

فارماکولوژی آنالوگهای هورمون آزادکننده گونادوتروپین‌ها

خلاصه:

ترجیحی مطرح می‌باشند و به نظر می‌رسد که در آینده‌نه چندان دور آنتاگونیستهای این هورمون نیز تهیه و جایگاهی ویژه در درمان اختلالات آندوکراین وابسته به گونادوتروپینها و هورمونهای جنسی پیدا نمایند.

فیزیولوژی و کینتیک:

GnRH یک پپتید تشکیل شده از ۱۰ اسید آمینه می‌باشد که در اجسام سلولی نرونها هیپوتالاموسی ساخته و به درون جریان پورت هیپوفیزی ترشح می‌گردد. پس از ورود به هیپوفیز خلفی GnRH به صورت انتخابی سلولهای گونادوتروف را تحریک به ترشح گونادوتروپینها (FSH, LH) می‌نماید. این گونادوتروپینها گلیکوپروتئینهای تشکیل یافته از دو جزء α و β می‌باشند که جزء α در

در سال ۱۹۷۱ Schally و Guillmin موفق به جداسازی و تعیین ساختمان هورمون آزادکننده گونادوتروپینها (GnRH) گردیدند و به همین دلیل جایزه نوبل به آنها اعطاء گردید. در طی دو دهه بعد از این کشف، پیشرفتهای چشمگیری در زمینه شناخت فیزیولوژی این هورمون و گونادوتروپینها و متعاقباً سنتز آنالوگهای مناسب به عنوان آگونیست یا آنتاگونیست صورت پذیرفته است. امروز آگونیستهای صناعی این هورمون در درمان یا کنترل طیف وسیعی از اختلالات از بلوغ زودرس تا سرطان پروستات مورد استفاده قرار گرفته و در مواردی به عنوان داروی

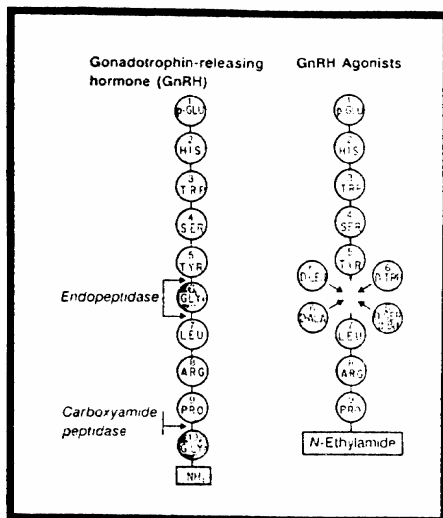
* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آنها یکسان ولی β متفاوت می باشد. گونادوتروپینهای آزاد شده با تأثیر بر گوناها (تخمدانها یا بیضه ها) موجب ساخته شدن گامت ها و استروئیدهای جنسی می شوند.

فعال شدن گیرنده ها سبب تولید واسطه های درون سلولی و متعاقباً سنتز و ترشح گونادوتروپینها می گردد.

استروئیدهای جنسی به صورت فیدبک منفی ترشح این هورمون را کنترل می نمایند علاوه بر این سیستم آدرنرژیک و پپتیدهای اوپوئیدی نیز دارای نقشی تعدیل کننده در ترشح GnRH می باشد. GnRH دارای چند خصوصیت فیزیولوژیک منحصر به فرد است از جمله اینکه این هورمون خود به صورت دوره ای از هیپوتالاموس آزاد می شود و برای تحریک ترشح فیزیولوژیک گونادوتروپینها این ریتم دوره ای باید حفظ گردد و بالعکس در صورتی که هیپوفیز در معرض ممتد GnRH قرار گیرد ترشح گونادوتروپینها توقف می یابد. از خصوصیات دیگر این هورمون روند ترشی آن در طی عمر می باشد، بدینصورت که در دوران نوزادی به طور موقت ترشح می گردد، در دوران طفولیت و کودکی ترشح آن متوقف می گردد تا زمان بلوغ که در این مرحله ابتدا ترشح آن به صورت شبانه انجام می گیرد ولی بزودی روز و شب دارای یک روند ترشی یکسان گردیده که در آن تقریباً هر دو ساعت یکبار شاهد یک پیک ترشی خواهیم بود (۱).

البته در خانمها در دوران سیکل و همینطور بعد از یائسگی این روند متفاوت می باشد. GnRH فاقد تمایل برای اتصال به پروتئینهای پلاسمایی بوده و لذا سریعاً در دسترس پروتازها قرار گرفته و متابولیزه می شود. متابولیزم در دو ناحیه آمینواسید گلیسین شماره ۶ توسط آنزیم اندوپپتیداز و در ناحیه گلیسین شماره ۱۰ توسط کاربوکسی آمید پپتیداز صورت می گیرد (۲). به دلیل این نیمه عمر کوتاه (۲ تا ۶ دقیقه) و همینطور به علت رقیق شدن هورمون پس از ورود به جریان سیستمیک مقادیر آن در جریان عمومی خون بسیار پائین و در حد غیر قابل



شکل ۱: ساختمان GnRH و بعضی از آنالوگهای آن توجه می باشد لذا در انسان روند ترشی این هورمون را از طریق مطالعه غلظت‌های پلاسمایی LH استنتاج نمودماند. هر چند فرآورده دارویی GnRH (Gonadorelin) جهت مصارف بالینی موجود می باشد ولی به دلایل ذکر شده و

طبیعی را دارا می‌باشد، یا هیسترلین (Histerlin) که از آنالوگهای نسبتاً جدیدتر است دارای پوتنسی حدوداً ۲۱۰ برابر هورمون طبیعی می‌باشد. بدلیل زیست دستیابی پائین (کمتر از یک درصد) این فرآورده‌ها را نمی‌توان از طریق خوراکی یا رکتال استفاده نمود و لذا در حال حاضر به صورت زیرجلدی، استنشاقی و یا داخل وریدی مورد استفاده قرار

جهت افزایش مدت اثر دارو آنالوگهای GnRH تهیه شده و در دسترس قرار گرفته‌اند (جدول شماره ۱).

