

מבוא:

אתרי פעולה לתרופות:

1. רצפטורים לנירוטרנסמיטורים
2. תעלות יוניות – תרופות מסוימות משבשות את פעולת התעלה. למשל Lidocaine חוסם את פתיחת תעלת נתרן – מונע מעבר אות עצבי.
3. אנזימים – האנזים יעבוד על הסובסטרט המלאכותי. ייתכן גם שהתרופה הופכת לפעילה רק לאחר פעולת האנזים עליה.
4. טרנספורטרים – התרופה עוברת דרך הטרנספורטר במקום החומר האנדוגני – למשל קוקאין במקום דופאמין ופרוזק במקום סרוטונין

סיבות לפיתוח תרופות חדשות:

1. אין תרופה פעילה
2. תופעות לוואי\טוקסיות
3. אין מספיק Efficacy
4. שיפור פרמקוקינטיקה
5. נוצרה סבילות לתרופה קיימת
6. תגובה שונה בין חולים

ניסוי קליני:

1. מתנדבים בריאים – פרמקוקינטיקה, טוקסיות
2. חולים – Efficacy, קביעת מינון סטנדרטי
3. ניסוי מבוקר על חולים עם קבוצה שמקבלת פלצבו.
4. שחרור לשימוש כללי

פרמקוקינטיקה:

1. ספיגה לתוך הגוף
2. פיזור התרופה לאיברים השונים
3. סילוק התרופה – דרך הכבד או ללא שינוי מטבולי דרך השתן\מרה.

תרופות עוברות ממברנות באמצעות:

- דיפוזיה
- תעלות יונים
- טרנספורטר
- פינוציטוזה (שק קטן שנוצר בממברנה)

פירוק תרופות:

1. Phase I Reaction – הוספת קבוצה פולארית להגדלת המסיסות במים.
2. Phase II Reaction – הוספת מולק' יותר מורכבת. באופן כללי – הגדלת הפולאריות. השוני הוא בדרך.
3. מעכל ציטוכרום P450 – חמצון של התרופה תוך שימוש ברדיקל חופשי של חמצן. ציטוכרומים שונים לתרופות שונות.

סילוק תרופות:

1. Single Compartment – כל התרופה נמצאת המכיל אחד שממנו נעשה הסילוק.
2. Two Compartment (הנפוץ בגוף) – החומר היוצא מהמיכל ה-1 יכול לספוג או להחזיק את התרופה. יש תנועה בין המיכלים לפני הסילוק.

פרמקודינמיקה:

מקום הקישור של התרופה:

1. תעלה – לחלק החיצוני
2. רצפטורים המשופעלים ע"י G-Proteins – לחלק הפנימי במקום בו אמרו להקשר ה-G Protein
3. Kinase Linked Receptors – לחלק החיצוני
4. רצפטורים לסטרואידים – ל-C' שלהם.

Efficacy:

הגדרה: היכולת של האגוניסט להוציא תגובות תאיות אחרות – ליצור שליחים משניים.

מסלול ה-cAMP:

אדנילאט ציקלאז יוצר cAMP מ-ATP. הפירוק נעשה ע"י פוספודיאסטרזאז. המנגנון: אגוניסט נקשר לרצפטור שמפעיל חלבון G ויש שפעול של אדנילאט ציקלאז. ה-Efficacy קשור לאיך האגוניסט מפעיל את הרצפטור ליצירת השליח המשני בתוך התא.

מסלול הפוספואינוזיטים:

PLC מפרק את PIP₂ ונוצרים שני שליחים משניים: IP₃ – שחרור סידן ממברנות פנימיות DAG – משפעל PKC המתווך פעולות תאיות אחרות.

אתרי קישור:

1. תעלות יונים - Ligand linked receptors – קישור לרצפטור מאפשר מעבר יון. דוגמה – רצפטור ניקוטיני. לוקח מילי שניות
2. רצפטורים מצומדי חלבוני G – נקשר לרצפטור וגורם ליצירת שליחים משניים. לוקח שניות. דוגמה – רצפטורים מוסקרינים ואדרנרגיים.
3. רצפטור TKR – קישור לרצפטור מפעיל את הקינאז. לוקח דקות. דוגמה – רצפטור לאינסולין.
4. רצפטורים תוך תאיים – מצוין בגרעין התא. רצפטור + ליגנד משפעלים תעתוק ל-mRNA. לוקח שעות. דוגמה – רצפטורים להורמונים סטרואידים ואסטרואגן.

