

## برومو کریپتین\* در درمان آکرومگالی، هیپرپرولاکتینمی و پارکینسونیسم

مجله نظام پزشکی

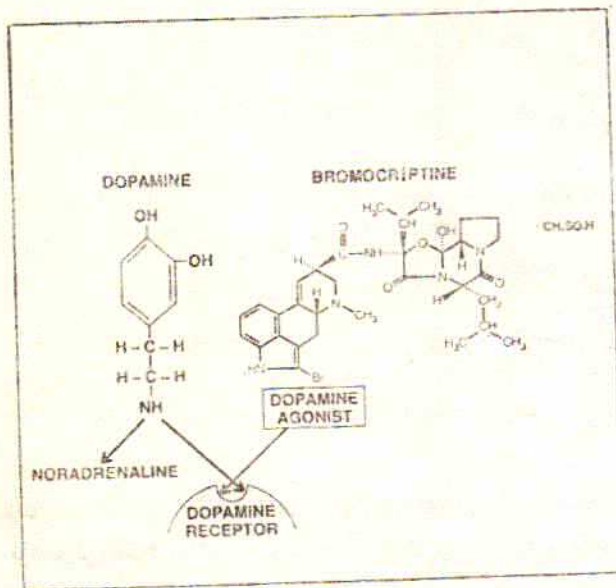
سال هشتم، شماره ۳، صفحه ۱۴۷، ۱۳۶۰

دکتر مرتضی ثمنی - دکتر جواد فرید\*\*

مقدمه:

تا این اواخر وسیله ارتباط سلولهای ترشحی هیپوفیز قدامی یا آدنوهیپوفیز با هیپوتالاموس بصورت رازی باقی مانده بود. ولی امروزه معلوم شده است که ارتباط بین هیپوفیز قدامی و هیپوتالاموس از طریق سیستم باب هیپوفیزی میباشد. نورهای هیپوتالاموسی که موسوم به انتقال دهنده های نورو آندو کرین (neuroendocrine transducers) هستند، در برجستگی های میانی قرار دارند و فاکتورهای آزاد کننده ویژه یا فاکتورهای مهاریه مواد آزاد شونده (Specific releasing or release-inhibiting factors) موسوم به هورمونهای هیپوفیز ترروفیک یا هورمونهای تنظیم کننده هیپوتالاموس را بداخل سیستم باب هیپوفیزی ترشح میکنند، که توسط جریان خون سیستم باب به سلولهای آدنوهیپوفیز حمل شده و در آنجا روی سلولهای هدف عمل میکنند و آنها را برای آزاد کردن هورمونهای آدنوهیپوفیزی تحریک مینمایند. روی سلولهای انتقال دهنده نورو آندو کرین، اعصابی که انتهای آنها حاوی منو آمینها (نورآدرنالین، دوپامین و سروتونین) هستند، منتهی میشوند که آزاد شدن هورمونهای آزاد کننده و فاکتورهای مهاریه مواد آزاد شده را کنترل میکنند (۱ و ۲).

نمودار شماره ۲ عوامل عصبی و عروقی مؤثر در آزاد شدن هورمونهای آدنوهیپوفیز را نشان میدهد و نمودار شماره ۳ مراحل مختلف