تعووض Gly شماره ۶ با D - آمینواسیدهای چون D-LEU، D-TRP، D-SER، D-ALA و غیره سبب افزایش پایداری در مقابل اندوپیتیداز و جایگزینی Gly شماره ۱۰ با N-ethylamide سبب افزایش

Amino acid substitutions		Generic name(s)
position 6	position 10	
D-Ser (tBu)	NEt	Buserelin
D-Ser (tBu)	Aza-Gly	Goserelin
D-Trp	NS	Tryptorelin
D-Trp	NEt	-
D-Leu	NEt	Leuprorelin; leuprolide
D-Naphthyl-Ala(2)	NS	Nafarelin
D-His (Bzl)	NEt	Histerelin

Abbreviations: NEt = ethylamide residue; NS = no substitution from native GnRH.

جدول ۱: اسامی بعضی از آنالوگهای GnRH و تفاوت ساختمانی آنها با هورمون اصلی

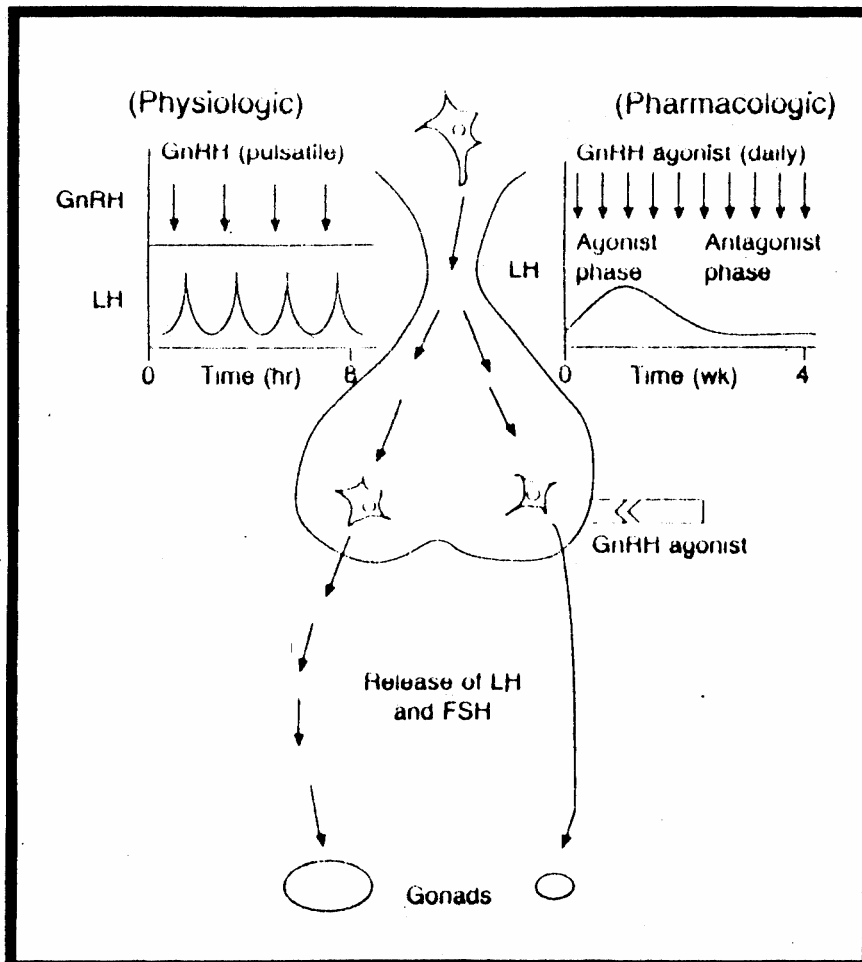
پایداری در مقابل کاربوکسی آمید پیتیداز می‌گردد (۲ و ۳).

این آنالوگها عموماً نسبت به تجزیه آنزیماتیک مقاوم‌تر، دارای تمایلی بیشتر برای اتصال به پروتئینهای پلاسمایی و همینطور نسبت به هورمون طبیعی تمایل بیشتری برای گیرنده‌های GnRH را دارا می‌باشند (۲).

به عنوان مثال لوپرولید (Leuprolide) نیمه‌عمری در حدود ۳ ساعت و پوتنسی حدوداً ۱۵ برابر هورمون

اثرات فارماکولوژیک:
اکثر آنالوگهای GnRH آگونیستهای فوق فعال گیرنده GnRH در هیپوفیز می‌باشند و بدین ترتیب در مصرف حاد و یا مصرف مزمن متناوب (با دوز فیزیولوژیک) سبب تحریک ترشح گونادوتروپینها می‌شوند. اما در صورتی که این داروها به صورت مزمن و ممتد با مقادیر بالا مصرف شوند بعد از دو هفته موجب تنظیم

