

الجامعة السورية الخاصة - كلية الطب البشري

علم الأدوية 2

الفصل الثاني 2017 / 2018

د. وائل الأغواني

المحاضرة الأولى:

مقدمة في الأدوية الهرمونية، علاقة الوطاء بالغدة النخامية، هرمونات الغدة النخامية (الفص الأمامي والخلفي)

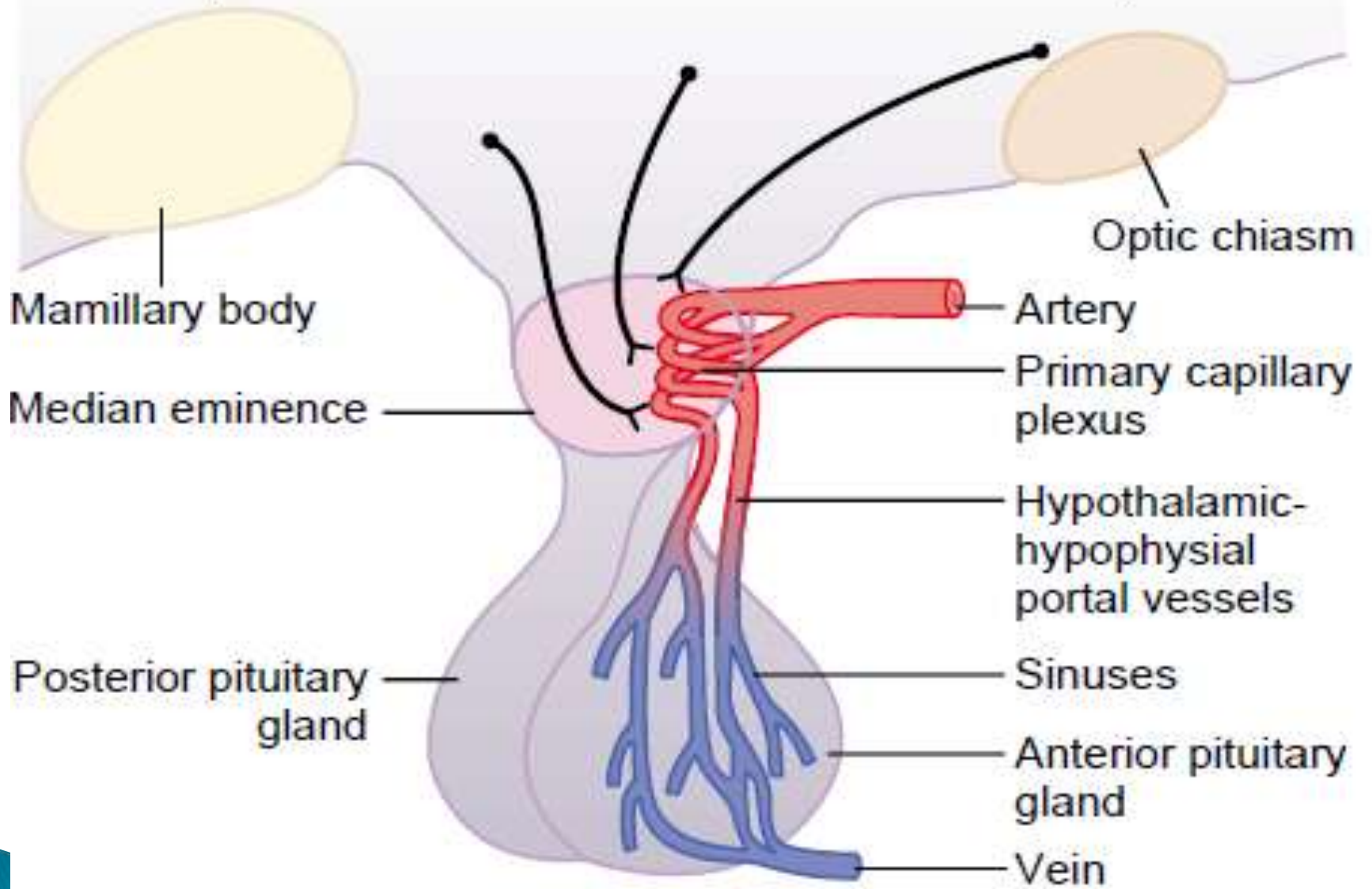
Hypothalamic and Anterior Pituitary Hormones

