



اثر بخشی بروموکریپتین سریع رهش در دیابت نوع ۲

دکتر ناهید نبات دوست

عضله) کاهش یابد، اکسیداسیون چربی چشمگیر بوده و تولید کبدی گلوکز و گلوکونئوز افزایش می‌یابد تا گلوکز مورد نیاز CNS در فصل‌های محرومیت غذایی تامین شود. بروز حالت مقاوم به انسولین طی دوره‌های تغییرات فصلی دقیقاً حالت دیابتی نوع ۲ و سندروم مقاومت انسولین را تقلید می‌کند: مقاومت انسولین در عضله و کبد، تسریع تولید کبدی گلوکز، هیپرگلیسمی افزایش اکسیداسیون چربی و ... و چاقی. تغییرات متابولیکی فصلی، مشخصه پرندگان مهاجر و حیوانات دارای خواب زمستانی بوده و از طریق تغییرات در غلظت/فعالیت منوآمینرژیک در هسته سوپراکیاسماتیک هیپوتالاموس (SCN) به عنوان راهنمای ریتم شبانه روزی (سیرکادین)

ایده اولیه مصرف بروموکریپتین در درمان دیابت ملیتوس نوع ۲ (T2DM) از زمانی مطرح شد که متابولیسم پرندگان مهاجر مورد مطالعه قرار گرفت. مدت‌ها قبل، محققان در مطالعه روی «همستر سوری» متوجه نوسان‌های مقادیر دوپامین در سیستم عصبی مرکزی (CNS) شده بودند که با وضعیت متابولیک ارتباط داشت (۱، ۲). گونه‌های پستانداران یک قابلیت باور نکردنی برای تغییر متابولیسم خود از حالت حساس به انسولین/مقاوم به انسولین به سمت حالت مقاوم به انسولین/حساس به انسولین در اوقاتی از سال دارند که غذا کمیاب است. طی انتقال به حالت مقاوم به انسولین، فعالیت لیپولیتیک پایه افزایش می‌یابد تا مصرف گلوکز توسط بافت‌های محیطی

و در هیپوتالاموس بطن میانی² (VMH) نظارت می‌شود. فعالیت‌های شبانه‌روزی دوپامینرژیک و سروتونرژیک، مسؤول احتمالی تعدیل نوسان‌های CNS در اثر نور و درجه حرارت بوده و میانجی‌های عصبی تغییرات فصلی قابل توجهی را در وزن و ترکیب بدنی همه مهره‌داران تنظیم می‌کنند. در مهره‌داران، سیستم نورواندوکراین، نقش مهمی در هماهنگی زمانی با تغییرات محیطی دوره‌ای ایفا می‌کند (۴، ۳، ۱). به نظر می‌رسد در اوایل صبح تون غلظت مرکزی دوپامین در افراد چاق مبتلا به T2DM کاهش می‌یابد که منجر به افزایش فعالیت سمپاتیک می‌شود (۵). از سوی دیگر، داروهایی که فعالیت دوپامین را مسدود می‌کنند (نظیر داروهای آنتی‌سایکوتیک) با اختلال متابولیسمی افزایش وزن، مقاومت انسولین و دیس‌لیپیدمی همراه هستند. از این رو، به نظر می‌رسد که اثر متضادی نیز با آگونیست‌های دوپامین از جمله بروموکریپتین قابل حصول باشد که این فرضیه مبنای مطالعه‌های متعددی قرار گرفته است (۶). در این راستا، مطالعه‌های حیوانی، بهبود متابولیسمی (شامل کاهش وزن قابل توجه، کاهش مقادیر گلوکز و تری‌گلیسیرید خون، کاهش مقاومت انسولین و افزایش تحمل گلوکز) را پس از تجویز بروموکریپتین نشان داده‌اند و متعاقباً پژوهش‌های انسانی نیز اثرات مشابهی را ثابت کرده‌اند. هر چند بروموکریپتین از ۱۹۸۰ در ارتباط با اثراتش در کنترل هیپرگلیسمی در T2DM مورد مطالعه بوده است، کارآزمایی‌های منجر به تایید این دارو در سال ۲۰۰۹ برای مصرف بالینی در T2DM تنها در دو دهه اخیر کامل شده است (۶، ۲).

