دکتر مرتضی ثمینی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

اوکترئوتاید

مقدمه:

از آنجائیکه اوکترئوتاید (Octreotide) یک آنالوگ مصنوعی سوماتوستاتین است که امروزه مورد مصرف بالینی پیدا کرده است، قبل از بحث درباره آن، مروری خلاصه از فارماکولوژی سوماتوستاتین را از نظر خوانندگان گذرانده و سپس بشرح اوکترئوتاید میپردازیم.

سوماتوستاتین یکی از هورمونهای پپتیدی هیپوتالاموس است که بدنبال جستجو برای پیدا کردن عامل هیپوتالاموسی که تنظیم کننده ترشح هورمون نمو از هیپوفیز باشد، در سال ۱۹۷۳ جدا و سپس سنتز گردید. بخاطر وجودش در هیپوتالاموس و داشتن نقش مهاری در آزاد شدن هورمون نمو بنام هورمون مهارکننده آزادی هورمون نمو (GHRIH)* نامیده شد. علیرغم وجود آن در سیستم عصبی مرکزی، بطور گسترده‌ای انتشار خارج از هیپوتالاموسی هم دارد و ترشحات انواع غدد درون‌ریز و برون‌ریز را مهار مینماید. بهمین جهت برای درمان انواع سندرمهای پرترشحی (hypersecretory) که زایده بیماریهای بدخیم یا گوارشی هستند مورد مصرف تحقیقاتی دارد.

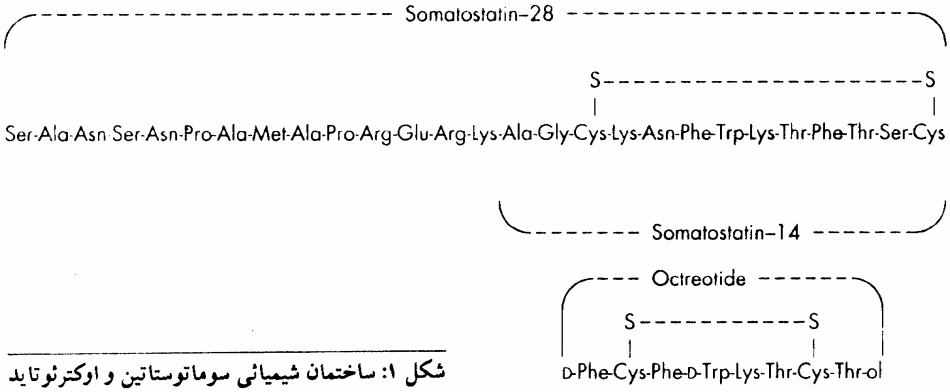
سوماتوستاتین انسانی بدو صورت، سوماتوستاتین - ۱۴ و سوماتوستاتین - ۲۸ (پروسوماتوستاتین)** مرکب از ۱۴ و ۲۸ آمینو اسید میباشند. فعالیت بیولوژیک آن مربوط به حلقه‌ای است که از تشکیل پیوند دی سولفیدی در ساختمان سوماتوستاتین بوجود میآید. این بن‌مایه (موتیف) در بیشتر آگونیستهای مصنوعی تحت بررسی سوماتوستاتین نیز وجود دارد (شکل ۱).

یکی از نقش‌های اصلی سوماتوستاتین در غدد داخلی، نقش آن در جزایر لانگرهانس پانکراس است که ترشح انسولین و گلوکاگون را مهار میکند. سوماتوستاتین در سلولهای D (سیگما) جزایر لانگرهانس پانکراس و سلولهای مشابهی در دستگاه گوارشی و در سیستم عصبی مرکزی شناسائی شده است. این هورمون از جزایر پانکراس در پاسخ به انواع مواد غذائی (گلوکز، آرژینین و لوسین) و هورمونهائی که ترشح انسولین را تحریک می‌کنند (گلوکاگون، VIP، کوله سیستوکینین (CCK) و حتی تولبوتامید، ترشح میشود. سوماتوستاتین فقط از طریق جریان خون سیستمیک، ترشح هورمونهای انسولین (از سلولهای