Efficacy של תרופה מושפע מ'מס' גורמים:

1. מספר רצפטורים על התא.
2. הפעלה קונסטיטטיבית של הרצפטור ע"י התרופה.
3. סוג הקשר לרצפטור ויכולת ליצור שליחים משניים.
4. האם התרופה אגוניסטית מלאה, חלקית או אנטגוניסט (Efficacy = 0)

פוטנטיות של תרופה – היכולת של התרופה להוציא תגובה ביולוגית. מתייחסים לאפיניות ול-Efficacy. על כן לאנטגוניסטים אין פוטנטיות.

סוגי אנטגוניסטים:

1. תחרותי הפיך או בלתי הפיך.
2. לא תחרותי
3. פיזיולוגיים – טיפול ברגישות לעוקץ.
4. כימיים – למשל קלטורים או חומר אחר הלוכד חומר רצוי.
5. פרמקוקינטיים – השפעה על פיזור התרופה או סילוקה. למשל, השפעה על ציטוכרום P450

מערכת העצבים:

מערכת עצבים מרכזית – מח וחוט שדרה
מערכת עצבים פריפריית:

1. וולונטרית.
2. א-וולונטרית.

מערכת עצבים אינטרינסיית – אחראית על מערכת העיכול. עובדת עם עצבים מהמערכת האוטונומית.

המערכות הסנסוריות:

אָפּרנטי – מהפריפריה אל המוח
אָפּרנטי – מהמוח אל הפריפריה

המערכת האוטונומית:

1. פארסימפטטית – תפקוד נורמאלי של הגוף – דופק איטי, עיכול, חלוקת זרימת דם בגוף, אישון מכווץ.
2. סימפטטית – פעולה בשעת לחץ ודחק. בעיקר הפעלת שרירי שלד, שריר הלב והרחבת שריר העין.

נוירוטרנסמיטורים במערכת הרצונית:

נוירוטרנסמיטור = אצטיל כולין
אגוניסט = ניקוטין
אנטגוניסט = Curare

נוירוטרנסמיטורים במערכת הפריפריית - פארסימפטטית:

נוירוטרנסמיטור = אצטיל כולין
אגוניסט:
פוסט גנגליוני – ניקוטין
תא מקבל – מוסקרין

אנטגוניסט:

פוסט גנגליוני – הקסמתוניום
תא מקבל – אטרופין (כמו השפעת המע' הסימפטטית)

נוירוטרנסמיטורים במערכת הסימפטטית:

נוירוטרנסמיטור:
פוסט גנגליוני – אצטיל כולין
תא מקבל – נוראדריןלין

אגוניסט:

פוסט גנגליוני – ניקוטין
תא מקבל – α, β בהתאם לרצפטור

אנטגוניסט:

פוסט גנגליוני – Curare
תא מקבל – α, β בהתאם לרצפטור

אצטיל כולין – מסונתז ע"י CAT. הכולין ממוחזר לתא לאחר פירוק ה-Ach.

רצפטורים מוסקרנים :

האגוניסט Pilocarpine – מגרה העצב הפאראסימפטטי בעין לכיווץ האישון ומסייע בניקוז נוזלים מהעין בטיפול בגלאוקומיה ומוריד את הלחץ התוך עיני.
האנטגוניסט , אטרופין , מרחיב את האישון. שימוש הוא מניעת האטת קצב הלב.

רצפטורים כולינרגיים:

מעכבי אצטיל כולין אסטרז:

1. הפיכים – tacrine . נותן עיכוב קצר
2. בלתי הפיכים – אורגנופוספטים. משמשים כחומרי הדברה. ניתן לתת מיידית חומר שפותח את הקשר לאנזים.

סינתזת נוראדריןלין:

מסונתז מטירוזין שעובר הידרוקסילציה והוספת עוד OH לקבלת Dopa ואז דה-הידרוקסילציה לקבלת Dopamine. הידרוקסילציה של הדופאמין נותנת נוראדריןלין. ביותרת הכליה ניתן לקבל ע"י מתילציה אדרנלין.

MAO – אנזים שמפרק נוראדריןלין ודופאמין. הדופאמין מוכנס לוסיקולות אגירה בעזרת VMAT ושם הוא הופך לנוראדריןלין. לנוראדריןלין יש נטייה לצאת והוא מוכנס בחזרה ע"י VMAT. לאחר פעולת הנוראדריןלין הוא מוכנס לתא ע"י **Uptake1** ושם מפורק ע"י MAO או מוכנס לוסיקולה

Resepine – חוסמת VMAT – מרוקנת את תכולת הוסיקולה ומונעת פעולת המע' הסימפטטית. הבעיה היא שהיא גורמת לכך גם המע' המרכזית וזה פוגע בשמירה על מצב רוח תקין ע"י נוראדריןלין וסרוטונין שמשמש אף הוא ב- VMAT.