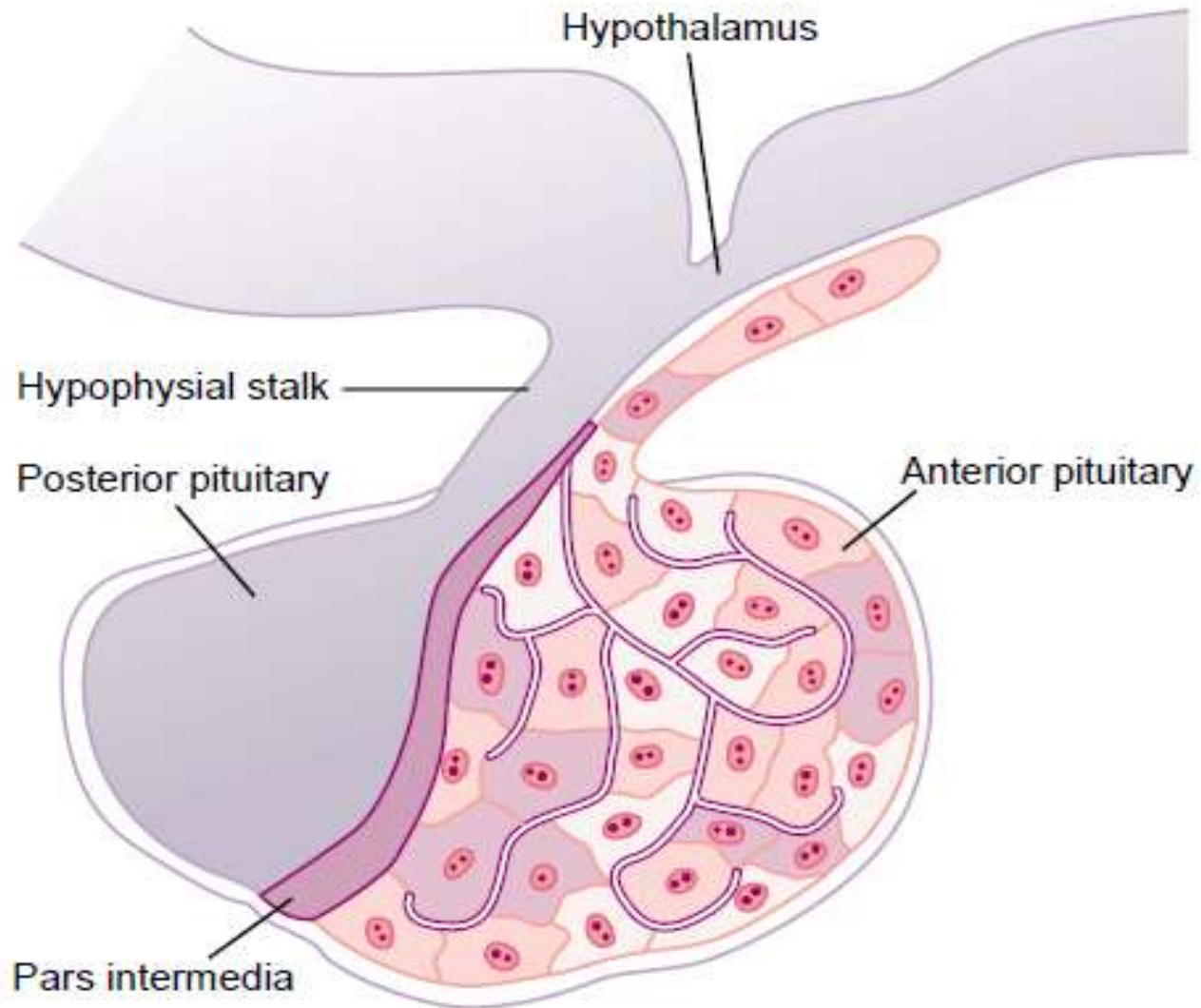
الوطاء وعلاقته مع الفص الأمامي للغدة النخامية

إن الهرمونات المفرزة من الوطاء والفص الأمامي للغدة النخامية جميعها ببتيدات أو بروتينات ذات وزن جزيئي صغير، وهي تعمل من خلال ارتباطها مع مستقبلات نوعية على الأنسجة المستهدفة.

إن الهرمونات المفرزة من قبل الفص الأمامي للغدة النخامية يتم التحكم بها وتنظيمها من قبل ببتيدات عصبية *neuropeptides* التي تدعى هرمونات أو عوامل محررة أو مثبطة. وهي تنتج في خلايا موجودة في الوطاء *hypothalamus*، وتصل إلى خلايا النخامة عبر النظام الدوراني الوعائي الواصل ما بين الوطاء والنخامة *hypophysial portal system*.

Hypothalamus





Pituitary gland

الغدة النخامية وتنظيم إفرازها من
قبل الوطاء

الهرمونات المحررة المفرزة من الوطاء وأفعالها على الفص الأمامي للغدة النخامية

الوطاء Hypothalamus

GHRH = growth hormone-releasing hormone;

TRH = thyrotropin-releasing hormone;

CRH = corticotropin-releasing hormone;

GnRH = gonadotropin releasing hormone (luteinizing hormone-releasing hormone);

PIH = prolactin-inhibiting hormone (dopamine); and **PRH** = prolactin-releasing hormone.



