

# هیپوفیز و دارو درمانی اختلالات آن

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

می‌کند. سوماتوستاتین یک تترادکاپتید است که امروزه بطور مصنوعی نیز ساخته شده و علاوه بر مهار ترشح هورمون رشد، ترشح انسولین، گلوکاگون و گاسترین را نیز مهار می‌نماید. هورمون رشد یک هورمون آنابولیک (محرک متابولیسم سازنده بدن) است که سنتز پروتئین را افزایش میدهد و در اثر افزایش دادن برداشت اسیدهای آمینه توسط سلولها، با انسولین اثر سیزژیستیک دارد. اثر هورمون رشد روی نمو اسکلت توسط سوماتومدین واسطه‌گری میشود که یک پپتید کوچک سنتز شده در کبد بوده و ترشح آن وابسته به هورمون رشد است.

سوماتوتروپین در درمان بچه‌هایی که در اثر کمبود منفرد هورمون نمو یا کمبود این هورمون در اثر بیماری هیپوتالاموس یا هیپوفیزی مبتلا به کوتولگی هستند، مصرف می‌شود. تشخیص این

I-هورمونهای هیپوفیز قدامی و داروهای  
که در ارتباط با آنها مصرف می‌شوند:

۱-هورمون رشد (سوماتوتروپین):

یک هورمون پروتئینی با وزن ملکولی ۲۷۰۰۰ و مرکب از ۱۹۱ اسید آمینه است که سرعت ترشح آن در طول روز تغییر می‌کند. بطور کلی در عرض ۲۴ ساعت تقریباً ۱/۴ میلی گرم ترشح می‌شود و ترشح آن با پائین آمدن قند خون، ناشتا بودن، استرس، توسط آگونیستهای  $\alpha$ - و  $\beta$ -آدرنوسپتور، دوپامین و سروتونین تحریک می‌شود. مسیر سروتونرژیک در تحریک آزاد شدن سوماتوتروپین در طول خواب Slow Wave دخیل می‌باشد. ترشح هورمون رشد توسط گلوکز، پروتئین و مصرف کورتیکواستروئید مهار می‌گردد.

هیپوتالاموس یک هورمون مهارکننده آزادی هورمون رشد بنام سوماتوستاتین، ترشح

مورد بسیار مشکل است و نیاز به اندازه‌گیری‌های دقیق و پی در پی قد همراه با اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی سوماتوتروپین پس از تحریک فارماکولوژیک (مثل انسولین، کلونیدین، گلوکاگون، آرژینین و L-دوپا) یا تحریک فیزیولوژیک (مثل خواب، ورزش) دارد. کمبود سوماتوتروپین یک علت مهم تاخیر رشد است. درمان با سوماتوتروپین قد را در بیماران مبتلا به سیندرم ترنر (کودک نمائی جنسی) نیز افزایش میدهد. سوماتوتروپین حاصله از هیپوفیز انسانی که قربانیان تصادفات اتومبیل بودند همراه با انتقال بیماری Jakob-Creutzfeldt بوده ولی امروزه این فرآورده با سوماتوتروپین انسانی ساخته شده با استفاده از سیستم باکتریائی و تکنیک مهندسی ژنتیک، جایگزین شده است.

تزریقات هورمون رشد باید زود و قبل از بلوغ شروع شود و تا توقف رشد ادامه یابد. دوز آن حدود ۰/۱ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در روز از طریق زیر جلدی، پیشنهاد شده است که میتواند در طول بلوغ افزایش پیدا کند. مصرف هورمون رشد پس از بسته شدن اپی‌فیز در بچه‌هایی که نقص رشد دارند تحت بررسی است. در چنین بیمارانی، جانشین درمانی با گونادوتروفین یا هورمونهای جنسی تا موقعی که حداکثر رشد حاصل شود، بتاخیر انداخته می‌شود.

