

فارماکولوژی آنتی آندروژن ها و مهارکننده های ۵- آلفا ردوکتاز

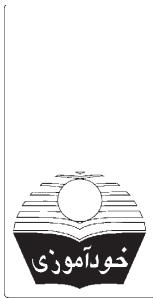
دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

آندروژن طبیعی و اصلی بدن تستوسترون است که برای ایجاد اثرش در بافت های هدف مختلف روی گیرنده های خود در هسته سلول ها اثر می کند ولی در بعضی از بافت های هدف مثل پروستات و پوست در سیتوپلاسم سلول های هدف توسط آنزیمی به نام ۵-آلفا ردوکتاز تبدیل به دی هیدروتستوسترون (DHT) می شود که این ملکول به گیرنده آندروژن در هسته سلول هدف متصل می شود. تشکیل کمپلکس آندروژن با گیرنده اش منجر به افزایش سنتز m-RNA و سنتز آنزیم یا پروتئین ویژه ای می شود. آنتی آندروژن ها که آنتاگونیست های

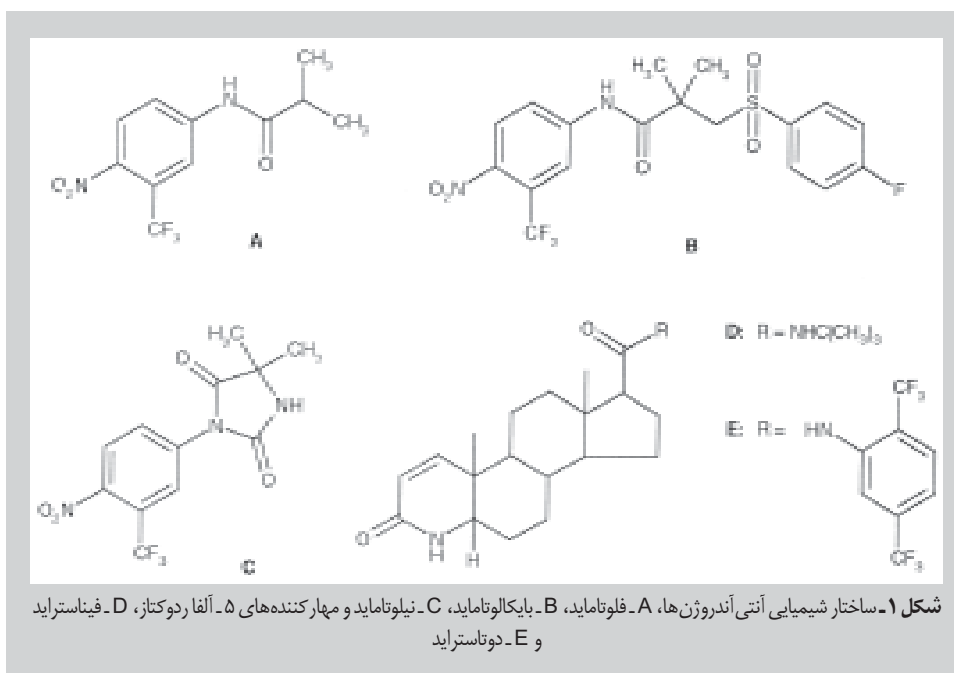
فارماکولوژیک گیرنده های آندروژن هستند با اتصال رقابتی به گیرنده های آندروژن در بافت های هدف باعث مهار اثر آندروژن ها می شوند و در بیماری هایی که آندروژن ها در پاتوژنز بیماری دخیل هستند (مثل سرطان پروستات) مورد مصرف دارند. مهارکننده های ۵-آلفا ردوکتاز نیز مهارکننده های رقابتی آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز هستند که این داروها نیز در بیماری هایی که دی هیدروتستوسترون در پاتوژنز بیماری دخیل باشد (مثل هیپرپلازی خوش خیم پروستات و آلوشیای آندروژنیک) مورد مصرف دارند. مهم ترین گروه از داروهای آنتی آندروژن با

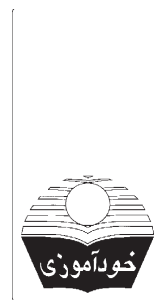


۱- فلوتاماید (Flutamide)

