

فرم های Depot:

3/75 میلی گرم در ماه و یا 11/25 میلی گرم هر سه ماه برای مدت 6 ماه

لیومیموماتای رحمی (فیبروئید):

فرم های Depot همراه مکمل آهن مصرف می شود:

3/75 میلی گرم در حداکثر مدت سه ماه و یا تک دوز 11/25 میلی گرم

عوارض ناخواسته:

در کودکان:

10-2%: درد، آکنه، راش، سیوره، واژینیت، خونریزی واژینال، ترشح واژینال، واکنش محل تزریق

بزرگسالان:

توجه: در درمان سرطان پروستات، افزایش اولیه تستوسترون سرم ممکن است به شعله ور شدن تومور یا بدتر شدن علائم شامل: درد استخوان، نوروپاتی، هماچوری، انسداد مجرای خروجی مثانه و حالب در طول دو هفته اول منجر شود. همچنین در خانمها نیز افزایش اولیه در سطح استرادیول باعث بدتر شدن موقتی علائم می شود.

عوارض شایع فرم Depot:

ادم، سردرد، درد، افسردگی، بیخوابی، خستگی، سرگیجه، واکنشهای پوستی، گرگرفتگی، آتروفی بیضه، هایپرلیپیدمی، کاهش میل جنسی، تهوع، استفراغ، کاهش یا افزایش وزن، واژینیت، اختلالات ادراری، واکنش محل تزریق، اختلالات مفصلی، ضعف، سندرم شبه آنفولانزا.

تغییرات ECG، ایسکمی، ادم محیطی، درد، گرگرفتگی

پارامترهای مانیتورینگ:

تراکم استخوان

- در بلوغ زودرس: اندازه گیری سطح LH و FSH، اندازه گیری سن استخوانی (Bone age) هر 6-12 ماه، اندازه گیری تستوسترون در جنس مذکر استرادیول در جنس مونث

- در سرطان پروستات: سطح LH، FSH، تستوسترون سرم (2-4 هفته پس از شروع درمان)، PSA (Prostate Specific Antigen)، ضعف، بیحسی انگشتان، انسداد مجاری ادراری در هفته های آغازین درمان.

هشدارها و موارد احتیاط:

در بیماران با سابقه بیماری روانی با احتیاط مصرف شود. در طول مصرف ممکن است تغییر خلق، کاهش حافظه و افسردگی مشاهده شود. باید توجه داشت که در اوایل مصرف دارو علائم بیماری ممکن است بدتر شود.

مصرف در بارداری و شیردهی:

این دارو در رده بندی بارداری جزء گروه X است و به همین دلیل در طی مصرف این دارو از روش های مناسب جلوگیری از بارداری باید استفاده شود.

در شیردهی بدلیل روشن نبودن عواقب مصرف، منع مصرف دارد.

مقایسه با سایر داروها:

- در مقایسه بین لوپرولاید و بوسرلین و نافارلین، تفاوت معنی داری بین سه دارو از لحاظ مهار ترشح FSH - LH و پروژسترون مشاهده نشده است. هر دو به یک میزان LH و FSH را کاهش می دهند ولی کاهش میزان استرادیول توسط بوسرلین زمان بیشتری نیاز دارد.

- مصرف فلوتاماید در درمان سرطان پروستات در مقایسه با لوپرولاید سطح تستوسترون بالاتر، سطح PSA (Prostate Specific Antigen) و کاهش اندازه پروستات کمتری ایجاد می کند.

Goserelin (Zoladex®)

اشکال دارویی:

(یک ماهه با سرنگ شماره 16) 3.6mg

(سه ماهه با سرنگ شماره 14) 10.8mg

در ایران تنها دوز 10.8mg آن وارد شده است.

موارد مصرف:

درمان کمکی سرطان پیشرفته سینه و کارسینومای پروستات، درمان اندومتريوزیس (تسکيل درد و کاهش ضایعات اندومتر)، نازک کننده اندومتر بعنوان بخشی از پروتکل درمانی خونریزیهای رحمی.

مقدار مصرف:

زیر پوستی (Sub Q):

بزرگسالان:

سرطان پروستات: تزریق ماهانه: 3.6mg تزریق در قسمت بالائی شکم هر 28 روز

تزریق 3 ماهه: 10.8 mg تزریق در قسمت بالائی شکم هر 12 هفته.

سرطان سینه، اندومتر یوزیس، نازک شدن اندومتر: تزریق ماهانه 3.6mg در قسمت بالائی شکم.

