جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر ك. ص. دوائية متقدمة

المحاضرات الرابعة والخامسة والسادسة

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة

STEROID HORMONES AND THERAPEUTICALLY RELATED COMPOUNDS

٢٠٢٣-٢٠٢٤

أ . د عادل نوفل

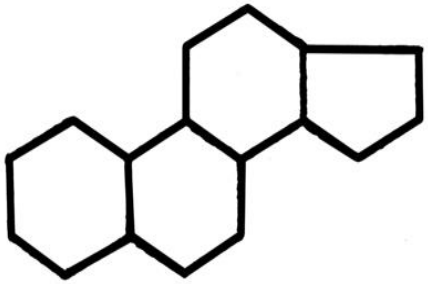
© حقوق الطبع محفوظة

الفصل السادس عشر
أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES
AND THERAPEUTICALLY RELATED COMPOUNDS

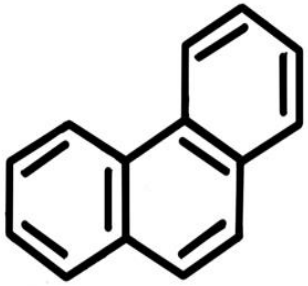
تسمية الستيرويدات والكيمياء الفراغية (التصاوغ) والترقيم
STEROID NOMENCLATURE, STEREOCHEMISTRY, AND NUMBERING

بنية الهيكل العام الأساسي للستيروئيدات:

نجد في بنية الستيرويدات كافة هيكلاً عاماً أساسياً (المِرصاف template) هو الهيدركربونيّ Hydrocarbon رباعي الحلقات يدعى سيكلوبنتانو بيرهيدرو فينانترين Cyclopentano–perhydro phenanthrene أو نواة الغونان Gane:



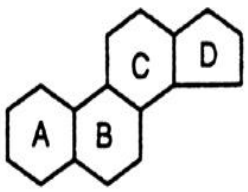
سيكلو بنتانو بيرهيدروفيناترين (غونان)



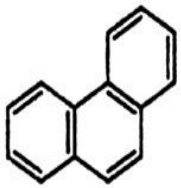
فيناترين

تسمية الستيرويدات والكيمياء الفراغية (التصاوغ) والترقيم
STEROID NOMENCLATURE, STEREOCHEMISTRY, AND NUMBERING

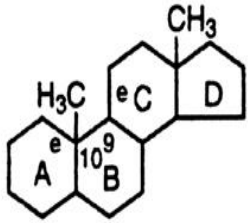
التسمية: تسمى الحلقات بالأحرف A ، B، C، D، وترقم ذرات الكربون ابتداء من الحلقة A



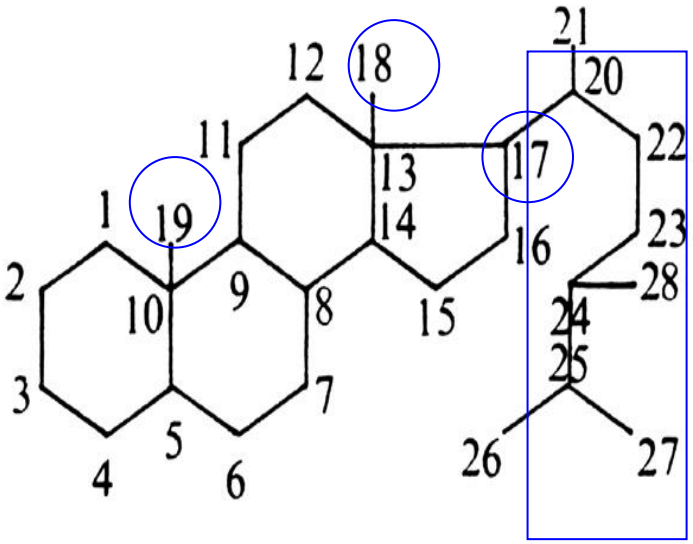
Steroid template

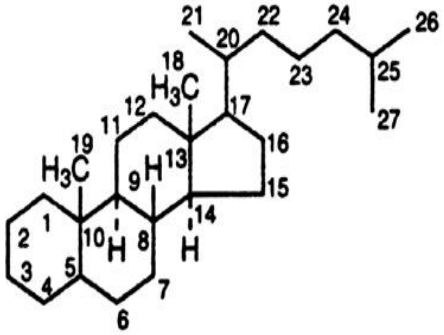


Phenanthrene



Steroid backbone





نجد في معظم المركبات الستيرويدية نوعين من المتبادلات على نواة الغونان:

- مجموعتي ميثيل ترتبطان على الكربونين (10) و(13) وترقم على التوالي (19) و(18).
- سلسلة ألكيلية جانبية ترتبط على الكربون (17)

تسمية الستيرويدات والكيمياء الفراغية (التصاوغ) والترقيم
STEROID NOMENCLATURE, STEREOCHEMISTRY, AND NUMBERING

التصاوغ isomerism في بنية الستيرويدات:

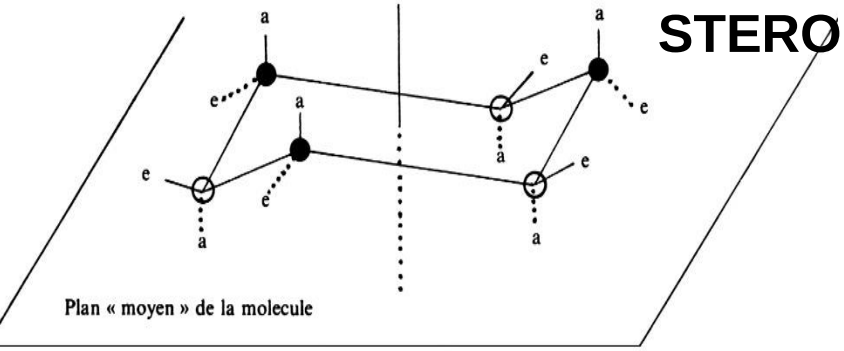
1) مراكز عدم التناظر asymmetric center :

توجد مراكز عدم التناظر في مستوى كل ذرات الكربون غير المتناظرة **asymmetrics**، ففي نواة الغونان نجد نوعين من ذرات الكربون هذه:

a. ذرات كربون مشتركة بين حلقتين وهي الكربونين (5)، (10) بين حلقتي **B/A** و(8)، (9) بين حلقتي **C/B** و(13)، (14) بين حلقتي **D/C**.إن ذرات الكربون الست هذه غير متناظرة بطبيعتها، وإن متبادلات ذرات الهيدروجين المرتبطة معها لا تقدم أي مصدر آخر للتصاوغ **isomerism**.

b. ذرات كربون لا تنتسب إلا إلى حلقة واحدة وهي: (1)، (2)، (3)، (4)، (6)، (7)، (11)، (12)، (15)، (16)، (17). تنتسب هذه الذرات في نواة الغونان إلى مجموعة **–CH2–** وإن كل تبادل يجري مع إحدى ذرتي الهيدروجين يجعل من ذرة الكربون مركزاً غير متناظر **–CH(R)–**، أي أنه يقدم مصدراً جديداً للتصاوغ وبالتالي فإنه يوجد لكل كربون غير متناظر مركبان مُتصاوغان فراغياً.

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES



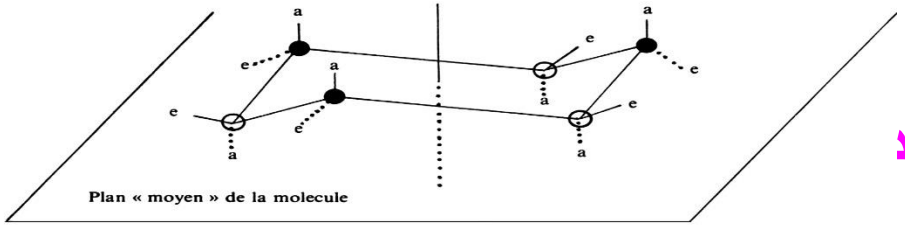
التصاوغ isomerism في بنية الستيرويدات:

2) الرموز المستعملة في تمييز المُصاوِغات isomers.

تتكون بنية الستيرويدات من التحام عدة حلقات: Polycyclane تأخذ شكلاً فراغياً يدعى بالمستوى الفراغي الوسطي. يتحدد كل مُصاوِغ منها بواسطة التوضعات الفراغية للمتبادلات التي يحملها بالنسبة إلى هذا المستوى الفراغي الوسطي:

a) في البنية المنشورة يكون توضع المتبادلات:

1. تحت المستوى الفراغي الوسطي: يطلق عليها بالمتبادلات α (ألفا) ويرمز لارتباطها مع الكربون بخط منقط (....) أو يرمز للكربون الذي يحملها بحلقة مفرغة (o).
2. فوق المستوى الفراغي الوسطي: يطلق عليها بالمتبادلات β (بيتا) ويرمز لارتباطها مع الكربون بخط ممتلئ (–) أو يرمز للكربون بحلقة مشبعة (●).
3. غير معروفة: يرمز لارتباطها مع الكربون بالحرف ζ (زيتا) أو بخط حلزوني.



التصاوغ isomerism في بنية الستيرويد

2) الرموز المستعملة في تمييز المُصاوِغات isomers.

b. في التسمية المكتوبة: تحدد نوعية توضع المتبادلات فيوضع α أو β أو ζ أمام رقم الكربون المتبادل. مثال: أندروستان دي أول β –3، α١٧.

3)–الكيمياء الفراغية (التهايؤ الفراغي) stereochemistry للستيرويدات:

يتحدد التصاوغ الفراغي لبنية الستيروئيدات حسب التحام الحلقات:

1. تأخذ الحلقات A، B، C شكل الكرسي (Chaise) وتأخذ شكل 1/2 كرسي عند وجود رابط مضاعف.
2. تلتحم الحلقتان B وC مع بعضهما بوضع مفروق Transe.
3. تلتحم الحلقتان C وD مع بعضهما بوضع مفروق Transe.
4. يمكن أن تلتحم الحلقتانA وB مع بعضهما بوضع مفروق Transe أو مقرون Cis

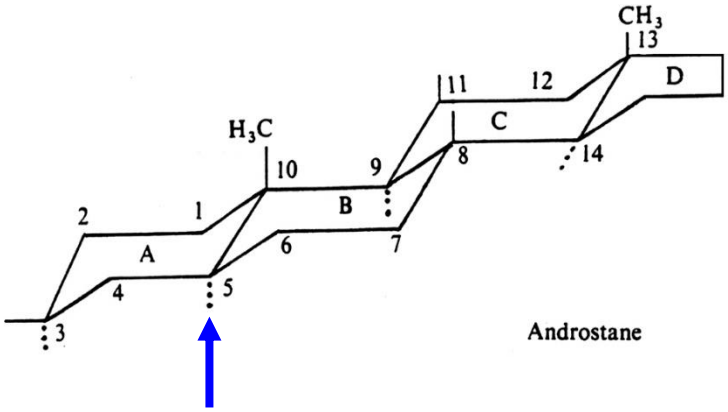
أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

التصاوغ isomerism في بنية الستيرويدات:

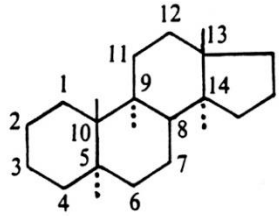
3)–الكيمياء الفراغية (التهايؤ الفراغي) stereochemistry للستيرويدات:

– التحام مفروق Transe:

يوجد في سلسلة مركبات Allo التي تسمى بسلسلة α 5 لأن الهيدروجين المرتبط بالكربون (5) يكون متوضعاً تحت المستوى الفراغي الوسطي:



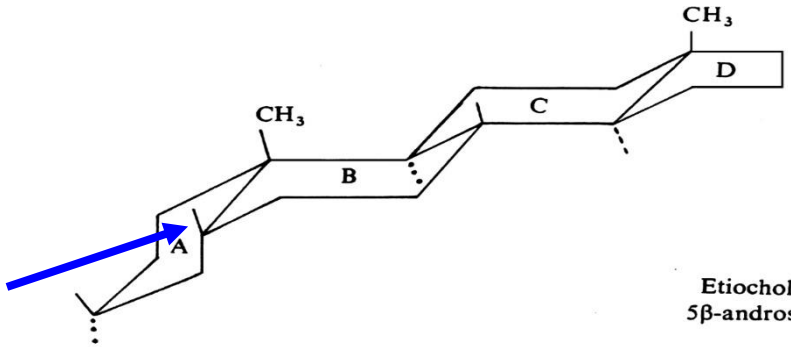
Androstane



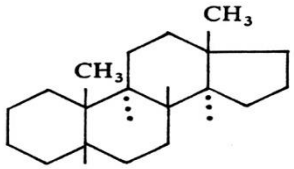
سلسلة α 5: أندروستان

– التحام مقرون Cis:

يوجد في سلسلة المركبات الطبيعية التي تسمى بسلسلة–β–5 لان الهيدروجين المرتبط بالكربون رقم(5) يكون متوضعاً فوق المستوى الفراغي الوسطي



Etiocholane
5β-androstane



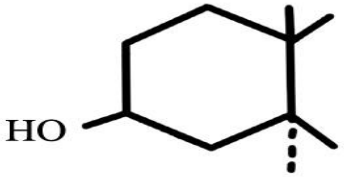
سلسلة β 5: إيتيوكولان

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

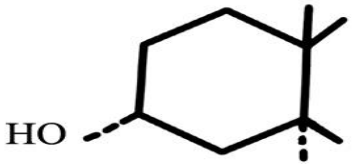
التصاوغ isomerism في بنية الستيرويدات:

4) التصاوِغ "epi" إيبـي:

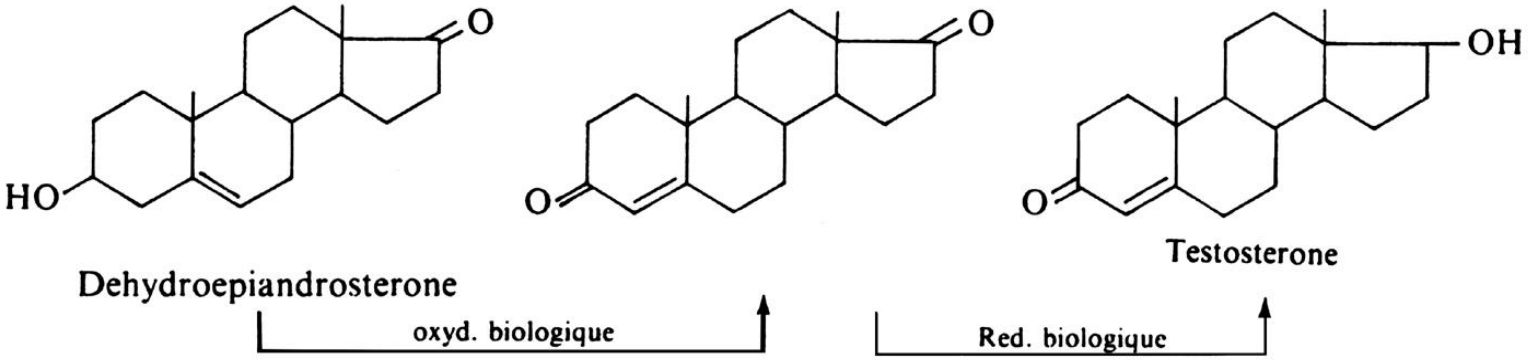
يطلق هذا التعبير(epi) لتحديد المصاوِغات غير الطبيعية، التـي تختلف عن المُصاوِغ الطبيعي بالوضع الفراغي لاحد المتبادلات (بشكل عامOH–) على كربون لا ينتسب إلا إلى حلقة واحدة :



إيبي أندروستيرونOH– : في β3



اندروستيرونOH– في α3



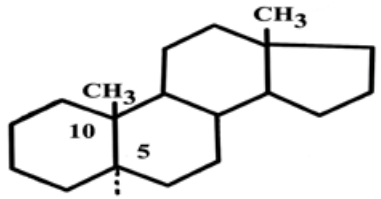
أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

التصاوغ isomerism في بنية الستيرويدات:

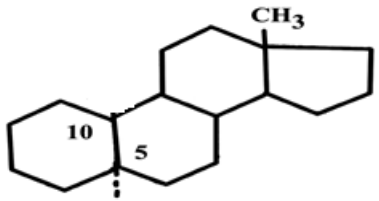
5) تسمية: NOR (نور ستيرويد):

تشير السابقة Nor إلى حذف مجموعة (–CH2–) وهذا يعني:

– إما حذف مجموعة ميثيل (–CH3) واستبدال ذرة هيدروجين (H) بها، ويعبر عن ذلك بذكر اسم الهيدروكربونيّ مسبوقاً بكلمة Nor ورقم الكربون المحذوف.

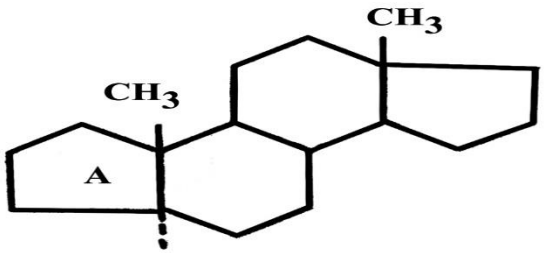


5 ∝ - androstane



Nor-19 5 ∝ - androstane

– أو حذف مجموعة (–CH2–) من إحدى الحلقات، ويعبر عن ذلك بذكر اسم الهيدروكرونيّ مسبوقاً بكلمة Nor والحرف الذي يدل على الحلقة.



Nor-A 5 ∝ - androstane

التصاوغ isomerism في بنية الستيروئيدات:

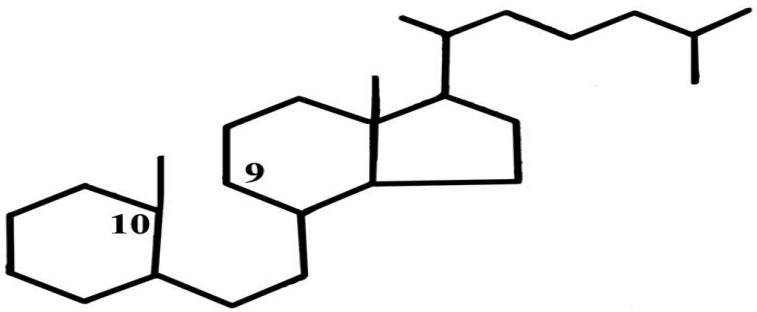
6) التسمية Homo:

تعني السابقة **Homo** توسيع الحلقة بإضافة مجموعة (–CH2–) إلى بنية هذه الحلقة.

يعبر عن هذا التعديل في البنية عند التسمية بذكر اسم الهيدروكربونيّ مسبوقاً بكلمة**Homo** أمام الحرف الذي يشير إلى الحلقة الموسعة .

7) التسمية Seco (Seco – steroides)

تعني السابقة **Seco** انفتاح إحدى الحلقات في بنية المركب الستيروئيدي. ويعبر عن هذا التعديل في البنية عند التسمية بذكر رقمي الكربونين اللذين حدث بينهما انفتاح الرابط، وفي هذه الحالة يجب المحافظة على ترقيم ذرات الكربون بشكل ظاهر لهذا المركب.

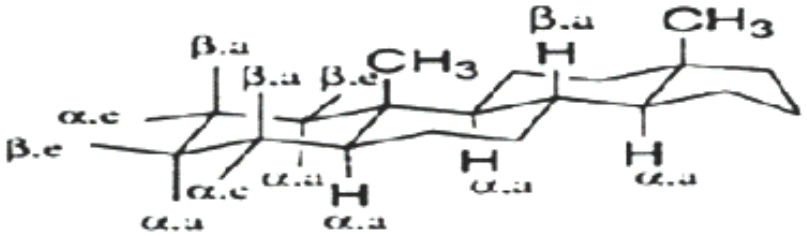


Sece-9 - 10 5 α - cholestane

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

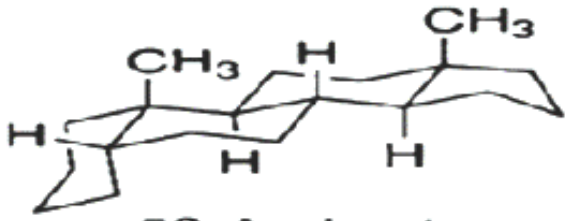
تسمية الستيرويدات والكيمياء الفراغية (التصاوغ) والترقيم
STEROID NOMENCLATURE, STEREOCHEMISTRY, AND NUMBERING

تبرز اللوحة (١٦–١) الكيمياء الفراغية المطلقة absolute stereochemistry لجُزَيء الأندروستان والتسمية المنشورة:

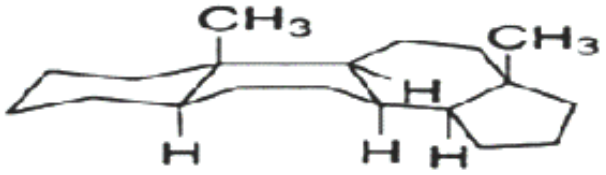


a = axial
e = equatorial
α = alpha bond
β = beta bond

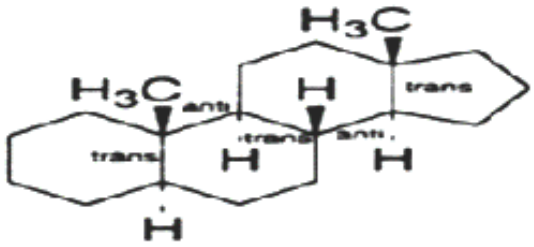
5α-Androstane



5β-Androstane

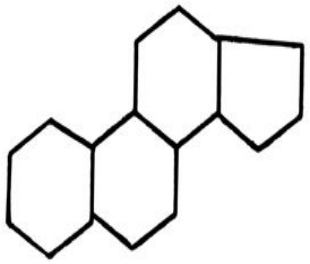


5α.8α-Androstane



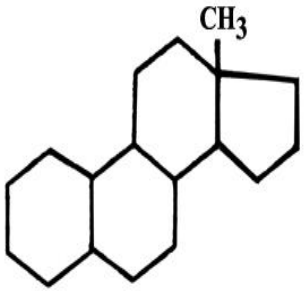
أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

الهيدروكربونيات الستيرويدية الرئيسية



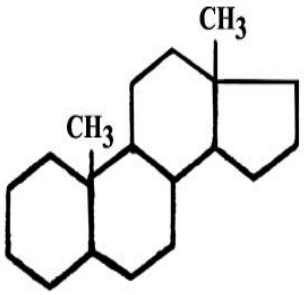
GONANE غونان

17



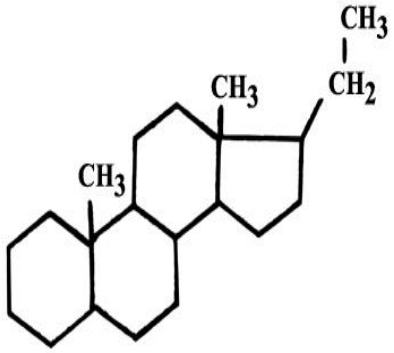
ESTRANE ايستران

18



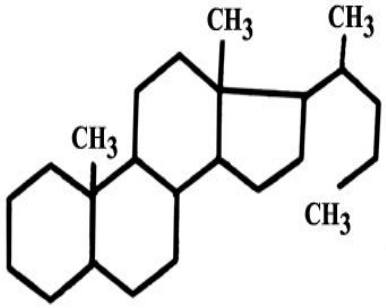
ANDROSTANE اندروستان

19



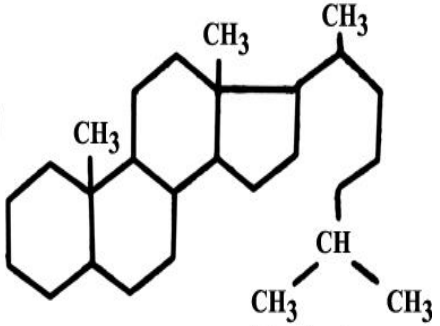
PREGNANE بريغنان

21



CHOLANE كولان

24



CHOLESTANE كوليستان

27

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

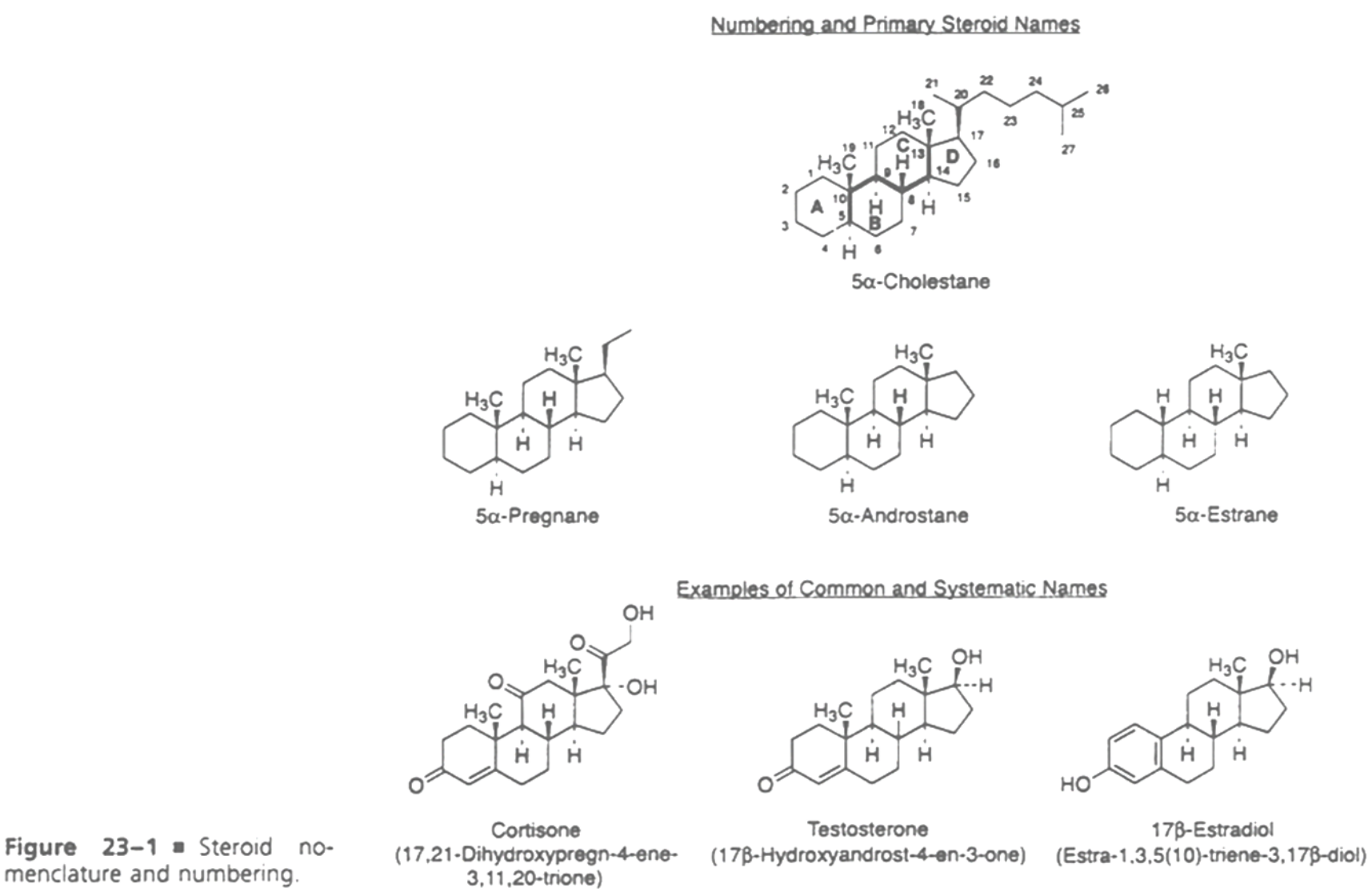
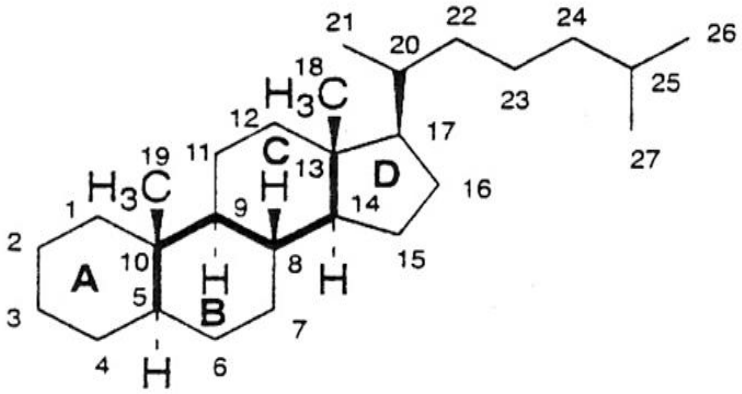


Figure 23–1 ■ Steroid nomenclature and numbering.

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذ
STEROID HORMONES



5α-Cholestane

المرصاف template ، الذي يحوي متبادلات عديدة

1 على الكربون – (3):

مجموعة وظيفية أوكسجينية (كيتونية أو وظيفة هيدروكسيلة غولية، أو وظيفة هيدروكسيلية فينولية).

2. على الكربون –(17):

– سلسلة كربونية مؤلفة من كربونين وتدعى النواة المتشكلة عندئذ نواة بريغنان **Pregnane**.

– مجموعة وظيفية أوكسجينية.

– يمكن في بعض المركبات الستيروئيدية أن نجد السلسلة الكربونية السابقة والوظيفة الأوكسيجينة معاً.

3. على الكربون (11):

توجد في أغلب الأحيان وظيفة أوكسجينية (**CO–** أو **OH–** أو **R + –OH**).

لا تحتوي الإيستروجينات الطبيعية على مجموعة ميثيل رقم (19) وكذلك بعض المركبات نصف االتخليقية

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

استحصال Obtaining الهرمونات الستيرويدية:

يتم استحصال الهرمونات الستيرويدية بطرق عديدة

1 الاستخلاص Extraction

لا توجد الهرمونات الستيرويدية إلا بكمية ضئيلة جداً في أعضاء الجسم وسوائله. وإن تخليقهابعملية الاستخلاص يكلف كثيراً (باستثناء بعض الإيستروجينات التي تم استحصالها قديماً بهذه الطريقة

2 االتخليق (التخليق) Synthesis

رغم أنه قد تم الحصول على معظمها بطرق التخليق الكيميائي، إلا أن االتخليق التام لم يتم في الصناعة إلا لعدد قليل من الهرمونات الستيرويدية

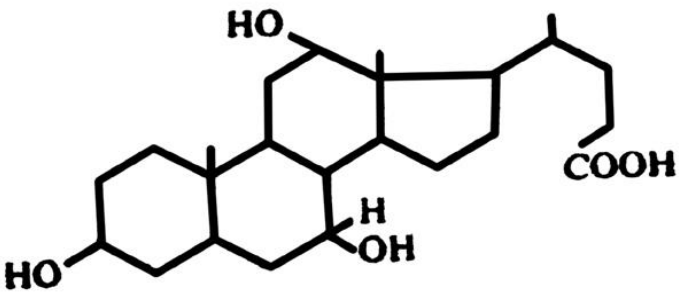
3 التخليق النصفي (التخليق الجزئي) Semisythesis

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

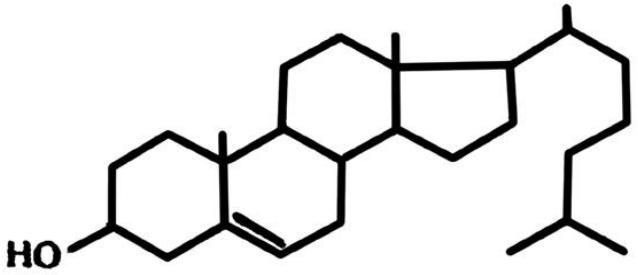
أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

3 . التخليق الجزئي Semisythesis

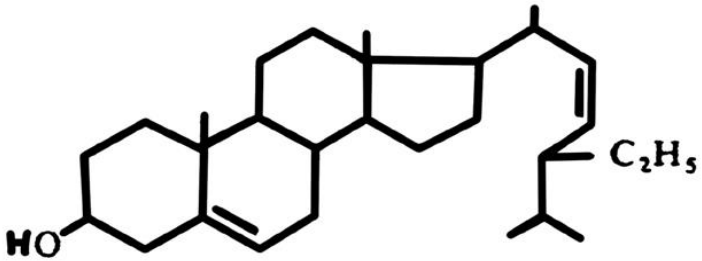
يتم ذلك باستخدام بعض المواد الطبيعية ذات البنية الستيرويدية كمواد أولية في عملية الاستحصال كالستيرولات، الحموض الصفراوية والسابوجينينات



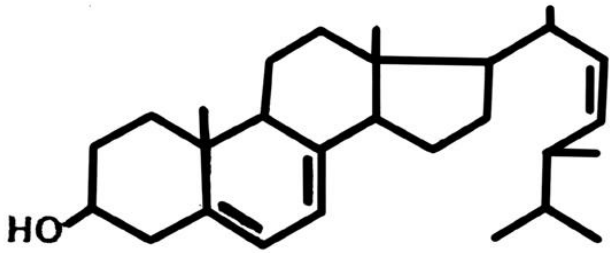
Acide cholique
حمض الصفراء



Cholesterol
كوليستيرول



Stigmasterol
ستيغماستيرول



Ergosterol
ايرغوستيرول

بعض المواد الأولية الطبيعية المستعملة في التخليق الجزئي

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

تعديلات البنية الكيميائية الضرورية لتعديل خواص الحرائك الدوائية للستيرويدات
CHANGES TO MODIFY PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF STEROIDS

- إعطاء الأدوية الستيرويدية الطبيعية عن طريق الفم عادة ما يكون غير فعال بسبب سرعة الاستقلاب rapid metabolismبعد الامتصاص،
- وان إعطائها حقناً عادة ما يكون تأثيرها سريع الزوال بسبب سرعة التعطيل rapid inactivation

ولهذا فقد جرت دراسات عديدة لتعديل حرائكها الدوائية، ونجمل نتائجها على النحو الآتي:

- يمكن أن نجعل الأدوية الستيرويدية أكثر ذوباناً في الشحم more lipid solubleأو أكثر ذوباناً في الماء more water solubleمن خلال تخليق مشتقات إيسترية Estersمناسبة للمجموعات الهيدروكسيلية في بنيتها..
- المشتقات ذات الذوبانية الأعلى في الشحم more lipid solubleهي لأجل إنقاص سرعة تحرر rate of releaseالدواء في الجسم من مقراته عند الحقن العضلي intramuscular injection sites (مستحضرات المَدْخَر depot preparations) .
- المشتقات ذات الذوبانية الأعلى في الشحم هي أيضاً لأجل تحسين الامتصاص عبر الجلد (المستحضرات الجلدية dermatological preparations).

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

تعديلات البنية الكيميائية الضرورية لتعديل خواص الحرائك الدوائية للستيرويدات
PROPERTIES CHANGES TO MODIFY PHARMACOKINETIC OF STEROIDS

- إن بعض الأدوية الستيرويدية (مثلاً، الإيستراديول Estradiol، البروجيستيرون progesterone، التستوستيرون testosterone)حساسة للاستقلاب السريع rapid metabolism after absorptionبعد الامتصاص أو يكون تعطيل فعاليتها سريعاً rapid inactivation في الجهاز الهضمي قبل الامتصاص before absorption, إن عملية التعطيل هذه تُقيِد الاستعمال الفموي.

- في بعض الأحيان، فان تعديلات بنيوية بسيطة يمكن أن تنقص سرعة التعطيل ، وبالتالي تزيد العمر النصفي half–lifeأو تجعله قابلاً للإعطاء الفموي .

- تؤدي التعديلات البنيوية إلى الحصول على طلائع الدواء prodrugsفتحتاج إلى عملية استقلابية في الجسم لتتحول إلى دواء.