بتا) و گلوکاگون (از سلولهای آلفا) را تنظیم میکند. نقش فیزیولوژیک آن در پانکراس معلوم نیست. وقتی با دوزهای فارماکولوژیکی مصرف میشود، ترشح همه هورمونهای آندوکرین پانکراس، هورمون نمو و TSH از هیپوفیز و اکثر هورمونهای پپتیدی دستگاه گوارش را مهار می‌کند. سلولهای آلفا نسبت به سوماتوستاتین تقریباً ۵۰ برابر حساس‌تر از سلولهای بتا هستند ولی مهار ترشح گلوکاگون خیلی زودگذر است. سوماتوستاتین جذب مواد غذائی از روده را نیز مهار

● مزیت اوکترئوتاید به سوماتوستاتین در بلند بودن نیمه عمر آن و انتخابی‌تر بودن اثرات آن است.

Somatostatinomas است. این تومورها سوماتوستاتین ترشح می‌کنند و باعث افزایش غلظت خونی سوماتوستاتین تا ۲۵۰ برابر حد طبیعی میشوند.



شکل ۱: ساختمان شیمیائی سوماتوستاتین و اوکترئوتاید

کرده و حرکات روده را کاهش داده و جریان خون اسپلانشیک را کم میکند. بیماران مبتلا به تومورهای جزایر لانگرهانس، که سوماتوستاتین ترشح می‌کنند غالباً دیابت ملیتوس دارند که این اثر بخاطر اثر توقفی آن روی ترشح انسولین و گلوکاگون است.

تعجب آور نیست که بیشتر اثرات حاصله از مصرف سوماتوستاتین، مطابق با علایم ایجاد شده از

● اوکترئوتاید هم از طریق تحریک گیرنده سوماتوستاتینی و هم از طریق مهار ترشح IGF-1 عمل می‌کند.

در پانکراس آندوکرین، با دوز کم ایجاد هیپرگلیسمی زودگذر کرده و با دوز زیاد ایجاد دیابت ملیتوس می‌کند. بیشتر ترشحات دستگاه گوارش، مثل گاسترین، اسید معده، سکرتین، کوله سیستوکینین، پپتیدوازواکتیو روده‌ای (VIP)، آنزیمهای هضم کننده و بیکربنات کم می‌شوند و این منجر، به بدجذبی همراه با استاتوره، سوءهاضمه (dyspepsia)، هیپوکلریدی، ایجاد سنگ صفراوی (cholelithiasis) و اسهال آبکی با شدت متوسط می‌شود. در کلیه‌ها، جریان خون را کم کرده و منجر به کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی شده و حجم ادرار را تنزل میدهد. جریان خون کبدی، اسپلانشیک و مخاط گوارشی نیز کم شده و تولید بزاق تنزل می‌یابد.

● در حال حاضر هزینه درمان یک بیمار مبتلا به آکرومگالی که روزانه ۳۰۰ مایکروگرم اوکترئوتاید نیاز دارد، سالانه ده هزار دلار است.

در هیپوفیز، سوماتوستاتین ترشح هورمون نمو ناشی از GHRH، آرژینین، انسولین، لوودوپا، ورزش و خواب را مهار می‌نماید. ترشح از تیروتروفها و لاکتوتروفها را هم مهار می‌نماید.