این دارو که با نام تجاری Eulexin عرضه می‌شود داروی آنتی‌آندروژن و آنتی‌نئوپلاستیک است که مورد مصرف تایید شده آن در کارسینومای متاستاتیک پروستات است که همراه با آنالوگ‌های آگونیست LHRH (سوپراگونیست‌های GnRH) مانند Goserelin (تجویز می‌شود. از موارد مصرف تحت بررسی فلوتاماید استفاده از آن در درمان هیرسوتیسم یا پرمویی در خانم‌ها است. فلوتاماید آنتی‌هورمون غیر سیتوتوکسیک (آنتی‌آندروژن

ماهیت غیر استرویدی که امروزه مصرف بالینی دارند داروهایی با پسوند تاماید (-tamide) می‌باشند که سه دارو از این گروه به اسامی فلوتاماید، بایکالوتاماید و نیلوتاماید (شکل ۱) در بازار مصرف وجود دارند. مهم‌ترین گروه از داروهای مهارکننده ۵-آلفا ردوکتاز، داروهایی با پسوند آستراید (-asteride) هستند که دو دارو از این گروه به اسامی فیناستراید و دوتاستراید در کوران مصرف هستند. در این مقاله به توضیحاتی درباره این دو گروه از داروها پرداخته می‌شود.

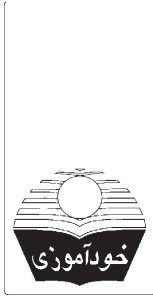




شدن سینه‌ها، گالاکتوره (۹ تا ۴۲ درصد)، ناتوانی جنسی و کاهش شور جنسی هستند. به بیمار باید گفته شود که با مصرف این دارو ممکن است شور جنسی او کم شده و دچار ناتوانی جنسی شده و سینه‌هایش متورم شود. از عوارض دیگر دارو، عوارض گوارشی هستند که در ۱۲ درصد بیماران می‌تواند ایجاد تهوع و استفراغ کند. در ضمن ایجاد بی‌اشتهایی، یبوست یا گاهی اسهال و ناراحتی در معده می‌کند. به بیماران باید آگاهی داده شود که دارو می‌تواند اشتهای آن‌ها را کم کند و استفاده از غذای کم و با دفعات بیشتر می‌تواند کمک کند. از عوارض قلبی عروقی دارو، هیپرتانسیون و ایجاد ادم، از عوارض مربوط به سیستم عصبی مرکزی، خواب‌آلودگی، افسردگی، اضطراب، عصبانیت، سردرد و سرگیجه و از عوارض پوستی، خارش، اکیموز یا خونمردگی، حساسیت به نور، زونا یا هرپس زوستر، و از عوارض خونی، کمخونی، لوکوپنی و ترومبوسیتوپنی و بالاخره عوارض عضلانی مربوط به عضلات اسکلتی، ضعف عضلانی را می‌توان نام برد. به بیماران باید توصیه شود که هر گونه درد در ناحیه سینه، تپش قلب، درد حاد شکم، مورمور شدن در انتهای بدن، ورم در انتهای بدن یا افزایش غیرعادی در وزن و مشکل شدن تنفس یا سایر اثرات جانبی مداوم را گزارش کنند. قبل از شروع به درمان با فلوتاماید باید غلظت

غیراسترویدی) است که آپ‌تیک آندروژن را مهار کرده و یا باعث مهار اتصال آندروژن در بافت‌های هدف می‌شود.

جذب فلوتاماید از راه خوراکی سریع و کامل است. در خون ۹۴ تا ۹۶ درصد به پروتئین متصل می‌شود. در کبد به شدت متابولیزه شده و متابولیت‌های متعدد (بیش از ۱۰ متابولیت) ایجاد می‌کند که متابولیت اصلی آن متابولیت فعالی به نام ۲-هیدروکسی فلوتاماید می‌باشد. نیمه عمر حذف این متابولیت ۵ تا ۶ ساعت است. دفع دارو به صورت متابولیت‌ها از راه کلیه می‌باشد. فلوتاماید به صورت کپسول‌های ۱۲۵ میلی‌گرمی عرضه می‌شود. دوز آن در بزرگسالان از راه خوراکی برای درمان سرطان پروستات ۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز یا ۱/۵ گرم یک بار در روز است. در هیرسوتیسم بانوان دوز فلوتاماید ۲۵۰ میلی‌گرم در روز است. روش معمول برای مصرف این دارو، مصرف آن در سه دوز منقسم از راه خوراکی است. کپسول‌ها می‌توانند مستقیماً بلعیده شده و یا باز شده و محتوی آن‌ها به مواد غذایی نرم اضافه شده و میل شوند ولی اضافه شدن محتوی کپسول‌ها به یک نوشیدنی توصیه نمی‌شود. فلوتاماید در گروه D، PRF (Pregnancy Risk Factor) قرار دارد. عوارض جانبی فلوتاماید در بیش از ده درصد بیماران ممکن است ایجاد شوند. مهم‌ترین عارضه آن عوارض آندوکرینی و متابولیکی است که شامل ژینکوماستی، گرگرفتگی، حساس