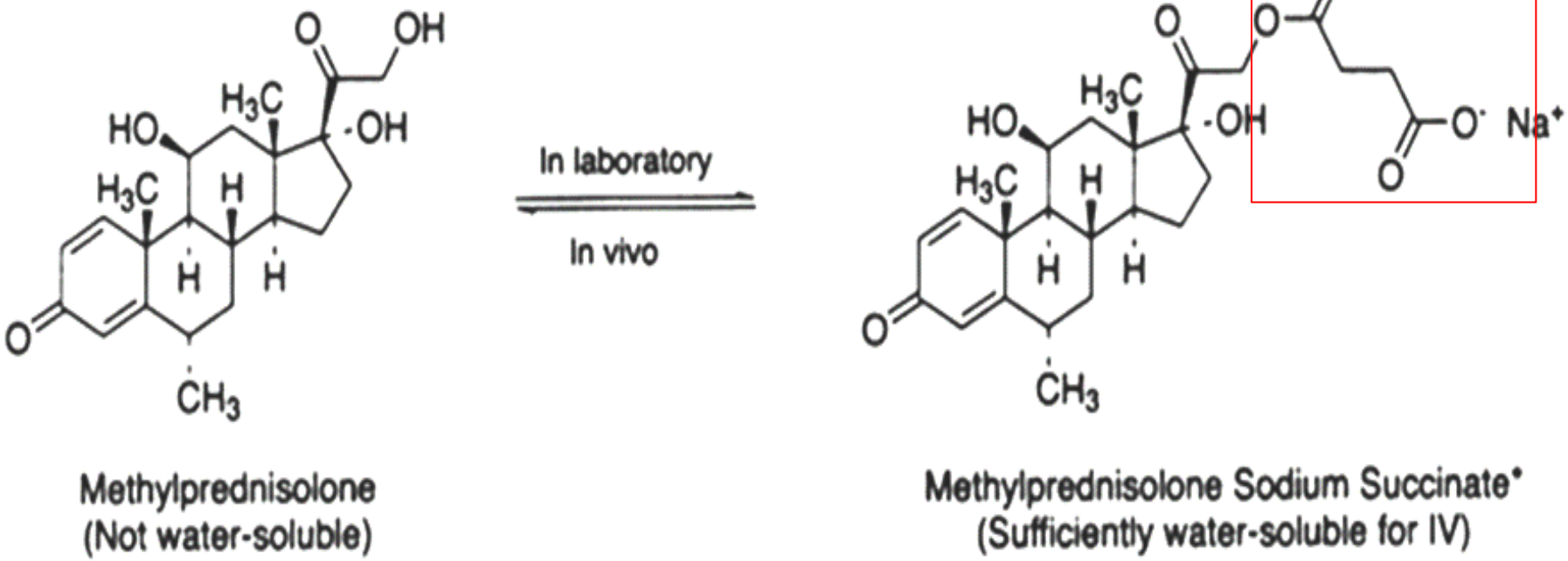
أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة

STEROID HORMONES

تعديلات البنية الكيميائية الضرورية لتعديل خواص الحرائك الدوائية للستيرويدات

CHANGES TO MODIFY PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF STEROIDS

Increase Water Solubility (Suitable for IV use)



Methylprednisolone
(Not water-soluble)

Methylprednisolone Sodium Succinate*
(Sufficiently water-soluble for IV)

مثال (١) على تعديلات البنية الكيميائية بغية زيادة الذوبانية في الماء

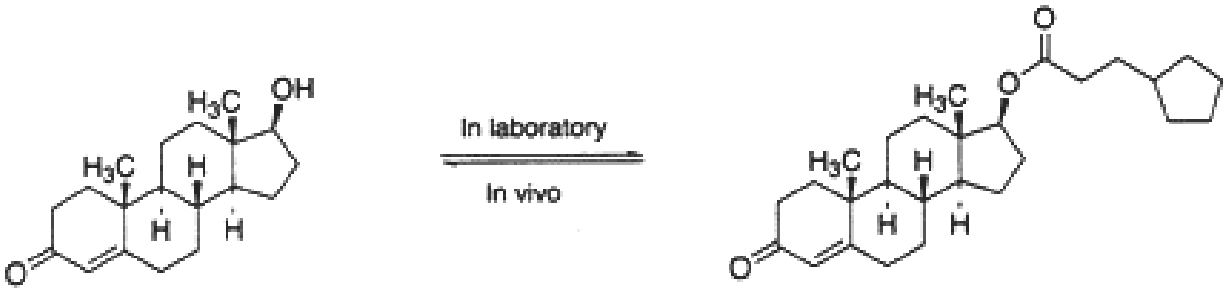
أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة

STEROID HORMONES

تعديلات البنية الكيميائية الضرورية لتعديل خواص الحرائك الدوائية للستيرويدات

CHANGES TO MODIFY PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF STEROIDS

Increase Lipid Solubility (Slower rate of release for depot preparation; increase skin absorption)

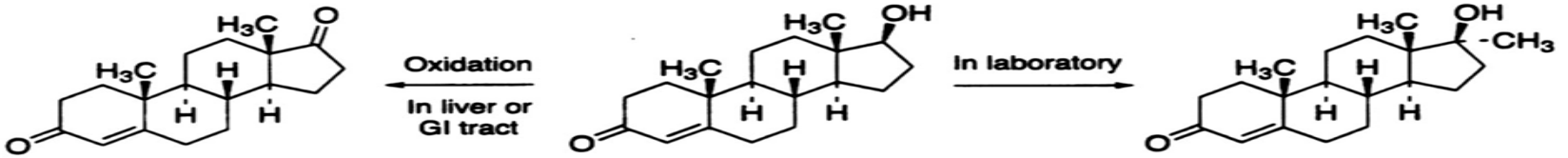


(IM dose: 10–25 mg 2–3 times/week)

Testosterone Cyclopentylpropionate* (Testosterone cypionate; IM dose: 200–400 mg every 4 weeks)

مثال (٢ و ٣) على تعديلات البنية الكيميائية بغية زيادة الذوبانية في الشحم

Decrease Inactivation



Androstenedione (Reduced activity relative to testosterone)

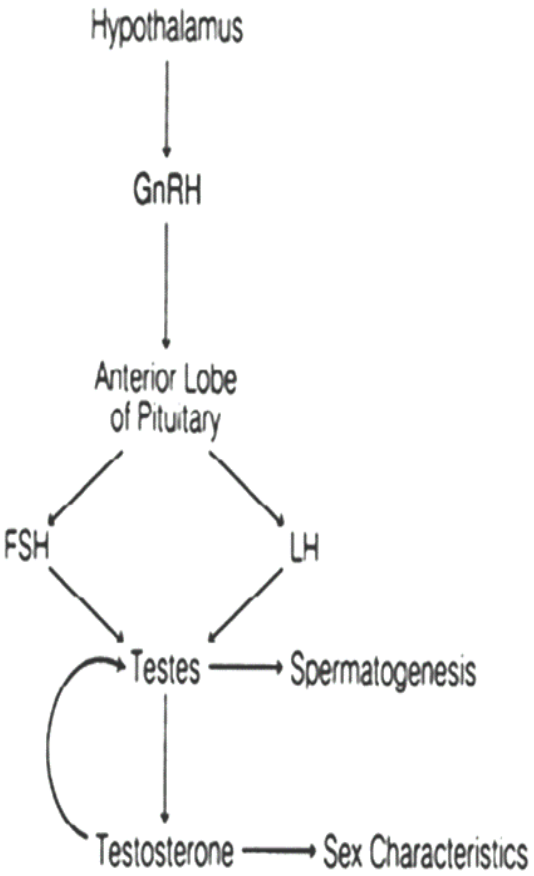
Testosterone (Not orally active)

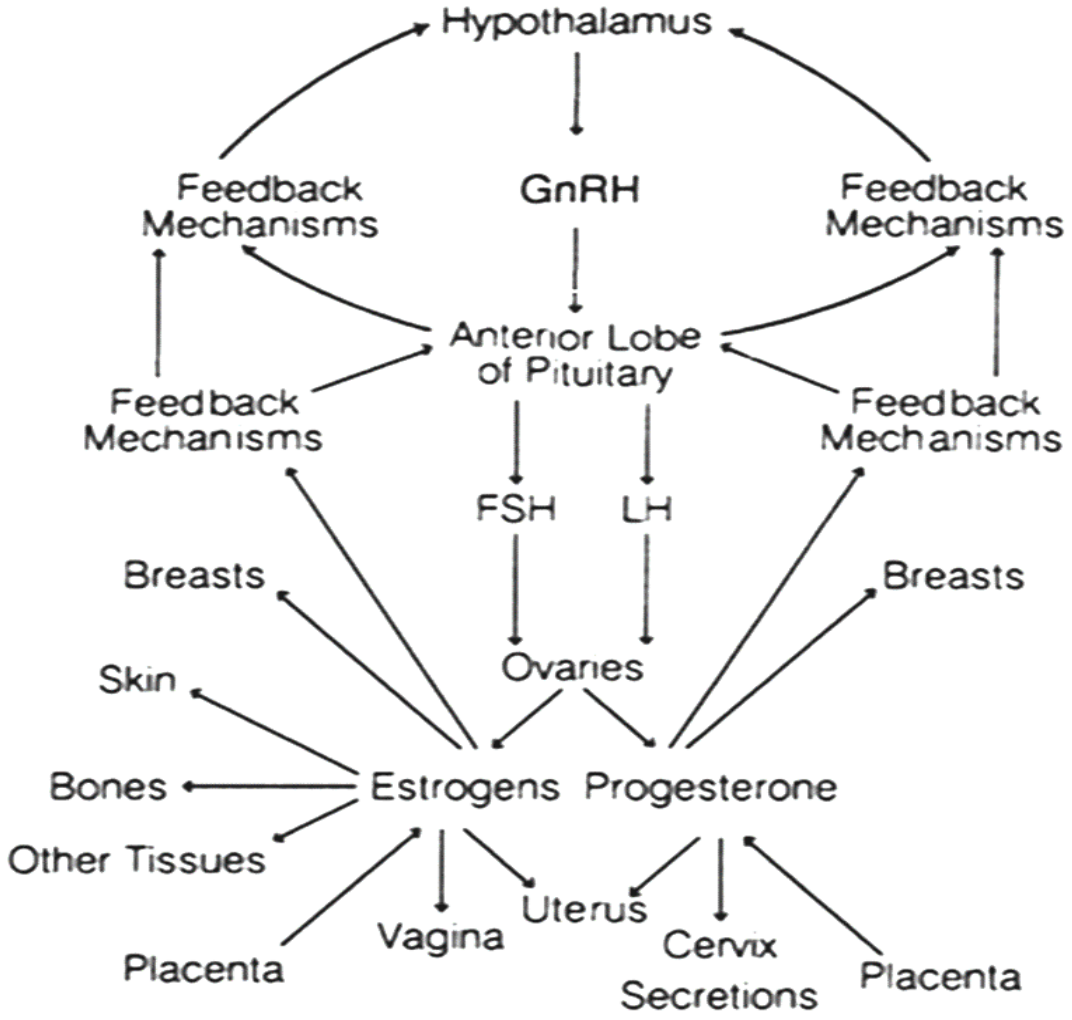
17α-Methyltestosterone (Orally active – 17 oxidation not possible)

مثال (٤) على تعديلات البنية الكيميائية بغية تخفيف عملية التعطيل

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

GnRH AND GONADOTROPINS الهرمون المطلق لمُوَجِّهَةُ الغُدَدِ التَّنَاسُلِيَّة

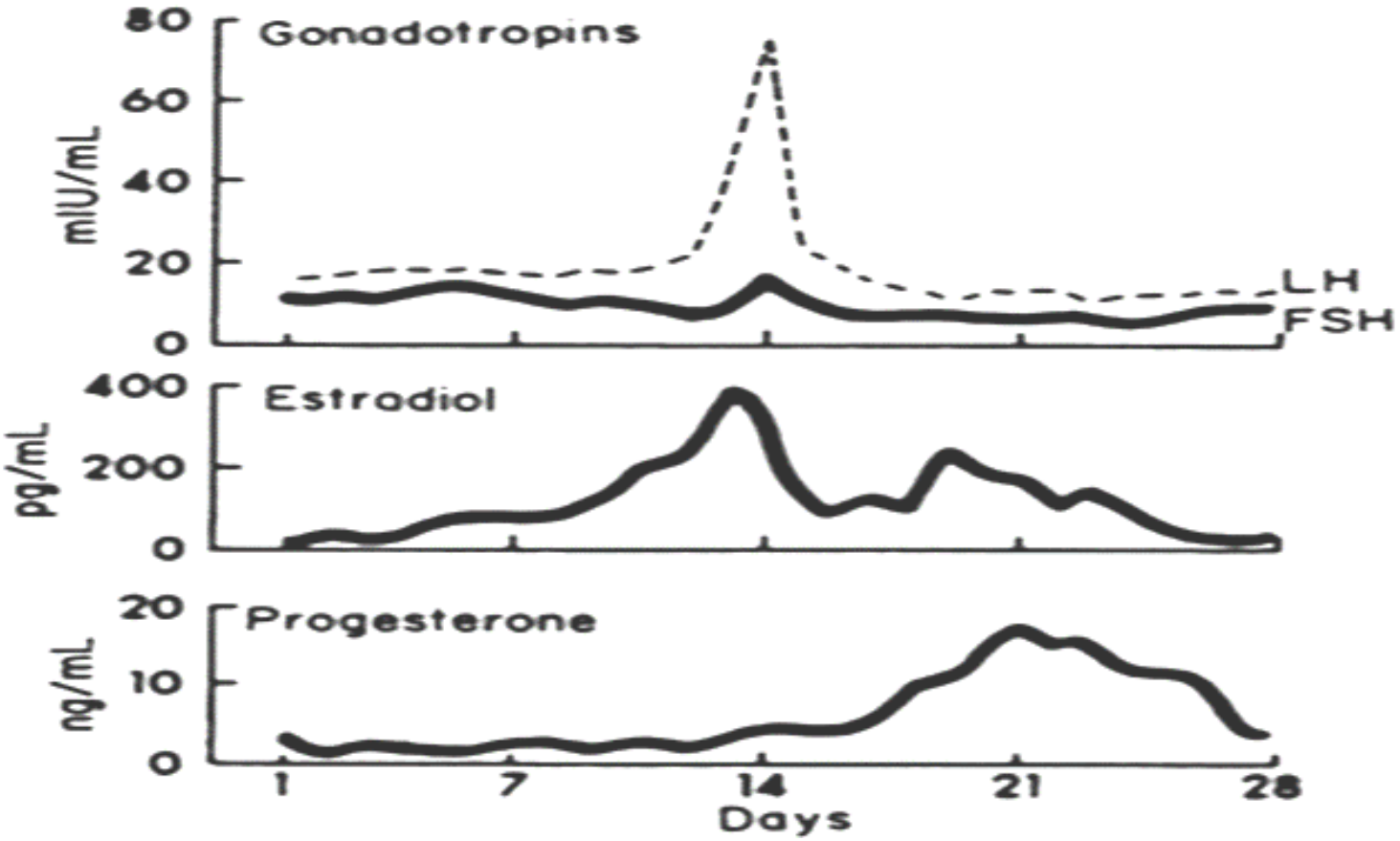




اللوحة (١٦–٤): ضبط إفراز الهرمونات الجنسية بالتغذية الراجعة

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

GnRH AND GONADOTROPINSالهرمون المطلق لمُوَجِّهَةُ الغُدَدِ التَّنَاسُلِيَّة



اللوحة (١٦-٥): المقادير الكمية للايستراديول والبروجيستيرون بدلالة الغونادوتروبين في دَورَةُ الحَيض الطبيعية عند المرأة menstrual cycle

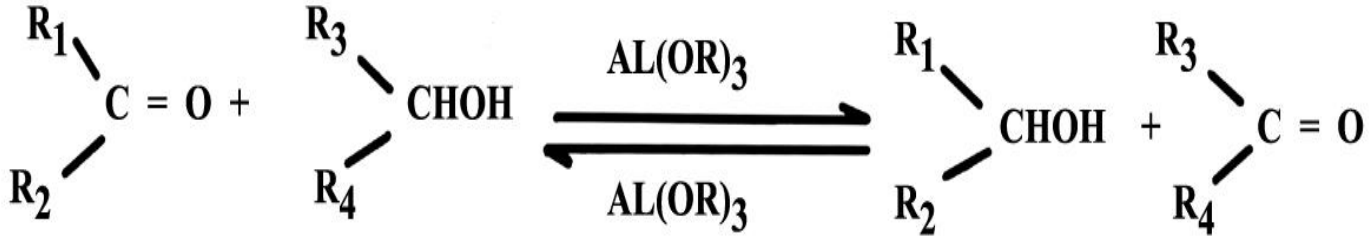
أهم التفاعلات الكيميائية المستخدمة في الاصطناع النصفي

1 . تفاعل أوبيناور Oppenaur

يعد تفاعل أوبيناور حالة خاصة من تفاعل Meer Wein–Verley–Panndorff

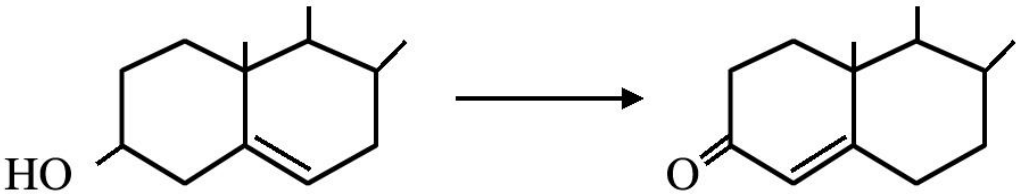
وهو عملية تحول عكوس بين مشتق كاربونيلي ومشتق غولي تجري بوجود :

إيزوبوتيلات أو إيزوبروبيلات الألومنيوم



يستعمل أحد المشتقات السابقة بكثرة لازاحة التفاعل بالاتجاه المرغوب فيه

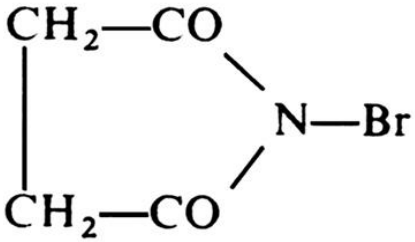
يجري هذا التفاعل بشكل خاص في أكسدة الوظيفة الغولية على الكربون (3) في الحلقة (A)، ويترافق ذلك بانتقال الرابط المضاعف الموجود على الحلقة (B) في (5 – 6) إلى الحلقة A في (4 – 5):



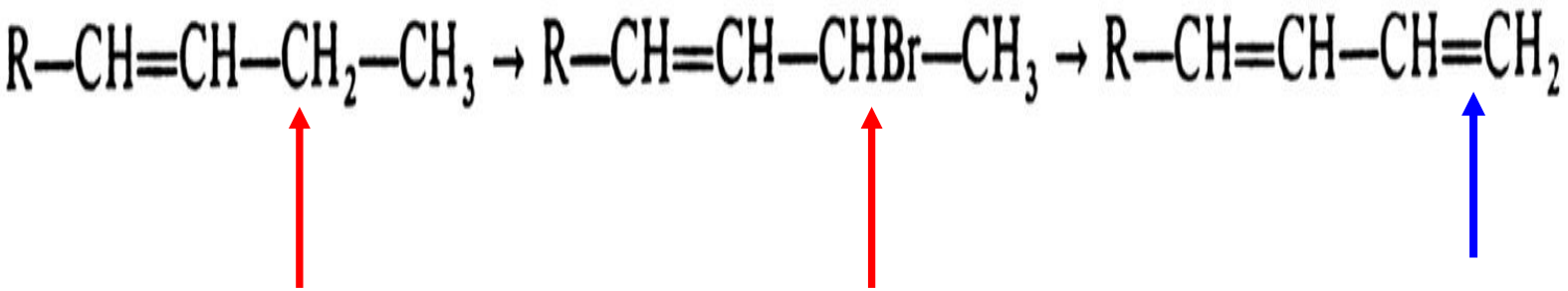
أهم التفاعلات الكيميائية المستخدمة في الاصطناع النصفي

2 . إدخال ذرة بروم بوساطة N بروموسوكسينيميد (تفاعل Woglziegler)

La bromosuccinimide



إن إدخال ذرة بروم بوساطة مركب *N* بروموسوكسينيميد هو تفاعل نوعي وخاص بإدخال ذرة بروم بصورة انتقائية على كربون بوضع α (ألفا) بالنسبة لرابط مضاعف (نموذج الليل):



الهرمونات الستيروئيدية
STEROID HORMONES

أهم التفاعلات الكيميائية المستخدمة في الاصطناع النصفي

3 . تفاعلات ميكروبيولوجية

إن تحقيق التفاعلات الكيميائية في نقطة معينة بالبنية الستيروئيدية تستلزم حماية بعض الوظائف الأخرى الموجودة على البنية. بعكس ذلك فإن التفاعلات بالطرق الجرثومية الحيوية (تفاعلات إنزيمية) سهلة وهي في أغلب الأحيان انتقائية (مركز التفاعل والتوضعات α، β) وسريعة التحقيق.
إلا أن هذه التفاعلات تبقى محدودة وهي بشكل أساسي تفاعلات أكسدة – إرجاع Oxydo – Reduction مثل:

- أكسدة وظيفة غولية ثانوية إلى كيتونية.
- نزع جزيء ماء مع تكوين رابط مضاعف.
- إدخال مجموعة (OH–).
- تكوين جسر أوكسجيني (epoxide).

تستلزم هذه التفاعلات الإنزيمية الحصول على ذراري جرثومية نقية حتى يتحقق التفاعل بشكل انتقائي.

أدوية الهرمونات الستيرويدية والمركبات العلاجية ذات الصلة
STEROID HORMONES

I. الإيستروجينات ESTROGENS

التعريف:

هي هرمونات يفرزها مبيض ovary الثدييات حيث تفرز من جريب دوغراف graafian follicle في مرحلة النضج، وتفرز أيضاً من قبل المشيمة Placenta . إن هذه الهرمونات ليست هرمونات جنسية مؤنثة بالمعنى المطلق فهي توجد أيضاً لدى الذكر (بول الحصان).

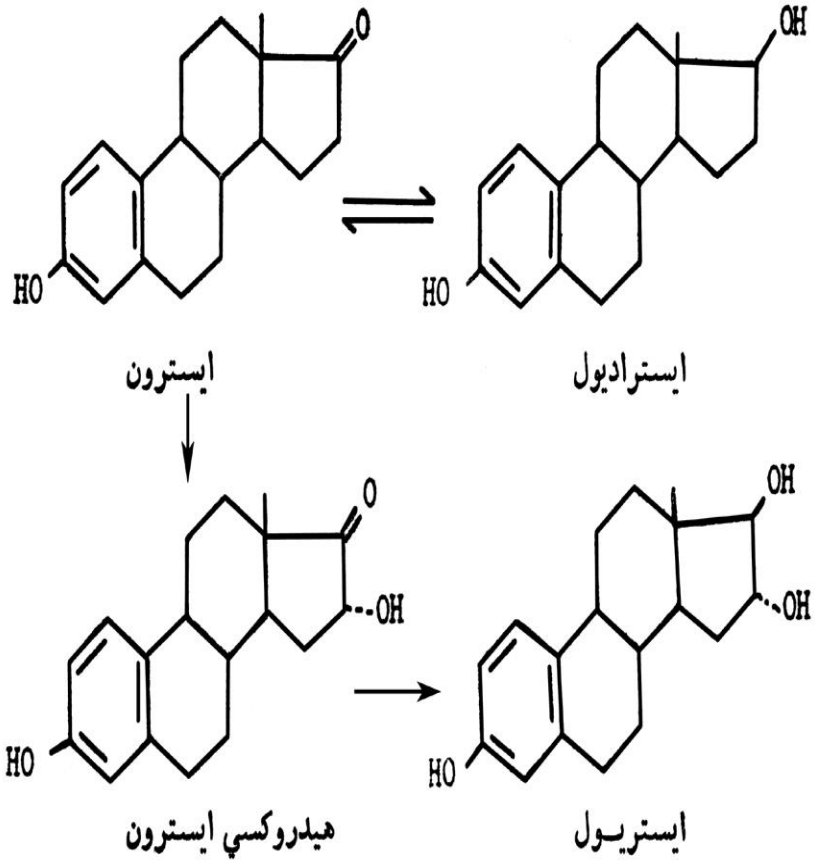
البنية العامة:

تشتق الإيستروجينات من الهيدروكربونيّ المشبع: الإيستران Estrane . بما أن الحلقة (A) في بنية الإيستروجينات الطبيعية حلقة عطرية، فهي اذن مشتقة من بنية Estratriene –1,3,5(10) وتحمل دائماً وظيفتين أوكسجينيتين، الأولى على الكربون(17) والثانية(OH) على الكربون (3) التي تشكل الوظيفية الفينولية، ومن هنا فقد سميت الإيستروجينات قديماً بالإيستروجينات الفينولية :

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

I. الإيستروجينات ESTROGENS

١ . الإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ ENDOGENOUS ESTROGENS



1. الإيسترون Estrone أو الفوليكولين Folliculin:

يحمل وظيفة كيتونية على الكربون (17).

2 . الإيستراديول Estradiol أو الدي هيدروفوليكولين Dihydrofolliculine:

يحمل وظيفة غولية ثانوية على الكربون (17).

وهو الهرمون الإيستروجينـي الذي يتواجد بتوازن عكوس مع الإيسترون في العضوية الحية.

3. الإيستريول Estroil:

يحمل وظيفتـي (OH) غوليتين في β 17 وα 16 وهو يمثل الشكل الذي ينطرح به الهرمونان السابقان.

4. الهيدوركسي إيسترون Hydroxy estrone:

يحمل وظيفة كيتونية في (17) ووظيفة OH في α16 وهو مركب وسطي بين الإيسترون والإيستراديول:

I. الإيستروجينات ESTROGENS

١. الإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ ENDOGENOUS ESTROGENS

التخليق البيولوجي للإيستروجينات الطبيعية Biosynthesis of endogenous estrogens

- تتخلق الإيستروجينات بتأثير إنزيم الأروماتاز (المُحلقنة العطرية) aromatase على الأندروستين دي اون androstenedione أو التستوستيرون.

- ينفرز قرابة ٥٠ إلى ٣٥٠ ميكروغرام يومياً من الإيستراديول من قبل المبيضين ovaries، خاصة الجسم الأصفر corpus luteum أثناء دَورَةُ الحَيض menstrual cycle.

- أثناء الأشهر الأولى من الحمل ، يُنتج الجسم الأصفر كميات كبيرة نسبياً من الإيستراديول والإيستروجينات الأخرى ؛ تُنتج المشيمة placenta معظم الهرمونات في مدة الحمل الأخيرة .

- تَقدر مستويات الدم من الإيستروجينات أثناء الحمل حتى ١٠٠٠ ضعف من تلك التي أثناء دَورَةُ الحَيض menstrual cycle

I. الإيستروجينات ESTROGENS

١. الإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ ENDOGENOUS ESTROGENS

التأثير الفيزيولوجي للإيستروجينات الطبيعية physiologic action of endogenous estrogens

1 تأثير إيستروجيني Estrogenic

- الجهاز التناسلي للأنثى: حيث تُنظِّم الإيستروجينات تطور الدورة الطمثية وظهورها. ويؤدي اعطاؤها عند الأنثى مستأصلة المبيض إلى إحداث ما يسمى بالوَدَق estrus.
- الصفات الجنسية الثانوية وعلى نحو خاص تطوّر الثديين .

2. تأثير مضاد الأندروجين (الهرمون المذكر) antiandrogen.

تنقص الإيستروجينات إفراز الهرمون المنشط للفوليكولين follicle – stimulating hormone (F.S.H) وتزيد إفراز الهرمون المنشط للوتئين Lutenizing hormone (L.H) من الغدة النخامية Hypophyse. إن إنقاص إفراز الـ(F.S.H) يؤدي لدى الذكر إلى تثبيط عمل الخصية .

3. تتمتع الإيستروجينات بخاصة مُكوِّنة للمواد المخاطية(mucifiantes) بالأغشية الظهارية epitheliums في الجهاز التناسلي عند الأنثى .

4 تأثير استقلابي metabolic

تساعد الإيستروجينات على تثبيت الكالسيوم في العظام (خطر الاستعمال عند الأطفال) وتنقص تركيز الكوليستيرول في الدم Hypochlesterolemia فلها تأثير مضاد للتصلب العصيدي (التعصُّد) antiatherogenic.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

١. الإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ ENDOGENOUS ESTROGENS

الاستعمال العلاجي للإستروجينات Therapeutic uses of estrogens

a) تحديد النسل Birth Control : الاستعمال الرئيسي للإستروجينات هو في منع الإباضة inhibition of ovulation بالمشاركة مع البروجيستينات progestins .

b) المُعالَجَةُ الهرمونية بالإعاضَة Hormone Replacement Therapy : هناك استعمال رئيسي آخر للإستروجينات هو مُعالَجَةٌ بالإعاضَة للنساء بعد سن الإياس postmenopausal women. وفي هذا الاستعمال. نستعمل دائماً بالمشاركة مع البروجيستينات progestins بغية معاكسة تأثيرات الإيستروجينات في النسج البطانية الرحمية endometrial tissue .

c) معالجة عَوز الإيستروجينات Treatment of Estrogen Deficiency بسبب فشل المبيض Ovarian Failure أو بعد استئصال المبيض Oophorectomy .

d) معالجة سرطان الثدي المتقدم غير القابل للجراحة Advanced, Inoperable Breast Cancer عند الرجال وعند النساء بعد سن الإياس ومعالجة سرطان البروستات المتقدم غير قابل للجراحة عند الرجال.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

١. الإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ ENDOGENOUS ESTROGENS

الإيستروجينات والسرطان estrogens and cancer

هناك ترابطً بين استعمال الإيستروجينات وتزايد اختطار الإصابة بالسرطان. ويترابط هذا الاختطار مع:

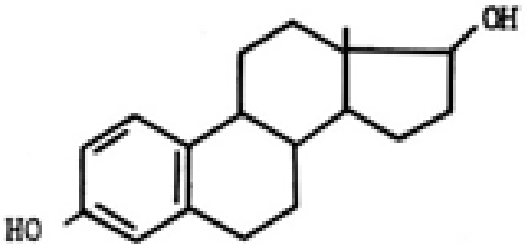
- توقيت إعطاء الإيستروجينات timing of estrogen exposure لجهة العمر.
- جرعة المركب الإيستروجيني estrogen dose المستعملة.
- مدة الاستعمال.
- نوع المركب الإيستروجيني المستعمل.

ولهذا يجب على المرضى النساء مناقشة اختطار الإصابة بالسرطان مع الطبيب المعالج بحذر قبل الدخول في المعالجة. وقد لوحظ ترابط زيادة اختطار سرطان بطانة الرحم carcinoma endometrial مع عدم مشاركة الإيستروجينات مع البروجيستينات عند المُعالَجَةُ الهرمونية بالإِعاضَة للمرأة بعد سن الإياس postmenopausal women.

ولهذا يجب أن يترافق إعطاء الإيستروجينات مع البروجيستينات عند المُعالَجَةُ الهرمونية بالإِعاضَة للمرأة بعد سن الإياس.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

١. الإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ ENDOGENOUS ESTROGENS



ايستراديول

الصفات العامة للإيستراديول:

الفيزيائية: مسحوق عديم اللون والرائحة، لا ينحل في الماء، قليل الانحلال في المذيبات العضوية، يحرف الضوء المستقطب نحو الأيمن.

الكيميائية:

1. **خواص الوظيفة الفينولية:** يكتسب الإيستراديول بوجود هذه الوظيفة خواص: الإنحلال بالقلويات، وإعطاء الإيسترات وإعطاء تفاعلات الفينولات.
2. **خواص الوظيفة الغولية:**

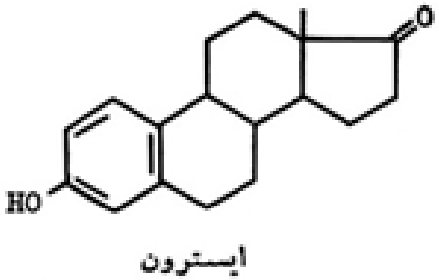
– يتحول الإيستراديول بأكسدة الوظيفة الغولية إلى الإيسترون.

– يعطي الإيستراديول كذلك إيسترات، والإيسترات الناتجة هي أكثر ثباتاً من إيسترات الوظيفة الفينولية، وينتج عن ذلك أن الحلمهة الجزئية للإيستراديول ثنائي الإيستر في (3) و(17) تعطي الإيستراديول أُحادي الإيستر على الكربون (17).

3. **التفاعل مع حمض السلفوريك:** يعطى الإيستراديول مع حمض السلفوريك المركز محلولاً بلون أخضر مع تألق أخضر، وإذا مدد المحلول الناتج بالماء يتحول اللون إلى البرتقالي.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

١. الإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ ENDOGENOUS ESTROGENS



ايسترون

الصفات العامة للإيسترون: هي الصفات العامة نفسها التي يتمتع بها الإيستراديول والاختلاف الوحيد في الخواص الكيميائية يعود إلى وجود الوظيفة الكيتونية على الكربون (١٧) بدلاً من الوظيفة الغولية في بنية الإيستراديول.

الخواص الكيميائية:

١. يعطي الإيسترون بالهدرجة الإيسترادايول.

٢. يعطي إيسترات أحادية الايستر على الكربون (٣).

٣. يعطي تفاعلات الكيتونات على الكربون (١٧) (أوكسيمoxime، سمي كاربازون...semicarbazone).

4. يعطي الإيسترون تفاعل زيميرمان Zimmermann: يذاب الإيسترون في الأسيتون ويعالج بمحلول ميتا دي نتروبنزين في وسط قلوي فيعطى لوناً بنفسجياً. إن هذا التفاعل ليس وصفياً للإيسترون، إنما تعطيه المشتقات الكيتونية كافة التي تحمل المجموعة (CO CH3). يكشف عن وجود الإيسترون في الإيستراديول بواسطة هذا التفاعل وذلك بالمقارنة مع محلول معياري.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

١. الإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ ENDOGENOUS ESTROGENS

الاستعمالات السريرية للإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ

Clinical uses of endogenous estrogens

عند المرأة:

توصف الإيستروجينات في جميع حالات نقص الهرمونات الجريبية Hypofolliculin : انقطاع الحيض (الضهى Amenorrhea (قلة الطمث Hypomenorrhea ، اضطرابات سن الإياس Menopause ، خطر الإجهاض، وعند النساء ذوات المبيض المستأصل Ovairectomy وفي بعض حالات العقم .

عند الرجل:

توصف الإيستروجينات عند الذكور عندما يتوجب أن يوقف عمل الخصيتين في حالة سرطان البروستات والتهاب الخصية وهذا ما يطلق عليه بالخصاء الدوائي Pharmacological castration

I. الإيستروجينات ESTROGENS

١. الإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ ENDOGENOUS ESTROGENS

الأشكال الصيدلانية المستعملة والمقادير للإيستروجينات داخلية المنشأ

Dosag forms of endogenous estrogens

الإيسترون والإيستراديول:

يستعملان بشكلهما العادي أو بشكل إيسترات مثل: بنـزوات الإيسترون، بنـزوات –3 إيسترادول، مضاعف بروبونات الإيستراديول.

إن فعالية هذان الهرمونان عن طريق الفم غير مؤكدة (يتأكسد الإيستراديول جزئياً في الأمعاء إلى الإيسترون ويتخرب بسرعة في الكبد). أما الفعالية عن طريق الحقن فهي سريعة الزوال، لهذا يفضل إعطاؤها بشكل إيسترات لانها تقاوم تأثير الأكسدة بصورة أكبر.

تختلف الفعالية من مركب إلى آخر وهي بشكل نسبي كما يلي:

إيستريول: 1

إيسترون: 100

إيستراديول: 1000

أما في المداواة فيستعمل منها الإيستراديول بطريق الفم، ويعطى بمقدار (0,1 – 0,5) ملغ في اليوم بشكل محلول غولي. أما عن طريق الحقن العضلي فتستعمل الإيسترات بشكل محلول زيتي بمقدار (1 – 5) ملغ في اليوم.

تعطى أيضاً بأشكال مديدة التأثير(15) يوماً

I. الإيستروجينات ESTROGENS

١. الإيستروجينات الطبيعية داخلية المنشأ ENDOGENOUS ESTROGENS

الإيستريول والهيدروكسي 16 – ألفا إيسترون:

-يعد هذان المركبان من نواتج استقلاب الإيسترون ولا يبديان إلا فعالية إيستروجينية ضعيفة جداً. وبالمقابل فإنهما يؤثران في الجهاز التناسلي الخارجي لدى الأنثى كمركبين منميين.

-يقومان بدور مولد للمواد المخاطية للمهبل ولعنق الرحم، أي أنهما يحرضان على زيادة انتاج المواد المخاطية مع تعديل في درجة باهاء (pH) الوسط، فدورهما إيجابي في المحافظة على المكونات الطبيعية المهبلية.

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

-يعطى الإيستريول بمقدار (0,5 – 1,5) ملغ في اليوم، ويعطى الهيدروكسي إيسترون بشكل إيستر ثنائي الأسيتات (Colpromon) بمقدار (0,1 – 0,6) ملغ في اليوم.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

2. مشتقات الإيستروجينات الطبيعية Naturally occuring estrogens derivatives

تهدف التعديلات الكيميائية التي أجريت على بنية الإيستروجينات الطبيعية الى الحصول على:

- مركبات تكون فعالة عن طريق الفم.
- مركبات يكون فيها التأثير الإيستروجيني ضعيفاً أو معدوماً بحيث يمكن استعمالها للاستفادة من تأثيراتها الأخرى.

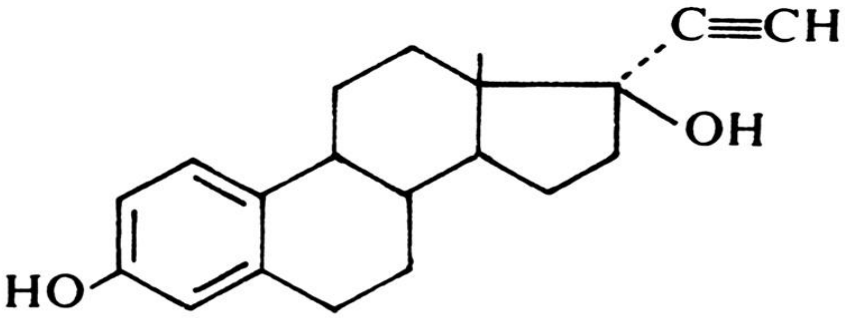
فالتأثير الإيستروجيني يكون عائقاً كبيراً عندما يراد معالجة الذكر (التهاب أو سرطان البروستات) وكذلك عندما يراد معالجة المرأة في بعض الحالات، حيث يؤدي إعطاء الإيستروجينات إلى الأُنثى إلى خلل في توازن الهرمونات التي تنظم الدورة الطمثية وبالتالي إلى حدوث نزف رحمي مما يؤدي إلى إيقاف المعالجة بهذه الإيستروجينات

I. الإيستروجينات ESTROGENS

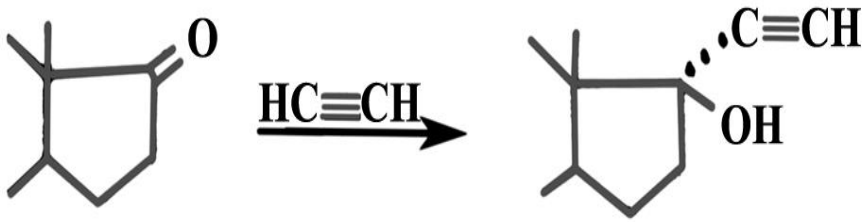
2. مشتقات الإيستروجينات الطبيعية Naturally occuring estrogens derivatives

(١)إيثينيل إيستراديول Ethynylestradiol

يشتق من الإيستراديول بإدخال مجموعة إيثينيل(–C ≡ CH ethynyle) على الكربون 17α



Ethynyl œstradiol



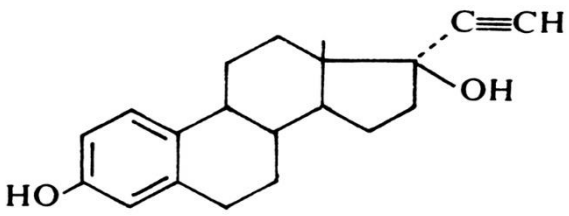
االتخليق النصفي Semisynthesis:

يستحصل بتأثير الأسيثيلين على الإيسترون بوجود البوتاس والنشادر السائل .

I. الإيستروجينات ESTROGENS

2. مشتقات الإيستروجينات الطبيعية Naturally occuring estrogens derivatives

(١) إيثينيل إيستراديول Ethynylestradiol



Ethynyl œstradiol

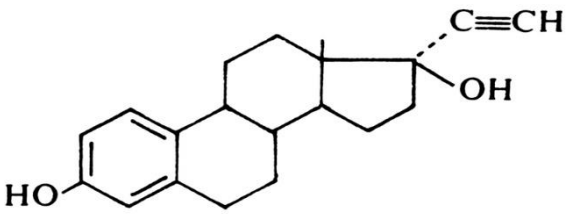
الصفات:

مسحوق مبلور أبيض أو أبيض مصفر، لا ينحل في الماء، ينحل في المحاليل العضوية، ينحل في القلويات،

يعطي مع حمض السلفوريك المركز لوناً أحمر برتقالياً، وعند التمديد بالماء يتشكل راسب أحمر (الإيسترون والإيستراديول لا يعطيان هذا التفاعل).