کاهش (down regulation) و بروز
 عدم حساسیت هیپوفیز گردیده و در نتیجه
 ترشح گونادوتروپینها متوقف می گردد (شکل
 استروئیدها می گردد بطوریکه میزان
 آندروژنها در آقایان تا حد اورکتومی
 (برداشتن بیضه ها) و میزان استروژنها در

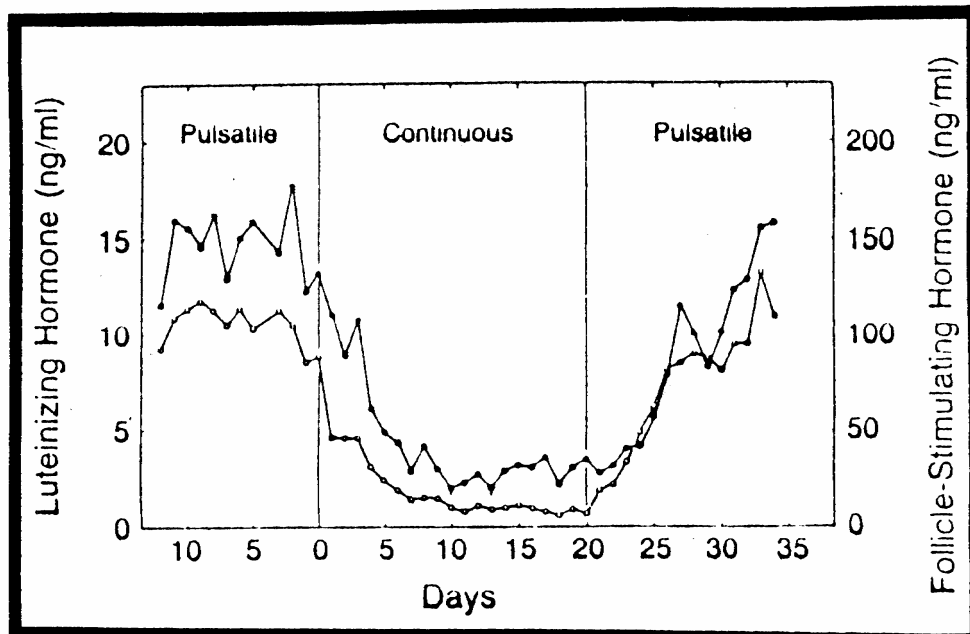


شکل ۲: اثر متضاد آگونیستهای GnRH که وابسته به نحوه مصرف می باشد.

۲ و ۳). طبیعی است که آزاد شدن
 گونادوتروپینها از هیپوفیز موجب تحریک
 گونادها در سنتز استروئیدهای جنسی و بالعکس
 غیر حساس شدن و عدم ترشح گونادوتروپینها
 سبب مهار مرکزی در سنتز و آزادسازی این

خانمها تا حد اورکتومی (برداشتن
 تخمدانها) تنزل پیدا می نماید. از جائیکه به نظر
 می رسد حداقل در انسان این آنالوگها فقط بر
 روی گیرنده های هیپوفیزی موثر بوده و
 هیچگونه اثر دیگری را در بدن سبب نمی گردند

لذا عوارض جانبی مصرف آنها نیز مستقیماً مرتبط می‌شود با اثرات آندوکرین آنها، که این عوارض در مصرف ممتد مزمن در خانمها شیه می‌باشد و لذا به نظر می‌رسد در این گروه از بیماران مصرف دوزهای فیزیولوژیک استروژن به‌مراه پروژسترون ضروری باشد و این امر



شکل ۳: اثر چگونگی مصرف (متناوب یا ممتد) آنالوگها بر ترشح LH و FSH

زمینه لازم برای مصرف دراز مدت آنالوگهای GnRH را فراهم می‌سازد.

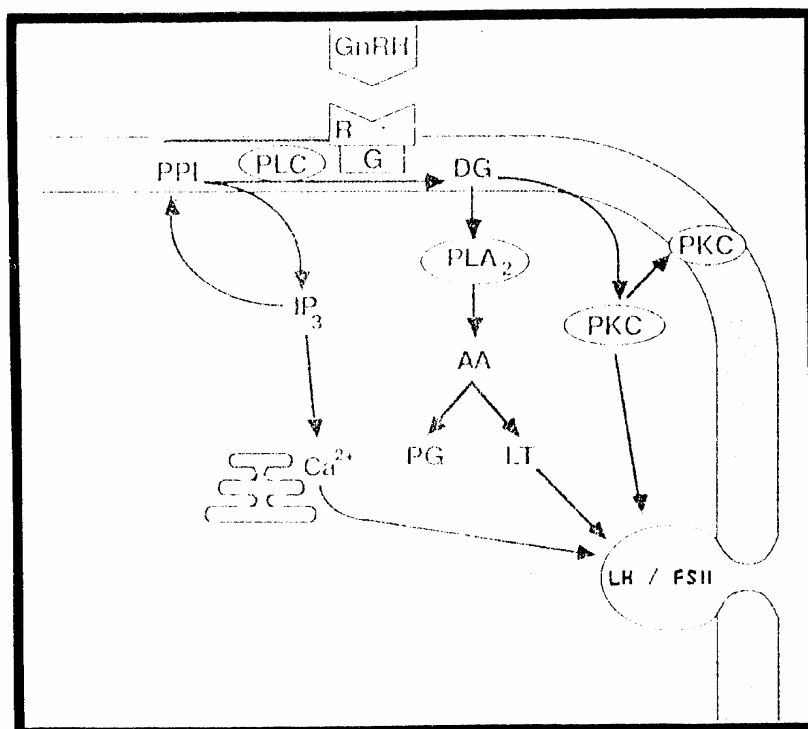
مکانیزم اثر:

