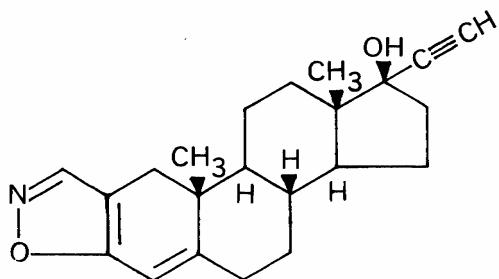




تازه‌های زنیبک

دانازول



در آب و هگزان نامحلول، در کلروفرم، اتر، بنزن، الكل تا حدی محلول و در استن محلول است.

فارماکولوژی:

دانازول یک مشتق آیزوکسازول اتیسترون (۱۷-آلfa-اتینیل‌تستسترون) با فعالیت پروژسترونی و آندروژنی ضعیف می‌باشد که جهت وقفه در فونکسیون تخدمان بکار می‌رود. دانازول افزایش ناگهانی LH و FSH را در نیمه دوره ماهیانه (قبل از تخمک‌گذاری) مهار کرده و نیز می‌تواند مانع افزایش جبرانی LH و FSH در حیوانات اخته شود. لیکن در مقدار پایه LH و FSH زنان سالم، اثر کاهشی محسوسی ندارد.

دانازول به گیرنده‌های آندروژن، پروژسترون

مقدمه:

در برخی از بیماری‌های بافت آندومتر که منجر به دردهای شدید و یا نازابی است، بیماری فیبروکیستیک سینه و در پیشگیری از عوارض آنژیوادم ارشی، دانازول یک داروی انتخابی است.

دانازول مشتق سنتتیک اتیسترون ethisterone می‌باشد، که با مهار ترشح گنادوتropین‌های هیپوفیزی (FSH و LH) سبب وقفه در محور هیپوفیزی - تخدمانی (pituitary ovarian axis) می‌شود.

شیمی:

دانازول، با نام شیمیائی Pregna-2,4-dien-20-yne [2,3-d] isoxazole-17-ol, (17 α)-، فرمول مولکولی $C_{22}H_{27}NO_2$ ، وزن مولکولی ۳۳۷/۶۴، پودری بلوری با رنگ زرد کمرنگ، نقطه ذوب ۲۲۵ °C (همراه با تجزیه) می‌باشد.

* عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی
تهران - دانشگاه داروسازی

و گلوكورتيكويدها متصل می شود . به طور مثال می تواند گیرنده آندروژن را به درون هسته منتقل کرده و سنتر RNA مخصوص آندروژن را شروع کند . دانازول به گیرنده استروژن اينتراسلوilar متصل نمی شود، ولی سنتز استروژن را در تخديان مهار كرده و به گلوبولين هاي هورمونهاي جنسی و كورتيكواستروئيد متصل می شود .

از لحاظ فارماکوكينetic اين مسئله قابل توجه است که غلظت خونی دارو با افزایش دوز ، نسبت مستقيم نداشته و با دو برابر کردن دوز ، غلظت پلاسمایي فقط ۳۵ تا ۴۰ درصد افزایش می يابد .

حد اکثر غلظت آن بعد از مصرف ۵۰۰ میلیگرم دو بار در روز ، ۲۰۰ تا ۸۰۰ نانوگرم در میلی لیتر ، و بعد از مصرف ۲۰۰۰ میلیگرم دو بار در روز ، ۲۵۰ نانوگرم تا ۲ میکروگرم در میلی لیتر می باشد .

موارد مصرف :

۱- در درمان آندومتربيوزيس Endometriosis

۲- درمان بيماريهاي فيبروكسيتك سينه Fibrocystic breast disease

۳- در پيشگيري آنژيوادم ارشی Prophylaxy of Hereditary Angioedema (۴)

در درمان بعضی از موارد زینکوماستی ، منورازیا و بلوغ زودرس نیز استفاده می شود . ولی تجویز آن در سه مورد آخر تأثیر داشته نیست . گاهی نیز در برخی بيماريهاي همان تولوزیک ، همچون هموفیلی ، بيماري کربسمس و پورپورآی ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک بکار رود .

• دانازول جهت درمان نازائی و درد شدید ناشی از بيماري آندومتربيوزيس تجویز میشود .

مکانیسم عمل :

۱- آندومتربيوزيس : دانازول جهت درمان نازائی و درد شدید ناشی از بيماري آندو-

• دانازول با مهار ترشح
گرادافروپين هاي هيبوفيزی (FSH)
و (LH) سبب وقفه در محور
هيبوفيزی-تخمدانی میشود .