I. ESTROGENS الإيستروجينات

2. مشتقات الإيستروجينات الطبيعية Naturally occuring estrogens derivatives



Ethynyl œstradiol

(١) إيثينيل إيستراديول Ethynylestradiol

الاستعمال:

إن إدخال جذر الإيثينيل على الكربون (17) في بنية الإيستراديول يسمح باستعماله :عن طريق الفم ويقوي الفعالية الإيستروجينية بنسبة كبيرة (الإيثينيل إيستراديول أقوى مركب إيستروجيني معروف، إذ أنه أقوى بـ ١٥–٢٠مرة من الإيستراديول عندما يعطى عن طريق الفم).

يمكن أن يستعمل إيثينيل إيستراديول كما جاء في الاستعمال الدوائي للإيستروجينات أعلاه وفي الوقاية من تخلخل العظم osteoporosis prophylaxia وفي المعالجة الملطفة لسرطان الثدي عند الرجال .

يعطى بمقدار ٠,٠٥ ملغ في اليوم عن طريق الفم.

يدخل في توليفة Combination مانعات الحمل الفموية اليومية بمقدار ١٢,٥–٥٠ ميكروغرام ويسبب في بعض الحالات اضطرابات معدية (تشنج وغثيان وقياء) وزيادة وزن والم في الثديين tenderness وأعراض ما يشبه متلازمة ما قبل الدورة الحيضية premenstrual – like syndrome ونزف دم في الرحم.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

2. مشتقات الإيستروجينات الطبيعية Naturally occuring estrogens derivatives

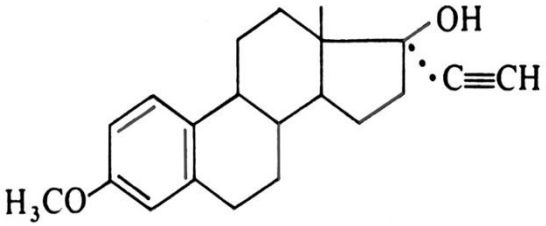
(٢) ميسترانول Mestranol

يتمتع الميسترانول بتأثير مشابه لتأثير الإيثينيل ايستراديول ولكنه أقل قوة منه ويعطى عن طريق الفم.

يستعمل في اضطرابات الدورة الطمثية ويعطى بمقدار (100) ميكروغرام بالمشاركة مع بعض . البروجيستاجينات

يستعمل الميسترانول مع مانعات الحمل المتناولة عن طريق الفم بالمشاركة مع البروجيستاجينات مثل أسيتات الايتيندديول Ethyndiol والنورايتيستيرون والنورايتينودرل.

يسبب استعماله بعض الأعراض الجانبية التي يسببها الايستراديول ومانعات الحمل. يجب أن يستعمل بحذر لدى اللواتي لديهن قصور كبدي.



ether methylique
de l'ethynyl-17 α œstradiol

هو الإيتير الميثيلي على الكربون (3) للمركب السابق (الإيثينيل إيستراديول).

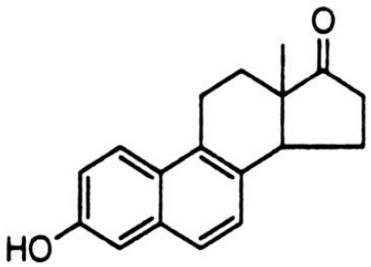
يستعمل عادة بالمشاركة مع مانعات الحمل contraceptive المستهلكة عن طريق الفم.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

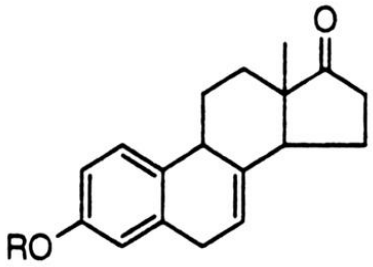
٣. إيستروجينات مُقْتَرِنَة و إيستروجينات مؤسترة

Conjugated estrogens and esterified estrogens

يشير مصطلح الإيستروجينات المقترنة إلى المُسْتَقْلَبات metabolites الذوابة في الماء للايستروجينات الطبيعية التي يستحصل عليها من بول الفرس الحامل وتستعمل كمستحضرات إيستروجينية (انظر اللوحة(١٦-٦). وتستعمل في مواضع استعمالها.

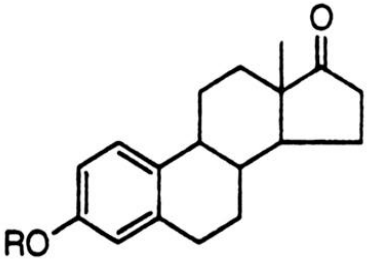


Equilenin



Equilin — R = H

Equilin sodium sulfate — R = $SO_3^- Na^+$



Estrone — R = H

Estrone sodium sulfate — R = $SO_3^- Na^+$

Piperazine estrone sulfate — R = $SO_3^- \cdot {}^+NH_2$ (piperazine)

اللوحة: 13-1: الإيستروجينات المقترنة والمؤسترة

I. الإيستروجينات ESTROGENS

٣. إيستروجينات مُقْتَرِنَة و إيستروجينات مؤسترة

Conjugated estrogens and esterified estrogens

الاستعمال:

تملك الإيستروجينات المقترنة التأثيرات الفيزيولوجية كالتي للإيستروجينات الطبيعية وتستعمل في مواضع استعمالها.

فتستعمل عند النساء لمعالجة الأعراض التالية للإياس postmenopausal .

وكمعالجة إعاضة لنقص الهرمونات الإيستروجينية،

وعند الرجال في معالجة سرطان الثدي غير القابل للجراحة وفي سرطان البروستات غير القابل للجراحة.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

4. الإيستروجينات التخليقية Synthetic Estrogens

تفضل على المركبات الطبيعية لأنها ذات فعالية أقل بشكل عام وأن تخريبها في الكبد أبطأ وهذا مما يسمح بإعطائها عن طريق الفم.

تشتمل الإيستروجينات التخليقية على:

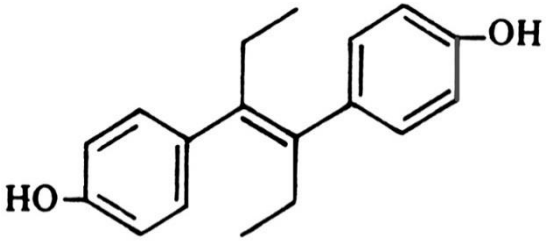
A. مشتقات الستيلبين stilbene (دي فينيل إيثيلين).

B. مشتقات تري فينيل إيثيلين Triphenylethylene.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

4. الإيستروجينات التخليقية Synthetic Estrogens

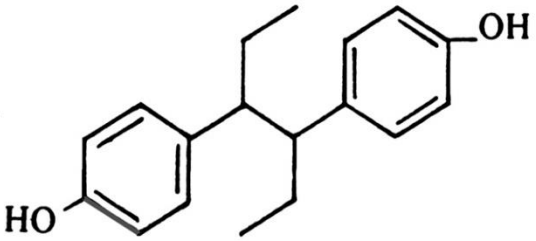
A. مشتقات الستيلبين Stilbene



Stilbœstrol

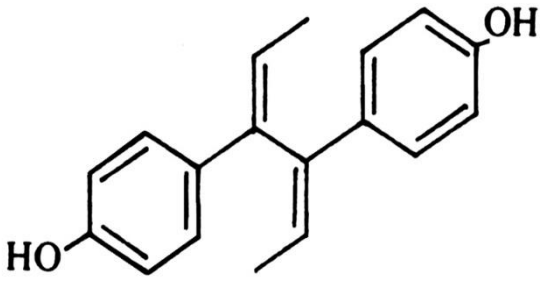
(١) دي إيثيل ستيلبيسترول (DES)
Diethylstilbestrol ستيلبيسترول Stilboestrol
دي (هيدروكسي –4′ فينيل) –3، 4 هكزين –3.

إن الشكل المفروق Transe هو المركب الفعال والمستعمل في المداواة وليس الشكل المقرون Cis .



Hexœstrol

(٢) هكزيسترول = Hexestrol
Hexoestrol



Dienœstrol

(٣) ديئينسترول = Dienestrol
Dienoestrol

I. الإيستروجينات ESTROGENS

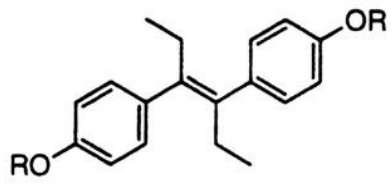
4. الإيستروجينات التخليقية Synthetic Estrogens

A. مشتقات الستيلبين Stilbene

الاستعمالات العامة

عند المرأة: لم تعد تستعمل عند الأنثى لأجل تأثيراتها الإيستروجنية.

عند الرجل: في حالة سرطان البروستات prostate cancer وتعطى بمقدار (١٥) ملغ يومياً، ويستعمل هنا دي إيثيل ستيلبيسترول Diethylstilbestrol (DES) بشكل إيستر ثنائي الفُوسفات الصودي.



Diethylstilbestrol R = H

Diethylstilbesterol diphosphate R = $-O-PO_3^{-2}$ $2Na^{\oplus}$

يسبب استعمال هذه المركبات اضطرابات معدية ويمكن أن تظهر مظاهر التأنيث عند الرجل. وقد حدَّت سميته القلبية الوعائية بما فيها الخُثار thrombosis الوريدي العميق والاحتشاء القلبي cardiac infarction من استعماله.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

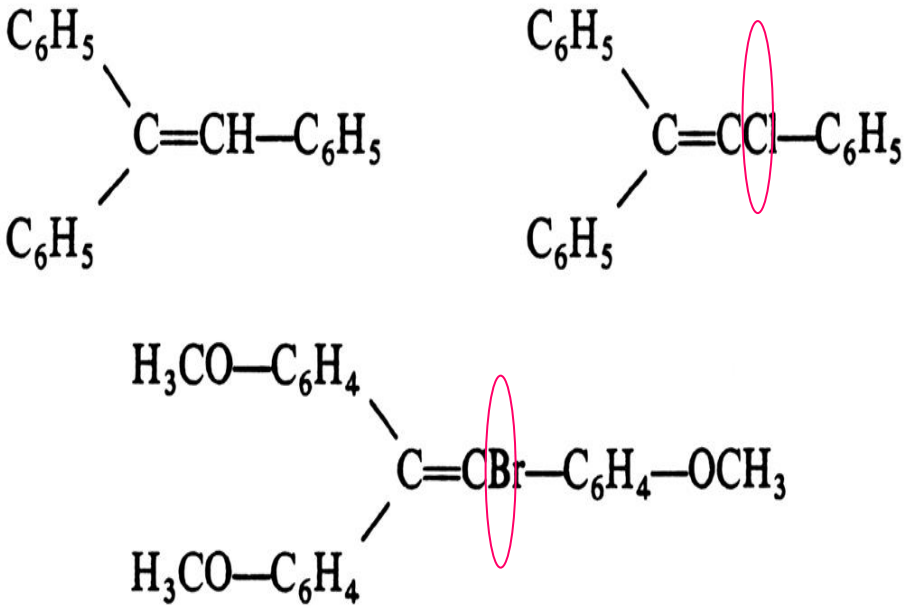
4. الإيستروجينات التخليقية Synthetic Estrogens

B. مشتقات تري فينيل إيثيلين Triphenylethylene

بعد اكتشاف مشتقات الستيلبين (ثنائية الفينيل) اتجهت البحوث نحو دراسة مشتقات الإيثيلين ثلاثية الفينيل ومنها α– فينيل ستيلبين أو تري فينيل إيثيلين.

وعلى الرغم من أن فعالية تري فينل إيثيلين الإيستروجينية هي 1/10000 من فعالية الإيسترون ولكنه يمتد فترة طويلة من الزمن، وبخاصة عندما يعطى بطريق الحقن.

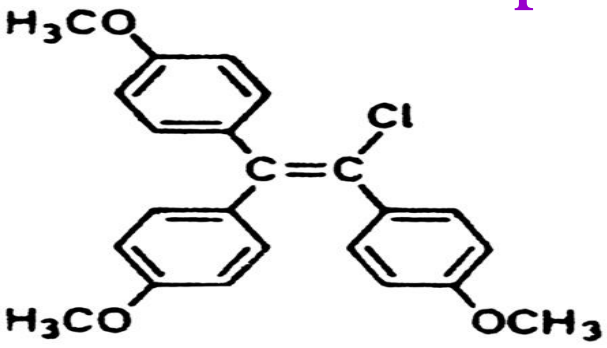
وقد وجد أن مشتقه الكلوري يعطي فعالية أكبر بـ(20) مرة من مشتقه البرومي :



I. الإيستروجينات ESTROGENS

4. الإيستروجينات التخليقية Synthetic Estrogens

B. مشتقات تري فينيل إيثيلين Triphenylethylene



(١) –تري أنيسيل كلورايثيلين (Tri Anisyl Chloro Ethylene (T.A.C.E
أو كلورو تري أنيسين Chlorotrianisene

الاستعمال:

التري أنيسيل كلور إيثيلين (كلوروتري أنيسين) مركب إيستروجيني يعطى عن طريق الفم، ذو تأثير أخف من تأثير مشتقات الستلبين ولكنه يستمر فترة أطول حيث يمتص ويختزن في الأنسجة الشحمية مما يؤدي إلى تحرره بشكل بطيء ومستمر.

يعطى في معالجة اضطرابات سن الإياس، وثبيط ادرار الحليب عند الأنثى (بشكل تحاميل) وفي معالجة سرطان البروستات عند الذكر.

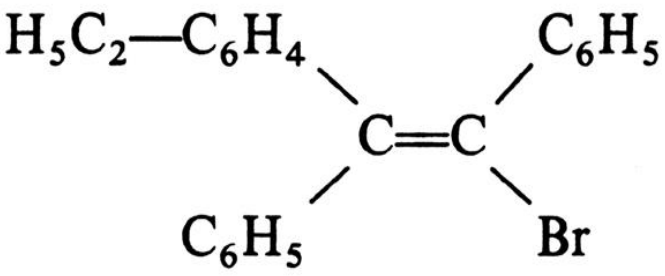
يعطى بمقدار وسطي(40) ملغ في اليوم عن طريق الفم، أما في معالجة سرطان البروستات فيعطى بمقدار (50) ملغ في اليوم لمدة أسبوع ثم يخفف المقدار حتى(20) ملغ في اليوم

I. الإيستروجينات ESTROGENS

4. الإيستروجينات التخليقية Synthetic Estrogens

B. مشتقات تري فينيل إيثيلين Triphenylethylene

(٢)-بروبارايسترول Broparoestrol



Longestrol-Broparœstrol

الاستعمال:

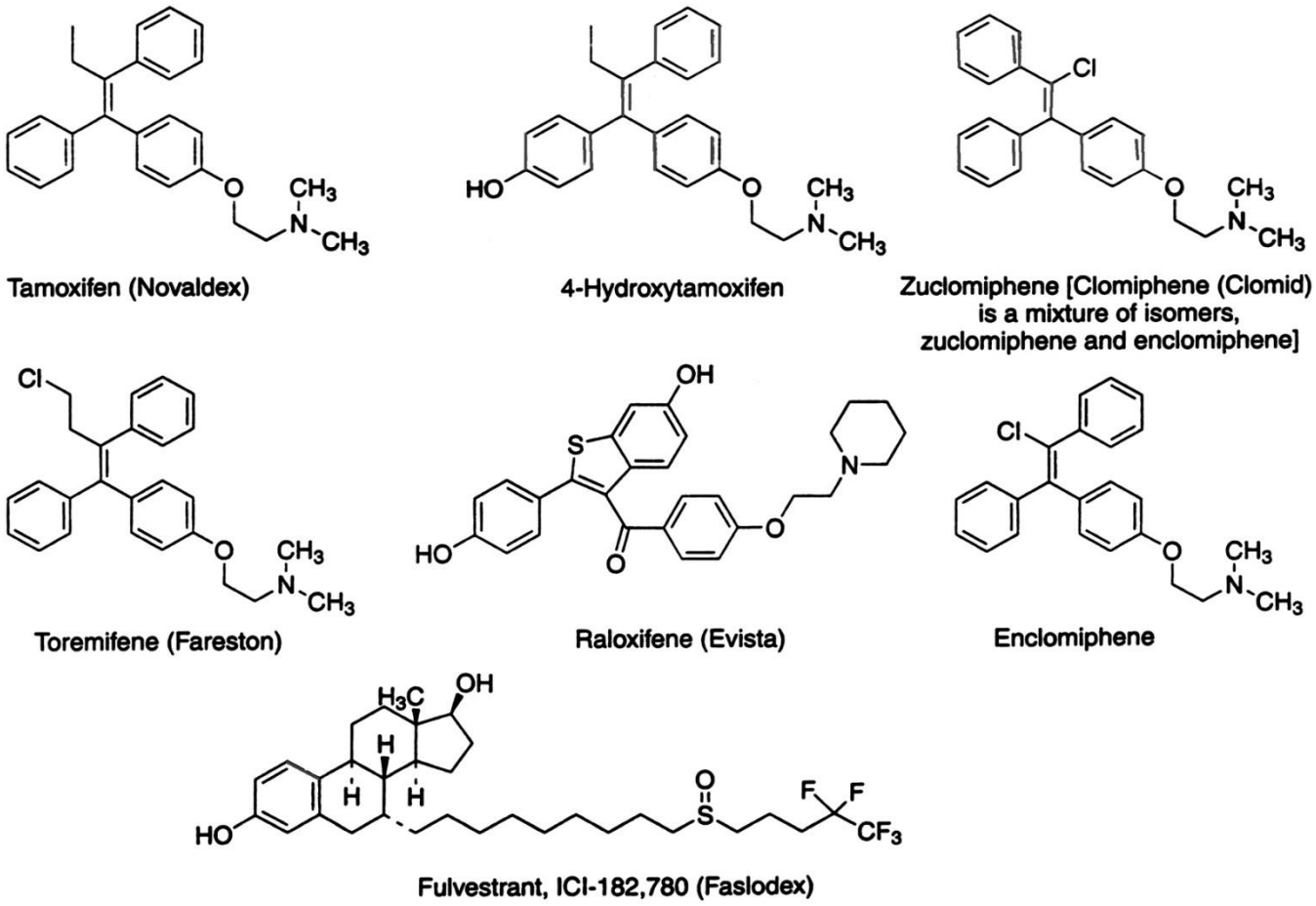
تشبه بنية البروبارإيسترول بنية المركب كلورو تري انيسين، وهو ذو فعالية إيستروجينية ضعيفة. كان يعطى في معالجة اضطرابات سن الإياس ومنع ادرار الحليب.

يستعمل حالياً خارجاً في معالجة العُد الشائع "حب الشباب Acne Juvenile" الذي يعزى إلى فرط الهرمونات الذكرية.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

5 . مُحوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الانتقائية

ومضادات الإيستروجين (مُضاهئات تري فينيل إيثيلين) Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)And Antiestrogen (Triphenylethylen nalogs)



اللوحة 13–2: مُحوِّرات مُسْتَقْبلات الإيستروجين الانتقائية ومضادات الإيستروجين

5 . محوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الانتقائية إسترُوجِين
ومضادات الإيستروجين (مُضاهئات تري فينيل إيثيلين) Selective Estrogen Receptor
Modulators (SERM)And Antiestrogen (Triphenylethylen nalogs)

- بينما تعد الإيستروجينات هامة جداً في منع الحمل contraception كيميائياً وفي المعالجة الهرمونية بالإعاضة (HRT) لنقص الإيستروجينات الطبيعية، فقد كانت المركبات التي تستطيع مناهضة antagoniz مُستقبلات الإيستروجين ذات أهمية كبيرة في معالجة سرطانات الثدي المعتمد على الإيستروجين.

- ولكن، لسوء الحظ، إن معظم السرطانات المتعلقة بمستقبلات الإيستروجينات ER– related breast cancers develop resistance تطور مقاومة لمضادات الايستروجين خلال ٥ سنوات.

- هناك ثلاثة مركبات تستعمل سريرياً لتأثيرها المناهض للإيستروجين antiestrogen في معالجة سرطان الثدي هي التاموكسيفين tamoxifen– التوريميفين toremifene، وفولفيسترانت fulvestrant
- وهناك مركبان إضافيان يستطيعان مُناهضة مستقبلات الإيستروجين هما الكلوميفين clomiphene، الذي يستعمل كمنبّه للإباضة ovulation stimulant، والرالوكسيفين raloxifene، الذي يستعمل في معالجة تخلخل العظام osteoporosis والوقاية منه.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

5 . محوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الانتقائية

ومضادات الإيستروجين (مُضاهئات تري فينيل إيثيلين) Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)And Antiestrogen (Triphenylethylen nalogs)

يصنف الكلوميفين والتاموكسيفين تقليدياً تحت مجموعة مُناهضِات مُستقبلات الإيستروجين estrogen receptor antagonists أو مضادات الإيستروجين antiestrogen.
ومع ذلك فإن تصنيف هذين المركبين هكذا لا يمثِّل على نحو مضبوط كيفية فِعلهما في الأحياء in vivo. وهكذا لا يمثِّل على نحو مضبوط كيفية فِعلهما في الأحياء in vivo.

فبينما يُعد التاموكسيفين كمُناهض للمستقبلات الإيستروجينية في نُسج الثدي، فإن له تأثيرات ناهضة (شادَّة) agonist على بطانة الرحم endometrin والكبد والعظام والجهاز القلبي الوعائي.

وبسبب الفعِل الناهض agonist التمايزي والتأثيرات المناهضة antagonist لهذه الأنماط من المركبات على المستقبلات الإيستروجينية، اعتماداً على نوعية النُسج التي يؤثر فيها، فقد ابتُكر مصطلح جديد هو محوِّرات مستقبلات الإيستروجين الانتقائية (SERMs) .

I. الإيستروجينات ESTROGENS

5 . محوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الانتقائية

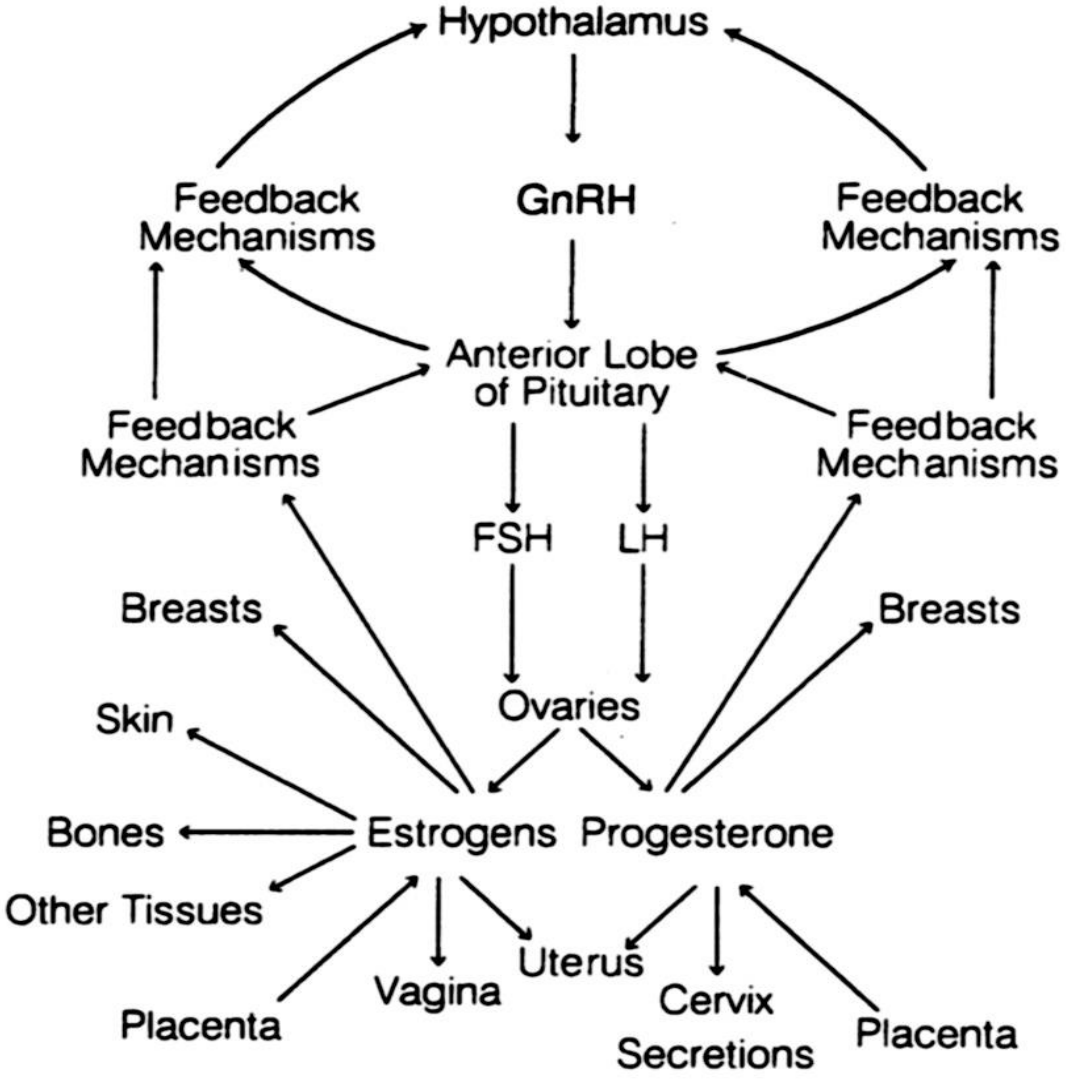


Figure 23–9 ■ Regulation of ovulation by GnRH.

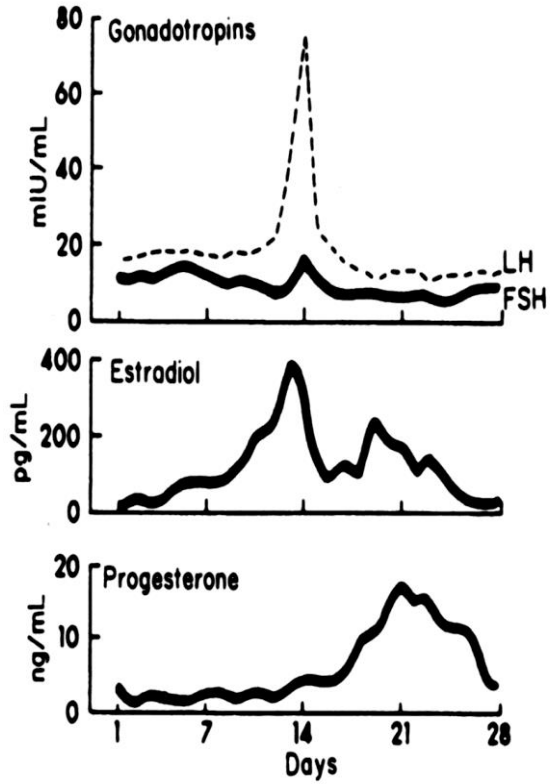


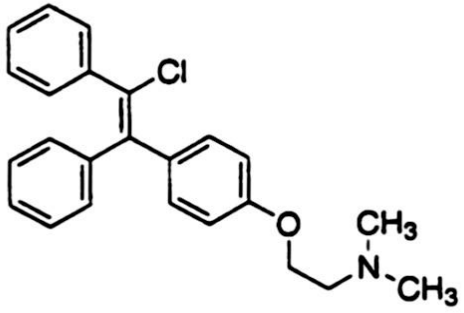
Figure 23–11 ■ Hormone changes in the normal menstru
cycle.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

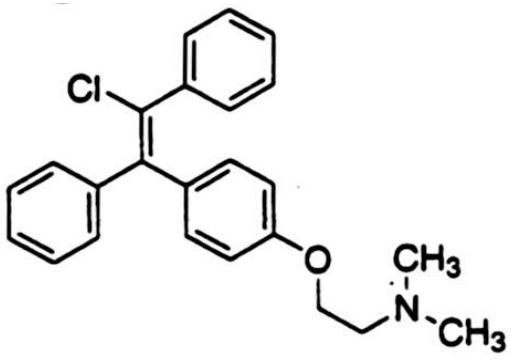
5 . محوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الانتقائية

ومضادات الإيستروجين (مُضاهئات تري فينيل إيثيلين) Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)And Antiestrogen (Triphenylethylen nalogs)

(١)-سيترات الكلوميفين Clomiphen (Clomid)



Zuclomiphene [Clomiphene (Clomid) is a mixture of isomers, zuclomiphene and enclomiphene]



Enclomiphene

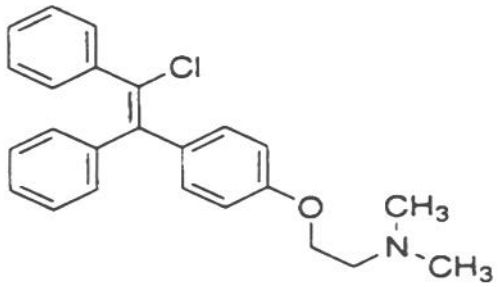
. البنية:

٢ [٤ (٢كلورو ١ ، ٢ دي فينيل إيثيلين) فينوكسي]N، N دي إيثيل إيتان أمين.

وهو من مشتقات تري فينيل إيثيلين. وكيميائياً هو مزيج من مصاوغين هندسين geometric isomers، الزوكلوميفين zuclomiphen (Z)، المصاوِغ المقرون Cis، والإنكلوميفين enclomiphen (E)، المصاوغ المفروق trans.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

5 . محوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الان



Zuclomiphene [Clomiphene (Clomid) is a mixture of isomers, zuclomiphene and enclomiphene]

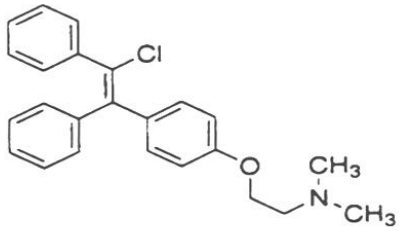
(١)-سيترات الكلوميفين Clomiphen (Clomid)

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- يملك الزوكلوميفين والإنكلوميفين، كما ظهر في الدراسات على الحيوانات، تأثيرات ايستروجينية مختلفة في النسج المختلفة.
- فالزوكلوميفين (المصاوغ z المقرون Cis) له تأثيرات إيستروجينيه ناهضِة (شادَّة) agonist ضعيفة على كل النسج التي دُرست،
- بينما الإنكلوميفين (المصاوغ E المفروق Trans) له تأثيرات مضادة للإيستروجين، مناهِضة antagonist، على نسيج الرحم، لكن له تأثير ناهض agonist على النسيج العظمي.
- أما تأثيرات الكلوميفين في البشر فهي مجموع تأثيرات المُصاوغين الإيستروجينيه والمضادة للإيستروجين، إذ يستعمل بشكل مزيج من المصاوغين: Z (المقرون Cis) وE (المفروق trans).
- يستعمل الكلوميفين في معالجة العقم لأجل تحريض الإباضةovulation في حالة عجز الإباضة لدى النساء. يعطى فموياً بمقدار 50 ملغ يومياً لمدة 5 أيام.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

5 . محوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الانتقائية



Zuclomiphene [Clomiphene (Clomid) is a mixture of isomers, zuclomiphene and enclomiphene]

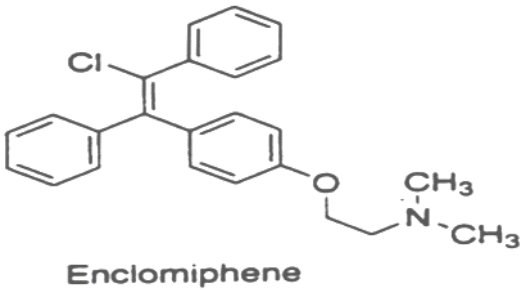
(١)-سيترات الكلوميفين Clomiphen (Clomid)

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

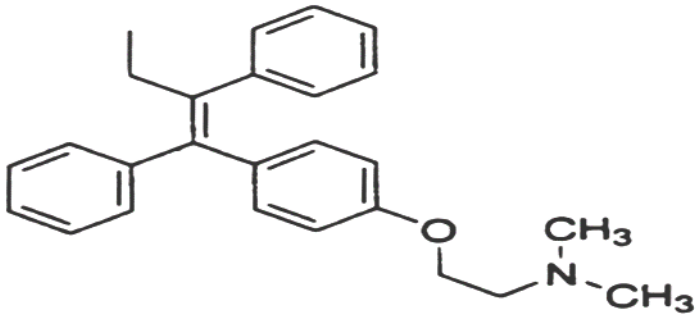
- تبدأ المعالجة ضمن الخمسة أيام الأولى بعد الحيض ويفضل منذ اليوم الثاني، أو في أي وقت عند توقف الدورة
- لا يعطى في حالة مرض الكبد، الكيسات المبيضية، الأورام المعتمدة على الهرمون أو في حالة نزف الرحم لأي سبب كان.
- يجب استعماله بحذر في حالة اضطرابات الرؤيا، متلازمة فرط التنبيه المبيضي، الألياف الرحمية، الحمل المُنتبذ، والإرضاع.
- يسبب استعمال الكلوميفين بعض الاضطرابات في الرؤيا، فرط تنبيه مبيضي، احمرار الوجه والعنق العابرين، ألماً بطنياً، بعض الاضطرابات الهضمية (غثيان، اقياء) والعصبية (اكتئاب، أرق، إيلام ثدي، صداع)، نزف مهبلي متقطع، غزارة طمث، زيادة وزن، طفح جلدي، دوخة وسقوط الشعر.
- فإذا ما ظهرت هذه الأعراض يفضل إيقاف المعالجة، ولهذا يحظّر استعماله إلا بإشراف الطبيب المعالج.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

5 . محوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الانتقائية



Enclomiphene



Tamoxifen (Novaldex)

(٢) –سيترات التاموكسيفين Tamoxifen citrate

البنية: 2– [4– (1، 2– دي فينيل –1 بوتينيل) فينوكسي] –N، N دي ميثيل إيثان أمين. وهو من مشتقات تري فينيل إيثيلين(SERM). يستعمل بشكل ملح سيترات.

الاستعمال:

١)يستعمل التاموكسيفين في معالجة سرطانة الثدي المبكِّر والمتقدِّم عند النساء بعد سن الاياس .

٢) يستعمل كمساعد معالجة لسرطان الثدي عند النساء بعد استئصال الثدي وبعد تشعيع الثدي.

٣) ينقص وقوع سرطان الثدي المقابل عند المرضى الذين يتلقون معالجة مساعدة بالتاموكسيفين.

٤) له تأثير في معالجة سرطان الثدي النقيلي metastatic عند الرجال والنساء.

٥) يمكن أن يستعمل التاموكسيفين أيضاً وقائياً لانقاص وقوع سرطان الثدي عند النساء ذوات الاختطار العالي.

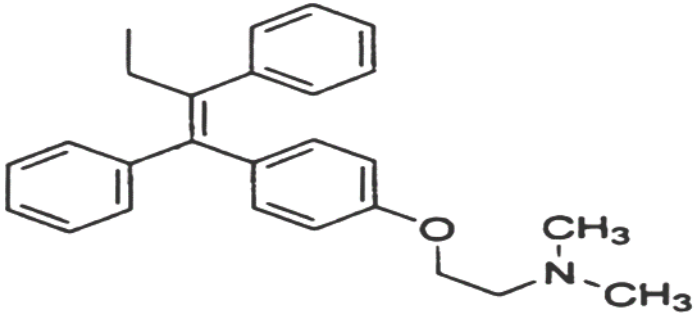
٦) لا يعطى التاموكسيفين في الحمل والإرضاع.

ولكن، لسوء الحظ، إن معظم السرطانات المتعلقة بمستقبلات الإيستروجينات ER–related breast cancers تطور مقاومة develop resistance لمضادات الايستروجين خلال ٥ سنوات.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

5 . محوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الانـ

(٢) –سيترات التاموكسيفين Tamoxifen citrate



Tamoxifen (Novaldex)

الاستعمال:

٧) يجب مراقبة تبدلات بطانة الرحم (يزيد من وقوع فرط التنسُّج hyperplasia)، ومراقبة تضخم الكيسات المبيضية لدى النساء قبل سن الإياس،

٨) كذلك يجب توخي الحذر إذ إنه يزيد اختطار الإنصمام الخثاري thrombo embolism عندما يستعمل مع أدوية مضادات الأورام.

٩) يعطى التاموكسيفين بمقدار 25 ملغ يومياً فموياً للبالغين في سرطان الثدي.

١٠) –يسبب استعماله تأثيرات ضائرة: احمرار الوجه والعنق العابرين، تبدلات في بطانة الرحم (أعراضه نزف مهبلي وعدم انتظام الدورة الحيضية، ظهور نجيج مهبلي، وألم حوضي)، يزيد ويحدث فرط كالسيوم الدم في حالة النقائل metastase، غثيان وقياء، تبدلات في إنزيمات الكبد، حوادث انصمامية خُثارية، انقاص عدد الصفيحات، وذمة، طفح جلدي، صداع، اضطرابات في الرؤية، ساد، وغيرها من التأثيرات الجانبية.

١١) إذا ما أُعطي التاموكسيفين بالتزامن مع الريفامبيسين فتتناقص تراكيزه في الدم.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

5 . محوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الانتقائية

ومضادات الإيستروجين (مُضاهئات تري فينيل إيثيلين) Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)And Antiestrogen (Triphenylethylen nalogs)

المركبات الاخرى

(٣)– سيترات التوريميفين Toremifene Citrate(*Fariston*)

يستعمل كما في استعمال التاموكسيفين ، وهو من مركبات SERM

(٤) –رالوكسيفين Raloxifene (Evista)

يستعمل الرالوكسيفين للوقاية من ومعالجة تخلخل العظام Osteoporosisلدى المرأة بعد سن الإياس postmenopausalبمقدار يومي ٦٠ ميلي غرام فمويا ، وفعاليته تشبه فعالية التاموكسيفين ، لكن يفضل عليه بسبب تأثيراته الجانبية الأقل شدة. يسبب استعماله بعض التأثيرات الجانبية مثل العدوى الإنتانية والتهاب الجيوب وأعراض الزكام وظهور طفح.