الفص الأمامي

ACTH = adrenocorticotropic hormone;

TSH = thyroid-stimulating hormone;

FSH = follicle-stimulating hormone;

LH = luteinizing hormone

HYPOTHALAMUS

CRH TRH GnRH (LHRH)
GHRH PIH PRH

Anterior pituitary

Growth hormone

ACTH

TSH

FSH

LH (Female)

LH (Male)

Prolactin



Liver

Insulin-like growth factors



Adrenal cortex

Glucocorticoids, mineralocorticoids, and androgens



Thyroid

Thyroxine



Ovary

Estrogen



Progesterone



Testis

Testosterone



Breast

إن تداخل هذه الهرمونات المحررة (التي أطلقها الوطاء) مع مستقبلاتها الخاصة (الموجودة في الفص الأمامي للنخامة) ينتج عنه تفعيل الجينات والتي تحفز تصنيع ركازات بروتينية سرعان ما تتطور لتصبح هرمونات تنطلق إلى الدوران.

إن كل هرمون تنظيمي من الوطاء يتحكم بإفراز هرمون محدد نوعي من الفص الأمامي للغدة النخامية. تستعمل الهرمونات المحررة الوطائية بشكل مبدئي لغايات تشخيصية (هذا يعني بهدف تحديد القصور النخامي).

وعلى الرغم من أن عددا من المستحضرات العائدة لهرمونات النخامة حالياً مستخدمة علاجياً لأجل اضطرابات قصورية معينة (سنأتي على ذكر أمثلة لاحقاً)، فإن معظم هذه المركبات لها استخدامات علاجية محدودة. الهرمونات العائدة للفص الأمامي والخلفي للنخامة تقدم بطرق الحقن أو عبر الأنف، ولكن ليس فموياً لأنها قابلة للتخرب في الأنزيمات الهضمية.

Anterior Pituitary Hormones

هرمونات الفص الأمامي

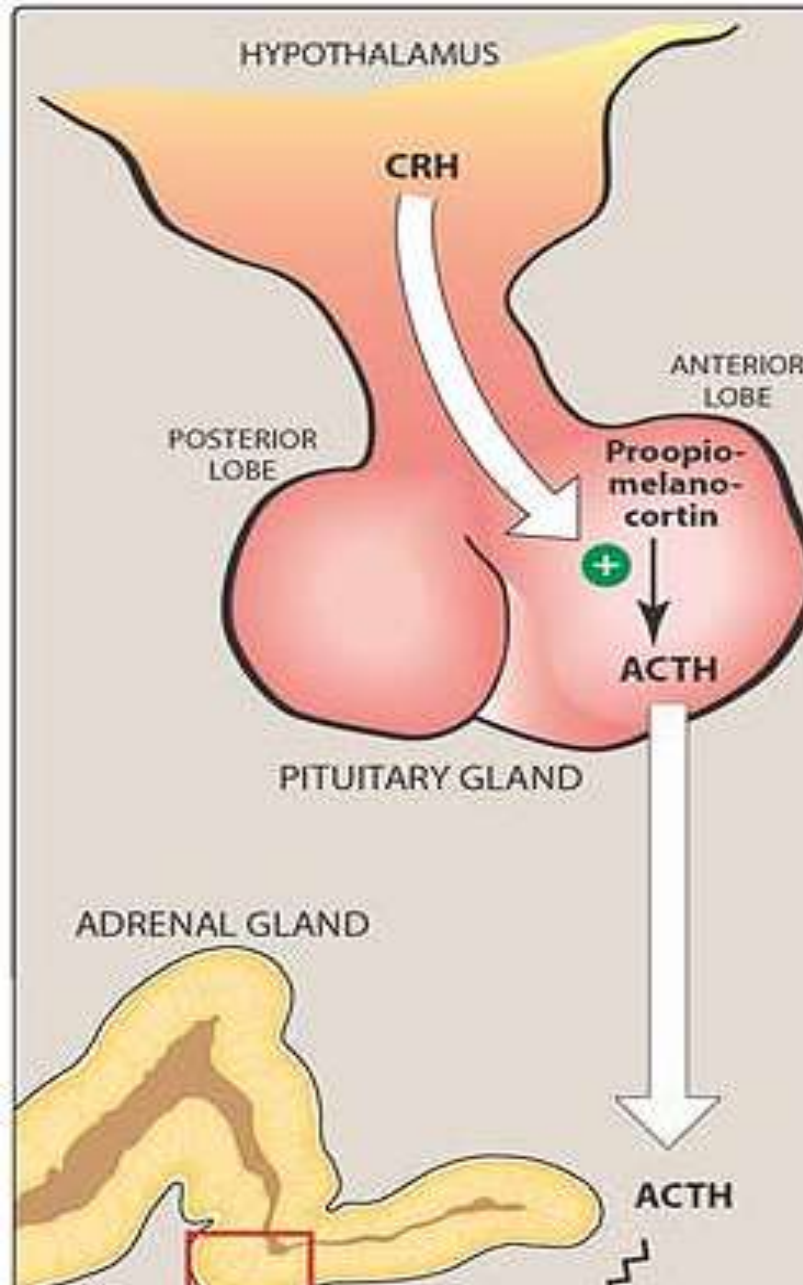
Adrenocorticotrophic hormone (corticotropin) الهرمون الموجه لقشر الكظر

إن الهرمون الوطائي **Corticotropin-releasing hormone CRH** مسؤول عن تصنيع وإطلاق الهرمون الموجه لقشر الكظر **Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)** أو يدعى **corticotropin**.

