. قدرت آندروژنیک آندرستندیون و آندرسترون بسیار ضعیف تر از تستسترون است.

دی هیدرواپی آندرسترون - آندرسترون - تستسترون در خانم ها در دوران منوپوز تجویز می شود چرا استفاده می کنیم؟ آندروژن ها باعث bone forming می شوند و در استئوپروز مفید اند. همچنین این آندروژن ها در بدن تبدیل به استروژن می شوند.

تفاوت بین داروهای آندروژنی: مقاومت به آنزیم های کبدی

اگر مقاوم باشند قابلیت مصرف خوراکی دارند. اما قدرتشان از تستسترون بسیار کمتر است. نکته مهم این است که آندروژن خوراکی اگر بیش از 2 ماه مصرف شوند سمیت کبدی (سرطان های کبدی و کلستاز) ایجاد می کنند.

گفتیم که اگر به کربن شماره هفده 19- نور تستسترون، اتینیل اضافه کنیم، ترکیبات پروژستینی به دست می آید. اما اگر متیل (CH₃) اضافه می کنیم ترکیبات آندروژنی ساخته می شود.

متیل 19- نور تستسترون ترکیبات آنابولیزان و آندروژنیک هستند که اثرات استروژنیک ایجاد نمی کنند.

آندروژن های خوراکی

فلوکسی مسترون، اتیل استرانول، اکسی متونول و ... که در بدن سازی ها و دوپینگ از این داروها استفاده می شود که به راحتی در ادرار قابل تشخیص است چون در بدن متابولیزه نمی شود.

آندروژن های تزریقی

تستسترون که در HRT استفاده می شود دو نوع دارد:

تستسترون پروپیونات که سرعت جذب بیشتر و طول اثر کوتاه تر دارد

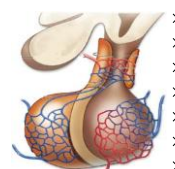
تستسترون اتانتات که سرعت جذب کمتر و طول اثر طولانی تر دارد

ناندرون: مشتق 19- نور تستسترون است - داروی آنابولیزان

اثرات آندروژن ها:

- اثرات آندروژنیک: آکنه، موهای درشت صورت، ریزش مو طرح مردانه، صدای مردانه

- اثرات آنابولیزان: ↑سنتر پروتئین، ↑حجم عضلات، ↑وزن بدن



کاربرد آندروژن ها:

- هیپوگنادیسم: تستسترون اتانتات داروی انتخابی است. از دوز کم شروع می شود و کم کم دوز را زیاد میکنیم تا عوارض دارو کم شود.

عوارض؟

- کهنسالی: متیل تستسترون، تستسترون اتانتات، ناندرولون دکانات تجویز میشه ؛ ↑ قدرت عضلانی در خانم ها و آقایان - ↑ میل جنسی - استئوپروز

عوارض: ↑ کلسترول، ↑ حجم پروستات

- درمان کوتاهی قد در پسرچه ها: تمام آندروژن ها موثراند. از مشتقات متیل 19-نور تستسترون که اثرات استروژنیک ایجاد نمی کند استفاده میشه

عوارض: بلوغ زودرس، بسته شدن زودرس اپی فیز (X-ray control زیاد موثر نیست)

تجویز آندروژن ها در زنان:

- Refractory anemia: ↑ اریتروپویزیس

- سرطان پستان: اثرات ضد استروژن

- بعد از زایمان برای ↓ احتباس شیر استفاده میشود ولی داروی انتخابی نیست

- اندومتريوزیس: تجویز آندروژن ضعیف (داناژول)

- یائسگی: تجویز همراه استروژن

عوارض جانبی در خانم ها: وابسته به دوز است لذا اگر در خانمی مصرف شود عوارض به ترتیب زیر ایجاد می شود: اختلالات قاعدگی -

تغییرات پوست (↑ قشر کراتینی پوست، ↑ چربی پوست) - آکنه - ضخیم شدن موهای صورت و بدن - تغییرات صدا

در آقایان: آندروژن در بدن یک مرد طبیعی به حدی است که تمام رسپتور های آندروژنی اشباع است. اینکه آندروژن اضافی با چه مکانیسمی موجب تقویت عضلانی فرد می شود همچنان ناشناخته مانده چون امکان تحقیق در این مورد به دلیل عوارض جانبی این داروها در دوز بالا وجود ندارد. یک فرضیه این است که باعث کاهش اثرات گلوکوکورتیکوئیدی می شوند.

عوارض: - مهار گونادوتروپین ها ← ↓ اسپرماتوژنز و آتروفی بیضه ها.

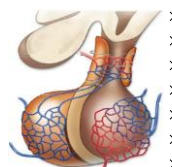
- در افرادی که طولانی مدت سطح آندروژن خون بالا باشد، کاهش سطح آندروژن خون باعث حالت **aggressive** و افسرده در فرد میشود بنابراین فرد به آندروژن وابستگی پیدا میکند

- ↑ LDL, ↓ HDL - ↑ سرطان های پستان

- اثرات زن زایی! : ژنیکوماستی و ↑ چربی و لطافت پوست

- در باشگاه های بدن سازی متاسفانه به طور مکرر استفاده می شود، در این مورد خطر استفاده از داروهای دامی و تایید نشده وجود دارد

نکته ی دیگر این که اثرات آنابولیزان همواره همراه با اثرات آندروژنیک است اما نسبت این 2 در همه ی داروها یکسان نیست



آنتی آندروژن ها:

در سطوح مختلف کاربرد دارد؛ مهار گونادوتروپین ها، بر روی تخمدان تولید تستسترون، آنتاگونیست گیرنده های آندروژنیک

مهار کننده های سنتز: Ketoconazole- GnRH antagonists- GnRH analogs

Spiroinolactan

مهار کننده 5- α -ردوکتاز؛ جلوگیری از تبدیل تستسترون به دی هیدرواپی تستسترون: Finastride فیناستراید داروی انتخابی BPH

است، برای درمان ریزش موی مردانه در آقایان استفاده می شود ولی موجب کاهش میل جنسی می شه.

آنتاگونیست های رقابتی: سیپروترون- اسپرونولاکتون - فلوتاماید

سیپروترون به خاطر خاصیت پروژستینی ترشح گونادوتروپین ها رو مهار می کند

فلوتاماید آنتاگونیست محض است و روی گونادوتروپین ها اثر ندارد لذا به تنهایی استفاده نمیشود(همراه با GnRH analogs یا GnRH

antagonists تا GnRH افزایش پیدا نکند)

✓ تستسترون توسط 5 ردوکتاز به دهیدروتستسترون تبدیل می شود که قدرت آندروژنیکش 10 برابر ولی قدرت آنابولیزانش افزایش

پیدا نمی کند

و توسط آروماتاز به استرادیول که اثرات استروژنیک دارد تبدیل می شود.

با تشکر!!

زینب فرهودی

