

فارماکولوژی ترکیبات پروژستینی

دکتر محمد حسین پور غلامی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - گروه فارماکولوژی

خلاصه

دارند. بدون شک اصلی ترین کاربرد این ترکیبات در جلوگیری از بارداری است. با توجه به نقش پراهمیت این هورمون در بارداری، مسدود رقابتی گیرنده پروژسترون سنتز و امروزه به عنوان یک داروی سقط آور مورد استفاده

پروژسترون یکی از مهمترین هورمونهای استروئیدی بدن است که اثرات فیزیولوژیک متعددی را در بدن دارد. علاوه بر این ترکیبات پروژستینیک در کلینیک کاربردهای گوناگونی

قرار می‌گیرد.

دارد.

فیزیولوژی

پروژسترون یکی از مهمترین هورمونهای استروئیدی بدن است. اهمیت آن بدین دلیل است که این هورمون نه تنها دارای اثرات مستقیم و مستقل می‌باشد بلکه پیش‌ساز دیگر هورمونهای استروئیدی یعنی آندروژنها، استروژنها، گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها نیز هست.

۹۹ پروژسترون به واسطه مکانیزم‌های مختلف از جمله جلوگیری از انقباضات رحمی، نقش مهمی در حفظ بارداری دارد. ۶۶

پروژسترون اثرات متعددی را بر سیستم‌های مختلف بدن اعمال می‌کند که برخی از این اثرات به قرار ذیل می‌باشند:

■ به واسطه مکانیزم‌های مختلف از جمله جلوگیری از انقباضات رحمی نقش مهمی در حفظ بارداری دارد.

■ کاهش ناگهانی ترشح پروژسترون از کورپس لوتئوم در آخر سیکل، تعیین‌کننده اصلی شروع خونریزی است. ادامه غلظت بالا (مثلاً در صورت بارداری) و یا مصرف فرآورده‌های پروژستینیک مانع از ریزش آندومتر و شروع قاعدگی خواهد شد.

■ پروژسترون با تأثیر گذاری بر ترشحات غدد دهانه رحم این ترشحات آبکی را به ترشحات چسبنده تبدیل می‌نماید.

■ در تکثیر سلولهای acini غدد پستانی نقش

■ با تحریک آنزیم لیپوپروپروتئین لیپاز موجب ذخیره‌سازی چربی در بدن می‌شود.

■ اثری عمده بر کربوهیدراتها دارد بدین صورت که موجب افزایش ترشح پایه انسولین و پاسخ انسولین نسبت به گلوکز می‌شود. علاوه بر این موجب ذخیره‌سازی گلیکوژن در کبد و همچنین تحریک کتوژنز می‌گردد.

■ دارا بودن اثرات آنتی استروژنیک که احتمالاً از طریق تحریک تبدیل استرادیول به استرون (استروژن ضعیف‌تر) بواسطه القاء آنزیم هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، القاء متابولیزم استروژن (کونژوگاسیون با سولفات) و بالاخره سرکوب گیرنده‌های استروژنی اعمال می‌گردد.

■ در توبولهای کلیوی پروژسترون با آلدوسترون رقابت کرده و از این طریق موجب کاهش باز جذب سدیم می‌شود. به طور جبرانی این اثر ممکن است منجر به افزایش ترشح آلدوسترون گردد (مثلاً در بارداری).

۹۹ پروژسترون سطح پلاسمایی بسیاری از اسیدهای آمینه را کاهش می‌دهد، لذا دفع نیتروژن در ادرار را زیاد می‌کند. ۶۶

■ با تأثیر گذاری بر مرکز تنظیم حرارت در هیپوتالاموس، پروژسترون موجب افزایش دمای بدن به میزان یک درجه فارنهایت می‌شود. این اثر بعد از تخمک گذاری در میانه سیکل در خانمها قابل اندازه‌گیری است.

■ پروژسترون موجب افزایش پاسخ تنفسی

نسبت به دی اکسیدکربن می شود و به همین دلیل است که فشار دی اکسیدکربن آلوئولی و شریانی در فازلوتتال و یا در دوران بارداری کاهش پیدا می کند.

■ پروژسترون سطح پلاسمایی بسیاری از اسیدهای آمینه را کاهش می دهد و لذا دفع نیتروژن در ادرار را زیاد می کند.

