

داروهای جدید برای درمان هایپرپرولاکتینمی

ترجمه: دکتر سید محمد صدر

سابقه

پرولاکتین موجود در جریان خون ناشی از سلولهای لاکتوتروف غده هیپوفیز قدامی می‌باشد. ترشح پرولاکتین عمدتاً بوسیله دوپامین آزاد شده از هیپوتالاموس کنترل می‌شود. در صورتیکه سطح دوپامین موضعی بالا برود، ترشح پرولاکتین مهار میشود و در صورتیکه سطح دوپامین موضعی پائین بیفتد، ترشح پرولاکتین افزایش می‌یابد. در این جا دوپامین از طریق عمل بر روی گیرنده‌های D2 موجود در سلولهای لاکتوتروف اعمال اثر می‌نماید.

در سال ۱۹۷۶، بروموکریپتین به عنوان یک پیشرفت مهم در درمان بیماران مبتلا به افزایش ترشح پرولاکتین معرفی گردید. اکنون دو داروی جدید کابرگولین (Cabergulin) و کیناگولاید (Quinagolide) برای درمان این بیماری در دسترس قرار گرفته است و سازندگان این دو دارو ادعا می‌کنند که این داروهای جدید پیشرفت چشمگیری در درمان هایپرپرولاکتینمی ایجاد خواهند نمود. آیا این محصولات جدید حقیقتاً دارای امتیازی هستند؟

99 در سال ۱۹۷۶ بروموکریپتین به عنوان یک پیشرفت مهم در درمان بیماران مبتلا به افزایش ترشح پرولاکتین معرفی گردید. 66

در دوران حاملگی و شیردهی، سطح پرولاکتین خون افزایش می‌یابد و باعث هایپرپرولاکتینمی فیزیولوژیک می‌شود. علاوه بر این مصرف داروهای مسدودکننده D2 دوپامینی نظیر کلرپرومازپین، فلوپین تیکسول و هالوپریدول و یا داروهای کاهش دهنده دوپامین نظیر متیل‌دوپا نیز موجب بروز هایپرپرولاکتینمی می‌شوند. افزایش پرولاکتین خون هم چنین به عنوان بخشی از جریان پاتولوژی مثل فشردگی ساقه غده هیپوفیز و یا در حضور آدنوم ترشح کننده پرولاکتین هیپوفیز اتفاق می‌افتد.

در بیمارانی که غلظت ثابت پرولاکتین سرم آنها بیش از ۵۰۰-۸۰۰ mU/L می‌باشد و علت دارویی یا فیزیولوژیکی برای این افزایش وجود نداشته باشد می‌توان به پاتولوژیک بودن هایپرپرولاکتینمی شک برد.

مشخصات افزایش پرولاکتین

بعد از زایمان، افزایش ترشح پرولاکتین باعث زیاد شدن ترشح شیر و در نهایت باعث کاهش باروری می‌گردد، زیرا پرولاکتین تخمک‌گذاری را مهار می‌نماید. زنانی که افزایش پرولاکتین پاتولوژیک دارند دارای نوعی کاهش فعالیت غده جنسی با علائمی از قبیل کاهش یا قطع قاعدگی، افزایش ترشح شیر و ناباروری هستند در حالیکه مردان از گالاکتوره، ناتوانی

جنسی و کاهش میل جنسی شکایت می‌کنند. بندرت ممکن است که یک آدنوم بزرگ (پرولاکتینوما با قطر بیش از 10mm) از حفره غده هیپوفیز به طرف بالا کشیده شود و بر روی تقاطع چشمی فشار آورد و باعث نقص در دید شود.

داروها

بروموکریپتین یک آگونیست گیرنده D2 است که اثر ضعیف آنتاگونیستی بر روی گیرنده D1 دارد. در اکثر بیماران مبتلا به افزایش ترشح پرولاکتین، بروموکریپتین باعث کاهش سطح پرولاکتین، اصلاح عملکرد غده جنسی و توقف افزایش ترشح شیر میشود و در صورتیکه پرولاکتینوما وجود داشته باشد بروموکریپتین باعث کوچک شدن آن می‌شود. معمولاً بروموکریپتین در دو یا سه دوز منقسم در روز و بصورت خوراکی مصرف می‌شود.