در مرحله اول GnRH با گیرنده‌های اختصاصی موجود بر روی گونادوتروف‌ها اتصال برقرار می‌نماید. فعال شدن گیرنده‌ها سبب تولید واسطه‌های درون سلولی و متعاقباً سنتز و ترشح گونادوتروپینها می‌گردد. (شکل ۴). واسطه‌ها یا پیام‌رسانهای ثانویه درون سلولی متعددی در این پروسه مطرح می‌باشند. البته بعد از تحریک گیرنده و

عوارض یا تسکمی می‌باشند. گر گرفتگی، خشکی واژن و مهمتر از همه هیپواستروژنیسم شدید در این بیماران ظاهر می‌گردد. در صورتی که درمان بیش از ۶ ماه طول بکشد هیپواستروژنیسم سبب بروز استئوپروز می‌گردد که این مسئله عمده‌ترین عارضه این آنالوگها و محدودکننده مصرف وسیع آنها در بعضی شرایط از جمله بعنوان عوامل ضدبارداری می‌باشد. جهت رفع این عارضه تحت بعضی شرایط مصرف فرآورده‌های دارویی استروژنیک پیشنهاد گردیده که این نیز به علت بروز نامنظم خونریزیهای قاعدگی، نامطلوب

(PKC) در اعمال اثرات درون سلولی کلسیم نقش واسطه‌ای دارند (۶ و ۵). متابولیت دیگر پلی فسفواينوزيتايدها DAG می‌باشد که با تحريك آنزيم فسفوليباز A₂ سبب آزادسازی اسيدآراشيدونيك از فسفوليبدهای غشایی می‌شود (۷) و این اسيدچرب به متابوليتهاي

قبل از فعال شدن پیام‌رسان‌های ثانویه يك پروتئين تنظيمی (G-Protein) قرار دارد که فعال گردیده و از این طریق سبب شروع وقایع درون سلولی می‌گردد (۴). متعاقباً با تحريك آنزيم فسفوليباز C پلی فسفواينوزيتايدها شکسته شده و به اينوزيتول



شکل ۴: وقایع درون سلولی پس از تحريك حاد گیرنده GnRH

فعال تبدیل می‌گردد. گفته می‌شود که از این متابوليتها پروستا گلاندینها در پروسه سنتز و ترشح گونادوتروپینها بی‌تأثیرند، (۷) ولی لوکوتراینها مخصوصاً LTC₄/LTD₄ محرك قوی ترشح گونادوتروپینها می‌باشند (۲) تداخل بین پیام‌رسان‌های ثانویه متعدد، (IP₃)

تری فسفات (IP₃) و دی‌اسیل گلسیرول (DAG) تبدیل می‌گردند. IP₃ سبب بسیج کلسیم از منابع موجود درون سلولی می‌گردد و شواهد نشان می‌دهند که در این پروسه تحريك ترشح گونادوتروپینها وجود این یون ضروری و در این راستای کالمودولین و پروتئين کیناز

AA, DAG, Ca⁺⁺) و اهمیت هر يك در ترشح گونادوتروپین‌ها هنوز کاملاً مشخص نشده است. به ترتیب تحریک فیزیولوژیک گیرنده‌های GnRH سبب تحریک سنتر و آزادسازی گونادوتروپین‌ها می‌گردد در حالی که در صورت حضور ممتد هورمون در مجاورت گیرنده این گیرنده‌ها بتدریج دچار پدیده کاهش تنظیم می‌گردیده و بدین دلیل عکس‌العمل سلولهای گونادوتروف نسبت به هورمون کاهش می‌یابد. بعد از مدتی تعداد این گیرنده‌ها به حالت نرمال برگشته و یا حتی تعداد آنها افزایش می‌یابد ولی هنوز عدم حساسیت وجود خواهد داشت که علت این امر را عدم جفت شدن (uncoupling) گیرنده با مکانیزمهای درون سلولی مرتبط می‌دانند (۴ و ۵). به ترتیب بروز عدم حساسیت سبب خواهد شد که ترشح گونادوتروپین‌ها متوقف شده و این اثر سبب بهره‌گیری از مشتقات GnRH در درمان یا کنترل اختلالات وابسته گردیده است.

موارد مصرف:

بطور کلی در نتیجه اثرات متضادی که این آنالوگها ایجاد می‌نمایند می‌توان از آنها برای درمان یا کنترل دو طیف متضاد از اختلالات آندوکرینی و همینطور بیماریهای وابسته به استروئیدهای جنسی استفاده نمود. طبیعی است در مواردی که نیاز به تقلید ترشح ریتم طبیعی این استروئیدها داشته باشیم (مثل هیپوگنادیسم) از این داروها به صورت

فیزیولوژیک استفاده می‌نمایند و بالعکس در مواردی که نیاز به مهار ترشح استروئیدها باشد (مثل سرطان پروستات) دارو به صورت ممتد و برخلاف روند فیزیولوژیک مورد استفاده قرار می‌گیرد و از این طریق سبب کاهش غلظت استروئیدها تا حد اورکیدکتومی می‌گردد.

• آندومتر یوز رشد توده‌های آندومتری در داخل میومتر یا در خارج از رحم است که با عوارضی چون دیسمنوره، دردهای شکمی و نازائی همراه است.

