

κεφάλαιο 6

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ-ΟΡΜΟΝΕΣ

Τα φάρμακα του κεφαλαίου αυτού περιγράφονται στις παρακάτω κατηγορίες:

- 6.1 Φάρμακα θεραπείας του διαβήτη σ. 357**
- 6.1.1 Ινσουλίνη σ. 357
- 6.1.1.1 Ινσουλίνες βραχείας διάρκειας δράσης σ. 362
- 6.1.1.2 Ινσουλίνες μέσης διάρκειας δράσης και διφασικές σ. 362
- 6.1.1.3 Ινσουλίνες μακράς διάρκειας δράσης σ. 363
- 6.1.2 Αντιδιαβητικά από το στόμα σ. 364
- 6.1.2.1 Σουλφονουλιδίες σ. 364
- 6.1.2.1.1 Σουλφονουλιδίες «πρώτης γενεάς» σ. 366
- 6.1.2.1.2 Σουλφονουλιδίες «δεύτερης γενεάς» σ. 366
- 6.1.2.2 Διγουανίδια σ. 367
- 6.1.2.3 Άλλα αντιδιαβητικά σ. 368
- 6.2 Αντι-υπογλυκαιμικά φάρμακα σ. 371**
- 6.3 Θυρεοειδικές ορμόνες και αντιθυρεοειδικά φάρμακα σ. 372**
- 6.3.1 Θυρεοειδικές ορμόνες σ. 372
- 6.3.2 Αντιθυρεοειδικά φάρμακα σ. 373
- 6.4 Κορτικοστεροειδή σ. 375**
- 6.4.1 Θεραπεία υποκατάστασης σ. 377
- 6.4.2 Λοιπές θεραπευτικές αγωγές σ. 378
- 6.5 Γεννητικές ορμόνες σ. 382**
- 6.5.1 Γεννητικές ορμόνες άρρενος σ. 382
- 6.5.1.1 Ανδρογόνα σ. 382
- 6.5.1.2 Αντιανδρογόνα σ. 384
- 6.5.2 Γεννητικές ορμόνες θήλεος σ. 386
- 6.5.2.1 Οιστρογόνα σ. 386
- 6.5.2.2 Γοναδομιμικά σ. 389
- 6.5.2.3 Ραλοξιφένη σ. 390
- 6.5.2.4 Προγεσταγόνα ή προγεστερονοειδή σ. 390
- 6.5.2.5 Συνδυασμοί γεννητικών ορμονών σ. 393
- 6.6 Αναβολικά στεροειδή σ. 393**
- 6.7 Ορμόνες υποθαλάμου, υπόφυσης και συναφείς ουσίες σ. 394**
- 6.7.1 Ορμόνες υποθαλάμου σ. 394
- 6.7.1.1 Ανάλογα των εκλυτικών ορμονών του υποθαλάμου σ. 396

- 6.7.2 Ορμόνες υπόφυσης και αντιοιστρογόνα σ. 399
- 6.7.2.1 Ορμόνες πρόσθιου λοβού και αντιοιστρογόνα σ. 399
- 6.7.2.2 Ορμόνες οπίσθιου λοβού σ. 405

- 6.8 Διεγέρτες ντοπαμινικών υποδοχέων σ. 406**

6.1 Φάρμακα θεραπείας του διαβήτη

6.1.1 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι πολυπεπτιδική ορμόνη. Η ινσουλίνη του εμπορίου παραλαμβάνεται με εκκύλιση κυρίως χοιρείου παγκρέατος και υφίστατο καθαρισμό με σειρά βιοχημικών επεξεργασιών. Σήμερα παρασκευάζεται βιοσυνθετικά με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA, χρησιμοποιώντας *Escherichia coli* ή *Saccharomyces cerevisiae* ή ημισυνθετικά με ενζυμική τροποποίηση της χοίρειας ινσουλίνης, με αποτέλεσμα η χημική της δομή να είναι όμοια με αυτή που παράγει το ανθρώπινο πάγκρεας. Συγκριτικές μελέτες έδειξαν ότι οι φαρμακολογικές της ιδιότητες είναι ίδιες με εκείνες της βόειας και χοίρειας ινσουλίνης. Ως πλεονέκτημά της αναφέρεται η ελαχιστοποίηση των τοπικών και αλλεργικών αντιδράσεων, ιδιαίτερα σε υπερευαίσθητους ασθενείς και η χαμηλή ανοσογονικότητά της. Πρόσφατα παρασκευάστηκαν και ανάλογα της ανθρώπινης ινσουλίνης.

Η ινσουλίνη ως πρωτεΐνη καταστρέφεται από τα πρωτεϊνολυτικά ένζυμα του πεπτικού σωλήνα και ως εκ τούτου πρέπει να δίδεται μόνο παρεντερικώς.

Η συνήθης οδός χορήγησής της είναι η υποδόρια, αλλά και η ενδοφλέβια (μόνο η διαλυτή) ή και η ενδομυϊκή. Σήμερα εφαρμόζονται επίσης, σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις, υποδόριες ή ενδοφλέβιες συνεχείς εγχύσεις ινσουλίνης με τη βοήθεια ειδικών αντλιών. Στη διαβητική κετοοξέω-

ση η ινσουλίνη χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς, ενώ αρκετοί εξακολουθούν την παράλληλη εφάπαξ χορήγηση της ενδοφλεβίως και υποδόριως. Η απορρόφηση της ινσουλίνης από τον υποδόριο ιστό ποικίλλει στα διάφορα σημεία του σώματος και η ανεπαρκής απορρόφηση της μπορεί να αποτελεί έναν από τους παράγοντες κακής ρύθμισης του διαβήτη.

Η θεραπεία με ινσουλίνη είναι απαραίτητη στο 1/4 περίπου των διαβητικών, ιδιαίτερα:

- στα παιδιά και στους νέους,
- στις έγκυες,
- σε καταστάσεις διαβητικής κετοοξέωσης και διαβητικού κώματος,
- σε ασθενείς που κατά την έναρξη του διαβήτη έχουν μεγάλη απώλεια βάρους και οξοναιμία και,
- σε περιπτώσεις με διαταραχές της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας.

Κατά τη διάρκεια της κύησης απαιτείται σχολαστική παρακολούθηση του σακχάρου του αίματος και η χορήγηση της ινσουλίνης μπορεί να είναι 2 ή 3 φορές την ημέρα σε ειδικές δε περιπτώσεις τοποθέτηση φορητής αντλίας.

Πολλοί ασθενείς ελέγχουν το σάκχαρο αίματος χρησιμοποιώντας ειδικές συσκευές μέτρησης (Glucometer) με τις κατάλληλες ταινίες. Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος ποικίλλουν σημαντικά κατά τη διάρκεια της ημέρας, έτσι ώστε δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί ευγλυκαιμία καθ' όλο το 24ωρο χωρίς τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Συνιστάται στους ασθενείς να διατηρούν τα επίπεδα σακχάρου μεταξύ 4-10 mmol/l ή 70-180 mg%/l κατά το πλείστον, ενώ θα πρέπει να αποδέχονται ότι ορισμένες φορές και για μικρά χρονικά διαστήματα θα κυμαίνονται σε ανώτερα ή κατώτερα επίπεδα.

Οι διάφορες μορφές της ινσουλίνης διακρίνονται, ανάλογα με τη διάρκεια δράσης τους, σε τρεις κατηγορίες: βραχείας (και ταχείας έναρξης), μέσης και μακράς διάρκειας δράσης (βλ. Πίνακα 6.1). Η διάρκεια δράσης των μορφών της ινσουλίνης ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων ασθενών και είναι απαραίτητο να προσδιορίζεται για τον κάθε ασθενή εξατομικευμένα. Οι αναφερόμενες τιμές στον Πίνακα 6.1 είναι μόνο κατά προσέγγιση.

Θα πρέπει επίσης να τονισθεί ότι ο τύπος της ινσουλίνης, η δόση και η συχνότητα χορήγησης εξαρτώνται αποκλειστικά από τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Οι περισσότεροι ασθενείς συνήθως αρχίζουν με ινσουλίνη μέσης διάρκειας δράσης δύο φορές ημερησίως και η βραχείας δράσης μπορεί να προστεθεί αργότερα ανάλογα με τις ανάγκες, για να αντιμετωπίσει λ.χ. τυχόν υπεργλυκαιμία μετά το πρωινό ή το βραδινό γεύμα.

Υπογλυκαιμία: Είναι ένας δυνητικός κίνδυνος όταν ο τύπος της ινσουλίνης αλλάξει, ιδιαίτερα κατά τη μετατροπή από βόειο σε ανθρώπινη, οπότε και πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Αρχικά η μείωση της δόσης να γίνεται κατά ποσοστό 10% περίπου με προσεκτική παρακολούθηση τις πρώτες ημέρες. Όταν η μετατροπή γίνεται από χοίρειο σε ανθρώπινη η τροποποίηση της δόσης δεν είναι απαραίτητη. Η απώλεια των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της επερχόμενης υπογλυκαιμίας στους ινσουλινολήπτες μπορεί να αποτελεί ένα σοβαρό κίνδυνο (Hypoglycaemia unawareness). Η αιτία δεν είναι γνωστή, αλλά η πολύ αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου αίματος στα επίπεδα της ευγλυκαιμίας, φαίνεται ότι ελαττώνει τον ουδό της στάθμης της γλυκόζης που προκαλεί τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Θεραπεία με β-αποκλειστές μπορεί επίσης να καλύψει τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας και να καθυστερήσει την ανάπτυξη. Μερικοί ασθενείς αναφέρουν μειωμένη αντίληψη των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας μετά την έναρξη με ανθρώπινη ινσουλίνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις ενδείκνυται η επιστροφή στη θεραπεία με χοίρειο ινσουλίνη. Μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών, όπως οι οδηγοί αυτοκινήτων, πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί στο να αποφεύγουν τα υπογλυκαιμικά επεισόδια και πρέπει να ελέγχουν το σάκχαρο του αίματός τους πριν ξεκινήσουν και ανά 3ωρο ή 4ωρο κατά τη διάρκεια της οδήγησης μακρινών αποστάσεων. Εάν συμβεί υπογλυκαιμία τότε θα πρέπει να σταματήσει η οδήγηση μέχρις ότου ο οδηγός ανανήψει. Σε ασθενείς στους οποίους δεν γίνονται αντιληπτά τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας δεν θα πρέπει να επιτρέπεται η οδήγηση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.1

Προϊόντα Ινσουλινών	Προέλευση	Περιεκτικότητα	Έναρξη δράσης (ώρες ή λεπτά)	Μέγιστη δράση (ώρες)	Διάρκεια δράσης (ώρες)
1. ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ					
1.1 Διαλυτή Ινσουλίνη (Soluble Insulin)					
HUMULIN REGULAR	Ανθρώπινη βιοσυνθετική	100iu/ml	½h	1-3	5-7
ACTRAPID N					
ACTRAPID Penfill N	Ανθρώπινη rDNA	100iu/ml	½h	1½-3½	7-8
1.2 Ινσουλίνη Lispro					
HUMALOG					
HUMALOG Cartridge	Ανάλογο ανθρώπινου rDNA	100iu/ml	15min	1-3	2-5
1.3 Ινσουλίνη Aspart					
NOVORAPID N					
NOVORAPID Flexpen N					
NOVORAPID Penfill N	Ανάλογο ανθρώπινου rDNA	100iu/ml	10-20 min	1-3	3-5
1.4 Ινσουλίνη Glulisine					
APIDRA N	Ανάλογο ανθρώπινου rDNA	100iu/ml	10-20 min	≈ 1	≈ 1½
2. ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΦΑΣΙΚΕΣ					
2.1 Ισοφανική ινσουλίνη (Isophane (NPH) insulin)					
HUMULIN NPH	Ανθρώπινη βιοσυνθετική	100iu/ml	1h	2-8	16-18

Προϊόντα Ινσουλινών	Προέλευση	Περιεκτικότητα	Έναρξη δράσης (ώρες ή λεπτά)	Μέγιστη δράση (ώρες)	Διάρκεια δράσης (ώρες)
2.2 Σύμπλοκο ισοφανικής με θειική πρωταμίνη					
PROTAPHANE N					
PROTAPHANE Penfill N	Ανθρώπινη rDNA	100iu/ml	1-1½ h	4-12	24
2.3 Εναίωρημα ψευδαργύρου ινσουλίνης (Insulin Zinc Suspension (Lente)					
MONOTARD N	Ανθρώπινη rDNA	100iu/ml	2½ h	7-15	24
HUMULIN L (Lente)	Ανθρώπινη βιοσυνθετική	100iu/ml	2½ h	4-16	8-24
2.4 Διφασική ισοφανική ινσουλίνη (Biphasic Isophane insulin)					
HUMULIN M3 (30/70)	Ανθρώπινη βιοσυνθετική (30% διαλυτή και 70%ισοφανική)	100iu/ml	½ h	1-8½	14-15
MIXTARD 30, 10 Penfill, 20 Penfill, 30 Penfill, 40 Penfill, 50 Penfill N	Ανθρώπινη rDNA	100iu/ml	½ h	2-8	έως 24
2.5 Διφασική ινσουλίνη aspart					
NOVOMIX 30 Flexpen N	Ανθρώπινη rDNA (30% διαλυτή ινσουλίνη aspart και 70% ινσουλίνη aspart κρυσταλλικής πρωταμίνης)	100iu/ml	10-20 min	1-4	έως 24

Προϊόντα Ινσουλινών	Προέλευση	Περιεκτικότητα	Έναρξη δράσης (ώρες ή λεπτά)	Μέγιστη δράση (ώρες)	Διάρκεια δράσης (ώρες)
3. ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ					
3.1 Εναώρημα ψευδαργυρούχου ινσουλίνης κρυσταλλικής (Insulin Zinc Suspension)					
ULTRATARD N	Ανθρώπινη rDNA	100iu/ml	4h	8-24	28-32
3.2 Εναώρημα ινσουλίνης κρυσταλλικής					
HUMULIN UL (Ultralente)	Ανθρώπινη βιοσυνθετική	100iu/ml	3h	6-14	28
3.3 Ινσουλίνη Glargine					
LANTUS N					
LANTUS Optiset N	Ανάλογο ανθρώπινης rDNA	100iu/ml	1h	3	24

6.1.1.1 Ινσουλίνες βραχείας διάρκειας δράσης (Short-acting insulins)

Η ινσουλίνη της ομάδας αυτής είναι διαυγές διάλυμα και συνήθως χορηγείται 15-30 λεπτά προ των γευμάτων υποδορίως. Η ανθρώπινη ινσουλίνη μπορεί να έχει ταχύτερη έναρξη και βραχύτερη διάρκεια δράσης. Όταν χορηγηθεί ενδοφλεβίως η διαλυτή αυτή μορφή της ινσουλίνης έχει πολύ σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής 5 μόνον λεπτών και η δράση της εξαφανίζεται μέσα σε 30 λεπτά. Τελευταίως κυκλοφορούν υδατικά διαλύματα του αναλόγου της ανθρώπινης ινσουλίνης με την επωνυμία lispro, aspart ή glulisine, που παράγονται με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA και χορηγούνται υποδορίως. Πρόκειται για ινσουλίνες βραχείας δράσης. Η δράση τους αρχίζει ενωρίτερα σε σύγκριση με τις άλλες ινσουλίνες βραχείας δράσης και η διάρκεια τους είναι βραχύτερη σε σχέση με τις άλλες ινσουλίνες βραχείας δράσης (βλ. Πίνακα 6.1). Αυτό επιτρέπει τη διενέργεια της υποδόριας ένεσης είτε αμέσως προ του γεύματος ή αμέσως μετά από αυτό αναλόγως των αναγκών του ασθενή, σε αντιδιαστολή με τα άλλα σκευάσματα της ίδιας κατηγορίας που συνήθως ενίενται 30' έως 45' πριν την έναρξη του φαγητού. Συνήθως χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με μια μέση ή μακράς διάρκειας ινσουλίνη. Μπορούν όμως να χορηγηθούν και σε συστήματα συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μία ανθρώπινη ινσουλίνη μακράς δράσης.

Ενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενος). Σε λοιμώξεις, εγχειρήσεις, κετοοξέωση, διαβητικό κώμα, κύηση. Σε χρόνια ρύθμιση του διαβήτη, συνδυαζόμενη με άλλη μορφή ή σε πολλαπλές ημερήσιες χορηγήσεις (εντατικοποιημένη αγωγή) ή σε συνεχή έγχυση με φορητή αντλία. Βλ. επίσης εισαγωγή.

Αντενδείξεις: Υπογλυκαιμία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Τοπικές αντιδράσεις και λιποδυστροφία στα σημεία των ενέσεων, υπογλυκαιμία και σπανίως αλλεργικές αντιδράσεις.

Αλληλεπιδράσεις: Τα κορτικοστεροειδή,

κορτικοτροπίνη, διαζοξειδίδη, θυροειδικές ορμόνες, διουρητικά (θειαζιδες και τις αγκύλνες), αντισυλληπτικά από του στόματος, αδρεναλίνη, δοβουταμίνη και το κάπνισμα αυξάνουν τις ανάγκες σε ινσουλίνη. Το οινόπνευμα, η φαινυλοβουταζόνη, σουλφινουραζόνη, αναβολικά στεροειδή και τετρακυκλίνη ενισχύουν το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα. Με καρδιακούς γλυκοσίδες απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, λόγω της υποκαλιαιμίας που μπορεί να προκαλέσει η ινσουλίνη.

Δοσολογία: Καθορίζεται από τον ιατρό, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Διαλυτή ινσουλίνη (Soluble Insulin Human Biosynthetic)

HUMULIN REGULAR/Φαρμασερβ Λίλλυ: inj. sol 100iu/ml 1vial x 10ml

Διαλυτή ινσουλίνη (Soluble Insulin Human Recombinant)

ACTRAPID/Novo Nordisk Denmark: inj.sol 100 iu/ml 1 γιαλ. φιάλη x 10ml

ACTRAPID PENFILL/Novo Nordisk Denmark: inj.sol 100iu/ml 5 γιαλ. φιάλες x 3ml

Ινσουλίνη lispro (Recombinant Human Insulin Analogue)

HUMALOG/Eli-Lilly The Netherlands: inj.sol 100u/ml 1vial x 10ml

HUMALOG-CARTRIDGE/Eli-Lilly The Netherlands: inj.sol 100u/ml 5amp/cartridge, 5cartridges x 3ml

Ινσουλίνη aspart (Recombinant Human Insuline Analogue)

NOVORAPID/Novo Nordisk Denmark: inj. sol 100u/ml 1vial x 10ml

NOVORAPID FLEX PEN/Novo Nordisk Denmark: inj. sol 100u/ml 5pf.syr x 3ml

NOVORAPID PENFILL/Novo Nordisk Denmark: inj. sol 100u/ml 10vials x 3ml

Ινσουλίνη glulisine (Recombinant Human Insulin Analogue)

APIDRA/Aventis Germany: inj.sol 100u/ml 1vial x 10ml, 5 cartridges x 3ml, 5 pre-filled pen x 3ml

6.1.1.2 Ινσουλίνες μέσης διάρκειας δράσης και διφασικές (Intermediate-acting and biphasic insulins)

Χορηγούνται υποδορίως και η έναρξη, η

μέγιστη και η διάρκεια δράσης τους ποικίλλουν (βλ. Πίνακα 6.1). Δεν χορηγούνται ενδοφλεβίως. Μπορούν να αναμιγνύονται με βραχείας δράσης ινσουλίνη στη σύριγγα και ουσιαστικά να διατηρούν και οι δύο τις ιδιότητές τους, παρόλο που μπορεί να παρουσιαστεί μια μικρή ελάττωση της αρχικής δράσης της διαλυτής (βραχείας δράσης) ινσουλίνης, ιδιαίτερα όταν αναμιγνύεται με πρωταμινική ψευδαργυρούχο ινσουλίνη. Η ισοφανική ινσουλίνη (isophane insulin) είναι εναιώρημα ινσουλίνης με πρωταμίνη, το οποίο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για έναρξη θεραπευτικού σχήματος δύο δόσεων ημερησίως. Οι ασθενείς συνήθως αναμιγνύουν ισοφανική με διαλυτή ινσουλίνη, αλλά υπάρχουν και έτοιμα μίγματα, (διφασική ισοφανική ινσουλίνη/biphasic isophane insulin, διφασική ινσουλίνη ασπαρτ/biphasic insulin aspart). Το ψευδαργυρούχο εναιώρημα ινσουλίνης που αποτελείται από κρυσταλλικά σωματίδια (insulin zinc suspension crystalline), έχει δράση μεγαλύτερης διάρκειας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με ψευδαργυρούχο εναιώρημα (Insulin zinc suspension) που αποτελείται από 30% άμορφα σωματίδια και 70% κρυσταλλικά.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Ισοφανική ινσουλίνη (Human Biosynthetic)

HUMULIN NPH/Φαρμασερβ Λίλλυ: inj.susp 100iu/ml 1vial x 10ml

Εναιώρημα ψευδαργυρούχο ινσουλίνης (Human Biosynthetic)

HUMULIN L (LENTE)/Φαρμασερβ Λίλλυ: inj.susp 100iu/ml 1vial x 10ml

Εναιώρημα ψευδαργυρούχο ανασυνδυασμένης ινσουλίνης (Recombinant Human)

MONOTARD/Novo Nordisk Denmark: inj.susp 100iu/ml 1vial x 10ml

Εναιώρημα ανασυνδυασμένης ισοφανικής ινσουλίνης (NPH) σε μορφή συμπλόκου με θειική πρωταμίνη (Recombinant Human)

PROTAPHANE/Novo Nordisk Denmark: inj.susp 100iu/ml 1vial x 10ml

PROTAPHANE PENFILL/Novo Nordisk Denmark: inj.susp 100iu/ml 5amps x 3ml

Διφασική ισοφανική ινσουλίνη (Human Biosynthetic)

HUMULIN M3 30/70 (ΜΙΓΜΑ)/Φαρμασερβ Λίλλυ: inj.susp 100iu/ml 1vial x 10ml

Διφασική ανασυνδυασμένη ισοφανική ινσουλίνη (Recombinant Human)

MIXTARD 30/Novo Nordisk Denmark: inj. susp

100iu/ml 1γιαλ. φιάλη x 10ml

MIXTARD 10 PENFILL/Novo Nordisk Denmark: inj.susp 100iu/ml 5amps x 3ml

MIXTARD 20 PENFILL/Novo Nordisk Denmark: inj.susp 100iu/ml 5amps x 3ml

MIXTARD 30 PENFILL/Novo Nordisk Denmark: inj.susp 100iu/ml 5amps x 3ml

MIXTARD 40 PENFILL/Novo Nordisk Denmark: inj.susp 100iu/ml 5amps x 3ml

MIXTARD 50 PENFILL/Novo Nordisk Denmark: inj.susp 100iu/ml 5amps x 3ml

Διφασική ανασυνδυασμένη ινσουλίνη ασπαρτ δηλ. 30% διαλυτή ινσουλίνη ασπαρτ +70% ινσουλίνη ασπαρτ κρυσταλλικής πρωταμίνης (Recombinant Human)

NOVOMIX 30 FLEXPEN/Novo Nordisk Denmark: inj.susp 100u/ml 5 προγεμ.συσκευές τύπου νένας x 3ml

6.1.1.3 Ινσουλίνες μακράς διάρκειας δράσης (Long-acting insulins)

Οι ινσουλίνες αυτές περιλαμβάνουν το ψευδαργυρούχο ή μη εναιώρημα της κρυσταλλικής ινσουλίνης παρασκευασμένο βιοσυνθετικά ή με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA και την ινσουλίνη glargine. Η τελευταία είναι ανάλογο της ανθρώπινης ινσουλίνης παρασκευασμένο με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA. Έχει παρατεταμένη δράση και χορηγείται μία φορά την ημέρα. Για την έναρξη, τη μέγιστη και τη διάρκεια δράσης τους βλ. Πίνακα 6.1. Δεν χορηγούνται ενδοφλεβίως.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Εναιώρημα ινσουλίνης κρυσταλλικής (Human Biosynthetic)

HUMULIN UL (ULTRA LENTE)/Φαρμασερβ Λίλλυ: inj.susp 100iu/ml 1vial x 10ml, 1cartridge x 3ml

Εναιώρημα ψευδαργυρούχο ανασυνδυασμένης ινσουλίνης κρυσταλλικής (Recombinant Human)

ULTRATARD/Novo Nordisk Denmark: inj.susp 100iu/ml 1vial x 10ml,

Ινσουλίνη glargine (Recombinant Human Insulin Analogue)

LANTUS/Aventis Pharma Deutschland: inj.sol 100iu/ml 5cartridges x 3ml, 1υάλινο vial x 10ml

LANTUS OPTISET/Aventis Pharma Deutschland: inj.sol 100iu/ml 5pens x 3ml

Συσκευές για ενέσεις

Υπάρχουν στο εμπόριο διάφορες συσκευές που διευκολύνουν τη χορήγηση της ινσουλίνης ώστε να γίνεται καλύτερα αποδεκτή από τον ασθενή.

1) NovoPen II (Novo Nordisk)

Συσκευή τύπου «σταυλό» για υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης με Penfill, επιτρέπει την προσαρμογή της δόσης ανά δύο (2) μονάδες (units) με μέγιστο όριο τις 36 μονάδες (units).

2) B-D Pen (Becton-Dickinson)

Συσκευή για υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης Humulin, επιτρέπει την προσαρμογή της δόσης ανά μία (1) μονάδα (unit) με μέγιστο όριο 30 μονάδες.

Ειδικές βελόνες αποστειρωμένες μιας χρήσης (Lancet-finger-pricking devices) Monolet:

Κουτιά των 100-Lancet

Βελόνες:

Υποδερμικές βελόνες

Υποδόριες αντλίες συνεχούς έγχυσης

Σύριγγες:

Υποδερμικές σύριγγες του ενός κυβικού εκ. (1 ml) ή 100 μονάδων με βελόνη, μιας χρήσης (0.45 mm ή 26 G), (0.4 ή 27 G).

6.1.2 Αντιδιαβητικά από το στόμα

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 (μη ινσουλινοεξαρτώμενους) και πρέπει να συνταγογραφούνται μετά από αποτυχία της διαιτητικής αγωγής επί 1 μήνα τουλάχιστον. Θα πρέπει να δίδονται για να ενισχύσουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα της δίαιτας και όχι να την αντικαταστήσουν.

Διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες:

- α) **Φάρμακα που διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουλourίες και τα ανάλογα της μεγλιτινίδης**
- β) **Φάρμακα που ενισχύουν τη δράση της ινσουλίνης, όπως τα διγουανιδία και οι θειαζολιδινεδιόνες και**
- γ) **Άλλα αντιδιαβητικά τα οποία κυρίως επηρεάζουν την απορρόφηση της γλυκόζης, όπως οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης.**

6.1.2.1 Σουλφονουλourίες

Οι σουλφονουλourίες διακρίνονται στις σουλφονουλourίες «πρώτης γενεάς», όπου ανήκουν η χλωροπροπαμίδα και οι τολβουταμίδα, τολαζαμίδα και ακετοεξαμίδα που δεν κυκλοφορούν πλέον στη χώρα μας και στις σουλφονουλourίες «δεύτερης γενεάς», όπου ανήκουν οι γλιβενκλαμίδα, γλικλαζίδα και γλιπιζίδα. Οι τελευταίες δεν διαφέρουν πολύ από τις σουλφονουλourίες της «πρώτης γενεάς», είναι όμως αποτελεσματικές σε μικρότερες δόσεις. Όσον αφορά στην ινσουλινοτρόπο ενέργεια των σουλφονουλourιών υποστηρίζεται ότι συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς στα β-κύτταρα του παγκρέατος και κλείνουν τους διαύλους καλίου (K^+) με αποτέλεσμα την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου (Ca^{2+}), είσοδο ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό του κυττάρου και διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης.

Η ισχύς των παραγώγων της σουλφονουλourίας εξαρτάται από τον ρυθμό με τον οποίο μεταβολίζονται, από τη δραστηριότητα των μεταβολικών προϊόντων που προκύπτουν και από τον ρυθμό απέκκρισης. Ο ρυθμός μεταβολισμού είναι ταχύς για την τολβουταμίδα και την τολαζαμίδα, βραδύς για τη χλωροπροπαμίδα και ενδιάμεσος για τις υπόλοιπες σουλφονουλourίες. Η χλωροπροπαμίδα σε ποσοστό 80% δεν μεταβολίζεται και απεκκρίνεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς, γι αυτό και δεν συνιστάται η χορήγησή της σε περιπτώσεις διαβητικών με νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και σε άτομα μεγάλης ηλικίας (αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας). Τα μεταβολικά παράγωγα των σουλφονουλourιών είτε είναι αδρανή, είτε έχουν ασθενή υπογλυκαιμική ενέργεια, εκτός της ακετοεξαμίδης της οποίας το μεταβολικό προϊόν υδροεξαμίδα έχει 2½ φορές μεγαλύτερη υπογλυκαιμική δράση σε σύγκριση με τη μητρική ουσία. Γι' αυτό το λόγο, η ακετοεξαμίδα δεν συνιστάται σε διαβητικούς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η χλωροπροπαμίδα διεγείρει την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης και ενισχύει την επίδραση της τελευταίας στα ουροφόρα σωληνάρια με αποτέλεσμα την πρόκληση υπονατρίαμιας από αραίωση. Η αντιδιουρητική ενέργεια της χλωροπροπαμίδης είναι αποκλειστική ιδιότητα του υπογλυκαιμικού αυτού παράγοντα, σε αντίθεση με τις άλλες σουλφονουλourίες που διευκολύνουν την απέκκριση ύδατος. Λόγω της α-

ντιδιουρητικής της ενέργειας, η κλωροπροπαμίδη χρησιμοποιείται σε ήπιες μορφές άποιου διαβήτη.