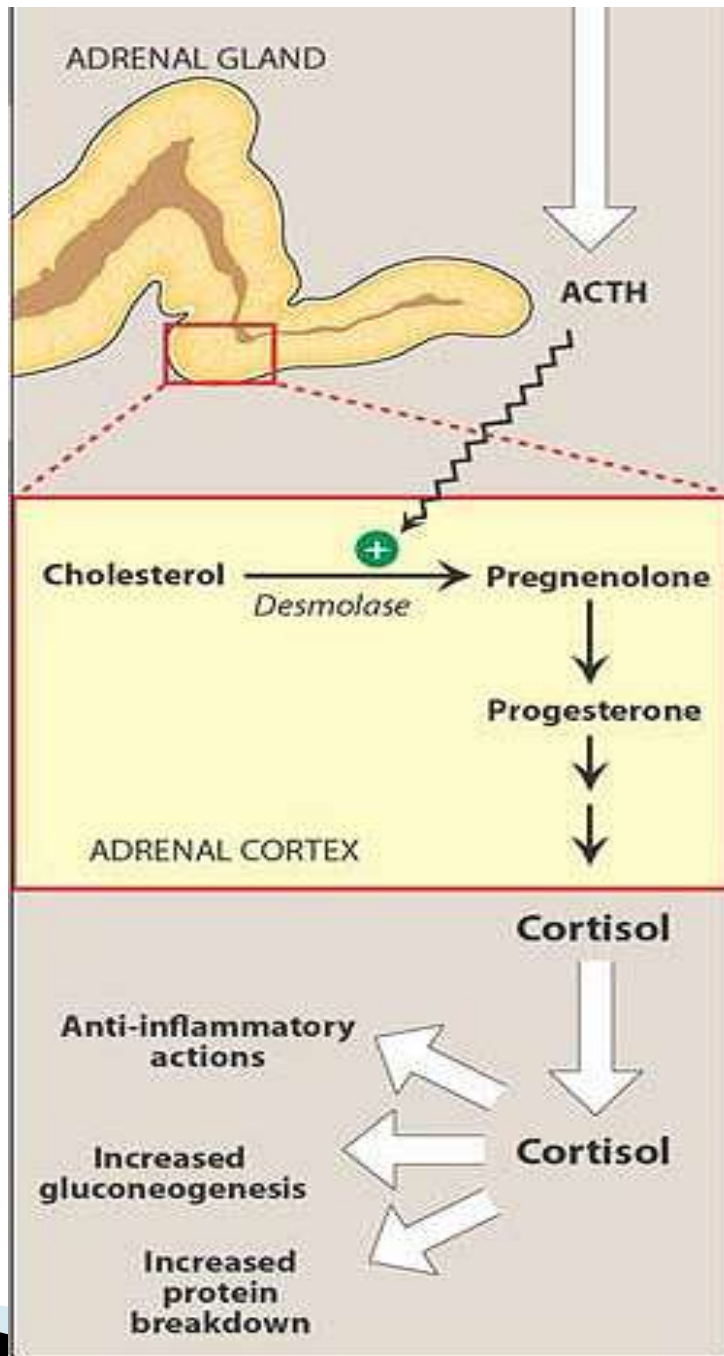
بشكل طبيعي، فإن الـ ACTH يتحرر من النخامة بشكل نبضات ضمن نظم يومي، بحيث تكون ذروة الإفراز صباحية، تقريباً الساعة 6 ، ويكون الإفراز متدني مساءً. الشدة النفسية تحرض على إفرازه، بينما هرمون الكورتيزول يعمل من خلال التلقيح السلبي الراجع لتنشيط إفرازه.

آلية التأثير

إن العضو المستهدف من قبل هرمون الـ **ACTH** هو قشر الكظر، حيث يرتبط بمستقبلات خاصة على سطح الخلايا. تقوم حينها المستقبلات التي تم اشغالها بتفعيل البروتين **G** لزيادة الأدينوزين الحلقي وحيد الفوسفات **cAMP** والذي بدوره يقوم بتحرير وتنبيه عملية تصنيع الستيروئيدات القشرانية السكرية (انطلاقاً من الكوليسترول). هذه العملية تنتهي بتصنيع الهرمونات القشرانية **adrenocorticosteroids** وإطلاقها، مثل الكورتيزول، وكذلك إطلاق الأندروجينات الكظرية.



1



2

الاستعمالات العلاجية

إن توافر مستحضرات تصنيعية للستيروئيدات القشرانية adrenocorticosteroids وبصفات محددة قد حد من استعمال الهرمون الموجه لقشر الكظر corticotropin ليتم استخدامه فقط كأداة تشخيصية للتفريق بين قصور قشر الكظر الأولي primary adrenal insufficiency (داء أديسون المترافق مع ضمور الكظر) وقصور قشر الكظر الثانوي (والذي يسببه عدم إطلاق كميات كافية من الـ ACTH من قبل النخامة).

يتم استخلاص الهرمون الموجه لقشر الكظر corticotropin من الفص الأمامي للغدة النخامية عند الحيوانات الأليفة أبو بواسطة تصنيع هرمون بشري. وهذا الأخير يدعى *cosyntropin* وهو المفضل لأغراض تشخيص قصور الكظري.

