بروموکریپتین* در درمان آکرومگالی، هیپرپرولاکتینمی و پارکینسونیسم

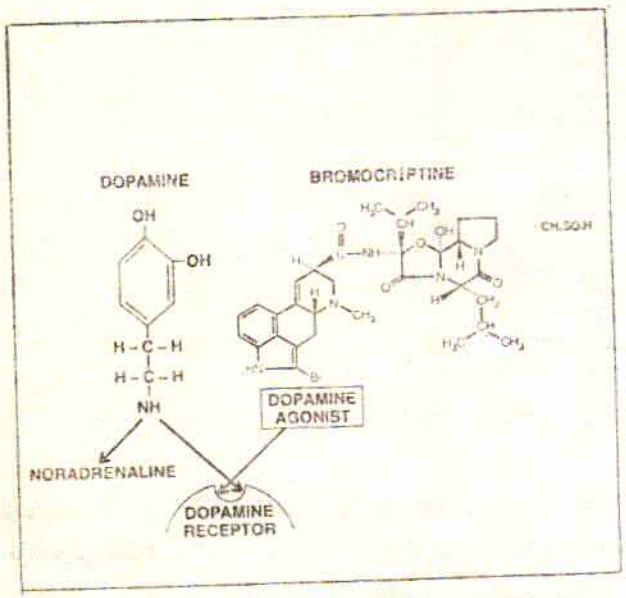
دکتر مرتضی ثمینی ـ دکتر جواد فرید **

مجله نظام پزشکی
سال هشتم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۴۷ ، ۱۳۶۰

مقدمه :

تا این اواخر وسیله ارتباط سلولهای ترشحی هیپوفیز قدامی یا آدنوهیپوفیز با هیپوتالاموس بصورت رازی باقی مانده بود. ولی امروزه معلوم‌شده است که ارتباط بین‌هیپوفیزقدامی‌وهیپوتالاموس ازطریق سیستم باب هیپوفیزی میباشد. نرونهای هیپوتالاموسی که موسوم به‌انتقال دهنده‌های نوروآندوکرین (neuroendocrine transducers) هستند ، در برجستگی‌های میانی قرار دارند و فاکتورهای‌آزادکننده ویژه یافاکتورهای مهاری‌موادآزادشونده (Specific releasing or release-inhibiting factors) موسوم‌به هورمونهای هیپوفیزوتروفیك یا هورمونهای تنظیم کننده هیپوتالاموس را بداخل سیستم باب هیپوفیزی ترشح میکنند ، که توسط جریان خون سیستم باب به سلولهای آدنوهیپوفیز حمل شده و درآنجا روی سلولهای هدف عمل میکنند و آنها را برای آزادکردن هورمونهای‌آدنوهیپوفیزی تحریك مینمایند . روی سلولهای انتقال‌دهنده نوروآندوکرین، اعصابی که انتهاهای‌آنها حاوی منوآمینها (نورآدرنالین ، دوپامین وسروتونین) هستند ، منتهی‌میشوندکه آزاد شدن هورمونهای آزادکننده و فاکتورهای مهاری مواد آزاد شده را کنترول میکنند(۱ و ۲).

نمودارشماره۲ عوامل‌عصبی‌وعروقی‌مؤثر درآزاد شدن‌هورمونهای آدنوهیپوفیز را نشان میدهد و نمودار شماره ۳ مراحل مختلف