**۹۹** **اوکسی توسین باعث انقباض عضله صاف فوندوس رحم حامله در موقع زایمان و مجاری غدد پستان می‌شود. ۶۶**

در دسترس قرار گرفتن هورمون نمو انسانی خالص و سالم با استفاده از تکنولوژی بازسازی DNA، باعث شده که تحقیقات زیادی درباره موارد مصرف جدید آن از جمله مصرفش در افراد بالغ مبتلا به کم‌کاری هیپوفیز، برای افزایش دادن سرعت ترمیم زخم و نیز بعنوان هورمون آنابولیک در پوکی استخوان دوران پسیری، انجام گیرد. ترشح زیاد سوماتوتروپین ایجاد غول‌پیکری و آکرومگالی می‌کند. تولید زیاد این هورمون معمولاً همراه با یک آدنوم مولد هورمون در سلولهای اسیدوفیل آدنوهیپوفیز است و در صورت امکان باید با جراحی درمان شود. دارویی که بطور انتخابی ترشح سوماتوتروپین را مهار و کاملاً با موفقیت در این موارد بکار برود وجود ندارد. در درمان آکرومگالی، سوماتوستاتین در پائین آوردن غلظت سوماتوتروپین مؤثر است ولی باید بصورت اینفوزن مداوم داخل وریدی مصرف شود و اثرات گسترده‌ای روی اثر سایر هورمونها دارد. اوکترئوتاید یک آنالوگ طولانی‌اثر سوماتوستاتین است و برای درمان کوتاه مدت آکرومگالی قبل از جراحی سودمند است. اوکترئوتاید همچنین در تومورهای دستگاه گوارش (معه - روده و پانکراس) با ارزش است. پروموکریپتین برای این موارد یک داروی علی‌البدل است و در تعدادی از بیماران مبتلا به آکرومگالی (حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد بیماران) ترشح پرولاکتین و سوماتوتروپین را متوقف می‌کند. این دارو روی سایر اعمال هیپوفیز اثر کمی دارد.

نیمه عمر پلاسمائی اوکتروتاید ۹۰ تا ۱۲۰ دقیقه است در حالیکه نیمه عمر سوماتوستاتین ۲ تا ۳ دقیقه می باشد. اوکتروتاید توسط کبد متابولیزه می شود و مقدار خیلی کمی از آن دست نخورده از ادرار دفع می شود. اثر آن در توقف ترشح هورمون تا ۸ ساعت ادامه می یابد و باین ترتیب امکان مصرف دو یا سه بار در روز را فراهم می کند.

اوکتروتاید یک آنالوگ مصنوعی سوماتوستاتین است که آزادشدن پپتید از تومورهای هیپوفیز یا گوارشی را مهار می نماید و برای درمان بیمارانی که از تومورهای معده - روده ای و پانکراسی مواد فعال از لحاظ فارماکولوژیکی آزاد می کنند (مثل بیماران مبتلا به سیندرم کارسینوئید، انسولینما، VIPoma و گلوکاوگنوما، مصرف می شود. اوکتروتاید ترشح مدیاتورهائی مثل سروتونین و پپتید روده ای موثر روی عروق (VIP) و گلوکاوگون از چنین تومورهائی را کاهش میدهد و لذا علائمی چون برافروختگی، اسهال یا بثورات جلدی را کم می کند ولی اندازه تومور را کاهش نمیدهد. اوکتروتاید در پائین آوردن سوتاتوتروپین در بیماران مبتلا به آگرومگالی موثرتر از بروموکریپتین است ولی بطور کلی یک علی البدل قابل قبول برای جراحی نمی باشد. از این لحاظ که باید تزریق شود کمتر از بروموکریپتین برای مصرف مناسب می باشد. اوکتروتاید میتواند در بیماران نادری که تیروتوکسیکوز آنها بطور ثانویه مربوط به زیادی ترشح TSH باشد موثر واقع شود. گزارش شده که در هیپرتانسیون، سیستم باب که ناشی از سیروز باشد فشار بابی

را کاهش میدهد و اسهال ناشی از ایلبوستومی را کم می کند. دوز شروع اوکتروتاید، ۵۰ میکروگرم دو بار در روز از راه زیر جلدی است که بتدریج بر حسب پاسخ ایجاد شده تا ۲۰۰ میکروگرم سه بار در روز افزایش داده می شود. دارو بین دو غذا تزریق می شود تا اثرات جانبی گوارشی به حداقل برسد. قبل از درمان و نیز هر شش ماه یکبار بررسی کیسه صفرا با اولتراساوند توصیه شده است. از اثرات جانبی اوکتروتاید، اختلالات گوارشی مثل بی اشتهائی، تهوع، استفراغ، درد شکم، اسهال و استتاتوریه بوده و بعلاوه بعلت کم کردن ترشح انسولین باعث آسیب تحمل گلوکز می شود. پس از چند ماه درمان، بویژه با دوزهای بزرگ، وقوع سنگهای صفراوی و یا ته نشینی صفراوی زیاد دیده می شود.

