



# PHARMACOLOGY



**DONE BY : Taha obaid**

# Estrogen & Clomiphene

Steroid sex hormones → male → Androgens ( testosterone)  
→ Female → Estrogens (estradiol)  
→ progestogens (progesterone)

- محطوط s عند الهرمونات مثل estrogens لانه بتشمل المجموعات ال natural بالاضافة الى مجموعات ال synthetic مثل ال progestogens في عنا ال natural منها و اسمه progesterone و عنا ال synthetic منها و اللي اسمه progestin

## Estrogen

اغلب المحاضرة هاي رح نحكي عن ال estrogen و بعض ال antiestrogen رح نتكلم بالبداية عن ال classification :

### Classification:

#### 1. Natural estrogens:

- **Estradiol** is the **major** estrogen secreted by the ovary.
- They are synthesized from the precursor, cholesterol, in a series of steps. **Aromatization** is the last step in estrogen synthesis
- In liver: Estradiol → oxidation → Estrone → hydroxylation → Estriol.
- **All three are active**, but **estradiol is the most potent estrogen**
- in Males: Small quantity of estradiol is derived from aromatization of testosterone in the *testes* and *extraglandular tissues*
- **Oral** natural estrogens are **inactive** and have a **short duration** of action due to hepatic 1st pass metabolism.
- Regulation of secretion:
  - Its secretion starts from the ovary under the effect of FSH → blood level ↑ gradually → feedback inhibition of FSH (also of LH at higher concentration) by direct action on hypothalamus- pituitary pathway.

بالبداية بهاد النوع ال natural في عنا اكثر من واحد اللي هم :  
1. estradiol و هاد يعتبر اهم estrogen موجود بالجسم  
2. estrone  
3. estriol

نقطة كيف تحول من ١ ل ٢ و من ٢ ل ٣ ما بتهمنا كثير بس بدنا نعرف انه هم ٣ و ال ٣ بتصنعوا داخل الجسم و انه اهم واحد هو الاول estradiol لانه يعتبر ال potent بينهم

- و برضوا بدنا نعرف انه ال estradiol بطلع بشكل رئيسي بال ovary بس بطلع من اماكن ثانية و طبعا بطلع من ال ovary تحت تاثير ال LH & FSH و بعد ما يطلع ال estradiol من ال ovary ببدا يصيرله feedback mechanism عشان يصير inhibition للافراز
- هلا بدنا نحكي عن ال male لانه قلنا بالميد انه الجسم بطلع جزء صغير من ال estrogen في ال testes or from extraglandular tissue
- و بدنا نعرف و اخذناه قبل انه ال precursor of estrogen هو ال cholesterol و يكون في خطوات كثير حتى يتحول لل estrogen بس بدنا نعرف انه اخر خطوة خالص في تكوين ال estrogen الها اسم خاص و اللي تسمى aromatization و معناه انه يتم اضافته ل aromatic ring على المركب
- و مثل ما قلنا انه دايم ال oral natural estrogen بكونوا inactive و الهم short duration بسبب ال hepatic 1st pass metabolism و هاد الحكي بتطبق بشكل اكبر على ال estrone & estriol اما بخصوص ال estradiol حتى الجزء اللي بضل منه يعتبر effective
- حاليا بداو يعملو micronized natural estrogen و اللي هو تكنيك معين في تصنيع حبوب ال estrogen حتى يكون ال تركيب معين او طريقة معينه بالتركيب حتى يصيرله حماية و ما يتكسر بالكبد حتى يكون الها better bioavailability

## 2. Synthetic estrogens:

- Steroidal: **Ethinylestradiol**, Mestranol
- Nonsteroidal: **Diethylstilbestrol** (stilbestrol)

- برضو هون عنا انواع كثيرة بس احنا بهمنا اكثر واحد مشهور اللي هو Ethinylestradiol و مش كثير بهمنا موضوع ال steroidal or nonsteroidal

## Actions:

- الاكشن اللي رح نحكي فيه هو شوي مشابه للي كان بعمله ال testosterone بال male مثل بالبداية مسؤول عن ال sex organ و مسؤول عن ال 2ry sex characters و بعض ال metabolic affect

### 1. **Sex organs:** pubertal changes in the female including:

- Growth of uterus, fallopian tubes and vagina.
- Vaginal epithelium → thickened, stratified.
- The proliferation of endometrium
- The cervix → a watery alkaline secretion → help sperm penetration.
- Sensitize the uterus to oxytocin.