سوماتوستاتین همه این اثرات را با اتصال به گیرنده‌های ویژه خود در سطح سلولهای هدف، ایجاد میکند. وقتی گیرنده سوماتوستاتین با سوماتوستاتین ترکیب میشود از طریق فعال سازی G - پروتئینها، حوادث درون سلولی مختلفی بجریان می‌افتد که از مهمترین آنها ایجاد مهار فعالیت آدنیلیل سیکلاز و در نتیجه جلوگیری از تجمع cAMP می‌باشد. گاهی افزایش هدایت K^+، مسئول برای ایجاد هیپرپلاریزه شدن غشاء است که این اثر هم میتواند از طریق G - پروتئین‌ها واسطه گری شود. هرکدام از این مکانیسم‌ها می‌توانند منجر به کاهش عمل کانالهای کلسیم حساس به ولتاژ شده و در نتیجه باعث کاهش غلظت کلسیم درون سلولی (که برای ترشح لازم هستند) شوند. چون گیرنده‌های سوماتوستاتین موجود در بافتهای مختلف از لحاظ فارماکولوژی هتروژن هستند لذا احتمال ساختن آگونیستهای کاملاً انتخابی سوماتوستاتین برای نوع خاصی از گیرنده‌های سوماتوستاتین وجود دارد.

مصرف بالینی سوماتوستاتین، بعلت کوتاه بودن نیمه عمر آن (که چند دقیقه بیشتر نیست) و انتخابی نبودن اثرات مهاری آن محدود است. این هورمون با نیمه عمر ۱ تا ۳ دقیقه توسط کلیه متابولیزه و دفع میشود. خوشبختانه آگونیستهای مختلف با خواص فارماکوکینتیکی برتر، امروزه ساخته شده که در دسترس مصارف تحقیقاتی می‌باشند. بعلاوه آنالوگ سوماتوستاتین بنام اوکترئوتاید باسم تجارتی ساندوستاتین (Sandostatin) ساخته شده است.

اثر ضد ترشحی سوماتوستاتین یا آنالوگهای آن میتواند در درمان تسکینی تومورهای ترشح کننده هورمون مثل تومورهای جزایر لانگرهانس لوزالمعده، آکرومگالی، تومورکارسینوئید و تومور ترشح کننده VIP و همچنین تومورهای وابسته به هورمون (مثل Chondrosarcoma و اوستئوسارکوما)، وبا و اختلالات اسید - پپسین معده، سودمند باشد. سوماتوستاتین در بیماران دیابتی وابسته به انسولین، در

● اوکترئوتاید با دوز ۱۰۰ مایکروگرم سه بار در روز از طریق زیر جلدی در بیش از ۵۵ درصد بیماران مبتلا به آکرومگالی، غلظت خونی هورمون نمو را به حد نرمال می‌رساند.

هیپرگلیسمی حالت ناشتا و بعد از غذا (Postprandial) سودمند است و از آنجائی که هورمون نمو در ایجاد رتینوپاتی دیابتی ممکن است دخیل باشد، لذا سوماتوستاتین در این بیماران میتواند از لحاظ جلوگیری از ایجاد تغییرات چشمی نیز مفید واقع شود.

اوکترئوتاید:

مؤثرترین آنالوگ مصنوعی سوماتوستاتین برای مصرف در انواع مختلف اختلالات بالینی است. بطوریکه در شکل (۱) نشان داده شده، ساختمان آن از ۸ آمینواسید ساخته شده و بین آمینو اسیدهای ۲ و ۷ پل

دی سولفیدی وجود دارد. این پپتید، برعکس سوماتوستاتین نیمه عمر حذف خونی ۱ تا ۲ ساعته دارد و نیمه عمر بیولوژیکی آن ٦ تا ۸ ساعت است. امروزه بصورت آمپولهائی که هر میلی لیتر آنها حاوی ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۵ میلی‌گرم اوکترئوتاید استات می‌باشد ساخته شده است. دارو حداقل هر ساعت یکبار ۱۰۰-۵۰ مایکروگرم زیر جلدی تزریق می‌شود. دوز توتال آن در روز حداکثر ۱۵۰۰ مایکروگرم است.

در عرض ۱۰ سال پس از کشف مهارکننده هیپوتالاموسی آزاد شدن هورمون نمو (سوماتوستاتین) آنالوگ این هورمون یعنی اوکترئوتاید با نیمه عمر بمراتب طولانی‌تر، با اثر اختصاصی‌تر برای مهار هورمون برای تستهای بالینی در دسترس قرار گرفت.