هرمون النمو (Growth hormone (somatotropin)

هرمون النمو والذي يعرف أيضاً *Somatotropin* هو ببتييد ضخم ويتحرر من الفص الأمامي للنخامة كاستجابة للهرمون المطلق لهرمون النمو *growth hormone (GH)-releasing hormone* والذي يتم تصنيعه في الوطاء. كما أن هناك هرمون آخر يثبط إطلاق هرمون النمو ويدعى *somatostatin*.

يطلق هرمون النمو بطريقة نبضية، وتكون ذروة إفرازه خلال النوم. ومع تقدم العمر فإن إفراز هذا الهرمون يتناقص ويترافق ذلك مع نقص في الكتلة العضلية. يتم تصنيع هرمون النمو البشري بتقنيات الـ DNA.

يؤثر هرمون النمو أو الـ Somatotropin على العديد من العمليات الكيميائية الحيوية، ومنها مثلاً: زيادة تصنيع البروتينات، تكاثر الخلايا ونمو العظام.

آلية التأثير

على الرغم من أن الكثير من تأثيرات هرمون النمو تأتي من خلال تأثيره المباشر على أهدافه الخلية. فإن أيضاً العديد من تأثيراته الأخرى تتواسط من خلال مركبي:

somatomedins-insulin-like growth factors I and II

(IGF-I and IGF-II)

الاستعمالات العلاجية

يستعمل هرمون النمو Somatotropin علاجياً لمعالجة قصور إفرازه عند الأطفال. ومن المهم تحديد إذا كان قصور إفرازه عائد حقاً إلى قصور النخامة hypopituitarism أو بسبب عوامل أخرى.

هناك دواء مكافئ من الناحية العلاجية لهرمون النمو يدعى بـ **somatrem** ، ورغم أن نصف عمره قصير (حوالي 25 دقيقة)، إلا أنه يحدث تحرراً كبدياً للعامل

IGF-I والذي يعتبر بمثابة المسؤول عن التأثيرات المشابهة لتأثير هرمون النمو.

يجب عدم استعمال هرمون النمو لدى الأشخاص الذين لديهم ضخامة كتلية داخل القحف.

هرمون البرولاكتين Prolactin

هرمون البرولاكتين يتم إفرازه من الفص الأمامي للغدة النخامية.

إن إفرازه يتم تثبيطه بواسطة الدوبامين **dopamine** والذي يعمل على تنبيه مستقبلات **D₂**.

إن وظيفته الأساسية هي في تنبيه والمحافظة على عملية الإرضاع **lactation**.
لا توجد هناك مستحضرات خاصة بقصور البرولاكتين

hypoprolactinemic conditions

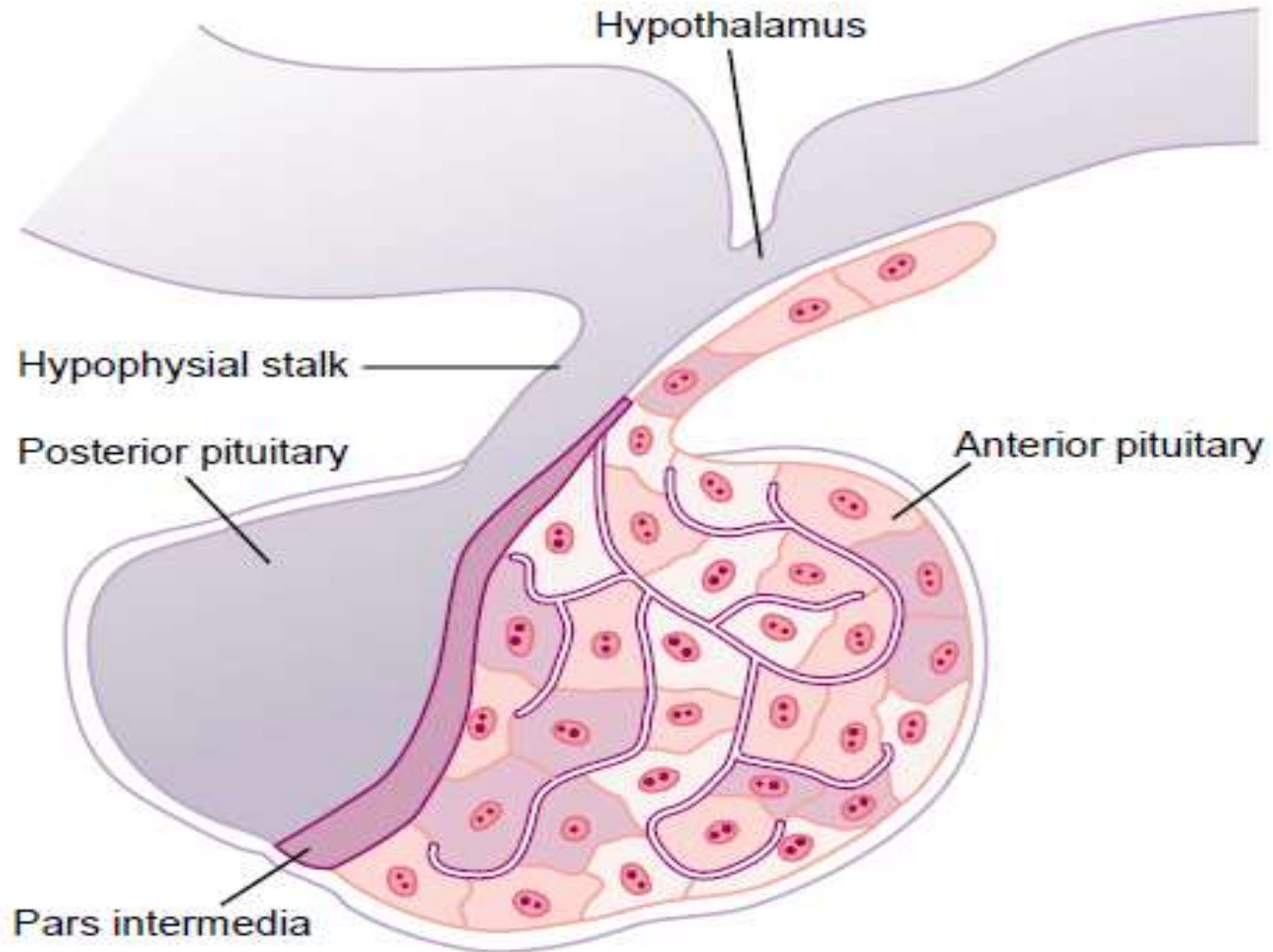
من جهة أخرى، فإن حالة فرط البرولاكتين **hyperprolactinemia** والتي تترافق مع حالة نثر الحليب **galactorrhea** وحالة قصور المناسل