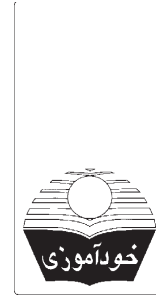


همراه آنالوگ‌های آگونیست LHRH برای درمان پیشرفته پروستات از آن استفاده می‌شود. این دارو آنتی‌آندروژن غیراستروئیدی است که با آندروژن برای اتصال به گیرنده‌های آندروژنی رقابت می‌کند و در نتیجه از تحریک شدن رشد سلول در سرطان پروستات توسط آندروژن جلوگیری می‌کند. بایکالوتاماید تولید آندروژن را کاهش نداده و ممکن است حتی باعث افزایش غلظت آندروژن سرم شود. ایزومر R این دارو مسؤؤل ایجاد اثر ضدآندروژنی آن است. سرطان پروستات خیلی زیاد وابسته به آندروژن است و می‌تواند با Surgical castration و Chemical castration درمان شود. منوتراپی با آنتی‌آندروژن به طور قطع معادل با اخته شدن توسط جراحی نمی‌باشد. گرچه برای بیمارانی که می‌خواهند توانایی جنسی خود را حفظ کنند در نظر گرفته می‌شود. آنتی‌آندروژن‌ها غالباً همراه با آگونیست‌های هورمون آزادکننده هورمون لوتئینیزه کننده (LHRH) مصرف می‌شوند که از مصرف آن‌ها دو هدف دنبال می‌شود. هدف اول جلوگیری از بدتر شدن موقتی علائم (flare reaction) که در دو هفته اول درمان با آگونیست‌های LHRH ایجاد می‌شود و هدف دوم مهار کردن اثرات آندروژن‌های بیضه و آدرنال می‌باشد. مطالعات روی حیوانات نشان داده که میل ترکیبی بایکالوتاماید به گیرنده‌های آندروژنی پروستات ۴ برابر بیشتر از ۲- هیدروکسی فلوتاماید

ترنس آمیناز سرمی اندازه‌گیری شده و در ۴ ماه اول درمان اندازه‌گیری هر ماه و بعداً به صورت پریودیک تکرار شود. LFT_s نیز باید چک شوند. در بعضی از بیماران درمان شده با فلوتاماید، نیاز به بستری شدن در بیمارستان و به ندرت مرگ در اثر آسیب کبدی گزارش شده است. بالا رفتن سطح ترنس آمینازهای سرم، یرقان، انسفالوپاتی کبدی و نارسایی حاد کبدی گزارش شده‌اند. مصرف فلوتاماید باید سریعاً در صورت بروز یرقان یا بالا رفتن ALT تا حد دو برابر یا بیشتر از حد نرمال، قطع شود. فلوتاماید نباید در بیمارانی که مقدار ALT آن‌ها بیشتر از دو برابر حد نرمال باشد مصرف شود. مصرف فلوتاماید در حاملگی و در آسیب شدید کبدی و وجود آلرژی به این دارو ممنوع است. داروهای مثل آمیودارون، سیپروفلوکساسین، فلووکسامین، کتوکونازول، لومه فلوکساسین، اوفلوکساسین، روفه کوکسیب که مهارکننده‌های ایزوآنزیم $CYP1A_2$ هستند می‌توانند غلظت خونی فلوتاماید را افزایش دهند. داروهای مثل ریفامپین، فنوباریتال، کاربامازپین و آمینوگلوکوتاماید که باعث افزایش فعالیت $CYP1A_2$ می‌شوند می‌توانند غلظت یا اثر فلوتاماید را کاهش دهند.