نمودارشماره ۱ـ ساختمان شیمیائی بروموکریپتین و دوپامین

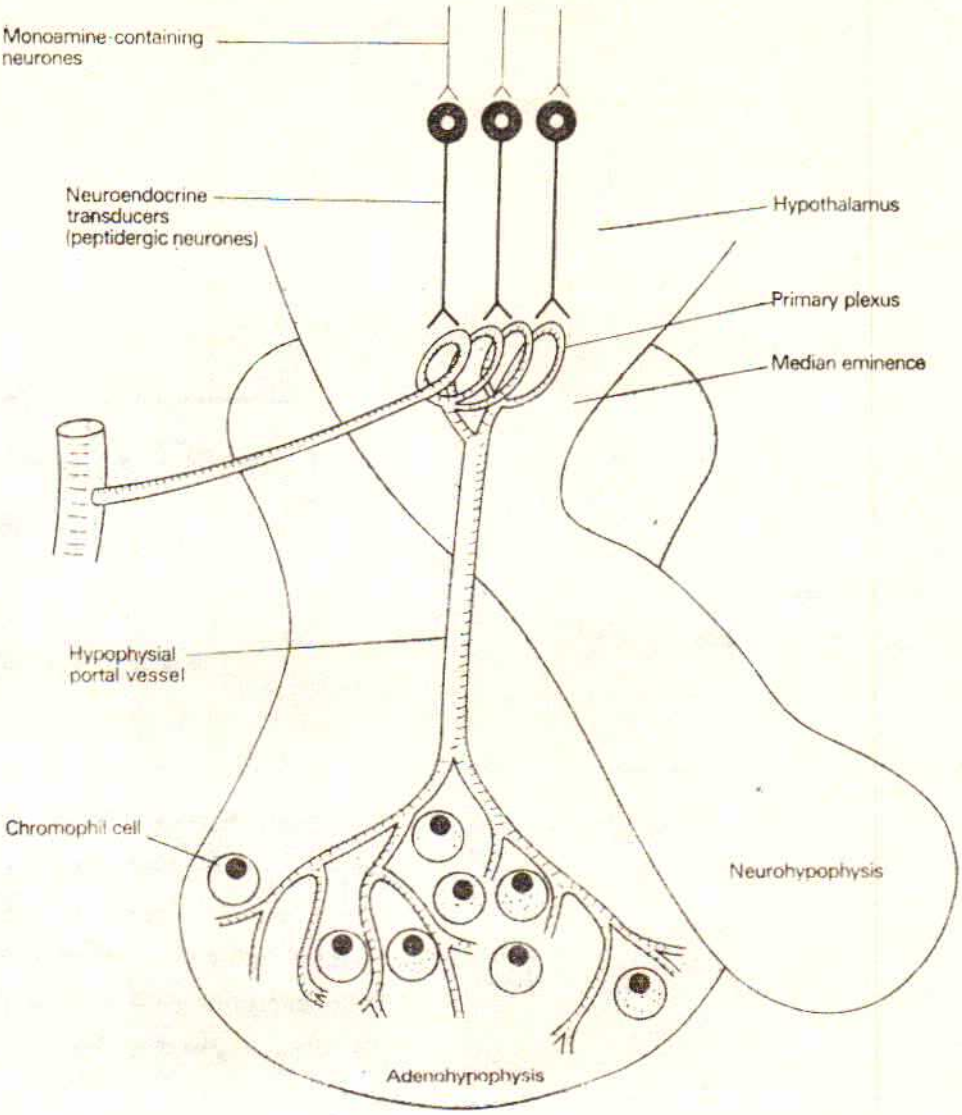
دخالت درآزاد شدن هورمونهای آدنوهیپوفیز و هورمونهائی‌که بوسیله آدنوهیپوفیز کنترول میشود نشان میدهد.

آزادشدن هورمونهای‌آزادکننده توسط منوآمینها ونیز آزاد شدن هورمونهای آدنوهیپوفیز بوسیله هورمونهای آزاد کننده با میانجیگری سیستم آدنیلات سیکلاز ، آدنوزین منوفسفات‌حلقوی

* Bromocriptine

** دانشکده پزشکی ـ دانشگاه تبریز .

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]