### بروموکریپتین

بروموکریپتین از راه خوراکی مصرف می شود و ۹۰ درصد از روده کوچک جذب می گردد. در کبد متابولیزه شده و دفع آن عمدتاً از طریق صفرا می باشد. نیمه عمر آن بطور متوسط ۶۶ ساعت می باشد. در عرض چند ساعت پس از خوردن این دارو، غلظت بالا رفته پرولاکتین و سوماتوتروپین پائین می آید ولی طول این اثر ظاهراً با غلظت اولیه هورمون در جریان خون متغییر است.

بروموکریپتین یک مشتق نیمه صنایعی ارگوت است که خاصیت آگونیستی روی گیرنده های D<sub>2</sub> دوپامینی و نیز اثراتی روی گیرنده های 5HT<sub>1A</sub> و 5HT<sub>2</sub> سروتونینی و آدرنوسپتورها دارد. بروموکریپتین با تحریک

گیرنده‌های دوپامینی در هیپوفیز قدامی ترشح پرولاکتین را مهار می‌نماید. در افراد نرمال، بروموکریپتین ترشح سوماتوتروپین را کمی افزایش میدهد ولی در آکرومگالی، آزادشدن سوماتوتروپین را کم می‌کند و لذا در درمان آکرومگالی سودمند است.

بروموکریپتین با دوز ۲/۵ میلی‌گرم در ابتدا و سپس بمدت دو هفته ۲/۵ میلی‌گرم دوبار در روز باعث قطع ترشح شیر می‌شود. حساسیت و پرخونی پستان پس از قطع درمان، با دوز ۲/۵ میلی‌گرم در روز بروموکریپتین بمدت یک هفته درمان می‌شود. بروموکریپتین برای قطع ترشح شیر موثرتر از استروژن است و میتواند حتی وقتی شیردهی آغاز شده باشد، مصرف گردد.

هیپرپرولاکتینمی یک عامل مهم در هیپوگوناדיسم زن و مرد است و تقریباً علت حدود ۱۰ درصد آمنوره‌های ثانویه می‌باشد. درجات خفیف هیپرپرولاکتینمی، میتواند بصورت ناباروری همراه با قاعدگی طبیعی باشد. نحوه تاثیر پرولاکتین روی عمل غدد جنسی مشخص نشده است ولی بروموکریپتین غالباً در درمان آسیب عمل جنسی توسط هیپرپرولاکتینمی موفق میباشد. دوز لازم معمولاً ۲/۵ تا ۷/۵ میلی‌گرم دوبار در روز است. ضمن درمان با بروموکریپتین، اندازه آدنوم‌های لاکتوتروف هیپوفیز معمولاً کم می‌شود. معمولاً در عرض ۲ تا ۶ ماه درمان، باروری و عمل دوره‌ای تخمدان برقرار می‌شود. ناهنجاریهای مادرزادی جنینی با این دارو گزارش نشده است ولی اگر حاملگی رخ داد باید مصرف دارو متوقف شود. با مصرف بروموکریپتین، تخمک‌گذاری متعدد گزارش نشده است در

حالیکه این مورد با مصرف گونادوتروفین‌ها و کلومیفن زیاد گزارش شده است. اگر یک تومور هیپوفیزی (معمولاً آدنومای لاکتوتروف) علت اصلی هیپرپرولاکتینمی باشد، ممکن است در طول حاملگی تومور بزرگ شود که ضرورت مصرف مجدد بروموکریپتین یا جراحی را مطرح می‌کند.

