نتایج بدست‌آمده از درمان نازائی در سندرم آمنوره و گالاکتوره توسط بروموکریپتین یا CB-154

مجله نظام پزشکی
سال ششم، شماره ۱، صفحه ۳۱، ۲۵۳۶

دکتر کیاندخت سعیدی ـ دکتر فروزنده شهیدی* دکتر هوشنگ نصر** دکتر رابرت‌ون*

مقدمه :

ازسالها قبل درمان نازائی بعلت وجود آمنوره توأم باگالاکتوره که بنامهای‌مختلف‌سندرم Frommel Chiari (دربعداز زایمان) و Arganse-Delcastillo (بدون بستگی به‌زایمان) نامیده میشود و همچنین درمان آمنورهٔ بدون‌گالاکتوره یکی از مشکلات عمده در امر درمـان نازائی بشمار میآمده است و تـاکنون داروهای مختلفی مانند کلـومید، L-Dopa وگـونادوتروپین‌ها بکار رفته (۷ـ۵) که کم و بیش با عدم موفقیت تـوأم بوده است . پیدایش داروی جدیدی بنام بروموکریپتین انقلابی در درمان این نوع نازائی بوجودآورده(۷ـ۲) و مقالهٔ مذکورگزارشی‌است ازنتایج بالینی بدست‌آمده ازاثر این دارو در سندرم فوق‌که درانستیتوی تحقیقاتی بیولوژی تولید مثل درتهران بعمل‌آمده است .

فرمول شیمیائی ومکانیسم اثرارگو

بروموکریپتین با فرمول شیمیائی 2-Brom-α-ergocryptine یا CB_154 از قارچی بنام Claviceps purpura مشتق گـردیده ویکی ازآگونیست‌های رسپتورهای‌دوپامین با اثرطولانی‌میباشد. ازآنجاکه درانسان بالابودن پرولاکتین‌خون اثرگونادوتروپین را روی‌گونادها مهار و از اثرآن جلوگیری می‌کند و درنتیجه هیپوگونادیسم بوجود میآید ، تجویز بروموکریپتین سبب پائین آمدن پرولاکتین درخون می‌گردد و اثر مهارکنندهٔ آن از بین رفته در نتیجه هورمونهای‌گونادوتروپین اعمال عادی خود را از سرمی‌گیرند وسبب ایجاد تخمک‌گذاری وباروری میگردند . در صورت وجود ترشح شیر تجویز ارگو سبب از بین رفتن آن و خشک شدن شیرخواهد شد (۷ـ۲).

دو فرضیه درمورد نحوهٔ اثر ارگو روی پرولاکتین موجوداست:

۱ـ اثر مستقیم ارگـوبر هیپوفیز و پائین آوردن مقدار تـرشح پرولاکتین.

۲ـ اثرتحریکی روی P.I.F. (عامل مهارکنندهٔ پرولاکتین) در هیپوتالاموس‌وتوسط این‌عامل‌مهارکردن وپائین‌آوردن‌پرولاکتین در خون.

بنظر میرسد کـه اثر عمدهٔ آن مستقیماً روی خود هیپوفیز باشد زیرا دریك تجربهٔ‌آزمایشگاهی‌که هیپوفیزموش را به زیرکپسول فوق‌کلیهٔ وی پیوند زده‌اند و ارتباطش را با هیپوتالاموس از بین برده‌اند ، تجویز ارگوکریپتین بازهم سبب پائین آمـدن مقدار پرولاکتین‌گردیده است و باین ترتیب بایدگفت کـه نحوهٔ اثر ارگوبا L_Dopa متفاوت میباشد زیرا اثرعمدهٔ L-Dopa روی هیپوتالاموس و P.I.F. میباشد ولی اثر ارگو روی خود هیپوفیز است(۷). با اینحال هنوز عده‌ای از دانشمندان به اثر غیرمستقیم آن ازراه هیپوتالاموس معتقدمیباشند وعقیده دارندکه‌همان عاملی که سبب آزاد شدن P.I.F. در هیپوتالاموس گردیده ، باعث بالا رفتن L.R.F. (عامل آزادکنندهٔ گونادوتروپین) هم میگردد که منجر به تخمک‌گذاری میشود (۹ـ۲). در هـرحال هنوز نحوهٔ واقعی اثر این داروکاملا شناخته نشده است.

چگونگی درمان با ارگو

کلیه بیمارانی‌که تحت مطالعهٔ با ارگوکریپتین قـرارگرفته‌اند توسط پزشکان آزاد ویا بیمارستانهای دانشگاهی به‌انستیتومعرفی گردیدند ، درهمهٔ آنها آزمایش‌های‌لازم مربوط به نازائی‌انجام شده‌بود. نحوهٔ کار درانستیتو بقرار زیرمیباشد:

* انستیتوی تحقیقاتی بیولوژی تولیدمثل ـ خیابان بهجت‌آباد ـ خیابان ورشو ـ شماره ۱/۳۷ .
** بیمارستان تهران‌کلینیك ـ تهران.

ابتدا از بیماران شرح حال کامل گرفته میشود و در مورد مصرف داروهای آرامش‌بخش مانند فنوتیازین‌ها وهورمونهای خوراکی یا تزریقی سؤال میشود (۹). باید اطمینان حاصل شود که ترشح شیر در زنها دراثر تحریك نوك پستان ومکیدن آن بوجودنیامده باشد.

سپس یك معاینهٔ فیزیکی کامل شامل معاینهٔ تیروئید وپستانها واعضاء تناسلی خارجی انجام میگیرد. گاهی گالاکتوره از نظر بیمار مخفی می‌ماند و تنها هنگام یك معاینهٔ دقیق پستانها توسط پزشك وفشاردادن نوك آنها آشکار میگردد.