Phenelzine – מחסלת את MAO – עלייה בפעילות דופאמין, סרוטונין ונוראדריןלין. החולים נעשים עליזים יותר – תרופה לדיכאון.

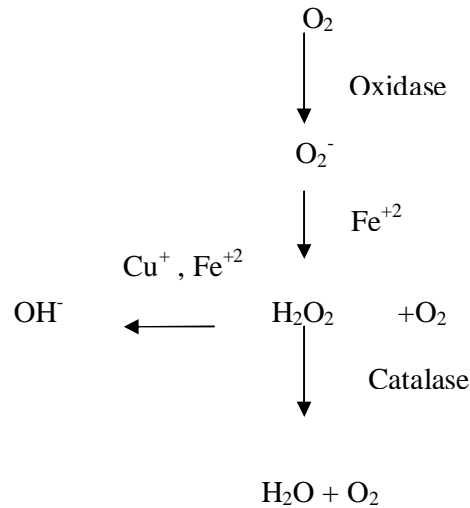
Prozac – מעכבת שאיבת סרוטונין לתוך הנוירון.

Tyramine – נכנסת לוסיקולה ומשתחלפת עם נוראדריןלין שיוצא לסינפסה.

אמפטמין – עמיד ל MAO וגורם לשחרור נוראדריןלין או דופאמין (בהתאם לנוירון).

עקה חימצונית

Reactive Oxygen Species- ROS



יש יצור רב של רדיקלים חופשיים במיטוכונדריה במעגל ציטוכרום P450.

NADPH אוקסידאז מופעל ע"י הרבה חומרים אנדוגנים כגון Angiotensin II. תרופות ליתר לחץ דם מונעות את השפעתו. אנטגוניסטים המקטינים את ייצור O_2^- ע"י חסימת החומר המפעיל את האוקסידאז הם לא ישירות אנטי-אוקסידנטים

- בהפיכת היפוקסנטין ל – Uric Acid יש שחרור מי חמצן. הטיפול נעשה ב – 2 דרכים:
1. Allopurinol – אנטי אוקסידנט שמעכב חמצון היוצר מי חמצן.
 2. עיכוב האנזים דהידרוגנאז היוצר מי חמצן.

Myeloperoxidase – יוצר חומצה היפר כלורית ממי חמצן יוני כלור.

ישנם גורמים חיצונים שיכולים בנוכחות מתכות כגון ברזל, ליצור רדיקל הידרוקסילי שיכול לפגוע ב-DNA ובנוסף לגרום ל-lipid peroxydation: נוצרים דיאנים של שומנים שעוברים עוד תהליכים עד קבלת אדלהידים. תהליך זה בלתי ניתן לעצירה.

ח. ארכידונית (חומר מוצא לפרוסטגלנדינים) המותקפת ע"י רדיקלים חופשיים הופכת ל-Isoprostanes – כמותם מהווה מדד לחמצון. הם גורמים לכיווץ כלי דם ולהגברת פעילות לויקוציטים. גם תהליך זה בלתי ניתן לעצירה.

תהליכים של RNOS

NO נוצר במערכות שונות. בריכוזים נמוכים יש לו פעילות חיובית, אולם מעל ריכוז מסוים גורמים RNOS לנזקים בדומה לרדיקלים חופשיים. הנזק נגרם עקב אינטראקציה עם רדיקליים חופשיים ולא ישירות של ה-NO. NO נוצר מארגנין בתהליך בו נוצר גם ONOO⁻ ויש צריכה של O_2^- . על כן NO נחשב כאנטי אוקסידנט.

יש קשר בין המסלולים של ROS ו-RNOS. למשל, יציאת O_2^- ממעגל ציטוכרום P450

אנטי-אוקסידנטים:

ע"פ הגדרה – מעכב חמצון של חומרים מסוימים. עיכוב של NO סינתאז אינם נחשבים, אם כן, לאנטי אוקסידנטים.

קיימות 3 קבוצות:

1. מעכבים על בסיס אנזימטי
2. Chain breaking – תפיסת הרדיקל החופשי ושירת שרשרת התגובות במסלול מסוים.
3. כלטורים – תופסים מתכות במע' שונות

אנזימטיים:

- האנזים SOD – מקטלז את הריאקציה $O_2 + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
- גלוטטיון פר-אוקסידאז – יש לו אינטראקציה עם המחמצן התאי גלוטטיון.
- קאטלאז – באבולוציה הוחלף עם גלוטטיון פר-אוקסידאז.

חלבונים כגון אלבומין, גלוטטיון ותורדוקסין המכילים קבוצות SH חשובות לשם היותם אנטי-אוקסידאנטיים. בתא יש יחס של יותר מפי 100 של גלוטטיון מחוזר לעומת מחומצן. תורדוקסין פועל בדומה לגלוטטיון. זו בעצם מערכת גיבוי לגלוטטיון בשניהם, החזרה למצב המחוזר נעשית ע"י NADPH.