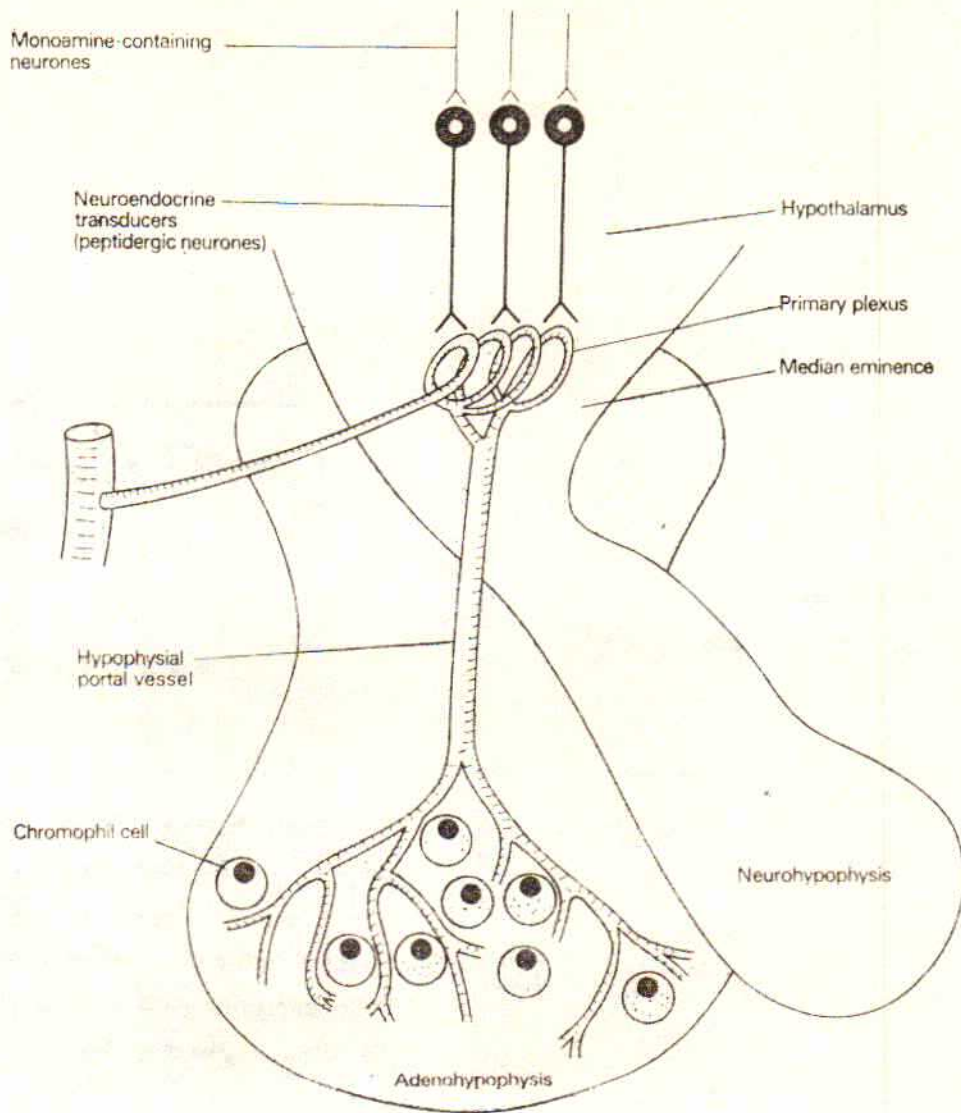
نمودار شماره ۱ - ساختمان شیمیایی بروموکریپتین و دوپامین

دخالت در آزاد شدن هورمونهای آدنوهیپوفیز و هورمونهای که بوسیله آدنوهیپوفیز کنترل میشود نشان میدهد.

آزاد شدن هورمونهای آزاد کننده توسط منو آمینها و نیز آزاد شدن هورمونهای آدنوهیپوفیز بوسیله هورمونهای آزاد کننده با میانجیگری سیستم آدنیلات سیکلاز، آدنوزین منوفسفات حلقوی