99 در دوران حاملگی و شیردهی، سطح پرولاکتین خون افزایش می‌یابد و باعث هایپرپرولاکتینمی فیزیولوژیک می‌شود. 66

مدتهای طولانی است که مصرف بروموکریپتین برای درمان افزایش ترشح پرولاکتین در زنان و مردانی که مبتلا به کم‌کاری غده جنسی هستند مجاز شمرده میشود. این دارو همچنین برای مهار یا جلوگیری از ترشح شیر پس از زایمان با دلایل درمانی مصرف می‌شود. از سال ۱۹۹۳، سوابق مصرف بروموکریپتین در ترشح شیر مربوط به زایمان،

مورد بازنگری قرار گرفته و پیشنهاد شده است که این دارو فقط باید به دلایل پزشکی و سپس در زمانی مصرف شود که درد پستان و پرخونی آن توسط ضد دردهای ساده و روشهای غیردارویی تسکین نیافته است.

کابرگولین یک آگونیست گیرنده D2 با اثر طولانی است که برای درمان اختلالات ناشی از افزایش ترشح پرولاکتین و برای مهار یا جلوگیری از ترشح فیزیولوژیک شیر تجویز می‌شود. کیناگولاید هم یا آگونیست گیرنده D2 است که برای درمان افزایش ترشح پرولاکتین (ایدیوپاتیک یا با منشأ میکرویا ماکروآدنو مای هیپوفیزی ترشح‌کننده پرولاکتین) به کار می‌رود. این دارو برای جلوگیری از ترشح شیر مربوط به زایمان مصرف نمی‌شود.

کابرگولین و کیناگولاید دارای نیمه عمر بیولوژیک طولانی تری نسبت به بروموکریپتین هستند. کابرگولین می‌بایست یک تا دو بار در هفته و کیناگولاید یک بار در روز مصرف شود. این دو دارو نیز از طریق خوراکی مصرف می‌شوند.

مطالعات بالینی

کابرگولین:

در مطالعات انجام شده بر روی ۲۳۲ بیمار مبتلا به افزایش پرولاکتین پاتولوژیک، مصرف ۲/۵-۰/۲ میلی‌گرم کابرگولین در هفته به صورت تک دوز یا دوز منقسم باعث طبیعی شدن سطح پرولاکتین و یا کاهش زیاد آن در ۹۰ درصد از بیماران گردید. این دارو در ۸۵ درصد زنانی که مبتلا به فقدان قاعدگی بودند قاعدگی منظم ایجاد کرد. در بیش از ۹۰ درصد بیماران

مبتلا به ماکروهایپرپرولاکتینمیا کابرگولین تا ۲۵ درصد تومور را کوچک نمود. در یک مطالعه وسیع بر روی ۴۵۹ بیمار، به مدت ۶ ماه اثر کابرگولین (۱-۰/۵ میلی‌گرم در هفته) با بروموکریپتین (۵-۲/۵ میلی‌گرم در روز) مقایسه گردید. نتیجه اعلام شده این بود که برای بازگرداندن پرولاکتین به سطح طبیعی و همچنین سیکل تخمک‌گذاری کابرگولین موثرتر از بروموکریپتین است و درصد تاثیر این دو دارو در موارد فوق به ترتیب (۸۲٪ در مقابل ۵۹٪) و (۷۲٪ در مقابل ۵۲٪) می‌باشد. هم چنین اثر کابرگولین در جلوگیری از ترشح شیر بعد از زایمان با بروموکریپتین مقایسه شده است. در یک مطالعه که بر روی ۲۷۲ زن، بعد از وضع حمل به عمل آمد، یک تک دوز یک میلی‌گرمی کابرگولین مصرفی در روز بعد از زایمان تاثیری برابر با ۲/۵ میلی‌گرم بروموکریپتین بصورت دوبار در روز در طی دو هفته داشت. در مقایسه با بروموکریپتین، تعداد کمتری از زنانی که کابرگولین دریافت کرده بودند در طول سه هفته بعد از زایمان، دچار عود وسیع علائم پستانی (۲۴٪ در مقابل ۵٪) شدند.