Το ενδεχόμενο αυξημένης πιθανότητας ισχαιμικής καρδιοπάθειας μετά από χρήση σουλφονουριδίων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Ενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (μη ινσουλινοεξαρτώμενος). Βλ. επίσης εισαγωγή.

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε άλλες σουλφονουριδίες ή στις σουλφοναμίδες. Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (τύπος 1), διαβήτης επιπλεκόμενος με κετοοξέωση ή κόμα, κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, εγχειρήσεις διαβητικών και διαβήτης που επιπλέκεται με διαταραχές της ηπατικής, νεφρικής ή επινεφριδιακής λειτουργίας. Στις περιπτώσεις αυτές, η θεραπεία με ινσουλίνη είναι αναγκαία. Επίσης και σε άλλες οξείες καταστάσεις, όπως π.χ. οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, κόμα άλλης φύσης, βαριές ή παρατενόμενες λοιμώξεις, τραυματισμοί. Στις περιπτώσεις αυτές επίσης η ινσουλινοθεραπεία είναι απαραίτητη με ταυτόχρονη παροδική διακοπή των αντιδιαβητικών δισκίων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Γενικά οι σουλφονουριδίες και ιδιαίτερα εκείνες της δεύτερης γενεάς είναι καλά ανεκτές από τους διαβητικούς και σπανίως οι ανεπιθύμητες ενέργειες επιβάλλουν τη διακοπή τους. Οι πιο συνήθεις αφορούν στο πεπτικό σύστημα: αίσθημα γαστρικού φόρτου ή και επιγαστραλγία, ναυτία, ή και έμετοι. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν ήπιες νευρολογικές εκδηλώσεις: αδυναμία, παραισθησίες. Τοξικές επιδράσεις στο αιμοποιητικό σύστημα (λευκοπενία, θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική ή αιμολυτική αναίμια) είναι γενικά σπάνιες. Σπάνιες είναι και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συνήθως στις πρώτες 6-8 εβδομάδες της θεραπείας), οι οποίες περιλαμβάνουν παροδικά εξανθήματα (που σπάνια εξελίσσονται σε πολύμορφο ερύθημα και αποβολιδωτική δερματίτιδα), φωτοευαισθησία, πυρετό και ίκτερο. Ερύθημα προσώπου μετά από λήψη οιοπνεύματος (αντίδραση όπως της δισουλφιράμης) μπορεί να παρατηρηθεί με κλωροπροπαμίδη ή τολ-

βουταμίδη. Η εκδήλωση αυτή είναι ασυνήθης με τις άλλες σουλφονουριδίες και ιδιαίτερα εκείνες της δεύτερης γενεάς.

Αλληλεπιδράσεις: Η υπογλυκαιμική ενέργεια των σουλφονουριδίων, και ιδιαίτερα της πρώτης γενεάς, ενισχύεται από τη σύγχρονη λήψη φαρμάκων, τα οποία εκποτίζουν τις σουλφονουριδίες από τις δεσμευτικές θέσεις τους στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα φάρμακα αυτά είναι: σαλικυλικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, σουλφοναμίδες, κλωραμφαινικόλη, κοτριμοξαζόλη, προβενεσίδη, δικουμαρόλη, κλοφιβράτη, αναστολείς της ΜΑΟ και σπανιότερα άλλα φάρμακα. Οι σουλφονουριδίες της δεύτερης γενεάς έχουν διαφορετικό τρόπο δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν εκποτίζονται εύκολα από τα περισσότερα από τα παραπάνω φάρμακα. Επίσης η υπογλυκαιμική ενέργεια των σουλφονουριδίων ενισχύεται από τη σύγχρονη λήψη οιοπνεύματος, κουμαρινικών αντιπηκτικών, φλουκοναζόλης, μικοναζόλης και α-MEA. Οποσδήποτε όμως, σε σύγχρονη χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Αντίθετα, η υπογλυκαιμική ενέργεια των σουλφονουριδίων ελαττώνεται από τη σύγχρονη χορήγηση φαρμάκων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης ή και τη δράση της ινσουλίνης. Τα φάρμακα αυτά είναι: κορτικοστεροειδή (σε φαρμακολογικές δόσεις), θειαζιδικά διουρητικά, διουρητικά της αγκύλης, οιστρογόνα, αντισουλπιδικά, τεστοστερόνη, ριφαμπικίνη, συμπαθητικομιμητικά, θυρεοειδικά σκευάσματα, ισονιαζίδη, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, φαινοθειαζίνες, φαινυτοΐνη. Οι β-αποκλειστές μπορεί να συγκαλύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Προσοχή στη χορήγηση: Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε διαβητικούς με καρδιαγγειακή νόσο, καθώς επίσης και σε ηλικιωμένα άτομα λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα όταν η αγωγή με τις σουλφονουριδίες συνοδεύεται με ασυνήθιστα μεγάλη κόπωση ή με παράλειψη γευμάτων ή γε-

νικά με ακανόνιστη λήψη τροφής. Προσοχή επίσης απαιτείται σε καρδιοπαθείς που λαμβάνουν κλωροπροπαμίδη, λόγω του κινδύνου κατακράτησης ύδατος. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να μην ανταποκρίνονται σε διουρητική θεραπεία ακριβώς λόγω της αντιδιουρητικής δράσης της κλωροπροπαμίδης. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η αντικατάστασή της με άλλες σουλφονουλουρίες που προκαλούν απέκκριση ύδατος.

Δοσολογία: Βλ. επιμέρους δραστικές ουσίες.

6.1.2.1 Σουλφονουλουρίες «πρώτης γενεάς»

ΧΛΩΡΟΠΡΟΠΑΜΙΔΗ Chlorpropamide

Ενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (μη ινσουλινοεξαρτώμενος). Ήπιες μορφές άποιοι διαβήτη.

Δοσολογία: Σακχαρώδης διαβήτης: Η δόση εξατομικεύεται. Αρχικώς 250 mg εφάπαξ το πρωί με το πρόγευμα. Για ηλικιωμένους ασθενείς συνιστώνται μικρότερες δόσεις (125 mg ημερησίως). Δόση συντήρησης 125-500 mg ημερησίως. Άποιοι διαβήτης: Αρχικώς 100-500 mg ημερησίως. Πολλοί ασθενείς μπορούν να συντηρηθούν με 125-250 mg την ημέρα.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.1.2.1.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

DIABINESE/Pfizer: tab 250mg x 30

6.1.2.2 Σουλφονουλουρίες «δεύτερης γενεάς»

ΓΛΙΒΕΝΚΛΑΜΙΔΗ Glibenclamide

Προσοχή στη χορήγηση: Βλ. εισαγωγή. Στην αρχή της θεραπείας με γλιβενκλαμίδη οι υπογλυκαιμίες μπορεί να είναι πιο συχνές, ιδιαίτερα όταν τα γεύματα δεν είναι επαρκή.

Δοσολογία: Η αποτελεσματική δοσολογία ποικίλλει από 2.5-15 mg ημερησίως.

Συνήθως χορηγείται σε μια ή δύο λήψεις κατά ή μετά τα γεύματα.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.1.2.1.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

DAONIL/Aventis: tab 5mg x 30

DEROCTYL/Gap: tab 5mg x 30-con.r.caps
7.5mg x 20

ΓΛΙΚΛΑΖΙΔΗ Gliclazide

Δοσολογία: DIAMICRON 30: Σε ενήλικες αρχικά χορηγούνται 30 mg εφάπαξ την ημέρα κατά το πρόγευμα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί εάν απαιτείται σταδιακά ανά μήνα (ή έπειτα από δύο εβδομάδες εάν η γλυκαιμία δεν παρουσιάζει καμία μείωση) μέχρι 120mg/24ωρο. DIAMICRON 80: 80-320 mg την ημέρα σε δύο λήψεις ακολουθούμενη από γεύμα. Συνήθης δόση 160 mg, την ημέρα σε 2 λήψεις. Ηλικιωμένοι (>65 ετών) έναρξη με μισό δισκίο των 80 mg μία φορά την ημέρα. Δεν χορηγείται σε παιδιά. Ένα δισκίο DIAMICRON 80 mg είναι ισοδύναμο με ένα δισκίο DIAMICRON 30 mg.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.1.2.1. Αντενδείκνυται η συγχρόνηση μικοναζόλης.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

DIAMICRON/Σερβίε: sr. tab 80mg x 60

DIAMICRON MR/Σερβίε: con. r. tab 30mg x 28

ΓΛΙΜΕΠΙΡΙΔΗ Glimepiride

Δοσολογία: Αρχικά 1 mg ημερησίως αμέσως πριν από ένα γεύμα ή κατά τη διάρκεια αυτού. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως και 4 mg ημερησίως με σταδιακή αύξηση ανά 1 mg κάθε 1-2 εβδομάδες. Μέγιστη ημερήσια δόση σε εξαιρετικές περιπτώσεις: 6 mg ημερησίως.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.1.2.1.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

DIALOSA/Specifar: tab 1mg x 30, 2mg x 30, 3mg x 30, 4mg x 30

GLIMEPIRON/A.G.Therapy: tab 3mg x 30

GLIMESPES/Santa: tab 2mg x 30, 3mg x 30, 4mg x 30

MEPIRID/Vocate: tab 3mg x 30, 4mg x 30

SOLOSA/Aventis: tab 1mg x 30, 2mg x 30,

3mg x 30, 4mg x 30
 SUCRYL/Rafarm: tab 1mg x 30, 2mg x 30,
 3mg x 30, 4mg x 30

ΓΛΙΠΙΖΙΔΗ Glipizide

Δοσολογία: Αρχικά 2.5-5 mg την ημέρα στο κύριο γεύμα. Σε μεγαλύτερες δόσεις το φάρμακο κατανέμεται στα κύρια γεύματα. Μέγιστη ημερήσια δόση 20 mg.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.1.2.1. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση μικοναζόλης.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

GLIBENESE/Pfizer: tab 5mg x 30

6.1.2.2 Διγουανιδία

Τα διγουανιδια φαινορμίνη και μεταρμίνη έχουν διαφορετικό τρόπο δράσης από εκείνον των σουλφονουλοριών. Τα φάρμακα της ομάδας αυτής αν και στερούνται τις ινσουλινοτρόπου δράσης των σουλφονουλοριών έχουν, εντούτοις, ανάγκη της παρουσίας λειτουργικών β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος για να ασκήσουν τη δράση τους. Από πλευράς υπογλυκαιμικής ικανότητας, τα διγουανιδια πρέπει να θεωρούνται μάλλον «ευγλυκαιμικοί» παράγοντες, παρά υπογλυκαιμικά φάρμακα.

Ως τρόποι ενέργειας των διγουανιδίων θεωρούνται:

- Η προαγωγή της αναερόβιας γλυκόλυσης στους περιφερικούς ιστούς, με αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης από το αίμα.
- Η αναστολή της ηπατικής νεογλυκογένεσης.
- Η ελάττωση της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης.
- Η προαγωγή της δέσμευσης της ινσουλίνης από τους υποδοχείς της στους περιφερικούς ιστούς-στόχους.

Η χρήση της φαινορμίνης έχει απαγορευθεί σε πολλές χώρες εξαιτίας του κινδύνου της γαλακτικής οξέωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική ή καρδιακή ανεπάρκεια και γενικά σε καταστάσεις που συνοδεύονται από ιστική υποξία. Η εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης ευνοείται σε

άτομα >65 ετών, σε αλκοολικούς και σε δόση >100 mg/24ωρο. Εντούτοις, γαλακτική οξέωση μπορεί να εμφανισθεί και χωρίς την παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων. Ο δείκτης θνησιμότητας στις περιπτώσεις αυτές πλησιάζει το 50%. Η μεταρμίνη θεωρείται ότι προκαλεί σε μικρότερο ποσοστό γαλακτική οξέωση. Υποψήφιοι για χορήγηση διγουανιδίων θα πρέπει να θεωρούνται διαβητικοί, στους οποίους έχει αποτύχει η σωστή θεραπευτική αγωγή (δίαιτα ή δίαιτα και σουλφονουλορίες), που αρνούνται τη χορήγηση ινσουλίνης ή, τέλος, που για οποιονδήποτε λόγο η τελευταία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη και να σταθμίζονται προσεκτικά και οι λοιποί αποτρεπτικοί της χορήγησης του φαρμάκου παράγοντες που περιγράφονται στη συνέχεια.

Ενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (μη ινσουλινοεξαρτώμενος), ιδιαίτερα σε παχύσαρκα άτομα, που δεν ρυθμίζεται με σωστή δίαιτα και σουλφονουλορίες ή που για διάφορους λόγους δεν είναι δυνατή η χορήγηση ινσουλίνης (βλ. ανωτέρω).

Αντενδείξεις: Σε άτομα ηλικίας >65 ετών, διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προκώμα, σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν ιστική υποξία, όπως πάσχοντες από καρδιαγγειακά νοσήματα (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, υπέρταση, υπόταση) ή αναπνευστική ανεπάρκεια. Επίσης σε ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, σε οξείες καταστάσεις που ενδεχομένως συνοδεύονται από επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, όπως αφυδάτωση, βαρεία λοίμωξη ή γάγγραινα, καταπληξία, ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων, σε αλκοολισμό, οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, στην κύηση και γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Η γαλακτική οξέωση αποτελεί τη σοβαρότερη και πιο επικίνδυνη παρενέργεια. Εκδηλώνεται συνήθως με ανορεξία, εμέτους, διάρροιας, σύγχυση που εξελίσσεται σε κόμα και συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα. Επίσης αναφέρονται απώλεια βάρους, κεφαλαλγία, εξανθήματα, μεταλλική γεύση,

αδυναμία, μείωση απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂ και μόνιμη ελάττωση της έκκρισης του ενδογενή παράγοντα, ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης και πολύ σπάνια υπογλυκαιμία.

Αλληλεπιδράσεις: Οι β-αποκλειστές, οι αναστολείς της ΜΑΟ και το οινόπνευμα ενοχλούν τη δράση τους. Με το οινόπνευμα επίσης αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Τα κορτικοστεροειδή, ΑΣΤΗ, διαζοξείδη, θειαζίδια, φουροσεμίδη, αντισυλληπτικά και γενικώς φάρμακα με υπεργλυκαιμική δράση ανταγωνίζονται την υπογλυκαιμική τους ενέργεια. Με αιθουλοιστραδιόλη παρατηρείται αυξημένη ινωδολυτική δράση.

Προσοχή στη χορήγηση: Η θνησιμότητα από γαλακτική οξέωση υπερβαίνει το 50% και γι' αυτό πρέπει να τηρούνται αυστηρά οι ενδείξεις και αντενδείξεις των διγουανιδίων. Να διακόπτονται 48 ώρες πριν από χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία και θα πρέπει να επανεισάγονται ύστερα από τουλάχιστον 48 ώρες. Να διακόπτονται πριν τη χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου και να επαναχορηγούνται μόνο 48 ώρες μετά την εξέταση και μόνο αφού επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και βρεθεί φυσιολογική. Να αποφεύγεται η σύγχρονη λήψη οινόπνευματος και η υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης. Να διακόπτονται αμέσως σε εμφάνιση εκδηλώσεων γαλακτικής οξέωσης. Βλ. επίσης και Αλληλεπιδράσεις.

Δοσολογία: Βλ. επιμέρους δραστικές ουσίες.

ΓΛΙΒΕΝΚΛΑΜΙΔΗ + ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ Glibenclamide + Metformin

Ενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (μη ινσουλινοεξαρτώμενος).

Δοσολογία: Πρέπει να εξατομικεύεται. Συνήθως έναρξη με ½ δισκίο ημερησίως (1.25+200 mg), το οποίο αυξάνεται ανάλογα με την ανταπόκριση κατά ½ δισκίο μέχρι το μέγιστο 4 δισκία ημερησίως.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.1.2.1 και 6.1.2.2.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

NORMELL/Aventis: c.tab (2.5+400)mg x 40

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ Metformin Hydrochloride

Δοσολογία: Συνήθης δόση 850 mg 2-3 φορές την ημέρα μόνη ή σε συνδυασμό με σουλφονουλουρίες ή με ινσουλίνη κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος. Η δόση αυξάνεται εάν απαιτηθεί μετά από 10-15 ημέρες. Μέγιστη δόση 3 g/24ωρο. Παιδιά >10 ετών και έφηβοι (ιδιαίτερη προσοχή σε παιδιά 10-12 ετών): 850 mg άπαξ ημερησίως μόνη ή σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Μέγιστη δόση 2 g/24ωρο σε 2-3 δόσεις.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.1.2.2.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

GLUCOPHAGE/Πετσίάβας: f.c.tab 850mg x 30

6.1.2.3 Άλλα αντιδιαβητικά

Η **ακαρβόζη** είναι αναστολέας του ενζύμου α-γλυκοσιδάση, το οποίο φυσιολογικώς προκαλεί στο επιθήλιο του λεπτού εντέρου διάσπαση των πολυ- και ολιγοσακχαριτών της τροφής σε μονοσακχαρίτες, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της εντερικής απορρόφησης των υδατανθράκων και τη μείωση κατά συνέπεια της μεταγευματικής ανόδου της γλυκόζης στο αίμα, που φυσιολογικώς ακολουθεί τη λήψη ενός υδατανθρακούχου γεύματος.

Η **πιογλιταζόνη** και η **ροσιγλιταζόνη** ανήκουν στις θειαζολιδινεδιόνες. Όσον αφορά στον τρόπο δράσης τους θεωρούνται «ευαισθητοποιητές» των περιφερικών ιστών (λιπώδης ιστός, γραμμωτοί μύες κλπ.) στη δράση της ινσουλίνης. Οι αντι-υπεργλυκαιμικοί αυτοί παράγοντες είναι, όπως και τα διγουανίδια, αποτελεσματικοί μόνο παρουσία ινσουλίνης και δεν προκαλούν υπογλυκαιμία. Χορηγούνται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με σουλφονουλουρίες ή διγουανίδια.

Τα ανάλογα της μεγλιτινίδης **ρεπαγλινίδη**, παράγωγο του βενζοϊκού οξέος και **νατεγλινίδη**, παράγωγο της δ-φαινυλαλάνης με ταχύτερη έναρξη, αλλά πιο σύντομη διάρκεια δράσης από τη ρεπαγλινίδη, δρουν με τρόπο παρόμοιο με εκείνον των σουλφονουλιουρίων δηλ. ενέργεια διαμέσου ATP-ευαίσθητων διαύλων καλίου (K⁺) στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Χορηγούνται σε συνδυασ-

σμό με μετφορμίνη όταν αυτή από μόνη της δεν επιτυγχάνει επαρκή έλεγχο της γλυκαιμίας. Επιπλέον η ρεπαγλινίδη μπορεί να δοθεί και ως μονοθεραπεία.

ΑΚΑΡΒΟΖΗ Acarbose

Ενδείξεις: Συμπληρωματική θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη ανεπαρκώς ρυθμιζόμενου με τη διαίτα, τα από του στόματος αντιδιαβητικά ή την ινσουλίνη.

Αντενδείξεις: Σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου. Σε μερική ή ύποπτη εντερική απόφραξη και γενικώς σε καταστάσεις που ενδέχεται να επιδεινωθούν από τον σχηματισμό αερίων στο έντερο (λ.χ. κήλες). Σε ηπατική και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Μετεωρισμός, κοιλιακή άλγη, τάση για διάρροια ή διάρροια. Σπάνια κλινικά σημαντικές παθολογικές τιμές ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα/ίκτερος.

Αλληλεπιδράσεις: Τα αντιόξινα, η χολεστυραμίνη και τα πεπτικά ένζυμα μειώνουν τη δράση της. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν υπεργλυκαιμία όπως θειαζίδες και άλλα διουρητικά, κορτικοστεροειδή, φαινοθειαζίνες, φάρμακα θυρεοειδούς, οιστρογόνα, από του στόματος αντισυλληπτικά, φαινοτυΐνη, νικοτινικό οξύ, συμπαθομιμητικά, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και ισονιαζιδή. Συχορήγηση νεομυκίνης μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση της υπογλυκαιμικής δράσης.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε νεφρική ανεπάρκεια. Σε ταυτόχρονη χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων πιθανώς θα απαιτηθεί μείωση της δόσολογίας τους. Σε περίπτωση οξείας υπογλυκαιμίας να δοθεί γλυκόζη και όχι κοινή ζάχαρη που θα διασπασθεί αργά λόγω του φαρμάκου. Να μη χορηγείται σε κύηση (ιδιαίτερα τους 3 πρώτους μήνες) και γαλουχία.

Δοσολογία: 50 mg ημερησίως αρχικώς και αύξηση σε 50 mg 3 φορές την ημέρα. Νέα αύξηση της δόσης μπορεί να γίνει, εάν απαιτείται, μετά 6-8 εβδομάδες σε 100 mg 3 φορές την ημέρα, με μέγιστη δόση 200 mg 3 φορές την ημέρα. Χορη-

γείται στην αρχή των γευμάτων. Δεν συνιστάται σε ασθενείς <18 ετών.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

GLUCOBAY/Bayer: tab 50mg x 30, 100mg x 30

ΝΑΤΕΓΛΙΔΙΝΗ Nategliline

N

Ενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σε συνδυασμό με μετφορμίνη, εάν με την τελευταία δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική ρύθμιση του σακχάρου.

Αντενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, διαβητική κετοοξέωση, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, κύηση και γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Υπογλυκαιμία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, σπανίως αύξηση ηπατικών ενζύμων.

Αλληλεπιδράσεις: Η δράση της ενισχύεται με αναστολείς του MEA και ελαττώνεται με τα διουρητικά, τα κορτικοστεροειδή και τους β₂-διεγέρτες.

Προσοχή στη χορήγηση: Να μη χορηγείται ως μονοθεραπεία. Σε καταστάσεις stress (πυρετός, τραύμα κλπ.) μπορεί να κριθεί απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας και η αντικατάστασή της με ινσουλίνη. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας αυξάνει με λήψη οινοπνεύματος ή έντονη μυϊκή άσκηση. Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Δοσολογία: Αρχικώς 60 mg 3 φορές την ημέρα και πιθανή αύξηση μέχρι 120 mg 3 φορές την ημέρα. Χορηγείται 1-30 λεπτά πριν από τα γεύματα. Δεν συνιστάται σε άτομα <18 ετών.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

STARLIX/Novartis U.K: f.c. tab 60 mg x 84, 120 mg x 84, 180 mg x 84

ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝΗ Pioglitazone

Ενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ως μονοθεραπεία σε ασθενείς, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά με διαίτα και άσκηση και για τους οποίους η μετφορμίνη αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτή ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σουλφονουλαρία.

Αντενδείξεις: Συγχορήγηση με ινσουλίνη, καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό αυτής, ηπατική ανεπάρκεια, κύηση, γαλουχία.

Δοσολογία (σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία): 15-30 mg ημερησίως με ή χωρίς φαγητό. Μέγιστη δόση 45 mg ημερησίως. Η ήδη χορηγούμενη δόση της μετφορμίνης ή της σουλφονουλουρίας μπορεί να συνεχιστεί και μετά την έναρξη χορήγησης της ροσιγλιταζόνης. Δεν συνιστάται σε ασθενείς <18 ετών.

Λοιπά: Βλ. Ροσιγλιταζόνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

ACTOS/Takeda U.K.: tab 15 mg x28, 30 mg x 28, x 50, 45mg x 28

ΡΕΠΑΓΛΙΝΙΔΗ Repaglinide

Ενδείξεις: Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με μετφορμίνη, όταν δεν υπάρχει ικανοποιητικός έλεγχος της γλυκαιμίας με τα συνήθη υγιεινοδιατροφικά μέτρα ή μόνη την μετφορμίνη.

Αντενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, διαβητική κετοξέωση, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, κύηση και γαλουχία, παιδιά <12 ετών, ηλικιωμένοι >75 ετών, συγχορήγηση γεμφιβροζίλης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετοι, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, υπογλυκαιμία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Αλληλεπιδράσεις: Οι αναστολείς της MAO και του MEA, τα ΜΣΑΦ, το οινόπνευμα, τα αναβολικά, η χολεστυραμίνη και η οκτρεοσίδη επιτείνουν το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα. Αντίθετα τα αντισυλληπτικά, οι θειαζίδες, τα κορτικοειδή, η δαναζόλη, οι θυρεοειδικές ορμόνες και τα συμπαθητικομιμητικά το ελαττώνουν. Οι β-αποκλειστές μπορεί να συγκαλύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Η ριφαμικίνη μειώνει τη στάθμη της στο αίμα.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε περίπτωση παρεπιπτώσεως σοβαρής πάθησης (έμφραγμα του μυοκαρδίου, λοίμωξη, τραύμα, κόμα, χειρουργική επέμβαση κλπ.) μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της χορήγησης της και αντικατάσταση με ινσουλί-

νη. Πιθανή μείωση της δραστηριότητας με την πάροδο του χρόνου. Σε νεφρική ανεπάρκεια, σε εξασθενημένους ή κακώς διατρεφόμενους ασθενείς πιθανή αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσης.

Δοσολογία: Δόση έναρξης 0.5 mg εντός 30 λεπτών προ του γεύματος (1mg εάν το φάρμακο αντικαθιστά άλλο αντιδιαβητικό). Προσαρμογή της δοσολογίας κάθε 1-2 εβδομάδες με μέγιστη εφάπαξ δόση 4 mg και ημερήσια 16 mg. Εάν συγχορηγείται με μετφορμίνη η δόση της τελευταίας πρέπει να διατηρείται αμετάβλητη.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

NOVONORM/Norvo Nordisk Denmark: tab 0.5 mg x 120, 1 mg x 120, 2 mg x 120

ΡΟΣΙΓΛΙΤΑΖΟΝΗ Rosiglitazone

Ενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με δίαιτα και άσκηση και για τους οποίους η μετφορμίνη αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτή ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία ή και τα δύο.

Αντενδείξεις: Καρδιακή ανεπάρκεια (ή ιστορικό αυτής), ηπατική ανεπάρκεια, συγχορήγηση με ινσουλίνη, κύηση και γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες (σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία): Αναμία, υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία, υπερχοληστερόλη, θρομβοπενία, κεφαλαλγία, ζάλη, αίσθημα κόπωσης, σπανίως εξάνθημα, αλωπεκία και ηπατική δυσλειτουργία.

Αλληλεπιδράσεις: Σε συγχορήγηση με γεμφιβροζίλη (αναστολέας του CYP2C8) διπλασιάζονται οι συγκεντρώσεις της ροσιγλιταζόνης στο πλάσμα, ενώ με ριφαμικίνη (επαγωγέας του CYP2C8) μειώνονται κατά 66%. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι άλλοι επαγωγείς (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερικό/βαλσαμόχορτο) ενδεχομένως επηρεάζουν την έκθεση στη ροσιγλιταζόνη.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια. Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας. Μπορεί να εκδηλώσει ή να επιδεινώσει καρδιακή ανε-

πάρκεια λόγω κατακράτησης υγρών. Να ελέγχεται το σωματικό βάρος, το οποίο ενδέχεται να αυξηθεί.

Δοσολογία: 4mg ημερησίως με ή χωρίς φαγητό. Με μετφορμίνη η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 8mg ημερησίως μετά 8 εβδομάδες αν κριθεί απαραίτητο. Δεν συστάται σε ασθενείς <18 ετών.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

AVANDIA/SmithKline Beecham England: f.c.tab
4 mg x 28, 8 mg x 28

ΡΟΣΙΓΛΙΤΑΖΟΝΗ + ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ N Rosiglitazone + Metformin

Ενδείξεις: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σε ασθενείς που δεν ελέγχονται ικανοποιητικά με μόνη μετφορμίνη.

Δοσολογία: Συνήθης δόση έναρξης (2 + 1000) mg δύο φορές την ημέρα αυξανόμενο μετά από 8 εβδομάδες ανάλογα με την ανταπόκριση μέχρι (4 + 1000) mg δύο φορές την ημέρα. Μέγιστη ημερήσια δόση (8 + 2000) mg την ημέρα κατά προτίμηση μαζί ή αμέσως μετά το φαγητό.