\* Bromocriptine

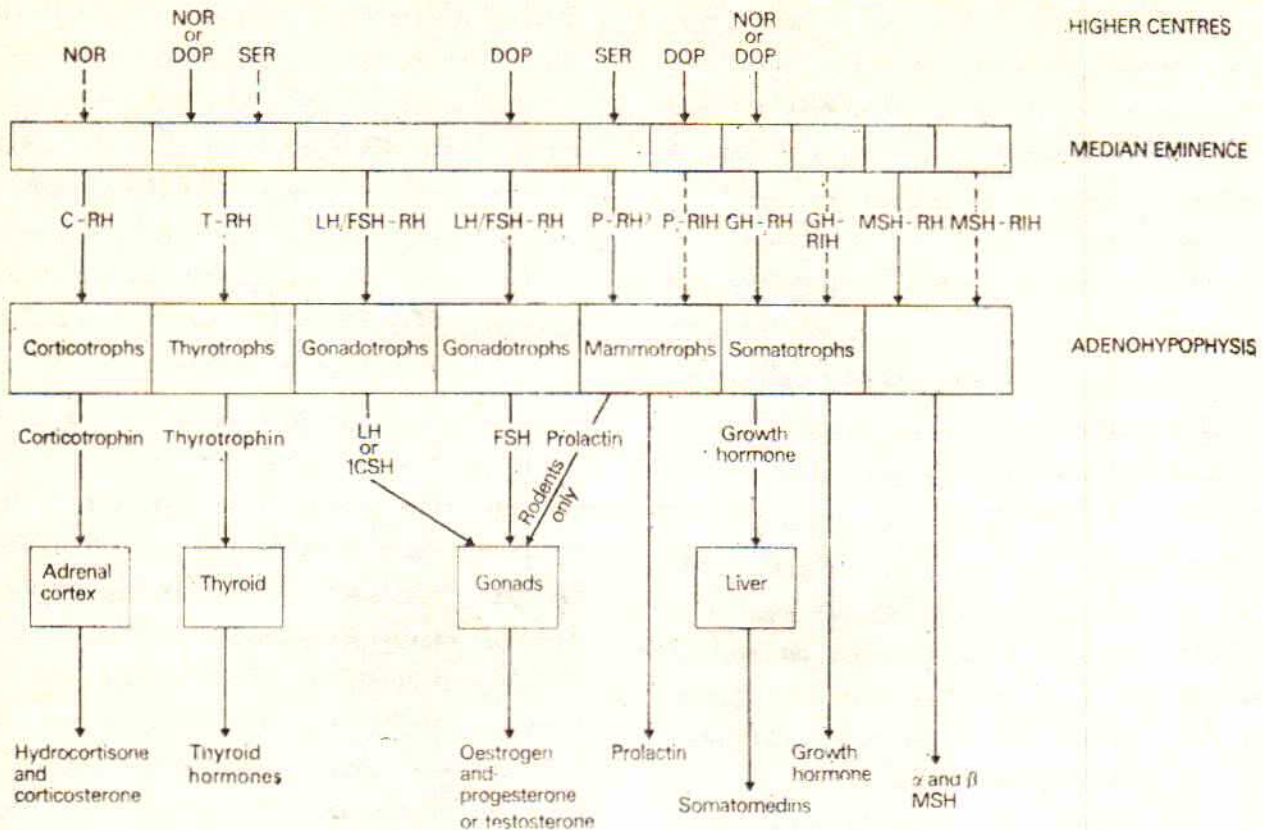
\*\* دانشکده پزشکی - دانشگاه تبریز.



نمودار شماره ۲- عوامل عصبی و عروقی موثر در آزاد شدن هورمونهای آدنوهیپوفیز

(۶) مفید میباشد. برومو کریپتین بصورت قرصهای حاوی ۲/۸۷ میلی گرم برومو کریپتین مزایات که معادل ۲/۵ میلی گرم برومو کریپتین است، تحت نام Parlodel در دسترس میباشد. از اثرات جانبی برومو کریپتین تهوع، استفراغ، نقصان فشارخون وضعیتی، سردرد و بیوست را میتوان نام برد. اثر هیپوتانسیو آن ممکن است شش هفته پس از قطع مصرف دارو ادامه داشته باشد و در عده‌ای از بیماران مقدار واحد آن ممکن است هم در حالت ایستاده و هم در حالت خوابیده باعث کاهش شدید فشارخون شود (۷). اثر ضد فشارخونی برومو کریپتین باعث شده که تصور شود سیستم دوپامینرژیک در تنظیم فشارخون دخیل است (۹ و ۸). ولی اخیراً نشان داده شده که برومو کریپتین یک آنتاگونیست قوی