● اوکترئوتاید هم از طریق مستقیم با تحریک گیرنده‌های سوماتوستاتین و هم از طریق غیرمستقیم و مستقل از گیرنده‌های سوماتوستاتین اثر ضد سرطانی ایجاد می‌کند.

اثرات اوکترئوتاید در آکرومگالی، در یک تحقیق در Multicentre در سطح جهانی بررسی شده است. مصرف دارو در بیماریهای گوارشی و اختلالات دیگر نیز بررسی شده است. در سال ۱۹۹۰ اثرات بالینی اوکترئوتاید در یک مقاله Lancet editorial مرور شد و یافته‌های متعدد بعدی اخیراً در سمپوزیومی در Monte carlo موردبحث قرارگرفته و خلاصه مقالات در مجلات Digestive Diseaese and Sciences و Metabolism چاپ شده که در این مقاله به نکات مهم مطرح شده در این سمپوزیوم اشاره می‌شود.

اوکترئوتاید و آکرومگالی:

● اوکترئوتاید در درمان اسهال مقاوم بیماران مبتلا به ایدز و در درمان عوارض عروقی تثبیت شده دیابت سودمند بوده است.

مصرف اوکترئوتاید در درمان بعضی از بیماریها امروزه واقعاً یک درمان روتین است. در آکرومگالی، پس از جراحی هیپوفیز، اگر غلظت هورمون نمو بالای ۵ میلی واحد در لیتر باقی بماند و یا اگر فاکتور نمو شبه انسولین (IGF-1) بالا رود یا هورمون نمو بوسیله یک Oral glucose load متوقف نشود، اندیکاسیون اصلی می‌باشد. اوکترئوتاید همچنین بعنوان درمان خط اول (first-line therapy) در بیماران نامناسب برای جراحی، اندیکاسیون دارد. در بیمارانی نیز که آدنوم هیپوفیزی بزرگ دارند، قبل از عمل جراحی برای ایجاد Shrinkage تومور و لذا افزایش احتمال بهبودی جراحی، مورد مصرف دارد.

ارزیابی بیماران قبل از درمان با اوکترئوتاید کار مهم و حساسی است. دربیمارستان St. Bartholomew لندن، غلظت پلاسمائی هورمون نمو را در عرض چند ساعت اندازه گیری می‌کنند. پاسخ به اوکترئوتاید ممکن است بطور قابل توجهی متغییر باشد. تزریقات مکرر تقریباً مثل فرآورده‌های طولانی اثر عمل می‌کند.

دوز بزرگ مدت اثر را افزایش می‌دهد ولی درجه کاهش غلظت هورمون نمو را ضرورتاً افزایش نمیدهد. با تنظیم دوز و فرکانس تزریقات در ارتباط با افت غلظت خونی هورمون، در بیمارستان یاد شده در بیش از ۵۵ درصد بیماران مبتلا به آکرومگالی، غلظت هورمون نمو به کمتر از ۱ میلی واحد در لیتر رسیده است. از آنجائیکه غلظت پلاسمائی هورمون نمو

● **مهمترین عارضه اوکترئوتاید، ساخته شدن سنگ صفراوی و گاستریت است.**

تمایل به بالا رفتن (tend to escape) در موقع شب دارد، لذا ممکن است لازم باشد که عصر هنگام بیشتر از صبح اوکترئوتاید تزریق شود. بنظر میرسد که مؤثرترین دوز ۱۰۰ مایکروگرم سه بار در روز زیر جلدی باشد. تقریباً در ۱۰ درصد بیماران دوزهای بزرگتر لازم میشود و فقط در موارد استثنائی نیاز به اینفیوژن مداوم زیر جلدی میشود. تعجب‌آور است که درمان طولانی آکرومگالی با اوکترئوتاید، اثرات جانبی خیلی کمی ایجاد می‌کند. گلوکز خون پس از ۶ سال درمان بدون تغییر بوده است.