:Chain Breaking

ויטמין E – מסיס בשומן.

ויטמין C – מסיס במים.

ויטמין E מגן על חלבונים מפני חמצון.

ויטמין C לוכד ROS ומחזר את ויטמין E למצב פעיל לאחר שהוא כבר לכד רדיקל.

Uric Acid הוא אנטי אוקסידאנט – לוכד רדיקלים ויוצר קומפלקסים לוכדי ברזל, החשוב בתהליכי חמצון.

מחלת פרקינסון (PD)

המחלה אדיופטית – הגורם אינו ידוע. יש מוות של נוירונים במח באזור בשם Substantia Nigra. העצבים שנפגעים הם דופאמינרגיים. ניתן לטפל בסימפטומים ע"י מתן מבוהן של L-Dopa.

סימפטומים עיקריים:

- רעד בתנועה, רעד כאשר החולה לא מבצע כל תנועה – בלתי נשלט.
- רעד המתגבר עם ניסיון לתנועה.
- הרעד מתחיל בצד אחד והופך לדו צידי עם התקדמות המחלה.
- הליכה איטית וקשיחה – איבוד עידון התנועה.
- איבוד שיווי משקל.

בנוסף יש גם מבט קפוא, פגיעה מנטאלית בחלק מהחולים, התגברות הרעד בהתרגשות.

סימפטומי המחלה: TRAP:

Tremor – רעד בעיקר בידיים

Rigidity

Akinisia / Bradykinesia – אבדן יכולת התנועה

Postural Instability- אבדן ש"מ

המחלה מחולקת ל-4 שלבים:

1. רעד בצד אחד שכמעט לא משפיע על התפקוד – בד"כ לא ניתנות תרופות.
2. רעד דו צדדי, פגיעה בהליכה וקשיחות בתנועה. חלק מהחולים נעצרים בשלב זה.
3. בעיקר גברים, בעיות בש"מ והליכה הרבה יותר קשה.
4. איטיות, קשיחות חמורה כך שלפעמים הרעד נעלם, וצורך בהליכון. טיפול ב-L-Dopa מקטין את הקשיחות וחושף את הרעד.

טיפוסי PD

- מחלה ראשונית - מחלה לא מורשת – לפחות מ-5% יש מקרים נוספים במשפחה.
- מחלה שניונית – זיהום קודם במח שקדם למחלה. מקרים שנובעים מהתמכרות לסם MPTP – אנלוג של הרואין שהורג נוירונים במח או מקרים שנובעים מטראומה- למשל, מכות מרובות בראש.
- סינדרום של סימפטומי PD – מחלות כגון סרטן או תרופות לטיפול בדיכאון, סכיזופרניה הגורמות לחוסר איזון בהפרשת דופאמין במח.

הצבע השחור של אזור ה-S.N במח נגרם מהצטברות של נוירו-מלינין, והוא נעלם במח של חולה. הנוירונים ששורדים יוצרים גופיפים בשם Lewy Bodies שהורסים את הנוירומלינין. גופיפי לואי הם סממן למחלה כאשר הם מצויים במח באזור המסוים הזה. הימצאותם במח באזורים אחרים יכולה לנבוע ממחלות אחרות.

המחלה בד"כ "מתפרצת" לאחר מוות של 70-80% מהנוירונים הדופאמינרגיים.

ה-S.N נמצא באזור במח בשם בזו-גנגליון האחראי על שליטה בתנועה – תנועות חלקות. העצבים הדופאמינרגיים שולחים אקסונים לאזור בשם Striatum ומעבירים אליו דופאמין. המחלה נגרמת מחוסר של דופאמין ב-Striatum ומוות של כ-80% מהנוירונים הדופאמינרגיים גורם למחוסר רציני בדופאמין.

טיפול פרמקולוגי ב – PD

חשובה ההפיכה של Dopa לדופאמין ע"י הדה קרבוקסילאז.
הדופאמין נשאב בחזרה לנוירון ע"י DAT. בהתמכרות להרואין, הסם PTP הופך ל- MPP⁺ העובר ב-DAT וגורם למוות של העצבים הדופאמינרגיים.
תרופות לסכיזופרניה מעכבות רצפטורים לדופאמין ולכן עלולים לקבל סימפטומים של PD.