Λοιπά: Βλ. Ροσιγλιταζόνη και Μετφορμίνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Rosiglitazone Maleate+Metformin

Hydrochloride

AVANDAMET/SmithKline Beecham England:
f.c.tab (1+500)mg x 122, (2+500)mg
x 112, (2+1000)mg x 56, (4+1000)mg x 56

6.2 Αντι-υπογλυκαιμικά φάρμακα

Σε ελαφρές περιπτώσεις υπογλυκαιμίας συνιστάται η λήψη ζάχαρης ή ζαχαρούχου χυμού. Μετά την υποχώρηση των αρχικών συμπτωμάτων, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει στερεή τροφή πλούσια σε υδατάνθρακες. Σε περιπτώσεις σημείων υπογλυκαιμικού κώματος πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλεβίως διάλυμα δεξτρόζης σε οποιαδήποτε πυκνότητα είναι διαθέσιμο.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως αντιυπογλυκαιμικά είναι η γλυκαγόνη και η διαζοξειδίνη (ή διαζοξειδίο), που δεν κυκλοφορεί πλέον.

Η γλυκαγόνη είναι πολυπεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα α-κύτταρα των νη-

σιδίων του παγκρέατος. Η κύρια δράση της συνίσταται στη διάσπαση του γλυκογόνου του ήπατος και αύξηση του σακχάρου του αίματος. Η γλυκαγόνη χορηγείται παρεντερικώς (ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς ή και υποδοριώς) σε περιπτώσεις οξείας υπογλυκαιμίας όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη γλυκόζη. Η τελευταία, πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό -μετά τη χορήγηση της γλυκαγόνης- ενδοφλεβίως ή από το στόμα. Η γλυκαγόνη πρέπει να είναι διαθέσιμη από όλους τους ιατρούς που παρακολουθούν διαβητικούς ασθενείς και να διατίθεται σε πρώτη ζήτηση σε κλινικές που νοσηλεύονται διαβητικοί σε τρόπο που να μπορεί να χορηγηθεί σε έκτακτες ανάγκες και από νοσηλεύτρια.

ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ Glucagon

Ενδείξεις: Υπογλυκαιμική κρίση από ινσουλινοθεραπεία και διαγνωστικός στην ακτινολογική και ενδοσκοπική διερεύνηση του πεπτικού σωλήνα (για τη δημιουργία συνθηκών χαλάρωσης).

Αντενδείξεις: Φαιοχρωμοκύτωμα λόγω του κινδύνου έκλυσης υπερτασικής κρίσης (εκτός της περίπτωσης χρησιμοποίησης της γλυκαγόνης για διαγνωστικούς σκοπούς), ινσουλίνωμα, γλυκαγόνωμα, ειλεός, υπερευαισθησία στο φάρμακο (λόγω του πρωτεϊνικού μορίου της).

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ναυτία, έμετοι, υποκαλιαιμία και σπανίως αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Αλληλεπιδράσεις: Επιτείνει τη δράση των αντιπηκτικών τύπου βαρφαρίνης.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε ασθενείς με μειωμένα αποθέματα γλυκογόνου (ασπία, χρόνια υπογλυκαιμία, επινεφρική ανεπάρκεια) πρέπει να χορηγείται με δεξτρόζη προς αποκατάσταση του ηπατικού γλυκογόνου και αποφυγή επιδείνωσης της υπογλυκαιμίας. Επίσης σε καταστάσεις υπεργλυκαγοναιμίας (ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια).

Δοσολογία: Ανάλογα με την περίπτωση 0.5-1 mg ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς ή υποδοριώς. Η δόση αυτή μπορεί να επαναληφθεί μετά 20 λεπτά για 1 ή 2 φορές. Συνήθως ο ασθενής συνέρχεται με-

σα σε 5-20 λεπτά. Σε περίπτωση όμως που εξακολουθεί η υπογλυκαιμία επιβάλλεται η παρεντερική χορήγηση δεξτρόζης (γλυκόζης). Για την ακτινολογική και ενδοσκοπική διερεύνηση του πεπτικού συνήθως χρησιμοποιούνται 0.5 mg ενδοφλεβίως ή 2 mg ενδομυϊκώς. Στις διαγνωστικές δοκιμασίες, χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 1 mg.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Glucagon Hydrochloride (Recombinant)

GLUCAGEN/Novo Nordisk: ly.pd.inj 1 mg (1 iu)/vial x 1+1 vial x 1 ml-solv + syr. 1mg (1iu)/vial x 1+1syr x 1ml-solv

6.3 Θυρεοειδικές ορμόνες και αντιθυρεοειδικά φάρμακα

6.3.1 Θυρεοειδικές ορμόνες

Η νατριούχος λεβοθυροξίνη (T4) και η νατριούχος λιοθυρονίνη ή τριιωδοθυρονίνη (T3) επηρεάζουν τις κυτταρικές οξειδωτικές επεξεργασίες σε ολόκληρο τον οργανισμό και είναι υπεύθυνες για την ομαλή αύξηση, εξέλιξη, λειτουργία και διατήρηση όλων των ιστών του σώματος. Οι θυρεοειδικές ορμόνες κατά την ενδομήτρια ζωή και σε ανήλικα άτομα προάγουν τη σωματική ανάπτυξη και τη φυσιολογική ωρίμανση των διαφόρων ιστών και ιδιαίτερα του ΚΝΣ. Το τελευταίο ερμηνεύει την τεράστια σημασία της πρώιμης έναρξης θεραπείας σε περιπτώσεις συγγενούς υποθυρεοειδισμού (συγγενής κρετινισμός).

Οι θυρεοειδικές ορμόνες περιέχουν στο μόριό τους σημαντικό ποσό ιωδίου (59% η T4 και 65% η T3). Στο πλάσμα οι θυρεοειδικές ορμόνες συνδέονται με τις θυρεοδεσμευτικές σφαιρίνες και την προλευκωματίνη και ένα μικρό μόνο κλάσμα (0.04% για τη θυροξίνη και 0.4% για την τριιωδοθυρονίνη) κυκλοφορεί σε βιολογικά ελεύθερη δραστηκή μορφή. Η απορρόφηση σε χορήγηση από το στόμα είναι 65% περίπου για τη θυροξίνη και 95% για την τριιωδοθυρονίνη, που αυξάνεται όταν χορηγούνται με κενό στομάχο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 7 μέρες για τη θυροξί-

νη, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγηση σε εφάπαξ ημερήσια δόση και 1½ ημέρα για την τριιωδοθυρονίνη. Η δράση της τελευταίας in vivo είναι 4-5 φορές ισχυρότερη της θυροξίνης. Η τριιωδοθυρονίνη χαρακτηρίζεται επίσης από δράση ταχύτερης έναρξης και μικρότερης διάρκειας σε σχέση με τη θυροξίνη, που όμως αποτελεί το σκεύασμα εκλογής.

Ενδείξεις: Θεραπεία υποκατάστασης σε υποθυρεοειδισμό, μη τοξική βρογχοκάλη, αυτοάνοσες θυρεοειδίτιδες, μετά την υφολική ή ολική θυρεοειδεκτομή (καρκίνος θυρεοειδή), μυξοιδηματικό κώμα, δοκιμασία αναστολής της θυρεοειδικής λειτουργίας. Στις τρεις τελευταίες καταστάσεις πλεονεκτεί η τριιωδοθυρονίνη, λόγω της ταχείας έναρξης και μικρότερης διάρκειας δράσης της. Ιδιαίτερα στον καρκίνο του θυρεοειδή με μεταστάσεις η περίοδος διακοπής της για τον κατά διαστήματα έλεγχο με ραδιενεργό ιώδιο είναι βραχύτερη. Στο μυξοιδηματικό κώμα προτιμώνται ενέσιμα σκευάσματά της.

Αντενδείξεις: Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, επινεφριδική ανεπάρκεια που δεν έχει ακόμα θεθεί υπό έλεγχο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σε υπέρβαση της αναγκαιούσας δόσης ταχυκαρδία, αρρυθμίες, νευρική κατάσταση, μυϊκή αδυναμία, επιδρώσεις, απώλεια βάρους.

Αλληλεπιδράσεις: Ενισχύει τη δράση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και των κομμηριακών αντιπηκτικών. Η χολεστυραμίνη μειώνει την απορρόφησή τους.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε βαριές καταστάσεις υποθυρεοειδισμού, συνύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου ή διαβήτη η έναρξη θεραπείας γίνεται με μικρές και βαθμιαία αυξανόμενες δόσεις. Σε υποφυσιογενή υποθυρεοειδισμό (όταν συνυπάρχει ανεπάρκεια και των κορτικοτροφών κυττάρων του προσθίου λοβού της υπόφυσης) θα πρέπει να προηγείται η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών για την αποφυγή εκδήλωσης επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Χορήγηση μεγάλων δόσεων θυρεοειδικών σκευασμάτων σε παχυσαρκία θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς εγχομώνει κινδύνους από το καρδιαγγειακό. Γενικά τυχόν υπέρβαση της δόσης μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματολο-

γία θυρεοτοξίκωσης. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση του ασθενή σε μακροχρόνια χορήγηση. Η θυρεοτοξική κρίση σε περίπτωση υπερθυρεοειδισμού (νόσος Graves) απαιτεί επείγουσα θεραπεία, ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, προπρανολόλης (12 mg βραδέως ενδοφλεβίως) και υδροκορτιζόνης (100 mg κάθε 6 ώρες), καθώς και διάλυμα ιωδίου από του στόματος (30 σταγ. ημερ. Lugol). Συγχρόνως χορηγούνται αντιθυρεοειδικά φάρμακα (κατά προτίμηση προπυλοθειουρακίλη) σε μεγάλες δόσεις (μέχρι και 1000 mg ημερησίως) τα οποία μπορεί να χορηγηθούν και μέσω ρινογαστρικού σωλήνα (Levine).

ΛΕΒΟΘΥΡΟΞΙΝΗ ΝΑΤΡΙΟΥΧΟΣ* Levothyroxine Sodium

Δοσολογία: Αρχική ημερήσια δόση σε υποθυρεοειδισμό 25 -50 mcg. Πλήρης ημερήσια δόση συντήρησης 0.1-0.2 mg.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

THYRO-4/Φαράν: tab 0.1mg x 100, 0.2mg x 100
THYROIDHORMONE/Ni-The: tab 0.1mg x 100, 0.2mg x 100

T4/Uni-Pharma: tab 25mcg x 30, 50mcg x 30, 75mcg x 30, 88mcg x 30, 100mcg x 30, 112mcg x 30, 125mcg x 30, 137mcg x 30, 150mcg x 30, 175mcg x 30, 200mcg x 30

* ή T4

ΛΙΘΥΡΟΝΙΝΗ ΝΑΤΡΙΟΥΧΟΣ* Liothyronine Sodium

Δοσολογία: Αρχικός σε υποθυρεοειδισμό δόση 10-20mcg την ημέρα αυξανόμενη προοδευτικά (σε μυζοιδηματικό κώμα 5-20mcg/8ωρο ενδοφλεβίως).

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

T3/Uni-Pharma: tab 25mcg x 30

* ή Τριιωδοθυρονίνη Νατρίουχος (Triiodothyronine Sodium)

■ Σε συνδυασμό

Levothyroxine Sodium+Liothyronine Sodium

DITHYRON/Uni-Pharma: tab (50+12.5)mcg x 30

6.3.2 Αντιθυρεοειδικά φάρμακα

Τα κυριότερα αντιθυρεοειδικά φάρμακα είναι τα παράγωγα της θειουρίας, μεθυλοκαι **προπυλοθειουρακίλη** (η πρώτη δεν κυκλοφορεί), και τα παράγωγα της ιμιδαζόλης, **καρβιμαζόλη** και **θειαμαζόλη**. Η αντιθυρεοειδική τους δράση συνίσταται στην αναστολή της οργανικής σύνδεσης του ιωδίου, που προσλαμβάνεται από τον θυρεοειδή αδέν. Επίσης εμφανίζουν και ανοσοκατασταλτική δράση με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των θυρεοδιεγερτικών αυτοαντισωμάτων, που αποτελούν το παθογενετικό υπόβαθρο της νόσου Graves-Basedow.

Η καρβιμαζόλη δρα μετατρέπόμενη στον οργανισμό σε θειαμαζόλη. Εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να χορηγηθεί ανά 12ωρο. Αποτελεί σήμερα το φάρμακο εκλογής. Αντίθετα, η προπυλοθειουρακίλη πρέπει να χορηγείται κάθε 6-8 ώρες, εμφανίζει όμως το σχετικό πλεονέκτημα ότι διέρχεται δυσκολότερα τον πλακούντα και τον μαζικό αδέν, γεγονός που την καθιστά προτιμότερη σε περιπτώσεις κύησης ή γαλουχίας. Επίσης μπορεί να χορηγηθεί ως εναλλακτικό φάρμακο σε περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ιδιαίτερα από το αίμα) με τα άλλα φάρμακα.

Αντιθυρεοειδική δράση εμφανίζει και το **ιώδιο**, που παρεμποδίζει την οργανοποίηση του ιωδίου και την πρωτεόλυση της θυρεοσφαιρίνης. Χρησιμοποιείται συνήθως ως τη μορφή του ιωδιούχου καλίου (Lugol) σε περιπτώσεις θυρεοτοξικής κρίσης, καθώς και στην προεγχειρητική προετοιμασία των υπερθυρεοειδικών ασθενών. Σε ευαίσθητα άτομα τα ιωδιούχα σκευάσματα μπορεί να προκαλέσουν υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό (π.χ. στο 5% των ασθενών που θεραπεύονται με αμιωδαρόνη).

Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την καταστολή των συμπτωμάτων του υπερθυρεοειδισμού είναι οι **β-αποκλειστές** (βλ. κεφ. 2.4). Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές χορηγούνται είτε σε συνδυασμό με τα παραπάνω αναφερθέντα αντιθυρεοειδικά φάρμακα, είτε μόνοι για την προεγχειρητική προετοιμασία θυρεοειδεκτομής ή και για την αντιμετώπιση της θυρεοτοξίκωσης. Στις περιπτώσεις αυτές καθώς και σε λανθά-

νουσα ή έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή.

Ενδείξεις: Υπερλειτουργία του θυρεοειδούς: συντηρητική μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή μέχρι την ύφεση της νόσου, προεγχειρητικώς για την επίτευξη ευθυρεοειδισμού και την αποφυγή θυρεοειδικής κρίσης και κατά τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο.

Αντενδείξεις: Γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Παρατηρούνται στο 3-12% των ασθενών και είναι: εξανθήματα, κνησμός, δερματίτιδες, πυρετός, αρθραλγίες, γαστρεντερικές διαταραχές, ίκτερος, λεμφαδενοπάθεια. Επίσης, υποθυρεοειδισμός και πρόκληση υποθυρεοειδισμού ή βρογχοκίλης στο έμβρυο. Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ουδετεροπενία ή ακοκκιοκυτταραιμία (παρατηρείται στο 0.3-0.5% των ασθενών), η οποία εμφανίζεται συνήθως τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, χωρίς να αποκλείεται και η όψιμη εκδήλωσή της (θα πρέπει να αναφερθεί ότι σε 10% των ασθενών με υπερθυρεοειδισμό και πριν τη θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα παρατηρείται λευκοπενία με σχετική ουδετεροπενία). Η εμφάνιση της ουδετεροπενίας επιβάλλει τη διακοπή λήψης του φαρμάκου.

Αλληλεπιδράσεις: Το ιώδιο και οι σουλφονουλourίες (αντιδιαβητικά από το στόμα) ενισχύουν την αντιθυρεοειδική τους δράση. Ελαττώνουν τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

Προσοχή στη χορήγηση: Κατά τη διάρκεια της κύησης η δόση τους πρέπει να ελαττώνεται στο μέγιστο δυνατό για την αποφυγή βλάβης του εμβρύου. Σε νεφρική ανεπάρκεια, απαιτείται προσοχή και προσαρμογή της δοσολογίας. Σε εμφάνιση πυρετού, κυνάγχης ή άλλης λοίμωξης, πρέπει να γίνεται διακοπή του φαρμάκου και αιματολογικός έλεγχος, λόγω του κινδύνου ακοκκιοκυτταραιμίας (ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις που γίνεται σύγχρονη λήψη άλλων φαρμάκων που επίσης ενέχουν τον κίνδυνο πρόκλησης λευκοπενίας).

Δοσολογία: Βλ. επιμέρους δραστικές ουσίες.

ΘΕΙΑΜΑΖΟΛΗ* Thiamazole

Δοσολογία: Η αρχική δόση κυμαίνεται, ανάλογα με τη βαρύτητα του υπερθυρεοειδισμού, από 10 έως 60 mg, διαιρεμένη σε τρεις λήψεις ανά 8ωρα διαστήματα. Η δόση συντήρησης κυμαίνεται από 5-30 mg την ημέρα, σε 1-3 λήψεις ανάλογα με την ημερήσια δόση.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

UNIMAZOLE/Uni-Pharma: tab 5mg x 60, 10 mg x 60, 20mg x 60

* ή Μεθιμαζόλη (Methimazole)

ΙΩΔΙΟ Iodine

Βλ. εισαγωγή.

Σκευάσματα:

Διάλυμα Lugol (Υδατικό διάλυμα ιωδίου), Ε.Φ. IV.

ΚΑΡΒΙΜΑΖΟΛΗ Carbimazole

Δοσολογία: Η αρχική ημερήσια δόση, ανάλογα με τη βαρύτητα του υπερθυρεοειδισμού, κυμαίνεται από 15-45 mg διαιρεμένη σε 3 λήψεις (ανά 8ωρα διαστήματα). Η δόση συντήρησης κυμαίνεται από 5 έως 15 mg την ημέρα.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

THYROSTAT/Ni-The: tab 5mg x 100

ΠΡΟΠΥΛΟΘΕΙΟΥΡΑΚΙΛΗ Propylthiouracil

Δοσολογία: Αρχική ημερήσια δόση ανάλογα με τη βαρύτητα του υπερθυρεοειδισμού 300-800 mg διαιρεμένη σε 4 λήψεις ανά 6ωρα κατά το δυνατό διαστήματα. Σε ήπιες περιπτώσεις και σε θεραπεία συντήρησης, μπορεί να χορηγηθούν 100 mg 3 φορές την ημέρα. Παιδιά: Αρχική ημερήσια δόση για ηλικία

κίες 6-10 ετών 50-150 mg, >10 ετών 150-300 mg.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

PROTHURIL/Uni-Pharma: tab 50mg x 60

6.4 Κορτικοστεροειδή

Οι φλοιοεπινεφριδικές ορμόνες διακρίνονται σε γλυκοκορτικοειδή, αλατοκορτικοειδή και επινεφριδικά ανδρογόνα. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η σύνθεση και έκκρισή τους -εκτός της αλδοστερόνης- βρίσκονται υπό τον έλεγχο του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ) (μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης ή ανατροφοδότησης, feedback mechanism). Η σύνθεση και έκκριση της αλδοστερόνης βρίσκεται, κατά κύριο λόγο, υπό τον έλεγχο του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης.

Στη θεραπευτική χρησιμοποιούνται τα φυσικά γλυκοκορτικοστεροειδή και κυρίως η κορτιζόλη ή υδροκορτιζόνη (και το συνθετικό της παράγωγο κορτιζόνη), καθώς και τα συνθετικά πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, μεθυλοπρεδνιζολόνη, τριαμσιλόνη, παραμεθαζόνη, βηταμεθαζόνη και δεξαμεθαζόνη. Όλα τα συνθετικά παράγωγα έχουν τις ίδιες βιολογικές ιδιότητες και διαφέρουν μόνο ποσοτικώς ως προς την απόλυτη δοσολογία. Με βάση τη δόση είναι περισσότερο ισχυροί αντιφλεγμονώδεις παράγοντες σε σύγκριση με τα φυσικά κορτικοστεροειδή. Τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να χορηγηθούν παρεντερικώς, από το στόμα, τοπικά και δια της εισπνοής από το στόμα ή ρινική και έχουν κατασταλτική δράση στον άξονα με οποιαδήποτε οδό και αν χορηγούνται. Στον Πίνακα 6.2 αναγράφονται η αντιφλεγμονώδης και η αλατοκορτικοειδής δράση των συνθετικών παραγώγων σε σχέση με τα φυσικά κορτικοστεροειδή.

Με βάση τον βαθμό ικανότητας καταστολής του άξονα ΥΥΕ (βλ. Προσοχή στη χορήγηση) τα γλυκοκορτικοστεροειδή μπορούν να ταξινομηθούν:

α) στα βραχείας δράσης (κορτιζόλη) με χρόνο υποδιπλασιασμού <12 ωρών.

β) στα μέσης διάρκειας δράσης (πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, μεθυλοπρεδνιζολόνη, τριαμσιλόνη), των οποίων η κατασταλτική

δράση στον άξονα ΥΥΕ διαρκεί 12-36 ώρες και

γ) στα μακράς δράσης (παραμεθαζόνη, βηταμεθαζόνη, δεξαμεθαζόνη), που έχουν χρόνο ανασταλτικής δράσης στον άξονα ΥΥΕ >48 ωρών.

Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφονται τα κορτικοστεροειδή που χορηγούνται συστηματικώς από το στόμα, παρεντερικά ή με τοπική δίηθηση.

Κορτικοστεροειδή που προορίζονται για φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου περιγράφονται στο κεφ. 1.6.2, σε μορφή εισπνοών από το στόμα στο κεφ. 3.1.4, για ρευματικές παθήσεις στο κεφ. 10.4, για τοπική οφθαλμική εφαρμογή στο κεφ. 11.2, για τοπική ωτική εφαρμογή στο κεφ. 12.1.1, σε μορφή εισπνοών από τη μύτη στο κεφ. 12.2.1. και για τοπική εφαρμογή στο δέρμα στο κεφ. 13.2.

Ενδείξεις: Τα γλυκοκορτικοστεροειδή έχουν μεγάλο φάσμα ενδείξεων, χορηγούμενα είτε ως θεραπεία υποκατάστασης σε καταστάσεις έλλειψης ή ανεπάρκειάς τους (βλ. 6.4.1) είτε σε ποικίλες άλλες παθολογικές καταστάσεις (βλ. 6.4.2 και Πίνακα 6.3).

Ανεπιθύμητες: Περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων. Πρέπει όμως πάντα να σταθμίζεται ο δυνητικός κίνδυνος σε σχέση με το προσδοκώμενο ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι: γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, ιδιαίτερα αν συνδυάζονται με ΜΣΑΦ, απλός οφθαλμικός έρπητας, γλαύκωμα, εκσεσημασμένη οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, ψυχώσεις, αμέσως πριν και μετά από προφυλακτικό εμβολιασμό, καρδιοπάθεια ή υπέρταση με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματική μυκητίαση, φυματίωση, σοβαρή νεφροπάθεια, λοιμώδη νοσήματα, αιμορραγική διάθεση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Τόσο τα φυσικά γλυκοκορτικοστεροειδή όσο και τα συνθετικά τους παράγωγα, σε ισοδύναμες δόσεις, έχουν ισόβαθμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι, η μακροχρόνια κυρίως χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, από τις οποίες οι κυριότερες είναι: ιατρογενές

σύνδρομο Cushing, κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υποκαλιαμία, υπέρταση, οστεοπόρωση, πεπτικό έλκος, ψυχωσικές εκδηλώσεις, αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης και γλαύκωμα, καταρράκτης, ευαισθησία στις λοιμώξεις και εξάπλωση μικροβιακών φλεγμονών, αναστολή σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά (παράκολλούθηση του ύψους σε περίπτωση παρατεταμένης αγωγής), καλοήθης ενδοκρνιακή υπέρταση, απορρύθμιση σακχαρώδη διαβήτη, αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας, συγκάλυψη οξείας χειρουργικής κοιλίας (αθόρυβη περιτονίτιδα σε περιπτώσεις διάτρησης). Μπορεί να συγκαλύψουν κλινικά σημεία λοιμώξεων, να επιδεινώσουν συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις ή να ενεργοποιήσουν λανθάνουσα αμοιβάδωση.

Αλληλεπιδράσεις: Με φαινοτυπική, φαινοβαρβιτάλη, εφεδρίνη και ριφαμπικίνη μειώνεται η δραστηριότητά τους, ενώ με οιστρογόνα ενισχύεται. Το οινόπνευμα και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ενισχύουν την ελκώδη δράση τους. Με καλιοπενικά διουρητικά ενισχύεται η υποκαλιαμία, ενώ με δακτυλίτιδα αυξάνεται ο κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού (από καλιοπενία). Μειώνουν ή ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Σε διαβητικούς ασθενείς απαιτείται αύξηση της δόσης της ινσουλίνης ή και των αντιδιαβητικών, διότι τα κορτικοειδή προκαλούν υπεργλυκαιμία και απορρυθμίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη. Μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη ανταπόκριση σε εμβολιασμούς εξαιτίας της επίδρασής τους στο ανοσοποιητικό σύστημα. Τα αντικολληνοαγγειακά να διακόπτονται τουλάχιστον 24 ώρες πριν την έναρξη χορήγησης γλυκοκορτικοστεροειδών.

Προσοχή στη χορήγηση: Να χρησιμοποιούνται οι μικρότερες αποτελεσματικές δόσεις για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια. Η μακροχρόνια χορήγησή τους οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε, σε καταστολή του άξονα ΥΥΕ, δηλαδή σε αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας. Ο βαθμός της αναστολής αυτής εξαρτάται από τη δόση, την ισχύ του χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς, τη συχνότητα και τον χρόνο χορήγησής του στη διάρκεια του 24ωρου, την ημιπερίο-

δο ζωής του στους ιστούς και τη συνολική διάρκεια της θεραπείας. Σημειώνεται ότι η κατασταλτική ενέργεια των γλυκοκορτικοστεροειδών στον άξονα ΥΥΕ είναι εντονότερη και πιο παρατεταμένη όταν χορηγούνται τις νυκτερινές ώρες. Σε φυσιολογικά άτομα δόση 1 mg δεξαμεθαζόνης, χορηγούμενη τη νύχτα, αναστέλλει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης για 24 ώρες. Αιφνίδια ή απότομη μείωση της δόσης τους ενδέχεται να προκαλέσει «σύνδρομο στέρησης», που χαρακτηρίζεται από οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια με μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμέτους, ανησυχία, μυαλγίες, αρθραλγίες ή να αποκαλύψει υποκείμενες παθήσεις που συνοδεύονται από ηωσινοφιλία σε ασθενείς με άσθμα (σύνδρομο Churg-Strauss). Σε μερικές περιπτώσεις, τα συμπτώματα μπορεί να δίνουν την εικόνα υποτροπής της νόσου, για την οποία ο ασθενής θεραπευόταν. Έτσι μετά την επίτευξη του επιθυμητού θεραπευτικού αποτελέσματος, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να μειώνεται βαθμιαίως μέχρι την ελάχιστη αποτελεσματική δόση. Επίσης, θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την έξαρση ή ύφεση της νόσου, την εξατομικευμένη ανταπόκριση του ασθενή και την έκθεση σε συγκινησιακά ή φυσικά stress (λοιμώξεις, εγχειρήσεις, τραυματισμοί κλπ.). Μετά τη διακοπή και για χρονικό διάστημα έτους περίπου, ο ασθενής βρίσκεται στον δυνητικό κίνδυνο φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας σε περιπτώσεις stress και πρέπει να αντιμετωπίζεται με χορήγηση κορτικοειδών. Η ανεμευλογία και η ιλαρά μπορεί να έχουν βαρύτερη ή ακόμη και θανατηφόρα πορεία σε παιδιά υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κορτικοστεροειδή. Παιδιά ή ενήλικες που δεν έχουν προσβληθεί από αυτά τα νοσήματα και λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών πρέπει να αποφεύγουν να εκτίθενται σε ανεμευλογία και ιλαρά και αν τυχόν εκτεθούν σε αυτά τα νοσήματα να συμβουλευούνται άμεσα ιατρό. Στην κύηση, καίτοι δεν έχουν αναφερθεί δυσάρεστα συμβάματα, θα πρέπει να σταθμίζεται ξεχωριστά η κάθε περίπτωση. Στη γαλουχία υπάρχει κίνδυνος

αναστολής της σωματικής ανάπτυξης του βρέφους, όταν η μητέρα παίρνει θεραπευτικές δόσεις γλυκοκορτικοστεροειδών.

Παρόλο που οι οπτικές διαταραχές είναι σπάνιες παρενέργειες συνιστάται προσοχή στην οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων από τη θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή, χρήσιμες είναι οι παρακάτω οδηγίες:

- Μείωση της δόσης μόλις επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος και εφόσον είναι δυνατό, έναρξη διαλείπουσας θεραπείας (κάθε 2 μέρες). Για τη διαλείπουσα θεραπεία έχουν ένδειξη κυρίως τα μέσης διάρκειας δράσης γλυκοκορτικοστεροειδή.
- Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και του σωματικού βάρους.
- Περιοδικός έλεγχος σακκάρου αίματος και ηλεκτρολυτών.
- Υψηλή πρωτεϊνούχος διαίτα με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου.
- Χορήγηση κλωριούχου καλίου σε μακροχρόνια χορήγηση μεγάλων δόσεων και όταν υπάρχουν εργαστηριακές ενδείξεις υποκαλιαιμίας.
- Προοδευτική μείωση της δοσολογίας προ της διακοπής για την αποφυγή κρίσης επινεφριδικής ανεπάρκειας ή του «συνδρόμου στέρησης» των κορτικοστεροειδών (βλ. παραπάνω).
- Η διαλείπουσα θεραπεία, η αποφυγή χορήγησης των κορτικοστεροειδών τις νυ-

κτερινές ώρες και η αφαίρεση της βραδυνής δόσης πριν από τη διακοπή της θεραπείας, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο αναστολής της παραγωγής της ενδογενούς φλοιο-επινεφριδιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης (ACTH).