SHBG = Sex hormone-binding globulin

CBG = Corticosteroid-binding globulin

دانازول سبب مهار آنژیمهای مختلفی در روند شکسته شدن کلسترول می شود . به علت جایگزینی در اتصال به پروتئین ، سبب افزایش سرعت کلیرانس پروژسترون می شود . احتمالاً در مورد سایر هورمونهاي استروئيدی نیز اثر مشابهی اعمال می کند . متابولیت عمده دانازول یعنی اتیسترون ، دارای اثرات پروژسترونی و آندروژنی است . سرعت متابولیسم دانازول آهسته و نیمه عمری حدود ۱۵ ساعت دارد . به همین دلیل تجویز دو بار در ۲۴ ساعت دارو کافی است . بعد از مصرف دارو ، غلظت بالایی در کبد ، عدد فوق کلیوی و کلیه ها دیده می شود . متابولیسم آن در کبد صورت می گیرد و از طریق مدفوع و ادرار نیز دفع می شود .

می شود . (فاز تهاجمی آنژیوادم ارشی شامل تورم احشاء شکمی ، انتهاها ، صورت و مجاری تنفسی است) .

دانازول تقریباً " به طور کامل ، سبب تصحیح عوامل بیوشیمیایی غیر طبیعی آنژیوادم ارشی می شود . مهارکننده C_1 استراز ($C_1 EI$) را افزایش داده ، که در نتیجه آن سطح سرمی جزء C_4 سیستم کمپلمان افزایش یافته و علائم بیماری کاهش می یابد .

موارد منع مصرف :

۱- در خونریزیهای زنیتال غیر طبیعی که تشخیص داده نشده است (ابتدا بایستی احتمال بدخیمی رد شود) .

۲- در بیمارانی که احتباس مایع برایشان خطرناک است (ناسایی شدید کبد ، کلیه و یا قلب)

متربوزیس تجویز می شود . مصرف دانازول باعث وقفه در کارتخدمان شده و بافت آندو - متربیال (غشاء مخاطی لایه داخلی دیواره رحم) غیرفعال و تحلیل می رود . این سیر ، موجب بهبود بیماری میگردد .

۶ تا ۸ هفته بعد از شروع مصرف دارو ، تخمک گذاری متوقف شده و آمنوره نیز روی می دهد . معمولاً " عمل وقفه هیپوفیزی توسط دانازول برگشت پذیر بوده و دوره خونریزی ماهیانه ۶ تا ۹ روز بعد از قطع دارو به حالت عادی بر می گردد . زخمها آندومتریال بهبود یافته ، در سطح سلولی نیز ، تغییرات سیتولوژی در بافت واژن و مخاط دهانه رحم دیده می شود .

۲- بیماری فیبروکیستیک سینه :
موارد خفیف بیماری را به کمک یک ضد درد و یا تثبیت وضعیت سینه درمان می کنند . در صورتیکه بیماری با درد شدید و غیر قابل تحمل همراه باشد تجویز یک وقفه دهنده عمل تخدمان الزامی است . در این مورد می توان از دانازول استفاده نمود . مکانیسم اثر آن در درمان بیماری فوق دقیقاً " شناخته شده نیست . احتمالاً اثر دانازول به علت وقفه در تحریکات استروژنی بدنیال کاهش تولید استروژن از تخدمان ایجاد می شود و یا اینکه اثری مستقیم برگیرنده استروژنیدی در بافت سینه ، اعمال می کند . ۲ تا ۳ ماه بعد از شروع درمان ، ندولها ، دردو آسیب - پذیری بافت سینه کاملاً " برطرف می شود .

مراحل دوره قاعده ای نیز دچار تغییراتی می شود (لکه بینی و یا آمنوره) . متأسفانه در ۵۰ درصد موارد ، یکسال بعد از درمان ، علائم بیماری عود می کند .

۳- آنژیوادم ارشی :
دانازول مانع پیشرفت فاز تهاجمی بیماری

● با وجود اینکه احتمال بارداری در دوره درمان با دانازول به علت عدم تخمک گذاری کم است ، استفاده از یک روش جلوگیری از بارداری هورمونی توصیه می شود .

۳- در دوران حاملگی و شیردهی .
با وجود اینکه احتمال بارداری در دوره درمان با دانازول به علت عدم تخمک گذاری کم است ، استفاده از یک روش جلوگیری از بارداری غیر هورمونی توصیه می شود . در صورتیکه بیمار باردار شود ، دارو باید فوراً قطع شده و وضعیت وی دقیقاً " مورد بررسی قرار گیرد .

تداخل دارویی:

۱- دانازول زمان پرتورومین را طولانی نموده و سبب افزایش اثر داروهای ضد انعقاد می شود . میزان داروی ضد انعقاد (مثلًا "وارفارین) باید مجدداً تنظیم شود .