התרופה הניתנת כיום הינה L-Dopa, משום שדופאמין לא עובר את המחסום למח. L-Dopa יותר יעיל מתערובת של איזומרי Dopa.
כאשר נותנים L-Dopa יש להשתמש גם במעכב של אנזים דה קרבוקסילאז כדי שלא תתקבל עליה של רמת דופאמין בדם – גורם לנזק.
ניתן לקחת L-Dopa רק למשך כמה שנים ולכן משלבים גם תרופות אחרות.
תופעת הלוואי הכי חמורה שלו היא תנועות לא רצוניות.
תרופות נוספות הן אגוניסטים של דופאמין ובד"כ מתחילים איתן את הטיפול ועוברים ל-L-Dopa כאשר יש החמרה.

מעכב של Mao_B מגדילה את כמות הדופאמין המופרש, אולם היא אסורה לשימוש ביחד עם מעכב של Mao_A שכן תהיה עליה ברמת קטכולאמינים שיכולה לגרום למוות.
מעכב של COMT – אנזים המפרק L-Dopa בדם.

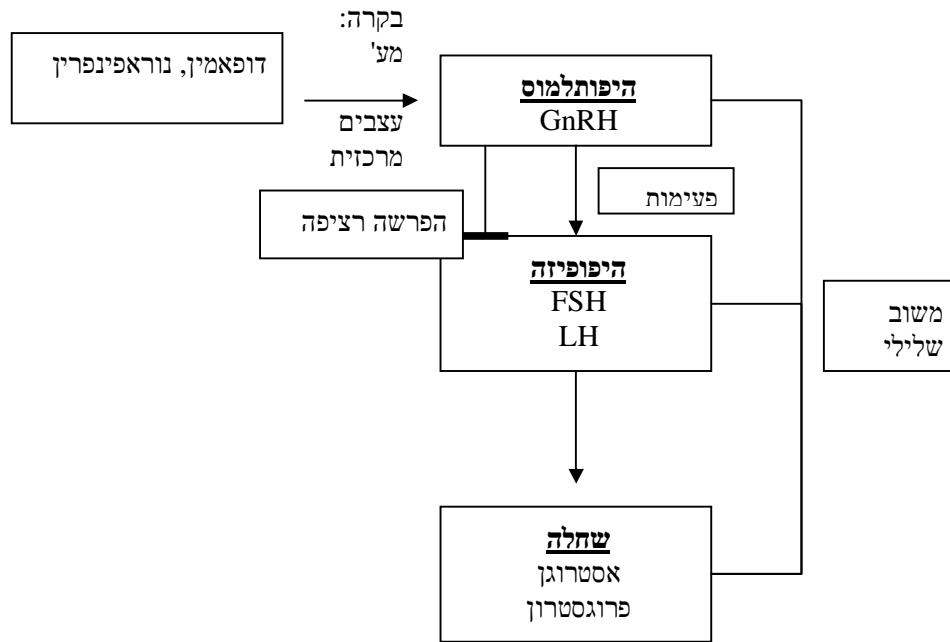
פרמקולוגיה אנדוקרינית

הורמונים כתרופות

- חוסר בהורמון – ניתן לתת הורמון להחזרת הגוף למצב תקין.
- עודף בהורמון – ניתן לתת תרופה המדכאת את הפרשת ההורמון או שתעכב את ההורמון עצמו.
- טיפול לא הורמונאלי לגמרי – נותנים ריכוזים גבוהים של ההורמון מעבר לרמה הפיזיולוגית. לא מנצלים פעילות פיסיולוגית של ההורמון.
- מטרת אבחון – בפעילות יתר של בלוטה רוצים לבדוק האם הבעיה היא בבלוטה או בגורם המבקר את פעולתה.

ניתן לתת תרופות שמשפיעות על הבלוטה עצמה או תרופות המשפיעות על רמת ההורמון בסירקולציה.
ניתן גם להשפיע על הרצפטורים להורמונים.

ציר היפותלמוס-היפופיזה-גונדות



יש צורך בהפרשה גבוהה יותר של LH. הבקרה השונה על FSH ו-LH נעשית ע"י:

1. רגישות שונה ל-GnRH
2. עיכוב הפרשה של FSH שלא פועל על LH
3. ההפרשה אינה רציפה (פעימתית) - שליטה על קצב וגודל הפעימה.

FSH ו-LH הם גליקופרוטאינים המורכבים מ-2 תת יחידות α , β כאשר α זהה ו- β שונה ביניהם. הגונדוטרופין HCG, מקורו לא בהיפופיזה והוא בעל שייר סוכרי גדול יותר. תת היחידה β שלו זהה לזו של LH והעמידות והפוטנטיות שלו עקב השייר הסוכרי הגדול הביאו לכך שישמש בתור תרופה נוחה.

GnRH - ניתן לגרום לתגובה שלילית או חיובית לפי קצב מתן ההורמון. משתמשים בנגזרות יציבות יותר. הוא מופרש גם ברקמות אחרות אולם השפעתו שם היא מקומית בלבד.