توجه: در سرطان پستان، درمان ممکن است بصورت نامحدود ادامه پیدا کند. ولی برای آندومتريوزیس پیشنهاد می شود که طول دوره درمان از 6 ماه طولانی تر نشود و تنها 1 تا 2 دوز برای نازک شدن اندومتر پیشنهاد می شود.

روش تجویز:

تزریق زیر پوستی

سوزن هیپودرمیک باید در چربی زیر پوستی وارد شود. نیازی به ایجاد فشار منفی در سرنگ جهت اطمینان از عدم ورود آن به رگ خونی نیست زیرا خون سریعا در محفظه ظاهر می شود. جهت سرنگ را باید طوری تغییر داد تا بصورت موازی با دیواره شکمی قرار بگیرد پس از آن سوزن سرنگ را باید تا جایی در بدن فرد فرو کرد که دیواره محفظه سرنگ (بدنه سرنگ) با پوست بدن بیمار تماس پیدا کند. سپس باید تمام محتویات سرنگ را تزریق کرده و سوزن را از بدن خارج و محل تزریق را بانداز کرد.

عوارض جانبی:

سیستم عصبی مرکزی: سردرد (خانم ها 75٪، آقایان 1 تا 5٪)، تغییرپذیری احساسی (خانم ها 60٪)، افسردگی (خانم ها 54٪، آقایان 1 تا 5٪)، درد (خانم ها 17٪، آقایان 8٪)، بیخوابی (خانم ها 11٪، آقایان 5٪)

هورمونی و متابولیکی: گرگرفتگی (خانم ها 96٪، آقایان 62٪)، اختلالات جنسی (21٪)، کاهش میل جنسی (خانم ها 61٪)، بزرگ شدن سینه ها (خانمها 18٪)

عوارض دیگر: تعریق (خانم ها 45٪، آقایان 6٪)، واژینیت (75٪)

موارد احتیاط و منع مصرف:

- در ابتدا باعث بدتر شدن علائم بیماری می شود (Flare Effect).

- در درمان سرطان پروستات ممکن است انسداد مجاری ادراری و فشار بر ستون فقرات دیده شود.

- در هفته های اول مصرف بیمار باید از لحاظ بروز ضعف، بی حسی و انسداد مجاری ادراری تحت کنترل باشد.

- کاهش تراکم استخوانی در خانمها دیده شده، به همین دلیل در بیماران با ریسک فاکتور این اختلال باید با احتیاط مصرف شود.

- مصرف این دارو در کودکان به دلیل عدم وجود مطالعات کافی، توصیه نمی شود.

مصرف در بارداری و شیر دهی:

- در اندومتريوز رده X - در سرطان پیشرفته سینه رده D

- این دارو وارد شیر می شود بنابراین در زمان شیردهی منع مصرف دارد.

نگهداری:

این دارو (Zoladex®) باید در دمای اتاق و کمتر از 25 درجه سانتی گراد و به دور از نور نگهداری شود.

مقایسه با سایر داروها:

- در مقایسه سیپروترون با گوسرلین در درمان سرطان پروستات، پاسخ درمانی به گوسرلین بیشتر بوده است.

- در درمان سرطان پیشرفته سینه ترکیب گوسرلین و تاموکسیفن بسیار موثرتر از گوسرلین به تنهایی گزارش شده است.

-در درمان سرطان پروستات، ترکیب لوپرولاید و فلوتاماید اثر بخشی کمتری نسبت به گوسرلین و فلوتاماید داشته است.

مسابقه

بیمار خانمی 59 ساله و یائسه است که جهت درمان استئوپوروز به پزشک مراجعه کرده. در زمان مراجعه بیمار در حال مصرف سیتی کولین و دی پیریدامول بوده که به گفته بیمار بدلیل مشکلات عروق مغزی برای وی تجویز شده بوده است. در حال حاضر پزشک برای او داروی رالوکسین شروع نموده است. نظر شما در مورد مصرف رالوکسین در این بیمار چیست؟

به بهترین پاسخی که با ذکر منبع تا تاریخ 1387/9/30 به آدرس پست الکترونیکی

Dpic.13aban@gmail.com یا به شماره پیام کوتاه

100088814158 ارسال شود هدیه ای تعلق می گیرد.

References:

- 1.AHFS Drug information 2007
- 2.Martindale 35
- 3.Drug facts and comparisons 2007
- 4.Drug information handbook lexi-comps
- 5.Micromedex Healthcare Service
- 6.Up to date 16.2
- 7.Harrison's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE

همکاران:

دکتر الچین بزرگر قره تپه، دکتر محمد هادی کمالی، دکتر نیایش محبی، دکتر نجمه فهام، دکتر میثم اسماعیلی، دکتر کاوه اسلامی و دکتر لاله محمودی

همکاران محترم، بعد از انتشار 10 خبرنامه، آزمون از مطالب منتشر شده برگزار خواهد شد که به 3 نفر اول جوایزی اهدا خواهد شد.

