

سوماتولین طولانی اثر، درمان جدید آکرومگالی

ترجمه: دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

نقش آنالوگ‌های سوماتواستاتین در درمان آکرومگالی به خوبی روشن شده است. با وجود این برای اطمینان از توقف میزان هورمون رشد (تا حد مطلوب) ۳ بار تزریق زیر جلدی در هر روز ضروری خواهد بود. عرضه سوماتولین طولانی اثر (Somatoline LA) که یک شکل دارویی طولانی اثر است می‌تواند سطح پلاسمایی هورمون رشد را به مدت ۱۴ روز کنترل نماید و علائم آکرومگالی را بهبود بخشد ضمن آن که احتمالاً موجب بهبود پذیرش دارو از سوی بیمار نیز شده کیفیت زندگی بیماران را ارتقاء می‌دهد.

و در ۳۰-۲۳ درصد آدنوم کمتر از ۱۰ میلیمتر است. علام اختلال مشتمل است بر بزرگ شدن دست‌ها و پاها، تغییرات چهره، پوست چرب و سندرم کاریپال تونل. علاوه بر این مشکلات قلبی-عروقی (پرفشاری خون و کاردیومیوپاتی)، سردرد، کاهش میل جنسی، خستگی، لتارژی و خشکی مفاصل نیز پیدا خواهند کرد. فشاردگی کیاسما منجر به صدمه دیدن مسیر

آکرومگالی گرفتاری بالغینی است که ترشح هورمون رشد (GH) در آنها آن قدر زیاد است که موجب رشد بیش از حد اسکلت و نیز بافت‌های نرم بدن می‌شود.

این عارضه فوق‌العاده نادر (۶-۴ مورد به ازاء هر یک میلیون نفر در سال) و پیره‌والانس آن ۴۰ در میلیون است. در ۷۵-۷۰ درصد موارد ماکروآدنوم (بزرگی آدنوم بیش از ۱۰ میلیمتر)

بینایی شده ممکنست بیماری همراه با دیابت سنگ‌های کلیوی و مشکلات تنفسی باشد (آپنه مرکزی و در حین خواب). علاوه بر این، تمایل فزاینده‌ای برای رنج بردن بیماران از بدخیمی کولون وجود دارد. مشکلات درازمدت آکرومگالی به خصوص مشکلات قلبی - عروقی و بدخیمی موجب دوسه برابر افزایش در میزان مرگ و میر خواهند شد.

ترشح کنترل شده GH تخفیف علایم اختلال و افزایش کیفیت زندگی را امکان‌پذیر می‌سازد و نهایتاً موجب عمر طولانی‌تر بیماران می‌گردد. اهداف درمانی اعاده (تعدیل) ترشح هورمون رشد به یک میزان قابل قبول (با میانگین کمتر از 5mu در لیتر) است بدون آن که موجب کم کاری هیپوفیز بشود. برداشتن تومور از طریق جراحی (هیپوفیزکتومی) به عنوان محور درمان ارزیابی می‌شود با وجود این پس از جراحی، ترشح هورمون رشد با مقادیر زیاد در ۴۰ تا ۶۰ درصد بیماران ادامه پیدا می‌کند که علت آن معمولاً وجود بقایای تومور و عدم حذف کامل آدنوم ارزیابی شده است.

در بیشتر موارد با کمک رادیوتراپی به کنترل مطلوب می‌توان دست یافت هر چند چنین نتیجه‌ای پس از یک دوره ۵ تا ۱۰ ساله حاصل می‌شود زیرا اثربخشی مطلوب رادیوتراپی روی سلول‌هایی ظاهر می‌گردد که تقسیم آنها سریع انجام می‌گیرد حال آن که در آدنوم هیپوفیز تقسیم سلول‌ها به آهستگی انجام می‌شود. درمان دارویی مطلوب پس از حذف و برداشت غیر کامل تومور این امکان را فراهم می‌آورد تا از کنترل سریع غلظت پلاسمایی GH اطمینان حاصل شود.

تخمین زده می‌شود که پس از انجام پرتودرمانی متعاقب جراحی، ۶۰ تا ۷۰ درصد مبتلایان به آکرومگالی نیاز به دارودرمانی داشته‌اند کاندیدای مناسبی برای این امر خواهند بود.