نمودار شماره ۲- عوامل عصبی وعروقی موثر درآزاد شدن هورمونهای آدنوهیپوفیز

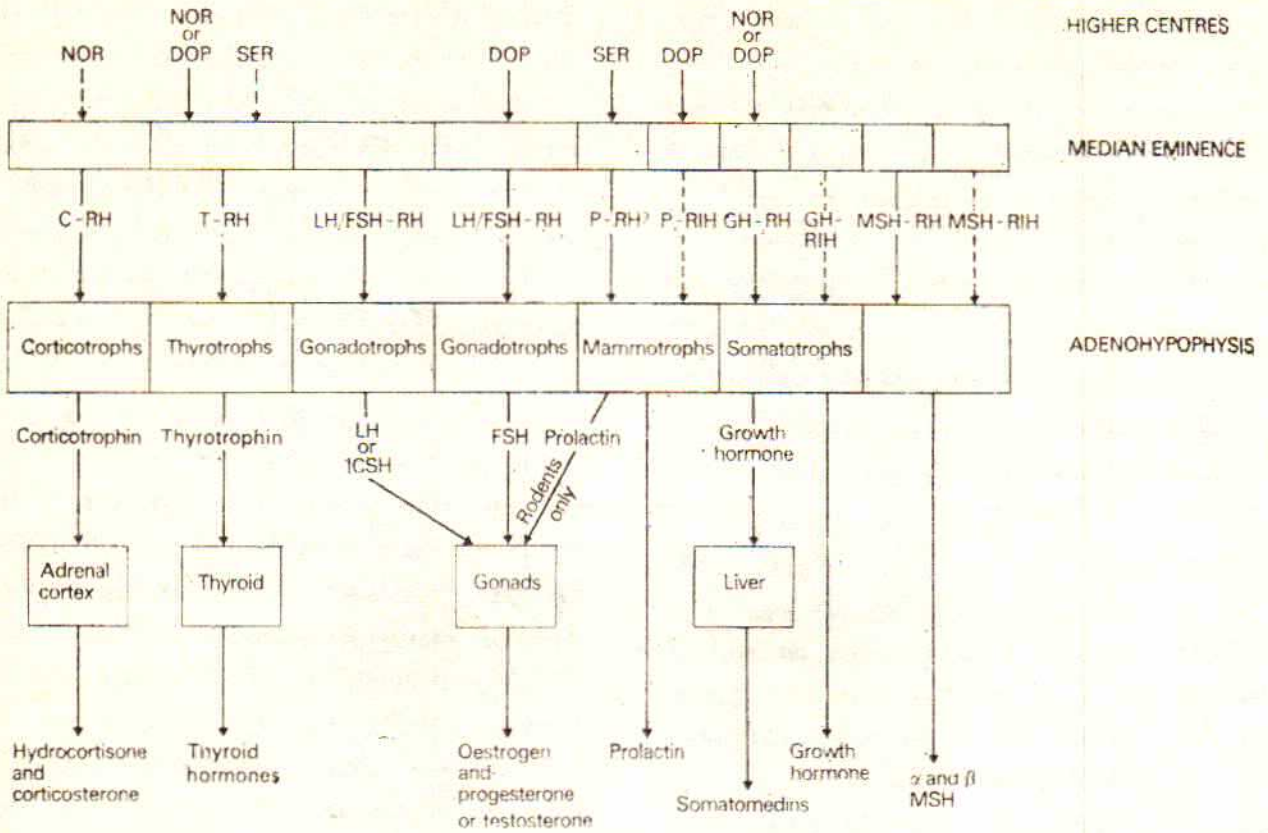
(adenylate cyclase ، cyclic AMP system) انجام میشود .

بروموکریپتین: یا ۲-برومو- α -ارگوکریپتین (CB.154) یك آلکالوئید نیمه صناعی ارگواست که ظاهراً آگونیست انتخابی گیرنده‌های دوپامینی بوده و اثرات خود را از طریق تحریك گیرنده‌های دوپامینی انجام میدهد. بروموکریپتین دردستگاه عصبی نفوذ میکند وازساختمان شیمیائی آن کاملا معلوم است که برخلاف دوپامین ، نمیتواند بعنوان پیشتاز نورآدرنالین باشد (۳).

