

ANTIESTROJENİK İLAÇLAR

**SEÇİCİ ESTROJEN RESEPTÖR
MODÜLATÖRLERİ**

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

SEÇİCİ ESTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

SEÇİCİ ESTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ:

- **TAMOKSİFEN, RALOKSİFEN VE TOREMİFEN**
- Seçici estrogen reseptör modülatörleri (SERM), dokuya seçici etkileri olan bileşiklerdir. Bu ilaçların farmakolojik amacı, belli dokularda (kemik, beyin ve karaciğer gibi) yararlı estrogenik etkiler oluşturmak iken, meme ve endometriyum gibi belli dokularda da antagonistik etki elde etmektir.

ANTIESTROJENİK İLAÇLAR

ANTIESTROJENİK İLAÇLAR:

- **KLOMİFEN VE FULVESTRANT**
- Bu bileşikler, çalışılan tüm dokularda saf antagonist olmaları yönünden SERM'lerden fark gösterirler. Klomifen anovulatuvar kadınlarda kısırlık tedavisi için onaylanmıştır. Fulvestrant ise hastalıkta tamoksifenden sonra ilerleme gösteren meme kanserinin tedavisinde kullanılır.

ETKİLERİ

- Bu ajanların tümü hem ER α hem de ER β 'nin ligand bağlayıcı cep bölgesine bağlanırlar ve estradiol bağlanmasını yarışmalı olarak engellerler.
- Ancak, ligand bağlı ER'lerin yapısı, farklı ligandlarla değişiklik gösterir. Farklı ER ligand yapıları, hedef bir genin körükleyici bölgesi üzerine farklı koaktivatörleri ve korepresörleri toplar. Bu nedenle, SERM'lerin dokuya özgül etkileri kısmen, değişik hücre türlerinde farklı koaktivatör ve korepresör düzeyleri ile kombinasyon halde, farklı ligandlar tarafından işgal edildiğinde ER'nin yapısının değişmesiyle açıklanmaktadır.

Tamoksifen

- Estrojenik, antiestrojenik ve karma etkinlik gösterir.
- İnsan hücreleri ile yapılan laboratuvar çalışmalarında ve klinik testlerde ilacın etkinliği dokuya ve ölçülen son noktaya bağımlıdır.
- Tamoksifen **insan meme kanseri hücre kültürlerinde hücre çoğalmasını inhibe eder ve kadınlarda tümör büyüklüğünü ve hücre sayısını azaltır, fakat yine de endometriyum hücrelerinin çoğalmasını uyarır ve endometriyum kalınlaşmasına neden olur.**
- Kemiklerde rezorpsiyonu önler ve insanlarda toplam kolesterol, LDL ve LPA'yı azaltır fakat HDL ve trigliseritleri artırmaz.

Tamoksifen

- Tamoksifen tedavisi, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve endometriyum kanseri için göreceli riski artırabilir.
- Tamoksifen sıcak basması, katarakt ve bulantı gibi diğer istenmeyen yan etkiler oluşturur. Kemikteki agonistik etkinliğinden dolayı, bu durumda kullanıldığında kırık sıklığını artırmaz.

TAMOKSİFEN SİTRAT İÇEREN MÜSTAHAZARLAR

- NOLVADEX FILM TABLET 10 mg
- TAMOXIFEN TABLET 10–20 mg
- TAMOXIFEN-TEVA FILM TABLET 10 mg
- TAMOXIT FILM TABLET 10–20 mg

Raloksifen

- Kemikte bir estrogen agonistidir; antirezorptif bir etki gösterir. İlaç aynı zamanda, toplam kolesterol ve LDLyi azaltır, estrogen agonisti gibi etki yapar ancak HDLyi artırmaz.
- Raloksifen, endometriyumun proliferasyonuna ya da kalınlaşmasına neden olmaz. Çalışmalar raloksifenin, ER-pozitif meme kanseri riskini anlamlı olarak azalttığını, fakat ER-negatif meme kanseri riskini azaltmadığını göstermektedir.
- Raloksifen, menopozla ilişkili vazomotor belirtileri hafifletmez.
- Yan etkileri sıcak basması, bacak krampları, derin ven trombozunda 3 katlık bir artış ve pulmoner embolidir.