(adenylate cyclase, cyclic AMP system) انجام میشود. برومو کریپتین: یا ۲- برومو- $\alpha$ -ارگو کریپتین (CB.154) یک آلکالوئید نیمه صناعی ارگواست که ظاهراً آگونیست انتخابی گیرنده‌های دوپامینی بوده و اثرات خود را از طریق تحریک گیرنده‌های دوپامینی انجام میدهد. برومو کریپتین در دستگاه عصبی نفوذ میکند و از ساختمان شیمیایی آن کاملاً معلوم است که برخلاف دوپامین، نمیتواند بعنوان پیش‌تاز نورآدرنالین باشد (۳). نمودار شماره ۱، ساختمان شیمیایی دوپامین و برومو کریپتین و اثر آنها را روی گیرنده دوپامین نشان میدهد. ثابت شده است که برومو کریپتین از لحاظ درمان‌شناسی در درمان آکرومگالی (۴) و برای متوقف کردن ترشح شیر بعد از زایمان و گالاکتوره (۵) و پارکینسونیسم



نمودار شماره ۳ - مراحل آزاد شدن هورمونهای آدو هیپوفیز و هورمونهای که بوسیله آدو هیپوفیز کنترل میشوند : نورآدرنالین = NOR ، دوپامین = DOP ، سروتونین = SER ، فلشهای تیره نشان دهنده تحریک و فلشهای شکسته نشان دهنده مهار هستند .

نتیجه ترشح زیادی GH-RH توسط هیپوتالاموس باشد که باعث هیپرپلازی سلولهای اسیدوفیل و بالاخره تومر میشود.

داروهائی که گیرنده های دوپامینی را تحریک میکنند در اشخاص طبیعی باعث بالارفتن غلظت هورمون نمو در جریان خون میشوند. ولی متناقضاً همین داروها در بیماران مبتلا به آکرومگالی غلظت خونی هورمون نمو را پائین می آورند (۶). بطوریکه برومو کریپتین که آگونیست گیرنده های دوپامینی است با موفقیت در کنترل آکرومگالی بکار رفته است. در ۱۱ تن از بیماران مبتلا به آکرومگالی مقدار ۵ میلی گرم هر شش ساعت برومو کریپتین بمدت ۸ تا ۱۱ هفته غلظت خونی هورمون نمو را در ۹ تن آنها کاهش داده است (۶). کاهش هورمون نمو همراه با نقصان تسمریق، کاهش تورم بافت های نرم و گشاد شدن انگشتر و کاهش اندازه کفش و بهتر شدن شکل صورت و شل شدن دندانهای مصنوعی بوده است. در مطالعه دیگری نیز که در ۱۰ تن از بیماران انجام گرفته در ۶ تن آنها نتایج مشابهی حاصل شده است (۱۳). از طرف دیگر بطوریکه قبلاً اشاره شد بلك كنده های  $\alpha$  - آدرنوسپتورها نیز ترشح هورمون نمو را مهار میکنند زیرا که نورآدرنالین و احتمالاً دوپامین با تحریک  $\alpha$  - آدرنوسپتورها در هیپوتالاموس باعث آزاد شدن

$\alpha$  - آدرنوسپتورهای پس سیناپسی در عروق خونی بوده (۱۰) و همچنین آگونیست  $\alpha$  - آدرنوسپتورهای پیش سیناپسی است (۱۱ و ۱۲) و لذا تعجب آور نیست که یکی از اثرات جانبی اصلی آن پائین آوردن فشار خون باشد. زیرا این دو اثر میتواند بی آنکه پای سیستم دوپا- میتریک میمان کشیده شود، جوابگوی اثرات هیپوتانسیدوارو باشد.