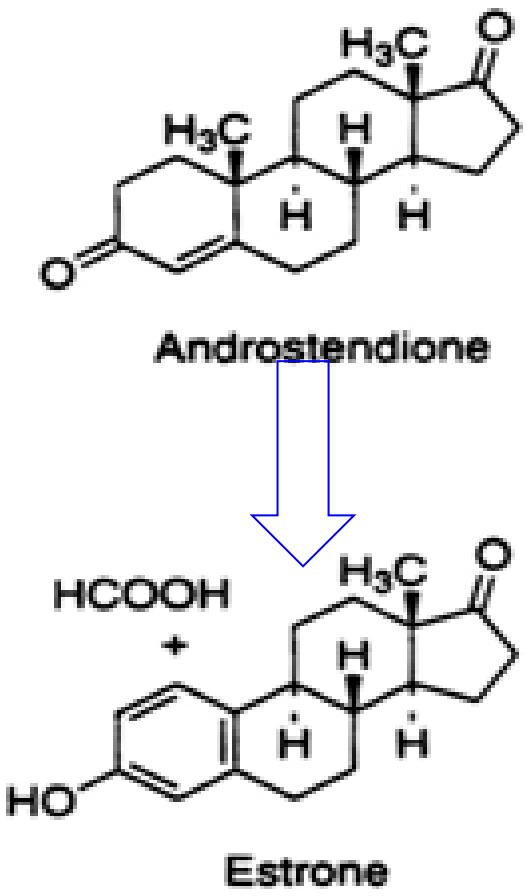
(٥) –فولفيسترانت(Faslodex) Fulvestrant

يستعمل فولفيسترانت في معالجة سرطان الثدي Breast Cancerبمقدار ٥٠٠ ميلي غرام حقنا في الأيام ١ و١٥ و٢٩، ثم مرة كل شهر. ويجب على المرأة ألا تحمل أثناء استعماله.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

٦. مُثبطات الأروماتاز Aromatase inhibitors

الأروماتاز هو إنزيم سيتوكروم cytochrome P–450معقد البنية يحفِّز تحوّل الإندروستين دي اون androstenedioneالى الإيسترون estrone والتستوستيرون إلى ايستراديول .



يوجد هذا الإنزيم عند المرأة قبل سن الإياس في المبايض ovaries. ويوجد بعد سن الإياس postmenopausalفي العضلات والنسج الشحمية.

وكما هي الحال مع محوِّرات مُسْتقبلات الإيستروجين الانتقائية(, (SERM)فان مُثبطات الأروماتاز تكون فعالة فقط عندما تكون خلايا سرطان الثدي" إيجابية مستقبلة الإيستروجين estrogen receptor positive."وهذا يعني أنها تستجيب إلى التكاثر بوجود الإيستروجين.

I. الإيستروجينات ESTROGENS

٦. مُثبطات الأروماتاز Aromatase inhibitors

المركبات الرئيسة

(١) اناستروزول Anastrozol

يعد الاناستروزول الخط الأول في معالجة سرطان الثدي المتقدم أو النقيلي metastaticعند المرأة بعد سن الإياس ، وفي الخط الثاني في معالجة سرطان الثدي المتقدم عند المرأة بعد سن الإياس التي كان لديها سرطان ثدي مترقى advancedبعد المعالجة السابقة بالتاموكسيفين .

(٢) –ليتروزول Letrozole(Femara)

يستعمل في معالجة سرطان الثدي عند اللواتي تكون خلايا سرطان الثدي لديهم" إيجابية مستقبلة الإيستروجين ".estrogen receptor positiveبعد سن الإياس ويعطى بمقدار ٢,٥ ميلي غرام يوميا مرة واحدة.

(٣)–أمينوغلوتيثيميد Aminoglutethimide((aromatase inhibitor:

يستعمل بنجاح في معالجة سرطان الثدي عند اللواتي تكون خلايا سرطان الثدي لديهم" إيجابية مستقبلة الإيستروجين estrogen receptor positive .

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

التعريف:

الهرمون الطبيعي الوحيد من هذه الزمرة هو البروجسترون Proesterone الذي يفرز من قبل الجسم الأصفر Corpus luteum ومن قبل المشيمة phacenta في أثناء فترة الحمل.

أن الدور الرئيسي للبروجسترون هو تهيئة النسيج الخاص لتعشيش Nidation البيضة عند الأنثى.

يتكون البروجسترون أيضاً في قشر الكظر والخصيتين، ويعد المادة الأساسية في الاصطناع الحيوي للكورتيكوئيدات في الجسم.

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

التصنيف:

i. البروجيستينات داخلية المنشأ: endogenous progestins
البروجيستيرون ومشتقاته progesterone and derivatives

ii. البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

iii. مناهضات البروجيستينات Progestin Antagonists

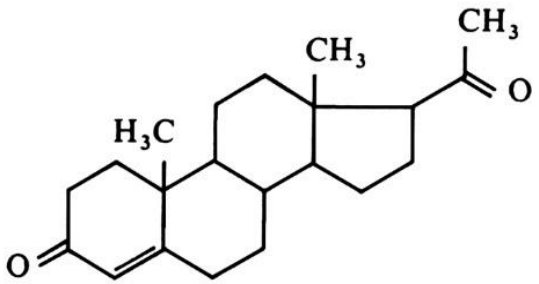
iv. الأدوية الكيميائية المانعة للحمل chemical contraceptive agents

v. مُثبطات الإباضة ومانعات الحمل الهرمونية ovulation Inhibitors and Related hormonal Contraceptives

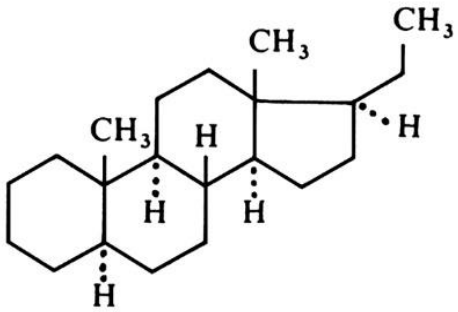
II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

i. البروجيستينات داخلية المنشأ : endogenous progestins البروجسترون ومشتقاته
progesterone and derivatives

Progesterone بروجيستيرون



Progesterone
Pregnene-4 dione-3,20



Pregnane

البنية: يشتق البروجيستيرون من الهيدروكربونيّ المشبع: بريغنان **pregnane** أي دي ميثيل سيكلوبنتانو بيرهيدروفينانثرين، مع وجود جذر إيثيل على الكربون ١٧ (بيتا).

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل

PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

i. البروجيستينات داخلية المنشأ : **endogenous progestins** البروجسترون ومشتقاته **progesterone and derivatives**

Progesterone بروجيستيرون

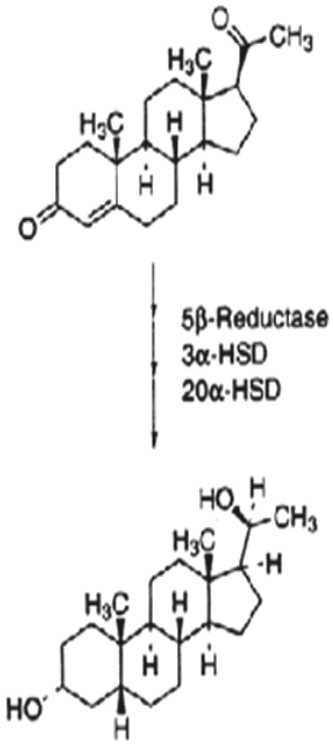
Biosynthesis and metabolism التخليق البيولوجي والاستقلاب للبروجستيرون:

يفرز الجسم الأصفر معظم البروجستيرون ٢٠–٣٠ ملغ/يوم أثناء الطور اللوتيني (النصف الثاني من الدورة)،

ويفرز الرجل قرابة ١–٥ملغ في اليوم.

ينفرز البروجيسترون أيضا من الخصيتين والغدة الكظرية **adrenal glands**.

ينظم إفراز البروجستيرون من قبل الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية **GnRH**.



5β-Pregnane-3α,20*S*-diol
(5β-Pregnane-3α,20α-diol)

يتحول البروجستيرون بعمليات إرجاع متتالية إلى **Pregnane diol 3, 20** (**5β-pregnane–3α.20α-diol**)غير فعال فيزيولوجياً حيث ينطرح بشكل مشتق غلوكوروني **glucurono conjuguated** بطريق البول.

العمر النصفي **half–life**: قرابة ٥ دقائق عندما يؤخذ فمويا، بسبب الاستقلاب السريع.

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

i. البروجيستينات داخلية المنشأ : endogenous progestins البروجسترون ومشتقاته
progesterone and derivatives

Progesterone بروجيستيرون

تشير ا اللوحة (١٦–٤) إلى ضبط إفراز الهرمونات الجنسية بالتغذية الراجعة والى تنظيم الإباضة بواسطة الهرمون المطلق لمدد التناسلية GnRH

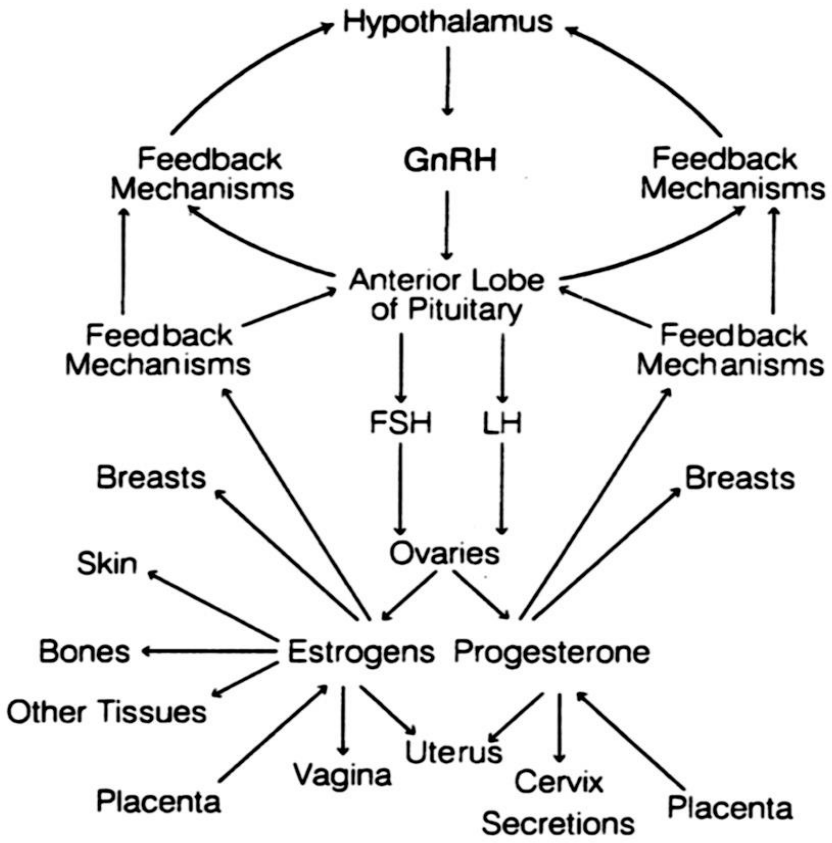


Figure 23–9 ■ Regulation of ovulation by GnRH.

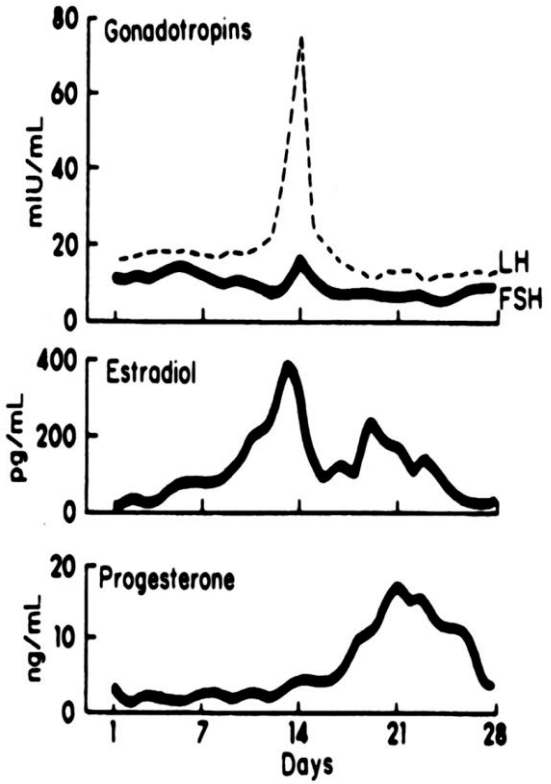


Figure 23–11 ■ Hormone changes in the normal menstru cycle.

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

i. البروجيستينات داخلية المنشأ : endogenous progestins البروجسترون ومشتقاته
progesterone and derivatives

Progesterone بروجيستيرون

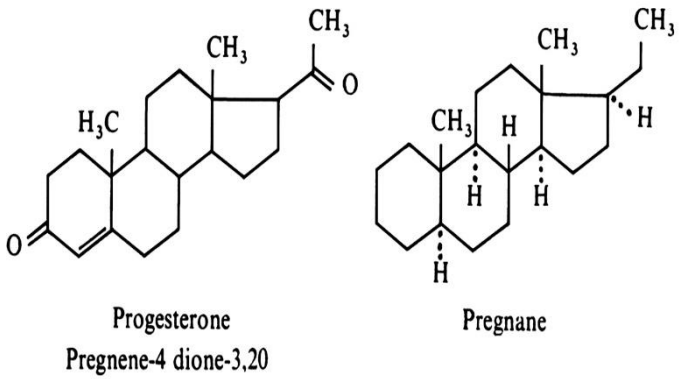
الصفات العامة:

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

يتمتع بطيف امتصاص وصفي في الأشعة فوق البنفسيجة، يحرف الضوء المستقطب نحو الأيمن. يجب حفظة بعيداً عن الضوء.

يعطي البروجسترون تفاعلات الكيتونات لوجود وظيفتي كيتون في بنيته:

فيعطى المشتقات: أوكسيم، مضاعف هيدرازون، مضاعف سمي كاربازون.. حيث يمكن استخدام ألوان هذه المشتقات أو درجة انصهارها في تعيين الذاتية وفي المعايرة الكيميائية



Progesterone
Pregnene-4 dione-3,20

Pregnane

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

i. البروجيستينات داخلية المنشأ : endogenous progestins البروجسترون ومشتقاته
progesterone and derivatives

Progesterone بروجيستيرون

التأثير الفيزيولوجي للبروجستيرون:

١. التأثير البروجستيرونيُّ الفِعْل progestational action:

A. تأثيره قبل حدوث الحمل(نسيج بطانة الرحم endometrial): وهو التأثير الذي يحدث في النصف الثاني من الدورة الطمثية.

- في النصف الثاني يقوم البروجسترون بتكملة بناء هذا النسيج وتهيئته حتى يصبح بشكل نسيج الدانتيلا الملائم لحدوث تعشيش nidation البييضة، لكن ،لا يتم إلا بعد أن تكون الايستروجينات قد قامت بدورها في النصف الأول من الدورة.
- وكذلك فإن تطور نمو هذا النسيج لا يتم إلا بتأثير مشترك بين الإيستروجينات والبروجيستينات وذلك بوجودهما بتوازن معين في الجسم.
- يعمل البروجستيرون على تثخين إفرازات عنق الرحم thicken cervical secretions مما ينقص نفاذ النطاف من العنق cervical penetration by sperm.
- في نهاية الدورة الحيضية الطبيعية normal menstruation تقوم العضوية عند الأنثى بإنتاج حوالي (٢٠-٣٠) ملغ من البروجيستيرون يومياً.

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

i. البروجيستينات داخلية المنشأ : endogenous progestins البروجسترون ومشتقاته
progesterone and derivatives

Progesterone بروجيستيرون

التأثير الفيزيولوجي للبروجستيرون:

١. التأثير البروجستيرونيُّ الفِعْل. progestational action

B. تأثيره خلال فترة الحمل:

- مثبطاً أو مخفضا لتقلصات الرحم uterine contractility،
- ويسمح بتطور الحمل والمحافظة عليه maintenance of pregnancy ومنع الحيض menstruation. وهنا أيضاً لا يتم هذا التأثير إلا بوجود توازن معين مع الإيستروجينات.
- ينتج الجسم الأصفر والمشيمة خلال فترة الحمل حوالي (٣٠٠ ٢٠٠) ملغ من البروجيستيرون يومياً.

2. تأثير مضاد للإباضة Antiovulatory activity:

• منع حدوث الإباضة، إن جزءاً من هذا الدور يعود إلى تأثير البروجيستيرون المثبط لا فراز هرمونات النخامة pituitary المنشطة للغدد التناسلية (FSH , LH).

• يقوم البروجستيرون بهذا التأثير خلال الدورة المبيضية إذا ما أعطي في بداية الدورة (اعتباراً من اليوم الخامس للنزف). إن هذا التأثير مؤقت ويزول عند إيقاف إعطاء البروجيستيرون. وهذا هو مبدأ مانعات الحمل.

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

i. البروجيستينات داخلية المنشأ : endogenous progestins البروجسترون ومشتقاته
progesterone and derivatives

Progesterone بروجيستيرون

التأثير الفيزيولوجي للبروجستيرون:

3. تأثيرات أخرى للبروجستيرون:

- يساعد البروجستيرون في تهيئة الإدرار Lactation حيث ينشط تغذية غدد الثدي breast التي تفرز الحليب.
- يقوم البروج البروجستيرون بتأثير رافع لدرجة الحرارة thermogenic action خلال فترة النصف الثاني من الدورة الطمثية midcycle (0.3 م ٠,٤ م) عما كانت عليه في النصف الأول.

- يؤثر البروجيستيرون ومستقلباته metabolites على الجهاز العصبي المركزي central effects

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

i. البروجيستينات داخلية المنشأ : endogenous progestins البروجسترون ومشتقاته progesterone and derivatives

بروجيستيرون Progesterone

استعمال البروجستيرون

١. عدم كفاية افرزا الجسم الأصفر، ويطلق على هذا القصور عندما يترافق بإفراز طبيعي للإيستروجينات بالقصور المطلق Absolute deficiency.

2.فرط إفراز الفوليكولين، وعندما يكون إفراز البروجيسترون طبيعياً يطلق على هذه الحالة بالقصور النسبي relative deficiency أي أن التوازن Estrogen–Progesterone Imbalance ايستروجين/بروجيسترون يكون مرتفعاً. ويلاحظ في هذه الحالة اضطرابات:

- أثناء الدورة الطمثية: انقطاع الطمث amenorrhea، غزارة الطمث أو إطالة مدته.
- أثناء فترة الحمل: خطر الإجهاض abortion

طرق الإعطاء administration: يعطى البروجستيرون بطريق الحقن (العضل) إلا أنه مخرش، ويعطى أحياناً بشكل أقراص تزرع تحت الجلد، أو بشكل هلامه gelمهبلية. يمكن إعطاؤه بطريق الفم ولكن بكمية كبيرة لأنه يتخرب بسرعة، وتقدر فعالية البروجسترون عن هذا الطريق بـ ١/١٢ من فعالية الكمية نفسها التي تعطى حقناً.

المقادير: في اضطرابات الدورة الطمثية menstrual disorder : يعطى البروجيستيرون بمقدار (٢,٥ ٥) يومياً حقناً بالعضل أو (٥٠–١٢٠) ملغ عن طريق الفم خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية.

في اضطرابات الحمل gravidic disorders: يعطى البروجيستيرون بمقدار (٥٠–١٠٠) ملغ يومياً حقناً بالعضل أو٧ بشكل رقعة patchesتزرع تحت الجلد، أو موضعياً عن طريق المهبل.vagina

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

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

- **عدم فعاليته عن طريق الفم.**
- **سرعة زوال تأثيره عن طريق الحقن.**
- **ضرورة إعطاء مقادير كبيرة نسبياً للحصول على الفعالية المطلوبة.**

لذلك فإن الهدف من الحصول على البروجيستاجينات غير الطبيعية أو نصف الاصطناعية هو:

- **الحصول على مركبات فعالة عن طريق الفم.**
- **الحصول على مركبات ذات تأثير مديد عن طريق الحقن.**
- **الحصول على مركبات ذات فعالية أقوى من فعالية البروجسترون**

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

علاقة البنية – التأثير للبروجيستينات Structure – Activity Relationship (SAR)

١) إضافة مجموعة أسيل على الكربون ١٧ في الموقع ألفا 17α–acyl groups يبطأ الاستقلاب في مستوى االكيتون ٢٠ (20–one) .مثال ذلك المركب ميدروكسي بروجستيرون (اللوحة ١٦–٨).

٢) إضافة مجموعة ميثيل على الكربون ٦ يعزز الفعالية ويخفف الاستقلاب،والميدروكسي بروجستيرون هو المثال الأقوى (اللوحة ١٦–٨)..

٣) تشكل مجموعة الحلقة Aالتي تتضمن رابط مضاعف في ٤ وكيتون في ٣ (4–en–3–one ring A) في بنية البروجستيرون المفتاح لارتباط البروجيستاجينات أو البروجيستينات مع مستقبلة البروجيستيرون progesterone receptor.

٤) ثمة اكتشافان هامان قادا إلى تطوير مشتقات النورتستوستيرون باتجاه البروجيستينات:

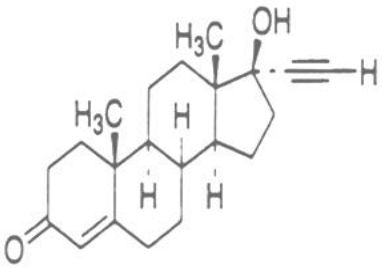
- الأول هو اكتشاف أن مشتقات نور ١٩–بروجستيرون لم يزل لها فعالية بروجيستينية هامة.
- الثاني هو أن مشتقات التستوستيرون التي تحمل جذر ألكينيل في ١٧ ألفا (17α–alkynyl testosterone (ethisterone تملك تأثيرات بروجيستينية أقوى من تلك التي للأندروجين androgenic activity ومثال ذلك ايثيستيرون.

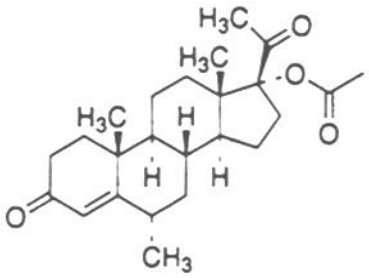
٥) رغم أن مشتقات ١٩–نور تستوستيرون (التي تحمل جذر ألكينيل في ١٧ ألفا)لها تأثيرات ثانوية أندروجينية، إلا أن فعاليتها الرئيسية هي بروجيستينية ، فتستعمل بشكل رئيسي في توليفات combinationsمنع الحمل و لا تعطى للحوامل قطعاً.

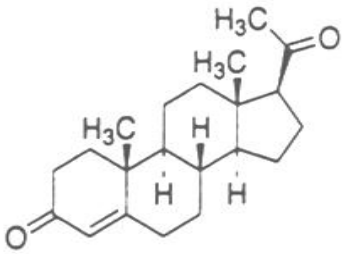
II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

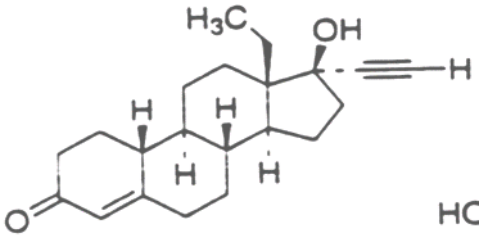
ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

علاقة البنية – التأثير للبروجيستينات Structure – Activity Relationship (SAR)


Ethisterone


Medroxyprogesterone Acetate
(Provera, Cycrin)


Progesterone


Norgestrel
(Levonorgestrel)

٦) إن مشتقات التستوستيرون التي تحمل جذر ألكينيل في ١٧ ألفا (α–alkynyl testosterone١٧ ، إضافة لفعاليتها البروجيستينية ، تمنع الاستقلاب بالأكسدة أو بالجراثيم إلى مشتقات ١٧ –اون ١٧–ones، فتحافظ على فعاليتها البروجيستينية وتعطى عن طريق الفم . ومثال ذلك ايثيستيرون.

٧) مشتقات النورتستوستيرون التي تحمل جذر ألكينيل في ١٧ ألفا (17 α–alkynyl nor testosterone تميز بزيادة فعاليتها البروجيستينية وانقاص الفعالية الأندروجينية وتعطى عن طريق الفم.

٨) استبدال جذر ايثيل بجذر الميثيل رقم ١٩ في مشتقات النورتستوستيرون التي تحمل جذر ألكينيل في ١٧ ألفا (α–alkynyl nor testosterone يخفف التأثيرات الأندروجينية اكثر ويحافظ على الفعالية البروجيستينية (النور جيستريل):

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

تبرز اللوحة (١٦– ١٢) الفعالية البروجيستينية ، عن طريق الفم oralأو تحت الجلد ,subcutaneous النسبية لبعض البروجيستينات نصف التخليقية نسبة إلى البروجستيرون.

Comparative Progestational Activity of Selected Progestins

	Relative Oral Activity	Activity SC
Progesterone	(nil)	1
17 α-Ethinyltestosterone (ethisterone)	1	0.1
17 α-Ethinyl-19-nortestosterone (norethindrone)	5–10	0.5–1
Norethynodrel	0.5–1	0.05–1
17 α-Hydroxyprogesterone caproate	2–10	4–10
Medroxyprogesterone acetate	12–25	50
19-Norprogesterone		5–10
Norgestrel		3
Dimethisterone	12	

Data from Salhanick, H. A., et al.: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids. New York, Plenum Press, 1969.

اللوحة (١٦–١٢): الفعالية البروجيستينية، عن طريق الفم oral أو تحت الجلد subcutaneous، النسبية لبعض البروجيستينات نصف التخليقية نسبة إلى البروجيستيرون

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

الاستعمالات العلاجية للبروجيستينات نصف التخليقية

١) تَحْديدُ النَّسْل Birth Control : تثبيط الإباضة (منع الحمل) inhibition of ovulation contraception

٢) تخفيض اختطار سرطانة بطانة الرحم Endometrial Cancer الناجم عن تأثير استعمال الإيستروجينات لدى المرأة بعد سن الإياس.Postmenopausal

٣) الضَهَى ؛ اِنْقِطاعُ الحَيْض Amenorrheaالأولي والثانوي ونزف الرحم الوظيفي الذي يسببه نقص إنتاج البروجيستيرون أو عدم توازن الإيستروجينات – البروجيستيرون.

٤) سرطانة الثدي وبطانة الرحم .Breast or Endometrial Carcinomaيمكن استعمال البروجيستينات في المعالجة الملطفة palliative treatmentفي هذه الحالات.

٥) المتلازمة السابقة للحيض Premenstrual Syndrome (PMS).

يسبب استعمال البروجيستينات المشتقة من نور–١٩ تستوستيرون زيادة في الوزن وظهور العُدّ؛ حَبُّ الشَّباب acne) تأثير أندروجيني androgenic effects)ويمكن أن تسبب اضطرابات في الدورة الحيضية menstrual irregularities

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

ملاحظات حول تصنيف واستعمال البروجييستينات نصف التخليقية

يبدي استعمال البروجيستيرون في المداواة بعض العقبات، وقد ثبت عملياً:

عدم فعاليته عن طريق الفم بسبب التعطيل في جهاز الهضم قبل الامتصاص.

سرعة زوال تأثيره عن طريق الحقن بسبب الاستقلاب السريع بعد الامتصاص.

ضرورة إعطاء مقادير كبيرة نسبياً للحصول على الفعالية المطلوبة.

لذلك فإن الهدف من الحصول على البروجيستينات نصف التخليقية هو:

الحصول على مركبات فعالة عن طريق الفم.

الحصول على مركبات ذات تأثير مديد عن طريق الحقن.

الحصول على مركبات ذات فعالية أقوى من فعالية البروجسترون.

تقسم البروجيستينات نصف التخليقية إلى ثلاثة أصناف حسب بنيتها الكيميائية:

A. مشتقات البروجيستيرون نفسه.

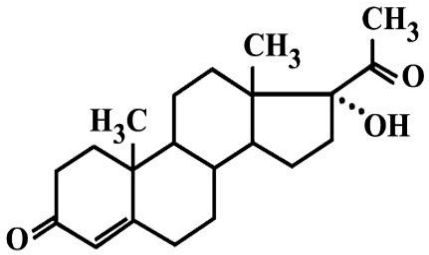
B. مشتقات التستوستيرون وبشكل خاص مشتقات Nor 19تستوستيرون.

C. بروجيستينات تخليقية متنوعة.

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

A. مشتقات البروجستيرون نصف التخليقية



١) هيدروكسي –17 ألفا بروجسترون

Hydroxy –17α progesterone

البنية: ١٧–hydroxypregn–4–ene–3,20–dione

وهو مركب يوجد بحالة طبيعية في الجسم وينتج من تأثير إنزيم ١٧ hydroxylase على البروجيستيرون. أما في الصناعة فيستحصل عليه بطريقة GALLAGHER ابتداء من البروجسترون أو بطرق أخرى.

الهيدروكسي 17 ألفا بروجيستيرون نفسه مركب قليل الفعالية، وإن أسترة esterification الوظيفة الهيدروكسيلية تقوي هذه الفعالية وتطيل مدة التأثير (عدة أيام).

أما الايسترات المستعملة فهي: الأسيتات Acetate والكابروات Caproate والهيبتلات Hyptylate.

تتميز هذه الايسترات بتأثيرها البروجيستيني وليس لها أي تأثير مضاد للإباضة Non –anti – ovulatory.

يمكن استعمالها أثناء مدة الحمل.

تعطى بطريق الحقن في العضل بمقدار (125 – 250) ملغ في اليوم الرابع عشر من الدورة الطمثية.

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

A. مشتقات البروجستيرون نصف التخليقية

2. مشتقات هيدروكسي –17 ألفا بروجسترون Hydroxy –17α progesterone derivatives

علاقة البنية – التأثير:

إن إدخال أحد المتبادلات على الكربون (6) بموضع ألفا في بنية الهيدروكسي –17 ألفا بروجيستيرون يؤدي إلى:

زيادة قوة التأثير البروجيستاجيني.

زيادة الفعالية عن طريق الفم.

وكذلك فإن وجود رابط مضاعف في (6 – 7) يقوي أيضاً التأثيرين السابقين.

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

A. مشتقات البروجستيرون نصف التخليقية

2. مشتقات هيدروكسي –17 ألفا بروجسترون 17α Hydroxy –progesterone derivatives

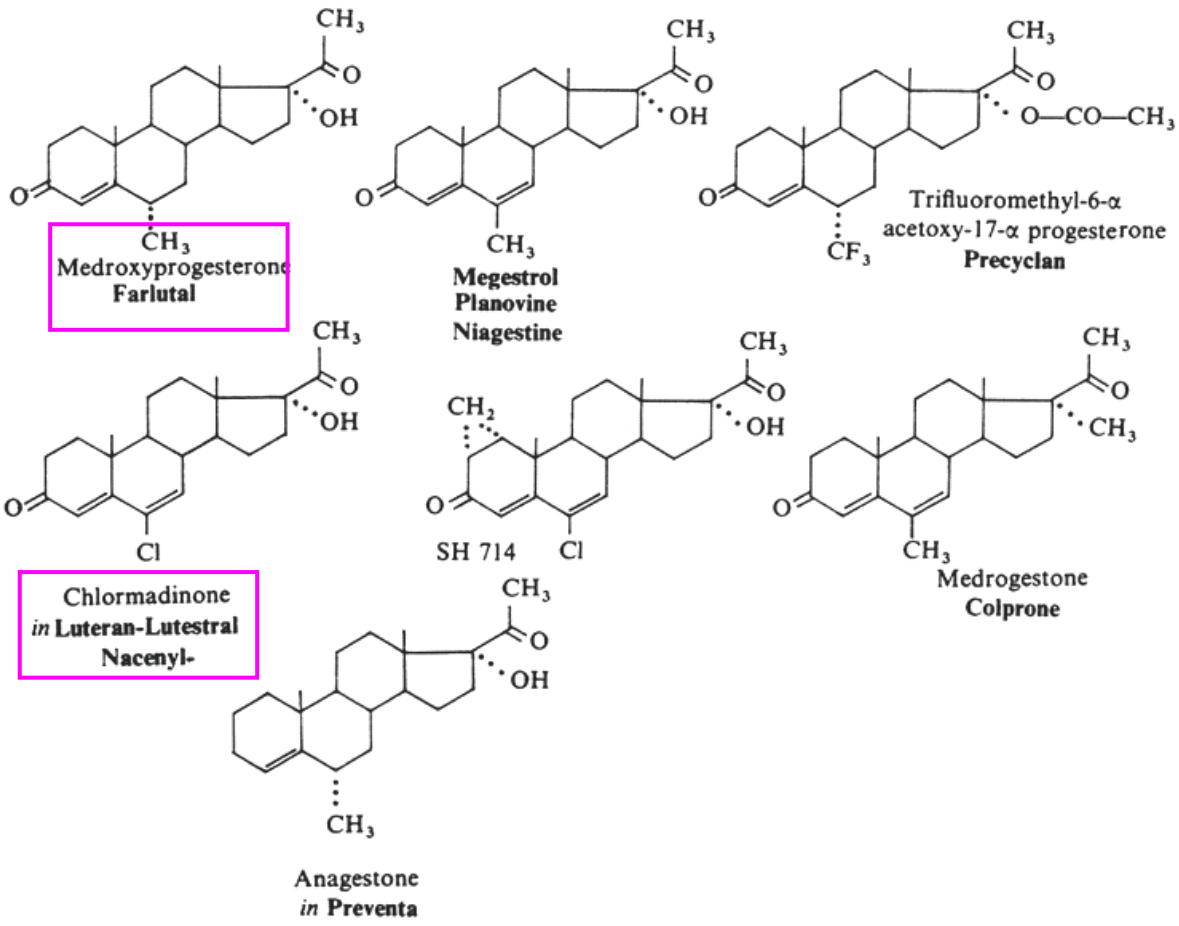
الاستعمال:

تعد مشتقات الهيدروكسي –17 ألفا بروجسترون الواردة في اللوحة 13–4 من البروجيستاجينات التي تعطى عن طريق الفم وذات تأثير أقوى من البروجسترون.

(الكلورماديون أحد أقوى هذه المركبات).

تتمتع هذه المشتقات أيضاً بتأثير مضاد للإباضة يختلف من مشتق إلى آخر.

إن المركبين ميدروكسي بروجسترون والمجيسترول يبيديان بعض الفعالية الاندروجينية

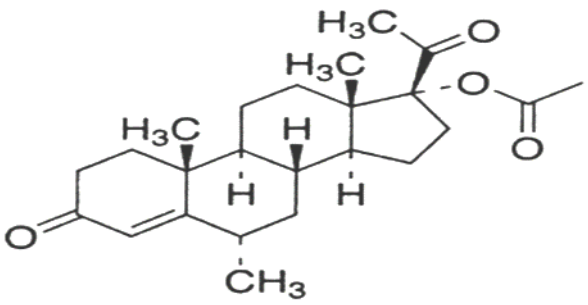


اللوحة (١٦–١٣): مشتقات هيدروكسي –17– ألفا بروجيستيرون

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

A. مشتقات البروجستيرون نصف التخليقية

٣. أسيتات ميدروكسي بروجستيرون Medroxy progesterone acetate



Medroxyprogesterone Acetate
(Provera, Cycrin)

البنية: 17– أسيتيل أكُسي –6 ألفا – ميثيل بريغن –4– ين 3، 20 دي اون
17-acetyloxy-6α-methylpregn-4-ene3,20-dione

- إن وجود جذر الميثيل في الكربون 6 ألفا ينقص سرعة إرجاع الرابط المضاعف في 4 والكربونيل في 3.
- إن وجود جذر الأسيتات في 17 ألفا ينقص سرعة إرجاع الكربونيل في 20

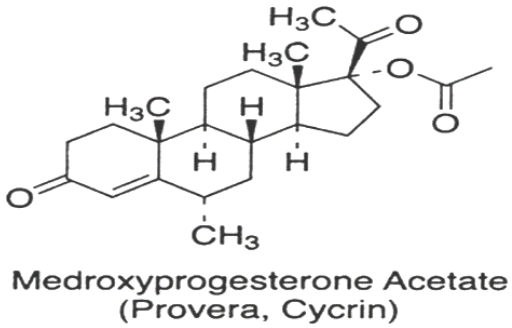
الاستعمال :

يعد أسيتات الميدروكسي بروجسترون

- فعال جداً عن طريق الفم،
- وله مدة فعالية طويلة إذا ما أعطي حقناً في العضل
- ولهذا لا يستعمل روتينياً حقناً في العضل في العديد من معالجات الدورة الحيضية.

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

A. مشتقات البروجسترون نصف تخليقية



Medroxyprogesterone Acetate
(Provera, Cycrin)

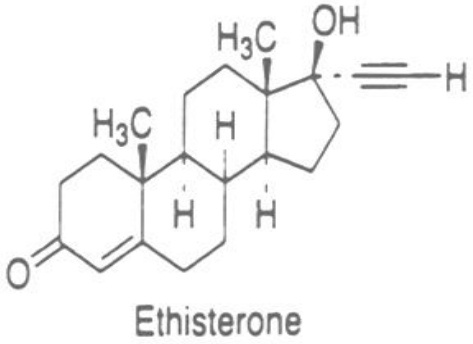
٣. أسيتات ميدروكسي بروجستيرون Medroxy progesterone acetate

- يستعمل في برامج تحديد النسل birth control إذ أنه يتمتع بفعل مضاد للإباضة، ويعطى حقناً بالعضل بمقدار 50 ملغ للبالغات خلال الخمسة أيام الأولى من الدورة الحيضية أو ضمن الخمسة أيام بعد المخاض (يوجل حتى الأسبوع السادس بعد المخاض إذا كانت الأم مُرضعة) وذلك لأجل منع الحمل قصِير الأجل.
- أما في حالة منع الحمل طويل الأجل، فيعطى بمقدار ١٥٠ ملغ حقناً في العضل تكرر كل ١٢ أسبوعاً.
- يستعمل أسيتات الميدروكسي بروجسترون أيضاً في المعالجة الملطِّفة palliative treatment للسرطانات المترقية للرحم أو الثدي أو الكلية.
- لا يعطى أسيتات الميدروكسي بروجسترون في حالة الحمل أو سرطانات الأعضاء التناسلية أو اضطرابات الكبد أو الشرايين الحادة. ويعطى بحذر في حالات الشقيقة وارتفاع الضغط الدموي.
- يسبب استعمال أسيتات ميدروكسي بروجيستيرون تأثيرات ثانوية: انْصِمامٌ خُثارِيّ thromboembolia أو مرض وعائي تاجي , coronary vascular diseaseعدم انتظام الدورة الحيضية menstrual irregularities , تأخير العودة إلى الإخصاب، إنقاص في كثافة العظام المعدنية، زيادة الوزن، واكتئاب depression

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

B . مشتقات التستوستيرون Testosterone Derivatives بروجيستيرونية المَفْعول

علاقة البنية – التأثير:



Ethisterone

اظهرت دراسة مشتقات التستوستيرون كمركبات ذات تأثير ابتنائي Anabolic أن المشتقات الألكيلية على الكربون 17 ألفا تتمتع، بشكل ثانوي، ببعض الفعالية البروجيستاجينية وبخاصة في المشتقات التي تحتوي على جذر ألكيل مؤلف من أكثر من كربونين، فقد لوحظ أن هذه الفعالية الثانوية تزداد قوتها عندما يحتوي جذر الألكيل في 17 ألفا على روابط مضاعفة، بحيث يصبح استعمالها ممكناً للاستفادة من تأثيرها البروجيساجيني.