RALOKSİFEN İÇEREN MÜSTAHAZARLAR

- EVISTA TABLET 60 mg

Klomifen

- Gonadotropin salgılanmasını artırır ve ovülasyonu uyarır.
- Klomifen'in başlıca farmakolojik kullanımı, amenoresi olan kadınlarda ovulasyonu indüklemek, polikistik over sendromu ya da bir hipotalamik-hipofizer-over sistemine ve yeterli endojen estrogen üretimine sahip olanlarda anovulatuvar döngülerle seyreden disfonksiyonel kanamadır.

KLOMİFEN SİTRAT İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- KLOMEN TABLET 50 mg

Fulvestrant

- Antiestrojenik ilaçtır. Klinik denemelerde tamoksifene dirençli meme kanserinin tedavisinde etkili bulunmuştur.
- Fulvestrant estradiol ile karşılaştırılabilir bir yüksek afinite ile ER α ve ER β 'ya bağlanır ancak transaktivasyonu baskılar. Ayrıca, ER β 'yi açıkça yıkımdan korurken, ER α 'nın hücre-içi proteolitik yıkımını belirgin olarak artırır. ER α protein düzeyleri üzerine olan bu etki, fulvestrantın tamoksifene dirençli meme kanserindeki etkililiğini açıklamaktadır.

FULVESTRANT İÇEREN MÜSTAHZARLAR

- FASLODEX ENJEKSİYONLUK COZELTI 250 mg/5 ml

ENDİKASYONLARI

MEME KANSERİ

- **Tamoksifen** ER-pozitif tümörü olan kadınlarda **ileri meme kanserinin palyatif tedavisinde** oldukça etkilidir ve günümüzde her yaştaki kadında hem erken hem de ileri meme kanserinin hormonal tedavisinde kullanılır. ER-pozitif tümörü olan kadınlarda yanıt oranı %50'dir. Tamoksifen hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı artırır; 5 yıllık tedavi, kanser nüksünü ve ölümleri azaltmada 1-2 yıllık daha kısa tedavi dönemlerine göre daha etkilidir. Profilaktik tedavi 5 yıl ile sınırlandırılmalıdır çünkü ondan sonra etkinlik azalır. En sık görülen yan etkisi sıcak basmalarıdır. Tamoksifen uterusu estrojenik etkinliğe sahiptir, endometriyum kanseri riskini 2-3 kat artırır ve antikoagülan tedavi almakta olan ve derin ven trombozu ya da inme öyküsü olan kadınlarda ciddi tehlikelere yol açan tromboembolik hastalık riskinde artışa yol açar.
- Toremifen de tamoksifen ile benzer terapötik etkilere sahiptir.
- **Fulvestrant tamoksifene direnç gelişmiş** olan kadınlarda etkili olabilir. Fulvestrant'ın yan etkileri sıcak basmaları, GIS belirtiler, baş ağrısı, sırt ağrısı ve farenjitir.

ENDİKASYONLARI

OSTEOPOROZ

- **Raloksifen** kemik kaybı hızını azaltır ve belli yerlerde **kemik kütesini artırabilir**.
- Raloksifen endometriyum kanseri gelişmesi riskini artırmaz. İlaç, hem kolesterol hem de LDLyi azaltarak, lipoprotein metabolizması üzerine yararlı etkiler gösterir; HDL artmaz. Yan etkiler arasında sıcak basmaları, derin ven trombozu ve bacak krampları vardır.

ENDİKASYONLARI

İNFERİLİTE

- **Klomifen** başlıca kadınlarda anovülasyona bağılı infertilite tedavisinde kullanılır. Başta FSH olmak üzere gonadotropin düzeylerini yükselterek, ovülasyon evresine geçecek folikül sayısını artırır. Görece ucuzdur, oral olarak etkindir ve diğere tedavi protokollerine göre daha az takip gerektirir. Yan etkiler arasında overlerin aşırı uyarılması, çoklu doğum görülme sıklığında artış, over kistleri, sıcak basmaları ve bulanık görme sayılabilir. Uzun süreli kullanımı over kanseri riskini artırabilir. Hayvanlarda teratojenik olduğu bildirildiğinden gebe kadınlarda kullanılmamalıdır ancak ovülasyonu indüklemek amacı ile kullanıldığında bu yönde bir kanıt bulunmamıştır.