نمودارشماره۱، ساختمان شیمیائی دوپامین وبروموکریپتین واثر آنها راروی گیرنده دوپامین نشان میدهد. ثابت شده است که بروموکریپتین از لحاظ درمانشناسی در درمان آکرومگالی(۴) وبرای متوقف کردن ترشح شیر بعد اززایمان وگالاکتوره (۵) وپارکینسونیسم (۶) مفید میباشد. بروموکریپتین بصورت قرص‌های حاوی۲/۸۷ میلی گرم بروموکریپتین مزیلات که معادل ۲/۵ میلی‌گرم بروموکریپتین است ، تحت نام Parlodel در دسترس میباشد.

ازاثرات جانبی بروموکریپتین تهوع، استفراغ، نقصان فشارخون وضعیتی، سردرد ویبوست را میتوان نام برد . اثر هیپوتانسیو آن ممکن است شش هفته پس از قطع مصرف دارو ادامه داشته باشد ودرعده‌ای از بیماران مقدار واحد آن ممکن است هم در حالت ایستاده وهم‌درحالت خوابیده باعث کاهش شدید فشارخون شود(۷). اثر ضد فشار خونی بروموکریپتین باعث شده که تصور شود سیستم دوپامینرژیك در تنظیم فشار خون دخیل است (۸و۹). ولی اخیراً نشان داده شده که بروموکریپتین یك آنتاگونیست قوی

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]



نمودار شماره ۳ ـ مراحل آزاد شدن هورمونهای آدنوهیپوفیز و هورمونهائی‌که بوسیله آدنوهیپوفیز کنترول میشوند :
نورآدرنالین = NOR ، دوپامین = DOP ، سروتونین = SER فلشهای توپر نشان‌دهنده تحریك و فلش‌های شکسته نشان‌دهنده مهار هستند .

α ـ آدرنوسپتورهای پس‌سیناپسی درعروق‌خونی بوده (۱۰) وهمچنین آگونیست α ـ آدرنوسپتورهای پیش سیناپسی است (۱۱و۱۲) و لذا تعجب‌آور نیست که یکی‌ازاثرات‌جانبی اصلی‌آن پائین‌آوردن فشارخون باشد. زیرا این دواثرمیتواند بی‌آنکه پای‌سیستم‌دوپا‌مینرژیك بمیان کشیده شود، جوابگوی اثرات هیپوتانسیودارو باشد .

۱ـ بروموکریپتین وآکرومگالی :

ترشح هورمون نمو بوسیله هورمون آزادکننده هورمون نمو (GH - RH) و هورمون مهارکننده آزاد شدن هورمون نمو (GH-RIH) از هیپوتالاموس‌تنظیم میشود. انسداد β آدرنو ـ سپتورها توسط پروپرانولول (ایندرال) آزاد شدن هورمون نمورا تسهیل کرده درصورتیکه انسداد α ـ آدرنوسپتورهاتوسط فنتولامین ترشح هورمون‌نمورا درجواب هیپوگلیسمی‌مهارمیکند واحتمالا آزاد شدن GH-RIH (سوماتوستاتین) و GH - RH بترتیب با میانجیگری β ـ و α ـ آدرنوسپتورها انجام میشود . تولید زیادی هورمون نمو پس از بلوغ وبسته شدن اپی‌فیز منجر به‌آکرومگالی‌میشود . ترشح‌زیاد هورمون نمو معمولا نتیجه‌وجود یك تومر بازوفیل هیپوفیزی است که در بعضی موارد ممکن است نتیجه ترشح زیادی GH - RH توسط هیپوتالاموس باشد که‌باعث هیپرپلازی سلولهای اسیدوفیل وبالاخره تومرمیشود.