hypogonadism يمكن معالجتها بواسطة منبهات مستقبلات **D₂** مثل

الدوائين: **bromocriptine** و **cabergoline**.

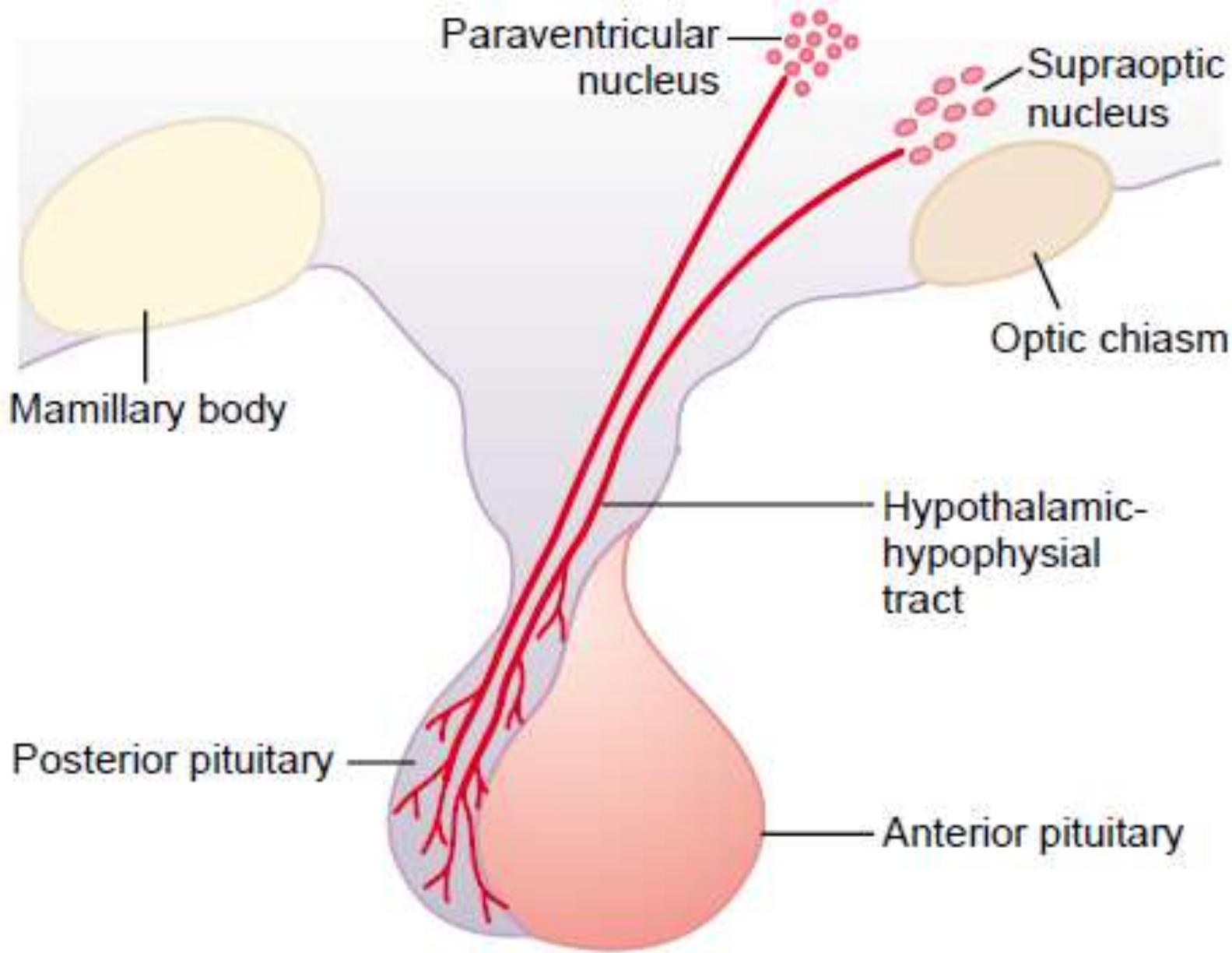
وتشمل آثارهما الجانبية صداع و غثيان وفي بعض الحالات اضطرابات نفسية.