هیپرپرولاکتینمی همچنین ممکن است همراه با کم‌کاری تیروئید بوده و یا با مصرف داروئی مثل کانابیس و فنوتیازین‌ها ایجاد شود. در هیپوتیروئیدیسم، جانشین درمانی با هورمون تیروئید، هیپرپرولاکتینمی را اصلاح می‌کند. درمان با بعضی از داروها مثل فنوتیازین‌ها، بوتیروفوننها، متوکلوپرامید، قرص‌های ضد بارداری خوراکی و متیل دوپا میتواند ایجاد گالاکتوره کنند که معمولاً با قطع مصرف دارو، برطرف می‌شود. در صورتیکه پس از قطع مصرف دارو، هنوز گالاکتوره موجود باشد مصرف بروموکریپتین میتواند آنرا از بین ببرد. در صورتیکه نتوان مصرف داروی ضدسایکوز را قطع کرد، مصرف همزمان بروموکریپتین، می‌تواند گالاکتوره را قطع کند ولی مصرف آگونیست دوپامین در بیماران مبتلا به سایکوز که تحت درمان با آنتاگونیستهای دوپامین هستند چندان منطقی بنظر نمی‌رسد. بروموکریپتین درمان داروئی مؤثر در بعضی از بیماران مبتلا به آکرومگالی نیز هست ولی عموماً جراحی ارجحیت دارد. بروموکریپتین نه تنها ترشح سوماتوتروپین و پرولاکتین، بلکه تولید سوماتومدین توسط کبد را نیز کاهش میدهد.

با دوزهای کوچک بروموکریپتین (۲/۵ تا ۱۲/۵ میلی‌گرم در روز) تنها اثر جانبی شامل

بیوست و تهوع هستند. هیپوتانسیون وضعیتی با دوزهای اولیه دارو ایجاد می‌شود و لذا لازم است که درمان با دوز کم (۲/۵ میلی‌گرم) و هنگام شب شروع شود و سپس به تدریج (هر سه روز یکبار ۲/۵ میلی‌گرم) اضافه شود. دوزهای بزرگ بروموکریپتین (بیشتر از ۲۰ میلی‌گرم در روز) می‌تواند باعث احتقان بینی، خشکی دهان، طعم فلزی، کرامپهائی در ساق پا و واکنشهای دیستونیک، توهمات بینائی و آرتیمی قلبی شود.

درمان با کلومیفن پاسخ نداده‌اند. درمان باید با Pelvic Ultrasound مکرر توسط متخصص زیر نظر باشد تا از تحریک زیاد تخمدان و ایجاد چندقلو زائی اجتناب شود. این هورمونها همچنین در درمان مردهای مبتلا به اولیگواسپرمی مربوط به نارسائی ثانویه بیضه‌ها مصرف می‌شوند ولی البته در نارسائی اولیه غدد جنسی بی‌تاثیر می‌باشند.

### کلومیفن

کلومیفن در ناباروری بدون تخمک‌گذاری باعث تحریک تخمک‌گذاری می‌شود ولی با ایجاد تخمک‌گذاری متعدد میتواند منجر به چندقلو زائی شود. در درمان ناباروری ناشی از سیندرم تخمدان پلی‌کیستیک (POS) مصرف می‌شود ولی باید در این مورد بعثت خطر افزایش اندازه کیست‌ها با احتیاط مصرف شود. برای این مورد ۵۰ میلی‌گرم در روز بمدت پنج روز در ماه مصرف می‌شود. اگر این دوز موثر واقع نشود دوره دوم درمان با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز بمدت پنج روز مصرف می‌شود. این دارو از طریق مسدود کردن گیرنده‌های استروژنی در هیپوتالاموس عمل می‌کند و پائین طریق فیدبک منفی اعمال شده توسط استروژن روی هیپوتالاموس را حذف کرده و باعث تحریک ترشح گونادوتروپین‌ها می‌شود.