- Σε μακροχρόνια χορήγηση, είναι σκόπιμο να δίνεται στον ασθενή «ταυτότητα στεροειδών», όπου θα αναγράφονται τα στοιχεία του ασθενή, το όνομα του ιατρού του και η δοσολογία του φαρμάκου.
- Ενέσιμα κορτικοστεροειδή παρατεταμένης δράσης, κυρίως υπό μορφή εναιωρημάτων, που προορίζονται για τοπικές εφαρμογές δεν χορηγούνται ενδοφλεβίως.

Δοσολογία: Βλ. επιμέρους δραστικές ουσίες.

6.4.1 Θεραπεία υποκατάστασης

Σε καταστάσεις έλλειψης φλοιοεπινεφριδικών ορμονών η αποκατάσταση στο φυσιολογικό επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ενός γλυκοκορτικοειδούς, της υδροκορτιζόνης και ενός αλατοκορτικοειδούς, της φθοριοκορτιζόνης. Η χορήγηση μόνης της υδροκορτιζόνης δεν καλύπτει συνήθως και τις ανάγκες σε αλατοκορτικοειδή. Έτσι στη νόσο Addison ή στην αμφίπλευρη επινεφριεκτομή χορηγούνται 20-30 mg υδροκορτι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.2: ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Παράγωγο	Αντιφλεγμονώδης δράση*	Αλατοκορτικοειδής δράση**	Δοσολογική αντιστοιχία***
Κορτιζόλη (υδροκορτιζόνη)	1	++	20
Κορτιζόνη οξεϊκή ^α	0.8	++	25
Πρεδνιζολόνη	4	+	5
Πρεδνιζόνη	3.5	+	5
Μεθυλοπρεδνιζολόνη	5	0	4
Τριαμσινολόνη	5	0	4
Παραμεθαζόνη	10	0	2
Βηταμεθαζόνη	25	0	0.75
Δεξαμεθαζόνη	30	0	0.75
Φθοριοϋδροκορτιζόνη	15	+++++	----

* Σε σύγκριση με την κορτιζόλη.

** Σε σύγκριση με την φθοριοϋδροκορτιζόνη.

*** Σε mg.

^α Η οξεϊκή κορτιζόνη δρα μεταβολιζόμενη σε υδροκορτιζόνη.

ζόννης από το στόμα, συνήθως σε δύο δόσεις (η μεγαλύτερη το πρωί). Η ιδανική δόση καθορίζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και συμπληρώνεται με τη χορήγηση 0.1-0.2 mg φθοριοκορτιζόνης.

Σε οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια χορηγείται υδροκορτιζόνη σε δόση 100 mg κάθε 6-8 ώρες ενδοφλεβίως σε κλιμακωτά τριούχο ορό.

Σε υπολειποργία της υπόφυσης χορηγείται ίδια δόση υδροκορτιζόνης με τη νόσο Addison, σε συνδυασμό με τις άλλες ορμόνες που επίσης λείπουν (θυρεοειδούς, γεννητικές κλπ.).

Η κάλυψη σε κορτικοειδή σε περιπτώσεις επινεφριδεκτομής ή υποφυσεκτομής ή σε επικείμενη χειρουργική επέμβαση γίνεται με βάση τη γνώση ότι σε ένα φυσιολογικό άτομο το μέγιστο stress προκαλεί έκκριση 300 mg περίπου υδροκορτιζόνης το 24ωρο. Μετά την πάροδο του stress η έκκριση υδροκορτιζόνης ομαλοποιείται στα 20 mg/24ωρο. Έτσι σε περιπτώσεις χειρουργικής επέμβασης χορηγούνται ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως 100 mg υδροκορτιζόνης και η δόση επαναλαμβάνεται ανά 8ωρο την πρώτη χειρουργική ημέρα και στη συνέχεια, αν δεν υπάρχουν επιπλοκές, η δόση υποδιπλασιάζεται έως ότου φθάσει τα 20 mg/24ωρο, συνήθως την 5η ημέρα.

6.4.2 Λοιπές θεραπευτικές αγωγές

Οι ενδείξεις των γλυκοκορτικοστεροειδών σε ποικίλες άλλες παθολογικές καταστάσεις, εκτός της χρήσης τους ως θεραπεία υποκατάστασης, αναφέρονται στον Πίνακα 6.3.

Κατά τη σύγκριση των διαφόρων κορτικοστεροειδών φαρμάκων λαμβάνεται υπόψη η αντιφλεγμονώδης ισχύς τους (δηλ. η γλυκοκορτικοειδής ιδιότητα) σε σχέση με την αλατοκορτικοειδή (Πίνακας 6.2). Η ισχυρή αντιφλεγμονώδης ιδιότητα θεωρείται πλεονέκτημα όταν συνοδεύεται από χαμηλή αλατοκορτικοειδή, ώστε σε τυχόν μακροχρόνια χορήγηση ή χορήγηση μεγάλων δόσεων να μην γίνεται μεγάλη κατακράτηση άλατος. Έτσι, η υδροκορτιζόνη δεν είναι κατάλληλη για μακροχρόνια χορήγηση ως αντιφλεγμονώδης ουσία και πολύ περισσότερο η φθοριοκορτιζόνη.

Η πρεδνιζολόνη προτιμάται ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση κακοήθων νεοπλασμάτων (οξεία λευχαιμία, λεμφώματα, μυελώματα). Αντίθετα στην πρωτογενή και δευτερογενή οξεία και χρόνια φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια, τη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων, στον αλδοστερονισμό που είναι ανατάξιμος με κορτικοειδή, την ορονοσία, το αγγειοοίδημα, το αναφυλακτικό και σπητικό shock, προτιμάται η υδροκορτιζόνη. Η πρεδνιζολόνη είναι η κυριότερη ουσία που χρησιμοποιείται για μακροχρόνια αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ η υδροκορτιζόνη είναι κατάλληλη για θεραπεία υποκατάστασης ή σε ενδοφλέβια χορήγηση σε επείγουσες καταστάσεις.

Η βηταμεθαζόνη και η δεξαμεθαζόνη έχουν πολύ ασθενή αλατοκορτικοειδή ιδιότητα και χορηγούνται εκεί όπου απαιτούνται μεγάλες δόσεις και είναι ανεπιθύμητη η κατακράτηση υγρών λ.χ. εγκεφαλικό οίδημα. Επιπλέον ο μακρός χρόνος δράσης τους τα καθιστά κατάλληλα στις περιπτώσεις όπου απαιτείται καταστολή της ACTH, όπως στη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων.

ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ Dexamethasone

Ενδείξεις: Βλ. 6.4 και 6.4.2. Προτιμάται ιδιαίτερα σε εγκεφαλικό οίδημα και στη διάγνωση του συνδρόμου Cushing. Λοιπές βλ. 6.4.2. και κεφ. 11.2, 11.2.1, 12.1.1 και 13.2.

Δοσολογία: Από το στόμα συνήθως δόση 0.5-2 mg και σε ορισμένες περιπτώσεις μέχρι και 10 mg την ημέρα. Παρεντερικώς (ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως) 0.5-20 mg την ημέρα ή και περισσότερο, ανάλογα με την περίπτωση. Για τοπικές διηθήσεις 0.4-4 mg επαναλαμβανόμενα κατά διαστήματα ανάλογα με την περίπτωση. Σε οξείες για την ζωή απειλητικές καταστάσεις (π.χ. εγκεφαλικό οίδημα) αρχική δόση 10 mg ή περισσότερο ενδοφλεβίως, ακολούθως 4mg ή περισσότερο ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς κάθε 6 ώρες για 2-4 ημέρες. Στην συνέχεια η δόση μειώνεται σταδιακά μέχρι να διακοπεί σε διάστημα 5-7 ημερών. Παιδιά 0.01 - 0.10 mg/kg την ημέρα.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.4.

Πίνακας 6.3: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Στις κατωτέρω παθήσεις η παρεντερική χορήγηση ενδείκνυται όταν η από του στόματος θεραπεία δεν είναι δυνατή:

Ενδοκρινικές διαταραχές	<p>-Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής φλοιοστεροειδική ανεπάρκεια (η υδροκορτιζόνη και η κορτιζόνη είναι φάρμακα πρώτης εκλογής. Τα συνθετικά ανάλογα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αλατοκορτικοειδή, όπου αυτό είναι δυνατό. Στην παιδική ηλικία η συμπληρωματική χορήγηση αλατοκορτικοειδών είναι ιδιαίτερα σημασίας)</p> <p>-Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων</p> <p>-Μη πυογόνος θυρεοειδίτιδα (υποξεία θυρεοειδίτιδα, θυρεοειδίτιδα Hashimoto)</p> <p>-Υπερασβεστιαμία που σχετίζεται με καρκίνο</p>
Ρευματικές παθήσεις	<p>Ως συμπληρωματική θεραπεία για βραχυχρόνια χορήγηση (για την ανακούφιση του ασθενή στη διάρκεια οξέος επεισοδίου ή παροξυσμού) στην:</p> <p>-Ψωριασική αρθρίτιδα</p> <p>-Ρευματοειδή αρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης και της νεανικής αρθρίτιδας (επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτήσουν θεραπεία συντήρησης με χαμηλή δοσολογία)</p> <p>-Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα</p> <p>-Οξεία και υποξεία θυλακίτιδα</p> <p>-Οξεία μη ειδική τενοντοθυλακίτιδα</p> <p>-Οξεία ουρική αρθρίτιδα</p> <p>-Μετατραυματική οστεοαρθρίτιδα</p> <p>-Θυλακίτιδα επί οστεοαρθρίτιδας</p> <p>-Επικονδυλίτιδα</p>
Νόσοι του κολλαγόνου	<p>Κατά τη διάρκεια της έξαρσης ή ως θεραπεία συντήρησης σε επιλεγμένες περιπτώσεις συστηματικού ερυθρεμάτωσης λύκου, ρευματικού πυρετού, συστηματικής δερματομυοσίτιδας (πολυμυοσίτιδας).</p>
Δερματικές παθήσεις	<p>-Πέμφιγξ</p> <p>-Ερπητοειδής φλυκταινώδης δερματίτιδα</p> <p>-Βαρύ πολύμορφο ερύθημα (σύνδρομο Stevens - Johnson)</p> <p>-Αποφολιδωτική δερματίτιδα</p> <p>-Σπογγοειδής μυκητίαση</p> <p>-Βαρεία ψωρίαση</p> <p>-Βαρεία σμηγματορροϊκή δερματίτιδα</p> <p>-Αγγειοοίδημα ή Κνίδωση</p>
Αλλεργικές καταστάσεις	<p>Για τον έλεγχο βαριών αλλεργικών καταστάσεων ή αυτών που μειώνουν τη συνήθη δραστηριότητα των πασχόντων και δεν ανταποκρίνονται σε επανειλημμένες θεραπευτικές προσπάθειες με τα συνήθη μέσα όπως:</p> <p>-Εποχιακή ή χρόνια αλλεργική ρινίτιδα</p>

	<ul style="list-style-type: none"> -Ορονοσία -Βρογχικό άσθμα -Φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας -Ατοπική δερματίτιδα -Δερματίτιδα εξ επαφής
Οφθαλμικές παθήσεις	<p>Βαριές οξείες και χρόνιες αλλεργικές και φλεγμονώδεις διεργασίες, οι οποίες αφορούν στους οφθαλμούς και τα εξαρτήματά τους όπως:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Αλλεργικά παρυφώδη έλκη του κερατοειδούς -Οφθαλμικός έρπης ζωστήρ -Συμπαθητική οφθαλμία -Αλλεργική επιπεφυκίτιδα -Κερατίτιδα -Φλεγμονή του πρόσθιου θαλάμου -Διάχυτη οπισθία ραγοειδίτιδα και χοριοειδίτιδα -Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα -Οπτική νευρίτιδα -Ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα
Αναπνευστικές παθήσεις	<ul style="list-style-type: none"> -Συμπτωματική σαρκοείδωση -Σύνδρομο Loeffler μη ανταποκρινόμενο σε άλλα θεραπευτικά μέτρα -Βηρυλλίωση -Κεραυνοβόλος ή κεχροειδής πνευμονική φυματίωση σε συνδυασμό με τα κατάλληλα αντιφυματικά -Πνευμονίτιδα από εισρόφηση
Αιματολογικές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> -Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα στους ενήλικες -Δευτεροπαθής θρομβοκυτταροπενία στους ενήλικες -Επίκτητη (αυτοάνοσος) αιμολυτική αναιμία -Απλαστική αναιμία -Συγγενής (ερυθροειδής) υποπλαστική αναιμία
Νεοπλασματικές παθήσεις	<p>Για παρηγορητική θεραπεία της λευχαιμίας και λεμφωμάτων στους ενήλικες και στην οξεία λευχαιμία στα παιδιά</p>
Οιδηματικές καταστάσεις	<p>Για πρόκληση διούρησης ή μείωση της πρωτεϊνουρίας στο ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο χωρίς ουραιμία ή το οφειλόμενο σε διάχυτο ερυθηματώδη λύκο</p>
Νευρικό σύστημα	<p>Οξείες εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης</p>
Γαστρεντερικές παθήσεις	<p>Για ανακούφιση του ασθενή κατά τη διάρκεια των κρίσεων της νόσου στην:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ελκώδη κολίτιδα -Τοπική εντερίτιδα (νόσος του Crohn).
Διάφορα	<p>-Φυματώδης μηνιγγίτιδα με υπαραχνοειδή αποκλεισμό ή επικείμενο αποκλεισμό υπό ταυτόχρονη και την κατάλληλη αντιφυματική χημειοθεραπεία</p>

Ειδικές υποδείξεις

-Τριχίνωση μετά προσβολής του νευρικού συστήματος ή του μυοκαρδίου.

-Η δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για διαγνωστική δοκιμασία της υπερλειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων

Η πρεδνιζολόνη προτιμάται ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση κακοήθων νεοπλασμάτων (οξεία λευχαιμία, λεμφώματα, μυελώματα). Αντίθετα στην πρωτογενή και δευτερογενή οξεία και χρόνια φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια, τη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων, στον αλδοστερονισμό που είναι ανατάξιμος με κορτικοειδή, την ορονοσία, το αγγειοοίδημα, το αναφυλακτικό και σπητικό σοκ, προτιμάται η υδροκορτιζόνη.

Στις ακόλουθες περιπτώσεις συνιστάται παρεντερική χορήγηση ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια:

-Οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια (η υδροκορτιζόνη ή η κορτιζόνη είναι τα φάρμακα πρώτης εκλογής)

-Προεχειρητικά ή σε περίπτωση βάρους τραύματος ή ασθένειας με γνωστή φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια ή όταν η φλοιοεπινεφριδική λειτουργία είναι αμφίβολη

-Σοκ που δεν ανταποκρίνεται σε κλασσική θεραπεία, όταν υπάρχει φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια ή υπόνοια ότι υπάρχει

-Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και οξύ μη ιογενές οίδημα του λάρυγγα (η επινεφρίνη είναι το φάρμακο πρώτης εκλογής)

-Εγκεφαλικό οίδημα που σχετίζεται με πρωτοπαθή ή μεταστατικό όγκο του εγκεφάλου, κρανιοτομή ή τραύμα του κρανίου.

-Αντιδράσεις απόρριψης κατά τις μεταμοσχεύσεις οργάνων

Ενδοαρθρικός ή εντός των μαλακών μορίων έγχυση:

Ως επιπρόσθετη θεραπεία για βραχυχρόνια χορήγηση (για την υποστήριξη του ασθενή κατά τη διάρκεια επεισοδίου ή παρόξυνσης) σε:

-Υμενίτιδα από οστεοαρθρίτιδα

-Ρευματοειδή αρθρίτιδα

-Οξεία και υποξεία θυλακίτιδα

-Οξεία ουρική αρθρίτιδα

-Επικονδυλίτιδα

-Οξεία μη ειδική τενοντοθυλακίτιδα

-Μετατραυματική οστεοαρθρίτιδα

Εντός των βλαβών έγχυση:

-Χηλοειδί

-Τοπικές υπερτροφικές, διθημένες φλεγμονώδεις βλάβες από ομαλό λειχίνα, ψωριακές πλάκες, δακτυλιοειδές κοκκίωμα και χρόνιο απλό λειχίνα (νευροδερματίτις)

-Δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος

-Διαβητική λιποειδική νεκροβίωση

-Γυροειδής αλωπεκία

Μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμο σε κυστικούς όγκους από απονεύρωση ή τένοντος ή γαγγλίων.

Φαρμακευτικά προϊόντα*:

DEXAMETHASONE/GAP/Gap: tab 1mg x 10

Dexamethasone Sodium PhosphateDEXAMETHASONE /GAP/Gap: inj.sol 8mg/
2ml-amp x 1

DEXATON/Vianex: inj.sol 8mg/2ml-amp x 1

ORADEXON/Organon: inj.sol 5mg/1ml-amp x 1

SOLDESANIL/Diapit: or.so.d 2mg/ml fl x 10ml-
inj.sol 5.26(4)mg/1ml-amp x 3

* Dexamethasone 1 mg = Dexamethasone
Phosphate 1.2 mg = Dexamethasone
Sodium Phosphate 1.3 mg

ΜΕΘΥΛΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ
Methylprednisolone**Ενδείξεις:** Βλ. εισαγωγή.

Δοσολογία: Από το στόμα 4-48mg την ημέρα, ενώ σε λιγότερο βαρείες καταστάσεις αρκούν μικρότερες δόσεις. Η ημερήσια δόση μπορεί να διπλασιασθεί και να χορηγείται κάθε δεύτερη ημέρα. Παρεντερικώς (ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς) αρχικώς 10-500 mg την ημέρα ή 30 mg/kg σε ταχεία έγχυση που σε ανάγκη χορήγησης μεγάλων δόσεων μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 4-6 ώρες για 48 ώρες.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.4.**Φαρμακευτικά προϊόντα:**

MEDROL/Pfizer: tab 4mg x 50, 16mg x 14

Methylprednisolone HemisuccinateSOLU-MEDROL/Pfizer: ly.pd.inj 1000mg/vial x
1+16ml-solv**Methylprednisolone Sodium Succinate**SOLU-MEDROL/Pfizer: ly.pd.inj 40mg/vial
x 1+1ml-solv, 125mg/vial x 1+2ml-solv,
500mg/vial x 1+8ml-solv**ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ**
Prednisolone**Ενδείξεις:** Βλ. εισαγωγή. Λοιπές βλ. 6.4.2.
και κεφ. 11.2, 11.2.1 και 13.2.1.

Δοσολογία: Από το στόμα 5-60 mg την ημέρα, σε μια ή περισσότερες λήψεις. Δυνατή η αύξηση της δόσης, ανάλογα με την περίπτωση. Ανάλογη είναι και η παρεντερική χορήγηση.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.4.**Φαρμακευτικά προϊόντα:**

ADELCORT/Adelco: tab 5mg x 10

DELTACORTRIL/Pfizer: tab 5mg x 100

PREZOLON/Nycomed: tab 5mg x 30 -inj.sol
25mg/1ml-amp x 3**ΥΔΡΟΚΟΡΤΙΖΟΝΗ***
Hydrocortisone

Ενδείξεις: Βλ. εισαγωγή. Χρησιμοποιείται αντί της οξείκης κορτιζόνης. Λοιπές βλ. κεφ. 13.2. και 13.2.1.

Δοσολογία: Από το στόμα: Ενήλικοι 20-30 mg την ημέρα, παιδιά 0.5-8 mg/kg σε μια ή περισσότερες δόσεις. Παρεντερικώς (ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς ή και σε στάγδην έγχυση): 100-500 mg 3-4 φορές την ημέρα ή ανάλογα με τις εκάστοτε απαιτούμενες ανάγκες.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή 6.4.**Φαρμακευτικά προϊόντα:**

HYDROCORTISONE/ΙΦΕΤ: tab 20mgx 30

Hydrocortisone Sodium SuccinateSOLU-CORTEF/Pfizer: ly.pd.inj 250mg/vial
x 1+2ml-solv, 500mg/vial x 1+4ml-solv

* ή Κορτιζόλη (Cortisol)

6.5 Γεννητικές ορμόνες

Οι γεννητικές ορμόνες διακρίνονται στις ορμόνες του άρρενος (ανδρογόνα) και του θήλεος (οιστρογόνα και προγεσταγόνα).

6.5.1 Γεννητικές ορμόνες άρρενος**6.5.1.1 Ανδρογόνα**

Τα ανδρογόνα είναι στεροειδείς ορμόνες, οι οποίες προκαλούν και διατηρούν τα ανδρικά δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου (αρρενοποίηση) και είναι υπεύθυνα για την ανδρική σεξουαλική συμπεριφορά. Επίσης, προάγουν τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών (αναβολική δράση), επιταχύνουν τη σωματική ανάπτυξη, οστεοποίηση και σύγκλιση των επιφύσεων, διεγείρουν την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων και έχουν ήπια δράση κατακράτησης νατρίου, χλωριούχων και ύδατος.

Η χορήγηση ανδρογόνων σε θήλεα ά-

τομα προκαλεί ανάπτυξη ανδρικών δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου (τρίχωση προσώπου και σώματος, βαθιά φωνή, αύξηση μεγέθους κλειτορίδας, μετωπιαία φαλάκρα και ανάπτυξη του μυικού συστήματος).

Η πιο ισχυρή ανδρογόνο ορμόνη είναι η τεστοστερόνη. Για να δράσει όμως στους ειδικούς για τα ανδρογόνα ιστούς-στόχους (δέρμα, προστάτης, σπερματοδόχες κύστεις, επιδιδυμίδα) είναι αναγκαία η μετατροπή της που γίνεται με τη βοήθεια του ενζύμου 5α-αναγωγάση σε δεϋδροτεστοστερόνη. Η μετατροπή αυτή δεν είναι αναγκαία για τη δράση της (ανδρογόνο και αναβολική) στους σκελετικούς μύς, μυελό των οστών και σε μερικούς άλλους ιστούς.

Η χορήγηση ανδρογόνων και ιδιαίτερα μεγάλων δόσεων σε φυσιολογικούς άνδρες προκαλεί αναστολή της έκκρισης των γοναδοτροπινών από την υπόφυση, με αποτέλεσμα την ελάττωση της σπερματογένεσης και την καταστολή γενικά της ορμικής λειτουργίας. Για τον λόγο αυτόν, τα ανδρογόνα δεν έχουν θέση στη θεραπεία της ψυχογενούς ανικανότητας.

Χορήγηση ανδρογόνων σε δευτερογενή υπογοναδιασμό από λειτουργική ή οργανική βλάβη του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης προκαλεί αρρενοποίηση, όχι όμως και φυσιολογική σπερματογένεση. Για την επίτευξη της τελευταίας απαιτείται θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη. Γενικά χορήγηση ανδρογόνων σε άτομα με υπογοναδιασμό συνοδεύεται, εκτός από την αρρενοποίηση και από σαφή αναβολική δράση, με αποτέλεσμα την πρόληψη της οστεοπόρωσης και τη διατήρηση της μυϊκής μάζας.

Κατά τη χορήγηση ανδρογόνων σε αγόρια με απλή καθυστέρηση ήβνης απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον καθορισμό της κατάλληλης δόσης και της διάρκειας θεραπείας για την αποφυγή πρώιμης σύγκλεισης των επιφύσεων και καθυστέρησης ή αναστολής της σωματικής ανάπτυξης. Εναλλακτική λύση αποτελεί η περιοδική χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης.

Τα από του στόματος χορηγούμενα ανδρογόνα έχουν το πλεονέκτημα της εύκολης χρήσης, μειονεκτούν όμως εξαιτίας της ασθενούς απορρόφησής τους, των δυνητι-

κών κινδύνων εμφάνισης χολοστατικού ικτέρου (βλ. και ανεπιθύμητες ενέργειες) και της μειωμένης δραστηριότητας σε σύγκριση με τα παρεντερικώς χορηγούμενα. Η μεστερολόνη φαίνεται να στερείται του μειονεκτήματος εμφάνισης χολοστατικού ικτέρου, αλλά δεν επαρκεί συνήθως για θεραπεία υποκατάστασης.

Από τα χορηγούμενα παρεντερικώς (ενδομυϊκώς) η προπιονική τεστοστερόνη χαρακτηρίζεται από βραχεία διάρκεια δράσης, ενώ η ενανθική από παρατεταμένη. Η χορήγηση μίγματος εστέρων τεστοστερόνης παρατεταμένης δράσης αποτελεί ικανοποιητική θεραπεία υποκατάστασης σε εξαστασμένα δοσολογικά σχήματα.

Ενδείξεις: Πρωτοπαθής (βλάβη όρχεων) και δευτεροπαθής (οργανική και λειτουργική βλάβη πρόσθιου λοβού της υπόφυσης) υπογοναδιασμός, καθυστέρηση της ήβνης. Επίσης απλαστική αναιμία και καταστάσεις με αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Στις τελευταίες περιπτώσεις προτιμώνται τα αναβολικά στεροειδή (βλ. 6.6). Ως αντινεοπλασματικά βλ. κεφ. 8.7.

Αντενδείξεις: Καρκίνος προστάτη, καρκίνος μαστού σε άνδρες, κύηση ή όταν προγραμματίζεται κύηση κατά τη διάρκεια θεραπείας με ανδρογόνα, νεφρωσικό σύνδρομο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σε ανήλικους επιτάχυνση οστικής ωρίμανσης και πρώιμη σύγκλειση των επιφύσεων με αποτέλεσμα αναστολή της σωματικής ανάπτυξης, πρώιμη αρρενοποίηση. Στους άνδρες αναστολή της ορμικής λειτουργίας, ατροφία των όρχεων, υπερτροφία προστάτη, αναστολή της σπερματογένεσης, γυναικομαστία, πριπισμός, ακμή, ευερέθιστη ουροδόχος κύστη. Στις γυναίκες ακμή, δασυτριχισμός προσώπου και σώματος, βαθιά ή βραχνή φωνή, υπερτροφία κλειτορίδας, υπερτροφία μυϊκού συστήματος, φαλάκρα ανδρικού τύπου, διαταραχές εμμήνου ρύσους. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (ανεξάρτητες φύλου και ηλικίας) είναι: κατακράτηση ύδατος και υπέρταση ή και καρδιακή ανεπάρκεια (σε καρδιοπαθείς), χολοστατικός ίκτερος κυρίως με τα χορηγούμενα από το στόμα ανδρογόνα μεθυλτεστοστερόνη και φθοριοξυμεστερόνη, επιθετική συμπεριφορά. Τέλος, έχουν αναφερθεί ηπατοκυτταρική

νεοπλάσματα (καλοήθη ή κακοήθη) σε μακροχρόνια χορήγηση ανδρογόνων ή αναβολικών στεροειδών με μεθυλική ή αλογόνο ομάδα στο μόριό τους (μεθυλοτεστοστερόνη, φθοριοξυμεστερόνη). Η χορήγηση ανδρογόνων προκαλεί μεταβολές σε ορισμένες δοκιμασίες και παραμέτρους: ελάττωση της παραγωγής της θυροξινόδεσμευτικής σφαιρίνης και της κορτικοδεσμευτικής σφαιρίνης από το ήπαρ (μείωση της ολικής θυροξίνης και κορτιζόλης πλάσματος, με φυσιολογικές όμως συγκεντρώσεις των ελευθέρων βιολογικά δραστικών ορμονών).

Αλληλεπιδράσεις: Σύγχρονη λήψη βαρβιτουρικών ή χρόνια χρήση οινόπνευματος ελαττώνουν τη δραστηριότητα (αύξηση του ρυθμού μεταβολισμού του στο ήπαρ). Τα ανδρογόνα αυξάνουν τη δραστηριότητα των αντιπηκτικών (ενδέχεται να χρειασθεί να μειωθεί η δόση των αντιπηκτικών για τη διατήρηση του χρόνου προθρομβίνης σε επιθυμητά επίπεδα).

Προσοχή στη χορήγηση: Σε νεφρική, ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια, επιληψία, ημικρανία λόγω κατακράτησης ύδατος και νατρίου και ιδιαίτερα σε σύγχρονη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Επίσης σε ασθενείς με καλοήθη υπερτροφία του προστάτη. Σε γυναίκες με διάσπαρτο καρκίνο του μαστού για το ενδεχόμενο υπερασβεστηαιμίας, οπότε επιβάλλεται η διακοπή των ανδρογόνων. Σε ασθενείς με ιστορικό εμφράκτου του μυοκαρδίου ή στεφανιαίας νόσου (παρακολούθηση επιπέδων χοληστερόλης του ορού του αίματος). Τέλος, οι άνδρες που παίρνουν ανδρογόνα, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για καρκίνο του προστάτη και του μαστού.

Δοσολογία: Βλ. επιμέρους δραστικές ουσίες.

