



استفاده از کلونیدین جهت درمان گرگرفتگی ثانویه ناشی از مصرف لوپرولید یا گوسرلین

ترجمه و تلخیص: دکتر حامد شفاوردی
کارشناس امور دارویی

علائمی ممکن است برای بیماران ناراحت کننده باشد و می‌تواند به عدم پذیرش بیماران جهت درمان با لوپرولید یا گوسرلین کمک کند. کلونیدین و متیل دوبا از آگونیستهای آدرنرژیک مرکزی هستند که به صورت موفقیت آمیزی، درمان گرگرفتگی در زنان یائسه را دگرگون کرده‌اند. مکانیسم گرگرفتگی به طور کامل مشخص نشده است. افزایش این عارضه در مردان و زنان با کاهش غلظت استروئیدهای جنسی همراه است. بیماران با کمبود مادرزادی استروئیدهای جنسی دچار گرگرفتگی نمی‌شوند مگر آنکه قبلاً با هورمونهای اگزوزن درمان شده باشند. در رابطه با مکانیسم گر

گرگرفتگی در ۸۰ درصد زنان یائسه و در مردانی با نارسایی غددجنسی دیده می‌شود. این عارضه در ۵۲ درصد بیماران مبتلا به سرطان پروستات که لوپرولید دریافت می‌کنند و ۷۳ درصد بیماران بدنبال برداشتن بیضه‌ها گزارش شده است. زنان و مردانی که گرگرفتگی را تجربه کرده‌اند معمولاً از گرم شدن ناگهانی ناحیه بالای بدن که ممکن است با سرخی صورت و گردن همراه باشد، شکایت می‌کنند. گرما سریعاً در تمام بدن احساس شده و اغلب این حالت با ضربان قوی قلب و عرق کردن همراه است. بعد از گرگرفتگی، بیماران اغلب احساس سرما کرده و دچار لرزش می‌شوند. چنین

گرفتگی مدلهای مشابهی در زنان و مردان پیشنهاد شده است. این عارضه همواره با ترشح ضربانی LH همراه است اما ترشح ضربانی LH عامل گُر گرفتگی نیست. تصور می شود منشاء این اختلال در هیپوتالاموس (جایگاه ترشح هورمون آزادکننده LH) است نه در هیپوفیز. مکانیسم احتمالی این عارضه مستلزم درگیری استروئیدهای جنسی، اپیوئیدها و نوراپی نفرین هیپوتالاموسی است. غلظت پائین استروئیدهای جنسی در زنان یائسه و مردانی که آگونیستهای LHRH دریافت می کنند و یا آنهایی که تحت عمل برداشت بیضه ها قرار گرفته اند، سبب کاهش آزادسازی اپیوئیدهای آندوژن می شود. این کاهش از اثر مهارى اپیوئیدها روی ترشح NE در هیپوتالاموس می کاهد. افزایش ترشح NE موجب ایجاد محرک های مولد ترشح ضربانی LHRH در هیپوتالاموس و در نهایت افزایش ترشح LH می شود. NE همزمان با تحریک ترشح ضربانی LHRH، روی مرکز تنظیم کننده دمای بدن در هیپوتالاموس که از لحاظ ساختاری نزدیک ناحیه مولد ضربانی LHRH قرار دارد، اثر کرده و موجب گُر گرفتگی می شود (شکل ۱).

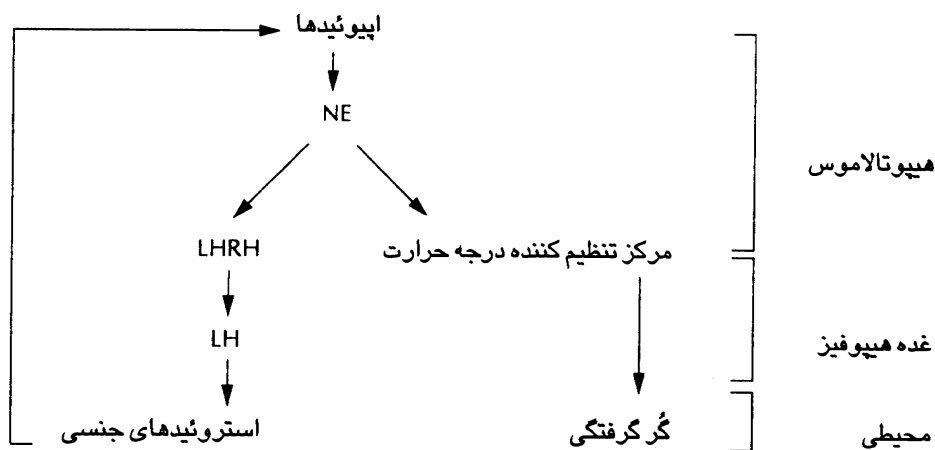
در انسان و حیوانات بین استروئیدهای جنسی و ترشح اپیوئیدهای هیپوتالاموس یک وابستگی به صورت فیدبک، وجود دارد. در زنان نرمال پروژسترونها اغلب ترشح ضربانی LH را مهار می کنند و این اثر می تواند توسط نالوکسان یا یک آنتاگونیست اپیوئیدی بلوکه شود. این مسئله نشان می دهد، اثر فیدبکی پروژسترون بطور غیرمستقیم بوسیله ترشح اپیوئیدهای آندوژن در هیپوتالاموس اعمال می شود. به طور مشابه مژسترون که یک پروژستین