مهار ترشح هورمون نمو تنها اثر هورمونی اوکترئوتاید در آکرومگالی نیست بلکه این آنالوگ بطور محیطی ترشح IGF-1 را مهار میکند که این ماده اکثر اثرات هورمون نمو (GF) در بافتها را واسطه گری کرده و همچنین باعث تحریک تمایز و تکثیر سلولهای مشتق از مزانشیم میشود. لذا کاهش در غلظت IGF-1 یا توقف فعالیت آن میتواند اثرات mitogenic نشان داده شده در فیبروبلاستهای انسان، سرطان پستان و سلولهای پانکراس را کاهش داده و یا از آن جلوگیری خواهد کرد. نشان داده شده که اثر اوکترئوتاید روی IGF-1، بیش از مهار ساده آزاد شدن آن میباشد زیرا پس از مصرف اوکترئوتاید، غلظت پروتئینی که IGF-1 به آن متصل می‌شود (IGFBP-1) افزایش پیدا می‌کند. بنابراین اوکترئوتاید ضمن اینکه آزاد شدن هورمون نمو و IGF-1 را کم میکند بلکه چون آزاد شدن IGFBP-1 را نیز افزایش میدهد لذا از این طریق اثرات موضعی IGF-1 را بلوکه می‌نماید. بعلاوه، چون IGFBP-1 میل ترکیبی خیلی بالائی با IGF-1 دارد، میتواند دسترسی IGF-1 به گیرنده‌هایش را کنترل کرده و باین طریق تحریک ناشی از IGF-1 روی سنتز DNA و پروتئین بلوکه می‌گردد.

اوکترئوتاید و دستگاه گوارش:

در روده، آشکارترین اثر اوکترئوتاید یعنی مهار ترشح آندوکرین و اگزوکرین گوارشی، کاربرد عملی در درمان تومورهای معدی روده‌ای پانکراسی (gastroenteropancreatic tumours) پیدا کرده است. انتقال و حرکت روده‌ای و حرکت کیسه صفرا نیز مهار میشود. کم شدن حرکت (hypomotility) روده و کیسه صفرا توسط اوکترئوتاید میتواند با دو اثر تفسیر شود:

(۱) با اثر مهاری آن روی آزاد شدن هورمونها پس از غذا (مثل CCK).

(۲) اثر مستقیم آن روی مکانیسم‌های نوروآندوکرین

توانائی اوکترئوتاید برای مهار کردن حرکات و ترشحات هورمونهای گوارشی، کاربرد درمانی در درمان عوارض جراحی معده و intestinal resection بعنوان مثال در سندرم دامپینگ (dumping syndrome) و فیستولهای گوارشی را تداعی میکند. اوکترئوتاید برون ده فیستول را کم میکند و لذا مراقبت پوست را آسان کرده و باعث افزایش بسته شدن فیستول می‌شود. اثر اوکترئوتاید در مهار جریان خون اسپلانشیک در درمان خونریزی احشائی و بررسیهای بالینی (مثلا در مقابل balloon tamponade) در حال پیشرفت هستند.

اوکترئوتاید میتواند در درمان اسهال مقاوم که در بیماری مبتلا به AIDS وجود دارد مؤثر باشد. در دو مطالعه انجام شده در مراکز متعدد نشان داده شده که حجم مدفوع و تعداد دفعات بطور قابل توجهی (۵۰

● سوماتوستاتین و اوکترئوتاید ترشح هورمون نمو را مهار می‌کنند.