۲- بایکالوتاماید (Bicalutamide)

این دارو که تحت نام تجاری Casodex رایج می‌شود آنتی‌آندروژن و ضدسرطان است که

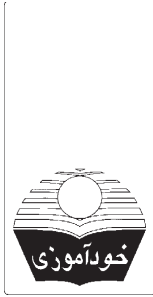


(متابولیت فعال فلوتاماید) می‌باشد. بایکالوتاماید و فلوتاماید به طور کامل cross-resistant نمی‌باشند. این دارو به صورت قرص‌های ۵۰ میلی‌گرمی عرضه می‌شود و دوز آن در بزرگسالان از راه خوراکی ۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد. بایکالوتاماید از دستگاه گوارش به سرعت و به طور کامل جذب شده و در خون ۹۶ درصد آن به پروتئین متصل شده و در کبد به شدت متابولیزه می‌شود. به صورت داروی دست نخورده و متابولیت‌ها از راه ادرار و مدفوع از بدن دفع می‌شود. نارسایی کلیوی اثر قابل توجهی روی حذف این دارو ندارد و لذا نیاز به تعدیل دوز آن در بیماران کلیوی نمی‌باشد. در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی، نشان داده شده که حذف دارو کاهش یافته و در بدن تجمع پیدا می‌کند لذا در این بیماران باید با احتیاط مصرف شود. بایکالوتاماید باید هر روز ساعت معینی با یا بدون غذا مصرف شود و درمان باید همان موقعی آغاز شود که درمان با آنالوگ‌های LHRH آغاز می‌شود. این دارو می‌تواند وارفارین را از محل اتصال خود روی پروتئین جابجا کرده و منجر به افزایش اثر ضد انعقادی آن شود (به ویژه در بیمارانی که از قبل از آغاز درمان با این دارو، مصرف وارفارین را شروع کرده باشند). از عوارض جانبی این دارو می‌توان به عوارض آندوکرینی و متابولیک مثل گرگرفتگی (۸ تا ۲۴ درصد در مواردی که همراه با آگونیست‌های LHRH مصرف می‌شود)، ژینکوماستی (۲۳ تا

۶۲ درصد)، حساس شدن سینه‌ها (۲۵ تا ۶۰ درصد)، و سایر عوارض آندوکرینی - متابولیکی مثل دیابت شیرین، کاهش لیپید و نقرس اشاره نمود. از عوارض قلبی - عروقی دارو (اثرین صدری، CHF و ادم)، عوارض مرکزی (اضطراب، افسردگی و عصبانیت)، عوارض پوستی (خارش و آلوپشیا)، عوارض ادراری تناسلی (پلی‌اوری، دیزوری، احتباس ادرار)، عوارض کبدی (افزایش آلکالین فسفاتاز، عوارض نوروماسکولار و عضلانی (میاستنی، میالژی، کرمپ ساق پا و درد گردن)، عوارض کلیوی (افزایش کره‌آتی نین) و عوارض تنفسی (سرفه، فارنژیت، برونشیت، نومرنیا و رینیت) می‌باشند. موارد نادری از مرگ یا نیاز به بستری شدن بیماران در بیمارستان در نتیجه هپاتیت گزارش شده است. بایکالوتاماید باید در بیماران مبتلا به بدکاری کبدی متوسط تا شدید با احتیاط مصرف شود. سمیت کبدی معمولاً در ۳ تا ۴ ماه اولیه درمان ایجاد می‌شود لذا باید LFT_s در این مدت به طور مرتب انجام شود. اگر ALT بالای دو برابر حد نرمال باشد باید مصرف دارو قطع شود. بایکالوتاماید در گروه X، PRF قرار دارد.

۳- نیلوتاماید (Nilutamide)

نیلوتاماید آنتی‌آندروژن دیگری است که با نام تجاری Nilandron عرضه شده و در درمان سرطان پروستات متاستاتیک مصرف می‌شود و در گروه C، PRF قرار دارد. نیلوتاماید

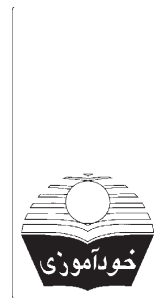


آندوکرینی و متابولیکی (گرگرفتگی، ژینکوماستی)، گوارشی (تهوع، درد شکم، بیبوست، بی اشتها)، ادراری تناسلی (آتروفی بیضه، کاهش میل جنسی)، کبدی (بالا رفتن زودگذر ترنس آمینازهای سرمی)، چشمی (آسیب تطابق به تارکی که با کاهش دوز معمولاً برطرف می شود ولی ممکن است در ۱ تا ۲ درصد بیماران نیاز به قطع مصرف دارو باشد)، اثرات تنفسی (تنگی نفس)، قلبی - عروقی (درد سینه، ادم، نارسایی قلبی، هیپرتانسیون، سنکوپ)، پوستی (خارش، تاسی، خشک شدن پوست و بثورات پوستی)، متابولیک (واکنش شبه دی سولفیرام) و علایم شبه آنفلوآنزا و بالاخره کم خونی، پارستزیا، کاتاراکت و ترس از نور می باشند.