99 با توجه به این که پروژستین ها موجب تحریک تنفسی می شوند، لذا از این ترکیبات ممکن است در درمان افراد چاق مبتلا به هیپوونتیلاسیون استفاده نمایند.

■ با تأثیر بر شبکه آندوپلاسمی صاف سلولهای کبدی موجب القاء بعضی از آنزیمهای کبدی می شود. علاوه بر این به نظر میرسد که پروژسترون دارای اثرات مرکزی مهمی نیز می باشد و در این راستا مشخص گردیده که پروژسترون و بعضی مشتقات آن دارای اثری دپرسیانت و خواب آور بر مغز می باشند. این اثرات احتمالاً از طریق تأثیر گذاری بر کمپلکس گیرنده GABA_A اعمال می شوند. البته قابل ذکر است که پروژسترون نیز همچون سایر استروئیدها دارای گیرنده های اختصاصی در بدن می باشد که اثرات گسترده آن در بدن از طریق این گیرنده ها اعمال می شوند.

کینتیک

پروژسترون به سرعت در کبد متابولیزه شده و از این رو دارای نیمه عمر کوتاهی (حدود

۵ دقیقه) می باشد. علاوه بر این پروژسترون اثرگذر اول بسیار شدیدی دارد به نحوی که بعد از مصرف دارو به صورت خوراکی تقریباً تمامی دارو طی همان عبور اولیه از کبد متابولیزه شده و دیگر داروی موثری وارد جریان عمومی خون نخواهد شد. پروژسترون در کبد به مشتقات گلوکوکرونییدی و سولفات پیرگنان تبدیل میشود. یکی از مهمترین متابولیت های پروژسترون پیرگناندیول است که اندازه گیری سطح پلاسمایی یا ادراری آن نمایانگر خوبی جهت ارزیابی میزان ترشح پروژسترون در بدن می باشد.

فرآورده های دارویی

امروزه مشتقات مختلفی از ترکیبات پروژستینیک تهیه کرده اند که به هر دو صورت خوراکی و تزریقی قابل استفاده می باشند. خود پروژسترون به صورت فرآورده روغنی از طریق داخل عضلانی مورد استفاده قرار می گیرد. فرآورده دیگر پروژسترونی IUD آن است که جهت جلوگیری از بارداری استفاده می شود. علاوه بر پروژسترون، مدروکسی پروژسترون استات، هیدروکسی پروژسترون کاپروات، مژسترون استات، نوراتیندرول، نوراتیندرول استات، لینسترول و نورژسترل را می توان به عنوان عمده ترین فرآورده های پروژستینیک نام برد.

کاربردهای بالینی

بدون شک عمده ترین کاربرد پروژستین ها در فرآورده های ضد بارداری می باشد. در این زمینه فرآورده تزریقی دپومدروکسی

پروژسترون استات به صورت تزریق هر سه ماه یک بار مورد استفاده قرار می‌گیرد. فرآورده‌های خوراکی پروژستینیک به تنهایی (mini pill) و یا به همراه یک استروژن به صورت قرصهای خوراکی ضدبارداری به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند (مراجعه شود به داروهای ضد بارداری).

خونریزی ناشی از نقص عملکردی رحم

یک اختلال رایج است که با خونریزی نامرتب و گاه طولانی مدت ظاهر می‌شود. این اختلال بیشتر در دختران در اوایل دوران بلوغ و قبل از سیکل‌های اولتوری منظم و همینطور در خانمها در نزدیکی یائسگی رخ می‌دهد. علت آن را اثرات ممتد استروژن که منجر به هیپرپلازی آندومتر می‌شود و همینطور کمبود پروژسترون در این ایام می‌دانند. در صورتی که خونریزی منشاء دیگری نداشته باشد، در اینجا از پروژستین‌ها باهدف قطع خونریزی و تنظیم سیکل به صورت دوره‌ای استفاده می‌کنند.

دیسمنوره

درمان ترجیحی در دیسمنوره استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی است و در افرادی که به این درمان جواب مساعد نداده باشند می‌توان با مهار اوولاسیون به این هدف رسید. در اینجا از ترکیب یک پروژستین و یک استروژن به صورت دوره‌ای در روزهای ۵ تا ۲۵ سیکل استفاده می‌نمایند.