■ کارآزمایی‌های بالینی برای تایید

بروموکریپتین سریع رهش توسط FDA در کارآزمایی بالینی Seranton و همکاران که در گردهمایی سالانه³ ADA در سال ۲۰۰۸ ارایه شد، ۳۰۷۰ بیمار دیابتی علاوه بر داروهای خود به صورت تصادفی دارو یا دارونما دریافت کردند. نتایج این مطالعه پس از ۵۲ هفته پیگیری، حاکی از ۴۲ درصد کاهش نسبی در وقایع قلبی - عروقی با مصرف بروموکریپتین RR بوده است. گزارش نتایج دوم توسط همان گروه در ۲۰۰۹ نشانگر کاهش A1C پس از یک سال مصرف بروموکریپتین RR تا (۱/۲۱ درصد) در مقایسه با دارونما (۰/۵۷ درصد) بوده است. این گروه تحقیقاتی ۳ کارآزمایی ۲۴ هفته‌ای دیگر نیز انجام دادند که نتایج آن‌ها در کل کاهش معنی‌دار مقادیر A1C را در صورت مصرف بروموکریپتین RR در بیماران مبتلا به T2DM کنترل نشده با داروهای قلبی نشان داده است. نتایج این مطالعات (با نتایج معنی‌دار آماری و تاثیرگذاری بالینی نسبتاً کم) مبنای تایید FDA برای مصرف بروموکریپتین (Cyclo-)RR[®] (set) به عنوان داروی کمکی در کنترل دیابت شیرین نوع ۲ بوده است (۷، ۶، ۳). بازنگری ۶ مطالعه که طی سال‌های ۲۰۰۴-۱۹۹۲ روی بیماران دیابتی یا افراد چاق غیر دیابتی صورت گرفته، حاکی از سودمندی ۵ مطالعه بوده که فرم سریع رهش بروموکریپتین Rapid Release-Bromocriptine به نام Cycloset[®] را به کار گرفته‌اند. این فرمولاسیون شروع اثر سریعتری نسبت به فرمولاسیون رایج دارد (۶).

■ فارماکوکینتیک و تداخل دارویی

فرمولاسیون بروموکریپتین رایج به خاطر نیمه عمر کوتاهش، اغلب در مقادیر منقسم (معمولا ۲-۳ دوز) جهت درمان بیماری پارکینسون یا هیپرپرولاکتینمی تجویز می‌شود اما بروموکریپتین RR در کارآزمایی‌های انسانی در درمان T2DM با دوز واحد هنگام صبح تجویز شده است. چرخه روزانه آگونیسیم دوپامین ممکن است در بهبودی کنترل گلیسمیک حایز اهمیت باشد. در صورت مصرف با معده خالی غلظت پلاسمایی حداکثر بروموکریپتین RR (Cycloset®) در یک ساعت و در صورت مصرف همراه غذا در ۲ ساعت حاصل می‌شود. این دارو پیوند پروتئینی بالایی داشته، ترشح آن عمدتاً صفراوی و تا حدود کمی از طریق ادرار می‌باشد. نیمه عمر حذف آن حدود ۶ ساعت می‌باشد. بروموکریپتین در کبد توسط سیستم سیتوکروم CYP3A4 متابولیزه می‌شود. داروهای مهارکننده این مسیر نظیر آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید، مهارکننده‌های پروتئاز HIV یا داروهای ضد قارچ، مقادیر خونی بروموکریپتین را افزایش می‌دهند.

الفاکننده‌های فعالیت CYP3A4 نظیر فنی‌توین کاربامازپین، فنوباربیتال یا گیاه علف‌چای (St. John's Wort) مقادیر خونی بروموکریپتین و اثر بخشی درمانی را کاهش می‌دهند.

بالا بودن پیوند پروتئینی بروموکریپتین ممکن است جزء پیوند نیافته سایر داروهای متصل‌شونده به پروتئین (سالیسیلات‌ها، سولفونامیدها، کلرامفنیکل و پروبنسید) را افزایش داده و اثر بخشی یا عوارض جانبی آن‌ها را تحت تاثیر قرار دهد.