ESTROJEN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ (AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ)

- GnRH agonistlerinin sürekli kullanımı, estrojenlerin over kaynaklı sentezini önler fakat adrenal androjenlerden periferik sentezini önlemez. Meme kanseri gelişmesinde, dolaşımdaki estrojenler kadar lokal olarak üretilen estrojenlerin de rol oynayabileceğinin fark edilmiş olması, estrojen üretimini daha seçici bir şekilde engellemek amacıyla **aromataz inhibitörlerinin** kullanımına ilgiyi oldukça artırmıştır. Hem steroid yapıda olan **formestan** ve **eksemestan** hem de steroid yapıda olmayan **anastrozol**, **letrozol** ve **vorozol** etken maddeler bulunmaktadır.
- Steroid yapıda olan maddeler aromatazı geri-dönüştürsüz biçimde etkisizleştirmek için intihar inhibitörler olarak hareket eden substrat analogları iken, nonsteroid ajanlar CYP'lerin heme grupları ile geri-dönüştürsüz olarak etkileşirler. Bu ajanlar meme kanserinde ilk sıra tedavi olarak ya da tamoksifenden sonra ikinci sıra ilaçlar olarak kullanılabilirler.

ESTROJEN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ (AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ)

- Bunlar, menopoz-sonrası dönemdeki kadınlarda adjuvan kullanımda tamoksifene üstünlüğü olan son derece etkili ilaçlardır ve ya 2-5 yıl boyunca verilen tamoksifen'in ardından ya da başlangıç ajanları olarak kullanılabilirler.
- **Uterus kanseri veya venöz tromboemboli riskini artırmaması** avantajlarından. Çünkü estrogenlerin lokal düzeyleri kadar dolaşımdaki düzeylerini de belirgin biçimde azaltarak sıcak basmaları oluştururlar. Tamoksifenin kemik yoğunluğunu korumadaki yararlı etkisi bulunmaz.

ESTROJEN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ (AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ)

ETKEN MADDE	MÜSTAHZAR
ANASTRAZOL	<ul style="list-style-type: none">▪ SANTRA TABLET 1 mg▪ ARISTU TABLET 1 mg▪ ARIMIDEX FILM TABLET 1 mg▪ ANAZOL FILM TABLET 1 mg
EKSEMESTAN	<ul style="list-style-type: none">▪ AROMASIN DRAJE 25 mg▪ EXETU FILM TABLET 25 mg
LETROZOL	<ul style="list-style-type: none">▪ LETRASAN FILM TABLET 2.5 mg▪ FEMARA FILM TABLET 2.5 mg▪ LETROL FILM TABLET 2.5 mg▪ LETU FILM TABLET 2.5 mg▪ LETROKS FILM TABLET 2.5 mg

Kaynaklar

- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt*, 13. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012.
- Li Moorman R. In Opioids: Whalen K(ed). *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, 6. ed. Çin, Wolters Kluwer, 2015.
- *Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı*, 2. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri.
- <https://basicmedicalkey.com/>
- <https://www.tebrp.com>
- <https://labpedia.net/>
- DOI:[10.1210/en.2013-1606](https://doi.org/10.1210/en.2013-1606)
- DOI:[10.1038/nrrheum.2010.179](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.179)
- DOI:[10.1515/hmbci-2014-0021](https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0021)
- DOI:[10.3389/fendo.2018.00235](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00235)
- DOI:[10.2174/187221309789257405](https://doi.org/10.2174/187221309789257405)
- DOI: [10.3389/fimmu.2020.01318](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01318)
- DOI: [10.3390/ijms22147622](https://doi.org/10.3390/ijms22147622)
- DOI:[10.13140/RG.2.2.21254.11848](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.21254.11848)
- DOI:[10.11613/BM.2014.035](https://doi.org/10.11613/BM.2014.035)
- www.enfeksiyonhastaliklari.com