أما المركبات المستعملة من هذه الزمرة فتحتوي جميعها على جذر إيثينل Ethynyle في 17 ألفا. نميز نوعين من هذه المركبات:

1. مشتقات التستوستيرون نفسه: (Ethisterone) و(Dimethisteron).
2. مشتقات NOR–19 تستوستيرون.

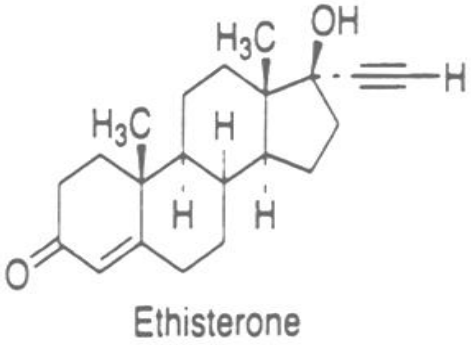
ويجب ملاحظة أن هذه المشتقات تتمتع، بالإضافة إلى فعاليتها البروجيستانية، بفعالية أندروجينية وهذا ما يحتم وبشكل مطلق منع اعطائها إلى المرأة الحامل.

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

B . مشتقات التستوستيرون Testosterone Derivatives بروجيستيرونية المَفْعول

١ . مشتقات التستوستيرون نفسه بروجيستيرونية المَفْعول

Derivatives Presentational Testosterone



Ethisterone

(١) –إيثيستيرون Pregninolone = Ethisterone

البنية : إيثينيل –17 ألفا هيدروكسي –17 بيتا
أندروستين –4 أون –3.

الصفات:

مسحوق مبلور أبيض لا ينحل بالماء، قليل الانحلال في المذيبات العضوية. يحرف الضوء المستقطب نحو الأيمن، له طيف امتصاص وصفي في الأشعة فوق البنفسجية.

يعطى مشتقات الأوكسيم والسمي كاربازون ذات درجات انصهار محددة. ويعطى بواسطة جذر الإيثينل مع نترات الفضة راسباً أبيض يتحول بالحرارة إلى أسود.

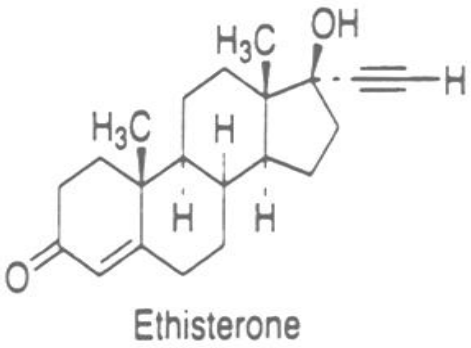
إذا سخن للدرجة 70°م مع مزيج متعادل الحجم من الغول وحمض السلفوريك فإنه يعطي لوناً أزرق – بنفسجياً مع تألق أحمر.

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

B . مشتقات التستوستيرون Testosterone Derivatives بروجيستيرونية المَفْعول

١ . مشتقات التستوستيرون نفسه بروجيستيرونية المَفْعول

Derivatives Presentational Testosterone



Ethisterone

(١) –إيثيستيرون Pregninolone = Ethisterone

الاستعمال:

الإيثيستيرون أول مركب بروجيستاجيني استعمل في المداواة بطريق الفم تحت اسم (Progesterone Orale).

إن فعالية الإيثيستيرون أقل بـ (5 – 15) مرة من فعالية البروجيسترون،

وليس له أي تأثير مضاد للإباضة

ولكنه يبدي فعالية جنسية مذكرة ثانوية.

يعطى بمقدار (25–100) ملغ باليوم.

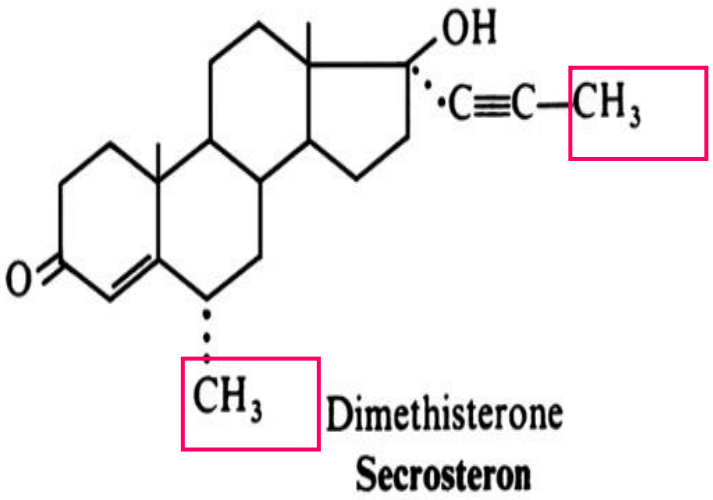
إن ايستر أسيتات الإيثيستيرون ذو فعالية أقوى بمرتين من الإيثيستيرون نفسه.

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

B . مشتقات التستوستيرون Testosterone Derivatives بروجيستيرونية المَفْعول

١ . مشتقات التستوستيرون نفسه بروجيستيرونية المَفْعول
Derivatives Presentational Testosterone

٢)–دي ميثيستيرون Dimethisterone



Dimethisterone
Secrosteron

وهو دي ميثيل –6 ألفا، 21 إيثيستيرون.

إن فعالية هذا المركب أقوى بعشر مرات من فعالية الإيثيستيرون.

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

B . مشتقات التستوستيرون Testosterone Derivatives بروجيستيرونية المَفْعول

٢. مشتقات نور –19 تستوستيرون بروجيستيرونية المَفْعول

Presentational NOR –19 Testosteron e Derivatives

علاقة البنية – التأثير:

أظهرت دراسة المركبات Nor–19 بروجسترون إن حذف جذر الميثيل رقم (19) يؤدي إلى زيادة واضحة في الفعالية البروجيستانية، والمركب Nor–19 بروجسترون أقوى بـ خمس مرات من البروجسترون، ومع ذلك فإن هذا المركب لم يستعمل في المداواة، فهو يبدي مساوئ استعمال البروجسترون نفسها وبخاصة عدم إمكانية استعماله بطريق الفم.

وبعد هذه النتائج تحول البحث باتجاه مشتقات NOR–19 تستوستيرون التي تحمل جذراً ألكيلياً على الفحم (17) والفعالة عن طريق الفم لاستقصاء فعاليتها البروجيستاجينية، وقد وجد أنها أقوى بخمس مرات من الفعالية البروجسترون المعطى عن طريق الحقن.

يجب التذكير هنا أيضاً أن هذه المركبات لها بعض التأثيرات الاندروجينية

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

B . مشتقات التستوستيرون Testosterone Derivatives بروجيستيرونية المَفْعول

٢ . مشتقات نور –19 تستوستيرون بروجيستيرونية المَفْعول

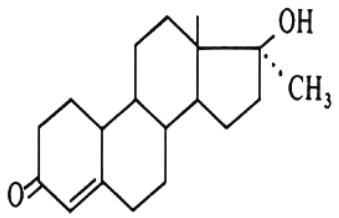
1. نورايثيندرون Norehtindrone

أونورإيثيستيرون Norethisterone

هو إيثيل –17 ألفا نورتستوستيرون.

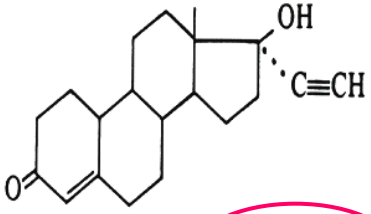
2. نورايثينودرل Norethinodrel

هو مُصاوِغ للنورإيثيندرون حيث يكون فيه الرابط المضاعف بين الكربونين (5 – 10) بدلاً من (4 – 5).



Methylestrenolone

Orgasteron

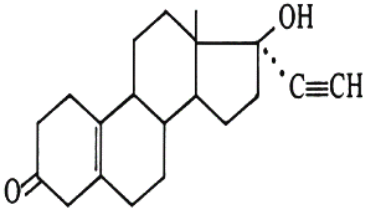


Norethisterone Norethindrone

in Norfor- Nor 50-Gynostat-

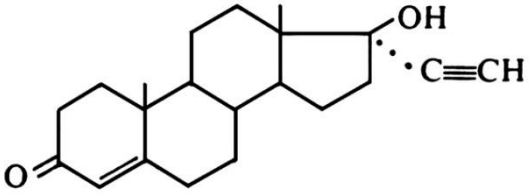
Anovlar-Duogynon-Norluten-

Norquentiel-Normacept



Norethinodrel

Enidrel- Enovid



Ethisterone

Pregneninolone-

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

B . مشتقات التستوستيرون Testosterone Derivatives بروجيستيرونية المَفْعول

٢. مشتقات نور –19 تستوستيرون بروجيستيرونية المَفْعول

التأثير الفارماكولوجي:

تأثيرات رئيسة:

فعالية بروجيستيرونية المَفْعول بطريق الفم (أقوى بخمس مرات من فعالية البروجيستيرون بطريق الحقن)، وإن المركب الأقوى هو النورإيثينودرل.

فعالية مضادة لإفراز الهرمونات المنشطة للغدد التناسلية (LHوهذا ما يكسبها تأثيراً مضاداً للإباضة Antiovulatoiryفتستعمل في مانعات الحمل contraceptionبالمشاركة مع الايستروجينات.

تأثيرات ثانوية:

فعالية جنسية ذكرية androgenicخفيفة تكون واضحة في مركب نورايثينودرل.

فعالية ابتنائية anabolicتكون واضحة في مركب ميثيل ايسترينولون.

فعالية ضعيفة على الثديين حيث تحدث تأثيراً مشابهاً للأعراض التي تحدث في بداية الحمل.

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

B . مشتقات التستوستيرون Testosterone Derivatives بروجيستيرونية المَفْعول

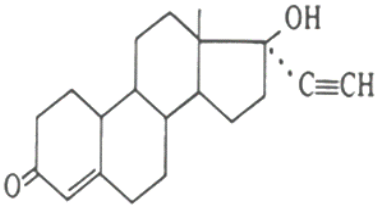
٢. مشتقات نور –19 تستوستيرون بروجيستيرونية المَفْعول

Progestational NOR –19 Testosterone Derivatives

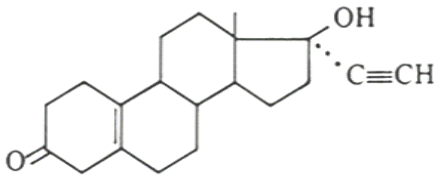
الاستعمال:

1 نورايثينـــــــــــــــدرون Norehtindrone

أونورإيثيستيرون Norethisterone



Norethisterone Norethindrone



Norethinodrel

2. نورايثينودرل Norethinodrel

تستعمل في مواضع استعمال البروجسترون في حالة قصور إفراز الجسم الأصفر. وتعطى بمقدار (5 – 10) ملغ باليوم بطريق الفم اعتباراً من اليوم الرابع عشر إلى اليوم الخامس والعشرين من الدورة الطمثية.

يسبب استعمال النوإيثينودرل Norethinodrel أعراض عدم تحمل هضمية تؤدي إلى إيقاف استعماله في (5%) من الحالات المعالجة.

إن ايستر أسيتات نورايثيندرون له فعاله أقوى بمرتين من فعالية النورإيثيندرون نفسه.

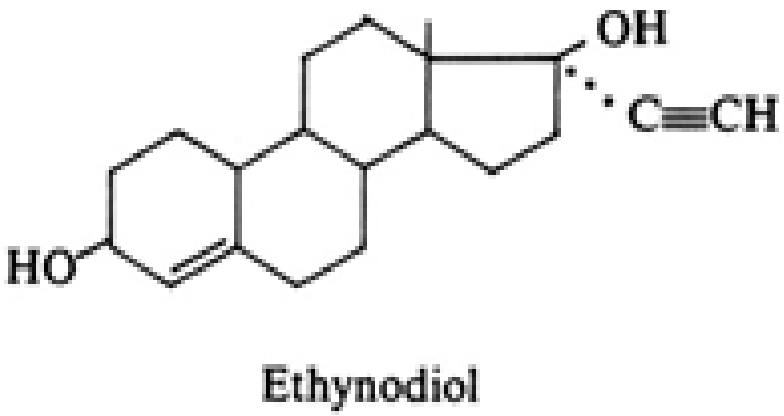
ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

B . مشتقات التستوستيرون Testosterone Derivatives بروجيستيرونية المَفْعول

٢. مشتقات نور –19 تستوستيرون بروجيستيرونية المَفْعول

مشتقات النورإيثيندرون أو النورإيثيستيرون بروجيستيرونية المَفْعول

(١) ايثينوديول Ethynodiol



Ethynodiol

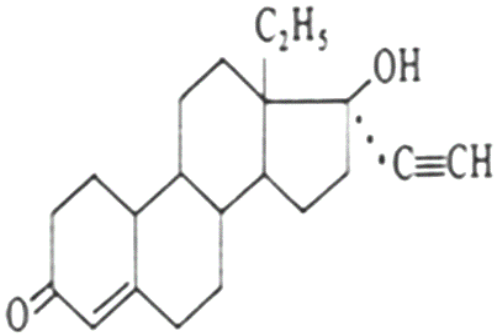
يعد الايستر ثنائي الأسيتات أحد أقوى المركبات البروجيستينية المعروفة، وهو فعال عن طريق الفم ويعطى بمقدار (٢) ملغ في اليوم.يتمتع بتأثير مضاد للإباضة antiovulatory وله فعالية أندروجينية وابتنائية ضعيفة.

ii . البروجيستينات نصف التخليقية Semisynthetic progestins

B . مشتقات التستوستيرون Testosterone Derivatives بروجيستيرونية المَفْعول

٢. مشتقات نور –19 تستوستيرون بروجيستيرونية المَفْعول

مشتقات النورإيثيندرون أو النورإيثيستيرون بروجيستيرونية المَفْعول



Norgestrel

(٢) نورجيستريل Norgestrelأو ليفونورجيستريل Levonorgestrel

النورجيستريل هو المزيج الراسِمي racemic بينما الليفونورجيستريل هو المُصاوغ المرآتي الميسر. ويعد الليفونورجيستريل المركب الرئيسي من المركبات البروجيستاجينية التي تعطى مع مانعات الحمل الفموية بالمشاركة مع الايستروجينات أو يعطى بمفرده مانعاً للحمل التداركي بمقدار (0.03 أو 0.075) ملغ.

ويمكن استعمال الليفونورجيستريل لوحده كمانع للحمل بشكل غِرسة (طُعم) يُزرع تحت الجلد

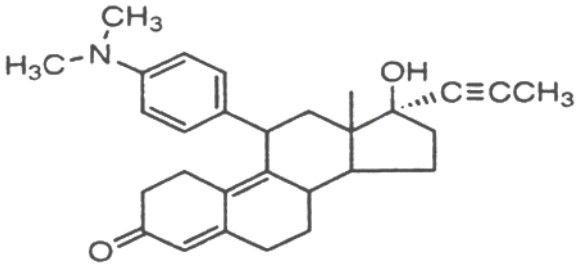
لا يعطى في حالة الحمل، النزف المهبلي غير المشخَّص، أمراض الشرايين الحادة، سرطان الكبد وسرطان الثدي.

يسبب استعمال الليفونورجيستريل أعراضاً جانبية: عدم انتظام الدورة الحيضية ثم ندرة الطمث عند الإعطاء طويل الأمد، غثيان، قياء، صداع، دوخة، إيلام صدري، اضطرابات جلدية، اضطرابات في الشهية، زيادة الوزن

II. البروجيستاجينات أو البروجيستينات ومانعات الحمل
PROGESTINS OR PROGESTAGES AND CONTRACEPTIVES

iii. مناهضات البروجيستينات Progestin Antagonists

يعد المركب المُناهِض للبروجسترون، المركب الذي يتنافس معه على مُسْتَقْبلاته **receptors**، مركباً هاماً بسبب تداخله في الطور المبكر للحمل .كان المركب الأول من هذه المناهضات هو الميفيبريستون **mifespristone** في عام ١٩٨٢،



Mifepristrone

ميفيبريستون Mifepristone

البنية : من مشتقات ١٩–نور تستوستيرون يحمل متبادل على C11 بالموقع بيتا 11β-(4-(dimethylamino)phenyl: ومتبادل غلى C17 بالموقع ألفا 17α-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-one : .

التأثير الفارماوكولوجي والاستعمال: يؤثر الميفيبريستون بوجود البروجيستيرون مناهضا تنافسيا لمستقبلات البروجيستيرون **competitive progesterone receptor antagonist** أما بغياب البروجيستيرون فيؤثر ناهضا جزئيا **partial agonist** . وبالإضافة لكونه مضادا للبروجيستينات .

يعد الميفيبريستون مانعا للحمل فبمقدار ٢ ملغ يوميا يمنع الإباضة (بمقدا ١ ملغ لا يمنع الإباضة) .

يستعمل الميفيبريستون بوصفه مجهضاً **abortifacient** في الأشهر الأولى من الحمل.

يُعد الإجهاض الطبي باستعمال الميفيبرستون بالمشاركة مع البروستاغلاندين الطريقة الأكثر فعالية في الإجهاض خلال السبعة أسابيع الأولى من الحمل.

يعطى بمقدار ٢ ميلي غرام كمانع للإباضة يومياً (١ ميلي غرام لا يفيد).

v . مُثبطات الإباضة ومانعات الحمل الهرمونية ovulation Inhibitors and Related hormonal Contraceptives

لمحة تاريخية حول مانعات الحمل الفموية ومنتجاتها :

- أُكتشف في بدايات الأربعينات من القرن العشرين أن الإيستروجينات أو البروجيستيرون ، أو كلاهما يمكن أن يمنع الإباضة عند المرأة .
- في عام ١٩٦٥، ذُكر في النشرات الطبية أن إعطاء البروجيستيرون من اليوم ٥ إلى اليوم ٢٥ من دَورَةُ الحَيض menstrual cycle قد منع الإباضة عند المرأة .
- قبل ذلك الزمن نشر جيراسي وزملاءه Dgerassi & all تخليق النورإيتيندرون norethindron والنور إيثينودرل norethynodrel ، اللذان يملكان فعالية بروجيستينية progestational ومثبطة للإباضة عاليتين

- في عام ١٩٦٠، سوقت شركة سيرل Searle دواء ا مانعا للحمل باسم Enovid (مزيج من نورايثينودرل و ميسترانول المركب الايستروجيني) ، وسوقت شركة اورثو Ortho دواء ا مانعا للحمل باسم Ortho–Novum (مزيج من نورايثندرون وميسترانول) .

- بقي نورايثندرون الأكثر استعمالا من البروجيستينات كمانع للحمل فموي، لكن، جرى تطوير مركبات أخرى مانعة للحمل.

III. الأندروجينات ANDROGENS

التعريف:

- هي من الناحية النظرية، هرمونات جنسية خاصة بالذكر. وبالحقيقة إن هذه الهرمونات الأندروجينية لا تفرز فقط من قبل الخصية Testicule في الذكر إنما أيضاً من قبل قشر الكظر (Cortico surrenale) adrenocortical – عند الذكر والانثى.
- تتداخل الحاثات الهرمونية التي يفرزها الفص الأمامي للنخامة (Ante – hypophyse) adenohypophysis بتنظيم إفراز الأندروجينات
- يُعد التستوستيرون ومُستَقَلبه metaboliteالأكثر قوة α–٥–ألفا دي هيدرو تستوسترون DHTمن اللأندروجينات الطبيعية الأكثر إنتاجا عند الذكر ، لكن الأنثى تفرز كميات قليلة من هذه الهرمونات "الذكرية " من قبل قشر الكظر ((Cortico – surrenale adrenocorticalعند الذكر والأنثى.
- تملك اللأندروجينات الطبيعية فعاليتين رئيستين هما الفعالية الأندروجينية (الذكرية) androgenic activityوالفعالية الإبتنائية (ابتناء العضلات) anabolic activity

III. ANDROGENS الأندروجينات

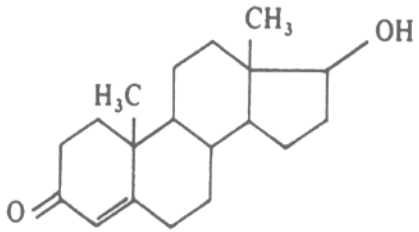
البنية العامة:

a. النواة الأساسية:

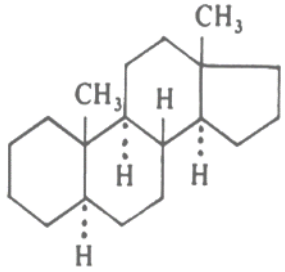
تشتق من الهيدروكربونيّ الأساسي نواة الأندروستان **Androstane** أي دي ميثيل – سيكلو بنتانو بيرهيدرو فيناثرين حيث يمكن أن تتواجد بشكل α 5 أو β 5.

b. المجموعات الوظيفية:

تملك الأندروجينات مجموعتين أُوكسجينيتين مرتبطتين على ذرتي الكربون (3) و(17) وبعضها يحوي رابطاً مضاعفاً في (4 – 5) أو (5 – 6)، وإن وجود هذا الرابط يحذف مركز عدم التناظر على الكربون (5).



Testosterone
Hydroxy-17 β-androstene-4
one-3



Androstane

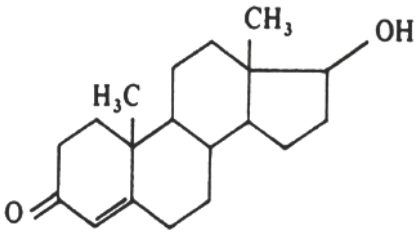
III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

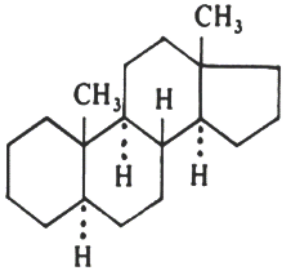
أولا: أندروجينات الخصية Testicular androgen

يعد التستوستيرون الهرمون الحقيقي الذكري وتركيبه: هيدروكسي ١٧ بيتا أندروستين ٤ أون ٣ :

١ -التستوستيرون: Testosterone



Testosterone
Hydroxy-17 β-androstene-4
one-3



Androstane

٢–هرمونات أخرى

ينقلب التستوستيرون في العضوية الحية بسرعة إلى 5 ألفا دي هيدروتستوستيرون (5α–DHT) في العديد من النسج بوساطة إنزيم 5 ألفا ريدوكتاز.

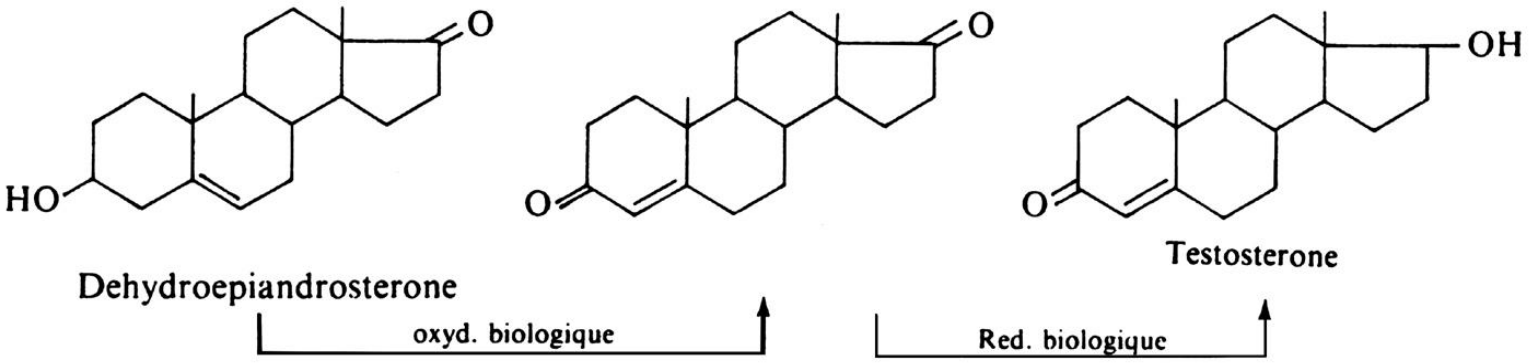
وبحسب النسيج يتحول التستوستيرون إما إلى DHT، الأندروجين الأكثر قوة (في البروستات)، أو يتحول إلى مشتقات أقل قوة بعملية أكسدة لتتشكل مركبات تنطرح عن طريق البول يطلق عليها اسم مشتقات 17– كيتوستيرويد 17– Ketosteroides. وهذه يكون ثلثاها بشكل سلسلة 5α والثلث الباقي بشكل سلسلة 5β.

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

ثانيا: أندروجينات قشر الكظر Adrenocortical androgens

- يفرز قشر الكظر هرمونات أندروجينية تنطرح بشكل مشتقات 17– كيتوستيرويد، ذات فعالية أندروجينية ضعيفة. تنتج هذه الأندروجينات بشكل ثانوي من التخليق البيولوجي للكورتيكو ستيرويدات في قشر الكظر وأهمها:
- 1 أندروستين دي اون (يفرز من قبل الخصية أيضاً Androstene –4 dione–3, 17).
- 2. ديهيدرو إيبي أندروستيرون Dehydroepiandrosterone (DHEA)



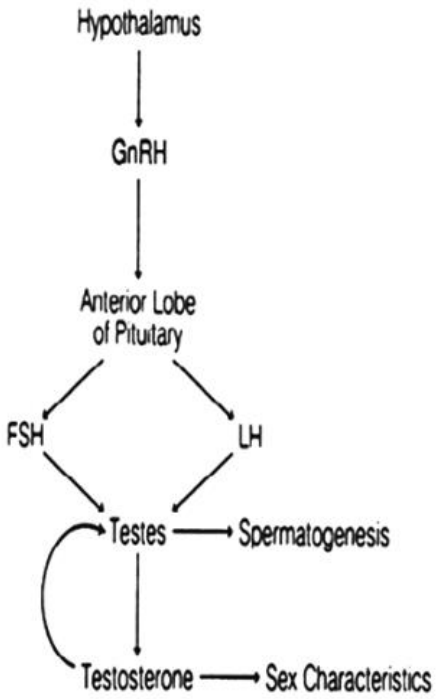
III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

TESTOSTERONE التستوستيرون

Biosynthesis التخليق البيولوجي والاستقلاب Metabolism



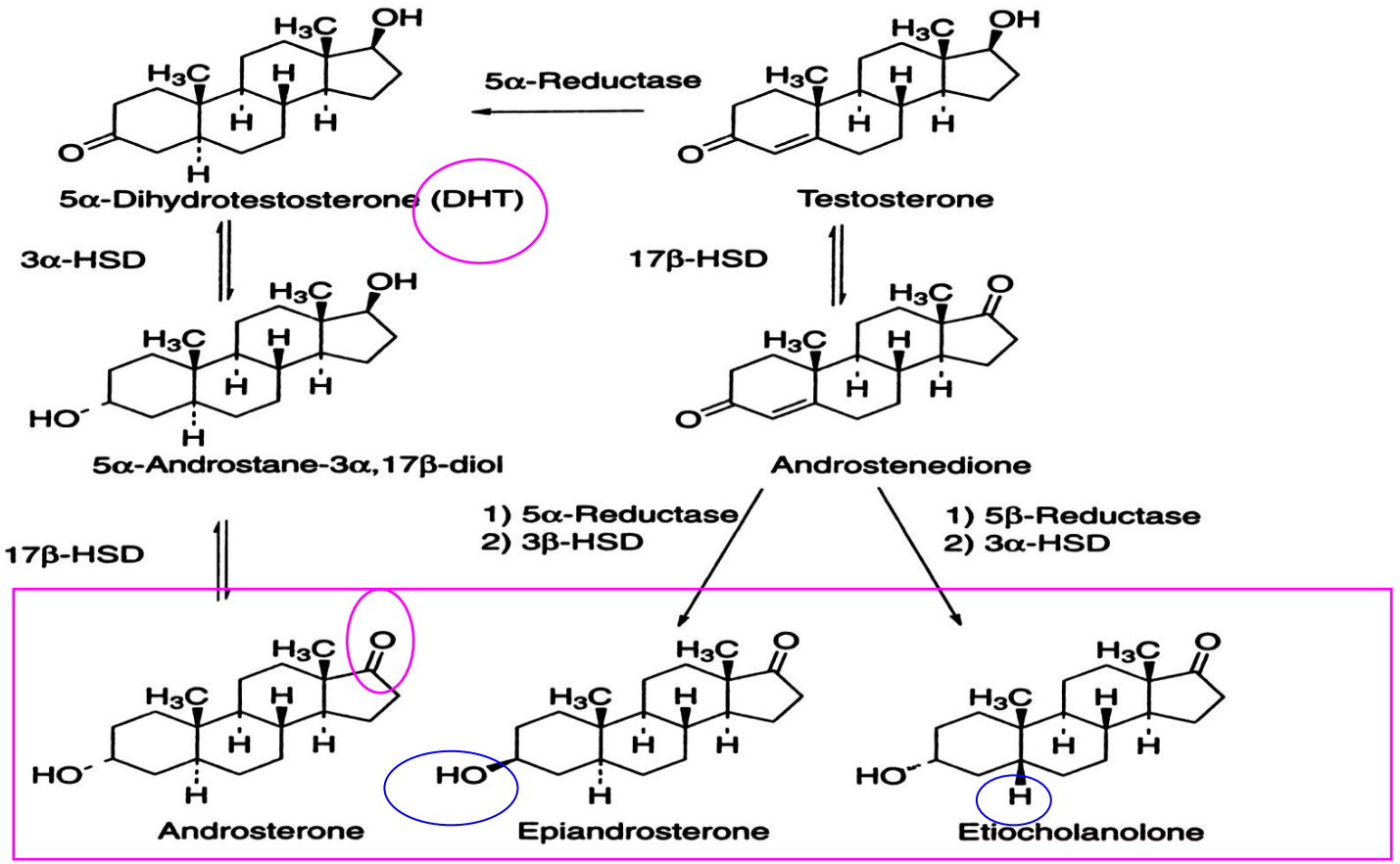
- يجري تخليق التستوستيرون بيولوجيا ابتداء من البريغنين اول اون والديهيدرو إيبي أندروستيرون DHEA و الاندروستين دي اون . هناك ٧ ميلي غرام يجري تخليقها من قبل الذكور البشر الشباب يوميا.
- ينتج التستوستيرون على نحو رئيسي من قبل خلايا الخصيتين، ابتداء من الكوليستيرول. وكذلك الدي هيدروتستيستيرون DHT يفرز أيضا من قبل الخصيتين ومن نسج أخرى .
- .تكون مستويات التستوستيرون عند الرجل اعلى ب ٥ – ١٠٠ مرة مما هي عند المرأة .
- ينتج التستوستيرون استجابة للهرمون الملوتن LH المحرر من قبل الفص الأمامي للغدة النخامية pituitary كما هو موضح اللوحة (١٦-١٧). يثبط التستوستيرون و DHT إنتاج الهُرْمونُ المُلَوتِن LH و الهُرْمونُ المُنَبِّهُ للجُرَيب FSH بآلية التثبيط الارتجاعي feedback-inhibition. وهي الآلية نفْسها التي للايستروجينات والبروجيستيرون.

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

التستوسيترون ومُسْتَقْلَباته مشتقات 17– كيتوستيروئيد في العضوية الحية.



III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

(AAS) Biological Activity of Anrogens التأثير البيولوجي للتستوستيرون والأندروجينات

تشمل الأندروجينات التي تسمى الستيرويدات الأندروجينية الابتنائية (AAS) التستوستيرون وكل الأدوية التي تؤثر بالمستقبلات الأندروجينية androgen receptors. يتلخص تأثيرها كالآتي:

(١)– تأثير اندروجيني Androgenic activityأو التأثير الإذكاري masculinization.

- تأثير على نسج جهاز التناسل (sexual tissuesحويصل منوي بروستات توليد النطف).
- تأثير على الصفات الجنسية الثانوية (secondary sex characteristicنمو شعر البدن، الصوت، الشعور الغريزي بالرجولة...) ويطلق على هذا التأثير "بالتأثير الاسْتِرْجالي (الذُكورَة) " " "Action Virilisanteالذي يتظاهر أيضاً عند المرأة الخاضعة للمعالجة بالأندروجينات.

(2)–تأثير مضاد للإيستروجين Antiestrogenic activity:

يعدّل التستوستيرون تأثير الإيستروجينات في مخاطية الأغشية المهبلية vaginal mucous وفي غشاء الرحم endometrial وينقص إفراز موُجّهة الغدد التناسلية gonadotrophin. يمنع أيضاً تشكل الدورة المبيضة ويوقف إدرار الحليب.

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

التأثير البيولوجي للتستوستيرون والأندروجينات Biological Activity of Anrogens (AAS)

(3)–تأثير استقلابي Metabolic activity:

تأثير ابتنائي anabolic activity في الجسم وذلك بتسريع التخليق البيولوجي لبروتينات النسج، ويساعد على نمو العضلات وتطورها وتكوين بروتينات العظام، ويحرض على احتباس الكالسيوم والفوسفور، أي أنه يقوم بفعل إيجابي في تكوين العظام، ويُثخن الجلد ويزيد عدد الغُدَدُ الزُهْمِيَّة sebaceous glands تؤدي إلى ظهور العُد (حب الشباب) acne عند الفتيان.

(٤:) تأثيرات أخرى

توسيع الأوعية الدقيقة، فهو ينشط الدورة الدموية المحيطية والتاجية في القلب، ومن هنا فهو يحسّن تغذية العضلات واستهلاك الأوكسجين في القلب والدماغ، وهذا ما يترجم بالتأثير المحدث للنشوة (مُشْمِق) Euphoristic ويقوم كذلك بتقوية أنسجة الكلية والكبد وينبه إفراز هرمونات قشر الكظر.

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

استعمال التستوستيرون: يستعمل التستوستيرون لأجل تأثيره:

- **Androgenic (التأثير الإذكاري) الأندروجيني :**

عند الذكر في كل حالات قصور الهرمونات الأندروجينية مثل تأخر البلوغ وفي حالة ظهور أعراض الشيخوخة.

- **Antiestrogenic المضاد للتأثير الإيستروجيني:**

عند الأنثى في معالجة فرط إفراز الايستروجينات كما هي الحال في معالجة سرطان الثدي.

- **الابتنائي:**

في معالجة الوهن والهزال وتأخر النمو وفي حالة تخلخل العظام osteoporosis.

- **Metabolic الاستقلابي:**

في معالجة الضخامة من أجل الحصول على تكلس الغضاريف وتوقيف زيادة النمو ويستعمل في هذه الحالة بمقدار كبير نسبياً.

لا يعطى عادة التستوستيرون عن طريق الفم لأنه يتخرب في الأمعاء ويستقلب في الكبد،

وكذلك لا يعطى عن طريق الحقن لأن تأثيره سريع الزوال،

ولهذا يعطى بشكل أقراص تزرع تحت الجلد كل منها (100) ملغ. يفضل حالياً استعمال التستوستيرون بشكل ايسترات حقناً في العضل.

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

استعمال التستوستيرون: يستعمل التستوستيرون لأجل تأثيره:

مضادات الاستطباب Contraindications :

لا يعطى للذكر في حالة سرطان البروستات.

لا يعطى للأطفال ما فوق سن الـ ١٤ إلا حسب وصفة طبيب مختص قطعاً.

لا يعطى قطعاً للمرأة الحامل خوفاً من تأثيره على الجنين.

محاذير الاستعمال Precautions :

إن إعطاء التستوستيرون أو مشابهاته يؤدي إلى إبطاء عمل النسيج الخصوي أو إيقافه. فإذا كانت المعالجة طويلة الأمد فإن إيقاف عمل الخصيتين يصبح نهائياً وغير قابل للعودة للعمل من جديد.

إن هذه الحالة تكون عامة في كل حالات الاستطباب بالهرمونات الستيرويدية. ولهذا يجب تصحيح هذا الخلل وذلك عن طريق مشاركة المعالجة بالهرمونات مع منبهات الغدة النخامية.

ففي المعالجة بالتستوستيرون أو مشابهاته ينصح بإعطاء منبهات الغدة النخامية pituitary stimulants.

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

مشتقات التستوستيرون TESTOSTERONE DERIVATIVES:

الأندروجينات نصف التخليقيةSEMISYNTHETIC ANDROGENS

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

١. زيادة مدة الفعالية عن طريق الحقن (الاستعمال بشكل إيسترات(sters)

2.إمكانية الاستعمال عن طريق الفم (ميثيل تستوستيرون، ايسترات التستوستيرون).

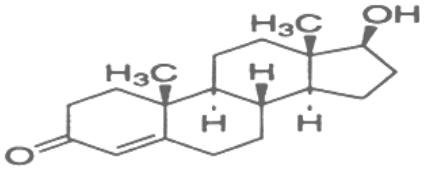
III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

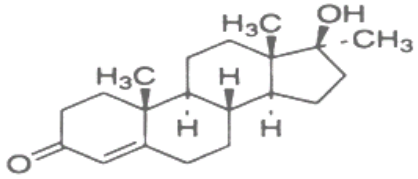
Testicular androgen أندروجينات الخصية

TESTOSTERONE DERIVATIVES مشتقات التستوستيرون:

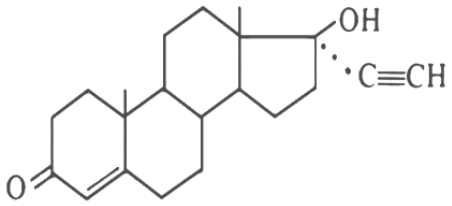
SEMISYNTHETIC ANDROGENS الأندروجينات نصف التخليقية



Testosterone



17α-Methyltestosterone
(Testred)



Ethisterone
Pregneninolone-

علاقة البنية – التأثير للأندروجينات نصف التخليقية:

١. بسبب أن تعطيل **inactivation** فعالية التستوستيرون يتم بالأكسدة الجرثومية والكبدية لمجموعة الهيدروكسيل في الموقع ١٧ بيتا ١٧ **β–hydroxyl** إلى المركب الكيتوني الموافق ١٧– **one**، فان إدخال جذر ألكيل في الموقع ١٧ ألفا ١٧– **α alkyl groups** يمنع هذه الأكسدة ويحافظ على الفعالية .