درصد) پس از یک دوز ۱۰۰ مایکروگرمی هر ۸ ساعت کاهش یافته است. (در بعضی از بیماران هر ۸ ساعت ۵۰۰ مایکروگرم لازم شده است. در ۱۵٪ بیماران که اسهال با حجم زیاد داشته باشند و در عرض یک هفته به اقدامات ضد اسهال مرسوم پاسخ نداده باشند مصرف اوکترئوتاید قابل توجیه بنظر میرسد. عوارض پانکراتکتومی یا پیوند پانکراس بصورت ایجاد فیستول و پانکراتیت حاد نیز بوسیله اوکترئوتاید کم می‌شود. در یک مطالعه دو سوکور کنترل شده با دارونما که در مراکز متعددی در آلمان انجام شده، نشان داده شده است که در بیماران high risk مثل آنهائی که مبتلا به تومورهای پانکراس هستند حداکثر سودمندی دارو ایجاد می‌شود.

اوکترئوتاید و دیابت:

پیدایش این ایده که GF میتواند نقش سببی در آنژیوپاتی دیابتی داشته باشد و این اثر را از طریق IGF-1 واسطه گری می‌کند جهت دیگری را برای زمینه تحقیقاتی اوکترئوتاید گشوده است. در بیماران دیابتی مبتلا به نفروپاتی، که ۶ ماه با اوکترئوتاید درمان شده‌اند، مایکروآلبومینوری فروکش کرده یا ناپدید می‌شود.

این دارو در مطالعات in-vitro نمو عروق جدید و تکثیر سلول آندوتلیال را مهار می‌کند که این اثر میتواند چگونگی سودمندی آنرا در اصلاح حدت بینائی در بیماران مبتلا به رتینوپاتی پرولیفراتیو دیابتی و ادم ماکولا را تفسیر کند. بطوریکه امروزه اساس کافی برای بررسیهای کنترل شده با اوکترئوتاید در عوارض عروقی تثبیت شده دیابت وجود دارد. یک عامل محدود کننده در کاربرد آن در این مورد این است که علاوه بر انسولین که مورد نیاز بیمار دیابتی است روزانه دو تا سه بار نیز باید اوکترئوتاید تزریق شود. بنابراین فراهم سازی یک فرمولاسیون طولانی اثر یا یک فرآورده داخل بینی، یک پیشرفت در این زمینه خواهد بود.

اوکترئوتاید در بیماران با تخمدانهای پلی کیستیک:

از مشخصات بیماران با تخمدانهای پلی کیستیک افزایش غلظت هورمون لوتئینیزه کننده (LH) و آندروژن است. کم شدن این افزایش غلظت‌ها توسط اوکترئوتاید در این بیماران، مصرف آنرا در خانمهای ناباروری که مبتلا به این سندرم هستند مطرح کرده است. نتایج اولیه که از یک بررسی دو مرکزی (در بلگراد و لندن) بدست آمده نشان داده که مصرف توأم اوکترئوتاید و گونادوتروپین، درمان خانمهای مبتلا به تخمدانهای پلی کیستیک را پیش میاندازد. در این مطالعه مصرف توأم HMG و اوکترئوتاید بهتر و بیشتر از HMG تنها، باعث نمو فولیکول و افزایش میزان حاملگی شده است. اصلاح محیط هورمونی پس از مصرف توأم اوکترئوتاید و HMG نشان میدهد که اوکترئوتاید را بایدبعنوان یک درمان‌کمکی سودمندبرای گونادوتروپین در خانمهای نابارور در نظر گرفت.

اوکترئوتاید و سرطان:

اوکترئوتاید نمو سلولهای سرطانی پانکراسی کاشته شده در حیوانات را مهار می‌کند و محتوی RNA و DNA آنها را کاهش میدهد در حالیکه روی نمو سلولهای نرمال اثر خیلی کمی دارد. این مشاهده میتواند کاربردهای درمانی مهم داشته باشد. اوکترئوتاید میتواند