- Deficiency of estrogens is responsible for atrophic changes in the female reproductive tract that occur after menopause.

- بالبداية حنكي عن الوظيفة المعنية بال sex organ يعني مسؤول عن development of female genital system مثل اللي بتحدث في ال puberal change و اذا صار في نقص بهاد الهرمون حيصير في عنا atrophic change ...

- التغييرات مكتوبة فوق ما بدها شرح عدى عند نقطة ال oxytocin هاد الهرمون اخذناه بال endocrine يساعد بعملية الولادة عن طريق عملية contractions of uterus و عنا هرمون ال estrogen بزود حساسية ال uterus لل oxytocin و معانها هيك بما انه يساعد بأخر عملية الحمل ف يزيد عنا هرمون ال estrogen باخر شهور الحمل

- و عنا بالنهاية لو حدث في نقص بهاد الهرمون مثل النساء اللي ببداو يدخلوا بسن ال menopause ف ببدا يصير عنا atrophic change of all female genital tract

## 2. Secondary sex characters

- Growth of breasts, proliferation of ducts and stroma, accumulation of fat.
- Appear of the pubic and axillary hair
- Feminization of body contours and behavior.
- Acne is common in girls at puberty (probably due to small amount of androgens produced simultaneously), so administration of estrogens → suppress pituitary-gonadal axis → ↓ acne.

○ هون عنا برضو قريب من قصة ال male هو مسؤول عن الصفات اللي بتميز الانثى عن الذكر مثل حدوث growth of breast عن طريق proliferation of duct and stroma و برضو ال fat بتبدا تتراكم

○ النقطة الثالثة اللي بتعطي ملامح الانثى مثل شكل الجلد و الشعر و الصوت و السلوك و غيره هاي كلها مسؤول عنها هاد الهرمون

○ برضو من ضمن الشغلات اللي ممكن تطلع وقت البلوغ اللي هي ال Acne اللي هو حب الشباب لانه هاد الحب قلنا على وقت ال male انه له علاقة بال androgen ف بما انه في small amount of androgen بنفرز مع ال estrogen ف يكون له تاثير و قلنا من العلاجات اللي بنستخدمها مع حب الشباب مثل دوا ال spironolactone لانه له antiandrogenic effect و مثل دوا ال cyproterone و هاد برضو antiandrogen

- بالإضافة لما نستخدم ال estrogen نفسه ممكن نعمل feedback inhibition و بالتالي رح نقلل ال hypothalamic- pituitary gonadal axis و من ضمن ال effect اللي رح يصير انه رح نقلل ال androgen اللي كان بصيرله secretion ف بنقلل ال acne او بنعالجها
- طبعا بنختار اي دوا رح نعطي حسب الحالة اللي رح تيجي لعنا فهاد الموضوع بالكليينيكال

### 3. Metabolic effects: Estrogens are **anabolic** (similar to than testosterone but weaker).

- Promotes fusion of epiphyses both in girls and boys.
- Maintaining bone mass by ↓ bone resorption ( ↓ osteoclast formation → ↑ expression of bone matrix proteins such as osteocalcin, collagen and alkaline phosphatase).
- ↓ plasma LDL and ↑ HDL & TGs levels
- Impair glucose tolerance → affects diabetic patients..