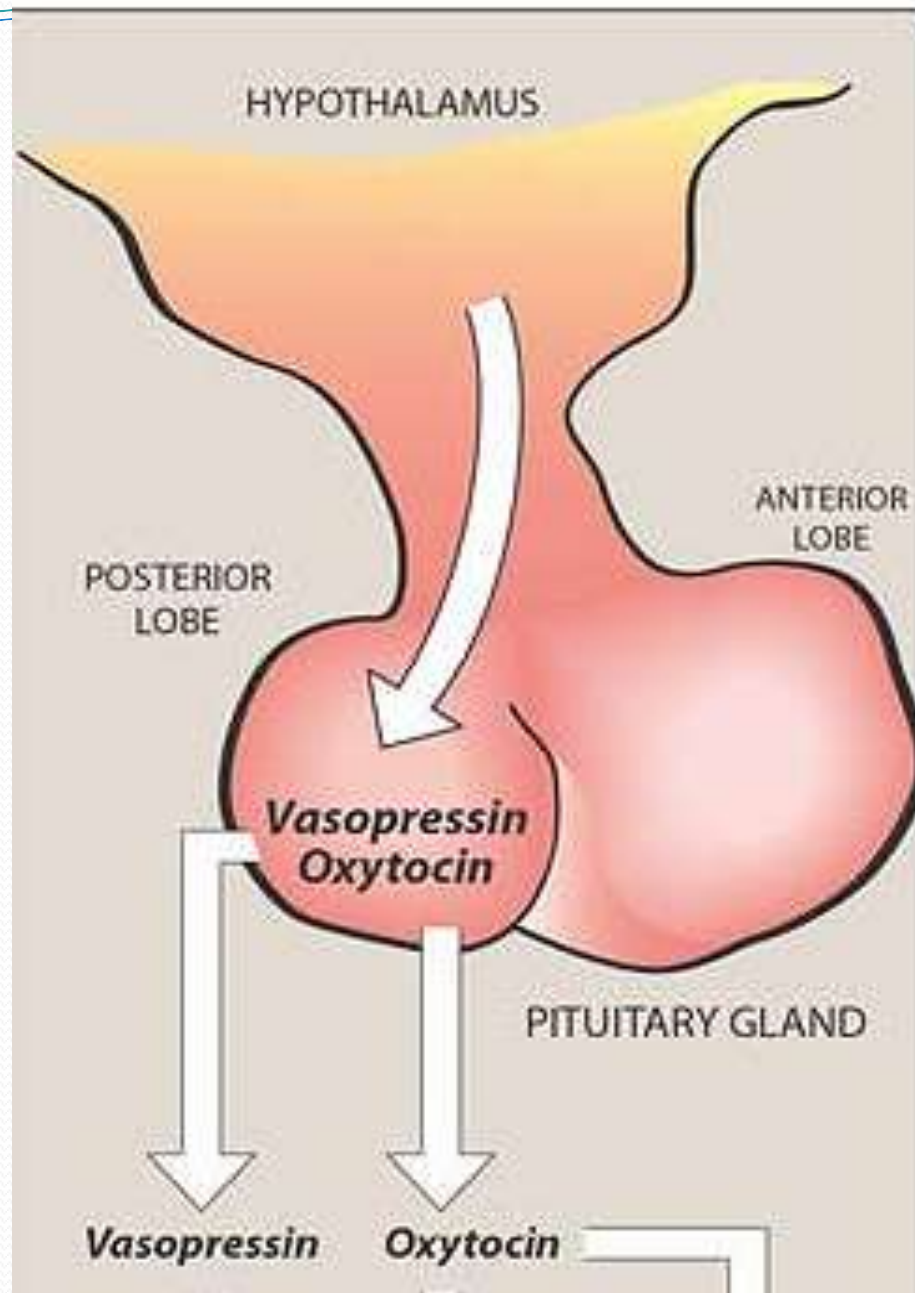
Hormones of the Posterior Pituitary هرمونات الفص الخلفي