ΜΕΣΤΕΡΟΛΟΝΗ Mesterolone

Δοσολογία: Συνήθως 75-100 mg την ημέρα σε κατανεμημένες δόσεις και ακολούθως 50-75 mg την ημέρα ως δόση συντήρησης.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

PROVIRON/Schering: tab 25mg x 20

ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ Testosterone

Δοσολογία: Από το στόμα 40-160 mg ενδεκανοϊκής τεστοστερόνης την ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις. Παρεντερικώς (βαθιά ενδομυϊκώς) 250 mg ενανθικής κάθε 2-3 εβδομάδες και ως δόση συντήρησης κάθε 3-6 εβδομάδες. Διαδερμικώς έναρξη με 50mg άπαξ ημερησίως και ακολούθως ρύθμιση ανάλογα με την ανταπόκριση με μέγιστη δόση 100 mg ημερησίως.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

TESTIM/ipsen: gel.ext.us 1% (50mg/5g) bt x 30tubs x 5g

Testosterone Enanthate

TESTOSTERONE ENANTHATE/NORMA
Norma: oily.inj 250mg/1ml-amp x 1

TESTOVIRON/Schering: oily.inj 250mg/1ml-amp x 1

Testosterone Undecanoate

RESTANDOL TESTOCAPS/Organon: sof.g. caps 40mg x 30, x 60

6.5.1.2 Αντιανδρογόνα

Τα αντιανδρογόνα αναστέλλουν τη δράση των ανδρογόνων στα όργανα-στόχους.

Η **οξεϊκή κυπροτερόνη**, που είναι ανταγωνιστής των ανδρογόνων, έχει επίσης οπμαντική προγεστερονική δράση με την οποία αναστέλλεται η αυξημένη έκκριση των γοναδοτροπινών LH και FSH. Αποτέλεσμα της δράσης αυτής είναι η ενίσχυση της αντιανδρογόνου ενέργειάς της. Η οξεϊκή κυπροτερόνη χρησιμοποιείται στην καταστολή της ορμονικά υπέρμετρης σεξουαλικής διέγερσης και θεραπεία της σεξουαλικής παρέκκλισης σε ενήλικες άνδρες. Για τη χρήση της σε ανεγκείμενο καρκίνο του προστάτη βλ. κεφ. 8.7.4. Αναστέλλει τη φυσιολογική σπερματογένεση και προκαλεί στείρωση, που όμως αποκαθίσταται με τη διακοπή της θεραπείας. Επίσης, χρησιμοποιείται στις γυναίκες σε περιπτώσεις βαριάς ακμής, δια-

συτρίχισμού και ανδρογεννητικής αλωπεκίας. Η παρατήρηση ότι η χορήγηση της κυπροτερόνης σε πειραματόζωα μπορεί να προκαλέσει ηπιατικά νεοπλασμάτα θα πρέπει να υπάρχει στη σκέψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με αντιανδρογόνα και να γίνεται προσεκτική θεώρηση των αναμενόμενων ευεργετικών αποτελεσμάτων, σε σχέση με τον δυνητικό αυτόν κίνδυνο.

Η **βικαλουταμίδη** είναι ένα μη στεροειδές αντιανδρογόνο χωρίς άλλη ενδοκρινική δράση. Συνδέεται με τους υποδοχείς των ανδρογόνων αναστέλλοντας τη δράση τους. Η αναστολή έχει ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των όγκων του προστάτη (βλ. κεφ. 8.7.4).

Η **δουταστερίδη** και η **φιναστερίδη** αναστέλλουν το ένζυμο 5 α -αναγωγάση (ρεδουκτάση), το οποίο μετατρέπει την τεστοστερόνη στο ισχυρότερο ανδρογόνο την διϋδροτεστοστερόνη, η δε αναστολή αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου του προστάτη και τη βελτίωση των συμπτωμάτων επί υπερτροφίας του. Αποτελούν εναλλακτική θεραπεία των α-αποκλειστών (κεφ. 2.5.4).

ΚΥΠΡΟΤΕΡΟΝΗ ΟΞΕΙΚΗ Cypoterone Acetate

Ενδείξεις: Βλ. εισαγωγή. Για καρκίνο του προστάτη βλ. κεφ. 8.7.4.

Αντενδείξεις: Κύηση, γαλουχία, ηπιατικές παθήσεις, ίκτερος ή παρατεταμένος κνησμός κατά τη διάρκεια προηγούμενης κύησης, ιστορικό έρπητα κύησης, σύνδρομο Dubin-Johnson, σύνδρομο Rotor, προηγηθέντες ή υφιστάμενοι ηπιακοί όγκοι, φθοροποιές νόσοι, βαριές χρόνιες καταθλίψεις, προηγηθείσες ή υφιστάμενες θρομβοεμβολικές καταστάσεις, βαρύς διαβήτης με αγγειακές επιπλοκές, δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Γυναικομαστία, γαλακτόρροια, κακοήθη οζίδια μαστού, μείωση εγρήγορης και ικανότητας αντίδρασης, μελαγχολία, αύξηση σωματικού βάρους, καταστολή λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων, υπόχρωμη αναιμία. Σε ασθενείς που έλαβαν 200-300 mg του φαρμάκου αναφέρθηκαν

περιπτώσεις οξείας ηπατοτοξικότητας ενόστε θανατηφόρας.

Αλληλεπιδράσεις: Χρόνια λήψη οινόπνευματος μειώνει τη δραστηριότητα του φαρμάκου. Η ανάγκη σε από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη μπορεί να αλλάξει.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε χρόνια ηπιατική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για ενδεχόμενη καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων, περιοδικός εργαστηριακός έλεγχος.

Δοσολογία: Για τις ενδείξεις στους άνδρες συνήθως 50 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα ή ενδομυϊκώς 300mg ανά 10 - 14 ημέρες. Για τις ενδείξεις στις γυναίκες (λαμβάνεται μαζί με το σκεύασμα Gynofen 35) καθημερινά 10 mg από την 1η έως την 15η ημέρα του κύκλου για 21 ημέρες, Ακολουθεί διάλειμμα λήψης 7 ημερών και στη συνέχεια η λήψη συνεχίζεται από την επόμενη ημερολογιακή συσκευασία και των δύο σκευασμάτων ανεξάρτητα από το αν η αιμορραγία έχει σταματήσει. Εάν δεν εμφανιστεί αιμορραγία, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να αποκλειστεί η κύηση πριν συνεχιστεί η λήψη τους.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

ANDROCUR/Schering: tab 10mg x 15, 50mg x 50 - oily.inj 300mg/3ml-amp x 3

ΔΟΥΤΑΣΤΕΡΙΔΗ Dutasteride

N

Ενδείξεις: Καλοήθης υπερτροφία προστάτη.

Αλληλεπιδράσεις: Η συγχορήγηση με αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 (ριτοναβίρη, κετακοναζόλη κλπ.) ή των μέτρων αναστολέων του βεραπαμίλης και διλτιαζέμης μπορεί να αυξήσουν τη στάθμη της στο αίμα.

Προσοχή στη χορήγηση: Βλ. Φιναστερίδη. Επίσης σε σοβαρή ηπιατική ανεπάρκεια.

Δοσολογία: 0.5mg ημερησίως.

Λοιπά: Βλ. Φιναστερίδη.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

AVODART/GlaxoSmithKline: caps 0.5mg x30

ΦΙΝΑΣΤΕΡΙΔΗ Finasteride

Ενδείξεις: Καλοήθης υπερτροφία προστάτη.

Αντενδείξεις: Κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ανικανότητα ή μειωμένη libido, μείωση όγκου εκσπερμάτωσης, διόγκωση και ευαισθησία μαστών, εξανθήματα.

Αλληλεπιδράσεις: Δεν υπάρχουν αξιόλογες.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε αποφρακτική ουροπάθεια. Σε καρκίνο του προστάτη (ελαττώνει τη στάθμη του προστατικού αντιγόνου - PSA- στο πλάσμα). Σε ηπατική ανεπάρκεια (μεταβολίζεται στο ήπαρ). Τα θρυματιζόμενα δισκία δεν πρέπει να έρχονται σε επαφή με έγκυο γυναίκα. Απαιτείται χρήση προφυλακτικού εάν η σύντροφος είναι έγκυος (αποβάλλεται με το σπέρμα) ή θηλάζει.

Δοσολογία: 5 mg ημερησίως. Βελτίωση μπορεί να επιτευχθεί ενωρίς ή μετά από 6-12 μήνες. Δεν συνιστάται σε παιδιά.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

PROSCAR/Vianex: f.c.tab 5mg x 14

6.5.2 Γεννητικές ορμόνες θήλεος

6.5.2.1 Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα αποτελούν σύνολο στεροειδών ορμονών και είναι κατεξοχήν υπεύθυνα για την ανάπτυξη και λειτουργία των γεννητικών οργάνων και των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του θήλεος. Είναι επίσης απαραίτητα στην προαγωγή των φυσιολογικών λειτουργιών της αναπαραγωγής (ωοθυλακιόρρηξη, εμφύτευση γονιμοποιηθέντος ωαρίου, κύηση, γαλουχία), ενώ παράλληλα συμμετέχουν στη ρύθμιση γενικών λειτουργιών (ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών, μεταβολισμός αζώτου, ανάπτυξη οστών, κατάσταση τριχοειδών, δέρματος κλπ.).

Στη θεραπευτική χρησιμοποιούνται φυσικά, ημισυνθετικά ή συνθετικά οιστρογόνα καθώς και παράγωγα του στυλβενίου (μη στεροειδείς ουσίες, που όμως έχουν ισχυρές οιστρογονικές δράσεις). Τα φυσικά οιστρογόνα δεν φαίνεται να πλεονεκτούν των

ημισυνθετικών ή συνθετικών ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Χρήση οιστρογόνων κατά την κύηση δεν συνιστάται. Επίσης δεν συνιστώνται στον απογαλακτισμό όπου φάρμακα εκλογής είναι σήμερα οι αγωνιστές ντοπαμίνης (π.χ. βρωμοκρυπτίνη, καβεργολίνη), καθώς και στην πρόκληση ωοθυλακιόρρηξης, όπου προτιμώνται άλλα φάρμακα (βλ. 6.7.2.1 & 6.8).

Για τα σκευάσματα οιστρογόνου σε μορφή τοπικής κολλικής εφαρμογής βλ. κεφ. 7.1.

Για τη χρήση τους ως αντινεοπλασματικά βλ. κεφ. 8.7.2.

Οιστρογόνα με ή χωρίς προγεσταγόνο/ Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Στην κατηγορία αυτή περιγράφονται σκευάσματα οιστρογόνου ή συνδυασμού οιστρογόνου με προγεσταγόνο που προορίζονται για θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) σε περίπτωση έλλειψης οιστρογόνων, για την καταπολέμηση των συμπτωμάτων που οφείλονται στη φυσική ή τη χειρουργικά προκαλούμενη εμμηνόπαυση, όπως αιδοιοκολπική ατροφία ή αγγειοκινητικά συμπτώματα και για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο μελλοντικών καταγμάτων, στις οποίες άλλα σκευάσματα εγκεκριμένα για την πρόληψη της οστεοπόρωσης δεν είναι καλώς ανεκτά ή αντενδείκνυται.

Σε γυναίκες που δεν έχουν υποστεί υστερεκτομή προστίθεται ένα προγεσταγόνο. Γενικά ένα προγεσταγόνο πρέπει να προστίθεται για τουλάχιστον 12-14 ημέρες κάθε μήνα/κύκλο 28 ημερών. Ο κίνδυνος υπερπλασίας του ενδομτρίου και καρκίνου του ενδομτρίου αυξάνεται όταν τα οιστρογόνα χορηγούνται μόνα τους για εκτεταμένα χρονικά διαστήματα. Η προσθήκη προγεσταγόνου σε γυναίκες που δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή, μειώνει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο. Η διέγερση οιστρογόνων χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση προγεσταγόνου μπορεί να οδηγήσει σε προ-κακοήθη ή κακοήθη μετατροπή σε υπολειπόμενες εστίες ενδομτρίωσης. Επομένως, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης προγεσταγόνων στη θερα-

πεία υποκατάστασης οιστρογόνων σε γυναίκες οι οποίες έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή εξ αιτίας ενδομητρίωσης, εφ' όσον είναι γνωστό ότι έχουν υπολειπόμενη ενδομητρίωση. Αν δεν υπάρχει προηγούμενη διάγνωση για ενδομητρίωση, δεν συνιστάται να προστεθεί προγεσταγόνο σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή.

Η χορήγηση οιστρογόνου και προγεσταγόνου δεν συνιστά αντιουλληπτική αγωγή και οι γυναίκες που έχουν ένδειξη θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να λαμβάνουν άλλα, μη ορμονικά, μέτρα αντισύλληψης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα.

Αντενδείξεις: Καρκίνος μαστού, ιστορικό καρκίνου μαστού ή υποψία ύπαρξής του. Οιστρογονοεξαρτώμενοι κακοήθεις όγκοι ή υποψία ύπαρξής τους (π.χ. καρκίνος του ενδομητρίου). Αδιάγνωστη αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα. Μη υποκείμενη σε θεραπεία υπερπλασία ενδομητρίου. Προηγούμενη ιδιοπαθής ή παρούσα φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή). Ενεργή ή πρόσφατη αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσος (π.χ. στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου). Οξεία ηπατική νόσος ή ιστορικό ηπατικής νόσου, εφόσον οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας δεν έχουν επανέλθει στις φυσιολογικές τιμές. Πορφύρα.

Προσοχή στη χορήγηση: Για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων, η ΘΟΥ πρέπει να ξεκινά μόνο για συμπτώματα που επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής με προσεκτική εκτίμηση, σχέσης οφέλη/κινδύνους. Πριν την έναρξη ή την επανέναρξη της ΘΟΥ, θα πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό και κατά τη διάρκειά της περιοδικό προληπτικό έλεγχοι. Καταστάσεις που απαιτούν παρακολούθηση είναι: ινομυώματα μήτρας ή ενδομητρίωση, ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικές διαταραχές, παράγοντες κινδύνου για οιστρογονοεξαρτώμενους όγκους π.χ. καρκίνος μαστού σε 1ου βαθμού συγγενείς, υπέρταση, ηπατικές διαταραχές, σακχαρώδης διαβήτης με ή χωρίς αγγειακές ε-

πιπλοκές, χολολιθίαση, ημικρανία ή σοβαρή κεφαλαλγία, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ιστορικό υπερπλασίας ενδομητρίου, επιληψία, άσθμα, ωτοσκλήρυνση. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Ήκτερος ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, νέα εμφάνιση κεφαλαλγίας ημικρανικού τύπου, κύηση. Η ΘΟΥ σχετίζεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ). Στους γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕΝ περιλαμβάνονται το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, η σοβαρή παχυσαρκία και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Δεν έχει αποδειχθεί η ύπαρξη οφέλους για το καρδιαγγειακό σύστημα από τη χρήση ΘΟΥ. Αντίθετα πιθανόν να αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στις γυναίκες, που λαμβάνουν οιστρογόνα, συνδυασμούς οιστρογόνων - προγεσταγόνων ή τιμπολόνη ως ΘΟΥ επί αρκετά χρόνια παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού. Για όλες τις ΘΟΥ, ο αυξημένος κίνδυνος καθίσταται εμφανής μετά από λίγα χρόνια χρήσης και αυξάνει όσο παρατείνεται η λήψη, αλλά επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα εντός το πολύ 5 ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών. Έτσι, οι ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Γυναίκες με υπερτριγλυκεριδαίμια θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια ΘΟΥ, καθώς έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις μεγάλων αυξήσεων των τριγλυκεριδίων του πλάσματος που προκάλεσαν παγκρεατίτιδα. Αιμορραγία εκ διαφυγής και σταγονοειδής αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Αν η αιμορραγία εκ διαφυγής ή η σταγονοειδής αιμορραγία εμφανίζεται μετά από κάποιο χρόνο θεραπείας, ή συνεχίζεται αφού διακοπεί η θεραπεία, πρέπει να βρεθεί η αιτία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει βιοψία του ενδομητρίου για τον αποκλεισμό κακοήθειας. Τα

οιστρογόνα αυξάνουν τη δεσμευτική σφαιρίνη της θυροξίνης (TBG) προκαλώντας αύξηση της κυκλοφορούσας ολικής θυροξειδικής ορμόνης.

Αλληλεπιδράσεις: Ο μεταβολισμός των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών όπως τα αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη) και τα αντι-λοιμώδη (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, νεβριραπίνη, εφαιβρένζη), που ως γνωστό επάγουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Η ριτοναβίρη και η νελφιναβίρη παρόλο που είναι ισχυροί αναστολείς, εμφανίζουν αντίθετως επαγωγικές ιδιότητες όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με στεροειδείς ορμόνες. Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*) μπορεί να επάγουν τον μεταβολισμό των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων. Κατά τη διαδερμική χορήγηση, αποφεύγεται το φαινόμενο πρώτης διόδου στο ήπαρ και έτσι τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα που εφαρμόζονται διαδερμικά μπορεί να επηρεάζονται λιγότερο από τα επαγωγικά ένζυμα σε σχέση με τα από του στόματος ορμονικά σκευάσματα.

Ανπιθύμητες ενέργειες: Αίσθημα τάσης στους μαστούς, ναυτία και έμετοι, προεμνηρροσιακά συμπτώματα, όπως κατακράτηση υγρών, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και σπανίως ίκτερος, εξανθήματα, κατάθλιψη, κεφαλαλγία, παραιοσθήσεις (διαταραχές όρασης ή ακοής), μεταβολές του σωματικού βάρους, αιμορραγίες.

Δοσολογία: Η χορήγησή τους είναι κυκλική, συνεχής διαδοχική ή συνεχής συνδυασμένη δηλ. κυκλική όταν το οιστρογόνο χορηγείται κυκλικά συμπεριλαμβανοντας διάστημα χωρίς θεραπεία, συνήθως 21 ημέρες με θεραπεία και 7 ημέρες χωρίς (το προγεσταγόνο συνήθως προστίθεται για 12-14 ημέρες του κύκλου), συνεχής διαδοχική όταν το οιστρογόνο χορηγείται συνεχώς (το προγεσταγόνο συνήθως προστίθεται διαδοχικά για 12-14 ημέρες ή περισσότερο σε κάθε κύκλο 28 ημερών), συνεχής συνδυασμένη όταν το οιστρογόνο και το προγεσταγόνο χορηγούνται κάθε ημέρα χωρίς διακοπή.

Ενδεικτικά όσον αφορά στο διαδερμικό έμπλαστρο η θεραπεία αρχίζει με την εφαρμογή ενός συστήματος 50 mcg οιστραδιόλης ή 50 mcg οιστραδιόλης + 250 mcg νορεθιστερόνης ή με συνδυασμό αυτών σε συνεχή διαδοχική χορήγηση δύο φορές την εβδομάδα δηλ. κάθε 3 με 4 ημέρες και στη συνέχεια το δοσολογικό σχήμα προσαρμόζεται κάθε μήνα στη μικρότερη αποτελεσματική δόση.

Για το ρινικό εκνέφωμα έναρξη με 150 µg σε ένα ρώθωνα. Συνήθης δόση συντήρησης 300 µg/24ωρο (150 µg σε κάθε ρώθωνα μία φορά την ημέρα). Εάν τα συμπτώματα επιμένουν αύξηση έως 450 µg ή 600 µg, σε δύο λήψεις, πρωί και βράδυ. Χορηγείται ως κυκλική αγωγή για διάστημα 21 έως 28 ημερών, το οποίο ακολουθείται από περίοδο 2 έως 7 ημερών χωρίς αγωγή ή ως συνεχής καθημερινά χωρίς διακοπή. Για τη γέλη 1.5 mg στα άνω άκρα, ώμους ή το εσωτερικό των μηρών.

Η οιστριόλη δίδεται από το στόμα σε δοσολογία συνήθως 0.25-4 mg ημερησίως, αναλόγως με την περίπτωση. Τα συζευγμένα οιστρογόνα δίδονται από το στόμα σε δοσολογία 0.625-1.25mg ημερησίως.

Για λεπτομερείς οδηγίες συμβουλευθείτε τους εγκεκριμένους όρους χορήγησης εκάστου προϊόντος.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Οιστρογόνο (χορήγηση διαδερμική ή ρινική)

Estradiol

MENOREST/Novartis: tts 25mcg/24h x 8, 50mcg/24h x 8, 75mcg/24h x 8, 100mcg/24h x 8

Estradiol Hemihydrate:

AERODIOL/Σερβιε: naspr. sol 150mcg/dose 1fl x 4.2ml

DERMESTRIL/Φαραν: tts 25mcg/24h x 8, 50mcg/24h x 8, 100mcg/24h x 8

ESTRAMON/Hexal: tts 50mcg/24h x 6

OESTROGEL/Φαραν: gel.ext.us 0.06% w/w tub x 80g

Οιστρογόνα για τοπική θεραπεία (κολπική):

Βλ. κεφ. 7.1.

Οιστρογόνο (χορήγηση από το στόμα)

Οιστριόλη

Estriol

OVESTIN/Organon: tab 1mg x 30

*Οιστρογόνο+Προγεσταγόνο (χορήγηση δια-δερμική)***Estradiol Hemihydrate + Norethisterone Acetate.**

ESTALIS/Novartis: tts (50 mcg estradiol hemihydrate +250 mcg norethisterone acetate) /24h x 8

ESTALIS SEQUI/Novartis: tts 50mcg estradiol hemihydrate /24h (4 έμπλαστρα φάσης I) και tts (50 mcg estradiol hemihydrate +250 mcg norethisterone acetate)/24h (4 έμπλαστρα φάσης II). Bt x 8

*Οιστρογόνο+Προγεσταγόνο (χορήγηση από το στόμα)***Estradiol Hemihydrate + Norethisterone Acetate**

ACTIVELLE/Novo Nordisk: f.c.tab 1 mg estradiol hemihydrate + 0.5 mg norethisterone acetate. Bt x 28

KLIOGEST/Novo Nordisk: f.c.tab 2 mg estradiol hemihydrate + 1 mg norethisterone acetate. Bt x 28

TRISEQUENS/Novo Nordisk: f.c.tab 2 mg estradiol hemihydrate (12 δισκία μπλέ) και f.c.tab 2 mg estradiol hemihydrate + 1 mg norethisterone acetate (10 δισκία λευκά) και f.c.tab 1mg estradiol hemihydrate (6 δισκία κόκ-κίνα). Bt x 28.

Estradiol Hemihydrate + Drospirenone

ANGELIQ/Schering: f.c.tab 1 mg estradiol hemihydrate + 2 mg drospirenone. Bt x 28

Estradiol Valerate+Dienogest

CLIMODIEN/Schering: c.tab 2 mg estradiol valerate+2 mg dienogest

Estradiol Valerate+Norgestrel

CYCLACUR/Schering: f.c.tab 2 mg estradiol valerate (11 δισκία λευκά) και f.c.tab 2 mg estradiol valerate+norgestrel 0.5 mg (10 δισκία ανοικτό καφέ). Bt x 21

Estradiol Valerate + Medroxyprogesterone Acetate

DIVINA/Organon: tab 2 mg estradiol valerate (11 δισκία λευκά) και tab 2 mg estradiol valerate + 10 mg medroxyprogesterone acetate (10 δισκία μπλε). Bt x 21

Estradiol + Medroxyprogesterone Acetate

ESTOPAUSE/Φαράν: f.c.tab 2 mg estradiol (16 δισκία λευκά) και f.c.tab 2 mg estradiol + 5 mg medroxyprogesterone acetate (12 δισκία γαλάζια). Bt x 28

Estradiol Hemihydrate + Dihydrogesterone

FEMASTON/Solvay: f.c.tab 2 mg estradiol hemihydrate (14 δισκία πορτοκαλί) και f.c.

tab 2 mg estradiol hemihydrate + 10 mg dihydrogesterone (14 δισκία κίτρινα). Bt x 28

6.5.2.2 Γοναδομμητικά**ΤΙΜΠΟΛΟΝΗ
Tibolone**

Η τιμπολόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές με μικτή ορμονική δράση (οιστρογονική, προγεσταγονική και ήπια ανδρογονική).

Μετά τη χορήγηση από το στόμα η τιμπολόνη και οι μεταβολίτες της ασκούν ειδική ιστική δράση όμοια με εκείνη των εκκρινόμενων από την ωοθήκη στεροειδών: οιστρογονική δράση στον κόλπο, στα οστά και στα θερμορρυθμιστικά κέντρα του εγκεφάλου, κατ' εξοχήν προγεσταγονική δράση στο ενδομήτριο, ανταγωνιστική των οιστρογόνων δράση στο μαστό και ανδρογονική δράση σε ορισμένες μεταβολικές και αιματολογικές παραμέτρους και τη libido. Το προφίλ ασφάλειας της τιμπολόνης όσον αφορά στο ενδομήτριο είναι αβέβαιο. Δεν είναι απαραίτητη η προσθήκη προγεστεροειδούς, η χορήγηση του οποίου ενδέχεται να προκαλέσει προγεσταγονικού τύπου παρενέργειες συμπεριλαμβανομένης της αιμόρροιας από διακοπή.

Ενδείξεις: Συμπτώματα οφειλόμενα σε φυσική ή χειρουργική εμμηνόπαυση, πρόληψη μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης.

Αντενδείξεις: Γνωστοί ή ύποπτοι ορμονοεξαρτώμενοι όγκοι, αιμορραγία γεννητικών οργάνων άγνωστης αιτιολογίας, θρομβοφλεβίτιδα, θρομβοεμβολικά επεισόδια ή ιστορικό τέτοιων καταστάσεων, βαριά ηπατοπάθεια, κύηση, μαστοπάθεια και ομάδες αυξημένου κινδύνου για μαστοπάθεια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Μεταβολές βάρους σώματος, ζάλη, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, κοιλιακή αιμόρροια, κεφαλαλγία, γαστρεντερικές διαταραχές, διαταραχές ηπατικής λειτουργίας, αύξηση τριχωτού κεφαλής, προκνημιαίο οίδημα.

Αλληλεπιδράσεις: Επειδή η τιμπολόνη αυξάνει την ινωδολυτική δραστηριότητα (χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, υψη-

λότερες τιμές αντιθρομβίνης III και πλασμιογόνου) μπορεί να ενισχύσει τη δραστητικότητα των αντιπηκτικών. Ουσίες που προκαλούν επαγωγή ενζύμων π.χ. βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, υδαντοΐνες και ριφαμπικίνη μπορεί να ενισχύσουν τον μεταβολισμό της και συνεπώς να ελαττώσουν τη δραστητικότητά της.

Προσοχή στη χορήγηση: Δεν ενδείκνυται για αντισύλληψη. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η πιθανή διατάραξη της κανονικότητας του κύκλου. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, επιληψία, ημικρανία ή αναμνηστικό τέτοιων καταστάσεων, υπερκολλητερολαιμία, διαταραγμένο μεταβολισμό υδατανθράκων. Σε περίπτωση χορήγησης δοσολογίας υψηλότερης της συνιστώμενης είναι δυνατόν να προκληθεί κοιλιακή αιμόρροια. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση προγεστερινοειδούς σε τακτά χρονικά διαστήματα π.χ. κάθε 3 μήνες για 10 ημέρες. Διακοπή του φαρμάκου αν εμφανισθούν σημεία θρομβοεμβολικών διεργασιών, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας ή χολοστατικός ίκτερος. Σε γυναίκες στις οποίες προηγούμενα ε χορηγείτο άλλη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης το ενδομήτριο μπορεί να είναι ήδη παραγωγικό. Στις περιπτώσεις αυτές πριν αρχίσει η θεραπευτική αγωγή με τιμολόνη συνιστάται πρόκληση αιμόρροιας από διακοπή με τη χορήγηση ενός προγεστερινοειδούς.

Δοσολογία: 2.5 mg ημερησίως κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Σε γυναίκες με φυσική εμμηνόπαυση η αγωγή αρχίζει 12 μήνες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση. Σε γυναίκες με χειρουργική εμμηνόπαυση ή σε γυναίκες στις οποίες χορηγούνται GnRH ανάλογα η αγωγή με τιμολόνη πρέπει να αρχίζει αμέσως.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

LIVIAL/Organon: tab 2.5mg x 30

6.5.2.3 ΡΑΛΟΞΙΦΕΝΗ Raloxifene

Η ραλοξιφένη δρα στους οιστρογονικούς υποδοχείς ιστών που ανταποκρίνονται στα οι-

στρογόνα, όπως λ.χ. τα οστά, όπου προκαλεί μείωση της οστικής απορρόφησης και αύξηση της οστικής πυκνότητας. Δεν επιδρά διεγερτικά στο ενδομήτριο και δεν επηρεάζει τα αγγειοκινητικά (εξάψεις) και τα άλλα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια, παρόμοιο με αυτόν από χρήση θεραπευσίας ορμονικής υποκατάστασης.

Ενδείξεις: Θεραπεία και πρόληψη οστεοπόρωσης και σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Αντενδείξεις: Ιστορικό φλεβοθρομβώσεων ή ενεργείς θρομβώσεις, μητρορραγίες άγνωστης αιτιολογίας, καρκίνος μαστού ή ενδομητρίου, ηπατική ανεπάρκεια και χολόσταση, νεφρική ανεπάρκεια, κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Θρομβοεμβολικά επεισόδια, κράμπες κάτω άκρων, περιφερικό οίδημα, εξάψεις, ελαφρά μείωση αιμοπεταλίων.