מבנה השחלה והמחזוריות השחלתית

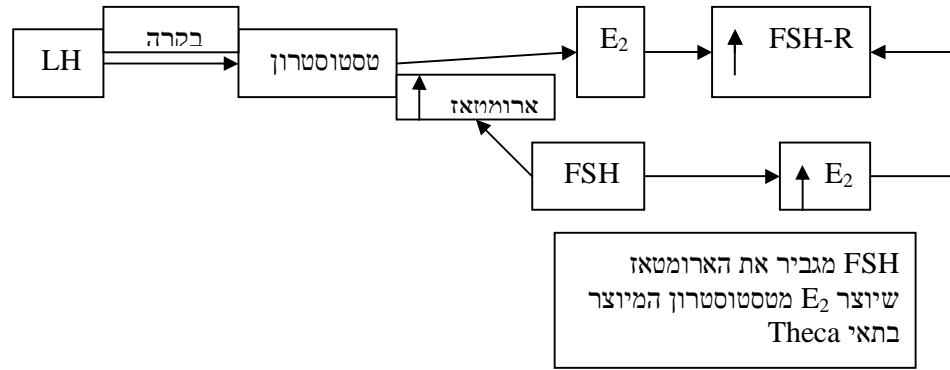
לזקיק יש 2 פאזות: זקיקית ולוטיאלית (גופיף צהוב)

הפאזה הזקיקית:

יש 3 סוגי תאים:

1. ביצית המוקפת נוזל הזנה
2. תאי גרנולוזה המוקפים ב-basal lamina
3. שכבה דקה של תאי Theca.

הזקיק מפריש רמות בזאליות של אסטרוגן (E_2) הגורם לפרוליפרציה של תאים הגרנולוזה שעליהם יש FSH-R ויש עליה ברגישות ל-FSH מה שמביא לעליה בייצור אסטרוגן - הגברה עצמית:



הטסטוסטרון מעכב את השפעת E₂ על הזקיף ובעיקר את העלייה ב-FSH-R ובכך שובר את התהליך הקטליטי.

FSH ביחד עם E₂ מגבירים את LH-R – עלייה ברגישות ל-LH. תוך כדי ההבשלה יש משוב חיובי ליצירת עוד LH ומתקבל פיק באמצע המחזור:

1. מאפשר את הביוץ
2. גורם לתאי הגרנולוזה להפריש יותר פרוגסטרון מאסטרדיול – תהליך הלוטאניזציה – יצירת הגופיף הצהוב.

פרוגסטרון ואסטרדיול מכינים את הרחם לקליטת ביצית מופרית. פרוגסטרון הופך את התאים למפרישים. במידה ואין הפריה הגופיף הצהוב יתנוון, כמות הפרוגסטרון המופרשת תרד והרקמה הרחמית תנשור ויתקבל הדימום.

במידה ויש הפריה יש הפרשה של ההורמון השלייתי hCG. hCG תומך בגופיף הצהוב להפריש עוד פרוגסטרון, המונע משריר הרחם להתכווץ ומונע את דחיית הביצית שהושתלה ברחם – השפעה אנטי אימונית.

פרוגסטרון + אסטרדיול גורמים לפרוליפרציה של הזקיפים בבלוטת השד שיצרו חלב. לאחר ה-1/3 הראשון הפרוגסטרון השלייתי ישתלט.

אסטרוגן

השפעות פרמקולוגיות ופיזיולוגיות של אסטרוגן

1. הורמון פרוליפריטיבי. בא לידי ביטוי בהתפתחות אברי המין הנשיים ועוד סממנים נשיים. הוא גם גורם להתחלת המחזור החודשי.
2. אסטרוגן שמופרש מן השחלה יכול לעכב יצירת LH ו-FSH בהיפופיזה ו-GnRH בהיפותלמוס – משוב שלילי. כאשר יש עליה ברמות האסטרוגן לקראת אמצע המחזור הוא גורם למשוב חיובי בהיפופיזה ע"י הגברת רגישות ל-GnRH ע"י העלאת רמת הרצפטורים אליו.
3. השפעות מטבוליות – מעכב את השפעת ה-PTH (פרה-תירואיד) על התפוררות העצם.
4. מעלה את רמת ה-HDL בדם. לכן לנשים בגיל הפוריות יש פחות סיכוי ללקות בהתקף לב.
5. יצירת חלבונים בכבד: CBG – חלבון קושר קורטיזול; SHBH – גלובולין שקושר הורמוני מין.
6. כאשר מטפלים במתן אסטרוגן דרך הפה הכבד נחשף לריכוזי E_2 גבוהים ויש עליה בייצור החלבונים הללו בכבד. לכן, ניתן להזריק דרך השריר או דרך מדבקה על העור.
7. הגברת ייצור מספר גורמי קרישה – עלול לגרום לקריש דם.
8. מעורב ברוב סרטני השד והרחם עקב היותו פרוליפריטיבי. הוא רק מגביר את הסרטן ולא גורם לו.
9. פרוגסטרוגן שניתן יחד עם אסטרוגן נותן השפעה מגנה מפני ההשפעה המזיקה של האסטרוגן – מוריד סיכוי לסרטן רחם.