در ۲ درصد از بیماران پنومونیت بینابینی با نیلوتاماید گزارش شده است. غالباً علایم پنومونیت در ۳ ماه اول درمان با این دارو ایجاد می شوند. در یک درصد بیماران نیز هپاتیت یا افزایش مشخص در آنزیم های کبدی که منجر به قطع مصرف دارو می شود گزارش شده است. در مورد نادری مرگ در اثر آسیب کبدی گزارش شده است. در ۱۳ تا ۵۷ درصد بیمارانی که نیلوتاماید دریافت می کنند تطابق در تارکی در آن ها به تاخیر می افتد (از چند ثانیه تا چند دقیقه). این اثر کاهش در بعضی از بیماران در موقع رانندگی در شب یا موقع عبور از تونل ها تجربه می شود.

به صورت تابلت های ۱۵۰ میلی گرمی عرضه می شود که دوز آن از راه خوراکی در بزرگسالان ۳۰۰ میلی گرم در روز به مدت ۳۰ روز است و درمان باید در روز surgical castration (برداشتن بیضه ها با جراحی) یا روز بعد از آن شروع شود. این دارو یک آنتی آندروژن غیراسترویدی است که آپ تیک آندروژن یا اتصال آن به بافت های هدف را مهار می کند. این دارو به طور ویژه ای با ترکیب شدن با جایگاه های F گیرنده های آندروژنی سیتوزولی در بافت های هدف اثر آندروژن هارا بلاک می کند. نی لوتاماید از دستگاه گوارش سریع و کامل جذب می شود. در خون ۷۲ تا ۸۵ درصد به پروتئین متصل می شود. در کبد متابولیزه شده و به متابولیت های فعال تبدیل می شود. نیمه عمر حذف آن ۲۳ تا ۸۷ ساعت و نیمه عمر متابولیت های آن ۳۵ تا ۱۳۷ ساعت می باشد. نی لوتاماید سوپسترای CYP2C19 بوده و مصرف هم زمان آن با مهارکننده های این ایزوآنزیم مثل دلاویردین، فلوکونازول، فلووکسامین، جم فیبروزیل، ایزونیازید، اومیرازول و تیکلوپیدین می تواند باعث افزایش غلظت یا اثر نیلوتاماید شود. داروهای افزایش دهنده تولید CYP2C19 مثل آمینوگلوکوتتاماید، کاربامازپین، فنی تویین و ریفامپین می توانند باعث کاهش غلظت خونی یا اثر نیلوتاماید شوند.

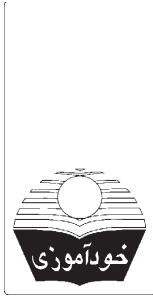
از عوارض جانبی مهم این دارو اثرات CNS (سردرد، سرگیجه و بی خوابی)، اثرات



۴- فیناستراید (Finasteride)

فیناستراید که به اسامی تجارتي Propecia و Proscar عرضه می شود یک آنالوگ ۴ - آزوی تستوسترون بوده و مهارکننده رقابتي ۵ - آلفا ردوکتاز کبدي و بافت های ديگر است. با مهار اين آنزيم تبدييل تستوسترون به دي هيدروتستوسترون را مانع شده و در نتيجه به طور مشخصي غلظت دي هيدروتستوسترون سرم را کاهش می دهد. غلظت تستوسترون سرم بسته به دوز دارو و مدت مصرف آن ممکن است افزايش يافته يا افزايش پيدا نکند. پروسس های وابسته به تستوسترون مثل باروري، نيروي عضلاني، توانايي جنسي و شور جنسي توسط فیناستراید چندان تحت تاثیر قرار نمی گیرند. فیناستراید از راه خوراکی جذب شده و جذب آن توسط غذا کاهش پیدا می کند. در خون ۹۰ درصد به پروتئين متصل می شود. در کبد متابوليزه شده و به دو متابوليت فعال تبديل می شود. بهره دهی بیولوژیک آن به طور متوسط ۶۳ درصد و نيمه عمر حذف آن برای خود فیناستراید تقريباً ۵ تا ۱۷ ساعت است. دفع دارو به صورت متابوليت ۵۷ درصد از مدفوع و ۴۳ درصد از ادرار می باشد. با مصرف ۰/۵ ميلي گرم از فیناستراید از راه خوراکی، غلظت پلاسمایی دي هيدروتستوسترون ۶۵ درصد کاهش يافته و اين اثر تا یک هفته ادامه می يابد. پس از ۶ ماه درمان با دوز ۵ ميلي گرم در روز غلظت آندروژن به سطح castrate کاهش می يابد و ۱۴ روز پس