منطق استفاده از داروهای جدید

دارودرمانی موجب کاهش GH و نیز عامل رشد شبیه انسولین * IL-GF₁ خواهد شد (این عامل یک نشانگر جان‌نشین است که توسط کبد در پاسخ به ترشح GH تولید می‌شود).

استفاده از آگونیست‌های دوپامین مثل بروموکریپتین (Brc) با نتایج ناامیدکننده همراه بوده است زیرا این داروها تنها در ۲۰ درصد بیماران که در تومورهای آنها گیرنده‌های دوپامینی تجلی پیدا می‌کند موثر هستند.

عرضه آنالوگ‌های سوماتوستاتینی مثل Octreotide با نیمه عمری طولانی‌تر از خود سوماتوستاتین نمایشگر یک پیشرفت عمده در کنترل بیماران است، عمده محدودیت مربوط به این دارو اینست که بایستی روزانه ۳ بار آن را به صورت زیرجلدی تجویز کرد.

پذیرش بیمار

عدم تمکین یا پذیرش ضعیف دارو توسط بیمار موجب افزایش هزینه و موربیدیتی در سیستم ملی تندرستی خواهد شد. مندرجات مقالات پژوهشی نشریات بین‌المللی نشان می‌دهد که تقریباً نیمی از بیماران دستورالعمل‌های مربوط به داروهایشان را رعایت نمی‌کنند لذا با این امید که پذیرش بیمار نسبت به دارو بهبود پیدا کند تلاش‌های

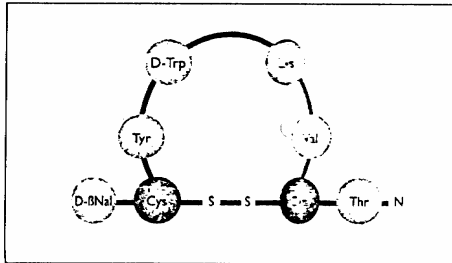
گسترده‌ای برای ارایه آنالوگ‌های دیگری از سوماتوستاتین به عمل آمد که هدف آنها کاهش دفعات تزریق بود.

یک داروی جدید Somatulin-LA (Lanreotide acetate) که در سال ۹۷ در انگلستان معرفی شد موجب تغییر و دگرگونی در عدم پذیرش دارو از سوی بیماران آکرومگال گردید. دارو یک سوسپانسیون متشکل از ذرات ریز (میکروپارتیکل) طولانی اثر است که به صورت تزریق داخل عضلانی به کار می‌رود و به آهستگی ماده موثره خود را طی یک دوره ۱۴ - ۱۰ روز آزاد خواهد کرد در نتیجه بیماران فقط نیاز به یک تزریق در هر دو هفته خواهند داشت.

سوماتولین - ال - آ شکل تزریقی طولانی اثر لانرئوتاید یعنی یک آنالوگ سوماتوستاتین است. ملکول سوماتوستاتین یک پپتاید حلقوی مرکب از ۱۴ اسید آمینه است به اضافه هورمون رهاکننده هورمون رشد (GHRH) که الگوی آزاد شدن GH را تنظیم می‌کند. سوماتوستاتین تولیدی توسط هیپوتالاموس برای مهار ریلیز GH عمل می‌کند. کاربرد درمانی ملکول درون‌زاد سوماتوستاتین به دلیل عمر نیمه کوتاه (کمتر از ۳ دقیقه) محدود بوده فاقد اختصاصیت برای سلول یا بافت هدف است. ساخت آنالوگ‌ها برای انتخابی‌تر عمل کردن و اثر قدرتمند ضد ترشحی نسبت به ملکول سوماتوستاتین به خصوص روی ریلیز GH بوده در عوض مقاوم‌تر بودن نسبت به تخریب توسط آنزیم‌های بدن است.