۲- دانازول ممکن است سبب افزایش غلظت قند خون و مقاومت به انسولین گردد (تست تحمل گلوكز نیز غیر طبیعی می شود) . میزان داروهای ضد دیابت و یا انسولین مصرفی باید مجدداً تعیین گردد .

نکات قابل توجه :

۱- احتمال کارسینومای سینه باید حتماً منتفی شده، آنگاه درمان بیماری فیبروکیستیک سینه شروع گردد .

۲- در مواردی که احتباس مایع (retention fluid) برای بیمار نامناسب است، باید با احتیاط عمل شود (صرع، نارسایی های قلب و کلیه و کبد، سردردهای میگرنی، دیابت ملیتوس، بیماری فشارخون و ...) .

۳- مصرف درازمدت دانازول صحیح نمی باشد، خصوصاً اگر یک استروئید ۱۷-آلکیله دیگر نیز تواأم با آن داده شود. احتمال مسمومیت های شدید به صورت یرقان کولستاتیک و هپاتیت وجود دارد .

۴- اثرات آندروژنیک دارو ممکن است برگشت- ناپذیر باشد. علائم ویریلیزا سیون (حالتهای مردانگی در زنان) را باید در بیماران برسی کرده و در صورت بروز آن مصرف دارو را قطع نمود .

۵- هر ۳ الی ۴ ماه، بررسی حجم و غلظت منی و شمارش اسپرم خصوصاً در جوانان لازم است .

۶- در صورتیکه درمان در زنان در هنگام قاعده‌گی آغاز نشود (اولین روز قاعده‌گی) ، حتماً بعد از تست منفی حاملگی، باید مصرف دارو را شروع نمود .

۷- در حین مصرف دانازول آمنوره روی می دهد، ولی گاهی ممکن است لکه‌بینی یا خونریزی نیز در ماههای اول دیده شود .

• دانازول ممکن است سبب افزایش غلظت قند خون و مقاومت به انسولین گردد، که در این صورت بایستی میزان داروهای ضد دیابت یا انسولین مصرفی مجدداً تعیین گردد.

عارض جانبی:

۱- آندروژنیک: آکنه، ادم، هیپرستیسم خفیف، چرب شدن پوست و مو، تورم پاهای، کم شدن وزن، انقباض و اسپاسم عضلات، کوچک شدن سینه‌ها و کلفت شدن صدا در زنان، هیپرتروفی کلیتوریال و آتروفی بیضه .

۲- هیپواستروژنیک: عدم شبات واژمونور، واژینیت تواأم با خارش، خشکی، سوزش و خونریزی واژینال، تعریق، عصبی شدن شخص، قرمزی پوست، تغییر در رفتار و لیبیدو ۳- دانازول می تواند نارسایی در کار کبد (يرقان)، آلرژی، تضعیف سیستم اعصاب مرکزی (سردرد، سرگیجه، خستگی، لرزش،...) .

مقادیر مصرف:

دانازول به صورت کپسولهای ۱۰۰، ۵۰ و ۲۰۰ میلیگرم عرضه می شود.

۱- در آندومتریوزیس بر حسب شدت بیماری، ۱۰۰ تا ۴۰۰ میلیگرم دو بار در روز به مدت ۳ تا ۶ ماه و در صورت لزوم تا ۹ ماه ادامه داده می شود. اگر بعد از قطع دارو علائم بیماری عود کرد، می توان درمان را مجدداً شروع نمود.

۲- در بیماری فیبروکیستیک سینه، ۵۰ تا ۲۰۰ میلیگرم دو بار در روز به مدت ۳ تا ۶ ماه بر حسب شدت بیماری و بیمار تنظیم می گردد. در ۵۵٪ بیماران بعد از یک سال علائم عود کرده که می توان دوباره دارو را تجویز نمود.

۳- در پیشگیری بیماری آنژ-یوادم ارشی با ۲۰۰ میلیگرم دو یا سه بار در روز شروع می کنند تا پاسخ لازم بدست آید. البته بر حسب وضعیت بیمار، شدت ضربه، استرس و علل شروع کننده حمله، پاسخ متفاوت خواهد بود. سپس دوز نگهدارنده دارو به میزان ۵۰-۸۰ درصد دوز اولیه در دوره های ۱ تا ۳ ماهه تنظیم می شود.

کتابنامه:

1-USPDI, IA, Drug Information for Health Care Professional. PP858 - 860, (1988).

2-Facts and Comparisons, P 116 (1988).

3-B.C. Katzung, Basic and Clinical Pharmacology P 469 (1987).

4-Remington's Pharmaceutical Sciences, P 997 (1985).

شرایط نگهداری:

دارو بایستی در ظرف مناسب، دور از نور، رطوبت و در حرارت ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتیگراد، دور از دسترس کودکان نگهداری شود.