Αλληλεπιδράσεις: Οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες (χολεστυραμίνη) αναστέλλουν την απορρόφσή της. Ανταγωνίζεται την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης ή άλλων παραγώγων της κουμαρίνης.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Να μη χορηγείται μαζί με οιστρογόνα. Εάν εμφανισθεί αιμορραγία από τη μήτρα θα πρέπει να ερευνηθεί η αιτία της. Παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων.

Δοσολογία: 60mg ημερησίως.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Raloxifene Hydrochloride

EVISTA/Eli-Lilly The Netherlands: f.c.tab 60mg x 28

6.5.2.4 Προγεσταγόνα ή προγεστερινοειδή

Υπάρχουν δύο ομάδες προγεσταγόνων, η φυσική προγεστερόνη και τα ανάλογά της (διυδρογεστερόνη, μεδροξυπρογεστερόνη) και τα ανάλογα της 19-νορτεστοστερόνης (νοραιθιστερόνη, νοργεστρέλη). Τα νεότερα προγεσταγόνα δεσογεστρέλη, νοργκεστιμάτη, γεστοδένη είναι όλα παράγωγα της νοργεστρέλης. Η λεβονοργεστρέλη είναι το δραστικό ισομερές της νοργεστρέλης

με διπλάσια αυτής δράση και λόγω της χρήσης της περιγράφεται στο κεφ. 7.2.2.

Στη θεραπευτική χρησιμοποιοούνται τα συνθετικά παράγωγα της προγεστερόνης και της 19-νορτεστοστερόνης, τα οποία έχουν επίσης και ήπιες ανδρογονικές ιδιότητες. Στον οργανισμό τα προγεστεροειδή μεταβολίζονται σε οιστρογόνα και τεστοστερόνη, γεγονός που ερμηνεύει μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Η χρήση των προγεστεροειδών στη διάρκεια του 1ου τριμήνου της κύησης με σκοπό την ενίσχυση του τροφοβλαστικού ιστού και την προστασία από αυτόματη αποβολή θεωρείται σήμερα αμφίβολη και από μερικούς επικίνδυνη για το κύημα (αυξημένος κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών κλπ.).

Οι **Ενδείξεις** των προγεστεροειδών αναγράφονται στις επιμέρους ουσίες.

Αντενδείξεις: Καρκίνος μαστού ή γεννητικών οργάνων (εκτός εάν αποτελούν μέρος της θεραπευτικής αγωγής), αδιάγνωστη αιμορραγία κολπική ή των ουροφόρων οδών, σοβαρή ηπατική νόσος ή ηπατικός όγκος, σύνδρομο Dubin-Johnson, σύνδρομο Rotor, ίκτερος ή παρατεταμένος κνησμός ή έρπητας σε προηγούμενη κύηση, πορφυρία, αρτηριακή υπέρταση, θρομβοφλεβίτιδα ή θρομβοεμβολική διαταραχή ή ιστορικό αυτών. Η χρήση τους αντενδείκνυται κατά την κύηση, διότι η χρήση προγεστεροειδών κατά το πρώτο τετράμηνο της κύησης έχει σχετιστεί με αρρενοποίηση των θηλέων και εμφάνιση υποσπαδία στα άρρενα έμβρυα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ναυτία, έμετοι, κατάθλιψη, μεταβολή της libido, αιμορραγία εκ διαφυγής, διαταραχές του κύκλου, αμηνόρροια, οίδημα, αύξηση του βάρους και σπανίως ελάττωση, εκτόπιση τραχήλου της μήτρας, χολοστατικός ίκτερος, αλλεργικά εξανθήματα με ή χωρίς κνησμό, ακμή, γαλακτόρροια, θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Αλληλεπιδράσεις: Με αντιεπιληπτικά και φαινυλοβουταζόνη μειώνεται η δραστηκότητά τους. Πιθανόν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα εξετάσεων της ηπατικής βιολογίας, των παραγόντων πήξης VII, VIII, IX και X, της λειτουργίας του θυρεοειδούς και της δοκιμασίας μετυραπόνης. Η ανάγκη σε αντιδιαβητικά δισκία ή

ινσουλίνη μπορεί να διαφοροποιηθεί.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε άτομα με καρδιακή, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, άσθμα, επιληψία.

Δοσολογία: Βλ. επιμέρους δραστικές ουσίες.

ΔΥΔΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ* Dydrogesterone

Ενδείξεις: Δευτεροπαθής αμηνόρροια (αφού αποκλεισθεί η κύηση), ενδομητρίωση, μητρορραγία σε απουσία οργανικής βλάβης, συμπληρωματική αγωγή με οιστρογόνα, επιλεγμένες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, ενδομητρίου και νεφρού.

Δοσολογία: Συνήθως 10-20 mg την ημέρα αναλόγως με την περίπτωση και το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

DUPHASTON/Solvay Pharma: f.c.tab 10mg x 20

* ή Δεϋδροπρογεστερόνη
(Dehydroprogesterone)

ΜΕΓΕΣΤΡΟΛΗ ΟΞΕΙΚΗ Megestrol Acetate

Ενδείξεις: Παρηγορητική θεραπεία υποτροπιάζοντα ή μεταστατικού καρκίνου μαστού ή ενδομητρίου.

Αντενδείξεις: Βλ. εισαγωγή. Επιπλέον αντενδείκνυται ως δοκιμασία διάγνωσης της κύησης.

Δοσολογία: Καρκίνος ενδομητρίου 40-320 mg την ημέρα, μαστού 160mg ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις ανάλογα με την περίπτωση και την ανταπόκριση.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

MEGACE/Bristol Myers Squibb: tab 160mg x 30

ΜΕΔΡΟΞΥΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ ΟΞΕΙΚΗ Medroxyprogesterone Acetate

Ενδείξεις: Θεραπεία καρκίνου μαστού και νεφρού. Ανακουφιστική θεραπεία για τις μεταστάσεις καρκίνου του ενδομητρίου. Ενδομητρίωση.

Δοσολογία: Ενδομητρίωση: 50 mg εβδομαδιαίως ή 100 mg κάθε δύο εβδομάδες, ενδομυϊκώς, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Καρκίνος ενδομητρίου και νεφρού: Αρχικές δόσεις 400mg έως 1000mg, ενδομυϊκώς ανά εβδομάδα. Εάν παρατηρηθεί βελτίωση και η ασθένεια εμφανίζεται να σταθεροποιείται είναι πιθανό να διατηρηθεί η βελτίωση μόνο με 400mg ανά μήνα.

Καρκίνος μαστού: 500mg ημερησίως ενδομυϊκώς επί 28 ημέρες. Δόση συντήρησης 500mg δύο φορές εβδομαδιαία για όσο διάστημα ανταποκρίνεται στην θεραπεία. Σε ταχεία επιδείνωση της κατάστασης διακοπή της αγωγής.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

DEPO-PROVERA/Pfizer: inj.susp 500mg/ 3.3 ml-vial x 1vial

ΝΟΡΑΙΘΙΣΤΕΡΟΝΗ*
Norethisterone

Ενδείξεις: Δυσλειτουργικές αιμορραγίες (δυσμηνόρροια, προεμμηνορυσιακά ενοχλήματα), δευτεροπαθής αμηνόρροια, ενδομητρίωση.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε συνδυασμό με οιστρογόνα για τη θεραπεία της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας. Δεν είναι αντισυλληπτικό. Για την αποφυγή της σύλληψης να χρησιμοποιούνται μη ορμονικές μέθοδοι (με εξαίρεση την ημερολογιακή και τη θερμομετρική μέθοδο). Εάν με το θεραπευτικό σχήμα δεν εμφανιστούν αιμορραγίες εκ διακοπής σε τακτικά διαστήματα 28 περίπου ημερών, πρέπει παρά τα προφυλακτικά μέτρα, να ληφθεί υπόψη ενδεχόμενη κύηση. Στις περιπτώσεις αυτές να μη συνεχίζεται περαιτέρω θεραπεία μέχρι τη διαφοροδιαγνωστική διεκρίνιση.

Δοσολογία: Δυσλειτουργικές αιμορραγίες 5 mg 2 φορές ημερησίως, επί 10 ημέρες. Για την αποφυγή νέων δυσλειτουργικών αιμορραγιών, προληπτικά κατά τη διάρκεια των επόμενων τριών κύκλων 5 mg 2 φορές ημερησίως από την 19η έως την 26η ημέρα του κύκλου. Στην περίπτωση της δευτεροπαθούς αμηνόρροιας να διεξάγεται ορμονοθεραπεία το ωρι-

τερο 8 εβδομάδες μετά την τελευταία καταμήνιο αιμορραγία. Για να επιτευχθεί καταμήνιο αιμορραγία, πρέπει να χρησιμοποιείται πριν από τη χορήγησή της ένα οιστρογόνο. Μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία στην περίπτωση που υπάρχουν ενδογενή οιστρογόνα. Πριν αρχίσει η θεραπεία πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι δεν υπάρχει όγκος της υπόφυσης που παράγει προλακτίνη. Προεμμηνορυσιακά ενοχλήματα 5 mg 1 έως 2 φορές την ημέρα από την 19η-26η ημέρα του κύκλου. Ενδομητρίωση έναρξη την 5η ημέρα του κύκλου με 5 mg 2 φορές ημερησίως. Εάν εμφανιστούν κληιδώδεις αιμορραγίες, αυξάνεται η δόση σε 10 mg 2 φορές ημερησίως. Όταν σταματήσει η αιμορραγία, ακολουθείται η αρχική δοσολογία. Διάρκεια θεραπείας 4-6 μήνες.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Norethisterone Acetate
PRIMOLUT NOR/Schering: tab 5mg x 20

* ή Νοραιθινδρόνη (Norethindrone)

ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ
Progesterone

Ενδείξεις: Βλ. Δοσολογία.

Δοσολογία: Κολπική γέλη: σε ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης ενδοκοιλιακή εφαρμογή κάθε 2η ημέρα τις τελευταίες 12 ημέρες του κύκλου. Σε υποβοηθούμενη τεχνητή γονιμοποίηση καθημερινή ενδοκοιλιακή εφαρμογή επί 30 ημέρες μετά την επιβεβαίωση της κύησης. Καψάκια: α) από το στόμα σε ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης 200-300mg ημερησίως για 10 ημέρες (17η-26η ημέρα του κύκλου), για ορμονική υποκατάσταση 200 mg ημερησίως τις 2 τελευταίες εβδομάδες του κύκλου σε συνδυασμό με οιστρογόνα β) από τον κόλπο σε υποβοηθούμενη τεχνητή γονιμοποίηση 100-600 mg ημερησίως ανάλογα με τη μέθοδο.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

CRINONE/Serono: vag.gel 8% (w/w) 6appl. x 1.125g, 15appl. x 1.125g
UTROGESTAN/Φαρav: sof.g.caps 100mg x 30

6.5.2.5 Συνδυασμοί γεννητικών ορμονών

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται συνδυασμοί **οιστρογόνου με προγεσταγόνο**, που χρησιμοποιούνται α) στη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (βλ. 6.5.2.1) και β) στην αντισύλληψη (βλ. κεφ. 7.2), καθώς και **οιστρογόνου με αντιανδρογόνο** για τη θεραπεία επιλεγμένων περιπτώσεων υπανδρουργισμού (ακμή, δασυτριχισμός κλπ.) ή άλλων παθολογικών καταστάσεων.

ΑΙΘΙΝΥΛΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ + ΚΥΠΡΟΤΕΡΟΝΗ ΟΞΕΙΚΗ Ethinylestradiol + Cyproterone Acetate

Ενδείξεις: Ανδρογόνο-εξαρτώμενες παθήσεις γυναικών, όπως ακμή βλατιδοφυλκταιώδης οζοκυστική με έκδηλη σημηματόρροια, ανδρογενετική αλωπεκία, ήπιες μορφές δασυτριχισμού.

Αντενδείξεις: Κύηση, γαλουχία, ίκτερος ή παρατενόμενος κνησμός ή έρπητας κατά τη διάρκεια της κύησης, βαρείες ηπατοπάθειες, όγκοι ήπατος, συγγενείς αχολουρικοί ίκτεροι (λ.χ. σύνδρομο Dubin-Johnson), βαρύς διαβήτης, καρκίνος μαστού ή ενδομητρίου, θρομβοεμβολικές καταστάσεις, δρεπανοκυτταρική αναιμία, ωτοσκλήρυνση με επιδείνωση κατά την κύηση, διαταραχές του μεταβολισμού των λιπών.

Δοσολογία: 0.035 mg αιθινυλοιστραδιόλης + 2 mg οξεικής κυπροτερόνης την ημέρα με έναρξη την 1η ημέρα του κύκλου επί 21 συνεχόμενες ημέρες και ακολουθεί διακοπή 7 ημερών. Διάρκεια θεραπείας αναλόγως με την ανταπόκριση.

Λοιπά: Βλ. Οιστρογόνα και οξεική κυπροτερόνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

GYNOFEN 35/Schering: s.c.tab (2+0.035)mg x 21

6.6 Αναβολικά στεροειδή

Τα αναβολικά στεροειδή (ή στερινοειδή) είναι συνθετικά παράγωγα προερχόμενα από

τροποποίηση του μορίου της τεστοστερόνης. Ενδείξεις των αναβολικών είναι μερικές περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας.

Με τη σύνθεσή τους επιδιώχθηκε η παρασκευή ουσιών με ασθενέστερη ανδρογόνο και ισχυρότερη αναβολική δράση. Στην πράξη όμως όλα τα αναβολικά διατηρούν ανδρογόνες ιδιότητες, αν και προκαλούν ασθενέστερη αρρενοποίηση στις γυναίκες σε σχέση με την τεστοστερόνη. Εξάλλου, οι αναβολικές τους ιδιότητες δεν δικαίωσαν τις αρχικές προσδοκίες για μια ευρεία εφαρμογή τους στην ιατρική ως ουσιών που προκαλούν αναβολική δράση στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν σε γυναίκες με μετακλιμακτηριακή οστεοπόρωση, καθώς και σε ποικίλες καταστάσεις με αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, χωρίς όμως τα αποτελέσματα να θεωρούνται ικανοποιητικά. Η χορήγησή τους ως «δυναμωτικών φαρμάκων» ή για αύξηση του σωματικού βάρους ή μυϊκής δύναμης είναι τελείως απορριπτέα και επικίνδυνη.

Η χρήση τους για την αύξηση του ύψους στα παιδιά δεν συνιστάται για τον κίνδυνο πρώιμης σύγκλεισης των επιφύσεων με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της ανάπτυξης (βλ. και ανδρογόνα 6.5.1.1). Χορήγησή τους επίσης για την ανακούφιση του κνησμού, σε περιπτώσεις χολοστατικού ικτέρου, ενέχει τον κίνδυνο επιδείνωσης του τελευταίου. Σε μακροχρόνια επίσης χρήση, όπως και με τα ανδρογόνα, υφίσταται ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατικών νεοπλασμάτων.

Τέλος, αξίζει να τονισθεί ιδιαίτερα ότι χρήση αναβολικών από αθλητές για την αύξηση της αθλητικής ικανότητας, που άλλωστε δεν έχει επιβεβαιωθεί, απαγορεύεται απολύτως εξαιτίας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

ΝΑΝΔΡΟΛΟΝΗ ΔΕΚΑΝΟΪΚΗ Nandrolone Decanoate

Αντενδείξεις: Ηπατική ανεπάρκεια, καρκίνος προστάτη, καρκίνος μαστού σε άνδρες, ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων, κύηση, νεφρωσικό σύνδρομο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ακμή, διαταραχές εμμήνου ρύσης, οίδημα, χολόσταση

με ίκτερο, αρρενοποίηση, ιδιαίτερα μετά από τη χορήγηση μεγάλων δόσεων και μακροχρόνια λήψη. Σε γυναίκες με διάσπαρτο καρκίνιο του μαστού μπορεί να παρατηρηθεί υπερασβεστιαμία (βλ. και 6.5.1.1).

Αλληλεπιδράσεις: Ενισχύει τη δράση των κορτικοστεροειδών, των αντιπηκτικών από το στόμα και της οξυφαινοβουταζόνης, οπότε απαιτείται μείωση της δόσης τους. Η σύγχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών συμβάλλει στη δημιουργία οιδήματος (βλ. και 6.5.1.1).

Προσοχή στη χορήγηση: Ξε νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, ημικρανία σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή λήψη αντισυλληπτικών. Επίσης, σε ασθενείς με καλοήγη υπερτροφία προστάτη (βλ. και 6.5.1.1).

Δοσολογία: 25-50 mg ενδομυϊκώς, κάθε 3 εβδομάδες.

Λοιπά: Βλ. εισαγωγή.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

ANABOLINE DEPOT/Adelco: oily.inj 50mg/1 ml-amp x 1

DECA DURABOLIN/Organon: oily.inj 50mg/1 ml-amp x 1, 200mg/2ml-vial x 5

NANDROLONE DECANOATE/NORMA/Norma: oily.inj 200mg/2ml-vial x 1

ΟΞΥΜΕΘΟΛΟΝΗ Oxymetholone

Ενδείξεις: Αντιμετώπιση αναιμιών που οφείλονται σε μυελική υποπλασία πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή.

Αντενδείξεις: Καρκίνος προστάτη, μαστού, νεφρωσικό σύνδρομο, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Χολοστατικός ίκτερος, ηπατική ανεπάρκεια, ηπατοκυτταρικός καρκίνος σε μακροχρόνια χρήση, αυξημένη ή μειωμένη libido, ανωμαλίες εμμήνου ρύσης, αλλαγή χροιάς φωνής στις γυναίκες, πρόωρη σύγκληση των επιφύσεων σε παιδιά, ανδροειδής αλωπεκία σε γυναίκες και άνδρες, οίδημα, κατακράτηση ηλεκτρολυτών, αύξηση ηπατικών ενζύμων.

Αλληλεπιδράσεις: Αυξάνει την ευαισθησία στα αντιπηκτικά. Μείωση των επιπέδων της T4 στο αίμα. Επηρεάζει τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη.

Προσοχή στη χορήγηση: Τακτικός έλεγ-

χος ηπατικής λειτουργίας, της στάθμης του σακχάρου στους διαβητικούς, των ηλεκτρολυτών (K, Na, Ca). Στα παιδιά παρακολούθηση της σωματικής ανάπτυξης. Δεν πρέπει να υποκαθιστά άλλα υποστηρικτικά των αναιμιών αυτής της αιτιολογίας φάρμακα. Η ανταπόκριση στη θεραπεία δεν είναι συνήθως άμεση.

Δοσολογία: 1-5mg/kg για παιδιά και ενήλικους.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

OXYMETHOLONE/MINERPA/Μινερπα: tab 50mg x 100

6.7 Ορμόνες υποθαλάμου, υπόφυσης και συναφείς ουσίες

Η υπόφυση είναι ένας μικρός αδένας που βρίσκεται στη βάση του τουρκικού επιπέδου. Αποτελείται από τον πρόσθιο και τον οπίσθιο λοβό και συνδέεται με τον υποθάλαμο με τον μίσχο της υπόφυσης. Η έκκριση των ορμονών της οπίσθιας υπόφυσης (νευροϋπόφυσης) ελέγχεται από νευρικές ίνες που ξεκινούν από τον υποθάλαμο και καταλήγουν εκεί, ενώ η έκκριση των ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης ελέγχεται από υποθαλαμικούς εκλυτικούς ή ανασταλτικούς παράγοντες που μεταφέρονται στον πρόσθιο λοβό με αιμοφόρα αγγεία.

Οι συνθετικές ουσίες δυνατόν να έχουν δομή όμοια ή παραπλήσια και ενίοτε άσχετη με μια ορμόνη, της οποίας μιμούνται ή ανταγωνίζονται τη δράση της. Οι ουσίες αυτές φέρονται στην βιβλιογραφία ως «ανάλογα» (analogues ή analogs).

6.7.1 Ορμόνες υποθαλάμου

Οι υποθαλαμικές ορμόνες που ρυθμίζουν τη λειτουργία της υπόφυσης (υποφυσιοτρόπες) είναι συνήθως μικρά πεπτίδια που η έκκρισή τους ρυθμίζεται από νευροδιαβητικές ουσίες νευρώνων που βρίσκονται σε υψηλότερα επίπεδα, καθώς και από τις ορμόνες που παράγουν οι αδένες-στόχοι με τον μηχανισμό της παλινδρομης αλληλορύθμισης (feedback regulation).

Πολλές από τις ορμόνες αυτές έχουν

παρασκευασθεί και συνθετικός και έχουν τύχει ευρείας εφαρμογής για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς.

Η **γωναδορελίνη** όταν ενίεται ενδοφλεβίως προκαλεί αύξηση των ορμονών LH και FSH, η **προτιρελίνη** της TSH (δεν κυκλοφορεί), η **κορτικορελίνη** της ACTH και η **σερμορελίνη** της αυξητικής ορμόνης. Η **σωματοστατίνη** είναι ανασταλτικός παράγοντας της αυξητικής ορμόνης και της TSH. Επίσης αναστέλλει τις εκκρίσεις του πεπτικού σωλήνα.

ΓΩΝΑΔΟΡΕΛΙΝΗ* Gonadorelin

Ενδείξεις: Θεραπευτικός: για την πρόκληση ήθβης σε περιπτώσεις ανωορρηξίας από υποθαλαμική βλάβη. Διαγνωστικός σε περιπτώσεις διαταραχών του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες».

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ναυτία, κεφαλαλγία, κοιλιακοί πόνοι.

Δοσολογία: Θεραπευτικός: Ανάλογα με την περίπτωση. Διαγνωστικός: Παιδιά και ενήλικοι εφάπαξ ενδοφλεβίως 0.1 mg.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

RELEFACT LH-RH/Aventis: inj.sol 100mcg/1ml-amp x 10

* ή Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH)
ή Luteinising Hormone-Releasing Hormone (LH-RH)

ΚΟΡΤΙΚΟΡΕΛΙΝΗ* Corticoelin

Ενδείξεις: Δοκιμασία ελέγχου των κορτικοτροπών κυττάρων της υπόφυσης.

Δοσολογία: 100 µg ενδοφλεβίως.

* Κατόπιν ειδικής παραγγελίας.

ΣΕΡΜΟΡΕΛΙΝΗ Sermorelin

Ενδείξεις: Εκτίμηση λειτουργικής ικανότητας και απέκκρισης της αυξητικής ορμόνης.

Αντενδείξεις: Κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ερύθημα του προσώπου και πόνος στο σημείο ένεσης.

Δοσολογία: Ενδοφλέβια ένεση 1.0 mcg/

kg το πρωί μετά από νυκτερινή νηστεία.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Sermorelin Acetate

GEREF/Serono: ly.pd.inj 50mcg/amp x 1+1amp x 1ml-solv

ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ Somatostatin

Ενδείξεις: Αιμορραγίες του ανώτερου πεπτικού ως έσχατο θεραπευτικό μέσο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Αίσθημα θερμότητας στην περιοχή της ένεσης, ναυτία, κοιλιακά άλγη και διάρροια μπορούν να εμφανισθούν σε ταχεία ένεση (< 1 λεπτό). Στην αρχή της έγχυσης μπορεί να εμφανισθεί υπογλυκαιμία και αργότερα, μετά πάροδο 2-3 ωρών, υπεργλυκαιμία από αναστολή έκκρισης ινσουλίνης.

Αλληλεπιδράσεις: Να αποφεύγεται η ανάμειξη του φαρμάκου με διαλύματα γλυκόζης ή φρουκτόζης. Η σωματοστατίνη παρατείνει την υπνωτική δράση της εξοβαρβιτάλης.

Προσοχή στη χορήγηση: Να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, γιατί δεν είναι τεκμηριωμένη η ασφαλής χορήγηση. Κατά τη διάρκεια έγχυσης της επιβάλλεται στενή παρακολούθηση του ασθενή, προσδιορισμός του σακχάρου του αίματος και των ηλεκτρολυτών ανά 3ωρο και αποφυγή χορήγησης σακχαρούχων ορών. Σε περίπτωση που δεν εμφανισθεί θεραπευτικό αποτέλεσμα εντός 48 ωρών να διακόπτεται η χορήγησή της. Η ασφάλεια του φαρμάκου σε επαναχορήγηση δεν είναι βέβαιη, καθόσον υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Δοσολογία: Ως δόση εφόδου χορηγούνται εφάπαξ ενδοφλεβίως και σε χρόνο ενός λεπτού 3.5 µg/kg διαλυμένων σε ισότονο διάλυμα κλωριούχου νατρίου. Σε συνέχεια χορηγούνται στάγδην ενδοφλεβίως 3.5 µg/kg/ώρα. Μέγιστη διάρκεια χορήγησης 72 ώρες.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

ECLIVAN/Proel: pd.sol.inf 3mg/amp x 1+1amp x 1ml-solv

SOMASTIN/Φαραν: ly.pd.inj 3mg/vial x 1 + 1amp x 2ml-solv, x 1+1bag x 250ml-solv

Somatostatin Acetate

SOMABION/Medicus: pd.sol.inf 3mg/amp x 1
 STILAMIN/Vianex: ps.sol.inf 0.25mg/amp
 x 5+5amp x 1ml-solv- ly.pd.inj 3mg/amp x 1

Somatostatin Acetate Hydrate

SADOLIN/Elpen: ps.sol.inf 3mg/amp x 1 +
 1amp x 1ml-solv

SOMARITIN/Ανφαρμ: ps.sol.inf 3mg/1ml-amp
 x 1+1amp x 1ml-solv

SOMATOSTATIN/UCB/Ucb: ly.pd.inj 0.25mg/
 vial x 1+1amp x 1ml-solv, 3mg/vial x 1
 vial+1amp x 1ml-solv

6.7.1.1 Ανάλογα των εκλυτικών ορμονών του υποθαλάμου

Τα **ανάλογα της γοναδορελίνης** είναι ουσίες που προσομοιάζουν χημικά με τις γοναδοτροπίνες. Όταν χορηγούνται, διεγείρουν προσωρινά την έκκριση οιστρογόνων και ανδρογόνων, από τις ωοθήκες και τους όρχεις αντίστοιχα, προάγοντας την απελευθέρωση από την υπόφυση των γοναδοτροπινών LH και FSH. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση η ανταπόκριση αυτή στη διέγερση μειώνεται σταδιακά. Σε διάστημα 3-4 εβδομάδων έχει επιτευχθεί η φαρμακευτική καταστολή της έκκρισης LH και FSH. Το αποτέλεσμα είναι η καταστολή της παραγωγής στεροειδών ορμονών από τις γονάδες και η αναστολή λειτουργιών, οι οποίες εξαρτώνται από τα στεροειδή των γονάδων για τη διατήρησή τους. Η φυσιολογική λειτουργία συνήθως αποκαθίσταται εντός 4-8 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας. Για τους παραπάνω λόγους τα ανάλογα αυτά (**βουσερελίνη**, **ναφαρελίνη**, **γασσερελίνη**, **λευπτορελίνη** και **τριπτορελίνη**) χρησιμοποιούνται σε γυναικολογικές παθήσεις (ενδομητρίωση, ινομύματα, στέρωση) και σε μερικούς ορμονοεξαρτώμενους όγκους (λ.χ. του προστάτη βλ. 8.7.4).

Τα **ανάλογα της σωματοστατίνης** (**λανρεοσιδίνη** και **οκτρεοσιδίνη** με μακρότερο χρόνο δράσης) αναστέλλουν τις εκκρίσεις του πεπτικού σωλήνα. Η οκτρεοσιδίνη αναστέλλει και τις εκκρίσεις των πεπτιδίων του γαστρεντεροπαγκρεατικού συστήματος και της αυξητικής ορμόνης (βλ. και κεφ. 8.7.4). Γενικά η διάρκεια θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 6 μήνες, διότι δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια της χορήγησης μετά την περίοδο αυτή.

Εκτός από τα ανάλογα που διεγείρουν την έκκριση των ορμονών LH και FSH υπάρχουν και **ανταγωνιστικές ουσίες της έκκρισης των γοναδοτροπινών**. Τέτοιες ουσίες είναι η **δαναζόλη**, ουσία που συνδυάζει ανδρογονική, αντιοιστρογονική και αντιπρογεσταγονική δράση, παράγωγο της αιθιστερόνης, το οποίο αναστέλλει την έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση, μειώνοντας έτσι την παραγωγή οιστρογόνων (με τη διακοπή του φαρμάκου ο κύκλος επανέρχεται μετά από 2-3 μήνες) και χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης, ινοκυστικής μαστοπάθειας κá. και οι ουσίες **γκανιρελίξη** και **σετρορελίξη**, ανταγωνιστές της LHRH (ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινότροπου ορμόνης), οι οποίες αναστέλλουν την απελευθέρωση των γοναδοτροπινών LH και FSH από την υπόφυση. Οι δύο τελευταίες χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

ΓΚΑΝΙΡΕΛΙΞΗ Ganirelix

Ενδείξεις: Πρόληψη των πρώιμων αιχμών της ωχρινότροπου ορμόνης (LH) σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη υπερδιέγερση των ωοθηκών σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Αντενδείξεις: Μέτρια ή σοβαρή ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, κύηση και γαλουχία, υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή άλλο ανάλογο με διεγερτική δράση στην έκλυση των γοναδοτροπινών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη, κακουχία και τοπικές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας.