از آن‌جا که بروموکریپتین یک آگونیسیت دوپامین

است، مصرف همزمان آن با آنتاگونیست‌های دوپامین نظیر داروهای نورولپتیک (کلوزاپین الانزاپین) یا متوکلوپرامید توصیه نمی‌شود. مصرف همزمان بروموکریپتین با سایر مشتقات ارگو مثل داروهای ضد میگرن ممکن است وقوع عوارض جانبی مثل تهوع، استفراغ و خستگی را افزایش داده و اثر بخشی داروهای ضد میگرن را کاهش دهد و بهتر است بین مصرف آن‌ها حداقل ۶ ساعت فاصله داده شود. همچنین مصرف همزمان سوماتریتان (آنتاگونیست 5-HT_{1B}) و بروموکریپتین نیز باید با احتیاط صورت گیرد. بروموکریپتین در زنان شیرده به خاطر مهار شیردهی و گزارش مواردی از سکنه مغزی منع مصرف دارد (۴، ۶، ۱).

■ ایمنی دارو

داده‌های حاصل از سه دهه کارآزمایی در بیماران مبتلا به پارکینسون، هیپرپرولاکتینمی و آکرومگالی مصرف نسبتاً بی‌خطر بروموکریپتین را ثابت کرده‌اند. عوارض جدی، شایع نبوده و معمولاً در مقادیر مصرف تجمعی بالا رخ می‌دهند. مصرف بروموکریپتین RR در T2DM با مصرف فرمولاسیون رایج بروموکریپتین مصرفی در سایر داروها متفاوت است، بنابراین، امکان دارد پروفایل عوارض جانبی جدی نیز در دو حالت متفاوت باشد. در حالت کلی بروموکریپتین RR، بی‌خطری و قابلیت تحمل مطلوبی را در کارآزمایی‌ها نشان داده و عوارض جانبی آن به تدریج طی تیتراسیون‌های هفتگی به حداقل می‌رسد (۷، ۶). شایع‌ترین عوارض مربوط به Cycloset® در کارآزمایی‌های مختلف بالینی شامل تهوع، استفراغ، سردرد، سرگیجه و

رینیت بوده است (۷، ۶، ۱). عوارض جدی مثل مشکلات فیروتیک و اختلال‌های سایکوتیک و توهم‌ها که در درمان سایر بیماری‌ها مشاهده شده با مصرف بروموکریپتین RR در بیماری T2DM گزارش نشده است (۶، ۴). مطالعه‌هایی در رابطه با فارماکوکینتیک بروموکریپتین RR در بیماران کبدی و کلیوی صورت پذیرفته ولی احتیاط در این بیماران توصیه می‌شود (۴).

■ مقدار مصرف

کارآزمایی‌های بالینی مصرف بروموکریپتین را در T2DM با مقادیر ۴/۸-۱/۶ میلی‌گرم در روز بررسی کرده‌اند. FDA نیز تجویز همین مقدار را به صورت یک‌بار در روز در هنگام صبح طی ۲ ساعت پس از بیدار شدن و همراه با غذا مورد تایید قرار داده است. در افراد سالم فعالیت دوپامینرژیک CNS در اوایل صبح به اوج خود می‌رسد. بنابراین مقدار صبحگاهی می‌تواند فعالیت دوپامینرژیک و ریتم‌های شبانه‌روزی را تقلید نماید. فرآورده سریع رهش Cycloset® به صورت قرص‌های ۰/۸ میلی‌گرم قابل دسترسی است. تیتراسیون هفتگی برای کاهش عوارض جانبی توصیه می‌شود. درمان با یک قرص ۰/۸ میلی‌گرم شروع شده با افزودن یک قرص در هفته تا رسیدن به حداکثر مقدار مصرف مجاز روزانه ۴/۸ میلی‌گرم (۶ قرص) ادامه می‌یابد (۴، ۱).