מנגנון הפעולה:

ע"י קישור לרצפטור המסיס שלו בציטוזול הוא מסיר ממנו חלבון המונע את כניסת הרצפטור לגרעין. לאחרת הסרת חלבון ה-HSP יש דימריזציה של הרצפטור ונקשר לאתר ייחודי על גן המגיב לאסטרוגן. אסטרוגן נספג טוב בשומן ולא מסיס במים ועובר פרוק מהיר בכבד בפאזה מימית. על כן, נותנים נגזרת עמידה לפירוק בכבד, דרך הפה. ניתן גם להזריק של אסטרדיול או לתת נגזרות מסיסות במים.

השימושים הקליניים

1. גלולה למניעת הריון
2. כטיפול משלים לנשים בגיל הבלות- יש ירידה בהפרשת אסטרוגן ופרוגסטרוגן.
3. במצב חוסר התפתחות השחלה בילדות – מתן ריכוזים הולכים ועולים כחיקוי למצב הטבעי ואז במחזוריים כחיקוי לתהליך הטבעי.
4. מתן פרוגסטרוגן עם אסטרוגן - אסטרוגן לבדו, במיוחד ברחם, הוא בעל השפעה הרסנית.
5. מוריד את הסיכוי לאוטם שריר הלב ומחלות דומות.
6. מונע את גלי החום וההזעה המוגברת לנשים בגיל הבלות.

התוויות נגד אסטרוגן:

1. הריון – עשוי לגרום לגידולים בעובר.
2. אישה עם סרטן שד שהוכיחו שיש רצפטורים לאסטרוגן.
3. SERMS – פועלים כאגוניסטים באיברים מסוימים ואנטגוניסטים באברים אחרים:
 - a. Tamoxifen – אגוניסט ברחם ואנטגוניסט בשד
 - b. Raloxifen – אגוניסט בעצם והמע' הקרדיו-ווסקולרית ואנטגוניסט בשד וברחם.

צורות פעילות שונות:

- קישור לגורמי שעתוק הנקשרים ל-DNA

• קישור של הרצפטור לאסטרוגן אל DNA Response element.

יש שני סוגי רצפטור לאסטרוגן ER_{α} - הקלאסי, ו- ER_{β} שתפוצתו שונה בין הרקמות – מסביר את ההשפעות השונות של אסטרוגן.

Tibolone – תרופה שעוברת מטבוליזם ומתפרקת ל-3 חלקים:
 α, β הידרוקסי הנקשרים לרצפטור לאסטרוגן בעצם ובנרתיק ויוצרים השפעה דמוית אסטרוגן.
 δ - נקשר לרצפטורים לפרוגסטרון ואנדרוגן.

התרופה אם כן חיובית בעצם ובנרתיק ואנטגוניסטית בשד וברחם (שלא דרך הרצפטור)

פרוגסטרון

הפרוגסטרון מכיל את רירית הרחם לקליטת ביצית מופרית. אם יש הפריה מופרש β HCG הפועל כמו LH והגופיף הצהוב ממשיך להפריש פרוגסטרון. הוא פועל בד ביחד עם האסטרוגן ובשאר הרקמות נגדו. הוא חודר פסיבית לתא ונקשר לרצפטור מסיס המשמש כגורם שעתוק בגרעין. הוא נספג טוב בשמן ולמרות זמן חיים קצר בדם, חלק ניכר ממנו נספג ברקמת השומן, נאגר בה ונספג בצורה איטית וכך משך פעולתו מוארך. בפלסמה הוא נקשר בעיקר לאלבומין ויש לו זיקה גובהה ל – CBG ונמוכה ל – SHBG. הוא מפורק בעיקר בכבד ע"י הגדלת המסיסות במים. יש נגזרות כגון C_{19} העמידות יותר בפני הפירוק בכבד ופוטנטיות יותר – מאפשר לתת מינון נמוך בגלולות. עיקר השימוש בפרוגסטרון הוא בגלולה וכטיפול משלים בגילי הבלות. שאר השימושים הם בעיקר בעיכוב ממושך של פעולה שחלתית.