از قطع مصرف دارو به سطح نرمال برمی گردد. فیناستراید به صورت قرص های Film coated ۱ و ۵ ميلي گرمی عرضه می شود. دوز آن در مردها برای درمان هيپرپلازی خوش خيم پروستات (BPH) ۵ ميلي گرم در روز به صورت تک دوز است. پاسخ باليني در عرض ۱۲ هفته تا ۶ ماه پس از آغاز درمان ايجاد می شود. برای ايجاد پاسخ حداکثر، مصرف طولانی مدت دارو توصیه می شود. فیناستراید با دوز یک ميلي گرم در روز برای درمان تاسی با الگوی مردانه مصرف می شود. اين مورد مصرف فقط برای مردها است. سالم بودن و کارايی فیناستراید در مردهای با سنين ۱۸ تا ۴۱ سال نشان داده شده است. استفاده از اين دارو پس از پروستاتکتومی در درمان سرطان پروستات و هيرسوتيسم بانوان تحت بررسی است. مصرف فیناستراید در درمان هيرسوتيسم خانم ها (۵mg/day) در حال حاضر مصرف unlabeled می باشد. در نارسایی کلیوی نیازی به تعديل دوز نیست. در بیماران با ناهنجاری های فانکشن کبدي باید با احتیاط مصرف شود زیرا دارو وسیعاً در کبد متابوليزه می شود. خانم های در سنين بچه آوری باید از تماس و دستکاری با اين دارو اجتناب کنند. اين دارو از گروه X، PRF می باشد. از عوارض جانبی دارو، عوارض آندوکرينی متابوليکی مثل ايجاد دیس فانکشن در ارکشن و کاهش حجم اجاکولات می باشند. در درمان BPH حداقل ۶ ماه مصرف فیناستراید



منابع

1. Denis L. Mahler C. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of bicalutamide: defining an active dosing regimen. *Urology*. 1996; 47(1A, Suppl): 26-28.
2. Iversen P. Rasmussen F. Klarshov P. Long-term results of Danish Prostatic cancer group trial 86: Goserelin/Flutamide Versus Orchiectomy in advanced Prostate cancer. *Cancer*. 72(Suppl 12): 3851-3854.
3. Kolvenbag GJCM. Blakledge GRP. Worldwild activity and Safety of bicalutamide: a Summary review. *Urology*. 1996; 47(Suppl 1A): 70-79.
4. Lance LL. Lacy CF, Armostrong LL. Goldman MP. *Drug Information handbook*, 2005.
5. Shargel L. Mutnick AH. Sonney PF. Swanson LN. Androgens and antiandrogens (in: *Comprehensive Pharmacy Review*) 2004; 344-346.
6. Wysowski DK. Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol*. 1996; 155: 201-212.

لازم است تا بیمار به آن پاسخ مناسب بدهد که به صورت بهتر شدن تخلیه مثانه و کاهش علائم نیاز به تخلیه فوری مثانه ارزیابی می شود. بیمارانی که حجم باقی مانده ادرار آن ها زیاد بوده یا یوروپاتی انسدادی دارند بهتر است کاندیدا برای مصرف این دارو نباشند.

۵-دوتاستراید (Dutasteraide)

دوتاستراید که با نام تجاری Avodart عرضه می شود یک مهارکننده دیگر ۵-آلفا ردوکتاز است که در درمان علامتی BPH مصرف می شود. این دارو به صورت کپسول ۰/۵ میلی گرمی ساخته شده و دوز آن ۰/۵ میلی گرم یک بار در روز از راه خوراکی در مردها می باشد. در دوران حاملگی گروه X، PRF می باشد. مصرف این دارو در تاسی با الگوی مردانه از موارد مصرف unlabeled / ivestigational می باشد.