کیناگولاید

در دو مطالعه که ۲۴ هفته به طول انجامید و بر روی ۶۷ زن مبتلا به افزایش ترشح پرولاکتین پاتولوژیک انجام گرفت کیناگولاید (۱۵۰-۷۵ میکروگرم یک بار در روز) با بروموکریپتین (۵-۲/۵ میلی‌گرم دوبار در روز) مقایسه گردید. در پایان ۲۴ هفته اختلافی مابین دو دارو در مورد غلظت سرمی پرولاکتین و آثار بالینی دیده نشد.

در دو مطالعه بر روی ۳۷ بیمار مبتلا به افزایش ترشح پرولاکتین که نسبت به بروموکریپتین مقاوم بودند، کیناگولاید (۵۰۰-۷۵ میکروگرم در روز) باعث کاهش سطح پرولاکتین در اکثر بیماران شد و در ۱۳ آنها به سطح نرمال رسید. در بیماران مبتلا به ماکروپرولاکتینوما کیناگولاید سطح پرولاکتین را کاهش داده و در بیش از نصف این بیماران اندازه غده را تا بیش از ۲۵٪ کاهش داده است.

۹۹ برای مصرف مقدار ۲/۵ میلی‌گرم بروموکریپتین دوبار در روز که برای جلوگیری از ترشح شیر بعد از زایمان تجویز می‌شود، عوارضی چون انفارکتوس میوکارد، تشنج، سکتة و اختلالات روانی گزارش شده است. ۶۶

در یک مطالعه متقاطع بر روی ۱۲ زن مبتلا به افزایش ترشح پرولاکتین، کیناگولاید (۷۵ میکروگرم یکبار در روز) با کابرگولین (۰/۵ میلی‌گرم دوبار در هفته) مقایسه گردید. در نصف خانمهایی که هرکدام از دو داروی فوق را دریافت کرده بودند، تخمک‌گذاری مجدداً شروع شد، در حالیکه سطح سرمی پرولاکتین در ۱۰ نفر (۸۰٪) بوسیله کابرگولین و در ۶ نفر (۵۰٪) بوسیله کیناگولاید به حد نرمال بازگشت. آثار ناخواسته در مورد کابرگولین نیز کمتر بود.

آثار ناخواسته

در دوزهای کم، آثار ناخواسته آگونستیهای

دوپامین شامل: تهوع، اسنتفراغ، کاهش فشارخون وضعیتی، سرگیجه، سردرد، سردی محیطی بدن همراه با انقباض موقتی عروق انگشتان و بیبوست می‌باشد. در دوزهای بالا آثار ناخواسته شامل گرفتگی عضلات پاها، خشکی دهان، توهم و روان‌پریشی شدید است.

مشکلات بروموکریپتین بادوزهای کم معمولاً خفیف و موقتی است و میتوان این مشکلات را با شروع دوز ۱/۲۵-۱ میلی‌گرمی و مصرف همراه با غذای سبک و در هنگام خواب به حداقل رساند. بسیار طبیعی است که گفته شود، در صورت افزایش دوز روزانه باید آن را در میان وعده‌های غذا تقسیم نمود. با این وجود بعضی مدارک نشان می‌دهند که با مصرف مداوم یکبار در روز بروموکریپتین آثار ناخواسته آن کمتر می‌شود. با وجود همه این ترتیبات، هنوز بعضی از بیماران قادر به تحمل دارو نیستند.