آنالوگها به عنوان محرک ترشح گونادوتروپینها:

با دوزهای فیزیولوژیک و روند فیزیولوژیک این آنالوگها را می‌توان جهت درمان اختلالات مربوط به کمبود GnRH از جمله در هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایـدیوپاتیک، پان هیپوپیتوتریسم (panhypopituitarism)، تومورهای هیپوفیزی و یا موارد مشابه بکار گرفت. در این بیماران استفاده از این آنالوگهای بصورت دوره‌ای، سبب تحریک ترشح گونادوتروپینها و متعاقباً سنتر استروئیدهای جنسی و باروری می‌گردد. در مردان مبتلا به کمبود GnRH چند ماه بعد از مصرف دارو، رشد بیضه‌ها و القاء اسپرماتوزنر مشاهده خواهد شد و این روش بمراتب طبیعی‌تر از استفاده از گونادوتروپینها به صورت دارویی می‌باشد. در خانمهای مبتلا به آمنوره یا بیماری پلی کیستیک تخمدان و یا موارد مشابه مصرف فیزیولوژیک این آنالوگها موجب برقراری ترشح طبیعی استروئیدهای

جنسی و القاء اوولاسیون خواهد گردید. ادعا می‌شود که این روش درمانی از جهاتی بر استفاده از گونادوتروپینها (HCG/HMG) مزیت دارد از جمله اینکه به علت وجود مکانیزمهای فیدبکی و تنظیم ترشح FSH، تخمدانها بیش از حد تحریک نخواهند شد و در نتیجه احتمال آزادسازی چند تخمک در زمان اوولاسیون بمراتب کمتر از مواردی است که گونادوتروپینها به صورت دارویی مصرف می‌شوند.

آنالوگها به عنوان مهارکننده ترشح گونادوتروپینها: در بعضی از اختلالات آندوکراین وابسته به استروئیدهای جنسی، مهار ترشح گونادوتروپینها و در نتیجه وقفه سنتز استروئیدهای جنسی موجب درمان یا کنترل بیماری می‌گردد. کاربرد آنالوگها در بعضی از این اختلالات از طرف FDA مورد تأیید قرار گرفته و بعضاً امروز، به عنوان روش ترجیحی

در بعضی از اختلالات آندوکراین وابسته به استروئیدهای جنسی، مهار ترشح گونادوتروپینها و در نتیجه وقفه سنتز استروئیدهای جنسی موجب درمان یا کنترل بیماری می‌گردد.

درمان مطرح می‌باشد و در بعضی موارد دیگر کاربرد آنها تحت بررسی می‌باشد.

بلوغ زودرس: این اختلال که به ظاهر شدن علایم بلوغ در کودکان قبل از سنین ۸ یا ۹ سالگی اطلاق می‌شود باعث بروز صفات

ثانویه زودرس و اختلالات رفتاری می‌گردد. منشأ آن ممکن است مرکزی، محیطی یا ترکیبی از هر دو باشد نوع مرکزی آن به علت فعال شدن زودتر از موعد ریتم ترشحی گونادوتروپینها بوده و ممکن است دلایل مختلف پاتولوژیک یا ایدیوپاتیک داشته باشد. تاکنون داروهای متعددی از جمله دانازول، مدورکسی پروژسترون استات و سایپروترون استات برای کنترل این عارضه بکار گرفته شده و تا حدودی موثر بوده‌اند ولی هیچکدام نتوانسته‌اند از رشد سریع استخوانی جلوگیری نمایند (۳). با توجه به اثر مصرف ممتد این آنالوگها در وقفه ترشح گونادوتروپینها طبیعی است که این داروها بتوانند در کنترل این اختلال موثر واقع گردند. نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که استفاده از این داروها بطور موثر نشانه‌های بلوغ زودرس را مرتفع ساخته و علاوه بر این توانسته از رشد سریع و غیرطبیعی استخوانها نیز ممانعت بعمل آورد و قابل توجه اینک عارضه پوکی استخوان نیز در این کودکان مشاهده نشده است (۱). البته بلوغ زودرس با منشأ محیطی (غیروابسته به گونادوتروپینها) طبیعتاً به این داروها جواب نمی‌دهد و این امر خود مبین این مسئله می‌باشد که در انسان این آنالوگها به طور مستقیم تأثیری بر روی گونادها ندارند. از جاییکه اثر این داروها برگشت پذیر می‌باشد لذا در زمان مناسب بعد از قطع دارو می‌توان به روند ترشح طبیعی GnRH بازگشت و یا با مصرف دوره‌ای آن روند ترشح فیزیولوژیک را تقلید نمود.

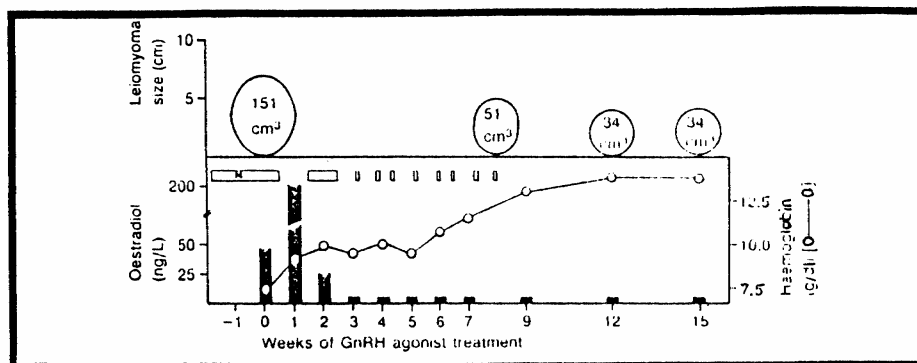
مصرف این آنالوگها سبب تحلیل تومور و کاهش حجم آن و همینطور کاهش خونریزها خواهد گردید که بدین طریق شرایط مناسبتری جهت جراحی فراهم می گردد.