Αλληλεπιδράσεις: Δεν έχουν ερευνηθεί.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε άτομα με συμπτώματα ενεργών αλλεργικών καταστάσεων. Να χρησιμοποιείται από εξειδικευμένους ιατρούς.

Δοσολογία: Υποδορίως 0.25 mg το πρωί ή το απόγευμα αρχίζοντας την 6η ημέρα της χορήγησης FSH. Συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια χορήγησης της τελευταίας, περιλαμβανομένης και της ημέρας πρόκλησης της ωορρηξίας εάν χορηγείται το πρωί. Εάν χορηγείται το απόγευμα η τε-

λευταία δόση δίνεται το προηγούμενο α-πόγευμα της ωορρηξίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

ORGALUTRAN/Organon Holland: inj.sol 0.25 mg/0.5 ml 1 pf.syr, 5 pf.syr

ΓΟΣΕΡΕΛΙΝΗ ΟΞΕΙΚΗ Goserelin Acetate

Ενδείξεις: Ενδομητρίωση, ινομυώματα μήτρας. Λέπτυνση ενδομητρίου πριν την υστεροσκοπική αφαίρεση του ενδομητρίου. Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή για καταστολή της υπόφυσης στην προετοιμασία για πρόκληση ωορρηξίας. Λοιπές βλ. κεφ. 8.7.4.

Αντενδείξεις: Κύηση, γαλουχία. Υπερευαισθησία στην LHRH ή σε ανάλογα αγωνιστών LHRH.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Δερματικά εξανθήματα. Εξάψεις, εφίδρωση, αλλαγές της libido. Κεφαλαγία, κατάθλιψη, ξηρότητα κόλπου.

Προσοχή στη χορήγηση: Κίνδυνος απόλειας οστικής μάζας. Αποφυγή φαρμάκων που τη μειώνουν.

Δοσολογία: Ένα εμφύτευμα παρατεταμένης δράσης 3.6 mg ενίεται υποδορίως στο άνω κοιλιακό τοίχωμα κάθε 28 ημέρες. Για λέπτυνση του ενδομητρίου δύο εμφυτεύματα 3.6mg, με διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων 4 εβδομάδες και προγραμματισμό της επέμβασης μέχρι 2 εβδομάδες μετά τη δεύτερη χορήγηση.

Λοιπά: Βλ. κεφ. 8.7.4.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

ZOLADEX/AstraZeneca: inj.impl 3.6 mg/pf.syr x 1, 10.8mg/pf.syr x 1

ΔΑΝΑΖΟΛΗ Danazol

Ενδείξεις: Ενδομητρίωση με ή χωρίς συνυπάρχουσα στείρωση, ινοκυστική μαστοπάθεια.

Αντενδείξεις: Αιμορραγία της μήτρας άγνωστης αιτιολογίας, βαριά ηπατική, καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, κύηση, γαλουχία, καρκίνωμα μαστού ή ενδομητρίου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Συνήθως ανα-

φέρονται ακμή, νευρικότητα, υπερίκωση, μεταβολή της φωνής, αύξηση βάρους, εξάψεις, εφιδρώσεις, οίδημα, διαταραχές ηπατικής λειτουργίας ή ίκτερος (ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις).

Αλληλεπιδράσεις: Ενισχύει τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε άτομα με καρδιοπάθεια, άσθμα, ημικρανίες, διαταραχές της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας. Να διακόπτεται σε περίπτωση κύησης ή ακόμη και σε υποψία ύπαρξης της. Μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της γλυκαιμικής καμπύλης. Σε διαβητικούς υπό ινσουλίνη μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της τελευταίας.

Δοσολογία: Ενδομητρίωση 200-800 mg και ινοκυστική μαστοπάθεια 200-400 mg την ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για 3-6 μήνες, αναλόγως με το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

DANATROL/Sanofi-Aventis: caps 100mg x 50, 200mg x 50

ΛΑΝΡΕΟΤΙΔΗ Lanreotide

Ενδείξεις: Μεγαλακρία, όταν η έκκριση της αυξητικής ορμόνης δεν ομαλοποιηθεί με χειρουργική ή ακτινοθεραπεία. Ως πρωτογενής θεραπεία στη μεγαλακρία μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης, που δεν μπορούν να χειρουργηθούν.

Θεραπεία αδενωμάτων της υπόφυσης που εκκρίνουν θυρεοτροπίνη (TSH), όταν η έκκριση της TSH δεν ομαλοποιηθεί μετά τη χειρουργική επέμβαση. Λοιπές βλ. κεφ. 8.7.4.

Αντενδείξεις: Κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Βλ. Οκτρεοτίδη.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη δοκιμαστική μείωση της δόσης της ινσουλίνης κατά 25%. Σε όλες τις περιπτώσεις διαβήτη αυστηρή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Σε παρατεταμένη χορήγηση διενέργεια υπερηχογραφήματος χοληφόρων οδών, λόγω του κινδύνου ανάπτυξης χολολιθίασης. Επειδή οι όγκοι της υπόφυσης που εκκρίνουν αυξη-

τική ορμόνη μπορεί να επεκταθούν προκαλώντας σοβαρές επιπλοκές (λ.χ. ελλείματα οπτικών πεδίων) είναι επιβεβλημένη η παρακολούθηση για ενδείξεις επέκτασης του όγκου. Προσαρμογή της δοσολογίας σε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια.

Δοσολογία: 30 mg ενδομυϊκώς κάθε 14 ημέρες ή 60mg σε μορφή autogel κάθε 28 ημέρες. Σε ανεπαρκή απάντηση ίδια δόση κάθε 10 ημέρες ή 90mg autogel κάθε 28 ημέρες. Στη συνέχεια η δόση εξαρτιοκεύεται ανάλογα με τις ανάγκες.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Lanreotide Acetate

SOMATULINE/Ipsen: ps.inj.sol 40mg*/vial x 1 + 1amp x 2ml-solv - inj.sol 60mg/pf.syr autogel x 1, 90mg/pf.syr autogel x 1, 120mg/pf.syr autogel x 1

* επιτρέπεται η χορήγηση μιας δόσης των 30mg

ΛΕΥΠΟΡΕΛΙΝΗ ΟΞΕΙΚΗ Leuporelin Acetate

Ενδείξεις: Ενδομητρίωση, ινομυώματα μήτρας. Κεντρική πρόωμη ήβη σε κορίτσια ηλικίας <8 ετών και αγόρια <9 ετών. Γυναικεία υπογονιμότητα σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνες για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Λοιπές βλ. κεφ. 8.7.4.

Αντενδείξεις: Κύηση, γαλουχία,

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Εξάψεις, ναυτία, έμετοι, ζάλη, κεφαλαλγία, οστικά άλγη.

Προσοχή στη χορήγηση: Βλ. Γοσερελίνη.

Δοσολογία: Ενδομητρίωση, ινομυώματα μήτρας 3.75 mg μηνιαίως ή 11.25 mg τριμηνιαίως σε εφάπαξ υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση. Σε πρόωμη ήβη 0.3 mg/kg μηνιαίως σε εφάπαξ υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση (η διακοπή της θεραπείας πρέπει να αποφασίζεται πριν από την ηλικία των 11 για τα κορίτσια και των 12 για τα αγόρια). Γυναικεία υπογονιμότητα έναρξη με 1 mg ημερησίως υποδορίως που μπορεί να μειωθεί σε 0.5 mg με την έναρξη των γοναδοτροπινών.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

DARONDA/Abbott: inj.sol 14mg/2.8ml-vial x 1, ps.inj.sol 3.75mg/vial x 1+1amp x 2ml-solv, 11.25mg/vial x 1kit

ELITRYAN/Vianex: ps.inj.sol 3.75 mg/vial x 1kit, 11.25mg/vial x 1kit

ΟΚΤΡΕΟΤΙΔΗ Octreotide

Ενδείξεις: Μεγαλακρία για τη βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Λοιπές βλ. κεφ. 8.7.4.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Τοπικές: πόνος, αίσθημα νυγμού, καύσου ή μυρμηκιάσεων στη θέση της ένεσης με ερυθρότητα και οίδημα. Γαστρεντερικές: ανορεξία, ναυτία, έμετοι, σπαστικά κοιλιακά άλγη, μετεωρισμός, διάρροια και σταετόρροια. Υπεργλυκαιμία. Ηπατική ή χολική δυσλειτουργία: οξεία ηπατίτιδα, υπερχοληρυθιναιμία, σχηματισμός χολόλιθων.

Αλληλεπιδράσεις: Περιορίζει την εντερική απορρόφηση της κυκλοσπορίνης και επιβραδύνει της σιμετιδίνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση με βρωμοκρυστίνη αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της τελευταίας.

Προσοχή στη χορήγηση: Βλ. Λανρεοτιδίνη.

Δοσολογία: 0.05-0.1 mg υποδορίως ανά 8 ή 12 ώρες. Μέση δόση 0.2-0.3 mg, μέγιστη 1.5 mg ημερησίως ή για τη μορφή LAR αρχικώς 20 mg ενδομυϊκώς κάθε 4 εβδομάδες για 3 μήνες και στη συνέχεια προσαρμογή της δόσης ανάλογα με την ανταπόκριση, μέγιστη δόση 30 mg κάθε 4 εβδομάδες. Εναρξη της θεραπείας μια ημέρα μετά την τελευταία υποδόρια ένεση.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

SANDOSTATIN/Novartis: inj.sol 0.1mg/1ml-amp x 5, 0.5mg/1ml-amp x 5

Octreotide Acetate

SANDOSTATIN LAR/Novartis: ps.inj.sol 10mg/vial x 1+2amps-solv, 20mg/vial x 1+2amps-solv, 30mg/vial x 1+2amps-solv

ΣΕΤΡΟΡΕΛΙΞΗ Cetorelix

Ενδείξεις: Πρόληψη πρόωρης ωοθυλακιορρηξίας σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Αντενδείξεις: Κύηση, γαλουχία, μέτρια έως σοβαρή ηπατική και νεφρική βλάβη, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, ναυτία, έμετοι, σπανίως αντίδραση υπερευαίσθησίας.

Αλληλεπιδράσεις: Δεν υπάρχουν γνωστές.

Προσοχή στη χορήγηση: Εάν εμφανισθεί σύνδρομο διέγερσης των ωοθηκών αντιμετωπίζεται συμπτωματικά (ανάπαυση, ηλεκτρολύτες ενδοφλεβίως κλπ.). Δεν υπάρχει εμπειρία από επαναληπτική διέγερση ωοθηκών. Γενικώς το φάρμακο πρέπει να χορηγείται από εξειδικευμένους ιατρούς.

Δοσολογία: 0.25mg άπαξ ημερησίως, υποδορίως στο κατώτερο κοιλιακό τοίχωμα το πρωί. Η θεραπεία αρχίζει την 5η ή 6η ημέρα της διέγερσης των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες (ή κάθε βράδυ αρχίζοντας την 5η ημέρα της διέγερσης) και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της χορήγησης των γοναδοτροπινών περιλαμβανομένης και της ημέρας πρόκλησης της ωορρηξίας ή μέχρι το βράδυ πριν την ημέρα πρόκλησης της ωορρηξίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

CETROTIDE/Serono U.K.: ps.inj.sol 0.25mg/vial x 1 + 1pf.syr x 1ml-solv, x 7 + 7pf.syr x 1ml-solv, 3mg/vial x 1 + 1pf.syr x 1ml-solv

ΤΡΙΠΤΟΡΕΛΙΝΗ Triptorelin

Ενδείξεις: Ενδομητρίωση, ινομυώματα μήτρας. Συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνες για πρόκληση ωορρηξίας σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Πρώιμη ήβη προ της ηλικίας των 8 ετών στα κορίτσια και των 10 ετών στα αγόρια. Λοιπές βλ. κεφ. 8.7.4.

Αντενδείξεις: Κύηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Εξάψεις, ξηρότητα του κόλπου και απώλεια οστικής μάζας. Στις περιπτώσεις στειρότητας ενδέχεται να προκαλέσει υπερδιέγερση των ωοθηκών με πόνο στην πύελο ή την κοιλιακή χώρα.

Προσοχή στη χορήγηση: Τακτικός βιολογικός και κλινικός έλεγχος: οιστρογόνα πλάσματος, υπερηχογράφημα, οστική πυκνότητα. Να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν υπερπρολακτιναιμία (μειώνεται ο αριθμός των υποδοχέων της LHRH στην υπόφυση).

Δοσολογία: Σε ενδομητρίωση και ινομυώματα 3.75 mg ενδομυϊκώς κάθε 4 εβδο-

μάδες ή 11.25mg κάθε τρεις μήνες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει τις πρώτες 5 ημέρες του κύκλου. Σε γυναίκα στείροτητα 3.75 mg ενδομυϊκώς τη δεύτερη ημέρα του κύκλου. Πρώιμη ήβη σε παιδιά > 20 kg 3.75 mg ενδομυϊκώς κάθε 28 ημέρες, <20 kg ημίσεια δόση του 3.75mg κάθε 28 ημέρες.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

ARVEKAP/Ipssen: ly.pd.inj 0.1mg/vial x 7 + 7amp-solv- ps.inj.sol 3.75mg/vial x 1+1amp-solv

GONAPEPTYL DEPOT/Ferring: pd.s.in.sr 3.75 mg/pf.syr x 1 + 1pf.syr-solv

Triptorelin Pamoate

ARVEKAP/Ipssen: ps.inj.sol 11.25mg/vial x 1 + 1amp-solv+2

6.7.2 Ορμόνες υπόφυσης και αντιοιστρογόνα

Οι υποφυσιακές ορμόνες είναι πολυπεπτίδια ή γλυκοπρωτεΐνες και η έκκρισή τους ρυθμίζεται από τις υποθαλαμικές ορμόνες και τις ορμόνες των αδένων-στόχων δια μέσου του μηχανισμού της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορρύθμισης. Διακρίνονται σε ορμόνες του πρόσθιου και οπίσθιου λοβού.

Τα αντιοιστρογόνα δρουν στο επίπεδο του υποθαλάμου και προκαλούν έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς των οιστρογόνων.

6.7.2.1 Ορμόνες πρόσθιου λοβού και αντιοιστρογόνα

Από τις ορμόνες του πρόσθιου λοβού στη θεραπευτική χρησιμοποιούνται η **σωματροπίνη**, η **θυρεοτροπίνη**, οι **γοναδοτροπίνες** (χοριακή και εμμηνοπαυσιακή) και η **κορτικοτροπίνη** ή φλοιο-επινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH).

Η τελευταία λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της, αντικαταστάθηκε από το συνθετικό της ανάλογο τετρακοσactίδη, που όμως δεν κυκλοφορεί. Η τετρακοσactίδη χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Φαίνεται ότι σε ορισμένες περιπτώσεις νόσου του Crohn, βρογχικού άσθματος κλπ. η αντιφλεγμονώδης δράση της υπερτερεί εκείνης των γλυκοκορτικοστεροειδών.

Γοναδοτροπίνες

Ο έλεγχος της λειτουργίας των γονάδων ασκείται κυρίως μέσω των δύο γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης των γοναδοτροπινών, της **ωοθυλακιοτρόπου ή θυλακιοτρόπου** (Follicle Stimulating Hormone ή FSH) και της **ωχρινότροπου** (Luteinizing Hormone ή LH).

Οι γοναδοτροπίνες, που χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπευτική, παραλαμβάνονται από τα ούρα εμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η FSH είναι γενικώς υπεύθυνη για την ανάπτυξη των γεννητικών κυττάρων, της ωοθήκης και του όρχεως. Η LH δρα στα κύτταρα των γονάδων που παράγουν τις στεροειδείς ορμόνες, έτσι ώστε οι τελευταίες να διατηρούνται τοπικά και περιφερικά στα αναγκαία για τη λειτουργία του γεννητικού συστήματος επίπεδα. Η LH συμμετέχει επίσης στη διαδοχή των διεργασιών που οδηγούν στην ωοθυλακιορρηξία και είναι η κατεξοχήν υπεύθυνη ορμόνη για το γεγονός αυτό. Οι ορμόνες αυτές που ονομάζονται Γοναδοτροπίνες Εμμηνοπαυσιακές, Ανθρώπινες (hMG) σε συνδυασμό ή μόνη η θυλακιοτρόπος χρησιμοποιούνται στη θεραπεία περιπτώσεων στέρωσης με αποδεδειγμένη ανεπάρκεια της υπόφυσης.

Η **ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη** (hCG), πλακουντιακής προέλευσης, προσομοιάζει από άποψη δομής, με τις υποφυσιακές γοναδοτροπίνες.

Οι γοναδοτροπίνες που χρησιμοποιούνται ως ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα σε επιλεγμένες περιπτώσεις ανωοθυλακιορρηξίας είναι η FSH, η LH και η hCG.

Σε ανωοθυλακιορρηξία από υπερπρολακτιναιμία φάρμακα εκλογής είναι τα ντοπαμινεργικά θεραπευτικά φάρμακα της υπερπρολακτιναιμίας (βλ. 6.8).

ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΗ ΧΟΡΙΑΚΗ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ) Chorionic Gonadotropin (Human)

Ενδείξεις: Ανεπάρκεια έκκρισης ωχρινόποιατικής ορμόνης, κρυπορχία που δεν οφείλεται σε ανατομική βλάβη. Μαζί με hMG για την πρόκληση ωορρηξίας σε γυναίκες με δευτερογενή υπογοναδιασμό ή για την πρόκληση σπερματογένεσης

σε άνδρες. Επίσης σε δευτερογενή υπογοναδιασμό.

Αντενδείξεις: Καρκίνωμα προστάτη ή άλλη εξαρτώμενη από τα ανδρογόνα νεοπλασία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (σε συνδυασμό με hMG ή κλομιφαίνη). Πολύδυμη κύηση, υπετρίκωση, οίδημα, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης, πρήξιμο ήβη και σπανίως παραγωγή αντισωμάτων προς την ορμόνη.

Αλληλεπιδράσεις: Με hMG ή κλομιφαίνη (βλ. Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Προσοχή στη χορήγηση: Καρδιοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, άσθμα, επιληψία, ημικρανία.

Δοσολογία: Για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας 5000-10000 iu ενδομυϊκώς 24 ώρες μετά την τελευταία δόση hMG για 3-5 ημέρες ή 5000-10000 iu 5-7 ημέρες μετά την τελευταία δόση της κλομιφαίνης και εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις ωοθυλακιορρηξίας με αυτή την απλή αγωγή. Σε κρυπορχία 500-1500 iu ενδομυϊκώς 2-3 φορές την εβδομάδα για 3-6 εβδομάδες. Γενικά οι δόσεις εξατομικεύονται.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

PREGNYL/Organon: Iy.pd.inj 1500iu/amp x 3+3amp x 1ml-solv, 5000iu/amp x 3+3amp x 1ml-solv η hCG

ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΗ ΧΟΡΙΑΚΗ ΑΛΦΑ* Choriogonadotropin Alfa

N

Ενδείξεις: Θεραπεία γυναικών που υποβάλλονται σε επερωορρηξία πριν από τις τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η in vitro γονιμοποίηση. Επίσης ανωορρηκτικών και ολιγοωορρηκτικών γυναικών για πρόκληση ωορρηξίας.

Αντενδείξεις: Διόγκωση ή κύστη των ωοθηκών που δεν οφείλεται στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, καρκίνος ωοθηκών, μήτρας, μαστών, όγκοι υποθαλάμου και υπόφυσης, εξωμήτριος κύηση τους προηγούμενους 3 μήνες, ενεργές θρομβοεμβολικές παθήσεις, γυναικολογικές αιμορραγίες άγνωστης αιτιολογίας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνδρομο υ-

περδιέγερσης των ωοθηκών (ευμεγέθεις κύστεις ωοθηκών επιρρεπείς σε ρήξη, ασκίτις, κυκλοφορικές διαταραχές), ναυτία, έμετοι, κοιλιακά άλγη, κεφαλαλγία, κόπωση, πόνος στο σημείο της ένεσης, σπανίως ψυχικές διαταραχές, διάρροια, μαστωδυνία, θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Αλληλεπιδράσεις: Δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές.

Προσοχή στη χορήγηση: Αποκλεισμός στειρότητας άλλης αιτιολογίας (από ανεπάρκεια θυρεοειδούς, επινεφριδίων, υπερπρολακτιναιμία και όγκους υποθαλάμου και υπόφυσης).

Παρακολούθηση των επιπέδων της οιστραδιόλης και της απάντησης των ωοθηκών με υπερηχογράφημα.

Δοσολογία: 250mcg 24-48 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση FSH ή hMG, οι οποίες χορηγούνται για την επίτευξη της βέλτιστης ανάπτυξης των ωοθυλακίων.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

OVITRELLE/Serono U.K.: ps.inj.sol 250mcg/1ml-vial x 1+1amp x 1ml-solv- inj.sol 250mcg/0.5ml-pf.syr x 1

* Recombinant human Chorionic Gonadotropin

ΘΥΛΑΚΙΟΤΡΟΠΟΣ ΟΡΜΟΝΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ*
Follicle Stimulating Hormone Human

Βλ. Μενοτροπίνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

ALTERMON/Φاران: ly.pd.inj 75 iu/vial x 1+1amp x 2ml-solv

* Γοναδοτροπίνη Εμμηνοπαυσιακή Ανθρώπινη FSH (Human Menopausal Gonadotrophin FSH)

ΘΥΛΑΚΙΟΤΡΟΠΙΝΗ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΑΛΦΑ*
Recombinant Human Follitropin Alfa

Ενδείξεις: Πρόκληση πολυωοθυλακικής ανάπτυξης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υπερωορρηξία με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Αντενδείξεις-Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Βλ. Μενοτροπίνη.

Αλληλεπιδράσεις: Συγχρόνηση με άλλα φάρμακα που διεγείρουν την ωορρηξία ενδυναμώνει τη δράση της, ενώ η ταυτόχρονη χρήση διεγερτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών μπορεί να απαιτήσει αύξηση της δόσης.

Προσοχή στη χορήγηση: Χορηγείται σε επιλεγμένες περιπτώσεις και με την επίβλεψη ειδικών επιστημόνων. Τακτικός έλεγχος της ωοθηκικής απόκρισης με υπερηχογράφημα ειδικά σε ασθενείς με νόσο πολυκυστικών ωοθηκών. Η πρώτη ένεση με ιατρική παρακολούθηση και δυνατότητες ανάνηψης για περίπτωση υπερεασθησίας.

Δοσολογία: 150-225 iu υποδορίως ημερησίως από τη 2η ή 3η ημέρα του κύκλου μέχρις ότου επιτευχθεί ικανοποιητική ανάπτυξη ωοθυλακίου. Η δοσολογία μπορεί να προσαρμοσθεί ανάλογα με την ανταπόκριση με μέγιστη δόση 450 iu ημερησίως.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

GONAL-F/Serono U.K.: ps.inj.sol 75 iu (5.5 mcg)/vial x 1+1pf.syr x 1ml-solv, x 1+1vial x 1ml-solv, 450iu (33mcg)/0.75ml x 1vial +1pf.syr x1ml-solv, 1050iu (77mcg) /1.75ml x 1vial+1 pf.syr x 2ml-solv- in.so.pf.p 300iu/0.5ml-pen x 1, 450iu/0.75 ml-pen x 1, 900iu/1.5ml-pen x 1

* Recombinant human Follicle Stimulating Hormone ή rhFSH

ΘΥΛΑΚΙΟΤΡΟΠΙΝΗ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΒΗΤΑ*
Recombinant Human Follitropin Beta

Ενδείξεις: Στη γυναίκα, σε περιπτώσεις ανωορρηκτικής στειρότητας οφειλομένης σε υποθαλαμο-υποφυσιακή δυσλειτουργία, σε σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μετά ανεπιτυχή απάντηση σε αγωγή με κτηρική κλομιφένη για επαγωγή ωορρηξίας και σε περιπτώσεις ελεγχόμενης πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακικής ανάπτυξης στο πλαίσιο προγραμμάτων εξωσωματικής τεχνητής γονιμοποίησης. Στον άνδρα, αζωοσπερμία υποθαλαμο-υποφυσιακής αιτιολογίας.

Αντενδείξεις: Κύστεις ωοθηκών, σε ογκωτικές εξεργασίες ωοθηκών, μήτρας. Αδιάγνωστη κοιλιακή αιμορραγία. Πρωτο-

παθής ανεπάρκεια ωοθηκών, δυσπλασία γεννητικών οργάνων όπως και ινομυωματώδεις όγκοι της μήτρας ασύμβατοι με κύηση. Μη διερευνημένες και αξιολογηθείσες εξεργασίες της υπόφυσης. Κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών στο 5% των ασθενών, πολυδύναμη εγκυμοσύνη, τα οποία προλαμβάνονται με στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ήπιες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως κνησμός, ερυθρήμα, πόνος, οίδημα, ενώ δεν έχουν αναφερθεί γενικευμένες αντιδράσεις.

Δοσολογία: Λόγω της ύπαρξης μεγάλων δια- και ενδοατομικών διαφοροποιήσεων στην ανταπόκριση της εφαρμοζόμενης αγωγής, σε ανωορρηκτική υπογονιμότητα το εκάστοτε δοσολογικό σχήμα να εξατομικεύεται ανάλογα με την ωοθηκική απάντηση, όπως αυτή καθορίζεται στην πορεία της αγωγής από τα υπερηχογραφικά ευρήματα των ωοθηκών-ενδομητρίου και των επιπέδων της οιστραδιόλης στο αίμα. Συνήθως συνιστάται η έναρξη αγωγής με χορήγηση μικρών δόσεων και η περαιτέρω τροποποίηση αποφασίζεται ανάλογα με την εκάστοτε απάντηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

PUREGON/Organon Holland: inj.sol 50 iu/0.5 ml x 1vial, x 5vials, 100 iu/vial x 1, x 5, 150iu/vial x 1, x 5, 200 iu/vial x 1, x 5, x 10, 300iu/0.36ml 1cartridge x 0.480ml, 600iu /0.72ml 1cartridge x 0.840ml, 900 iu/1.08ml 1φυσίγγιο-ly.pd.inj 50iu/amp x 3 +3amps x 1 ml-solv, 100iu/amp x 1 +1amp x 1ml-solv, x 5 +5amps x 1ml-solv

* Recombinant human Follicle Stimulating Hormone ή rhFSH

ΛΟΥΤΡΟΠΙΝΗ ΑΛΦΑ* Lutropin Alfa

N

Ενδείξεις: Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με βαριά ανεπάρκεια LH και FSH, χορηγούμενη σε συνδυασμό με ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH).

Αντενδείξεις: Διόγκωση των ωοθηκών ή ύπαρξη κύστης που δεν οφείλεται σε πολυκυστική νόσο των ωοθηκών, όγκοι υποθαλάμου και υπόφυσης, καρκίνος ω-

οθηκών, μήτρας ή μαστού, κολπική αιμορραγία άγνωστης αιτιολογίας, υπερευαίσθησις στις γοναδοτροπίνες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Κεφαλαλγία, υπνηλία, κοιλιακά άλγη, ναυτία, έμετοι, πόνοι στην πύελο, σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, κύστη ωοθηκών, μαστωδυνία, εξωμήτρια κύηση, θρομβοεμβολικά επεισόδια, συστοφή των εξαρτημάτων, αιμοπεριτόναιο.

Αλληλεπιδράσεις-Προσοχή στη χορήγηση:

Να μη χορηγείται στην ίδια ένεση με άλλα φάρμακα εκτός από την FSH. Να αποκλειστούν περιπτώσεις υπογονιμότητας που οφείλονται σε υποθυρεοειδισμό, ανεπάρκεια επινεφριδίων, υπερπρολακτιναιμία και όγκους της υπόφυσης ή του υποθαλάμου. Παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ωοθηκών με υπερηχογράφημα και μετρήσεις της οιστραδιόλης. Δεν χορηγείται σε κύηση και γαλουχία.

Δοσολογία: Εξατομικεύεται. Συνήθως έναρξη με 75IU σε συνδυασμό με 75-150IU FSH ημερησίως. Πιθανή προσαύξηση κατά 37.5-75IU ανά διστήματα 7-14 ημερών ανάλογα με την ανταπόκριση. Η θεραπεία γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικευμένου σε θέματα υπογονιμότητας.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

LUPERVIT/Serono U.K.: ps.inj.sol 75iu/1ml-vial x 1 + 1amp x 1ml-solv, x 3 + 3amps x 1ml solv, x 1+1vial x 1ml-solv, x 3+3vials x 1ml-solv

* Recombinant human Luteinising Hormone ή rhLH

ΜΕΝΟΤΡΟΠΙΝΗ* Menotrophin

Ενδείξεις: Στείρωση από ανεπάρκεια έκκρισης θυλακιοτρόπου ορμόνης, αμηνόρροια, ανωοθυλακιορρηκτικός κύκλος, διαταραχή σπερματογένεσης.