### داناژول

داناژول دارویی با خاصیت‌های متنوع، مهارکننده ترشح گونادوتروپین، فعالیت آندروژنی، آنتی استروژنی و آنتی پروژستازنی است. این دارو در درمان آندومتریوز و نیز در

### گونادوتروپین‌ها

هیپوفیز انسان هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون ایجادکننده جسم زرد (LH) ترشح می‌کند. FSH گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۳۰۰۰۰ است که در خانمها تکامل فولیکول تخمدانی را کنترل کرده و تکثیر سلول گرانولوزا را تحریک و تولید استروژن را افزایش می‌دهد. در آقایان اسپرما توژن را افزایش می‌دهد. LH نیز گلیکو پروتئینی با وزن مولکولی ۳۰۰۰۰ است و باعث تحریک تخمک‌گذاری شده و تولید استروژن از سلولهای تکال را تحریک کرده و باعث بوجود آمدن و ابقاء جسم زرد در خانمها میشود. در مردها، LH سنتز تستوسترون توسط سلولهای لیدیک را تحریک می‌کند و لذا نقشی در بالغ شدن اسپرما توسیتها و تکامل صفات ثانویه جنسی دارد.

گونادوتروپین ادراری انسان یا ئسه (HMG)، گونادوتروپین کوریونیک انسان (HCG) و LH مصنوعی بصورت تجارتي وجود دارند. این فراورده‌ها برای تحریک تخمک‌گذاری در خانمهای بکار میروند که تخمک‌گذاری ندارند و مشکل آنها نارسائی ثانویه تخمدان است و به

منوراژی و ژینکوماستی مصرف می‌شود و از حملات آنژیوادم در بعضی از بیماران مبتلا به ادم آنژیونوروتیک ارثی جلوگیری می‌کند. داناژول در ابتدا با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم چهار بار در روز، در روز اول سیکل قاعدگی داده می‌شود و بسته به پاسخ ایجاد شده تا ۲۰۰ میلی‌گرم چهار بار در روز معمولاً به مدت ۶ ماه مصرف می‌شود. مصرف آن در دوران حاملگی و شیردهی ممنوع است.

### ●● بروموکریپتین از راه خوراکی مصرف می‌شود و ۹۰ درصد از روده کوچک جذب می‌گردد. در کبد متابولیزه شده و دفع آن عمدتاً از طریق صفرا می‌باشد. ●●

داناژول میتواند باعث احتباس مایع در بدن و لذا افزایش وزن شود. تهوع و اثرات مربوط به اثر آندروژنی آن مثل آکنه، پرموئی، کلفت شدن صدا، طاسی با الگوی مردانه، یرقان کوله استاتیک و بندرت هیپرتروفی کلیتوریس، هیپرتانسیون خوش خیم داخل جمجمه‌ای، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی گزارش شده‌اند. داناژول روی چربیهای خون و حساسیت به گلوکز اثر سوء دارد و در صورت امکان باید از مصرف طولانی آن اجتناب شود.

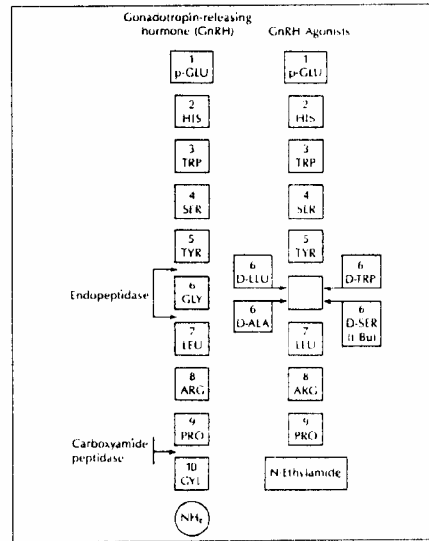
### آنالوگهای گونادورلین

#### ( Gonadorelin analogs )

گونادورلین (هورمون آزادکننده گونادوتروپین، GnRH) یک فاکتور آزادکننده FSH/LH است که توسط هیپوتالاموس تولید