بطور مستقیم و اختصاصی روی سلولهای بدخیم و یا بطور غیرمستقیم از طریق پپتیدها یا سایر موادی که برای نمو نئوپلاسم ضروری هستند، اثر بکند. مهار نمو تومور توسط آنالوگهای سوماتوستاتین به دو مکانیسم اصلی نسبت داده می‌شود. (۱) مهار آزاد شدن هورمونهایی مثل هورمون نمو یا IGF-1 که تکثیر سلولی را تحریک می‌کنند (۲) جلوگیری از ساخته شدن عروق خونی جدید، مهار angiogenesis منجر به سیر قهقرائی تومور میشود که این اثر ظاهراً مستقل از گیرنده‌های سوماتوستاتینی است. همچنین اثر آنتی پرولیفراتیو آنالوگ روی سلولهای تومور از طریق گیرنده‌های سوماتوستاتین واسطه گری میشود. باین جهت آنتاگونیسم اثرات تحریکی فاکتور نمو اپی‌درم و فاکتور نمو فیروبلاست میتواند مهم باشد.

ظهور گیرنده‌های سوماتوستاتینی در تومورهای انسان:

یکی از کشفیات خیلی مهم در زمینه آنالوگهای سوماتوستاتین، این است که نشان داده‌اند که گیرنده‌های سوماتوستاتین در تومورهای مختلف انسانی ظاهر میشود. باید انتظار داشت که گیرنده‌های سوماتوستاتین در تومورهای نوروآندو کرینی ظاهر شوند ولی نشان داده‌اند که در لنفومهای بدخیم، منتژیوما، آستروسیتوما و بعضی از سرطانهای پستان انسان هم ظاهر می‌شوند. پیدا کردن این گیرنده‌ها میتواند اثر آنتی پرولیفراتیو قوی آنالوگهای سوماتوستاتین را بهمراه داشته باشد زیرا که اینها در مدلهای حیوانی متعدد و نیز سلولهای بدخیم کشت داده شده، نمو تومور را مهار می‌کنند.

عوارض جانبی و معایب اوکترئوتاید:

مهمترین عارضه درمان با اوکترئوتاید، ساخته شدن سنگ صفراوی و گاستریت است. اسهال گزارش شده ولی بندرت مزاحم می‌باشد. عیب اصلی درمان با اوکترئوتاید که کاربرد بالینی آنرا محدود می‌کند اینست که اولاً باید چند بار در روز تزریق شود و گاهی حتی نیاز به اینفیوژن مداوم است. ثانیاً قیمت آن گران میباشد بطوریکه در حال حاضر هزینه درمان یک بیمار مبتلا به آکرومگالی که روزانه ۳۰۰ مایکروگرم اوکترئوتاید نیاز دارد بیش از ۶۰۰۰ پاوند یا ۱۰۰۰۰ دلار در سال است. گفته شده که اوکترئوتاید همه چیز را کاهش میدهد. امید است که هرچه زودتر همین اثر را در قیمت خود نیز داشته باشد.

زیرنویس:

* اسامی دیگر سوماتوستاتین، هورمون مهارکننده هورمون نمو (GHIH) و فاکتور مهارکننده آزادی سوماتوتروپین (SRIF) می‌باشند.

** سوماتوستاتین ۲۸- در موشهای صحرائی از لحاظ مهار ترشح انسولین و گلوکاگون به ترتیب ۱۰ و ۲ برابر قوی‌تر از سوماتوستاتین-۱۴ بوده است.

مآخذ:

1- Editorial. Octreotide Steaming ahead. Lancet. 339: 837-839, 1992.

2- Evans, w.s. Somatostatin and analogs. in: Human pharmacology molecular - to - clinical (Wingard. LB et al) 1st ed. wolfe publishing Ltd, USA, 563-574, 1991.

3- Kuret, JA. et al. Somatostatin. in: The pharmacological Basis of Therapeutics. (Goodman Gilman, A et al.) 8 th ed. Pergamon Press, 1355-1357, 1990.

4- Moreau, J.P. et al. Pharmacological Studies of somatostatin and sometostatin-analogues: Therapeutic advance and prospectives. life sci. 40: 419-437, 1987.