■ مکانیسم اثر

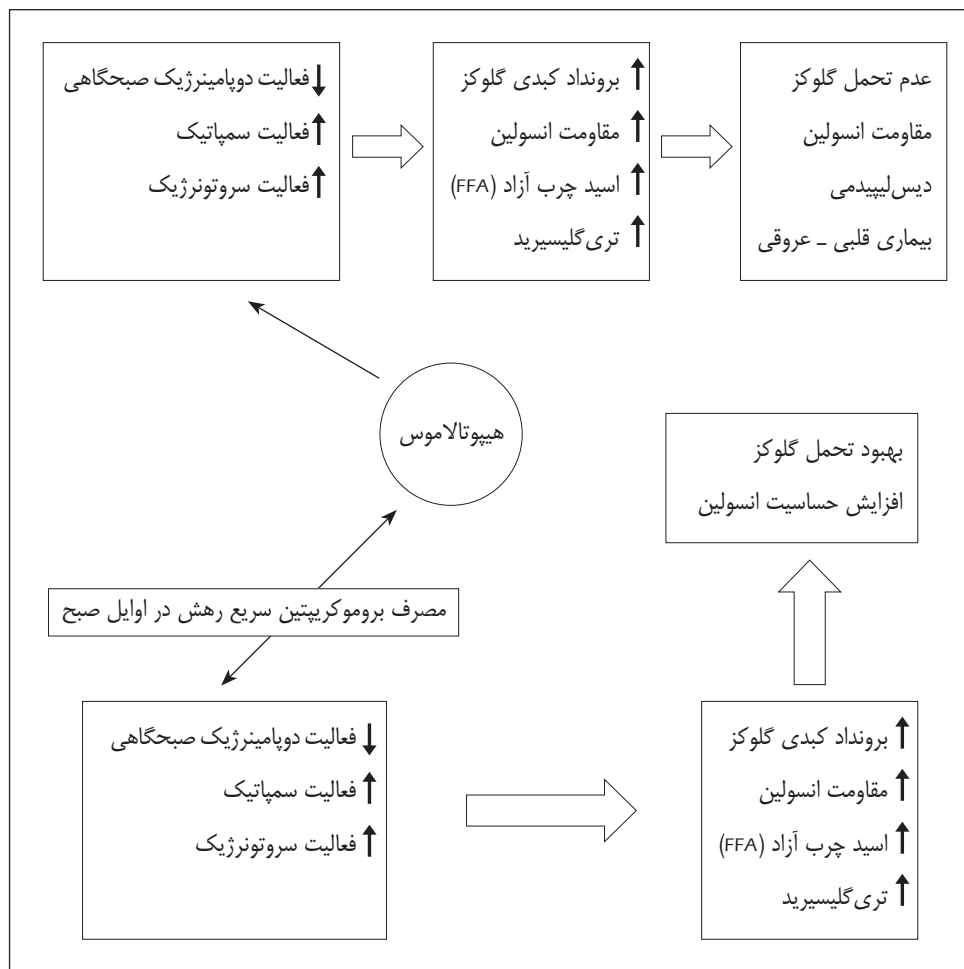
بروموکریپتین از مشتقات ارگو می‌باشد و به عنوان یک آگونیست پس سیناپسی گیرنده دوپامین

و مدولاتور سروتونین عمل می‌کند. از نظر بالینی در درمان بیماری پارکینسون از طریق فعالیت در گیرنده‌های دوپامینی در مسیر nigrostriata و در درمان هیپرپرولاکتینمی و آکرومگالی از طریق مسیرهای tuberoinfundibular عمل می‌کند (۶، ۱). با توجه به فعالیت بروموکریپتین به عنوان آگونیست گیرنده D₂ دوپامین، به نظر می‌رسد مکانیسم اصلی تاثیر Cycloset® استفاده از ریتم شبانه‌روزی در بیماران مبتلا به T2DM باشد. فرم سریع رهش به این منظور طراحی شده تا یک پالس کوتاه مدت در مغز به وجود آورد که متابولیسم طبیعی سوخت را تنظیم می‌کند و به این منظور تجویز صبحگاهی آن توصیه گردیده تا افزایشی در تون دوپامینرژیک مرکزی را در آن موقع از روز که معمولاً به اوج خود می‌رسد، باعث شود. طبق این مکانیسم فرضی، غلظت‌های مرکزی دوپامین در بیماران مبتلا به T2DM به طور غیر طبیعی کاهش می‌یابند و تجویز صبحگاهی بروموکریپتین با افزایش تون دوپامینرژیک در هیپوتالاموس فعالیت عصبی سمپاتیک را کاهش می‌دهد و همچنین موجب کاهش بروداد کبدی گلوکز، عدم تحمل گلوکز و مقاومت انسولین می‌شود (۶، ۲). در حالی که طبق نتایج Pizzi و همکاران (۲۰۰۰) بروموکریپتین بدون تاثیر بر وزن و ترکیب بدنی و یا تولید کبدی گلوکز، اساساً در بافت‌های محیطی تاثیر نموده و موجب بهبود حساسیت انسولین می‌شود (۴).