آندومتريوز:

رشد توده های آندومتري در داخل میومتر

فیبروئیدهای رحمی:

اختلال نسبتاً رایجی در خانمها می باشد. فیبروئیدهای رحمی تومورهای خوش خیمی هستند که با عوارضی چون منومتروژی (خونریزهای شدید در دوران قاعدگی و خونریزهای نامرتب در بین قاعدگیها)، سقط های مکرر و نازائی همراه می باشند. به نظر



شکل ۵: آنالوگهای GnRH در بیماران مبتلا به فیبروئیدهای رحمی از طرفی موجب کاهش استروژن، حجم توده موجود و خونریزی های ناشی از آن و افزایش هموگلوبین از طرف دیگر می شود.

یا در خارج از رحم است که با عوارضی چون دیسمنوره، دردهای شکمی و نازائی همراه است. از جائیکه وقفه ترشح گونادوتروپینها و استروئیدهای جنسی باعث آتروفی این توده و بهبود بیماری می گردد لذا به نظر می رسد استفاده از این آنالوگها روشی منطقی در کنترل این اختلال باشد. مطالعات متعدد اثربخشی این آنالوگها را در برطرف نمودن درد، تحلیل توده ها و ایجاد باروری نشان داده اند (۱، ۴، ۶). البته قابل ذکر است که در طی مدت درمان بعلت عدم اوولاسیون امکان باروری وجود نخواهد داشت و فقط بعد از قطع داروست که باروری میسر می گردد. از طرف

می رسد که علت اصلی این اختلال عدم تعادل طبیعی بین میزان استروژن - پروژسترون و تحریک بیش از حد استروژنیک باشد لذا کاهش استروژن باعث کنترل آن می گردد. از جائیکه این آنالوگها از طریق وقفه FSH موجب بروز هیپواستروژنیسم می گردند لذا قاعدتاً باید در کنترل این عارضه موثر واقع شوند و نتایج اولیه بدست آمده بالینی نیز حاکی از تأیید این امر دارند. با استفاده از این داروها حجم توده تدریجاً کاهش یافته و مدت خونریزها کم می شود و آئمی ناشی از خونریزیهای طولانی مدت برطرف می گردد (شکل ۵). تحت بعضی شرایط نیز که قطعاً نیاز به جراحی می باشد

دیگر به علت طولانی بودن مدت درمان در بعضی از بیماران احتمال بروز استئوپروز وجود خواهد داشت. از جاییکه پروژستینها اثری محافظتی در برابر استئوپروز دارند لذا جهت تخفیف این عارضه استفاده همزمان از مقادیر کم سایر داروهای مؤثر در آندومتر یوز (مثل دانازول) که دارای اثرات پروژستینیک نیز می باشد پیشنهاد گردیده است (۱).

بیماری پلی کیستیک تخمدانی (PCOD):

که با نشانه‌هایی چون آکنه، هیرسوتیسم، آلیگومنوره و نازائی همراه است اختلالی است نسبتاً رایج در خانمها. این بیماران اغلب غلظتهای پلاسمایی آندروژنی بالایی دارند که این آندروژنها می‌توانند منشاء آدرنال یا تخمدانی داشته باشند. مطالعات اخیر حاکی از آنند که هیر آندروژنیزم موجود در بسیاری از این بیماران وابسته به LH می‌باشد و لذا مصرف ممتد آنالوگها GnRH باید روشی مؤثر در مهار ترشح آندروژنهای تخمدانی باشد بدون اینکه تأثیری بر عملکرد آدرنال یا خللی در ترشح کورتیزول ایجاد نمایند. بطور کلی نتایج بدست

کاستراسیون، بروز آمنوره، آتروفی آندومتر و برطرف شدن هیرسوتیسم می‌گردد. بعد از درمان، مصرف مقادیر فیزیولوژیک به صورت متناوب این داروها می‌تواند موجب اوولاسیون و باروری گردد. از جاییکه جهت درمان این عارضه مصرف طولانی مدت دارو ممکن است لازم باشد لذا پیشنهاد گردیده که مقادیر فیزیولوژیک استرادیول و پروژسترون نیز همزمان استفاده شوند (۳، ۱).

ضدباروری:

مشاهده این امر که مصرف ممتد و دراز مدت این آگونیستها نه تنها موجب اوولاسیون در بیماران آموریک نمی‌گردد بلکه در خانمهای نرمال نیز باعث اختلال در اوولاسیون می‌شود، سبب گردید که آنها را به عنوان داروهای ضدباروری معرفی نمایند و در حقیقت اولین کاربرد کلینیکی پیشنهادی برای آنها به عنوان داروی ضدباروری بود. مصرف مقادیر کم ولی ممتد این آنالوگها باعث مهار غیر کامل هیپوفیز، مهار افزایش ترشح گونادوتروپینها در میانه سیکل و مهار

فیبروئیدهای رحمی، اختلال نسبتارایجی در خانمها می‌باشد. این فیبروئیدها، نومورهای خوش خیمی هستند که با عوارضی چون منومتری (خونریزیهای شدید در دوران قاعدگی و خونریزیهای نامرتب در بین قاعدگیها)، سقطهای مکرر و نازائی همراه می‌باشند.