Αντενδείξεις: Υψηλά επίπεδα γοναδοτροπινών στα ούρα, μητρορραγίες αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, διόγκωση ωοθηκών, καρκίνος μαστού και γεννητικού συστήματος, κύηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Αντιδράσεις υπερευαίσθησις στο φάρμακο σε συνδυασμό με σύνδρομο υπερδιέγερσης

των ωοθηκών παρατηρείται στο 0.5-4% των ασθενών: διόγκωση ωοθηκών, ασκίτης, υδροθώρακας, υποογκαιμία, ενίοτε shock. Αιμοπερίτοναιο από ρήξη ωοθηκικής κύστης, πυρετός και θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν επίσης αναφερθεί. Πολύδυμη κύηση (περίπου 20% των περιπτώσεων). Γυναίκομαστία στον άνδρα.

Αλληλεπιδράσεις: Βλ. Γοναδοτροπίνη χοριακή.

Προσοχή στη χορήγηση: Στενή παρακολούθηση της αντίδρασης των ωοθηκών.

Δοσολογία: Στην ανωοθυλακιορρηξία η δόση εξαρτάται. Συνήθως η αγωγή αρχίζει με μια φύσιγγα την ημέρα μέχρι την επίτευξη ωοθυλακικής ωρίμανσης. Μετά 24 ώρες από την τελευταία δόση χορηγούνται 5000-10000 iu χοριακής γοναδοτροπίνης για να προκληθεί ωοθυλακιορρηξία. Η δόση αναπροσαρμόζεται ανάλογα με την ανταπόκριση της ασθενούς. Σε διαταραχή της σπερματογένεσης χορηγείται μια φύσιγγα κάθε 2-3 ημέρες μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητική σπερματογένεση.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

MENOGON/Chemipharm: ps.inj.sol (75iu FSH+75iu LH)/amp x 5+5amps-solv

MERIONAL/Φαρμα: ly.pd.inj (75iu FSH+75iu LH)/vial x 1+1amp x 1ml-solv

* Γοναδοτροπίνες Εμμηνοπαυσιακές, Ανθρώπινες (Human Menopausal Gonadotrophins ή hMG) FSH και LH σε αναλογία 1:1

Θυρεοτροπίνη

Η θυρεοτροπίνη άλφα είναι η ανασυνδυασμένη μορφή (παράγεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA) της θυρεοτροπίνης ή θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και χρησιμοποιείται διαγνωστικώς.

ΘΥΡΕΟΤΡΟΠΙΝΗ ΑΛΦΑ*

Ενδείξεις: Ανίχνευση υπολειμμάτων θυρεοειδούς και καρκίνου του θυρεοειδούς σε ασθενείς μετά από θυρεοειδεκτομή (για λεπτομερείς οδηγίες βλ. εγκεκριμένα στοιχεία του προϊόντος).

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία στην ορμόνη διεγερσης θυρεοειδούς βοοειδούς ή ανθρώπου. Κύηση, γαλουχία.

Αλληλεπιδράσεις : Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα. Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις με τις ορμόνες T3 και T4 όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα.

Προσοχή στη χορήγηση: Η παρουσία αυτοαντισωμάτων Tg (TgAb) αναμένεται σε 18-40% των ασθενών με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς και μπορεί να προκαλέσει ψευδώς αρνητικές μετρήσεις Tg στον ορό. Συνεπώς είναι απαραίτητοι και οι δύο προσδιορισμοί TgAb και Tg.

Δοσολογία: 0.9 mg ανά 24ωρο για δύο δόσεις, με ενδομυϊκή ένεση στον γλουτό (για λεπτομερείς οδηγίες βλ. εγκεκριμένα στοιχεία του σκευάσματος).

Φαρμακευτικά προϊόντα:

THYROGEN/Genzyme Ολλανδία: pd.inj.sol 0.9 mg/vial x 2

* Recombinant human Thyroid Stimulating Hormone ή rhTSH

Αυξητική ορμόνη

Η αυξητική ορμόνη χρησιμοποιείται σε καταστάσεις ανεπαρκούς έκκρισής της.

Η αυξητική ορμόνη ανθρώπινης προέλευσης (σωματοτροπίνη) αντικαταστάθηκε από τη σωματοτροπίνη με σύνθεση ανάλογη της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης παραγόμενη με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και χρησιμοποιείται κάτω από αυστηρές προδιαγραφές με την έγκριση ενδοκρινολογικών κέντρων.

ΣΩΜΑΤΡΟΠΙΝΗ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ)* Somatropin (Human Recombinant)

Ενδείξεις: Βλ. Δοσολογία.

Αντενδείξεις: Σε ασθενείς που εμφανίζουν ενδείξεις ενδοκρανιακού όγκου σε εξέλιξη. Σύγκλιση επιφύσεων. Να διακόπτεται μετά από μεταμόσχευση νεφρών. Κύηση και γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Κατακράτηση υγρών με περιφερικό οίδημα, σπινίως καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε σακχαρώδη διαβήτη παρακολούθηση του σακχάρου και σε νεφρική ανεπάρκεια της

στάθμης κρεατινίνης και ουρίας. Έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς διότι ενίοτε προκαλείται υποθυρεοειδισμός. Εξαιτίας του κινδύνου επιφυσιολίσθησης να παρακολουθούνται τα παιδιά για τυχόν πόνους στο ισχίο ή το γόνατο. Παρακολούθηση τυχόν σημείων ενδοκρανιακής υπέρτασης. Εάν συνυπάρχει ενδοκρανιακή βλάβη παρακολούθηση για τυχόν εξέλιξη ή υποτροπή.

Δοσολογία: Χορηγείται υποδορίως. Ανεπαρκής έκκριση αυξητικής ορμόνης α) σε παιδιά 25-35mcg/kg ή 0.7-1mg/m² που ισοδυναμούν με 0.07-0.1iu/kg ή 2-3iu/m² ημερησίως β) σε ενήλικες 0.15-0.3 mg που ισοδυναμούν με 0.45-0.9 iu ημερησίως αυξανόμενο μέχρι το μέγιστο 1 mg ημερησίως. Σύνδρομο Turner 45-50 mcg/ kg ή 1.4-1mg / m² που ισοδυναμούν με 0.14iu / kg ή 4.3iu / m² ημερησίως. Καθυστερήση ανάπτυξης παιδιών προεφηβικής ηλικίας, λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας 45-50 mcg/ kg ή 1.4mg/ m² που ισοδυναμούν με 0.14iu/ kg ή 4.3iu/ m² ημερησίως (1mg ≅3iu).

Φαρμακευτικά προϊόντα:

GENOTROPIN(ΜΕ ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΟ)/Pfizer: ps.inj.sol 5.3mg/cartridge x 1
 HUMATROPE/Φαρμασερβ Λίλλυ: ps.inj.sol 6mg/cartridge x 1+ 1syr x 3.15 ml-solv, 12mg/cartridge x 1 +1syr x 3.15 ml-solv
 NORDITROPIN SIMPLEXX/Novo Nordisk: inj. sol 5mg/1.5ml-cartridge x 1
 NUTROPINAQ/Ipsen: inj.sol 10mg/2ml 1φυσίγγιο γυαλ. x 2ml, 3φυσίγγια γυαλ. x 2ml
 SAIZEN/Serono: ps.inj.sol 8mg/vial x 1+1 cartridge-solv, x 1+1 cartridge-solv (click easy)
 ZOMACTON/Ferring: ly.pd.inj 12iu(4mg)/ vial x 1+1amp x 3.5ml-solv

* ή Αυξητική Ορμόνη, συνθετική Ανθρώπιν (Synthetic Human Growth Hormone)

Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αυξητικής ορμόνης

Το ανάλογο της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης πεγκβισομάντη παράγεται με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA και έχει τροποποιηθεί γενετικά ώστε να καταστεί εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της.

ΠΕΓΚΒΙΣΟΜΑΝΤΗ Pegvisomant

N

Ενδείξεις: Μεγαλακρία όταν η έκκριση της αυξητικής ορμόνης δεν ομαλοποιηθεί με χειρουργική ή ακτινοθεραπεία.

Αντενδείξεις: Κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Δυσκοιλιότητα ή διάρροια, μετεωρισμός, γριππώδες σύνδρομο, κόπωση, αρθραλγίες, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, τρόμος, εφίδρωση, δερματικά εξανθήματα, υπέρταση, αύξηση βάρους, χοληστερίνης, σακχάρου, διαταραχές ηπατικής λειτουργίας, αύξηση ή ελάττωση λευκοκυττάρων, θρομβοπενία, τοπικές αντιδράσεις στα σημεία των ενέσεων.

Αλληλεπιδράσεις: Δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς (βλ. Προσοχή στη χορήγηση).

Προσοχή στη χορήγηση: Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή υπογλυκαιμικά φάρμακα πιθανώς θα απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας (κίνδυνος υπογλυκαιμίας). Πιθανή αύξηση του μεγέθους των όγκων της υπόφυσης που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη (παρακολούθηση οπτικού πεδίου). Η αναστολή της δράσης της αυξητικής ορμόνης οδηγεί σε μειωμένες συγκεντρώσεις του ινσουλινομόρφου αυξητικού παράγοντα Ι (IGF-I), η στάθμη του οποίου πρέπει να μετράται ανά 4-6 εβδομάδες για τυχόν προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολούθηση τραυματισμών και τυχόν σημείων αποφρακτικής νόσου των χοληφόρων οδών. Πιθανή αύξηση της γονιμότητας και σύσταση για λήψη επαρκών αντισυλληπτικών μέτρων.

Δοσολογία: 80mg υποδορίως ως δόση εφόδου. Στη συνέχεια 10mg ημερησίως. Μέγιστη δόση 30mg ημερησίως. Δεν έχει επιβεβαιωθεί η ασφάλειά της σε παιδιά.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

SOMAVERT/Pfizer: ps.inj.sol 10mg/vial x 30+30vial-solv, 15mg/vial x 30+30vial-solv, 20mg/vial x 30+30vial-solv

Αντιοιστρογόνα

Ως αντιοιστρογόνα θεωρούνται οι ουσίες κτηρική κλομιφαίνη και ταμοξифαίνη, οι οποίες λόγω των ενδείξεών τους περιγράφονται η μεν πρώτη στο παρόν κεφάλαιο, η δε δεύτερη στο κεφ. 8.7.4.

Η κιτρική κλομιφαίνη χρησιμοποιείται σε ορισμένες περιπτώσεις ανωθυλακιορρηξίας, δρα στο επίπεδο του υποθαλάμου καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς των οιστρογόνων και προκαλεί έτσι έκκριση γοναδοτροπινών. Αποτελεί το φάρμακο εκλογής σε περιπτώσεις συνδρόμου πολυκυκτωτικών ωοθηκών, μόνη ή σε συνδυασμό με hCG.

ΚΛΟΜΙΦΑΙΝΗ ΚΙΤΡΙΚΗ Clomiphene Citrate

Ενδείξεις: Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε λειτουργική διαταραχή του υποθαλάμου - υποφυσιακού άξονα. Διαγνωστική χρήση στον έλεγχο του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - γονάδες.

Αντενδείξεις: Καρκίνος ενδομητρίου ή μαστού, κύηση, θρομβοεμβολική νόσος, ηπατική ανεπάρκεια, ίκτερος, επιληψία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Στις συνιστώμενες δόσεις είναι ασυνήθεις. Ως συννηθέστερες αναφέρονται αγγειοκινητικές διαταραχές (εξάψεις), πόνοι και μετεωρισμός της κοιλίας, διόγκωση ωοθηκών και οπτικές διαταραχές. Επίσης σπανιότερα αναφέρονται κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγοι, μνο- ή μητρορραγίες, νευρικότητα, αύπνια, κόπωση, κατάθλιψη, εξανθήματα, αύξηση βάρους και όρεξης, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, αυτόματες εκτρώσεις, ποιοτική και ποσοτική διαταραχή της τραχηλικής βλέννας, παροδική τριχόπτωση.

Αλληλεπιδράσεις: Ψευδώς αυξημένες τιμές στον προσδιορισμό της θυροξίνης.

Προσοχή στη χορήγηση: Χορηγείται σε επιλεγμένες περιπτώσεις και πάντοτε υπό την επίβλεψη του ειδικού. Σε εμφάνιση συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών επιβάλλεται στενή ιατρική παρακολούθηση. Σε εμφάνιση οπτικών διαταραχών διακοπή του φαρμάκου και μη επαναχορήγηση του. Συνιστάται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Δοσολογία: 50-200 mg την ημέρα από την 5η έως την 9η ημέρα του κύκλου.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

CLOMIPHEN CITRATE/ΑΝΦΑΡΜ/Ανφαρμ:
tab 50mg x24

SERPAFAR/Φαραφ: tab 50mg x20

6.7.2.2 Ορμόνες οπίσθιου λοβού

Από τις ορμόνες του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης η **βαζοπρεσσίνη** έχει σχεδόν πλήρως υποκατασταθεί από το συνθετικό της ανάλογο **δεσμοπρεσσίνη**.

Η **ωκυτοκίνη** χρησιμοποιείται ως μητροσπαστικό (βλ. κεφ. 7.3.1).

ΔΕΣΜΟΠΡΕΣΣΙΝΗ Desmopressin

Ενδείξεις: Άποιοι διαβήτης (διαγνωστικός και θεραπευτικός). Δοκιμασία συμπνευκτικής ικανότητας των νεφρών.

Αντενδείξεις: Ψυχογενής πολυδιψία, καρδιακή ανεπάρκεια και άλλες παθήσεις που απαιτούν θεραπεία με διουρητικά, υπερευαίσθησία στο συντηρητικό χλωριουτανόλη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Κατακράτηση υγρών και υπονατρίαμία με πιθανότητα σπασμών, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι. Αγγειοσύσπαση.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε καταστάσεις που είναι ανεπιθύμητη η αγγειοσύσπαση ή η κατακράτηση υγρών: νεφρική, καρδιακή, στεφανιαία ανεπάρκεια. Άσθμα, ημικρανίες, επιληψία. Κύηση, υπέρταση.

Δοσολογία: Υποφυσιογενής άποιοι διαβήτης: Η δόση γενικά εξατομικεύεται. Συνήθως 0.1-0.2 ml (10-20 µg) την ημέρα σε 1-2 δόσεις. Παιδιά 3 μηνών-12 ετών 0.05-0.1 ml (5-10 µg) την ημέρα σε 1-2 δόσεις. Δοκιμασία συμπνευκτικής ικανότητας των νεφρών: σε ασθενείς με βάρος <10 kg 0.1 ml (10 µg), 10-30 kg 0.2 ml (20 µg), 30-50 kg 0.3 ml (30 µg), >50 kg 0.4 ml (40 µg). Μετά από τη χορήγηση ούρα τα οποία συλλέγονται εντός μιας ώρας, απορρίπτονται. Κατά τη διάρκεια του επομένου 8ώρου, συλλέγονται 2 κλάσματα ούρων για μέτρηση της ωσμωτικότητας. Όταν χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς λόγους, η κατανάλωση υγρών να μην υπερβαίνει το 0.5 lt, από 1 ώρα πριν μέχρι 8 ώρες μετά τη χορήγηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Desmopressin Acetate

DEFIRIN/Ferring: nas.sol 0.01% (0.1mg/ml) fl x 2.5ml

MINIRIN/Ferring: m.d.nas.sp 10mcg/dose vial x 2.5ml

6.8 Διεγέρτες ντοπαμινικών υποδοχέων

Οι ουσίες **βρωμοκρυπτίνη** και **λισουρίδη**, που είναι παράγωγα της εργοταμίνης διεγείρουν τους υποδοχείς της ντοπαμίνης και αναστέλλουν την έκκριση της προλακτίνης από την υπόφυση. Χρησιμοποιούνται για τη διακοπή της γαλουχίας όταν αποτύχουν απλούστερα μέσα, σε γαλακτόρροια, σε προλακτινώματα, καθώς και σε ανωσθυλακιορρηξία από υπερπρολακτιναίμια προκαλώντας αύξηση στην έκκριση του ανασταλτικού παράγοντα της προλακτίνης αποκαθιστώντας έτσι στο φυσιολογικό τα επίπεδά της. Αναστέλλουν την έκκριση της αυξητικής ορμόνης και χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις μεγαλακρίας. Η θεραπεία, συνήθως μακροχρόνια, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση σε σημαντικό ποσοστό του μεγέθους των αδενωμάτων.

Η **καβεργολίνη**, παράγωγο της εργοταμίνης, έχει παρόμοια δράση και θεραπευτικές ενδείξεις όπως η βρωμοκρυπτίνη, αλλά μακρότερη διάρκεια. Η μακρά διάρκεια δράσης της καβεργολίνης (επίδραση στην ελάττωση της προλακτίνης στον ορό) οφείλεται στην παρατεταμένη παραμονή της στην υπόφυση. Επιπλέον, ασκεί ειδικότερη ντοπαμινεργική διέγερση επί των Δ2 υποδοχέων των λακτοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης. Ως εκ τούτου, χαρακτηρίζεται από εντελώς επιλεκτική δράση και δεν επιδρά στη βασική έκκριση άλλων ορμονών της υπόφυσης.

Η **κινανολίδη** έχει δράση όμοια με αυτή των αγωνιστών της ντοπαμίνης που είναι παράγωγα της εργοταμίνης.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί αιφνίδια έναρξη ύπνου με τους αγωνιστές της ντοπαμίνης (βλ. κεφ. 4.6.1).

ΒΡΩΜΟΚΡΥΠΤΙΝΗ ΜΕΘΑΝΟΣΟΥΛΦΟΝΙΚΗ Bromocriptine Mesilate

Ενδείξεις: Προλακτινοεξαρτώμενες διαταραχές του κύκλου ή και γαλακτόρροια, προλακτινοεξαρτώμενος ανδρικός υπογοναδισμός, στειρώση, προλακτινοεξαρτώμενο προεμμηνορροιακό σύνδρομο π.χ. κυκλική μασταλγία, προλακτινοπαραγωγά αδενώματα υπόφυσης, υποφου-

σιακά αδενώματα που παράγουν αυξητική ορμόνη, μασταλγία ινώδους κυστικής μαστοπάθειας, σύνδρομο γαλακτόρροιας ή και αμηνόρροιας μετά τη διακοπή λήψης αντισυλληπτικών δισκίων, αναστολή ή διακοπή της γαλουχίας, μεγαλακρία. Λοιπές βλ. κεφ. 4.6.1.

Αντενδείξεις: Υπέρταση κύησης, μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση, έμφραγμα μυοκαρδίου και άλλες σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπτώματα και/ή ιστορικό σοβαρών ψυχικών διαταραχών, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ναυτία, έμετοι, δυσκολιότητα, gastroρραγία, κεφαλαλγία, ζάλη, ορθοστατική υπόταση, λιποθυμία, υπνηλία, ξηροστομία, μυϊκές συσπάσεις, εργοτισμός, διέγερση, σύγχυση, παραισθήσεις, δυσκινησία.

Αλληλεπιδράσεις: Η λήψη οινόπνευματος μειώνει την ανοχή στο φάρμακο. Ιδιαίτερη προσοχή στη συγχρόνηση αντιπυρετασικών (επίταση υποτασικών ενεργειών). Η ταυτόχρονη χρήση μακρολιδικών αντιβιοτικών ή της οκτρεοτίνης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της βρωμοκρυπτίνης στο πλάσμα.

Προσοχή στη χορήγηση: Υπέρταση, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, σύνδρομο Raynaud.

Σε κύηση χορηγείται μόνο σε περίπτωση εξωεπιπιακής επέκτασης προλακτινώματος. Σε μακροχρόνια λήψη συνιστάται γυναικολογική εξέταση κάθε 12 μήνες σε γυναίκες με έμμηνη ρύση και κάθε 6 μήνες σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Λόγω των υποτασικών εκδηλώσεων που μπορεί να παρουσιασθούν (ιδιαίτερα κατά τις πρώτες ημέρες της αγωγής) με αποτέλεσμα τη μειωμένη εγρήγορση, οι ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα (βλ. και κεφ. 4.6.1).

Δοσολογία: Προλακτινοεξαρτώμενες διαταραχές του κύκλου ή και γαλακτόρροια, σύνδρομο γαλακτόρροιας ή και αμηνόρροιας μετά τη διακοπή λήψης των αντισυλληπτικών: 1.25mg 2-3 φορές ημερησίως. Αν απαιτηθεί αύξηση προοδευτικά σε 2.50mg 2-3 φορές ημερησίως. Κυκλική μασταλγία: Έναρξη την 14η μέρα του κύκλου με 1.25mg ημερησίως

και αύξηση τμηματικά κατά 1.25mg ημερησίως έως 2.5 mg δύο φορές την ημέρα. Προλακτινοεξαρτώμενος ανδρικός υπογοναδισμός, στείρωση: 1.25mg 2-3 φορές ημερησίως, αυξάνοντας βαθμιαίως σε 5-10mg ημερησίως. Προλακτινοπαραγωγά αδενώματα υπόφυσης: 1.25mg 2-3 φορές ημερησίως, αυξάνοντας βαθμιαίως όπως απαιτείται. Μεγαλακρία, υποφυσιακά αδενώματα που παράγουν αυξητική ορμόνη: Αρχικά 1.25mg 2-3 φορές ημερησίως, αυξάνοντας βαθμιαίως σε 10mg έως 20mg ημερησίως, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση. Αναστολή ή διακοπή της γαλουχίας: 2.50mg δύο φορές ημερησίως, με το πρωινό και το βραδινό φαγητό για 14 ημέρες. Για την πρόληψη της έναρξης παραγωγής γάλακτος, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατό γρηγορότερα μετά τον τοκετό ή την αποβολή. Μασταλγία ινώδους κυστικής mastopatheias: 1.25mg 2-3 φορές ημερησίως, αυξάνοντας βαθμιαίως σε 5-7.50mg ημερησίως.

Φαρμακευτικά προϊόντα*:

PARLODEL/Novartis: tab 2.5mg x 30- caps 5mg x 30, 10mg x 30

* Οι περιεκτικότητες εκφράζονται σε Βρωμοκρυπτίνη

ΚΑΒΕΡΓΟΛΙΝΗ Cabergoline

Ενδείξεις: Αναστολή ή διακοπή γαλουχίας μετά τον τοκετό, σε περιπτώσεις δυσανεξίας άλλων φαρμάκων για αυτήν την ένδειξη. Υπερπρολακτιναιμία (συμπεριλαμβανομένων αμηνόρροιας, ολιγομηνόρροιας, ανωορρηξίας και γαλακτόρροιας). Αδενώματα της υπόφυσης που εκκρίνουν προλακτίνη (μικρο- και μακροπρολακτινώματα), ιδιοπαθής υπερπρολακτιναιμία ή σύνδρομο κενού επιπέδου που σχετίζεται με υπερπρολακτιναιμία.

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία στα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας. Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Ανπιθύμητες ενέργειες: Υπόταση, ζάλη, ίλιγγος, κεφαλαλγία, ναυτία, σωματική ε-

ξασθένιση, επιγαστρικό-κοιλιακό άλγος, επίταση, ημιανοψία, εμετός, αδυναμία, εξάψεις και συγκοπτικά (λιποθυμικά) επεισόδια.

Αλληλεπιδράσεις: Με ανταγωνιστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων (φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόλες, θειοξανθένια, μετοκλοπραμίδη), επειδή ενδέχεται να προκληθεί μείωση της αποτελεσματικότητας της. Συγχορήγηση μακρολιδικών αντιβιοτικών ή οκτρεοτίδης μπορεί να αυχθεί οι επίπεδα της καβεργολίνης στο πλάσμα. Ιδιαίτερη προσοχή στη συγχορήγηση αντιυπερτασικών (επίταση υποτασικών ενέργειας).

Προσοχή στη χορήγηση: Σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς νόσους, ηπατική, νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο Raynaud, έλκος στομάχου ή με ιστορικό ψυχικών διαταραχών ή γαστρεντερικής αιμορραγίας. Επίσης δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με προεκλαμψία ή με υπέρταση μετά τον τοκετό. Πριν από τη χορήγηση πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κύησης. Η σύλληψη θα πρέπει να αποφεύγεται για διάστημα τουλάχιστον 1 μηνός από την διακοπή της. Στην περίπτωση που αποτύχει η αναστολή της έκκρισης του γάλακτος από τη χορήγηση της οι λεχώνες δεν πρέπει να θηλάζουν, επειδή δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της ουσίας στο μητρικό γάλα. Να παρακολουθείται η ΑΠ (κίνδυνος υπότασης). Λόγω των υποτασικών εκδηλώσεων που μπορεί να παρουσιαστούν (ιδιαίτερα κατά τις πρώτες ημέρες της αγωγής) με αποτέλεσμα τη μειωμένη εγρήγορση, οι ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα (βλ. και κεφ. 4.6.1).

Δοσολογία: Αναστολή έναρξης γαλουχίας 1 mg σε εφάπαξ χορήγηση, κατά τη διάρκεια της πρώτης ημέρας μετά τον τοκετό. Διακοπή γαλουχίας 0.25 mg ανά 12ωρο για διάστημα δύο ημερών (συνολική δόση 1 mg). Διαταραχές υπερπρολακτιναιμίας αρχικός 0.5 mg ανά εβδομάδα, σε δύο δόσεις των 0.25 δύο ημέρες την εβδομάδα. Η εβδομαδιαία δόση αυξάνεται βαθμιαία κατά 0.5 mg κάθε εβδομάδα σε μηνιαία διαστήματα. Συνήθης δόση 1 mg εβδομαδιαίως, εύρος

0.25-2 mg εβδομαδιαίως (άνω του 1 mg εβδομαδιαίως, σε 2 δόσεις). Συνιστάται παρακολούθηση, σε μηνιαία μεσοδιαστήματα, των επιπέδων της προλακτίνης στον ορό.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

DOSTINEX/Pfizer: tab 0,5mg x 2, x 8

ΚΙΝΑΓΟΛΙΔΗ Quinagolide

Ενδείξεις: Υπερπρολακτιναιμία (ιδιοπαθής ή προερχόμενη από μικροαδένωμα ή μακροαδένωμα της υπόφυσης που εκκρίνει προλακτίνη).

Αντενδείξεις: Όπως και οι λοιποί ντοπαμινεργικοί αγωνιστές. Βεβαρημένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία.

Δοσολογία: Αρχικά 25 mcg κατά την κατάκλιση επί 3 ημέρες. Προοδευτική αύξηση ανά 3 ημέρες κατά 25 mcg μέχρις επίτευξης της δόσης συντήρησης (συνήθως 75-150 mcg).

Λοιπά: Βλ. Βρωμοκρυπτίνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

Quinagolide Hydrochloride

NORPROLAC/Ferring: συνδυασμένη συσκευασία tab 25mcg x 3 + tab 50mcg x 3, tab 75mcg/tab x 30, 150mcg/tab x 30

ΛΙΣΟΥΡΙΔΗ Lisuride

Ενδείξεις: Αναστολή ή διακοπή της γαλουχίας, γαλακτόρροια, αμνόρροια ή στειρότητα οφειλόμενες στην προλακτίνη, μεγαλακρία.

Αντενδείξεις: Βαριές αρτηριοπάθειες, στεφανιαία ανεπάρκεια, πορφυρία

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Κυρίως σε υ-

ψηλή δοσολογία μπορεί να εμφανιστούν ναυτία, κεφαλαλγία, κόπωση, αίσθημα ιλίγγου, σπανίως έμετος, αιφνίδια πτώση αρτηριακής πίεσης, εφιάλτες, παραισθήσεις, παρανοϊκές αντιδράσεις και καταστάσεις σύγχυσης. Πολύ σπάνια δερματικές αντιδράσεις και οιδημάτα.

Αλληλεπιδράσεις: Νευροληπτικά και άλλοι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης μπορούν να εξασθενίσουν την δράση του. Να μη συγχορηγείται με παράγωγα της εργοταμίνης μετά τον τοκετό και κατά τη λοχεία. Ιδιαίτερη προσοχή στη συγχόρηση αντιυπερτασικών (επίταση υποτασικής ενέργειας).

Προσοχή στη χορήγηση: Κατά τον απογαλακτισμό δεν επιτρέπεται η γαλουχία. Να διακόπτεται η θεραπεία αν εμφανισθεί υπέρταση, κεφαλαλγία ή άλλο σύμπτωμα από το ΚΝΣ. Σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια έναρξη με χαμηλή δοσολογία. Σε ασθενείς με ψυχώσεις υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης των εκδηλώσεών της και η ένδειξη να τίθεται με αυστηρά κριτήρια.

Δοσολογία: Να λαμβάνεται πάντα κατά τη διάρκεια γεύματος. Η έναρξη σταδιακή και κατά προτίμηση το βράδυ. Αναστολή γαλουχίας: Αμέσως μετά τον τοκετό ή την αποβολή, οπωσδήποτε εντός των πρώτων 24 ωρών, 0.20mg 2 -3 φορές την ημέρα, για 14 ημέρες. Διακοπή γαλουχίας: Σταδιακά αυξανόμενη δοσολογία 0.20 mg 1 έως 3 φορές την ημέρα για 14 ημέρες. Γαλακτόρροια, αμνόρροια, στειρότητα: Έναρξη με 0.10 mg (½ δισκίο) το βράδυ προοδευτική αύξηση έως 0.10 mg 3 φορές την ημέρα. Μεγαλακρία: Όπως στη γαλακτόρροια, αλλά ανώτερη δόση 2 mg ημερησίως.

Φαρμακευτικά προϊόντα:

DIPERGON/Schering: tab 0.20mg x 30