در این شماره میخوانید:

✓ GNRH آگونیستها

✓ معرفی داروی (Enantone®) Leuprolide/Leuprorelin

✓ معرفی داروی (Zoladex®) Goserelin

✓ مسابقه

Gonadotropin-releasing hormone (GNRH)

GNRH یک هورمون پپتیدی است که تحت عنوان **Luteinising-hormone releasing hormone (LHRH)** نیز شناخته می شود. این هورمون از هیپوتالاموس ترشح شده و بر روی رسپتورهای خود در سلول های گنادوتروپ موجود در هیپوفیز قدامی اثر کرده و باعث آزادسازی LH و FSH می شود. این فرآیند توسط فرکانس پالسی GNRH و همچنین اثر فیدبک منفی آندروژن و استروژن کنترل می شود. پالس GNRH با فرکانس پائین باعث آزاد سازی FSH و فرکانس بالا باعث آزادسازی LH می شود.

ترشح GNRH در آقایان دارای یک پالس با فرکانس ثابت است در حالی که در خانمها این فرکانس درست قبل از تخمک گذاری افزایش می یابد. به دلیل همین تغییرات پالسی، این هورمون می تواند پروسه هایی پیچیده ای مانند رشد فولیکول، تخمک گذاری، نگهداری جسم زرد در خانمها و همچنین اسپرماتوژنز در آقایان را کنترل کند.

این هورمون اثر کمی در دوران کودکی دارد ولی اثر آن در دوران بعد از بلوغ در حفظ قدرت تولید مثلی ضروری است.

این ترشح پالسی GNRH ممکن است توسط عوامل مختلفی دچار مشکل شود مانند، بیماریهای مرتبط با هیپوتالاموس، هیپوفیز و هایپرپرولاکتینمی که همه می توانند باعث کاهش GNRH شوند.

آگونیست های GNRH

اثر اولیه این داروها بر رسپتورهای GNRH باعث افزایش ترشح LH و FSH می شود، که به این اثر، **Flare Effect** می گویند. البته بعد از 10 روز **Downregulation** رسپتورها باعث کاهش این اثر می شود. تجویز پیوسته این فرآورده ها باعث مهار تولید و ترشح LH و FSH و در پی آن پروژسترون و استروژن می شود.

دستیابی به اثرات آگونیستی از طریق تجویز پالسی این فرآورده به وسیله پمپ مخصوص صورت می گیرد. در این روش یک آگونیست سریع الاثر از طریق پمپ هر 60 الی 90 دقیق تزریق می شود. از این روش برای درمان نازایی در آقایان و خانم هایی که دچار **hypogonadotropic hypogonadal anovulation** هستند استفاده می شود.

دستیابی به اثرات مهاری آگونیست های GNRH به وسیله تزریق روزانه فرآورده های سریع الاثر **Buserelin (suprefact®)** و یا تزریق ماهانه فرمولاسیون های طولانی اثر **Triptorelin (Diphereline®, Decapeptyl®)** میسر است.

آگونیست های GNRH که بوسیله تغییراتی در دکاپیتید GNRH ایجاد می شوند شامل داروهای زیر میباشند:

- Leuprolide
- Buserelin
- Goserelin
- Triptorelin
- Nafarelin
- Histrelin

موارد مصرف: با توجه به عدم دسترسی پمپ و نحوه سخت تجویز با پمپ این فرآورده ها بیشتر برای دستیابی به اثرات مهاری و در موارد زیر استفاده می شود:

- درمان سرطانهای مرتبط با هورمون های جنسی مانند سرطان پروستات و سرطان سینه، اندومتر و تخمدان
- درمان بلوغ زودرس
- خونریزی شدید قاعدگی
- اندومتریوز
- فیبروئید (لیومیوماتای) رحمی (تومور خوش خیم که در قسمت بافت عضلانی رحم رشد می کند)
- نقص در ترشح هورمون رشد
- PMS (Premenstrual Syndrome)
- در (IVF (In Vitro Fertilization: به دنبال مصرف آگونیست های GNRH که باعث ساپرس پیک LH نارس می شوند و با استفاده از FSH آگزوژن که سبب رشد فولیکولها در تخمدان شده و دنبال آن تزریق HCG که باعث القاء تخمک گذاری می شود، استفاده میشوند.
- خانمهایی که در سن باروری شیمی درمانی می شوند، توسط این داروها پیش درمانی می شوند تا میزان

از دست دادن تخمک ها در این دوران کاهش یافته و فعالیت تخمدان دچار اختلال نشود. البته مطالعات بیشتری جهت اثبات کاربردی بودن این روش نیاز است.