داروهائی کـه گیرنده‌های دوپامینی‌را تحریك میکنند دراشخاص طبیعی باعث بالارفتن غلظت هورمون نمو درجریان‌خون‌میشوند. ولی متناقضاً همین داروها در بیماران مبتلا به آکرومگالی‌غلظت خونی‌هورمون‌نمورا پائین‌میآورند (۶). بطوریکه بروموکریپتین که آگونیست گیرنده‌هـای دوپامینی است با موفقیت در کنترول آکرومگالی‌بکاررفته‌است. در ۱۱ تن‌از بیماران‌مبتلا به‌آکرومگالی مقدار ۵ میلی‌گرم هرشش ساعت بروموکریپتین بمدت ۸ تا ۱۱ هفته غلظت خونی هورمون نمو را در ۹ تن آنها کاهش داده است (۶). وکاهش هورمون نمو همراه با نقصان تعـریق ،کاهش تورم بافتهای نرم وگشاد شدن انگشتر وکاهش اندازه‌کفش وبهتر شدن شکل صورت و شل شدن دندانهای مصنوعی بوده است. در مطالعه دیگری نیز که در ۱۰ تن از بیماران انجام‌گرفته در ۶ تن‌آ ها نتایج مشابهی حاصل‌شده است (۱۳). ازطرف دیگر بطوریکه قبلا اشاره شد بلوك کننده‌های α ـ آدرنوسپتورها نیز ترشح هورمون نمو را مهار میکنند زیراکـه نورآدرنالین واحتمالا دوپامین با تحریـك α ـ آدرنوسپتورهـا در هیپوتالاموس باعث آزاد شدن

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

GH - RH شده واین هورمون بااثر روی سلولهای آدنوهیپوفیز، ترشح هورمون نمورا افزایش میدهد . درنتیجه بلوک شدن αـ آدرنوسپتورها درهیپوتالاموس مانع ازاثر نورآدرنالین واحتمالا دوپامین روی این گیرنده‌ها شده و لذا GH - RH آزاد نمیشود ودر نتیجه مقدار GH کاهش می‌یابد . چون ثابت شده است که بروموکریپتین علاوه بر تحریک گیرنده‌های دوپامینی، آنتاگونیست قوی αـ آدرنوسپتورهای پس‌سیناپسی است (۱۱و۱۲۲)، لذا حداقل قسمتی از اثرات مفید آن در آکرومگالی میتواند نتیجه بلوکه شدن αـ آدرنوسپتورها در هیپوتالاموس باشد (۷).

۲- بروموکریپتین وهیپرپرولاکتینمی :

در پستانداران ترشح پرولاکتین توسط هورمون مهاری (P-RIH) واحتمالادردرجه دوم توسط هورمون آزادکننده ترشح شیر (P-RH) کنترول‌میشود . با ایجاد ضایعاتی دربرجستگی میانی یا قطع‌ساقه هیپوفیزی‌یا جابجا شدن هیپوفیزاین تاثیرهیپوتالاموس از بین رفته یاکاهش می‌یابد ودر نتیجه ترشح پرولاکتین بمیزان بیشتری‌افزایش‌پیدا میکند . آزاد شدن P-RIH ازسلولهای‌انتقال دهنده نوروآندوکرین دربرجستگی میانی توسط دوپامین‌موجود در هیپوتالاموس کنترول میشود . داروهائی که غلظت دوپامین در هیپوتالاموس را افزایش میدهند (مثل لوودوپا و مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز) موجب افزایش ترشح P-RIH شده ودرنتیجه باعث‌کاهش پرولاکتین میشوند .

داروهائی کـه دوپامین موجود در هیپوتالاموس راکاهش میدهند (مثل رزرپین) یا اثرات آنرا مسدود میکنند (مانند فنوتیازین‌ها وهالوپریدول)، آزاد شدن P-RIH راکاهش‌داده ودرنتیجه ترشح پرولاکتین‌را افزایش میدهند وترشح شیرغیرطبیعی (گالاکتوره) گاهی‌بصورت اثرناخواسته درمان با این داروها ایجاد میشود .

بروموکریپتین با تحریک گیرنده‌های دوپامینی در هیپوتالاموس موجب آزاد شدن P-RIH شده و ترشح پرولاکتین را متوقف میکند .