مکانیسم پیشنهادی اثر بروموکریپتین در بهبود مقاومت انسولین در شکل (۱) خلاصه شده است (۳).

این دارو به عنوان آگونیست گیرنده D_2 دوپامین می‌تواند فعالیت سمپاتیک و سطح نوراپی نفرین را کاهش داده و موجب اثرات مثبت مذکور شود (۸). در مطالعات قبلی ثابت شده بود مصرف مقادیر کم بروموکریپتین با کنترل مناسب فشار خون موجب کاهش توده بطن چپ در بیماران دیالیز

در یک مطالعه توسط Meija-Rodriguez و همکاران (۲۰۱۳) مصرف بروموکریپتین در افراد دیابتی همراه با بیماری مزمن کبدی منجر به کاهش فشار خون، کاهش توده بطن چپ، کاهش انفارکتوس میوکارد بطن چپ و پیشگیری از پیشروی بیماری مزمن کبدی شد. به نظر می‌رسد



شکل ۱ - مکانیسم پیشنهادی اثر بروموکریپتین در بهبود همئوستاز گلوکز و حساسیت انسولین

تیازولیدین دیون‌ها مورد تایید FDA قرار گرفته که به طور متوسط کاهش ۰/۷-۰/۵ درصد در مقادیر A1C را موجب می‌شود. به نظر می‌رسد تجویز صبحگاهی فرم سریع رهش آن به نام Cycloset® با بهره‌گیری از مکانیسم تنظیم ریتم سیرکادین موجب کاهش مقاومت انسولین می‌شود. مطالعه‌های طولانی مدت برای اثبات اثرات مفید قلبی - عروقی و مکانیسم دقیق در مورد T2DM مورد نیاز است. با توجه به این که قرص‌های بروموکریپتین سریع رهش، ۰/۸ میلی‌گرم هستند در صورت نیاز به مصرف ۶ قرص روز (۴/۸ میلی‌گرم) بالا بودن هزینه این برنامه درمانی نیز باید در نظر گرفته شود.

صفاقی و بیماران همودیالیزی می‌گردند (۴، ۵). همچنین گزارش شده است که درمان ۱۲ ماهه با بروموکریپتین موجب کاهش حوادث قلبی - عروقی (انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی) شده است. در مطالعه ۵۲ هفته‌ای Gaziano و همکاران (۲۰۱۲) کاهش قابل توجهی در خطر نسبی وقایع قلبی - عروقی با مصرف بروموکریپتین RR گزارش شده است (۵).

■ نتیجه‌گیری

بروموکریپتین به عنوان آگونیست سمپاتولیتیک گیرنده D₂ دوپامین داروی کمکی برای درمان T2DM در بیماران با کنترل ضعیف توسط سایر داروها مثل، متفورمین، سولفونیل اوره‌ها یا

زیرنویس‌ها

1. SCN. Suprachiasmatic nuclei
2. VMH. Ventromedial hypothalamus
3. ADA. American Diabetes Association

منابع

1. Pertynska-Marczewska M. Cypriak K. Bromocriptine- an old drug in a new formulation for the effective treatment of type 2 diabetes 2011: 12;175-179
2. Harish Kumar VS. Vinutha MB. Pradeep AN. Bromocriptine, a dopamine (D2) receptor agonist used alone and in combination with glipizide in sub-therapeutic doses to ameliorate hyperglycaemia. J Clin Diagnostic Res 2013: 7;1904-1907
3. Defronzo RA. Bromocriptine: A sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 2011: 34;789-794
4. Sando KR. Taylor J. Bromocriptine: Its place in type 2 diabetes TX. J Family Pract 2011: 60; E1-E5
5. Thule PM. Mechanisms of current therapies for diabetes mellitus type 2. Adv Physiol Educ 2012: 36: 275-275
6. Via MA. Chandra H. Araki T. Potenza M. Skamagas M. Bromocriptine approved as the first medication to target dopamine activity to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab syndr Obes 2010: 3;43-48
7. Kerr JL. Timpe EM. Petkewicz KA. Bromocriptine mesylate for glycemic management in type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2010: 44; 1777-1785
8. Mejia -Rodriguez O. Herrera-Abarca JE. Ceballos Reyes G. Cardiovascular and renal effect of bromocriptine in diabetic patients with stage 4 chronic kidney disease. BioMed Reserch International 2013: available at: <http://dx.dio.org/10.1155/2013/104059>