لانرئوتاید (Lanreotide) یک اکتاپپتاید حلقوی است (شکل - ۱) که با د - تریپتوفان

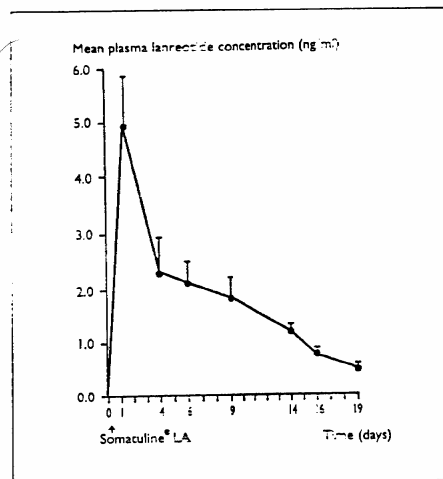
(D-Trp) (یک اسید آمینه غیر فیزیولوژیک) - طراحی شده و همین امر همراه با حضور پایانه آمینی در بیرون حلقه موجب پایداری ملکول آن گردیده است.



شکل ۱ - ساختار ملکولی سوماتولین

بخش D - بتانفتیل آلانین موجب افزایش سلکتیویته ملکول شده پایانه آمینی موجب کاهش اتصال لانرئوتاید به گیرنده سیستم عصبی مرکزی می‌شود. در مطالعات مبتنی بر اتصال به گیرنده، در حالی که ملکول طبیعی سوماتوستاتین SS14 با تمایلی برابر به هر پنج گیرنده سوماتوستاتینی (SSTR) متصل می‌شود، آنالوگ اخیر با تمایل بیشتری به دو گیرنده سوماتوستاتینی که به نحو غالبی در هیپوفیز حضور دارند (گیرنده‌های SSTR₂ و SSTR₅) متصل می‌گردند.

این خصوصیت منجر به مهار قدرتمندانه ترشح بازال GH و ترشح تحریک شده توسط GHRH می‌شود و عمل مهارتی ضعیف‌تری بر روی ترشح انسولین و گلوکاژن اعمال می‌کند. در مطالعات حیوانی نشان داده شده که لانرئوتاید ۸۳ بار قدرتمندتر از سوماتوستاتین معمولی بدن - از جهت مهار ترشح بازال GH - می‌باشد ضمن آن که با تغییرات اعمال شده در



شکل ۲ - میانگین غلظت پلاسمایی لانرئوتاید پس از یک دوز منفرد عضلانی سوماتولین LA ۳۰ میلی‌گرمی در ۸ بیمار آکرومگال.

مطالعات بالینی

سوماتولین LA- روی ۳۲۸ بیمار گرفتار آکرومگالی در ۱۱ مطالعه بالینی بررسی شد. در هفت مطالعه که از ۳ تا ۱۳ ماه طول کشید تغییرات پلاسمایی GH و ILGF-1 ارزیابی شد. در آغاز درمان برای بیماران هر ۱۴ روز یک تزریق عضلانی از دارو صورت گرفت اما چون در بعضی از مطالعات عدم کفایت درمان ملاحظه شد، فواصل دوره‌های تزریق به هر ۱۰ روز یک بار رسید. عادی شدن غلظت GH و ILGF-1 به ترتیب در ۴۷٪ و ۳۷٪ بیماران به اثبات رسید و کاهش غلظت این دو هورمون به نحو معنی‌داری به ترتیب در ۶۴٪ و ۵۱٪ بیماران مشاهده شد.

کاربردهای دیگر

سوماتولین LA برای تخفیف نشانه‌های

ملکول لانرئوتاید عمر نیمه از ۳ دقیقه به ۹۰ دقیقه رسیده است، برای بهبود بیشتر همین زمان نیز یک فرمولاسیون طولانی رهش از دارو تهیه شده که این کار به کمک رسوب دادن ذرات دارو در مخلوط Lactide-glicolide و Lactic-glycolic انجام گرفته است. فرمولاسیون ذرات بسیار ریز دارو متشکل از ترکیبات قابل تجزیه در شرایط زیستی (Biodegradable) است که برای مدتی مدید توسط سازندگان بخیه‌های جراحی قابل جذب به کار می‌رفت. تخریب کو-پلیمر نتیجه برش اتصالات استری و آزاد شدن اسیدهای لاکتیک و گلیکولیک است که در چرخه کربس متابولیزه خواهند شد.

اندکی پس از تزریق داخل عضلانی سوماتولین LA، یک ریلیز اولیه از لانرئوتاید منجر به تشکیل یک قله در پلاسمای می‌شود (شکل ۲). این پدیده ماحصل آزاد شدن لانرئوتاید روی سطح میکروپارتیکل‌ها است که سپس با مرحله ریلیز آهسته و مستمر دارو ادامه پیدا می‌کند که مربوط به فرآیند آزاد شدن ملکول دارو از خود میکروپارتیکل‌ها می‌باشد.