می‌شود و بصورت تک دوز داخل وریدی برای ارزیابی هیپوفیز قدامی در بیماران بکار میرود که منظون به آسیب هیپوفیز هستند. مصرف ممتد آنالوگهای گونادورلین مثل لوپرولاید، بوسرلین و گوسرلین ابتدا باعث تحریک آزادی FSH/LH می‌شوند ولی بعداً باعث ایجاد کاهش در گیرنده‌های گونادورلین باعث کاهش آزادی FSH/LH شده و لذا در مردها و زنها منجر به Medical Orchiectomy / Ovariectomy می‌شوند. این روش در درمان سرطان پروستات و آندومتریوز، فیبروئیدها یا سرطان پستان بکار میرود. در مورد سرطان پروستات، مرحله تحریک اولیه با مصرف قبلی یک آنتی آندروژن (مثل سیپروترون استات) ختنی می‌شود. بوسرلین ۳۰۰ مایکروگرم سه بار در روز از طریق داخل بینی و گوسرلین ۳/۶ میلی‌گرم یک بار در ماه از طریق تزریق زیر جلدی بداخل دیواره قدامی شکم بمدت شش ماه تزریق می‌شود. اثرات جانبی از ایجاد Effective Ovariectomy قابل پیش‌بینی هستند و شامل علائم یائسگی مثل گر گرفتگی، خشکی واژن، کم شدن میل جنسی و کم شدن اندازه پستانها می‌باشند. بعلاوه ممکن است باعث تحریک موضعی مخاط بینی شوند. کم شدن ترشح استروژن باعث کاهش در دانسیته استخوانی می‌شود و لذا مصرف دراز مدت برای بیماریهای خوش خیم توصیه نمی‌شود. برای مواردی چون آندومتریوز، استراتژی منطقی، مصرف توام یک آنالوگ گونادورلین با مقادیر کم استروژن می‌باشد. شکل (۱) ترتیب اسیدهای آمینه GnRH و آنالوگهای آن را نشان داده و جدول (۱) قدرت و نیمه عمر بعضی از آنالوگهای

گونا دورلین را با گونا دورلین مقایسه می‌کند.



شکل (۱): ترتیب اسیدهای آمینه GnRH و آنالوگهای آن

تتراکواکترین ۱۵ دقیقه است و فقط کمی طولانی‌تر از نیمه عمر ACTH می‌باشد ولی سایر خواص آنها یکسان می‌باشد. تراکواکترین بعنوان یک عامل تشخیص در ارزیابی بیماری بکار می‌رود که مطلقاً به بیماری آدیسون هستند. یک دوز واحد ۲۵۰ مایکروگرمی از راه داخل ورید یا داخل عضله تزریق می‌شود و بعداً از بیمار نمونه خون گرفته شده و کورتیزول خون اندازه‌گیری می‌شود. با مصرف این‌ها خطر یک آنافیلاکسی واقعی وجود دارد. سابقاً تراکواکترین و ACTH برای درمان بیماریهای مزمن مثل آسم و بیماری کرون و بعنوان آلترناتیو کورتیکواستروئیدها مصرف می‌شدند ولی تراکواکترین دیگر برای چنین مواردی توصیه نمی‌شود.

## II - هورمونهای هیپوفیز خلفی

واژوپرسین (هورمون ضد ادرار یا ADH) و اوکسی توسین هورمونهای پپتیدی هستند که در هسته‌های سوپراپتیک و پاراونتریکولار هیپوتالاموس سنتز شده و از طریق رشته‌های عصبی به هیپوفیز خلفی جهت ذخیره شدن و آزاد شدن متعاقب منتقل می‌شوند.

### واژوپرسین

ADH در رابطه با تعادل مایع و الکترولیت و اوکسی توسین در رابطه با زایمان و شیردهی قابل بحث هستند.

افزایش اسمولاریته پلاسما باعث ایجاد تشنگی می‌شود که منجر به خوردن آب و ابقاء اسمولاریته پلاسما می‌شود و نیز باعث ترشح ADH یا آرژینین و واژوپرسین (AVP) توسط

نام ژنریک	قدرت	نیمه عمر (دقیقه)
گونا دورلین	۱	۴
لوپرولید (Leuprolide)	۱۵	۱۸۰
بوسرلین (Buserline)	۵۰	۸۰
گوسرلین (Goserline)	۵۰-۱۰۰	۳۶۰