٢. عندما يكون جذر الألكيل في الموقع ١٧ –ألفا أكثر من ذرتي كربون ويحمل رابطة مضاعفة أو ثلاثية مثل ١٧–ألفا ايثينيل **α–ethynil** **Ethyltestosterone** فتنخفض الفعالية الأندروجينية كثيرا وتظهر فعالية بروجيستينية **progestin** جديدة (يستعمل المركب الناتج بوصفه مركبا بروجيستيروني المفعول، لكن ليس للحوامل)، .

٣. إن تحويل مجموعة الهيدروكسيل في الموقع ١٧ –ألفا إلى ايستر يزيد الفعالية ويطيل مدتها (كما هي الحال مع كل الستيرويدات).

٤. إن تحويل مجموعة الهيدروكسيل في الموقع ١٧ –بيتا الى الموقع ١٧ لفا يخفض الفعالية ٣٠ مرة

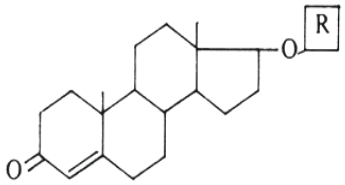
III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

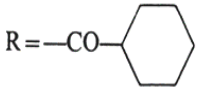
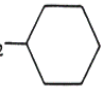
Testicular androgen أندروجينات الخصية

TESTOSTERONE DERIVATIVES مشتقات التستوستيرون:

SEMISYNTHETIC ANDROGENS الأندروجينات نصف التخليقية



Testosterone et ses esters

R = H	Testosterone
R = —CO—CH_3	Acetosterandryl
R = —CO—CH_2—CH_3	Sterandryl Testoviron
R = —CO— 	Sterandryl « Retard »
R = —CO—CH_2— 	Lontanyl
R = —CO—$(CH_2)_2$—	C.H.P.T. Theramex Cyclohexylpropionate de testosterone Androtardyl
R = —CO$(CH_2)_5$—CH_3	Oenanthate

إيسترات التستوستيرون

علاقة البنية التأثير: أن أسترة esterification مجموعة الهيدروكسيل في الموضع رقم (١٧) في بنية التستوستيرون قد أدت إلى:

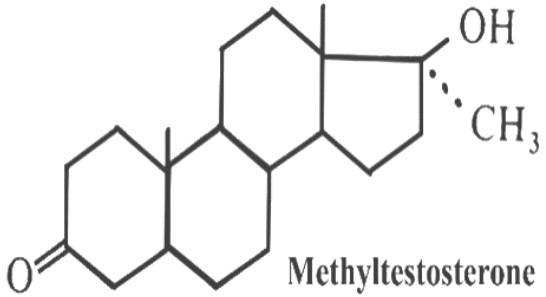
- تقوية التأثير الأندروجيني Androgneic
- زيادة مدة التأثير خاصة عن طريق الحقن، وكلما كان جذر الحمض المستعمل في الأسترة ثقيلاً كلما كان امتصاص الإيستر بطيئاً وهذا مما يؤدي إلى إطالة مدة التأثير وبالتالي إطالة المدة الفاصلة بين تكرار الحقنات. وبالعكس فإذا كان الجذر ثقيلاً جداً فهذا مما يؤدي إلى إنقاص الفعالية.

الاستعمال: تستعمل في مواضع استعمال التستوستيرون وتعطى إيسترات الأسيتات والبروبيونات بمقدار (٥٠ ١٠٠) ملغ كل يوم أو كل يومين حقناً في العضل. أما الإيسترات الأخرى فتعطى بمقدار (٤٠٠ ٢٠٠) ملغ كل أسبوعين أو كل شهر.

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية



Methyltestosterone

مشتقات التستوستيرون TESTOSTERONE DERIVATIVES:

الأندروجينات نصف التخليقيةSEMISYNTHETIC ANDROGENS

(١)ميثيل تستوستيرون Methyltestosterone

علاقة البنية – التأثير :

إن إدخال جذر ألكيلي alkylمؤلف من كربون واحد (ميثيل) على الكربون (17) في بنية التستوستيرون يؤدي إلى:

1. إضعاف التأثير الأندروجيني بنسبة خفيفة.
2. المحافظة على التأثير المضاد للتأثير الإيستروجيني والمحافظة على التأثير الإبتنائي anabolic.
3. زيادة المقاومة لعمليات التدرك Degradation في الأمعاء، وهذا مما يؤدي إلى إمكانية إعطائه عن طريق الفم.

أما إذا كان جذر الألكيل على الكربون (١٧) مؤلفاً من أكثر من ذرتي كربون فإن ذلك يؤدي إلى:

١. إضعاف التأثير الأندروجيني بصورة كبيرة.

٢. إضعاف التأثير الابتنائي بصورة أكبر بكثير.

أما إذا كان جذر الألكيل على الكربون (١٧) مؤلفاً من كربونين اثنين أو أكثر ومحتوياً على روابط مضاعفة (فينيل Vinyl، ايثينيل Ethynyl)فإنه يؤدي إلى إظهار فعالية جديدة هي فعالية بروجيستيرونية المفعول Progestagen(انظر بحث البروجيستينات).

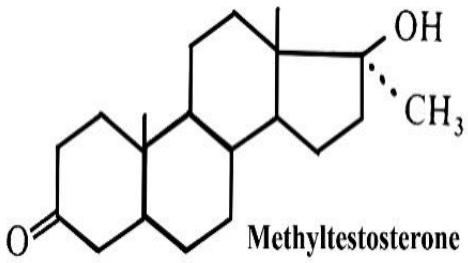
III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

ESTOSTERONE DERIVATIVES مشتقات التستوستيرون

MISYNTHETIC ANDROGENS الأندروجينات نصف التخليقية



Methyltestosterone

(١) ميثيل تستوستيرون Methyltestosterone

الاستعمال:

بناء على ما تقدم فإن المشتق ميثيل تستوستيرون هو فقط المركب المستعمل لأجل تأثيره الاندروجيني الابتنائي.

تقدر فعالية ميثيل تستوستيرون عن طريق الفم بنصف فعالية التستوستيرون عن طريق الحقن

يستعمل الميثيل تستوستيرون بطريق الفم ويعطى بمقدار (١٠ – ٤٠) ملغ/يوم في مواضع استعمال التستوستيرون.

يسبب استعمال الميثيل تستوستيرون مدة طويلة سمية كبدية hepatotoxicity تتمثل في اضطرابات كبدية ويرقان jaundice (انسداد طرق الصفراء .(bills) ولهذا يعطى في أثناء المعالجة به، بعض المركبات المميّعة للصفراء liquifying biliaire .

III. ANDROGENS الأندروجينات

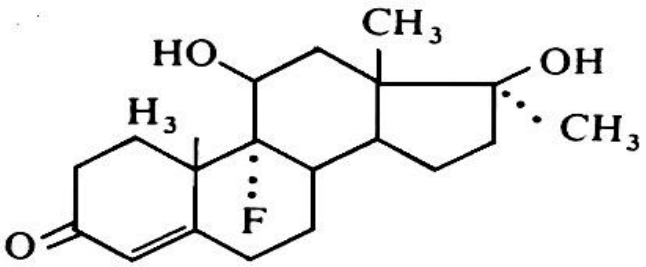
NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

TESTOSTERONE DERIVATIVES مشتقات التستوستيرون:

SEMISYNTHETIC ANDROGENS الأندروجينات نصف التخليقية

(٢) الفلوكسيميستيرون FLUOXYMESTERONE (Halotestine)



Halotestin

علاقة البنية – التأثير:

ان إدخال ذرة فلور (F) على الكربون (9)بوضع ألفا ووظيفة هيدروكسيل (OH)على الكربون 11بوضع بيتا في بنية الميثيل تستوستيرون يؤدي إلى:

1. زيادة كبيرة في التأثير العام بالنسبة للتستوستيرون.
2. زيادة الفعالية الابتنائية Anabolic.

. فمركب الفلوكسيميستيرون (Halotestine) هو أقوى بـ (10) مرات كهرمون أندروجيني Androgenic وبـ (20) مرة كهرمون بان Anabloic وذلك

الاستعمال: يستعمل الفلوكسيميستيرون كما جاء في استعمال التستوستيرون ولكن بطريق الفم ويعطى بمقدار (2 – 10) ملغ/يوم.

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

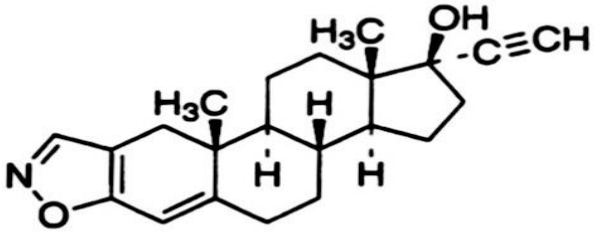
Testicular androgen أندروجينات الخصية

TESTOSTERONE DERIVATIVES مشتقات التستوستيرون:

SEMISYNTHETIC ANDROGENS الأندروجينات نصف التخليقية

(٣)الدانازول والانْتِباذٌ البِطَانِيٌّ الرَحِمِيّ Danazol and endometriosis

يُعد الدانازول مركباً أندروجينياً ضعيفا، بالرغم من انه يحمل مجموعة ١٧ ألفا ايثينيل ١٧ , α– ethinyl group فيملك فعالية صغيرة ايستروجينية وبروجيستينية .فهو مركب نصف تخليقي يملك فعاليات بيولوجية متنوعة.



Danazol (Danocrine)

الدانازول يغير بنية نسيج بطانة الرحم لتصبح غير فعالة وضامرة، وهذا مما يجعله يستعمل بشكل فعال في معالجة الانْتِباذٌ البِطَانِيٌّ الرَحِمِيّ endometriosis، وهو مرض تنمو به أجزاء من نسيج بطانة الرحم خارج الرحم .

يستعمل الدانازول أيضا في معالجة الوَذَمَةٌ الوِعائِيَّةٌ العَصَبِيَّة angioedemaومرض الثدي الكيسِيٌّ اللِيفِيّ. breast fibrocystic

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

Anabolic Androgenic Steroids أندروجينات ابتنائية ستيرويدية

anabolic/androgenic ratios قرينة (منسب) التأثير الابتنائي إلى الأندروجيني

- يشكل التأثير الأندروجيني الصرف مانعاً كبيراً عندما يراد استعمال التستوستيرون بغية الاستفادة من تأثيراته الفيزيولوجية الأخرى (تأثير مضاد للإيستروجين) لدى معالجة الأنثى، وحتى لدى معالجة الذكر عندما يراد الاستفادة من التأثير الابتنائي.
- من أجل تميز هذين التأثيرين عن بعضهما بعضاً استُخرجت لكل مركب قرينة أو منسب index تشير إلى قوة التأثير الابتنائي نسبة للتأثير الاندروجيني يشار إليها بالعلاقة I = M/A .
- كلما كانت هذه القرينة مرتفعة كلما كان المركب ذا تأثير ابتنائي نوعي أكثر وكلما استُعمل هذا المركب لأجل تأثيره الابتنائي حيث يكون التأثير الأندروجيني ضعيفاً

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

Anabolic Androgenic Steroids أندروجينات ابتنائية ستيرويدية

anabolic/androgenic ratios قرينة (منسب) التأثير الابتنائي إلى الأندروجيني

تقارن فعالية كل مركب إما مع إيستربروبيونات التستوستيرون الذي يعطى عن طريق الحقن، أو مع ميثيل تستوستيرون الذي يعطى عن طريق الفم. وقد عُدَّت الفعالية الأندروجينية العظمى (100) والفعالية الابتنائية (100) للمركب النموذجي وهذا مما يعطي قرينة الاستعمال للمركب الذي تتساوى فيه قوة الفعاليتين مساوية للوحد (I = M/A = 100/100 = 1) (1) فمثلاً تكون هذه القرينة للمركبات التالية كما يلي:

التستوستيرون = (0.7).

بروبيونات التستوستيرون = (1) تقريباً.

ميتيل تستوستيرون وايتيراته = (1) تقريباً.

الفلوكسيميسترون = (2).

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

Anabolic Androgenic Steroids أندروجينات ابتنائية ستيرويدية

تقسم من حيث البنية الكيميائية إلى قسمين:

1. مشتقات التستوستيرون.
2. مشتقات Nor – 19 تستوستيرون.

ونميز في كل قسم نوعين من المركبات:

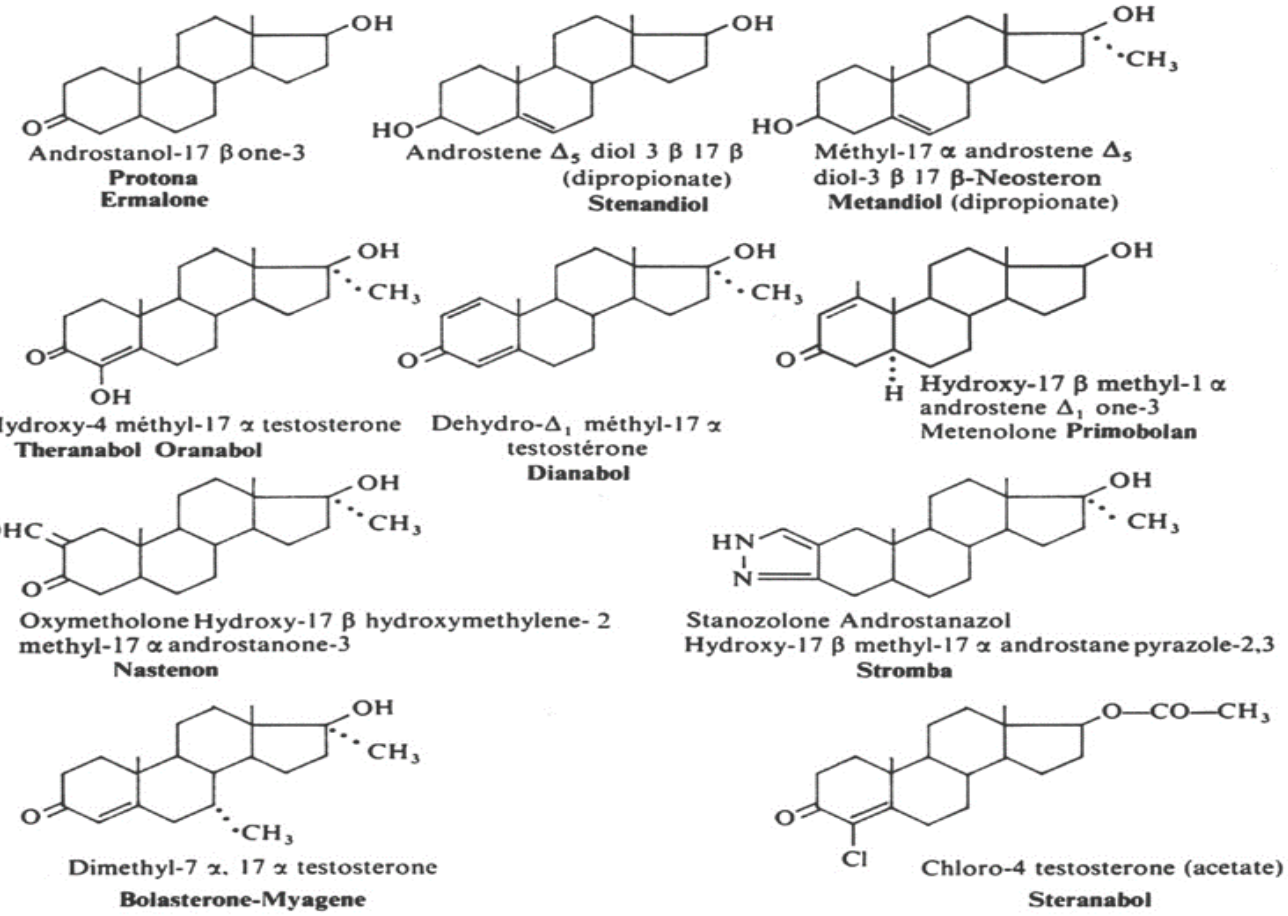
a. مركبات لا تحمل جذراً ألكيلياً على الكربون (17) وهي غير فعالة عن طريق الفم، إنما تستعمل حقناً بالعضل بشكل ايسترات.
b. مركبات تحمل جذراً الكيلياً على الكربون (17) بوضع ألفا وهي فعالة عن طريق الفم.

III. ANDROGENS الأندروجينات

NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

Anabolic Androgenic Steroids أندروجينات ابتنائية ستيرويدية



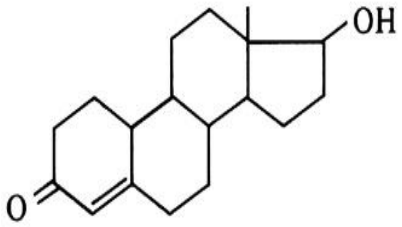
Anabolic testosterone derivatives مشتقات التستوستيرون الابتنائية (١٦–٢٢) اللوحة ١١٥

III. ANDROGENS الأندروجينات

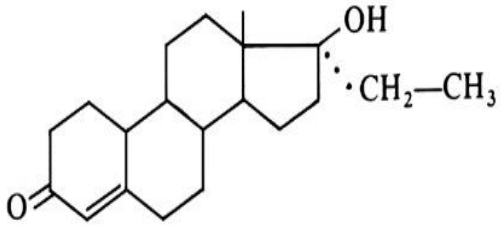
NATURALLY OCCURING ANDROGEN الأندروجينات الطبيعية

Testicular androgen أندروجينات الخصية

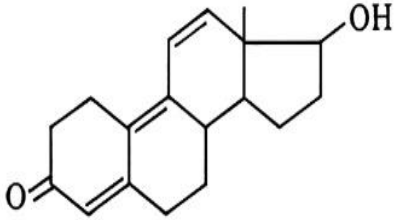
Anabolic Androgenic Steroids أندروجينات ابتنائية ستيرويدية



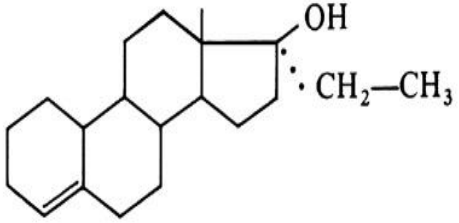
19 nor testosterone:Nandrolone
Dynabolon
Durabolin (Phenylpropionate)
Decadurabolin (Decanoate)



Ethyl-17 α 19 nortestosterone
Norethandrolone
Nilevar
Ester propionique **Solevar**



Trenbolone
Hexabolan
(hexahydrobenzyl-carbonate)



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

اللوحة (١٦–٢٣) مشتقات نور ١٩– تستوستيرون الابتنائية

III. ANDROGENS الأندروجينات

Anabolic Androgenic Steroids أندروجينات ابتنائية ستيرويدية

شروط استعمال الأندروجينات ضعيفة التأثير الأندروجيني (الأندروجينات الابتنائية)

Contraindications مضادات الاستطباب

a. المطلقة:

– عدم استعمالها عند النساء الحوامل بخاصة في الأشهر الثلاثة الأولى (خطر تشوه الجنين نظراً لأن هذه المركبات لم تزل تتمتع ببعض الفعالية الأندروجينية).

– عدم استعمالها عند الأطفال بخاصة الإناث منهم إلا إذا تم ذلك حسب استطباب مُراقب من الطبيب.

– عدم الاستعمال عند الرجل بخاصة في حالة سرطان البروستات.

b. النسبية:

– حالة القصور الكبدي وبخاصة المركبات التي تحمل جذراً ألكيلياً على الكربون (17).

– حالة القصور القلبي أو الكلوي، لان استعمال هذه المركبات يمكن أن يؤدي إلى احتباس الأملاح بخاصة المركب Oxymethlolone.

وبشكل عام فيجب أن لا يزيد الوزن أكثر من(500) غ يومياً في أثناء الاستعمال

III. الأندروجينات ANDROGENS

أندروجينات ابتنائية ستيرويدية Anabolic Androgenic Steroids

شروط استعمال الأندروجينات ضعيفة التأثير الأندروجيني (الأندروجينات الابتنائية)

احتياطات الاستعمال العامة:

- تعطى هذه المركبات في فترة استطباب مدتها (25 – 30) يوماً مفصولة عن بعضها بفترة راحة بعدد الأيام نفسه.
- يجب إجراء تصوير شعاعي لراحة اليد عند استعمالها من قبل الأطفال بعد كل دورة معالجة (خوفاً من تكلس العظام).
- يفضل إعطاء هذه المركبات إلى المرأة خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية.

إرشادات في الاستعمال:

- عند استعمال الأندروجينيات ضعيفة التأثير الأندروجيني (الأندروجينات الابتنائية) عند المرأة أو الأطفال (بخاصة الإناث منهم) يفضل إعطاء المركبات التي تكون فيها قوة التأثير الأندروجيني أضعف ما يمكن، أي أن تكون قرينة الاستعمال (M/A) أكبر ما يمكن.
- عند استعمال هذه المركبات في معالجة سرطان الثدي يفضل اللجوء إلى المركبات التي يكون تأثيرها المضاد للتأثير الايستروجيني قوياً.

III. ANDROGENS الأندروجينات

Antiandrogens مُضادات الأندروجينات

تستعمل مُضادات الأندروجينات في معالجة حالات :

فَرْطُ الأَندروجينيَّة hyperandrogenism (كَثْرَةُ الشَّعْرِ hirsutism والعُدّ ؛ حَبُّ الشَّباب، الحاد acute acne والصلع الباكر premature baldness)

والسرطانات المُحرّضة بالأندروجينات androgen–stimulated cancers (سرطانة البروستات prostatic carcinoma).

يجب أن يتمتع مُضاد الأندروجين الأمثل بعدم السمية nontoxic والفعالية العالية highly active وخال من الفعاليات الهرمونية hormonal activity .واهم الادوية.

الفلوتاميد flutamide: يستعمل في معالجة سرطانة البروستات بمقدار ٧٥٠ ميلي غرام يوميا على ثلاث جرعات .

يسبب استعماله سمية كبدية بحدود ١ – ٥ % من المرضى، وكذلك يسبب إسهالا عند بعض المرضى.

III. ANDROGENS الأندروجينات

مثبّطات إنزيم مُختزِلَة 5 ألفا Inhibition of 5α – Reductase
مُثبطات إنتاج الدي هيدرو تستوستيرون inhibitors DHT

يعد المركب 5– ألفا دي هيدروتستوستيرون مركباً هاماً في الحفاظ على وظيفة البروستات عند الرجال. وإن تشكُّل هذا المركب مُتواسَط بإنزيم مُختزلة 5 ألفا 5α – Reductase، الذي له نمطين I وII:

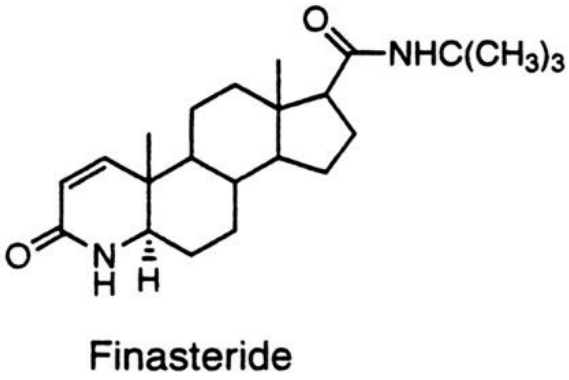
يوجد النمط I في الكبد وفي بعض النسج المحيطية ويُكْتَنَف في استقلاب التستوستيرون و الستيروئيدات التي تحتوي فيها الحلقة A على مجموعة enones.

أما النمط II فيوجد في غدة البروستات والخصيتين وهو مسؤول عن انقلاب التستوستيرون إلى DHT ذى التأثير الأندروجيني القوي. فهو يلعب دوراً هاماً في إمراضية فرط تنسُّج البروستات الحميد(Benign Prostate Hyperplasia (BPH.

مثبّطات إنزيم مُختزِلَة 5 ألفا Inhibition of 5α – Reductase

مُثبطات إنتاج الدي هيدرو تستوستيرون inhibitors DHT

(١) فيناستيريد Finasteride (Proscar)



Finasteride

البنية: (5 ألفا، 17 بيتا) –N– (1، 1 ثنائي ميثيل إيثيل) –3– أوكسو4– – آزاندروست –1– ين 17 كربوكساميد. يطلق على مثل هذا المركب أنه من مشتقات 4– آزاستيرويد azasteroid. اكتشف عام ١٩٩٢ واستعمل عام ١٩٩٣.

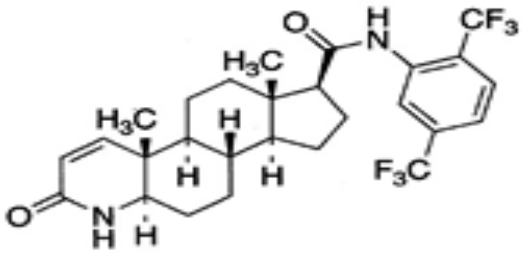
التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يُعد الفيناستيريد مُثبِّطاً فعولاً يرتبط بشدة مع المختزلة 5 ألفا التي تعمل بحسب آلية واحدة، ويسبب تثبيطاً قويا ، وبالتالي فهو ينقص تركيز الديهدروتستوستيرون DHT في البلازما ونسيج البروستات.

يستعمل الفيناستيريد في معالجة فرط تنسُّج البروستات الحميد ويعطى بمقدار (1– 5) ملغ يومياً ويستعمل أيضاً في الوقاية من سقوط الشعر وفي معالجة الثعلبة alopecia إنما بمقدار أقل.

يعطى بحذر في حالة القصور الكبدي .

مثبّطات إنزيم مُختزِلَة 5 ألفا Inhibition of 5α – Reductase
مُثبطات إنتاج الدي هيدرو تستوستيرون inhibitors DHT



Dutasteride
(Avodart)

(دوتاستيريد Avodart) Dutasteride(٢)

جرى تطوير دوتاستيريد شركة غلاسكو ويلكم. وهو مضاهئ للفيناستيريد (استبُدل بالأميد البوتيلي مجموعة فينيل متبادلة مع مجموعتي تري فلور ميثيل).

يعد مثبطا ثنائي الفعل لكلا الإنزيمين ٥α–Reductase .

يعطى بمقدار ٥,٠ ملغ فمويا مرة واحدة يوميا في معالجة فرط تنسُّج البروستات الحميد (benign prostatic hyperplasia (BPH)

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

تقسم هذه الهرمونات إلى مجموعتين:

1. هرمونات ذات تأثير جنسي **Sexual action**.

2 هرمونات قشر الكظر الحقيقية ويطلق عليها الكورتيكويدات (**Corticoids**) أو الكورتيكوستيرويدات **Cortecosteroids**.

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

1. الهرمونات الجنسية Sex Heromones

يفرز قشر الكظر (المنطقة الشبكية) إلى جانب هذه الهرمونات قليلاً من الايسترون والبروجسترون.

هي بشكل خاص مشتقات 17– كيتوستيروئيد ذات تأثير جنسي أندروجيني نذكر منها:

– ديهيدرو إيبي أندروستيرون–Dehydroepiandrosterone أندروستين
ديون–Androstene dione أدرينوستيرون–Adrenosterone
أندروستيرون–Androsterone ايثيوكولانونEthiocholanone

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

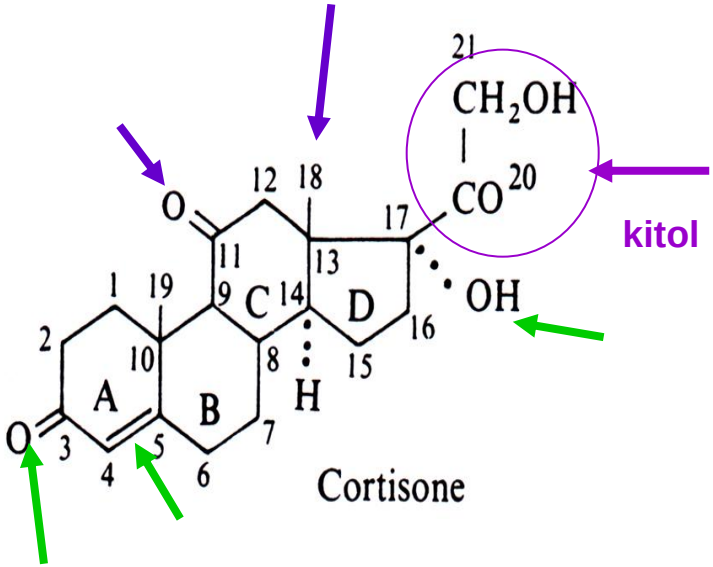
يطرح الرجل بالحالة الطبيعية من مشتقات 17– كيتوستروئيد حوالي (13) ملغ بالـ 24 ساعة (الثلث يأتي من الخصيتين والثلثان من قشر الكظر).

أما المرأة فتطرح حوالي (8) ملغ بالـ 24 ساعة.

تزداد هذه الكمية في حالة فرط إفراز قشر الكظر، وتصل إلى (20 – 40) ملغ، وفي حالة مُتلازمة كوشينغ CUSHING تصل إلى (200 – 250) ملغ

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية



البنية العامة (الكورتيزون):

تشتق الكورتيكوئيدات من الهيدروكربونـيّ الأساس: البريغنان pregnane.

تحمل هذه النواة وظائف كيميائية أوكسجينية مشتركة ومُميزِّة.

الوظائف المشتركة:

1 بالحلقة A: وظيفة كيتونية بالكربون (3) ورابط مضاعف بين الكربونين (4 – 5).

2. بالسلسلة الجانبية: وظيفة كيتونية بالكربون (20) ووظيفة غولية أولية بالكربون (21).

يشكل مجموع هاتين الوظيفتين سلسلة كيتول Ketol حيث تأخذ الوضع بيتا على الهيدروكربونـيّ الأساس.

الوظائف المُمَيِّزة:

-11– أوكسي ستيروئيد 11–Oxysteroids

- جذر الميثيل رقم(18) قد تحول إلى فورميلCHO– (وظيفة الدهيدية)

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

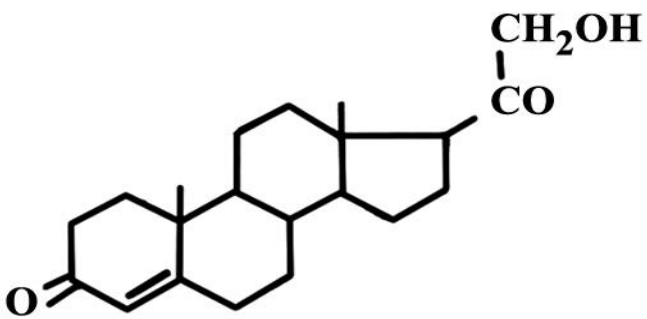
٢. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

التصنيف الفيزيولوجي

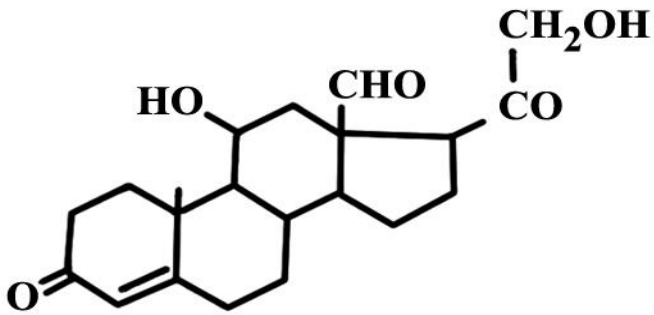
A. كورتيكوئيدات معدنية Mineralocorticoids

تتداخل في استقلاب الماء والكهارل Electrolytes وهي:

1. **ديزوكسي كورتيكوستيرون** Desoxycorticosterone (D.O.C) وهو **لا يملك أية وظيفة أوكسجينية بالفحم (11).**
2. **الألدوستيرون** Aldosterone وهو **من سلسلة المركبات11– أوكسي ستيروئيد**



ديزوكسي كورتيكوستيرون



ألدوستيرون

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

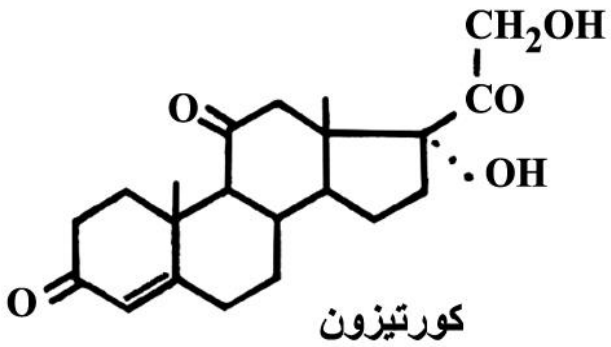
التصنيف الفيزيولوجي

B. كورتيكوئيدات سكرية Glucocorticoids

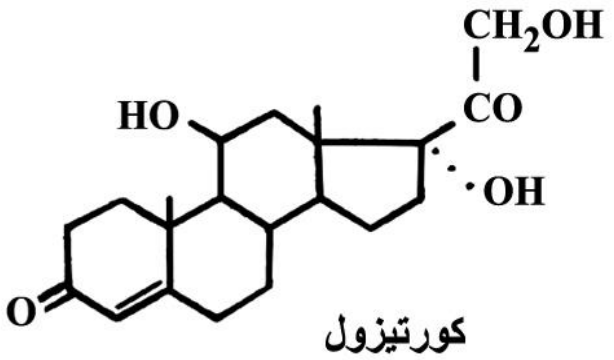
وهي التـي تتداخل بشكل خاص في الاستقلابات التـي تؤدي إلى استحداث السكر Neoglucogenesis اعتباراً من البروتيدات والليبيدات. وهي من مشتقات 11– أوكسي ستيروئيد وأهمها:

1. الكورتيزون Cortisone.

2. الهيدروكورتيزون Hydrocortisone أو الكورتيزول Cortisol.



كورتيزون



كورتيزول

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

التصنيف الفيزيولوجي

ملاحظة حول التصنيف:

إن هذا التصنيف الفيزيولوجي يجب أن لا يؤخذ بالمعنى المطلق، فالكورتيكوئيدات المعدنية لها أيضاً فعالية سكرية ضعيفة وكذلك فالكوريوئيدات السكرية تتمتع بفعالية معدنية خفيفة.

وبشكل عام فإن التصنيف الفيزيولوجي لا يترجم إلا الفعالية الرئيسية، تلك التي تحدث بالمقادير الفيزيولوجية الطبيعية في الجسم.

أما بالمقادير العلاجية التي تكون عادة أكبر من المقدار الفيزيولوجي فبالإضافة إلى الفعالية الرئيسة، تظهر أيضاً الفعالية الثانوية التي تشكل بعض العقبات عند الاستعمال الدوائي.

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

العوامل المنظمة لإفراز الهرمونات الكورتيكوئيدية:

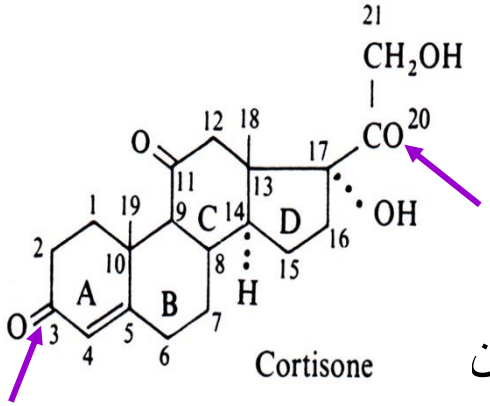
A.C.T.H. 1: هرمون يفرزه الفص الأمامي للغدة النخامية **Antehypophysis** وهو **Adreno Cortico Tropic Hormone**، حيث يقوم بتنبيه إفراز قشر الكظر.

يؤثر هذا التنبيه بشكل خاص على إفراز الكورتيكويدات السكرية.

إن نسبة الكورتيكوئيدات السكرية في الدم لها أيضاً تأثير منظم لإفراز الـ A. C. T. H، أي أن هناك نوعاً من التنظيم الذاتي بين الـ A.C.T.H والكورتيكويدات.

2. أيونات البوتاسيوم والصوديوم: ان نسبة هذه الأيونات بالدم لها تأثير مباشرة على إفراز الألدوستيرون

IV . هرمونات قشر الكظر
ADRENAL CORTEX HORMONES



Cortisone

٢. الكورتيكوئيدات (القشرانيات)
Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

الخواص الكيميائية العامة للكورتيكوئيدات

تعطى الكورتيكوئيدات تفاعلات الوظائف الكيميائية التي تحملها على بنية البريغنان

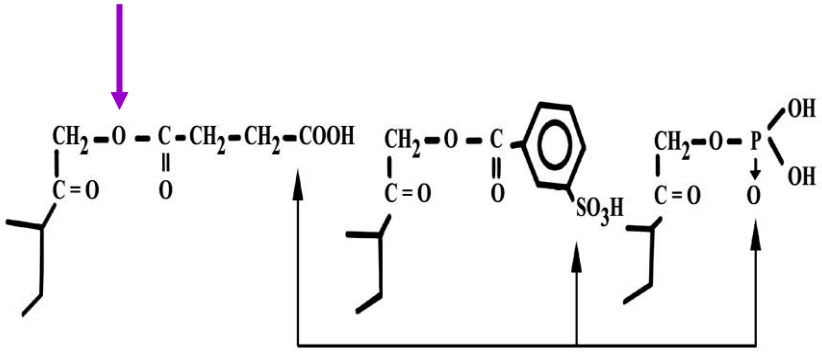
أولاً: تفاعلات الوظائف الكيميائية المشتركة:

1. الوظيفتان الكيتونيَّتان في (3) و(20):

مثال: التفاعل مع السمي كاربازيد: تتفاعل الوظيفتان معاً، وتعطيان مشتقا ثنائي سمي كاربازون.

: التفاعل مع ثنائي نتروفينيل هيدرازين: تتفاعل، فقط، الوظيفة الكيتونية في (3).

2. الوظيفة الغولية في (21):



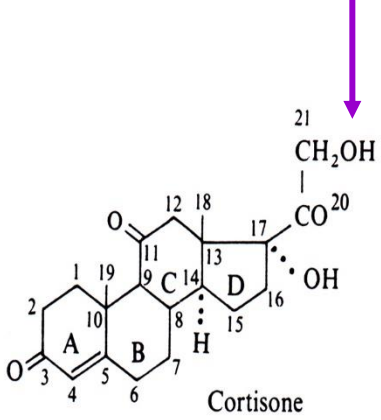
آ. تكوين مشتقات ايسترية

بعض الأمثلة: ايسترات وحيدة الايستر لحمض السوكسينيك.