#### ۱- برومو کریپتین و آکرومگالی :

ترشح هورمون نمو بوسیله هورمون آزاد کننده هورمون نمو (GH-RH) و هورمون مهار کننده آزاد شدن هورمون نمو (GH-RIH) از هیپوتالاموس تنظیم میشود. انسداد  $\beta$  آدرنو-سپتورها توسط پروپرانولول (ایندرال) آزاد شدن هورمون نمو را تسهیل کرده در صورتیکه انسداد  $\alpha$  - آدرنوسپتورها توسط فنوتولامین ترشح هورمون نمو را در جواب هیپوگلیسمی مهار میکند و احتمالاً آزاد شدن GH-RIH (سوماتوستاتین) و GH-RH بترتیب با میانجیگری  $\beta$  - و  $\alpha$  - آدرنوسپتورها انجام میشود. تولید زیادی هورمون نمو پس از بلوغ و بسته شدن اپی فیز منجر به آکرومگالی میشود. ترشح زیاد هورمون نمو معمولاً نتیجه وجود يك تومر بازوفیل هیپوفیزی است که در بعضی موارد ممکن است

GH-RH شده و این هورمون با اثر روی سلولهای آدنوهیپوفیز، ترشح هورمون نمورا افزایش میدهد. در نتیجه بلوک شدن  $\alpha$ -آدرنوسپتورها در هیپوتالاموس مانع از اثر نورآدرنالین و احتمالاً دوپامین روی این گیرندهها شده و لذا GH-RH آزاد نمیشود و در نتیجه مقدار GH کاهش مییابد. چون ثابت شده است که برومو کریپتین علاوه بر تحریک گیرندههای دوپامینی، آنتاگونیست قوی  $\alpha$ -آدرنوسپتورهای پس سیناپسی است (۱۱ و ۱۲)، لذا حداقل قسمتی از اثرات مفید آن در آکرومگالی میتواند نتیجه بلوک شدن  $\alpha$ -آدرنوسپتورها در هیپوتالاموس باشد (۷).

#### ۲- برومو کریپتین و هیپرپرولاکتینمی :

در پستانداران ترشح پرولاکتین توسط هورمون مهارری (P-RH) و احتمالاً در درجه دوم توسط هورمون آزادکننده ترشح شیر (P-RH) کنترل میشود. با ایجاد ضایعاتی در برجستگی میانی یا قطع ساقه هیپوفیزی یا جابجا شدن هیپوفیز این تأثیر هیپوتالاموس از بین رفته یا کاهش مییابد و در نتیجه ترشح پرولاکتین به میزان بیشتری افزایش پیدا میکند. آزاد شدن P-RH از سلولهای انتقال دهنده نورآندوکراین در برجستگی میانی توسط دوپامین موجود در هیپوتالاموس کنترل میشود. داروهایی که غلظت دوپامین در هیپوتالاموس را افزایش میدهند (مثل لوودوپا و مهارکنندههای منوآمین اکسیداز) موجب افزایش ترشح P-RH شده و در نتیجه باعث کاهش پرولاکتین میشوند.

داروهایی که دوپامین موجود در هیپوتالاموس را کاهش میدهند (مثل رزپرین) یا اثرات آنرا مسدود میکنند (مانند فنوتیازینها و هالوپریدول)، آزاد شدن P-RH را کاهش داده و در نتیجه ترشح پرولاکتین را افزایش میدهند و ترشح شیر غیرطبیعی (گالاکتوره) گاهی بصورت اثر ناخواسته درمان با این داروها ایجاد میشود. برومو کریپتین با تحریک گیرندههای دوپامینی در هیپوتالاموس موجب آزاد شدن P-RH شده و ترشح پرولاکتین را متوقف میکند.

گالاکتوره معمولاً همراه با بالا رفتن غلظت پرولاکتین پلاسما است. افزایش پرولاکتین خون (هیپرپرولاکتینمی) غالباً موجب ناتوانی جنسی در مردها شده و موجب نقص در قاعدگی (آمنوره مربوط به هیپرپرولاکتینمی) و تخمک گذاری در زنها میشود که درمان با برومو کریپتین غلظت پرولاکتین پلاسما را کاهش داده و فوونکسیون طبیعی گونادی را در این بیماران برقرار میکند.