- و برضو هون عنا ال estrogen بتدخل بال metabolic effect و لقو انه هاد الدوا يعتبر anabolic مثل ال testosterone لكن ال estrogen يعتبر اضعف شوي
- لانه عنا ال male مثلا ال muscle عندها بتكبر اكثر و ما الى ذلك ف ما بنحتاج كل هال anabolic

- باول نقطة هون نفس قصة ال male لو في بنت عنا استخدمت دوا فيه هرمون ال estrogen رح تطلع اقصر من الطبيعي لانه هاد الهرمون يساعد على ال early fusion of epiphyses

- بالنقطة الثانية لقو انه بحافظ على bone mass و ذلك عن طريق انه بقلل ال bone resorption يعني بتقلل عملية الهدم الناتجة عن طريق خلايا ال osteoclast و هاد الحكي بصير لما ال estrogen يؤدي الى تقليل فعالية هاي الخلايا اللي بتدمر العظام مشان هيم ممكن يساعدنا في حالات ال osteoporosis

- برضو من ضمن نقاط ال anabolic effect لقوه انه بقلل ال plasma LDL و بزود ال plasma HDL يعني بقلل النوع السيء و بزود النوع الممتاز من انواع ال lipoprotein

- و اخر نقطة عنا لقو انه ممكن بمنع ال tolerance للجلكوز ف هاد الاشئ ممكن يزيد مستوى السكر بالدم بالناس المرضى بالسكري

### 4. Blood, body fluids and electrolytes:

- ↑ synthesis of clotting factors (II, VII, IX and X) → ↑ blood coagulability
- ↑ nitric oxide and PGI<sub>2</sub> production. → vasodilatation.
- ↑ cholesterol secretion & ↓ bile salt secretion → ↑ lithogenicity
- Salt and water retention → edema and ↑ BP after prolonged use.

آخر اشفي ممكن يعمله ال estrogen هون اجاللي هو تاثيره على الدم و ما داخل الدم مثل:

- I. اول اشفي يساعد ال estrogen على تصنيع ال clotting factor اللي هم ٢،٥،٩،١٠ و هاد يؤدي الى زيادة تخثر الدم معناها هاد الاشفي بضر ما بفيد مثل ممكن انه يعمل venothromosis
- II. بالاضافة لقو انه بزود ال nitric oxide و برضو بزود ال PGI2 (prostacyclin) و هاد يؤدي الى vasodilatation
- III. برضو لقو انه بزود تكوين و افراز ال cholesterol و بنفس الوقت بقلل افراز ال bile salt و اللي هي هاي مسؤولة عن digestion اللي بتصير لل fat عموما ف لما احنا نزول cholesterol و نقلل ال bile salt اللي المفروض بتدوبها ف رح نعمل هيك تراكم بال cholesterol و بتكون حصوات داخل ال bladder و هاد يسمى lithogenicity
- IV. برضو بالنهاية لقو انه مع الاستخدام الطويل ممكن يعمل salt & water retention ف ممكن يعمل edema و ممكن يؤدي الى زيادة ضغط الدم

## Mechanism of action:

- Estrogens bind to specific nuclear receptors in target cells → interaction with 'estrogen response elements' (EREs) of target genes in association with coactivator proteins → gene transcription → regulating protein synthesis.
- On binding an estrogen antagonist with the receptor → a different conformational changes in receptor and interacts with corepressor proteins → inhibiting gene transcription.
- **Two subtypes of ERs: ERα & ERβ**
  - Most tissues express both subtypes, but:
  - ERα predominates in uterus, vagina, breast, bone, hypothalamus and blood vessels
  - ERβ predominates in prostate gland of males and ovaries in females.

- احنا قلنا انه ال Hormone group كلهم بشتركوا بشغلة وحدة انه هم كلهم intracellular receptor ف يدخل الهرمون الى داخل الخلية و بعدين بتحد مع هاد ال receptor و بعملنا complex و بعدين هاد ال complex بتجه باتجاه النواه و بمسك ب specific gen و بما انه بمسك بالجينييات ف رح ياثر على ال gen transcription

- في نقطة عنا هون مهمة انه لما يمسك ال estrogen بالمستقبل تبعها اللي جوا الخلية و يبدا بتحرك باتجاه ال DNA و يرتبط مع ال specific DNA sequence يسمى هاد الجزء اللي يرتبط فيه هو (ERE) estrogen response element بالاضافة انه مع ال complex و ال ERE عنا