ايسترات وحيدة الايستر لحمض ميتا سلفوبنزوئيك.

ايسترات وحيدة الايستر لحمض الاورتوفوسفوريك

IV. هرمونات قشر الكظر
ADRENAL CORTEX HORMONES



Cortisone

2. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids

هرمونات قشر الكظر الحقيقية

الخواص الكيميائية العامة للكورتيكوئيدات

2. الوظيفة الغولية في (21):

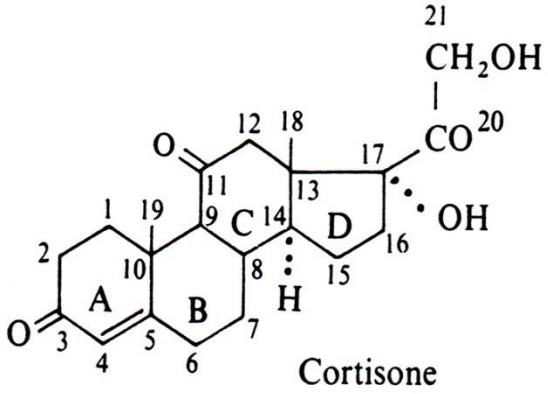
ب. التمييز بين الوظيفة الغولية الحرة أو المؤسترة:

الوظيفة الغولية غير مؤسترة: إذا أضيف إلى محلول الكورتيكوئيد في الغول المطلق قليل من كاشف (فوق اليودات الفضي $(K\,I\,O_4 - Ag\,NO_3 - NO_3H - N_2O)$ فإنه يبدو عكر أبيض.

الوظيفة الغولية مؤسترة: إذا أضيف إلى محلول الكورتيكوئيد قليل من هيدروكلوريد الهيدروكسيل أمين في وسط قلوي فيتكون مشتق حمض الهيدروكزاميك Hydroxamic.

يعطى هذا الحمض مع أيونات الحديد، بوسط حمض الهيدروكلوريك، معقداً بلون أحمر

IV. هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES



Cortisone

2. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids
هرمونات قشر الكظر الحقيقية

الخواص الكيميائية العامة للكورتيكوئيدات

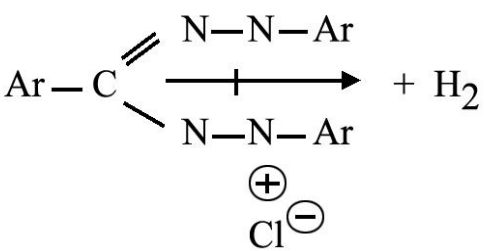
2. الوظيفة الغولية في (21)

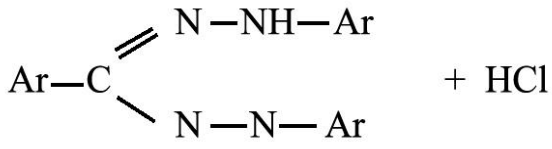
ج. تكوين مشتقات ايترية

3. سلسلة الكيتول في 17(CO – CH2OH –):

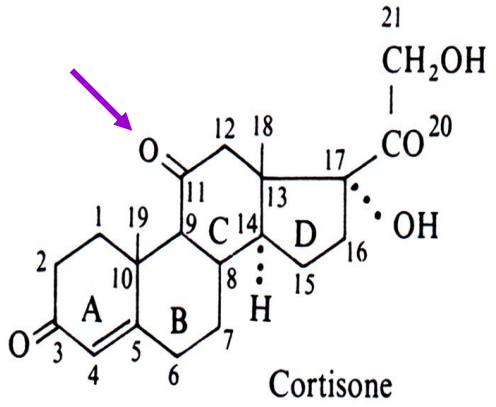
إن وجود هذه السلسلة يجعل من الكورتيكوئيدات مركبات شديدة الارجاع تجاه الكواشف التالية

- أوكسجين الهواء:
- نترات الفضة النشادرية
- محلول فهنلغ:
- يود ميركورات البوتاسيوم:
- أملاح نموذج كلوريد ثلاثي آريل تترازوليوم: تعطي مع الكورتيكوئيدات في الوسط القلوي لوناً أحمر يستخدم أحياناً فى المعايرة





IV. هرمونات قشر الكظر
ADRENAL CORTEX HORMONES



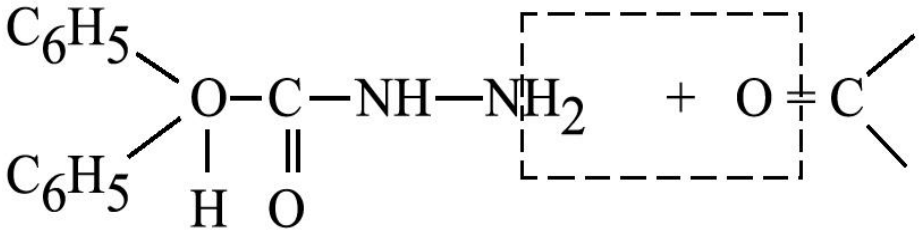
Cortisone

2. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids
هرمونات قشر الكظر الحقيقية

الخواص الكيميائية العامة للكورتيكوئيدات

ثانياً: التفاعلات المميزة:

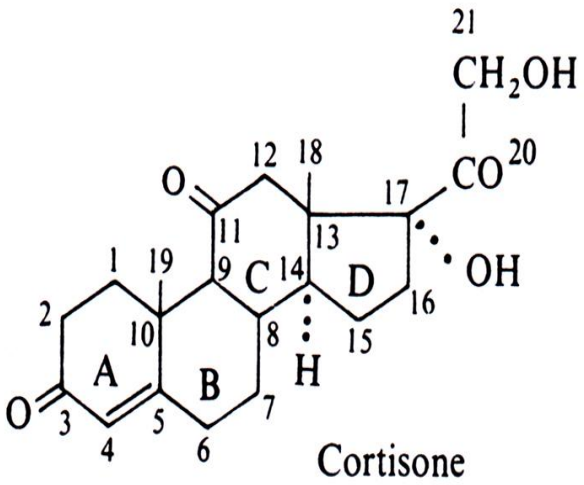
1. وظيفة كيتونية في (11): إن هذه الوظيفة الكيتونية ضعيفة النشاط بشكل عام، فلا تعطي أغلب تفاعلات الكيتونات. ولكنها تتفاعل مع بعض الكواشف مثل بانزيل هيدرازيد Benzil hydrazide وتعطي مشتقاً هيدرازونياً مبلوراً يستفاد من درجة انصهاره لتحديد الذاتية:



يسمح هذا التفاعل بتمييز سلسلة مركبات OXO – 11 Steroid عن سلسلة مركبات Hydroxy – 11 Steroid

IV. هرمونات قشر الكظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

2. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids
هرمونات قشر الكظر الحقيقية



Cortisone

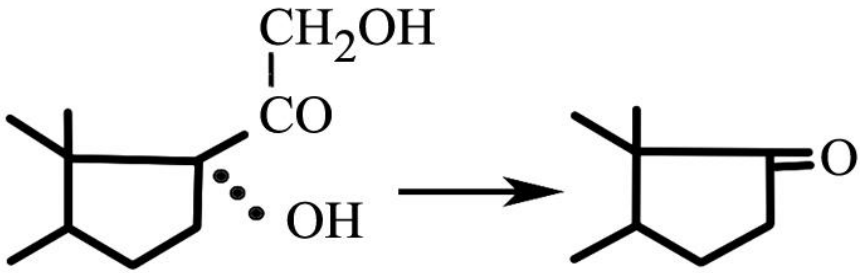
الخواص الكيميائية العامة للكورتيكوئيدات

ثانياً: التفاعلات المميزة:

2 وظيفة هيدروكسية في (11):

3. وظيفة هيدروكسي في (17) ألفا:

4. مجموعة سلسلة الكيتول مع الـ –OH في (17) ألفا: إذا أُكسد المركب الستيرويدي الذي يحمل هذه السلسلة بحمض فوق اليود فيؤدي ذلك إلى قطع سلسلة الكيتول مع تشكل وظيفة كيتونية على الكربون 17)



IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

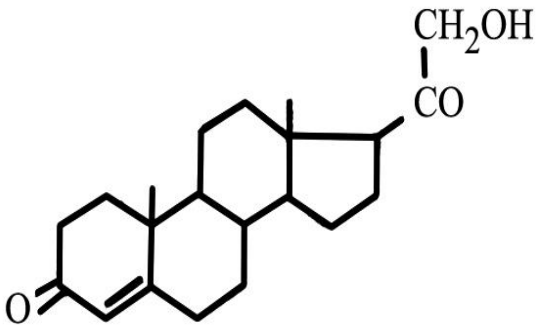
٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

A. الكورتيكوئيدات المعدنية MINERALOCORTICOIDS

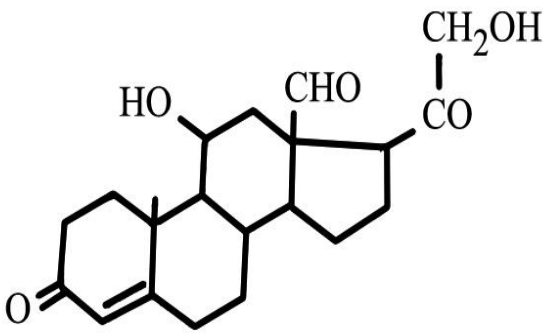
الهرمونات الكورتيكوئيدية المعدنية هرمونات يفرزها قشر الكظر وتتداخل في استقلاب الماء والكهارل.

وهي بشكل أساسي: الديزوكسي كورتيكوستيرون Desoxycorticosterone والألدوستيرون Aadosterone. والمركب الأول يلعب دوراً ثانوياً عند الانسان.

أما الألدوستيرون فيعد حالياً الهرمون الكورتيكويدي المعدني الحقيقي ويطلق عليه "هرمون الماء والملح".



ديزوكسي كورتيكوستيرون



الدستيرون

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

A. الكورتيكوئيدات المعدنية MINERALOCORTICOIDS

التأثير الفيزيولوجي:

1. استقلاب الكهارلElectrolyte metabolism: تقوم الكورتيكوئيدات المعدنية بعملية:

- احتباس الصوديوم :Sodium retentionوذلك بتنشيط إعادة امتصاصه في مستوى الأنبوب الكلوي، وانقاص إفرازه في الأنبوب الهضمي أو في التعرق.
- اطراح البوتاسيوم : Potasium excretionوذلك بإنقاص إعادة امتصاصه reabsorptionفي مستوى الأنبوب الكلوي وبزيادة إفرازه excretionبطريق التعرق والأنبوب الهضمي.
- إطراح خفيف للفوسفات والمغنيزيوم.

٢ استقلاب الماء :water metabolism:لا تقوم الكورتيكوئيدات المعدنية بأي تأثير على الرشاحة الكُبَيبِيّة glomerular filtrateإنما تؤثر في مستوى الأنبوب الكلوي القاصي .distal

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

A. الكورتيكوئيدات المعدنية MINERALOCORTICOIDS

التأثير الفيزيولوجي:

إن فرط افراز الهرمونات الكورتيكوئيدية المعدنية أو تناول مقدار زائد من الأدوية التي لها التأثير نفسه يؤدي إلى:

a. احتباس صودي – مائي: ويتظاهر ذلك:

بزيادة كتلة الدم ورفع ضغط الدم الشرياني وتكوين وذمات القلب وزيادة تغذيته.

b. زيادة إطراح البوتاسيوم: ويتظاهر ذلك

بنقص نسبة البوتاسيوم في الدم الذي يترافق مع اضطرابات عضلية (وهن – ألم) وقلبية(اضطراب نظم) ، تنميل tingling، خدرnumbness، زيادة تبول .....

IV . هرمونات قشر الكُظر

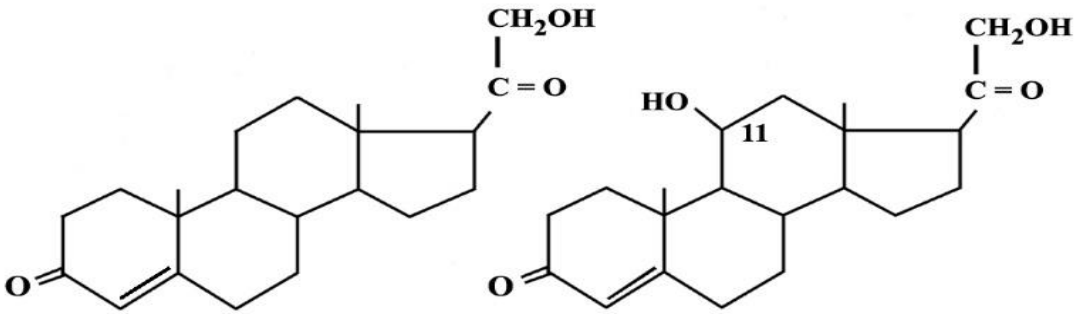
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

A. الكورتيكوئيدات المعدنية MINERALOCORTICOIDS

(١) ديزوكسي كورتيكوستيرون Desoxycorticosteron (D.O.C)).

البنية: هو من مشتقات البريغنان **pregnan** ولا يختلف عن بنية البروجيستيرون إلا بوجود وظيفة غولية (هيدروكسيلية) بالكربون (21) وتركيبه: **3,20– Dione –4 Pregnene – 21 Hydroxy**. تختلف بنيته عن بنية الكورتيكوستيرون بعدم وجود وظيفة غولية بالكربون (11).



ديزوكسي كورتيكوستيرون — كورتيكوستيرون

لا يستعمل الـ D.O.C نفسه في المداواة إنما يستعمل بشكل إيستر : أسيتات الديزوكسي كورتيكوستيرون Desoxycorticosterone acetate (D.O.C.A) : تستعمل في معالجة مرض أديسون ADDISON وفي قصور قشر الكظر.

تعطى عن طريق الحقن بالعضل بمقدار (٢–٥) ملغ يومياً وفي بعض الحالات الخاصة بمقدار ٢٠–٥٠ ملغ.

IV . هرمونات قشر الكُظر

ADRENAL CORTEX HORMONES

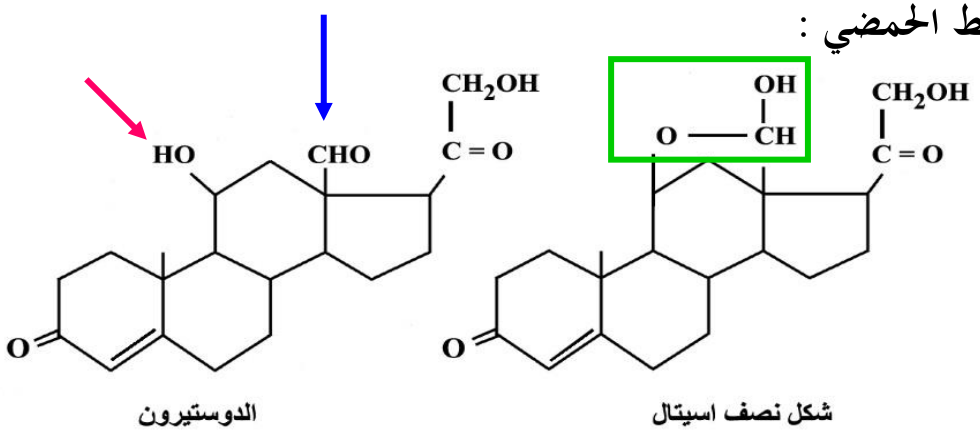
٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

A. الكورتيكوئيدات المعدنية MINERALOCORTICOIDS

(٢) الدوستيرون Aldosterone

less than 15 ng/dl.

الألدوستيرون من سلسلة مركبات11– أوكسي ستيروئيد (Hydroxy –II Steroid) يحمل وظيفة ألدهيدية بالكربون(13) بدلاً من جذر الميثيل (–CH3) ، وفي المحاليل يأخذ الألدوستيرون شكل نصف أسيتال Hemiacetal الذي يتشكل مع الوظيفة الغولية في(11) . يعطي هذا الشكل ايسترات ثابتة في الوسط الحمضي :



الدوستيرون شكل نصف اسيتال

الاستعمال: الألدوستيرون هو كورتيكوئيد معدني mineralocorticoid أقوى بـ (٢٥) مرة من أسيتات D.O.C وهو هرمون الماء والملح الحقيقي فيستطيع إزالة الأعراض المرضية لقصور قشر الكظر (مرض أديسون) Addison desease خلال بضع ساعات من إعطائه.

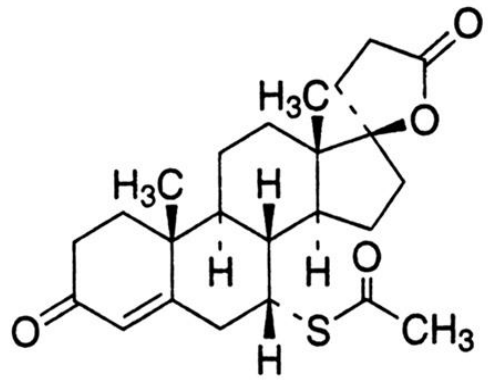
يُستعمل في مرض أديسون ويعطى بمقدار (٠,١٥ –٠,٣) ملغ عن طريق الفم.

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

A. الكورتيكوئيدات المعدنية MINERALOCORTICOIDS

مُناهِضات الألدوستيرون Aldosterone Antagonists

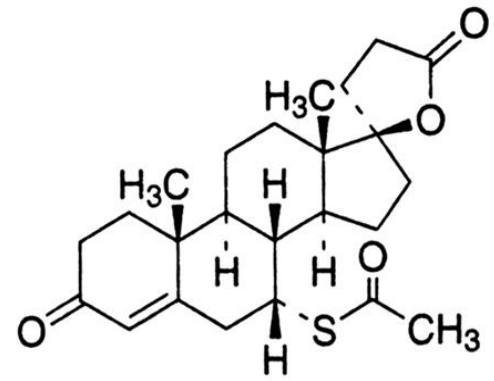


Spironolactone (Aldolactone)

بعد اكتشاف الألدوستيرون ودوره الهام والأساسي في تشكيل الوَذَمات، فقد توجهت البحوث نحو إيجاد مركبات تستطيع معاكسة تأثير الكورتيكوئيدات المعدنية أو تثبيطها في مستوى الكلية.

وفي هذا المجال فقد اكتشفت مركب السبيرونولاكتون Spironolactone ومشابهاته عام 1960، التي تستطيع الارتباط مع مُستقبلات الغلوكوكورتيكويدات المعدنية mineralocorticoid receptors في الكلية مما يؤدي إلى زيادة إطراح أيونات الصوديوم واحتباس أيونات البوتاسيوم.

يعد وجود المجموعة الكيتونية في 3 والرابط المضاعف في 4 في بنية السبيرونولاكتون أساسياً.



Spironolactone (Aldolactone)

IV . هرمونات قشر الكُظر

ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات ق

A. الكورتيكوئيدات المعدنية ERALOCORTICOIDS

مُناهِضات الألدوستيرون sterone Antagonists

(١) سبيرونولاكتون Spironolactone

- يعد السبيرونولاكتون مناهض antagonist نوعي لتأثير الألدوستيرون في مستوى الكلية.
- يستمر تأثيره حتى بعد قطع المعالجة، ولهذا يجب قطع المعالجة قبل زوال الوذمة نهائياً حتى لا يحدث التجفاف.
- المداواة بالسبيرونولاكتون ليست شافية فيمكن أن تعود الأعراض المرضية للظهور مرة أخرى حيث يمكن إعطاؤه مرة ثانية.
- يستعمل في معالجة سائل الجبن ascitic الناجم عن تشمع الكبد والوذمات، قصور القلب، متلازمة الكلائية، ارتفاع الضغط وفرط إفراز الألدوسيترون. يعطى بمقدار 50 – 300 ملغ/ يوم.
- لا يعطى السبيرونولاكتون في حالة الحمل أو الإرضاع أو فَرْطُ بوتاسيوم الدَّم hyperkalaemiaومرض أديسون. ويجب مراقبة اليوريا الدموية blood urea nitrogen والكهارل الدموية .plasma electrolytes
- يسبب استعماله بعض التأثيرات الجانبية إنما ليست عامة، مثل: طفح جلدي، كثرة الشعر hersuties، انزعاج معدي، غثيان، إسهال، ألم معدي، تبوُّل متواتر، دوخة، صداع، ألم صدري في الثديين، ودورات حيضية غير منتظمة عند النساء وتثدِّي الرجل .gynecomastia

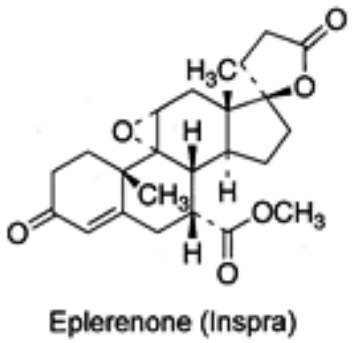
IV . هرمونات قشر الكُظر

ADRENAL CORTEX HORMONES

٢. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُ

A. الكورتيكوئيدات المعدنية MINERALOCORTICOIDS

مُناهِضات الألدوستيرون Aldosterone Antagonists



Eplerenone (Inspra)

(٢) إيبليرينون Eplerenone

الاستعمال:

يعد الايبليرينون أحدث المركبات المناهضة للألدوستيرون حيث ادخل في المداواة عام 2002لتحسين معالجة فرط الضغط الشرياني (وفشل القلب الاحتقاني) ويعطى بمقدار(25 – 100) ملغ يومياً.

يمكن أن يستعمل بالمشاركة مع مضادات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسينACEI

لا يعطى بالتزامن مع الأميلوريد أو التيازيدات أو السبيرونولاكتون أو التريامتيرين أو مشتقات الآزول (إتراكونازول، كيتوكينازول)، أو المركبات التي تحوي بوتاسيوم.

– يمكن أن يسبب استعماله آثار جانبية: صداع، دوخة، إسهال، ألم معدي، تعب، إيلام في الثديين، نزف رحم شاذ وإذا ما حدث ألم الصدر أو الساعدين أو الطرفين والتعب العضلي فيوقف الاستعمال لهذه الفعالية المُناهَضة للألدوستيرون

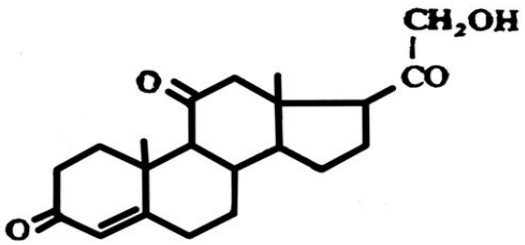
IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

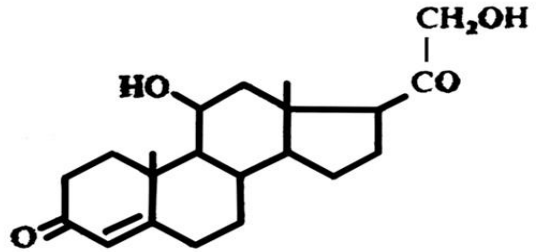
B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

الكورتيكوئيدات السكرية هرمونات يفرزها قشر الكظر وتلعب دوراً هاماً في تحويل الحموض الأمينية المكونة للغلوكوز إلى أوزات وغليكوجين وهي من مشتقات 11– أوكسي ستيروئيد:

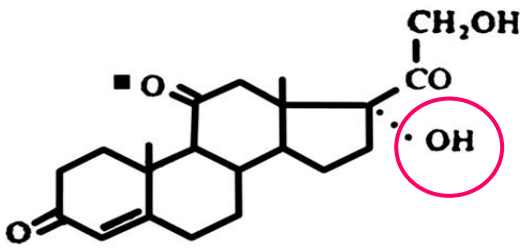
- الكورتيكوستيرون والديهيدروكورتيكوستيرون.
- الكورتيزون والهيدرو كورتيزون (كورتيزول).



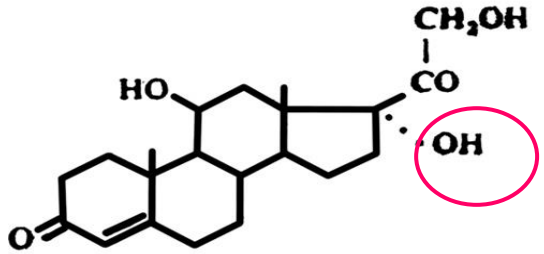
Dehydrocorticosterone



Corticosterone



Cortisone



Cortisol Hydrocortisone

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

التأثير الفيزيولوجي

1 تأثير فيزيولوجي عام للكورتيكوئيدات السكرية (الغلوكوكورتيكوئيدات)

a. تأثير استقلابي metabolic :

- استقلاب السكريات **carbohydrates**: تؤدي إلى زيادة سكر الدم.
- استقلاب البروتينات **proteins**: تسرع في الاستقلاب العام، أما في مستوى الكبد فإنها تقوم بدور بناء البروتينات.
- استقلاب الشحوم (الليبيدات)**lipids**: تسرع امتصاص الليبيدات في الأمعاء، وتؤدي إلى تراكم الشحوم في بعض مناطق الجسم.
- استقلاب الكالسيوم: تؤدي إلى نقص في تكلس العظام. (إن النقص في تكلس العظام يمكن أن يؤدي إلى تخلخل العظام **osteoporosis**).
- استقلاب الماء والكهارل **electrolyts**: تقوم الكورتيكوئيدات السكرية بالدور نفسه الذي تقوم به الكورتيكوئيدات المعدنية ولكن بشكل ضعيف.

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

1 تأثير فيزيولوجي عام للكورتيكوئيدات السكرية (الغلوكوكورتيكوئيدات)

b. تأثير على الغُدَدُ الصَّمَّاء endocrine glands:

- تثبيط فعالية الغدة النخامية adenohypophysis (Antehypophyse) والغدة الدرقية Thyroide الغُدَدُ الجِنْسِيَّة sexual glands.

c. تأثير على الدم Hematology:

- تخرب النسج اللمفاوية lymphocytic في مستوى العقد والطحال.
- تحرض على زيادة إنتاج الكريات الحمراء ومتعددة النواة المعتدلة granulocyte.
- تنقص نسبة الغلوبولين Globulin في الدم وتُعد من كابتات المناعة immunosuppression وهذا مما يؤدي إلى إضعاف مقاومة العضوية الحية للإنتانات infections.

d. تأثير على الجملة العصبية المركزية (SNC).

- تؤثر في نشاط الدماغ وذلك حسب المقادير المستخدمة.

e. تأثير على الجهاز الهضمي Gastrointestinal tract:

- تنبه إفراز حمض الهيدروكلوريك وإنزيم البيبسين Pepsine في المعدة (إن زيادة إفراز الحمض في المعدة تؤدي إلى حدوث حروق معدية أو قرحة ulcers أو اضطرابات معدية).

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية
B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

التأثير الفيزيولوجي

2. تأثير خاص لبعض الكورتيكوئيدات السكرية (كورتيزون، كورتيزول):

وهو التأثير المضاد للالتهاب Anti – inflammatory الذي يعكس تأثير هذه الهرمونات في نشاط النسيج الغرائي Collagene.ويتظاهر هذا التأثير:

- إنقاص ظاهرة توسع الأوعية، وبالتالي إنقاص قابلية النفوذ الشعرية capillary permeable.

- إ بطاء عملية تفكك المادة الأساسية وذلك بتثبيط إنزيم الهيالورونيداز Hyaluronidase.

- إبطاء عملية التندب Cicatrization.

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢. الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

الكورتيكوئيدات السكرية (الغلوكوكورتيكوئيدات) الطبيعية المستعملة

الكورتيزون والكورتيزول Cortisone and Cortisol

المركبات الدستورية

أسيتات الكورتيزون – الكورتيزول –أسيتات الكورتيزول – وسوكسينات الكورتيزول وحيدة الايستر.

الاستعمال:

1 تستعمل بالمقدار الفيزيولوجي الطبيعي (10– 30 ملغ في اليوم) بطريق الفم في حالة قصور قشر الكظر.

2. تستعمل بمقدار (25) ملغ في اليوم لأجل تأثيرها المدر في حالة وجود سائل الحبن Ascites في تشمع الكبد Cirrhosis.

في الحقيقة يقوم الكورتيزون ومشتقاته بدور مزدوج ومميز في مستوى الكلية فهي تزيد حجم الرشاحة الكبيبية بنسبة (50%) إذا ما أعطيت بمقدار (25) ملغ تقريباً، وتقوم بدور مضاد للإدرار إذا ما أعطيت بمقدار أكبر من ذلك حيث يظهر تأثيرها المعدني وذلك مع استمرار زيادة حجم الرشاحة الكبيبية

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

الكورتيكوئيدات السكرية (الغلوكوكورتيكوئيدات) الطبيعية المستعملة

الكورتيزون والكورتيزول Cortisone and Cortisol

الاستعمال:

3 . تستعمل بمقدار يصل حتى(100) ملغ لأجل تخفيف إفراز هرمونات الفص الأمامي للنخامة.

٤ . تستعمل مضادة للالتهابات Anti –inflammatoires بمقادير كبيرة نسبياً (أكبر بـ: 5 – 10 مرات من المقدار الفيزيولوجي). تبدأ المعالجة بمقدار هجومي خلال عدة أيام، ثم ينقص المقدار بالتدريج حتى الحصول على المقدار الداعم. فتعطي كمضادة للالتهابات في حالة:

- الروماتيزم المفصلي arthrorheumatism الحاد والمزمن.
- أعراض التحسس (ربو، تحسسات أنفية التهابية، جلدية...).
- التهاب الكبد الحاد acute hepatities.
- الأمراض الانتانية الحادة.
- أمراض الأذن والأنف والحنجرة.

IV . هرمونات قشر الكُظر

ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

الكورتيكوئيدات السكرية (الغلوكوكورتيكوئيدات) الطبيعية المستعملة

الكورتيزون والكورتيزول Cortisone and Cortisol

الاستعمال:

5 . تستعمل لأجل تأثيراتها المختلفة الأخرى:

بعض حالات ابيضاض الدم المزمنة **chronic leukemia**.

–تعطي بالمشاركة مع أدوية السرطانات.

– تعطى بالمشاركة مع أدوية متلازمة الكلاء الشحمي**liponephrosis**.

IV . هرمونات قشر الكُظر

ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

الكورتيكوئيدات السكرية (الغلوكوكورتيكوئيدات) الطبيعية المستعملة

الكورتيزون والكورتيزول Cortisone and Cortisol

التأثيرات الثانوية التي تسببها المعالجة بالكورتيزون ومُضاهئاته:

تعود الأعراض الثانوية التي يسببها استعمال الكورتيزون ومشابهاته إلى التأثيرات الفيزيولوجية التي يتمتع بها الكورتيزون وهذه تزداد بازدياد المقدار المستعمل ولاسيَّما عند استعماله مضاداً للالتهاب بمقادير كبيرة (أكبر بـ: ٥–١٠مرات من المقدار الفيزيولوجي)، وهي:

- ارتفاع الضغط الشرياني وتشكل وذمات (احتباس صوديوم واطراح البوتاسيوم)، لهذا يجب عدم تناول الأملاح الصودية في أثناء المعالجة واعطاء 1 – 2 غ من أملاح البوتاسيوم يومياً.
- حروق معدية قد تؤدي إلى حدوث القرحة، ولهذا ينصح بإعطاء الكورتيزون بعد وجبات الطعام مع اعطاء مضادات الحموضة antacid.
- زيادة سكر الدم.
- يؤدي تناول الكورتيزون إلى تثبيط افراز قشر الكظر فيجب اعطاؤه مع بعض منبهات هذا الأخير. ويفضل دائماً أن تكون المعالجة متقطعة لتجنب قصور في افراز قشر الكظر. الكورتيزون والكورتيزول مدرجان في الجدول A

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

كورتيكوستيرويدات نصف تخليقية Semisynthetic Corticosteroids

علاقة البنية – التأثير:

التأثير المضاد للالتهاب التي تتمتع به الكورتيكوئيدات السكرية الطبيعية هو خاصة عظيمة في المداواة، ولكن التأثيرات الجانبية التي تسببها كثيراً ما تحول دون الاستطباب بها وبخاصة في المعالجة طويلة المدى .

تم الحصول على بعض المركبات التي يتغلب فيها التأثير المضاد للالتهاب على التأثيرات الأخرى وذلك بنسب متفاوتة.

فمثلاً أن الفعالية المضادة للالتهاب للكورتيزون بالنسبة إلى الديكساميتازون هي بنسبة (1) إلى (100) في التجارب المخبرية in vitro، أما عملياً عند البشر فهي بنسبة (1) إلى (35) في المعالجة السريرية.

IV . هرمونات قشر الكُظر

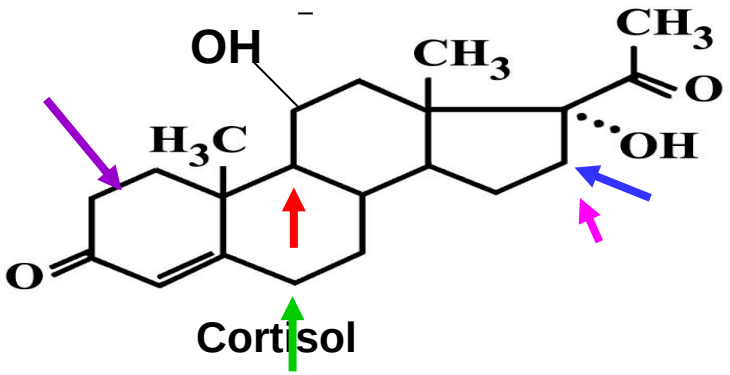
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

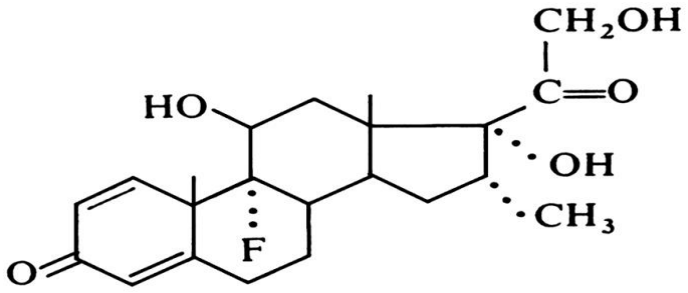
كورتيكوستيرويدات نصف تخليقية Semisynthetic Corticosteroids

علاقة البنية – التأثير:

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



Cortisol



Dexamethasone

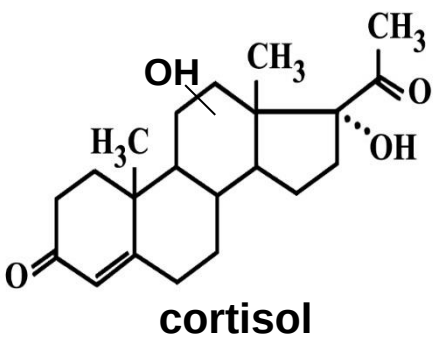
(1) إدخال هالوجين في(9) ألفا

(2) إدخال رابط مضاعف في :(1 – 2)

(3) ادخال ميثيل في(6) ألفا

(4) ادخال هيدروكسيل في16 ألفا :

(5) إدخال ميثيل في16 ألفا :



cortisol

IV . هرمونات قشر الكظر

ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

كورتيكوستيرويدات نصف تخليقية Semisynthetic Corticosteroids

علاقة البنية – التأثير:

طبيعة المتبادل	تأثير مضاد للالتهاب	تأثير كورتيكوئيدي معدني
1– عنصر فلور في 9 ألفا	× 10 – 20 مرة	× 300 مرة او اكثر
2– رابط مضاعف في 1 – 2	× 4 – 5 مرات	غير معدل
3– ميثيل في 6 ألفا	× 2 مرة	غير معدل
4– ميثيل أو هيدروكسيل في 16 ألفا	× 10 مرة	انقاص الفعالية الناتجة عن إدخال الفلور في 9 ألفا أو إلغاء هذه الفعالية.

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

الأصناف البنيوية للكورتيكوئيدات المعدنية والكورتيكوئيدات السكرية

Structural Classes: Mineralocorticoids and Glucocorticoids

بسبب أن احتباس الأملاح هو التأثير الجانبي غير المرغوب ، فقد جرى تصنيف الأدوية من الكورتيكوستيرويدات نصف التخليقية حسب فعاليتها في احتباس الأملاح على النحو الآتي :

١)كورتيكوئيدات معدنية mineralocorticoids ذات فعالية احتباس أملاح عالية high salt–retaining activity. وتشمل الألدوستيرون والديزوكسي كورتيكوستيرون والفلودروكورتيزون .

٢)كورتيكوئيدات سكرية Glucocorticoidsذات فعالية احتباس أملاح معتدلة إلى منخفضة moderate–to–low salt–retaining. وتشمل الكورتيزون والكورتيزول (الهيدروكوتيزون) ومشتقات دلتا (البريدنيكورتيزون والبريدنيكورتيزول) وغيرها.

٣)كورتيكوئيدات سكرية Glucocorticoids ذات فعالية احتباس أملاح قليلة أو معدومة very little or no salt–retaining. وتشمل، على نحو رئيسي ، الديكساميثازون والبكلوميثازون و البيتاميثازون والترياميسينولون وأسيتونيد الفلوسينولون وغيرها .

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

الاستعمالات العلاجية العامة لهرمونات قشر الكُظر (الكورتيكوئيدات)

Therapeutic Uses of Adrenal Cortex Hormones

تستعمل الكورتيكوئيدات السكرية على نحو عام:

- مُضادة للالتهاب anti–inflammatory فمويا وموضعيا.
- مُضادة للحساسية antiallergic (حُمى الكلأ hay fever، الْتِهابُ الجِلْدِ التَّقَشُّريّ exfoliative dermatitis والأكزيما المعممة generalized eczema)
- كابتة للمناعة immunosuppressive .
- في حالة فَرْطُ تَنَسُّجِ الكُظْرِ الخِلْقِيّ congenital adrenal hyperplasias.
- في معاجة الْتِهابُ المَفْصِلِ الرُّوماتويديّ rheumatoid arthritis و الذِئْبَةُ الحُمامِيَّةُ lupus erythematosus.

تستعمل الكورتيكوئيدات المعدنية: في معالجة مرض اديسون Addison's disease.