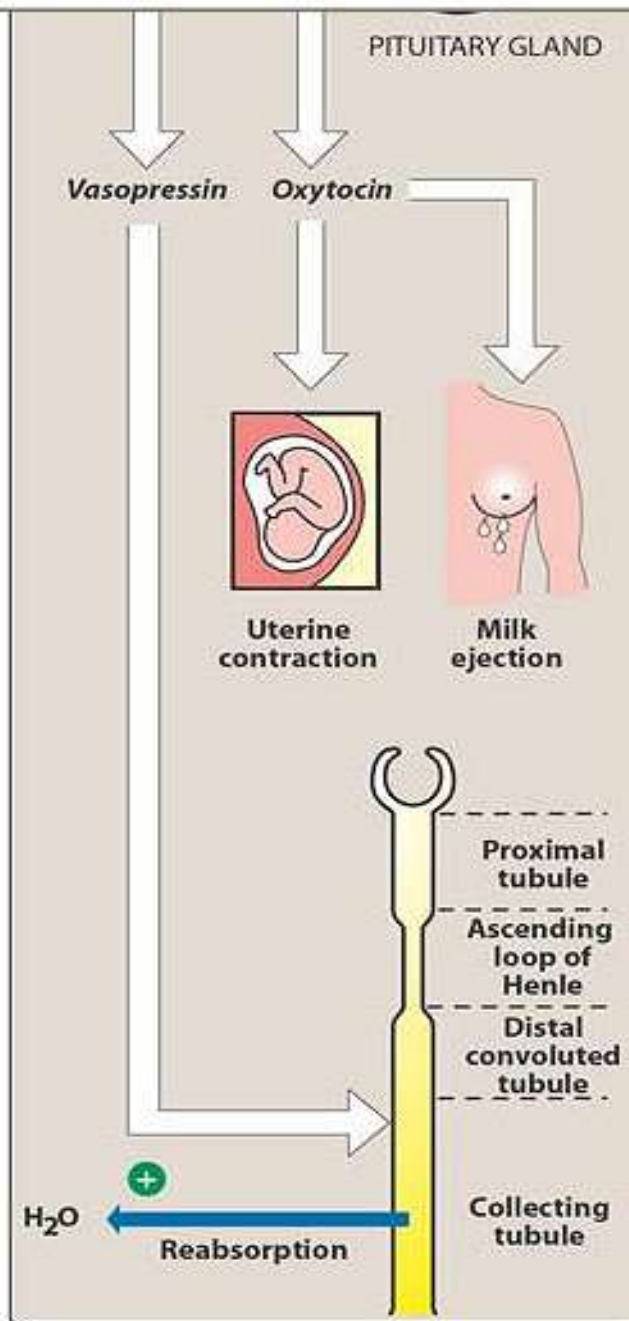


على النقيض من هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية، فإن هذه العائدة للفص الخلفي، وهي الفازوبريسين **vasopressin** والأوكسيتيسين **oxytocin** لا يتم تنظيمها والتحكم بإطلاقها عن طريق هرمونات تنظيمية من الوطاء.

وعوضاً عن ذلك فإنها تصنع في منطقة الوطاء، وتنقل إلى الفص الخلفي وتحرر هناك إلى الدوران استجابة لظروف وإشارات فيزيولوجية معينة، مثل زيادة الضغط الحلولي للدم. وكلا الهرمونين له عمر نصفي قصير.







Oxytocin

يتم تصنيع هرمون الأوكسيتيسين حالياً بطريقة كيميائية.

ويستخدم فقط في طب التوليد obstetrics، حيث يعطى لتحريض تقلصات عضلة الرحم لإحداث أو تسهيل عملية الولادة، كما أنه يستخدم لإفراغ حليب الإرضاع، (لاحظ أن حساسية الرحم للأوكسيتيسين تزداد خلال فترة الحمل وحين يكون الرحم خاضعاً لتأثير هرمون الاستروجين).

لتحريض عملية الولادة، فإنه يجب تقديم هذا الدواء حقناً عبر الوريد. كما يمكن إعطاؤه كمنشوق انفي.

ورغم أن سميته غير شائعة لدى استخدامه بشكل مناسب، إلا أنه من الممكن أن يحدث حالات حرجة من ارتفاع الضغط، تمزق الرحم، احتباس مائي ووفاة الجنين.

الفازوبريسين Vasopressin

يملك هرمون الفازوبريسين Vasopressin كلاً من التأثير المضاد للإدرار *antidiuretic* والتأثير المقبض الوعائي *vasopressor*.

في الكلية يرتبط الفازوبريسين بمستقبلات V_2 لزيادة النفوذية للماء وعودة امتصاصه في الأنابيب الكلوية. لذلك فإن استعماله الرئيسي يكون في داء السكري الكاذب diabetes insipidus.

أما التأثيرات الأخرى لهذا الهرمون فيتم تواسطها عبر مستقبلات V_1 والتي تتواجد في الكبد والعضلات الملساء الوعائية (يسبب تقلصها وبالتالي التقبض الوعائي)، وفي أنسجة أخرى.

وكما يمكن توقعه، تشمل تأثيراته الجانبية: سمية مائية وصداع وتضيق قسبي.

يجب الحذر من إعطائه لدى مريض لديه أمراض الشرايين الأكليلية، داء الصرع والربو.