פבירסטון (Ru486) – אנטגוניסט לרצפטור לפרוגסטרון – מייצב את השפרון הקשור אליו ובכך מונע את השפעת הרצפטור על שעתוק. הוא משמש להפלה של הריון עד 7 שבועות. עקב חסימת הפרוגסטרון מתגברות התכווצויות הרחם והביצה מסולקת מדופן הרחם. יש גם עליה בפעולת הפרוסטגלנדינים, הגורמים גם הם להתכווצויות הרחם, בשל עיכוב הפרוגסטרון.

הגלולה למניעת הריון:

קיימים 3 סוגים עיקריים:

1. הסוג המשולב – קומבינציות שונות של נגזרות אסטרוגן ופרוגסטרון. הסוג הנפוץ והיעיל ביותר. נלקחת 3 שבועות ברצף ואז הפסקה של שבוע לאפשר את הדימום של המחזור. ישנם 3 סוגים של גלולות:
 - a. פאזה 1 – כל הגלולות מכילות אותו ריכוז של אסטרוגן ופרוגסטרון, בריכוזים הולכים ויורדים.
 - b. בי-פאזי וטרי-פאזי – יש שינויים בריכוז הנגזרת הפרוגסטינית בפאזה ה-2 או ה-3. כשהמחזור מחולק ל-3 פאזות, גם רמת האסטרוגן משתנה בהתאם לריכוזים במחזור.
2. גלולה פרוגסטינית יומית – רק נגזרת פרוגסטין במינון לא גבוה הנלקחת כל יום במשך המחזור. יש לה יתרונות:
 - a. במקרה של סרטן דש\רחם כשלא ניתן לתת אסטרוגן.
 - b. יש למטופלת יכולת לטפל בעצמה באופן סדיר.
 - c. ניתן להשתיל גלולה דומה מתחת לעור לשחרור איטי במקום לקחת כדור כל יום.
3. גלולת "היום שאחרי" – מכילה ריכוזים גבוהים של אסטרוגן. מונעת הריון אם נלקחת 72 שעות מקיום יחסי מין.

כשלוקחים אסטרוגן ופרוגסטרון בגלולה מתקבל רק המשוב השלילי ולא גם את המשוב החיובי שיש במצב הטבעי. עקב המשוב השלילי יש ירידה בהפרשת FSH ו-LH ונמנע הביוץ. בנוסף הם מקשים את החדרת הזרע לביצית וגם רירית הרחם נעשות פחות זמינה לקליטת ביצית מופרית. תופעות לוואי:

- אסטרוגן מעלה רמת גורמי קרישה- מעלה סיכויי לחדירת קריש דם למח או ללב.
- מעלה סיכוי לסרטן שד ומוריד משמעותית סיכוי לסרטן הרחם או שחלה.
- בחילות, הקאות, כאבי ראש, אבדן ש"מ לפעמים.

הגברת הפוריות:

בעיות פוריות בד"כ נובעות מפגיעה בביוץ הנובעות מבעיה ברמת ההיפופיזה או היפותלמוס ולכן מטפלים ברמת השחלה.

התרופה Clomiphene – אגוניסט חלקי של אסטרוגן המתחרה על המשוב השלילי ומעלה את רמת FSH ו-LH ואת הרגישות של ההיפופיזה ל-GnRH.

יש סיכון של קבלת זקיקים גדולים מאוד וציסטיים עקב השפעת FSH מוגברת.

אם יש צורך בטיפול חוזר מוסיפים גם hCG באמצע המחזור כדי לתמוך בגופיף הצהוב – מתגבר על ההשפעה האנטי לוטיאלית של התרופה.

התרופה hMG – בעלת סיכון גבוה, יחסית, לגירוי יתר שחלתי. מכיל FSH ו-LH. טובה במקרה של פגיעה בהיפופיזה – אין אפשרות להפריש FSH ו-LH. החיסרון הוא בכך שהיא מוזרקת ושיש סיכוי גבוה להפלות.

במקום hMG ניתן להשתמש ב-rFSH טהור – יותר מבוקר ממנו.

תרופה נוספת הינה ברומוקריפטין – מעכבת הפרשת פרולקטין המעכב הפרשת GnRH. הפרולקטין מופרש בגלל פעילות של דופאמין והתרופה היא אנטגוניסט לדופאמין.

GnRH - מתן פעימתי שלו המחקה את הפעילות הפיסולוגית יכולה לגרום לביוץ ומשמש גם לאבחון ציר היפותלמוס-היפופיזה

ומתן בצורה רציפה מעכב את פעילות השחלה – אנטגוניסט. משמש להפסקת הריון, מניעת ביוץ, התבררות מינית מוקדמת וטיפול בסרטן שד ורחם – יש לו פעילות אנטי פרוליפראטיבית.