برای مصرف مقدار ۲/۵ میلی‌گرم بروموکریپتین دو بار در روز که برای جلوگیری از ترشح شیر بعد از زایمان تجویز میشود، عوارضی چون انفارکتوس میوکارد، تشنج، سکتة و اختلالات روانی گزارش شده است. در انگلستان بدلیل محدود شدن مصرف بروموکریپتین جهت جلوگیری از ترشح شیر، این آثار به ندرت ظاهر می‌شوند. با این وجود در آمریکا که مصرف و تجویز بروموکریپتین وسیع‌تر است، مشکلات ایجاد شده به حدی است که لغو مجوز مصرف این دارو جهت جلوگیری از ترشح شیر را طلب می‌کند.

مدتهای طولانی است که مصرف بروموکریپتین برای درمان افزایش ترشح پرولاکتین در زنان و مردانی که مبتلا به کم‌کاری غده جنسی هستند مجاز شمرده می‌شود. ۶۶

آثار ناخواسته ناشی از مصرف کابرگولین بویژه تهوع و استفراغ نسبت به مصرف دوبار در روز بروموکریپتین کمتر و خفیف‌تر است. مقایسه اثر کابرگولین با بروموکریپتین یکبار در روز تاکنون منتشر نشده است. کابرگولین در بیمارانی که تحمل مصرف بروموکریپتین را ندارند موثر است. بی‌خطری کابرگولین در زنان، به هنگام ترشح شیر بعد از زایمان مشخص نیست. احتیاط آن است که خطرهای مشابه بروموکریپتین فرض شود.

در مقایسه با مصرف دوبار در روز بروموکریپتین، کیناگولاید بهتر تحمل می‌شود، البته چنین مطلبی در مورد مصرف یکبار در روز بروموکریپتین صادق نیست. بعضی از بیمارانی که تحمل مصرف بروموکریپتین را ندارند، میتوانند از کیناگولاید استفاده کنند، البته مشخص نیست که عکس این مطلب صحیح باشد.

حاملگی

مصرف هیچکدام از سسه داروی بروموکریپتین، کیناگولاید و کابرگولین همراه با افزایش سقط جنین، زایمان زودرس، حاملگی چندقلویی و یا نقص جنین نبوده است. با این وجود مدارک محدود است و به محض وقوع حاملگی مصرف این داروها باید قطع شود، گرچه در زنان مبتلا به هایپرپرولاکتینمیا ممکن

است بدلیل بزرگ شدن غده، نیاز به مصرف مجدد دارو باشد.

هزینه‌ها

بر مبنای قیمت‌های موجود در انگلستان هزینه تقریبی درمان بیست و هشت روزه افزایش ترشح پرولاکتین با بروموکریپتین (۷/۵ میلی‌گرم روزانه) پانزده پوند، کیناگولاید (۷۵ میکروگرم روزانه) پنجاه و سه پوند و کابرگولین (۰/۵-۰/۲۵ میلی‌گرم دوبار در هفته) پانزده و نیم تاسی و یک پوند می‌باشد.

نتیجه

به نظر میرسد برای درمان افزایش ترشح پرولاکتین با منشاء پاتولوژیک، کابرگولین نسبت به بروموکریپتین، ترجیح داشته باشد، زیرا موثرتر و قابل تحمل‌تر است و فقط باید یک یا دو بار در هفته مصرف شود. کابرگولین برای جلوگیری از ترشح شیر بعد از زایمان مصرف می‌شود ولی مانند بروموکریپتین بهتر است جهت جلوگیری از ترشح شیر به خاطر دلایل پزشکی و زمانیکه درمان‌های دیگر همچون ضد دردها به تنهایی و مراقبت‌های غیر دارویی جواب نداده و یا منع مصرف داشته باشند مورد استفاده قرار گیرد. کیناگولاید از دو داروی دیگر گرانتر است و مصرف آن زمانی ارزش بررسی دارد که بیمار نسبت به بروموکریپتین کابرگولین مقاوم باشد.

منبع:

New Drugs for Hyperprolactinaemia. DTB. 33 (9): 65 - 66, 1995.