جدول ۱: مقایسه قدرت و نیمه عمر آنالوگهای GnRH با گونا دورلین

### هورمون آدرنوکورتیکوتروفیک (ACTH)

ACTH امروزه کمتر مصرف درمانی دارد. یک آنالوگ مصنوعی آن که حاوی فقط ۲۴ اسید آمینه اولیه ساختمان ACTH است بنام تراکواکترین در دسترس است که فعالیت بیولوژیک ACTH را دارد. نیمه عمر

هیپوفیز خلفی می‌گردد که این هورمون در سطح سلولی، از طریق گیرنده‌های خود عمل می‌کند. گیرنده‌های ADH از طریق G-پروتئینها عمل می‌کنند.

بعضی از اثرات وازوپرسین مثل اثر ضد ادراری، و گشاد کردن عروق و نیز توانائی آن برای آزادکردن فاکتور انعقادی شماره VIII و فاکتور فون ویل براند، از طریق گیرنده‌های V<sub>2</sub> اعمال می‌شوند که با آدنیلیل سیکلاز مرتبط می‌باشند. تحریک گیرنده‌های V<sub>1</sub> باعث فعال شدن سیستم پیام‌رسانی فسفاتیدیل اینوزیتول در عضله صاف عروق و باعث به حرکت آوردن کلسیم و باعث انقباض شدید رگ می‌شود. گیرنده‌های V<sub>1a</sub> همچنین در کبد، کلیه و مغز وجود دارند و باعث گلیکوژنولیز، تحریک سسنتز پروستاگلاندین و مهار آزادی رسین می‌شوند و اعمال مرکزی مثل حافظه، ساخته شدن مایع مغزی نخاعی و کنترل مرکزی فشار خون را تحت تاثیر قرار می‌دهند. گیرنده‌های V<sub>1b</sub> در هیپوفیز قدامی وجود داشته و آزاد شدن کورتیکوتروپین را تحریک می‌کنند.

ADH، لوله‌های جمع‌آوری کننده را به آب قابل نفوذ می‌کند و در نتیجه آب، لوله‌های جمع‌آوری کننده را بطور غیر فعال و در جهت شیب غلظت از مایع داخل لوله به طرف مایع غلیظ خارج لوله‌ای ترک می‌کند. این عمل منجر به ساخته شده ادرار غلیظ و با حجم کم می‌شود. دیابت بی‌مزه یک بیماری غیرعادی است که بدو علت ممکن است ایجاد شود. اولاً بعلت کمبود در ترشح ADH، که در این صورت بنام دیابت بی‌مزه مرکزی نامیده می‌شود و بدنبال آسب سر یا جراحی عصبی و یا در اثر بعضی بیماریها

مثل سارکوئید که هیپوفیز خلفی یا هسته‌ها و یا سیستم‌های عصب دهنده آنها را گرفتار می‌کند، ایجاد می‌شود. ثانیاً بعلت کم شدن حساسیت لوله‌های جمع‌آوری کننده به ADH، که در این صورت دیابت بی‌مزه نفروژنیک گفته می‌شود. دیابت بی‌مزه نفروژنیک میتواند در اثر جهش در ژن مربوط به گیرنده V<sub>2</sub> وازوپرسین ایجاد شود. در بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه، کم آب شدن بدن یک مشکل ثابت نیست زیرا افزایش اوسمولالیته پلاسما قادر به تحریک تشنگی می‌باشد. در نتیجه پر نوشی وجود داشته و از کم آب شدن بدن و افزایش غلظت یون سدیم در پلاسما جلوگیری می‌کند اما بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه بهر علتی که بیهوش شوند بشدت در خطر دِهیدراتاسیون هستند.

## ● کلومیفن در ناباروری بدون تخمک‌گذاری مصرف شده و باعث تحریک تخمک‌گذاری می‌گردد، ولی با ایجاد تخمک‌گذاری متعدد می‌تواند منجر به چند قلوژیایی شود. 66

در دیابت بی‌مزه مرکزی، پر نوشی و پر ادراری میتواند با درمان توسط وازوپرسین جلوگیری شوند. چون ADH از غشاءهای مخاطی خوب جذب نمی‌شود لذا درمان مستلزم تزریقات مکرر آن می‌باشد.