اشي ثالث يرتبط معهم و اللي هو اشبي اسمه Coactivators protein هاد التركيب الثلاثي يبدأ ياثر على ال gen transcription

- طيب هلا لما بدنا نيجي نعطي estrogen antagonist رح يصير العكس انه ال estrogen antagonist رح يروح و يعمل blocker لل receptor اللي موجود داخل الخلية و بعدين يدخل على النواه و يمسك ب specific response element بس الاشبي الثالث اللي رح يتحد معنا هو ال codepressor يعني بتعمل inhibition يعني حتمنا ال gen transcription و تقلل ال protein synthesis داخل الخلية

- في بعض الادوية اسمها antiestrogen يعني المفروض تمنع شغل ال estrogen لكن غيرو اسمها ل modeolator لانه لقوا انه هاي الادوية بتيجي في tissue معينه عكس ال estrogen و تعمل antiestrogenic effect و لكن في اماكن ثانية بتعمل نفس شغل ال estrogen ف ببعض الاماكن بتكون blocker و بالاماكن الثانية بتكون estrogen agonest الاختلاف يكون باختلاف ال protein اللي رح يمسك فيهم اذا كان coactevator او يمسك بال codepressor

عنا بالنهاية في انواع ال estrogen receptor :  
في عنا الفا و بيتا و موجودين بكل ال tissue لكن في بعض ال tissue يكون واحد اكثر من الثاني  
مثل:

- الفا : موجود اكثر بال uterus / vagina / breast / bone / hypothalamus/ BV
  - بيتا : موجودة اكثر بال prostat gland of male / ovaries in female
- بس بالنهاية الالية وحدة و البروتينات اللي رح ترتبط مع بعض هم نفسهم ...

## Pharmacokinetics:

- Estrogens are well absorbed orally and transdermally
- **Natural estrogens orally** → inactive due hepatic 1st pass metabolism.
- Estradiol, Estrone and Estriol are conjugated with glucuronic acid and sulfate → excreted in urine and bile.

○ الامتصاص تبع ال estrogen كان ممتاز و منيح حتى بال orally لكن كانت المشكلة انه ال natural اول ما تدخل الكبد بتكسر جزء كبير منها

لكن ال estradiol قلنا انه بضل منيح و فعال حتى لو تكسر جزء كبير منه بالكبد

○ و عنا ال 3 انواع ال natural قلنا انه الجسم بتخلص منهم عن طريق ال conjugated مع ال glucuronic acid مع ال sulfat group و بعدين بصيرله excretion in urine & bile

○ طيب ليش بنزل بال bile ؟؟

- **Enterohepatic circulation** occurs due to deconjugation in intestine → reabsorption.

- لأنه اللي نزل فيه رح ينزل داخل ال intestin و مثل ما بنعرف انه داخل المعدة في bacterial flora و في عنا هذول البكتيريا رح تبدأ تشتغل على انه تكسر هاد التركيب اللي بين الهرمون و ال acid بتعمل (deconjugation) ف بتخلي ال estradiol حر مرة ثانية ف يرجع بصيرله امتصاص داخل ال intestin ف هاد الاشئ بخلي الدوا long acting
- مشان هيك لازم نعرف انه حبوب منع الحمل ال estrogen بشكل عام بتاخذ حبة مرة وحدة باليوم لأنه هي long acting

### - Synthetic estrogens:

- IM preparations: slow absorption → prolonged action.
- Ethinylestradiol: orally → active and more potent - is metabolism → very slow → prolonged action

- بال synthetic عنا بعضهم بتاخذ IM و في عنا بعضهم بتاخذ orally

## Uses of synthetic estrogens:

### 1. Oral contraceptive pills.

- من اشهر استخداماتها هي oral contraceptives pills اللي اقراص منع الحمل و تنظيم الاسرة

### 2. Replacement therapy:

#### a. Postmenopausal hormonal replacement therapy (HRT).

- **decrease Vasomotor Symptoms:** hot flushes, sweating, paresthesias, pains
- **decrease Psychological disturbances:** irritability, depressed mood, loss of libido & self-confidence, anxiety
- **decrease Urogenital atrophy:** vaginal dryness, vulval shrinkage, vaginitis, itching, urinary urgency, predisposition to urinary tract infection
- **decrease Osteoporosis:** thinning and weakening of bone → minimal trauma → fractures especially of femur, hip, radius, vertebrae
- **decrease Dermatological changes** Thinning, dryness and loss of elasticity of skin, wrinkles, thin and listless hairs.