است، می تواند موجب کاهش فرکانس ترشح ضربانی LH در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک شود. از مشخصات این بیماری کاهش پروژسترون و افزایش نسبت LH نسبت به هورمون تحریک کننده فولیکولی است. اثر مژسترون روی فرکانس ترشح ضربانی LH توسط نالوکسان معکوس می شود و این مسئله این تئوری را تأیید می کند که پروژسترون ترشح اپیوئیدهای داخلی را در هیپوتالاموس افزایش می دهد و افزایش ترشح اپیوئیدها، ترشح ضربانی LHRH را مهار می کند.

اپیوئیدهای آندوژن در مکانیسم فیدبک آندوژنها جهت کاهش LH نیز نقش دارند. در موشهای نر غلظت LH بعد از برداشتن بیضه ها افزایش پیدا می کند. این افزایش با تجویز تستوسترون خارجی بلوکه می شود و فیدبک منفی تستوسترون روی ترشح LH بوسیله نالوکسان مهار می شود.

اپیوئیدهای داخلی یا خارجی روی ترشح NE در CNS اثر مهارى دارند. در موشهای صحرایی، بتا آندورفین و مرفین آزادسازی NE را در کورتکس مغزی و تنه مغزی کاهش می دهند. این اثر توسط نالوکسان مهار می شود.

این مدل همچنین مکانیسم عمل کلونیدین را در جلوگیری از گُر گرفتگی نشان می دهد. کلونیدین یک آگونیست آدرنرژیک با عمل مرکزی است. این دارو گیرنده های مهارى α_2 را تحریک کرده و موجب کاهش خروج امواج سمپاتیک از مرکز وازوموتور می شود. تجویز ۰/۱ میلی گرم کلونیدین در ۳ دوز منقسم در ۲۴ ساعت بعد از مدتی می تواند شدت، فرکانس و طول مدت گُر گرفتگی را در بیماران مبتلا به



LH = هورمون لوتئینی کننده

LHRH = هورمون آزادکننده هورمون لوتئینی کننده

NE = نوراپی نفرین

شکل ۱ - مکانیسم احتمالی گُر گرفتگی.

درمان تعیین می‌شود. برای مثال کاهش قابل ملاحظه در فرکانس گُر گرفتگی برای بیمارانی که به دفعات زیاد دچار این عارضه می‌شوند می‌تواند یک عامل معنی دار تلقی شود. ارزیابی اثر کلونیدین در مقابل سایر آگونیستهای مرکزی آدرنرژیک نیز باید انجام شود.

دوز، نحوه تجویز و اثر روی سرعت ضربان قلب و فشار خون در طول درمان باید بیشتر از سایر اثرات مدنظر باشد. از طرفی کارایی اثر کلونیدین در مصارف طولی‌المدت با توجه به افزایش تحمل نسبت به دارو نیز باید تعیین شود.

منبع:

Bressler LR. et al. Use of clonidine to treat hot flashes secondary to levoprolide of goşerelin. Ann Pharmac Ther, 1993; 27: 182 - 185

سرطان پروستات که از آنالوگهای LHRH استفاده می‌کنند یا در زنان یائسه کاهش دهد. گزارشی مبنی بر تحمل یا کاهش تاثیر کلونیدین در بیمارانی که به دلیل گُر گرفتگی این دارو به مدت طولانی استفاده می‌کنند، دیده نشده است.

خلاصه

به نظر می‌رسد کلونیدین با مهار آزادسازی نوراپی نفرین در مرکز تنظیم کننده دما در هیپوتالاموس که خود باعث گُر گرفتگی می‌شود، عمل خود را انجام می‌دهد. بهبودی نسبی در اثر مصرف کلونیدین هم در مردانی که عمل برداشتن بیضه‌ها در آنها انجام پذیرفته و هم در زنان یائسه ثابت شده است. مزایای بالینی کلونیدین بوسیله بررسی شدت علائم، در طول