سندرم قبل از قاعدگی

اختلالی است که تا به امروز پاتوژنز آن

نامشخص باقی مانده است. علائم جسمی - روحی موجود در این سندرم ممکن است تا حدودی مربوط به تغییرات غلظت هورمونی و تغییرات الکترولیتی در آخر سیکل باشد. پروژستین‌ها از جمله داروهایی هستند که جهت کنترل این سندرم به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته‌اند اما تاکنون اثربخشی این ترکیبات در کنترل این سندرم به اثبات نرسیده است.

از پروژستین‌ها به طور گسترده جهت جلوگیری از سقط استفاده نموده‌اند، لیکن شواهد حاکی از آنست که در اکثر بیماران این شیوه درمانی تأثیر مثبتی ندارد. ۶۶

البته در بعضی از افراد شدت بیماری در حدی است که می‌بایست با استفاده از ترکیب استروژن-پروژسترون اوولاسیون رامهار نمود.

آندومتريوز

در مواردی که به نظر میرسد درد موجود در آندومتريوز ریشه‌ای همانند درد دیسمنوره داشته باشد در این موارد درمان نیز همانند درمان دیسمنوره خواهد بود. در بعضی موارد شدیدتر، درد ممکن است به علت رشد توده‌های خارج رحمی باشد. در اینجا درمان دراز مدت با استروژن به تنهایی جهت جلوگیری از خونریزی اثرات درمانی به همراه داشته است اما استفاده از پروژستین‌ها اثرات بهتری را بدنبال داشته و گزارش گردیده که متعاقب درمان با پروژستین، حجم توده آندومتري نیز تحلیل یافته است. با این روش درمانی، تسکین علامتی در ۸۰ درصد و

بازیابی توان باروری در ۵۰ درصد افراد گزارش شده است. البته امروزه در درمان آندومتریوز از داروهای دیگر نظیر دانازول و آنالوگهای GnRH نیز استفاده می‌نمایند.

جلوگیری از سقط

از پروژستین‌ها به طور گسترده جهت جلوگیری از سقط استفاده نموده‌اند، لیکن شواهد حاکی از آنند که در اکثر بیماران این شیوه درمانی تأثیر مثبتی ندارد. البته در آن دسته از بیمارانی که با کمبود ترشح پروژسترون مواجه هستند مصرف این ترکیبات ممکن است اثر بخشی داشته و از بروز سقط ممانعت نماید. در این افراد ابتدا می‌بایست غلظت پلاسمایی و ادراری متابولیت‌های پروژسترون (نظیر پرگنایول) را اندازه‌گیری نمود. علاوه بر این صدمات احتمالی به جنین در اثر مصرف دارو را نیز باید در نظر داشت. مصرف پروژستین‌ها در دوران بارداری ممکن است موجب پرمویی و همینطور نقص ساختمانی در مجرای تناسلی جنین گردد.

هیپو و نتیلاسیون

از جائیکه پروژستین‌ها موجب تحریک تنفس میشوند، لذا از این ترکیبات ممکن است در درمان افراد چاق مبتلا به هیپو و نتیلاسیون استفاده نمایند.

وقفه بلوغ زودرس در کودکان

مصرف ترکیبات پروژستینی نظیر مدروکسی پروژسترون استات باعث کاهش ترشح گونادوتروپین‌ها و در نتیجه

کاهش سنتز و آزادسازی آندروژن‌ها یا استروژن‌ها گردیده و به این دلیل در کنترل بلوغ زودرس با منشاء هیپوفیزی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

سرطان آندومتر

پروژستین‌ها ممکن است به عنوان درمان کمکی در کنترل سرطان آندومتر عودکننده یا متاستاتیک آندومتر به کار گرفته شوند. در این زمینه بیشتر از مدروکسی پروژسترون استات استفاده می‌نمایند.