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

محاذير واحتياطات Precautions استعمال الكورتيكوئيدات

تُعد الكورتيكوئيدات السكرية مُضادة استطباب، أو تستعمل بحذر شديد، لدى المرضى الذين لديهم:

- قَرْحَةٌ هَضْمِيَّة peptic ulcer، سُكري diabetes، تَخَلْخُلُ العَظْم osteoporosis، مرض قلبي heart disease، أمراض (عدوائية (إنتانية) infections، ذُهان psychoses، زَرَق glaucoma، هِرْبِسٌ بَسيط herpes simples

- ويحذر من اختطار risk الامتصاص المجموعي risk of systemic absorption للأشكال الصيدلانية الموضعية topical corticosteroids عندما تستعمل في مساحات واسعة من الجلد. فان امتصاصها قد يحدث خاصة من الجلد غير السليم، خاصة عند الحوامل ، حيث يمتص قرابة ٢٠ – ٤٠ من الهيدروكورتيزون اذا أُعطي عن طريق الشرج .

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

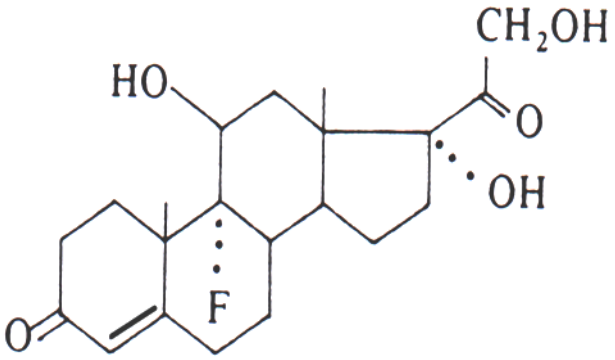
٢ . الكورتيكوئيدات (القشرانيات) Corticoids هرمونات قشر الكُظر الحقيقية

B. الكورتيكوئيدات السكرية GLUCOCORTICOIDS

محاذير واحتياطات Precautions استعمال الكورتيكوئيدات

- ويحذر من إعطاء الكورتيكوئيدات السكرية موضعيا أثناء الحمل، حيث يجب أن تستعمل على مساحة صغيرة من الجلد.
- يجب استعمال الكورتيكوئيدات السكرية حسب دورة زمنية يتناقص فيها المقدار أسبوعيا بالتدريج ويترك أسبوعا دون استعمال تلافيا لحدوث قصور الكظر adrenal insufficiency وتثبيط الغدة النخامية (قاعدة حاسمة critical rule)، إذ أن الاستعمال طويل المدة يسبب هذا القصور. وأعراض هذا القصور مشابهة لأعراض متلازمة كوشينغ Cushing's syndrome مثل انتفاخ الوجه (الوجه المدور rounding of the face)، ارتفاع ضغط الدم، ظهور وذمات edema، نَقْصُ بوتاسيوم الدَّم hypokalemia, ترقق الجلد thinning of the skin، تَخَلْخُلُ العَظْم osteoporosis, السكري diabetes، وحتى ظهور سادٌّ تَحْتَ المِحْفَظَة subcapsular cataracts
- تتوافر الكورتيكوئيدات السكرية بأشكال صيدلانية تعطى موضعياً مثل الكريمات والمراهم والضَبائِب (بطريق البخ) aerosols والغَسولات lotions والمحاليل. تطبق موضعيا ٣ إلى ٤ مرات يوميا على الجلد المتأذ المنظف جيداً.

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES



Fludrocortisone

الأدوية الرئيسة

1. الفلور في 9 ألفا

فلود وكورتيزون Fludrocortisone

الاستعمال:

مضاد التهابي أقوى بعشر مرات من الكورتيزول. ولكن تأثيره المعدني أقوى بـ(300) مرة،

لهذا لا يمكن استعماله داخلاً الا نادرا وإنما يستعمل خارجاً بشكل مرهم

%(0.25 – 0.05)

البنية: فلورو –9 الفا كورتيزول.

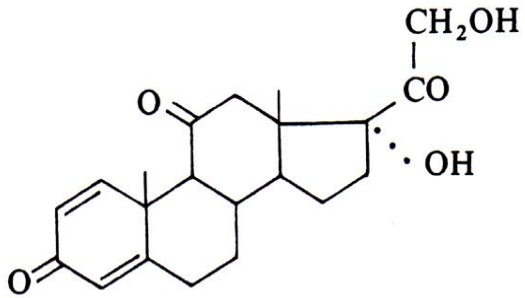
IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES

الأدوية الرئيسة

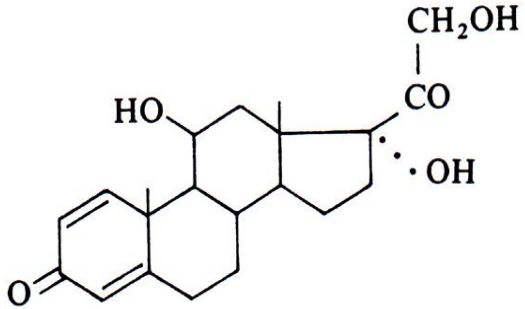
2. مشتقات – دلتا

أطلق سابقاً على المركبات التي تحتوي على رابط مضاعف إضافي بين الكربونين (1 – 2) اسم مشتقات دلتا. وهي:

1. بريدنيزون Predinisone (دلتا – كورتيزون Δ1–cortisone).
2. بريدنيزولون Prednisolone (دلتا هيدروكورتيزون Δ1 hydrocortison).

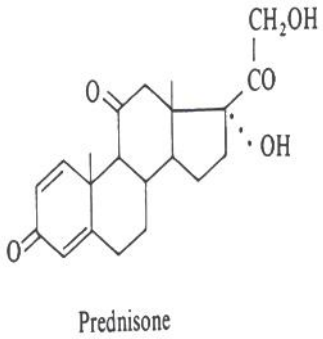


Prednisone

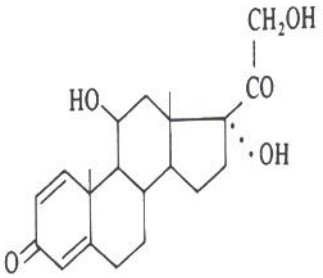


Prednisolone

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES



Prednisone



Prednisolone

الأدوية الرئيسة

2. مشتقات – دلتا

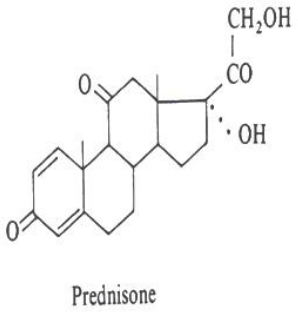
1. بريدنيزون Predinisone (دلتا – كورتيزون Δ1–cortisone).
2. بريدنيزولون Prednisolone (دلتا هيدروكورتيزون Δ1 hydrocortison).

الاستعمال:

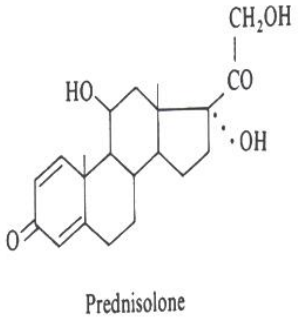
إن قوة تأثير هذين المركبين المضادة للالتهاب أقوى بخمس مرات من تأثير الكورتيزون أو الكورتيزول على التوالي، أما فعاليتهما المعدنية فتبقى كما هي غير معدلة أو أضعف.

ومع ذلك فبتأثير المقدار المستعمل الذي يكون عادة أقل من مقدار الكورتيزول أو الكورتيزون فإن الفعالية المعدنية تنخفض حتى (1/5) الفعالية الموافقة لهذه المركبين الأخيرين وهذا ما يكسبهما أهمية خاصة في المداواة.

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES



Prednisone



Prednisolone

الأدوية الرئيسة

2. مشتقات – دلتا

1. بريدنيزون Predinisone (دلتا – كورتيزون Δ1–cortisone).
2. بريدنيزولون Prednisolone (دلتا هيدروكورتيزون Δ1 hydrocortison).

البريدنيزون:

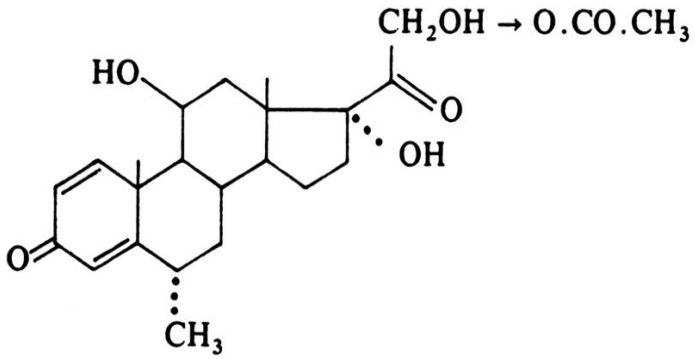
يستعمل بشكل مضغوطات تحت اسم (Cortancyl) Deltacortisone ويعطى بمقدار (50)ملغ (مقدار هجومي) ثم 5–10ملغ (مقدار داعم).

يستعمل أيضاً بشكل حلالة هوائية (2,5%).

البريدنيزولون:

يستعمل غالباً بشكل ايسترات مختلفة.

يعطى بمقدار (10 – 40) ملغ بشكل محاليل، مضغوطات، قطرات وحلالات هوائية.



الأدوية الرئيسة

3. متبادلات على الكربون 6 ألفا

ميثيل بريدنيزولون Methylprednisolone

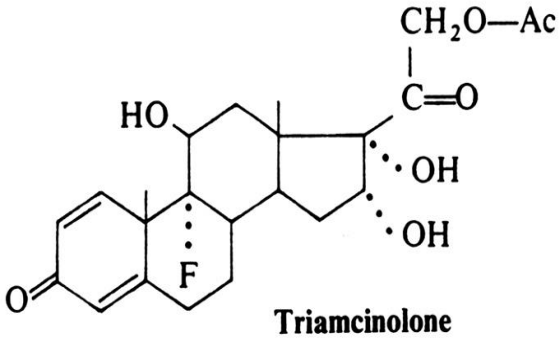
البنية :

ميثيل – 6 ألفا بريدينـزولون. وقد يستعمل بشكل أسيتات.

إن وجود جذر الميثيل على الكربون (6) يقوي التأثير المضاد للالتهاب بمقدار مرتين بالنسبة إلى البريدنيزولون.

يعطى بمقدار (2 – 25) ملغ/يومياً بطريق الفم، أو حقناً بالعضل.

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES



Triamcinolone

الأدوية الرئيسة

4. متبادلات على الكربون (16) ألفا

(١) ترياميسينولون Triamcinolone

الاستعمال:

تأثيره المضاد للالتهاب أقوى بـ (50%) من البريدينزولون، أما تأثيره المعدني فهو ضعيف جداً حتى أنه يتمتع أيضاً بفعالية مدرة.

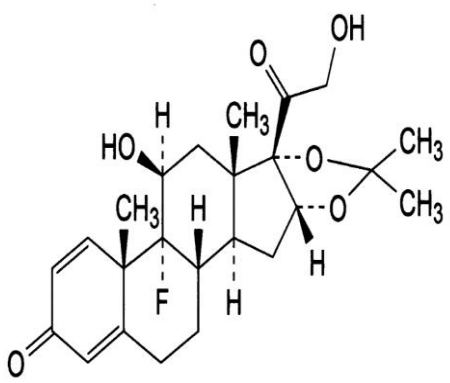
يسبب بعض التحسسات الخاصة به (دوار، فقد الشهية، وهن).

يعطى في مواضع استعمال الكورتيزون نفسه.

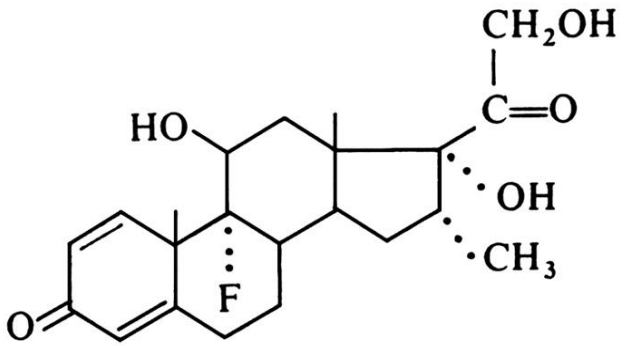
يعطى بمقدار (25) ملغ باليوم (مقدار هجومي) ثم (2 – 5) ملغ (مقدار داعم) بشكل مضغوطات أو شراب أو مرهم (0,1%).

يستعمل ايضا موضعيا بشكل اسيتونيد ترياميسينولون Triamcinolone acetonide وهو اقوى بعشر مرات من ترياميسينولون. يتوافر اسيتونيد ترياميسينولون Triamcinolone acetonide بالمشاركة مع النيوميسين والجراميسيدين والنيستاتين بشكل مرهم أو كريم بالشكل الصيدلاني kenacomb لمعالجة الإنتانات الجلدية.

البنية: فلورو 9–
ألفا هيدروكسي
16– ألفا
بريدنيزولون.



Triamcinolone acetonide



Dexamethasone

IV . هرمونات قشر الكُظر

ADRENAL CORTEX HORMONES

الأدوية الرئيسة

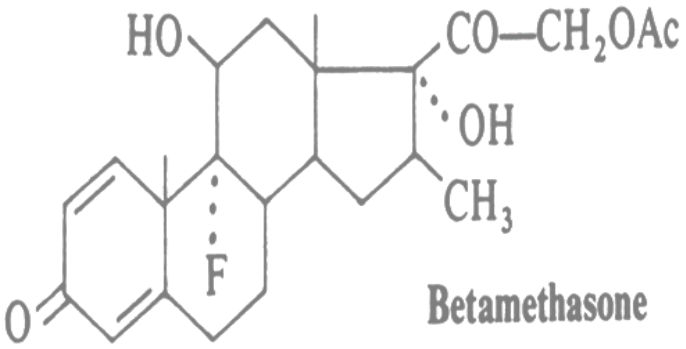
4. متبادلات على الكربون (16) ألفا

(٢) ديكساميتازون Dexamethazone

- هو أقوى مركب معروف بفعاليته المضادة للالتهاب، (أقوى من الكورتيزون بـ 35 مرة) ولا يبدو تأثيره المعدني بالمقادير العلاجية المستعملة.
- يستعمل في مواضع استعمال الكورتيزون ويعطى بمقدار (1 – 4) ملغ/يوم، ويفضل إعطاؤه إلى مرضى السكري والنحلاء لأجل تأثيره المضاد للالتهاب.
- يوجد بشكل اقراص (0.5) ملغ، أو بشكل مرهم (0.1 – 25%).
- يستعمل أيضاً بشكل ايستر (محلول أو معلق حسب نوعية الايستر).

تأثيراته الجانبية:

- يعد الديكساميتازون أقل المركبات الكورتيكوئيدية التي تؤدي إلى زيادة في سكر الدم.
- يثبط الغدة النخامية بشكل قوي نسبياً مما يؤدي إلى تثبيط إفراز قشر الكظر adrenal suppression
- يؤدي استعماله إلى تخلخل العظام osteoporosis بشكل كبير نسبياً.



الأدوية الرئيسة

4. متبادلات على الكربون (16) ألفا

(٣) بيتاميتازون Betamethazone

يعد البيتاميتازون أحد المصاوغات الفراغية للديكساميتازون حيث يكون توضع جذر الميثيل على الكربون (16) بوضع بيتا وليس بوضع ألفا كما هو الحال في بنية الديكساميتازون.

الاستعمال:

ان التأثير الدوائي لهذا المركب مشابه لتأثير الديكساميتازون إلا أنه قابل للتحمل في مستوى للمعدة بصورة أفضل من تحمل هذا الأخير.

يستعمل في مواضع استعمال الكورتيزون ويعطى بمقدار (1 – 8) ملغ في اليوم.

يتوافر بيتاميتازون (دي بروبيونات) بشكل كريم ومرهم بالشكل الصيدلاني Diprosone لمعالجة الحِكّية و الجُلاَدات dermatoses. ويتوافر ايضا يتوافر بيتاميتازون (دي بروبيونات) بالمشاركة مع الجنتاميسين بشكل كريم ومرهم بالشكل الصيدلاني Diprogenta لمعالجة انتانات الجلد . ويتوافر بيتاميتازون (دي بروبيونات) بالمشاركة مع حمض الساليسيليك بشكل مرهم بالشكل الصيدلاني Diprosalic لمعالجة الجُلاَدات dermatoses وفرط التقران . hyper keratoses

الأدوية الرئيسة

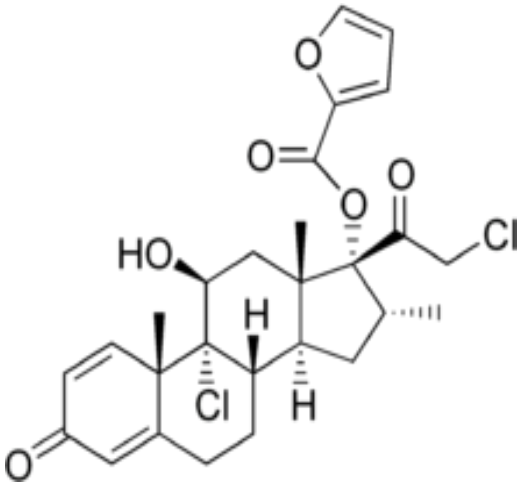
4. متبادلات على الكربون (16) ألفا

(٤) الموميتازون فوروات(mometasone furoate(Elocon

الاستعمال:

الموميتازون فوروات هو غلوكورتيكوئيد يستعمل موضعيا لمعالجة النهابات الجلد والصدف pseoriasisأو الطرق التنفسية وهو طليعة دواء prodrug .

يتوافر بشكل كريم ومرهم بالشكل الصيدلاني Elocon

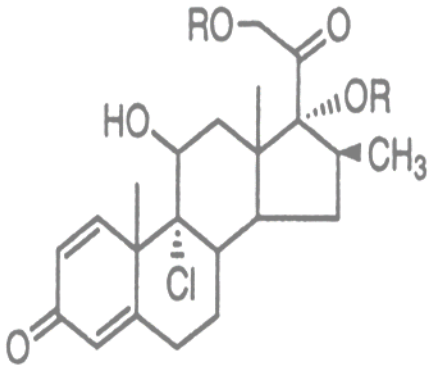


البنية: (١١-β,16α)-9,21-Dichlor-11,17-dihydroxy-16-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion , يوجد بشكل استر فوروات .

IV . هرمونات قشر الكُظر
ADRENAL CORTEX HORMONES
الأدوية الرئيسة

4. متبادلات على الكربون (16) ألفا

(٥) دي بروبيونات البيكلوميثازون Beclomethasone 17,21 dipropionate



Beclomethasone (R = H)
Beclomethasone dipropionate (R = C_2H_5CO)

الاستعمال:

يستعمل البيكلوميثازون على نحو رئيسي في المعالجة الاستنشاقية للضبائب (حلالات هوائية) inhalation aerosol للربو والتهاب الأنف rhinitis، ويعطى بمقدار لا يتجاوز 0,6 ملغ يومياً عن طريق البخ في الأنف.

ويستعمل أيضاً بشكل بخاخ في الفم بمقدار لا يتجاوز 1,2 ملغ يومياً.

البنية : 9 ألفا كلورو –11 بيتا – هيدروكسي –16 بيتا ميثيل ,21 –17 دي (1– أوكسو بروبوكسي)– بريغنا – 4,1– دين –3, 20 ديون.

الأدوية الرئيسة

4. متبادلات على الكربون (16) ألفا

(٦) الكورتيكوئيدات الاستنشاقية المستعملة لمعالجة الربو والْتِهابُ الأَنْف التحسسي

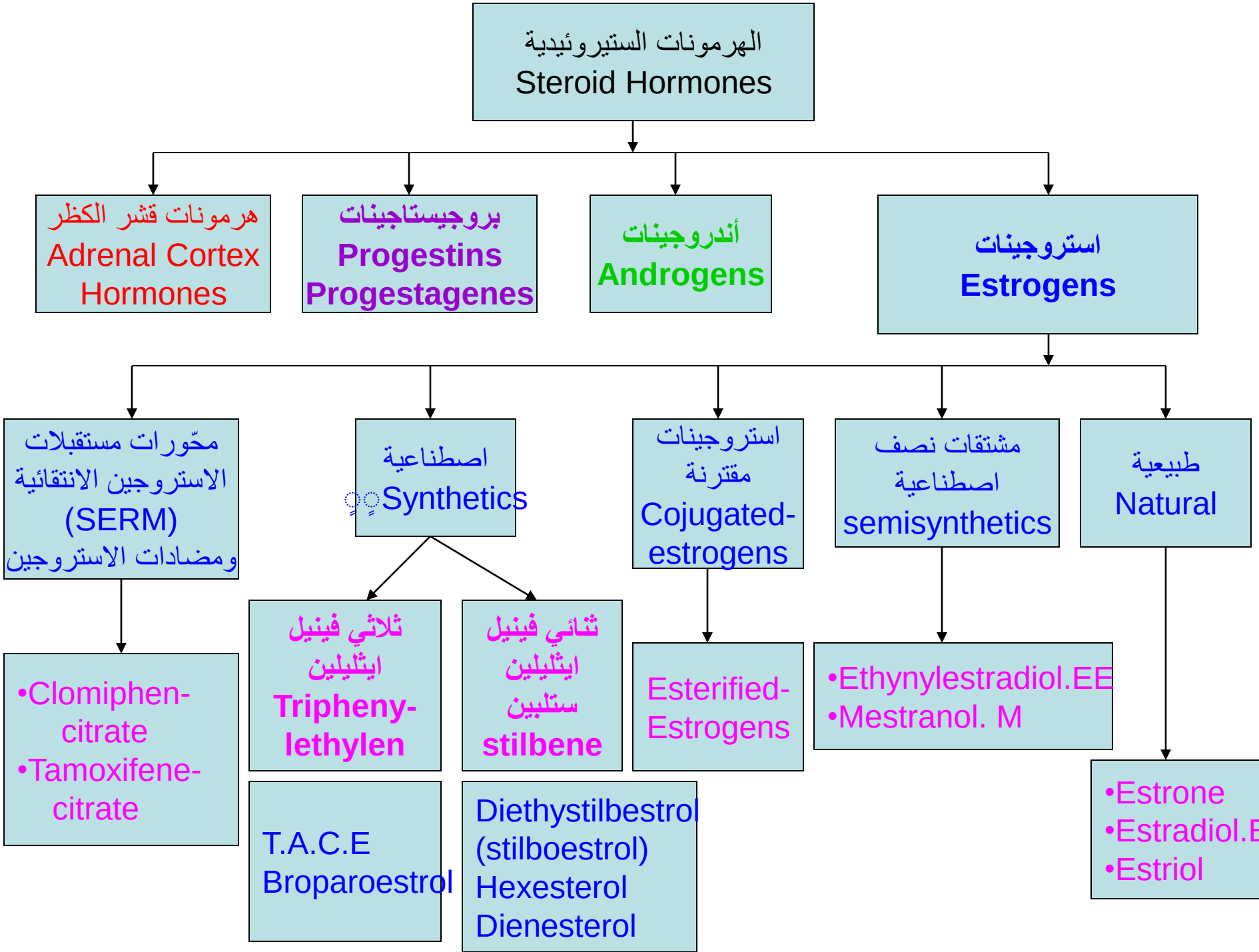
Inhaled corticosteroids for asthma and allergic rhinitis

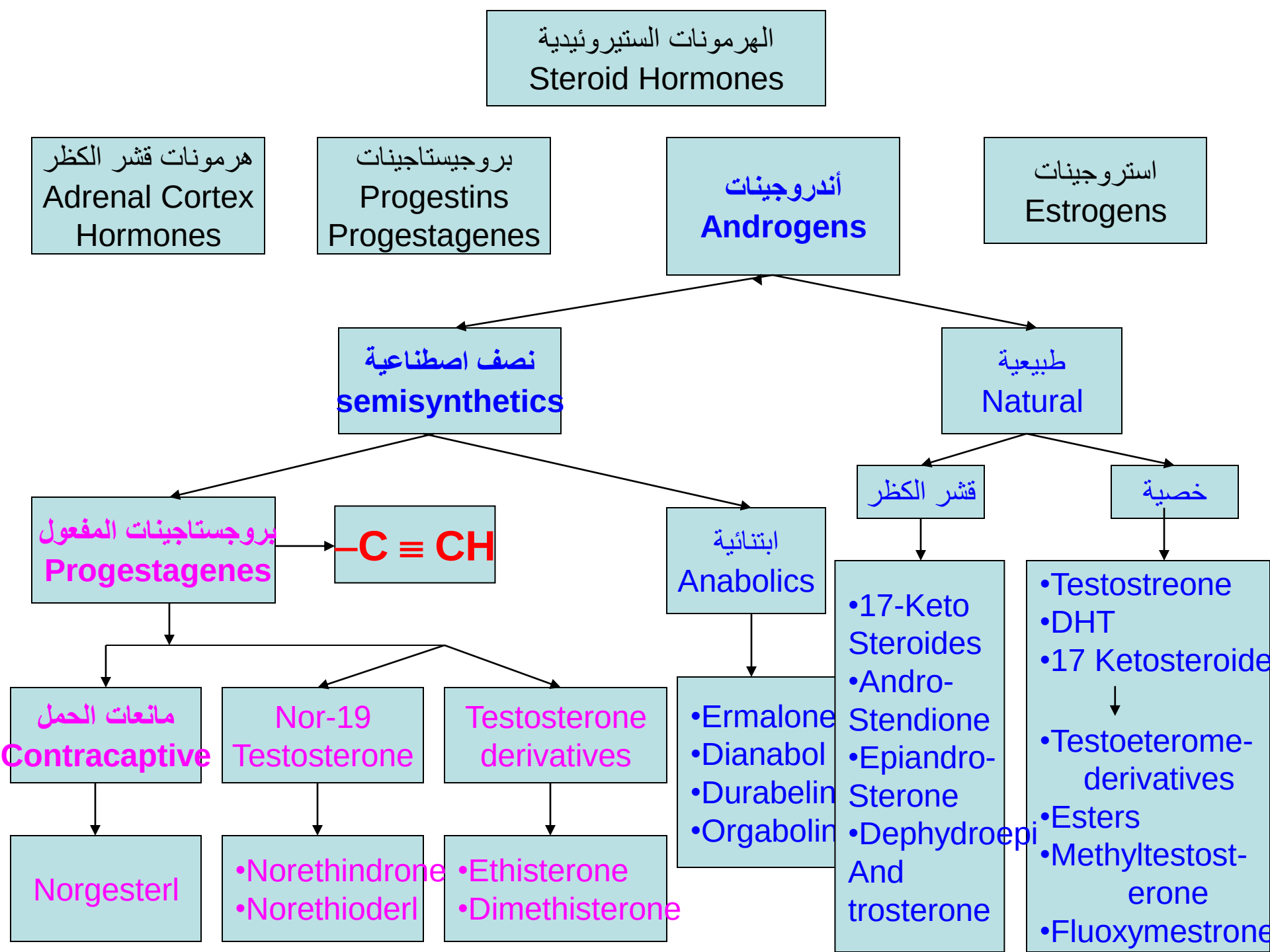
تعد الكورتيكوئيدات المستعملة حاليا بتركيبات استنشاقية قوية المفعول نسبيا موضعيا وتتميز بسرعة تفعيلها أو تعطيلها للقسم المبلوع ،

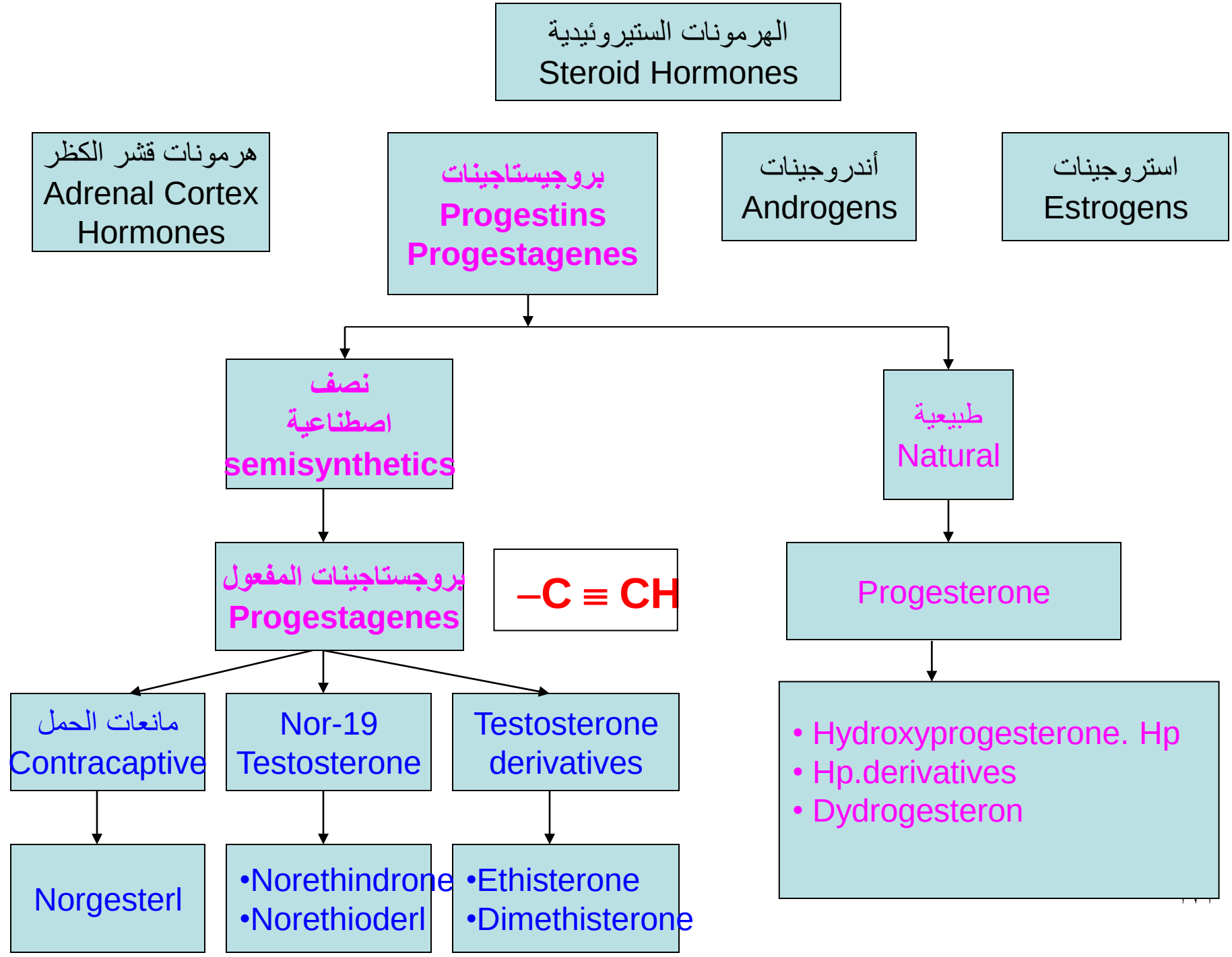
وتتميز أيضا (عن الغلوكوكورتيكوئيدات الأخرى) بتأثيراتها الجانبية المجموعية systemic الأقل.

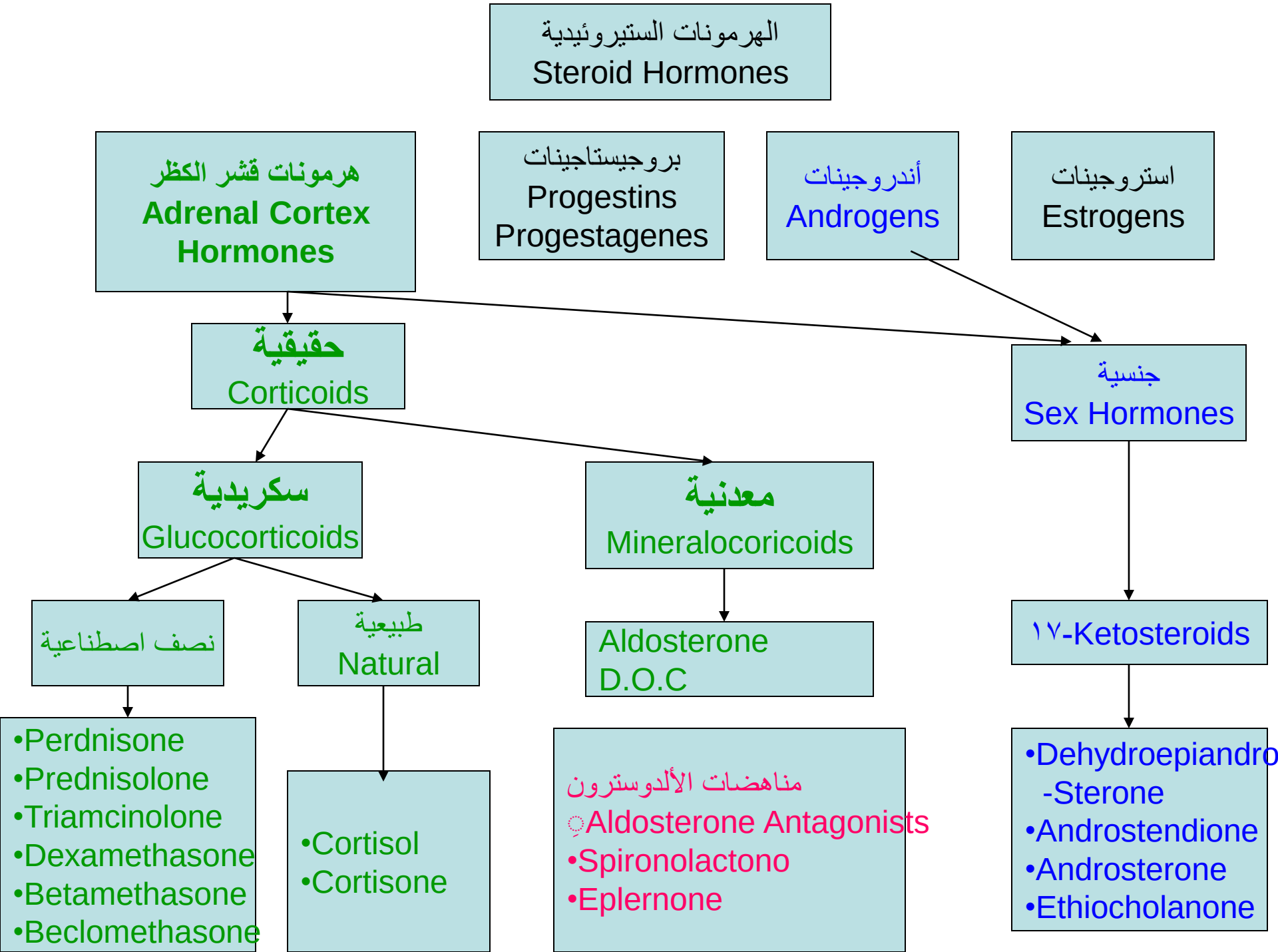
وعدد هذه الغلوكوكورتيكوئيدات ٦ المصادق عليها من قبل FDA وهي دي بروبيونات البيكلوميثازون Beclomethasone والبوديزونيد , budesonide والفلونيسوليد flunisolide , والفلوتيكازون fluticasone , والموميتازون mometasone , والترياميسينولون اسيتونيد triamcinolon acetonide

انتهى الفصل


الهرمونات الستيروئيدية
Steroid Hormones
هرمونات قشر الكظر
Adrenal Cortex Hormones
بروجيستاجينات
Progestins
Progestagenes
أندروجينات
Androgens
استروجينات
Estrogens
محّورات مستقبلات الاستروجين الانتقائية (SERM) ومضادات الاستروجين
اصطناعية
Synthetics
استروجينات مقترنة
Cojugated-estrogens
مشتقات نصف اصطناعية
semisynthetics
طبيعية
Natural
•Clomiphen-citrate
•Tamoxifene-citrate
ثلاثي فينيل ايثيلين
Tripheny-lethylen
ثنائي فينيل ايثيلين ستلبين
stilbene
Esterified-Estrogens
•Ethynylestradiol.EE
•Mestranol. M
•Estrone
•Estradiol.E
•Estriol
T.A.C.E
Broparoestrol
Diethystilbestrol (stilboestrol)
Hexesterol
Dienesterol


الهرمونات الستيروئيدية
Steroid Hormones
هرمونات قشر الكظر
Adrenal Cortex Hormones
بروجيستاجينات
Progestins
Progestagenes
أندروجينات
Androgens
استروجينات
Estrogens
نصف اصطناعية
semisynthetics
طبيعية
Natural
قشر الكظر
خصية
بروجستاجينات المفعول
Progestagenes
–C ≡ CH
ابتنائية
Anabolics
مانعات الحمل
Contracaptive
Nor-19 Testosterone
Testosterone derivatives
•Ermalone
•Dianabol
•Durabelin
•Orgabolin
•17-Keto Steroides
•Andro-Stendione
•Epiandro-Sterone
•Dephydroepi And trosterone
•Testostreone
•DHT
•17 Ketosteroide
•Testoeterome-derivatives
•Esters
•Methyltestost-erone
•Fluoxymestrone
Norgesterl
•Norethindrone
•Norethioderl
•Ethisterone
•Dimethisterone


الهرمونات الستيروئيدية
Steroid Hormones
هرمونات قشر الكظر
Adrenal Cortex Hormones
بروجيستاجينات
Progestins
Progestagenes
أندروجينات
Androgens
استروجينات
Estrogens
نصف اصطناعية
semisynthetics
طبيعية
Natural
بروجستاجينات المفعول
Progestagenes
–C ≡ CH
Progesterone
مانعات الحمل
Contracaptive
Nor-19 Testosterone
Testosterone derivatives
• Hydroxyprogesterone. Hp
• Hp.derivatives
• Dydrogesteron
Norgesterl
•Norethindrone
•Norethioderl
•Ethisterone
•Dimethisterone


الهرمونات الستيروئيدية
Steroid Hormones
هرمونات قشر الكظر
Adrenal Cortex Hormones
بروجيستاجينات
Progestins
Progestagenes
أندروجينات
Androgens
استروجينات
Estrogens
حقيقية
Corticoids
جنسية
Sex Hormones
سكريدية
Glucocorticoids
معدنية
Mineralocoricoids
نصف اصطناعية
طبيعية
Natural
Aldosterone
D.O.C
١٧-Ketosteroids
•Perdnisone
•Prednisolone
•Triamcinolone
•Dexamethasone
•Betamethasone
•Beclomethasone
•Cortisol
•Cortisone
مناهضات الألدوسترون
Aldosterone Antagonists
•Spironolactono
•Eplernone
•Dehydroepiandro
-Sterone
•Androstendione
•Androsterone
•Ethiocholanone