گالاکتوره معمولاهمراه با بالارفتن‌غلظت پرولاکتین‌پلاسما است. افزایش‌پرولاکتین‌خون (هیپرپرولاکتینمی) غالباً موجب‌ناتوانی جنسی در مردها شده و موجب نقص درقاعدگی (آمنوره مربوط به هیپرپرولاکتینمی) و تخمک‌گذاری در زنها میشود که درمان با بروموکریپتین‌غلظت پرولاکتین‌پلاسمارا کاهش‌داده‌وفونکسیون طبیعی‌گونادی را دراین بیماران برقرارمیکند .

در آزمایش‌های بالینی در زنانی که مبتلا به گالاکتوره بوده‌اند ، بروموکریپتین بسرعت پرولاکتین پلاسمارا پائین‌آورده و ترشح شیر را متوقف ساخته و مجدداً قاعدگی طبیعی شروع شده است . افـزایش پـرولاکتین خون در مردهـا موجب ژینکوماستی و ناتـوانی جنسی میشود کـه در چنین شرایطی بروموکریپتین توانائی جنسی را برقرار میکند و ژینکوماستی را فرومی‌نشاند. مقـدار ۵ میلی‌گرم در روز بروموکریپتین تـرشح شیر پس از زایمـان را متوقف میکنـد (۱۴) . در درمـان آمنوره توام با هیپرپرولاکتینمی بروموکریپتین داروی موثری است و مقـدار ۵ تا ۱۵ میلی‌گرم غلظت پرولاکتین را بسطح طبیعی برمیگرداند وسیکل تخمک‌گذاری‌را در بیش ازدو سوم بیماران برقرارمیکند ولذا دربعضی‌موارد نازائی که ناشی از بالابودن پرولاکتین‌خون باشد، بکارمیرود.

۳- بروموکریپتین‌وپارکینسونیسم :

دربیماری پارکینسون درسیستم‌خارج هرمی مخصوصاً درکورپوس استریاتوم نرونهای دوپامینرژیك دژنره میشوند و تعادل طبیعی بین استیل کولین ودوپامین که برای کنترل فعالیت حرکتی لازم است ، با تفوق اثر استیل‌کولین و کمبود دوپـامین بهم میخورد. بروموکریپتین باتحریک گیرنده‌های دوپامینرژیك‌درسیستم نیگرو-استریاتال نقش دوپامین را ایفاکـرده و توازن استیل‌کولین - دوپامین‌را مجدداً برقرارمیکند ولذا لرزش‌را بطورموثری‌کاهش میدهد(۴و۱۵). نشان‌داده‌شده‌است که‌بروموکریپتین‌لرزش‌را بطور موثری تسکین داده و فعالیت ضد لرزشی آن طولانی‌تر از ال - دوپا است وهمچنین‌حرکات‌غیرطبیعی‌ناشی‌ازمصرف‌بروموکریپتین خیلی‌کمتراز الـدوپا میباشد(۱۶). تجربه نشان داده‌است که در گروهی‌ازبیماران‌که بیماری پارکینسون آنها به لوودوپا همراه با کاربی‌دوپا دیگرجواب نمیدهند، ارزش درمانی‌دارد(۱۶).

خلاصه :

بروموکریپتین(پارلدول)داروئی‌است که مستقیماً روی‌گیرنده‌های دوپامینرژیك اثرکرده وبا تحریك آنها درهیپوتالاموس و سیستم نیگرواستریاتال مثل دوپامین عمل‌کرده است ودرنتیجه :

۱ـ دربیماران‌مبتلابه‌آکرومگالی‌باتحریك‌گیرنده‌های‌دوپامینی‌یا احتمالابلوکه‌کردن αـ آدرنوسپتورها، آزاد شدن‌هورمون‌نمورا مهارکرده ودر نتیجه غلظت آنرا در خون‌کاهش میدهد .

۲ـ در هیپرپرولاکتینمی ترشح P-RIH را افزایش داده و باعث افت غلظت پرولاکتین در پلاسما میشود و در نتیجه گالاکتوره و آمنوره ونازائی ناشی از هیپرپرولاکتینمی را درمان میکند .