معمولاً درمان توسط یک آنالوگ پایدار وازوپرسین موسوم به (D-آرژینین وازوپرسین (DDAVP) یا دس‌موپرسین انجام می‌گیرد که این فراورده وقتی داخل



## اوکسی توسین

اوکسی توسین باعث انقباض عضله صاف فوندوس رحم حامله در موقع زایمان و مجاری غدد پستان می‌شود. این هورمون از هیپوفیز خلفی، در اثر مکیده شدن نوک پستان و با تحریکات عاطفی بطور انعکاسی آزاد می‌شود. بیماری که در آن تولید اوکسی توسین زیاد یا کم شود شناخته نشده است. اوکسی توسین مصنوعی از طریق تزریقی موثر بوده و معمولاً از طریق اینفیوژن با سرعت ثابت، برای آغاز یا تحریک زایمان و غالباً پس از پاره شدن غشاءها مصرف می‌شود. در ابتدای درمان از یک دوز کوچک (مثل یک میلی واحد در دقیقه) استفاده کرده و در صورت نیاز افزایش داده می‌شود. اوکسی توسین همچنین بصورت دوز بولوس داخل عضلانی یا داخل وریدی، پس از زایمان (معمولاً همراه با ارگومترین که سریع‌تر اثر می‌کند) برای جلوگیری از خونریزی یا کنترل خونریزی پس از زایمان مصرف می‌شود.

اوکسی توسین مثل وازوپرسین نیمه عمر پلاسمائی کوتاه دارد (۵ تا ۱۰ دقیقه) و قسمت اعظم آن در بافت غیر فعال شده و فقط مقدار کمی از طریق کلیه دفع می‌شود. اوکسی توسین فعالیت ضد ادراری نسبتاً کمی دارد ولی دوزهای بزرگ آن میتواند باعث احتباس مایع شود.

## منابع:

1. Ritter, J.M. et al, Pituitary clinical pharmacology, 503 - 514, 1995.
2. Scoccia, B. et al, Gonadotropins and Gonadotropin releasing factors, in: Handbook of reproductive endocrinology and infertility, 75 - 109, (Rivlin, M.E; ed), 1990.

بینی مصرف شود بخوبی از مخاط بینی جذب می‌گردد. دوز آن برای بزرگسالان ۱۰ تا ۴۰ مایکروگرم در روز است که بصورت تک دوز یا در دو قسمت استنشاق می‌شود. دسموپرسین، آگونیست اختصاصی گیرنده‌های  $V_2$  است که گیرنده مسئول تاثیر وازوپرسین روی مجاری جمع‌آوری کننده است و از آنجائیکه فاقد اثر روی گیرنده‌های  $V_1$  موجود در سلولهای عضله صاف عروق بویژه شریانیهای مقاومت می‌باشد لذا فاقد اثر بالا برندگی فشار خون است. علاوه بر مصرف دسموپرسین در دیابت بی‌مزه، در شب ادراری (۲۰ تا ۴۰ مایکروگرم از طریق بینی در موقع خواب - در بچه‌های بالای ۷ سال) و همچنین از راه داخل وریدی قبل از جراحی در بیماران مبتلا به بیماری فون ویل براند و هموفیلی مصرف می‌شود زیرا غلظت فاکتور فون ویل براند و نیز فاکتور شماره VIII (در بیماران مبتلا به هموفیلی خفیف تا متوسط) را افزایش میدهد.

دیابت بی‌مزه نفروژنیک، گاهی ناشی از مصرف دارو است و عادی‌ترین علت آن مصرف لیتیم می‌باشد. در این صورت، میتوان بجای لیتیم، درمان علی‌البدل برقرار نمود. دیابت بی‌مزه نفروژنیک شدید یک بیماری وابسته به جنس نادری است که از جهش در ژن گیرنده  $V_2$  ایجاد می‌شود.

در این موارد وازوپرسین خارجی یا DDAVP بی اثر است. ولی مدرهای تیازیدی میتوانند پرادراری را در این بیماران درمان کنند و همراه با محدودیت نسبی در مصرف نمک بکار می‌روند.