سوماتولین قله پلاسمایی $2/8 \pm 6/8$ (Cmax; ظرف ۱/۴ ساعت و مرحله بعدی آن یعنی $2/5 \pm 0/9$ / L) در طول $1/8 \pm 1/8$ روز ادامه می‌یابد.

عمر نیمه (t1/2) محصول طولانی مدت $2/5 \pm 5/2$ روز است.

هر ۱۴ روز یک تزریق منفرد ۳۰ mg داخل عضله انجام می‌شود. تزریقات بعدی ممکنست بنا بر پاسخ فردی تغییر بکند (که قضاوت آن از روی کاهش نشانه‌ها و یا میزان GH یا ILGF-1 صورت خواهد گرفت).

همراه با تومورهای کارسینوئیدی که با ترشح سروتونین و سایر مواد وازواکتیو مشخص می‌شود، به کار می‌رود. در دو بررسی جداگانه نشان داده شد که این دارو موجب کاهش در دفعات و شدت برافروختگی‌های جلدی و مواد دفعی اسهالی در آغاز درمان و در طول ۶ ماه ادامه درمان می‌شود.

قابلیت تحمل، سلامتی و عوارض جانبی

مشکلات گوارشی (معدی - روده‌ای) شایع‌ترین عوارض جانبی سوماتولین LA بوده شامل اسهال، مدفوع نرم (آبکی)، درد شکمی، نفخ، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ می‌باشد. به‌طور کلی این عوارض خفیف تا متوسط بوده به نظر می‌رسد که با ادامه درمان تخفیف یابد.

در جریان درمان طولانی مواردی از بروز سنگ کیسه صفرا گزارش شده که علت آن کاهش موتیلیتی کیسه صفرا بوده است لذا پایش منظم کیسه صفرا به کمک سونوگرافی توصیه شده است. علاوه بر این درد متوسط گذرا در محل تزریق همراه با قرمز شدن موضع تزریق گزارش گردیده است.

لان‌رئوتاید اثر معنی‌داری بر گلوکاگن ندارد و اثر آن بر ترشح انسولین در صورت ادامه درمان ناپدید خواهد شد.

تجویز این دارو در دوران بارداری و شیردهی توصیه نمی‌شود ضمناً برای بیمارانی که حساسیت زیاد به فرآورده‌های پپتایدی یا مرتبط یا پپتایدها دارند مصرف آن منع شده است. آثار گوارشی دارو ممکنست موجب کاهش جذب روده‌ای داروهای شود که

همزمان مصرف شده‌اند.

جمع‌بندی

سوماتولین LA نشان داده که به خوبی تحمل می‌شود این امر در مطالعات بالینی که در آن‌ها از این دارو برای درمان بیماران آکرومگال یا مبتلا به تومورهای کارسینوئیدی استفاده شده اثبات گردیده است. ۳ سال بررسی انجام شده توسط پزشکان فرانسوی، ایتالیایی و اسپانیایی روی ۲۰۰۰ بیمار نشان داد که تجویز یک دوز منفرد ۳۰ میلی‌گرمی سوماتولین LA برای کنترل افزایش هورمون رشد یا عامل رشد شبه انسولینی طی یک دوره ۱۴ روزه سودمند است و منجر به بهبود چشمگیر نشانه‌های آکرومگالی می‌شود.

جایگاه این دارو در درمان اولیه آکرومگالی نیاز به ارزیابی بیشتر دارد هر چند قابلیت پذیرش سوماتولین LA آن را یک گزینه مناسب برای بیمارانی که تحمل انجام جراحی را ندارند، نموده است.

استفاده از فرمول طولانی اثر ارایه شده موجب کاهش چشمگیر دفعات تزریق در مقایسه با فرمولاسیون‌های کوتاه اثر می‌شود. به عنوان جمع‌بندی نهایی این دارو می‌تواند نقش مثبتی در ارتقاء پذیرش دارو توسط بیمار و نیز کیفیت زندگی بیماران ایفا نماید.

پانویس:

* Insulin - Like - Growth Factor

منبع:

1. Bouloux PM Somatulin LA: a new treatment for acromegaly Hospital Medicine Aug 98 59(8) 642-645.