- b. Delayed puberty in girls: due to ovarian agenesis (Turner's syndrome) or hypopituitarism. (growth hormone and/or a small dose of androgen may be added for the rapid gain in height)

- c. Senile vaginitis: atrophic vaginitis that occurs in elderly women. (Topical therapy is commonly used. Oral can be used)

عنا ثاني استخدام هو ال replacement therapy يعني يكون في female ما عندها estrogen او نقص فيه و احنا بدنا نعطيهم estrogen و هم ٣ انواع من ال female اللي بدهم:

A. ال postmenopausal يعني كبرت ال female في بعضهم التغيرات لما تدخل هاد العمر بتكون خفيفة و بعضهم يكون التغيرات اللي عليهم شديدة جدا من هذه التغيرات اللي ممكن تصير بهاد العمر هي

- يكون عنا نتيجة ال vasomotor instabilities يؤدي الى vasomotor symptom ب بتبدا الانثى تحس دايمًا بحرارة بجسمها و برضو العرق بزيد عندها و يكون في تنميل متكرر و الم

- يكون عنا برضو حدوث اعراض نتيجة psychological disturbance مثل انه يجيها قلق او اكتئاب او نقص في الشهوة الجنسية و تقل الثقة بالنفس..

- يجيها urogenital atrophy بصير عندهم مثلاً vaginal dryness لانه ال epithelium ببدا يصيرله atrophy و بدل ما يكون في عنا ال thin fluid اللي بخليها wet هون بصير عنا نشفان و ببدا يصير عنا فرصة اكبر لحدوث ال vaginitis و برضو يصير في حكة و ممكن يصير في عنا urinary urgency

- ممكن يصير برضه osteoporosis لانه قلنا احنا ال estrogen مهم للعظام و لما يقل عنا هاد الهرمون ببدا ال bone mass تقل عن طريق انه يقل ال collagen & protein و يصير في عنا هشاشة و اي truma صغيرة يكون في فرصة كبيرة انه يكون في عنا كسر

- برضو ممكن يصير في عنا تغيرات بالجلد نفسه Dermatological changes ممكن يصير فيه thinning او نشفان و تجعدات كبيرة و ببدا الشعر نفسه يفقد البريق تبعه و يتساقط

هاي الاعراض اللي قلناها فوق هي الاعراض الشديدة اللي بتصير عند ال postmenopausal syndrome و كل هاد بسبب نقص ال estrogen ف احنا بنعطيها estrogen خارجي حتى نخفف كل هاي الاعراض

B. النوع الثاني اللي بدنا نعطيه هاي الهرمونات لخارجية للتعويض هي الاناث اللي اتاخرت في البلوغ Delayed puberty in girls بسبب انه يا في عنا ovarian agenesis يعني في عنا مشكله بال ovaries انه ما بتصنع الهرمون هاد او انه يكون السبب 2ry مثل ال hypopituitarism يعني عنا المشكلة من ال pituitary نفسها انه مش قادرة تطلعنا GnRH ف مش قادرة تعمل stimulation على ال ovaries حتى تطلعنا هرمون الاستروجين ف بنعالجها بهاد الاستروجين الخارجي و احنا برضو ممكن نضيف GH عشان حتى نحافظ على الطول المناسب لانه لو ارتفع عنا الهرمون هاد رح تتسكّر ال epiphysis قبل وقتها ...

C. برضوا ممكن نعطي ال estrogen لل Senile vaginitis و هاد الاشئ بصير عند النساء الكبيرات بالسن ببدا يصير عندهم atrophic vaginitis ف يعطوها estrogen حتى نساعد على proliferation of epithelium of vagina بالاضافة الى وضع اشياء topically مثل كريم مرطب

### 3. Dysmenorrhea:

- NSAIDs (PGs synthesis inhibitors) are the **first line** drugs,
- **Cyclic estrogen therapy + progestogen** → inhibiting ovulation (anovular cycles are painless) → for **severe cases**.