-القاء آمنوره

-نازایی

- سندرم کوشینگ وابسته به هورمون

- فعالیت بیش از حد جنسی (Hypersexuality)

- سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)

عوارض جانبی که ممکن است در اثر این داروها دیده شود: واکنش محل تزریق، تب، سردرد، استئوپوروز، تهوع، اختلالات عصبی، ادم، آرتروز، CHF، AF (Atrial-fibrillation)، ضعف، دردهای عضلانی، افسردگی، اختلالات قاعدگی، عوارض گوارشی، ریزش مو، اشکال در بلعیدن، خونریزی از بینی

داروهای آنالوگ GNRH که در بازار دارویی ایران وجود دارند شامل:

1 - **Triptorelin (Diphereline®, Decapeptyl®)**

شکل دارویی: Vial 3.75mg

موارد مصرف: درمان کمکی سرطان پیشرفته پروستات که جایگزین استروژن درمانی و یا جراحی و برداشتن بیضه هاست. همچنین در درمان اندومتریوز، کمبود هورمون رشد، هایپراندروژنیسم، IVF، کارسینوما تخمدان، کارسینوما پانکراس، بلوغ زودرس و لیومیوماتای رحمی (تومور خوش خیم عضلات صاف رحمی)

2 - **Buserelin (Superfact®)**

شکل دارویی: Vial 5.775mg/5.5ml ، Spray 150 mcg/dose

موارد مصرف: درمان کمکی سرطان پیشرفته پروستات، درمان اندومتریوز در خانمهایی که نیازی به جراحی ندارند (مدت درمان 6 تا 9 ماه). همچنین بعنوان تست تشخیصی هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک در آقایان با بلوغ دیررس نیز استفاده می شود. سرطان سینه، روش جلوگیری، نهان بیضگی، کارسینوما هیپاتوسلولار IVF، نازایی، PCOS، بلوغ زودرس، کهیر، لیومیوماتای رحمی.

Leuprolide/Leuproreline (Anantone®)

اشکال دارویی:

ویال 3,75mg (فرم آهسته رهش)

موارد استفاده:

درمان موقتی کارسینوما پیشرفته پروستات، اندومتریوز، درمان آمی ناشی از لیومیوم رحمی، بلوغ زودرس مرکزی.

موارد استفاده دیگر:

درمان سرطان سینه، تخمدان و اندومتر، ناباروری، هایپرپلازی پروستات.

مقدار مصرف:

بلوغ زودرس کودکان (درمان برای فرزندان دختر پس از 11 سالگی و برای فرزندان پسر پس از 12 سالگی قطع شود).

زیر جلدی: دوز آغازین 50 mcg/kg/day (دوز 20-45 mcg/kg/day با توجه به کارخانجات مختلف): دوز را 10 mcg/kg/day میتوان افزایش داد در صورتی که **down-regulation** رسپتورها اتفاق نیفتد.

عضلانی: 0.3 mg/kg/dose هر 28 روز (حداقل دوز 7/5 میلی گرم)

≤ 25 kg : 7.5 mg

> 25-37.5 kg : 11.25 mg

> 37.5 kg : 15 mg

دوز را 3.75 mg اگر **Down – regulation** مشاهده نشود هر چهار هفته میتوان افزایش داد.

بزرگسالان:

کارسینوم پروستات پیشرفته: زیر جلدی یا عضلانی: 1 میلی گرم در روز

فرم های Depot:

7/5 میلی گرم هر ماه یا 22/5 میلی گرم هر 3 ماه یا 30 میلی گرم هر 4 ماه یا 45 میلی گرم هر 6 ماه یا 65 میلی گرم بصورت کاشتنی زیر جلدی هر 12 ماه

سرطان سینه و برداشت رحم بعد از یائسگی:

فرم های Depot:

3/75 میلی گرم هر 28 روز یا 11/25 میلی گرم هر سه ماه.

اندومتریوز:

شروع درمان می تواند با لوپرولاید به تنهایی و یا به همراه نوراتیندرین انجام گیرد. در صورتی که درمان اضافه شش ماهه نیاز باشد اضافه کردن نوراتیندرین به رژیم درمانی الزامی است. (بعد از این دوره در صورت عدم بهبودی ادامه این رژیم درمانی توصیه نمی شود).