۳ـ دربیماران پارکینسونی با تحریك مستقیم‌گیرنده‌های‌دوپامینی درکورپوس استریاتوم عمل‌کرده واثر دوپامین‌را تقلید میکند و مثل‌اینست که غلظت دوپامین‌درجسم‌مخطط‌توسط الـدوپا افزایش یافته است و بدین ترتیب عدم توازن موجود بین استیل‌کولین‌و دوپامین درپارکینسون‌را اصلاح میکند.

۴ـ هیپرتانسیون‌وضعیتی‌ایجاد شده‌بوسیله بروموکریپتین احتمالا میتواند با بلوکه شدن αـ آدرنوسپتورهای پس‌سیناپسی‌وتحریك αـ آدرنوسپتورهای پیش‌سیناپسی تفسیر شود .

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]

REFERENCES :

1- Buckingham, J. C.: The endocrine function of hypothalamus. J. Pharm. Pharmacol. 29, 649 - 656. 1977.

2- Bowman, W. C., and Rand, M. J.: Textbook of Pharmacology. Blackwell Scientfic Publication, London. 1980.

3- Hokfelt , B. Dopaminergic transmission and Dopamine agonism. Acta endocrinologica , 88 , 9 - 11, 1978 .

4- Thorner, M. O., Mcneill, A. S; Hagan and Besser, G.M.: Long term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. Br. Med. J. 2, 419-422, 1974.

5- Thorner, M. O., Chait, A; Aitken, M., Benker, G., Bloom, S. R., Mortimer, C. H., Sanders. P., Stuartmason A. and Besser, G. M. Bromocriptine of Acromegaly. Br. Med. J. l, 299-303, 1975.

6- Calne, D. B., Teychenne, P. F, Claveria, L. F . , Eastman, R. and Greenacre. J. K. Bromocriptine in Parkinsonism. Br. Med. J. 4-442-444, 1974.

7- Samini, M. The interaction of Bromocriptine and Apomorphine with α- adrenoceptors in isolated smooth muscle. preparations Ph. D. Thesis, The university of London. 41-42, I979.

8- Stumpe, K. O., Rainer, K., Higuchi , M. O.: Krück, F., Wetter , H. Hyperprolactinemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension. Lancet, 30, 211-214, 1977.

9- Greenacre, J. K., Teychenne. P. E., Petrie, A., Calne, D. B., Leigh, P. N., Reid, J. L.: The cardiovascular effects of bromocriptine in parkinsonism. Br. J. Clin. Pharmac.3, 571-576, 1976.

10- Cibson, G., Samini, M.: Bromocriptine is a potent α - adrenoceptor antagonist in the perfused mesentric blood vessels of the rat. J. Pharm. pharmacol. 30, 314 - 315, 1978.

11- Gibson, G., Samini, M.: The effect of bromocriptine on pre and postsynaptic α- adrenoceptors in the mouse vas deferens. J. Pharmac. 31, 826-830. 1979.

12- Langer, S. Z.: presynaptic receptors. Nature, 275, 479-480, 1978.

13- Werner, S., Hall, K., Erik Sjoberg, H.: Bromocriptine - Therapy in patients with acromegaly. Acta endocrinologica. 88, 199-206, 1978.

14- Meyers, F. H., Jawetz, E., Goldfien, A.: Review of Medical Pharmacology. Lange Medical Publication California. 1978.

15- Teychenne, P. F., Calne, D. O., Leigh, P. N., Greenacre, J. K., Reid, J. L. Petrie, A. and Banji, A. N.: Idiopatic parkinsonism treated with Bromocriptine. Lancet. 13 473-476, 1975.

16- Goldstein, M., Lieberman, A., Battista, A. F., Lew, J. Y and Matsumoto, Y.: Experimental and Clinical studies of bromocriptine in the parkinsonian syndrome. Acta endocrinologica supp. 216. 88, 57-66, 1978.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-11]