- ثالث اشئ ممكن احنا نعطي ال estrogen عشانه هو ال dysmenorrhea و اللي هو painful menstruation في بعث النشاء بجيهم الام بسيطة في هذه الفترة و لكن في منهم يكون الام كثير شديد و غير محتمل و بتكرر كل شهر بسبب يكون في عنا spasm بال uterus يسمى هاد الاشئ dysmenorrhea هون عنا بستخدموا:

1. NSAID احنا قلنا انه سبب ال dysmenorrhea ال spasm و هاد ال spasm بصير بسبب تكون ال PG و هاد الاشئ بعمل uterine contraction لهيك ال 1st line يكون عنا هاد الدوا NSAID

2. لو كانت الحالة خطيرة و ما بتستجيب للنوع الاول من الادوية بنعطيه بالحالة هاي Cyclic estrogen & progestogens و سميناه Cyclic لانه احنا رح نعطيه بشبه cycle الطبيعية تبعتنا انه بنعطيه مثلا لمدة ٢١ يوم و بعدين بنوقف اسبوع و لما نوقف الدوا بصير عنا shedding of endometriom و بصير عنا bleeding بعدين بنرجع ناخذ الدوا مرة ثانية لمدة ٢١ يوم بالخالصة انه بناخذ الدوا بنفس الطريقة اللي بشتغل فيه ال estrogen لو كان طبيعي هيك احنا بننتج اشئ اسمه artificial menstruation و بدل ما خلينا الهرمونات اللي جوا الجسم هي اللي تعمل ovulation و يكون في الم لا احنا هون بنوقف ال ovulation خالص و بنعطيها estrogen & progestogens حتى نعمل inhibition of ovulation لانه لقو انه ال ovulation هو سبب الالم اللي بصير عنا

### 4. Acne in girls: (It occurs at puberty due to ↑ androgen secretion).

- Estrogens → inhibit Gn release from pituitary → ↓ ovarian androgen.
- Topical therapy with antimicrobials, tretinoin and other drugs is preferred.

• قلنا نفس الكلام بخصوص ال Acne انه قلنا ممكن نعطي شغلات antiandrogen مثل ال spironolacton و مثل ال cyproterone و كمان ممكن نستخدم ال estrogen حتى نعمل inhibition لل Gn من ال pituitary و بمنع ال FSH & LH و بالتالي ال ovaries لا رح يطلع estrogen او حتى androgen ف بقلل ال Acne

- بالإضافة طبعا لاستخدام ال topical therapy في الحالات العادية قبل ما نفكر نستخدم ال systemic one like estrogen or antiandrogen

### 5. Dysfunctional uterine bleeding: Estrogens have adjuvant value

- Cyclic Progestogen is the effective therapy.

- في عنا برضو من ضمن استخدامات ال estrogen اشني اسمه dysfunction uterine bleeding و اللي هو نوع من ال bleeding بييجي في ال female genital و لكن اسبابه بتكون hormone disturbance ف بالتالي بتاثر على ال genital tract و اللي هو hypothalamic-pituitary Gn pathway ف بيبدأ يصير لها bleeding
- و اللي العلاج الاساسي تبعه هو ال progestogens لانه هو اللي بوقف ال bleeding لانه بصير في proliferation of epithelium & endomerium و يستخدموا ال estrogen ك مساعد فقط لاله

### 6. Cancer prostate:

- Estrogens → ↓ androgen production → produce relief in primary & metastatic cancer prostate
- GnRH agonists with or without androgen antagonist are preferred.