در آزمایشهای بالینی در زنانی که مبتلا به گالاکتوره بوده اند، برومو کریپتین سرعت پرولاکتین پلاسما را پائین آورده و ترشح شیر را متوقف ساخته و مجدداً قاعدگی طبیعی شروع شده است. افزایش پرولاکتین خون در مردها موجب ژینکوماستی و ناتوانی جنسی میشود که در چنین شرایطی برومو کریپتین

توانایی جنسی را برقرار میکند و ژینکوماستی را فرومی نشاند. مقدار ۵ میلی گرم در روز برومو کریپتین ترشح شیر پس از زایمان را متوقف میکند (۱۴). در درمان آمنوره توام با هیپرپرولاکتینمی برومو کریپتین داروی موثری است و مقدار ۵ تا ۱۵ میلی گرم غلظت پرولاکتین را بسطح طبیعی برمیگرداند و سیکل تخمک گذاری را در بیش از دو سوم بیماران برقرار میکند و لذا در بعضی موارد نازایی که ناشی از بالا بودن پرولاکتین خون باشد، بکار میرود.

#### ۳- برومو کریپتین و پارکینسونیسم :

در بیماری پارکینسون در سیستم خارج هرمی مخصوصاً در کورپوس استریاتوم نرونهای دوپامینرژیک دژنره میشوند و تعادل طبیعی بین استیل کولین و دوپامین که برای کنترل فعالیت حرکتی لازم است، با تفوق اثر استیل کولین و کمبود دوپامین بهم میخورد. برومو کریپتین با تحریک گیرندههای دوپامینرژیک در سیستم نیکرو-استریاتال نقش دوپامین را ایفا کرده و توازن استیل کولین - دوپامین را مجدداً برقرار میکند و لذا لرزش را بطور موثری کاهش میدهد (۱۵ و ۱۶). نشان داده شده است که برومو کریپتین لرزش را بطور موثری تسکین داده و فعالیت ضد لرزشی آن طولانی تر از آل - دوپا است و همچنین حرکات غیر طبیعی ناشی از مصرف برومو کریپتین خیلی کمتر از آل - دوپا میباشد (۱۶). تجربه نشان داده است که در گروهی از بیماران که بیماری پارکینسون آنها به لوودوپا همراه با کاربی دوپا دیگر جواب نمیدهند، ارزش درمانی دارد (۱۶).

#### خلاصه :

برومو کریپتین (پارلدول) دارویی است که مستقیماً روی گیرندههای دوپامینرژیک اثر کرده و با تحریک آنها در هیپوتالاموس و سیستم نیکرواستریاتال مثل دوپامین عمل کرده است و در نتیجه :

۱- در بیماران مبتلا به آکرومگالی با تحریک گیرندههای دوپامینی با احتمالاً بلوک کردن  $\alpha$ -آدرنوسپتورها، آزاد شدن هورمون نمورا مهار کرده و در نتیجه غلظت آنرا در خون کاهش میدهد.

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

۳- در بیماران پارکینسونی با تحریک مستقیم گیرندههای دوپامینی در کورپوس استریاتوم عمل کرده و اثر دوپامین را تقلید میکند و مثلاً اینست که غلظت دوپامین در جسم مخطط توسط آل - دوپا افزایش یافته است و بدین ترتیب عدم توازن موجود بین استیل کولین و دوپامین در پارکینسون را اصلاح میکند.

۴- هیپر تانسیون وضعیتی ایجاد شده بوسیله برومو کریپتین احتمالاً میتواند با بلوک شدن  $\alpha$ -آدرنوسپتورهای پس سیناپسی و تحریک  $\alpha$ -آدرنوسپتورهای پیش سیناپسی تفسیر شود.

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 Scientific 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.* 1, 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  $\alpha$ -adrenoceptors in isolated smooth muscle. preparations Ph. D. Thesis, The university of London. 41-42, 1979.
- 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. Pharmacol.* 3, 571-576, 1976.
- 10- Gibson, G., Samini, M.: Bromocriptine is a potent  $\alpha$ -adrenoceptor antagonist in the perfused mesenteric 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  $\alpha$ -adrenoceptors in the mouse vas deferens. *J. Pharmacol.* 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.: Idiopathic 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.