آمده از مطالعات بالینی نشان می‌دهند که استفاده دراز مدت و ممتد از این داروها باعث تنزل غلظت پلاسمایی آندروژنها تا حد

اوولاسیون می‌گردد. مصرف مقادیر کم ولی ممتد این آنالوگها در مراحل مختلف سیکل اثرات متفاوتی را بدنبال خواهد داشت ولی

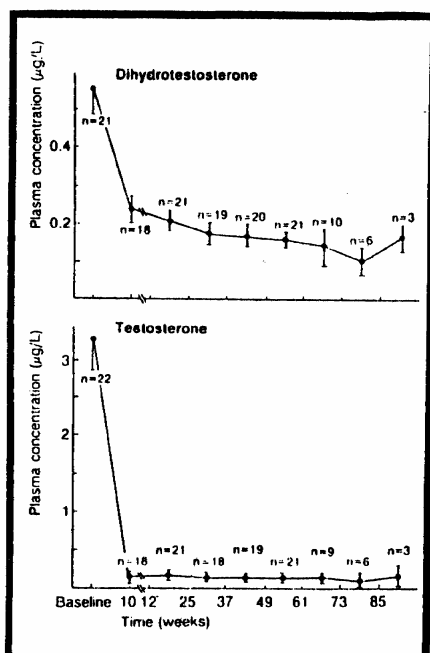
استفاده از آن در اوایل بارداری موجب سقط نخواهد گردید. در حالی که این آنالوگها کار آیی بسیار مطلوبی برای جلوگیری از اوولاسیون و باروری دارند ولی از جائیکه در این مورد دارو برای مدت طولانی مصرف می گردد لذا بروز عوارضی چون هیپر استروژنیسم، استئوپروز و مخصوصاً آمنوره مشکلی است که برای بسیاری از خانمها قابل قبول نمی باشد. به دلیل این عوارض به نظر نمی رسد که این داروها بتوانند به عنوان ضد باروری در خانمها بکار گرفته شوند ولی در آقایان قضیه قدری متفاوت بوده و برای اطمینان کامل از عدم باروری بروز آزواسپرمی ضروری است.

مصرف این داروها باعث بروز آزواسپرمی در بعضی و الیگواسپرمی در بعضی دیگر می گردد لذا به نظر می رسد که پروتوکل های بکار گرفته شده تا کنون روش مناسبی برای جلوگیری از باروری در آقایان نبوده که البته در آینده ممکن است پروتوکل های مناسبتری از این آنالوگها به تنهایی یا به همراه داروهای دیگر را جهت دستیابی به آزواسپرمی و عدم باروری در آقایان داشته باشیم. قابل ذکر است که در اینجا نیز همچون موارد دیگر اثر این داروها برگشت پذیر بوده و با قطع دارو اسپرماتوژنز به حالت طبیعی باز خواهد گشت.

سرطان پروستات:

علاوه بر موارد فوق الذکر در بعضی از اختلالات، استروئیدهای جنسی ممکن است

جهت تداوم بیماری ضروری باشند مثل سرطانهای پستان و پروستات. سرطان پروستات يك اختلال رایج مجرای تناسلی می باشد که در ایالات متحده به تنهایی سالیانه حدود ۷۵ هزار مورد جدید دیاگنوز می گردد. حدوداً ۷۵ درصد از این بیماران دارای تومورهای وابسته به آندروژن می باشند که در اینجا تحریک آندروژنیک موجب رشد تومور و محرومیت تومور از آن سبب تحلیل تومور می گردد. بر این اساس در این بیماران ضرورت به حذف



شکل ۶: اثر مصرف ممتد آنالوگهای GnRH بر ترشح دی هیدروتستوسترون و تستوسترون.

آندروژنها وجود دارد و در این راستا روشهایی چون اورکیدکتومی، مصرف استروژنها و یا آنتی آندروژنها معمول می باشد. با علم به مکانیزم اثر آنالوگهای GnRH طبیعی است که

این داروها بتوانند در این زمینه موثر واقع شوند. مطالعات متعدد انجام شده نشان داده‌اند که مصرف ممتد این داروها سبب وقفه ترشح LH و آندروژن‌ها خصوصاً تستوسترون و دی‌هیدرو تستوسترون می‌گردند (شکل ۶). نتایج بالینی بدست آمده حاکی از آنند که این آنالوگها در بیش از ۸۰٪ از این بیماران موثر واقع می‌شوند (۳).

البته قابل ذکر است که براساس مکانیزم مطرح شده مصرف این آنالوگها حتی به صورت ممتد در طی يك الی دو هفته اول همراه با تحريك ترشح گونادوتروپینها و در نتیجه افزایش آندروژن‌ها می‌باشد که این امر سبب تشدید بیماری در این مدت می‌گردد. جهت جلوگیری از این عارضه و همینطور جهت تقویت رژیم آنتی آندروژنیک در این بیماران از آنتاگونیستهای گیرنده آندروژنیک چون فلوتامید استفاده می‌نمایند (۸). مقایسه کارآیی و عوارض جانبی آنالوگهای GnRH با روشهای دیگر نشان دهنده اثر بخشی بالا (در حد گونادکتومی) و عوارض نسبتاً معدودتر می‌باشد. مهمترین عوارض گزارش شده ناشی از مصرف آنالوگها در این بیماران بروز گرفتگی و از دست دادن توانایی و تمایلات جنسی می‌باشد.