- احنا قلنا قبل هيك انه ال prostat يعتمد على ال Androgen ف ممكن نستخدم بال cancer prostat شغلتين اما antiandrogen او ممكن ببعض الحالات و خصوصا للي عندهم metastatic cancer of prostat نستخدم estrogen لانه ال estrogen لما نعطيه للذكر رح يصير في عنا feedback inhibition و يقلل ال androgen production

- برضو في شغلثا ثانية ممكن نستخدمها مثل GnRH agonist مع ال androgen agonist

### Adverse Effects

1. Nausea
2. Breast tenderness
3. Weight gain.
4. Endometrial hyperplasia
5. Increase risk of endometrial & breast cancer.
6. Hypertension & thromboembolism (increase blood coagulation).
7. In male: feminization - impotence -decrease libido - gynecomastia.

# Antiestrogens

## 1. Clomiphene

### Mechanism:

- **Partial-agonist estrogen** that acts **centrally**:
- Blocks **central estrogen receptors** in hypothalamus—> prevents normal feedback inhibition of FSHRH & LHRH in hypothalamus—> ↑ amount of LH/FSH—> ↑ stimulation of ovulation.

• في عنا اول دوا هو ال clomiphene و كان يسمى سابقا partial agonist estrogen و حاليا صار اسمه receptor modulator و لو نتذكر قبل هيك ال partial agonist كنا نقول عنهم انه لو ما كان فيه agonist كنا نعتبرهم هذول agonist لكن يكون شغلهم week و لو فرضنا انه الجسم نفسه فيه agonist ف ال partial agonist هاد يعتبر antagonist اله

• بالبداية هاد الدوا يشتغل central يعني بعمل block لل central estrogen receptor اللي موجودة بال hypothalamus و لما يجي ال estrogen بده يعمل feedback inhibition بال hypothalamus حتى يوقف انتاج ال GnRH ما بزيط معه لانه هاي ال receptor اللي بده يشبك عليها معمولها block من خلال ال clomiphene

• و هيك الجسم حيضل حاس بوجود نقص بمستوى ال estrogen لانه مش قاعد بصير في عنا استشعار لهاد الهرمون عن طريق ال receptor الموجودة بال hypothalamus ف بدل ما يقلل ال estrogen لا بروح بزود ال GnRH و عن طريقه بزود انتاج ال FSH & LH from anterior pituitary gland و احنا قلنا انه هذول ال ٢ بيداو يشتغلوا على ال ovaries و يعملوا stimulation و بعدين بيدا يصير في عنا ovulation لهيك هاد الدوا يسمى برضو ovarian stimulant

### Pharmacokinetic :

- Well absorbed orally
- Deposited in adipose tissue
- Long t<sub>1/2</sub> of ~6 days.
- It is largely metabolized in liver and excreted in bile.

### Uses (oral)

1. **Female infertility due to disorders of ovulation** (ovulation-inducing agent): 50 mg once/day for 5 days starting from 5th day of cycle.

- Treatment is given monthly → If no conception for 1–2 months → duplication of the daily dose for 2–3 cycles.
- No more than 6 treatment cycles should be tried

• الانثى اللي عندها infertility بسبب مشكلة بال ovulation بنعطيهها هاد الدوا حتى نحفز حدوث ovulation لل

• بتاخذ 50 mg يوميا لمدة 5 ايام و بتبدا فيهم من اليوم الخامس من الدورة الشهرية ، بتاخذ اول شهرين اذا مافي استجابته بتاخذ كمان شهرين لكن بكمية مضافة يعني بتاخذ 100 mg

2. **"in-vitro" fertilization [+ Gonadotropins]** → maturation of several ova→ improves their harvesting for in vitro fertilization.

○ برضو يستخدم بالتلقيح الصناعي او الخارج الرحم بسبب وجود مشكلة بهاي الانثى عشان نوفر بيئة مناسبة لل ovam & sperm و لما يصير في عنا fertilization بنروح بناخذه و بنعمله زراعة داخل الرحم

○ دور الدوا هون انه ال ovam بناخذها لكن بنحاج يصير عنا ovulation و بنعطيه مع الدوا Gonadotropins مشان يعمل maturation of ovam

### **Adverse Effects**

1. Polycystic ovaries—> نتيجة حدوث التحفيز الزايد اللي بحدث
2. Multiple pregnancy
3. Hot flushes
4. Gastric upset
5. ↑ Risk of ovarian tumor