میفپریستون (Mifepristone)

یک داروی ضد پروژستین است که با رقابت با پروژسترون از اتصال آن به گیرنده جلوگیری می‌نماید. علاوه بر این میفپریستون دارای فعالیت ضد گلوکوکورتیکوئیدی و ضد آندروژنی ضعیف نیز می‌باشد. ولی اثرات استروژنی، ضد استروژنی، ضد مینرالوکورتیکوئیدی یا ضد مینرالوکورتیکوئیدی ندارد. این دارو با جلوگیری از اثرات پروژسترون بر روی رحم حامله موجب بروز سقط می‌شود. اثر آن در خانمهای غیر حامله با قاعدگی طبیعی، بستگی به زمان مصرف دارد. زمانی که در نیمه اول فاز لوتئال مصرف شود موجب بروز خونریزی خواهد گشت. اگر در اواخر فاز لوتئال مصرف گردد، یک تا سه روز بعد خونریزی شروع گشته، فاز لوتئال کوتاه شده ولی فاز فولیکولار بعدی را طولانی‌تر خواهد کرد. مصرف دارو طی ۳ روز اول دوران قاعدگی تأثیری بر سیکل نداشته است ولی مصرف آن

در اواخر فاز فولیکولار موجب طولانی گشتن این فاز از طریق ممانعت از ظاهر شدن پیک ترشحی LH در میانه سیکل می شود. از این طریق ممکن است پیک ترشحی LH تا ۱۵ روز به تأخیر بیافتد.

● پروژستین‌ها ممکن است به عنوان درمان کمی در کنترل سرطان آندومتر عود کننده یا متاستاتیک آندومتر بکار گرفته شوند. در این زمینه بیشتر از مدروکسی پروژسترون استات استفاده می نمایند. 66

در سه ماهه اول حاملگی، میفپریستون در ۲۶ تا ۴۸ ساعت اول بعد از مصرف موجب القاء فعالیت رحم گردیده و حساسیت میومتر به پروستاگلاندین‌ها را زیاد می کند. در کنار این تولید پروستاگلاندین $F_2\alpha$ نیز افزایش می یابد که با استفاده از ایندومتاسین میتوان جلوی این افزایش را گرفت ولی حتی از این طریق هم نمی توان جلوی فعالیت ایجاد شده در رحم ناشی از میفپریستون را گرفت. بنابراین به نظر میرسد که اثر سقط آور این دارو از طریق مکانیزمهای دیگری اعمال می شود. علاوه بر این در خانمهای حامله، میفپریستون موجب شلی دهانه رحم نیز می شود.

بعد از مصرف خوراکی یک دوز ۶۰۰ میلی گرمی حداکثر غلظت خونی آن یک تا یک و نیم ساعت بعد ظاهر می شود. میفپریستون حدود ۹۸ درصد اتصال پروتئینی دارد که در این راستا عمدتاً به α_1 اسید گلیکو پروتئین متصل

می گردد. دفع دارو عمدتاً (۹۰٪) از طریق مدفوع صورت می گیرد.

به منظور اثربخشی بیشتر، امروزه جهت القاء سقط میفپریستون را به همراه یک دوز پائین از یکی از مشتقات PGE2 یا $PGF2\alpha$ استفاده می نمایند که این رژیم در ۹۵ درصد از خانمهایی که بارداری آنها تا روز ۴۹ بوده است موجب سقط کامل شده است. تاکنون مطالعات متعددی پیرامون مقادیر مصرفی این دارو به تنهایی یا به همراه یک پروستاگلاندین در روزهای مختلف بارداری انجام شده است. از این دارو همچنین برای القاء سقط در موارد مرگ داخل رحمی جنین در سه ماهه دوم یا سوم بارداری نیز استفاده می نمایند. یکی دیگر از کاربردهای میفپریستون جلوگیری از بارداری بعد از نزدیکی است. تاکنون برای این کار از اتینیل استرادیول استفاده می کردند اما اکنون مشخص شده است که اثربخشی میفپریستون در این زمینه برابر با اتینیل استرادیول میباشد. اثر بخشی احتمالی این دارو در متعدد موارد دیگر نظیر سرطان پستان، آندومتریوز، سندرم قبل از قاعدگی، سندرم کوشینگ و ... تحت بررسی می باشد.

منابع:

- Baulieu, E.E : The steroid hormone antagonist Ru486. *Endocrinol metab.* 20: 873 - 893, 1991.
Brogden, R.N., Goa K.L. & Faulds, D.: *Mifepristone.* *Drugs* 45: 384 - 409, 1993.
Goldfien, A.: The gonadal hormones & inhibitors. In *Basic & clinical pharmacology* (Katzung B.G.ed.) 6th. ed.pp 608 - 636.
Murad, F. & Kuret J.A. : Estrogen and progestins. In: *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* (Gilman A.G.) 8th. ed. Pergamon Press. pp. 1384 - 1412, 1990.