سرطان پستان:

درصد بالایی از تومورهای پستانی وابسته به استروژن می‌باشند که در این موارد حذف استروژن‌ها و محروم نمودن سلولهای سرطانی از

این استروئید سبب تحلیل تومور می‌گردد. در این راستا بسته به سن بیمار (قبل یا بعد از یائسگی) روشهای درمانی متفاوتی از جمله آنتی استروژن‌ها، مهارکننده‌های بیوسنتز

درصد بالایی از تومورهای پستانی وابسته به استروژن می‌باشند که در این موارد حذف استروژن‌ها و محروم نمودن سلولهای سرطانی از این استروئید سبب تحلیل تومور می‌گردد.

استروژن‌ها یا اوریکتومی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در خانمهای غیر یائسه بعلت فعالیت شدید تخمدانها روشهای دارویی اتخاذ شده تا کنون موثر واقع نشده‌اند و در مواردی چاره‌ای جز اوریکتومی نمی‌ماند. با توجه به اثر قوی هیپواستروژنیک آنالوگهای GnRH این داروها عوامل موثری در کنترل این بیماران می‌باشند. مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که مصرف این داروها به صورت ممتد با دوزهای نسبتاً بالا سبب کاهش چشمگیر در غلظت پلاسمایی استروژن‌ها و نتیجتاً تحلیل تومور می‌گردد. از طرف دیگر بعضی مطالعات نیز وجود گیرنده‌های GnRH در تومورهای پستانی و یا اثر مستقیم بعضی از این آنالوگها بر روی بعضی از انواع سلولهای سرطانی پستان مثل (MCF-7) را گزارش نموده‌اند که اظهار نظر قطعی در این مورد نیازمند به زمان می‌باشد.

اما در خانمهای یائسه که درصد عمده بیماران مبتلا به سرطان پستان را تشکیل می‌دهند به دلیل غیرفعال بودن تخمدانها یا بعبارتی دیگر عدم سنتز استروژن توسط این

ارگان مصرف این آنالوگها بی‌ثمر می‌باشد. در خانمهای یائسه منشأ اصلی استروژن (در این مورد استرون) بافتهای محیطی چون بافت چربی، عضلات یا بعضاً آدرنال می‌باشد که در این مورد سنتز استروژنها غیر وابسته به FSH بوده و لذا این آنالوگها کارآیی نخواهد داشت ولی داروهای متداول موجود مثل تما کسین با انسداد گیرنده‌های استروژنیک می‌توانند اثربخشی داشته باشند.

آنتاگونیستهای GnRH: در حالی که مصرف ممتد آنتاگونیستهای GnRH پس از چندی باعث مهار هیپوفیز در ترشح گونادوتروپینها می‌گردند اما پرواضح است که در صورت وجود آنتاگونیستهای برای این گیرنده می‌توان بلافاصله به اثر فارما کولوژیک مورد نظر دست یافت. در حقیقت آنالوگهایی از GnRH جهت این امر (به عنوان آنتاگونیست) تهیه و مورد امتحان قرار گرفته‌اند. متأسفانه مشکلات سنتز این پپتیدها به‌مراه عوارض جانبی مشاهده شده از آنتاگونیستهای نسل اول سبب کندی تهیه این آنالوگها گردیده و تاکنون آنتاگونیست مناسبی جهت استفاده در کلینیک مورد تأیید قرار نگرفته است. یکی از مهمترین عوارض آنتاگونیستهای سنتز شده اولیه، آزادسازی هیستامین و اثرات ناشی از آن مثل بروز ادم و با حتی شوکهای آنافیلاکتیک بوده است ولی احتمالاً در آینده‌ای نه چندان دور شاهد تأیید آنتاگونیستهای رقابتی GnRH با اثر نسبتاً طولانی که فاقد عارضه فوق باشند خواهیم بود. لذا به نظر می‌رسد که آنالوگهای GnRH چه

آنها می‌باشد که به صورت سوپر آگونیست عمل می‌نمایند و چه آنها می‌باشد که اثر آنتاگونیستی دارند در آینده جایگاهی خاص در درمان اختلالات آندوکرینی وابسته به استروئیدهای جنسی و یا اختلالات نئوپلاستیک وابسته به این هورمون‌ها داشته باشند.

مآخذ:

1. Conn, P.M., & Crowley, T. T.: Gonadotropin releasing hormone and its analogues. N. Eng. J. Med. 324 (2): 93 - 102, 1990.
2. Kuret, J. A. & Murad, F.: Adenohypophyseal hormones and related substances. in: Goodman Gillman, A., Rall, W. T., Nies, A. S., & Taylor, P. (edits): The Pharmacological Basis of Drug Treatment. 8th ed. Pergamon Press, 1334-1360, 1990.
3. Filicori, M., Flamigni, C.: GnRH agonists and antagonists (Current Clinical Status). Drugs 35 (1): 63-82, 1988.
4. Hazum, E., & Conn, M.: Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone action. I. (The GnRH Receptor). Endocr. Rev. 9(4): 379-386, 1988.
5. Huckle, W. R. & Conn, P. M. : Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone. II. (The effector System). Endocr. Rev., 9(4): 387-395, 1988.
6. Kiesel, L. & Runnebaum, B.: Neuroendocrine mechanism of gonadotropin releasing hormone. in: Brosens, I., Jacobs, H. S. & Runnebaum, B. (edits): LHRH analogues in gynaecology. Parthenon publishing, 7-16, 1990.
7. Naor, Z.: Transduction mechanisms of Ca mobilizing hormones, the case of GnRH. Endocr. Rev. 11(2): 326-350, 1990.
8. Crawford, D. E.: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N. Engl. J. Med. 321 (7): 419-424, 1989.