پس ازآن از بیمار معاینه کامل دستگاه تناسلی داخلی بعمل میآید. معمولادرمعاینه مهبل(واژن) آتروفیك وآزمایش Fern منفی‌میباشد. اندازه‌گیری T4 برای رد کم‌کاری تیروئید انجام میشود چون گاهی اوقات کم‌کاری‌تیروئید همراه با افزایش پرولاکتین میباشد (بالارفتن T.R.H. سبب ازدیاد پرولاکتین میگردد).

رادیوگرافی جمجمه جهت تعیین تغییرات زین ترکی و وجود احتمالی تومور هیپوفیز یا سندرم Forbes Albright انجام می‌گیرد. درصورت وجود تغییرات هیپوفیز از بیمار آزمایشهای بیشتری ازنظر تعیین وجود تومور هیپوفیز توسط پزشك متخصص بعمل خواهدآمد.

پس از انجام معاینات و آزمایش‌های لازم، خون بیمار قبل از شروع درمان جهت اندازه‌گیری هورمونهای پرولاکتین، FSH، LH، استروژن وپروژسترون گرفته میشود.

سپس به بیمار قرصهای ارگوکریپتین بمقدار ۷/۵ میلیگرم در روز درسه دوز مجزا داده میشود. ۲۴ و ۴۸ ساعت پس ازشروع درمان سپس هر ۱۵ روز یکبار خون گرفته میشود.

اندازه‌گیری هورمونها بطریقهٔ رادیوایمونواسی و با استفاده از Kit در انستیتو انجام میگیرد (حدود طبیعی هریك از هورمونها در جدول شماره ۳ مشاهده میشود).

بیماران موظف میباشند در صورت بروز قاعدگی در روز ۱۴ سیکل جهت انجام آزمایش Fern و Spinbarkeit و P.C.T. مراجعه کنند.

تجویزدارو حتی درصورت بروز قاعدگی نیزادامه خواهد داشت و اصولا تا حصول نتیجه نهائی یعنی مثبت شدن آزمون حاملگی به‌بیمار ارگو داده میشود. درصورت عدم بروز قاعدگی، بیمار فقط تا سه ماه از داروی فوق استفاده می‌کند و در صورت عدم موفقیت پس از این مدت دارو قطع خواهد شد. درصورت بروز قاعدگی جهت حصول حاملگی‌تاحداکثر ۹ماه ادامهٔ درمان‌توصیه میگردد.

نتایج بدست آمده

معمولا تعداد بیمارانی که از ادامهٔ درمان خودداری کنند بسیار کم میباشند واکثرآنها بعلت وجود سابقهٔ طولانی نازائی (بین ۳ تا ۱۳ سال) و بی اثر بودن سایر درمانها مشتاقانه حاضر به هرگونه همکاری میباشند. بخصوص که کم‌شدن وخشك شدن ترشح شیر بسیار زود حاصل‌می‌شود(بین ۱۵–۳۰ روز) وآنانرا به‌ادامهٔ درمان تشویق می‌کند.

اکثر بیماران بین ۳۰–۴۵ روز پس ازآغاز درمان قاعده میشوند و بآنها گفته میشود در روز ۱۴ سیکل برای آزمایش‌های Fern و P.C.T. مراجعه کنند.

تعداد کل بیماران ونتایج کل‌حاصل شده ازدرمان درجدول‌شماره۱ مشاهده میگردد. سن بیماران مورد مطالعه بین ۲۳ تا ۳۳ سال میباشد. سه تن ازآنان بی حاملگی قبلی بوده است وبقیه سابقهٔ ۲ تا ۳ حاملگی داشته‌اند.

جدول شماره ۱
تعدادکل بیماران تحت درمان ونتایج آن

	کل بیماران	بازگشت قاعدگی	حاملگی	زایمان	سقط	بی‌نتیجه
تعداد	۲۰	۱۷	۸	۷	—	۳
درصد	٪۱۰۰	٪۸۵	٪۴۰	٪۳۵	—	٪۱۵

از ۲۰ بیمار تحت درمان تاکنون ۸ تن حامله گردیده‌اند که ۷ حاملگی‌منجر به‌زایمان شده وهشتمی‌اکنون چهارماهه حامله‌است. از۷حاملگی‌منجر به‌زایمان، یك زایمان‌قبل‌ازموعد درهفت ماهگی بوده است ونوزاد بعلت نارس بودن فوت کرد. نوزاد دیگری بعلت انجام زایمان مشکل و خونریزی مغزی ناشی ازآن فوت کرد و مرگ نوزاد سوم بعلت پرولاپسوس بند ناف در ابتدای ورود به بیمارستان پیش‌آمد. سایر نوزادان همگی درکمال سلامت میباشند.

در سه نوزاد فوت شده نیز هیچگونه نشانه‌های نقص اندام و اختلال‌های مادرزاد مشاهده نگردید.

در جدول شماره ۲ مشخصات و نتایج حاملگی‌های حاصل شده از درمان با ارگو ملاحظه میگردد.

تغییرات هورمونی این بیماران در حین درمان با ارگو بسیار جالب و درخور توجه‌میباشد. درموارد کلاسیك که بخوبی بدرمان جواب میدهند، پرولاکتین که مقدار آن قبل از شروع درمان‌بالا میباشد در طول ۴۸ ساعت پس از شروع درمان بسرعت پائین

جدول شماره ۲- مشخصات بیماران و نتایج حاملگی‌های حاصل شده از درمان

نام بیمار	سن	مدت بیماری	نوع سندرم	تعداد حاملگی قبلی	مدت درمان با ارگو	نتیجه حاملگی و زایمان
لف ــ ز	۲۶ سال	۹ سال	Fr-Chia	۱	۳ ماه	زایمان در هفته ۳۷- نوزاد پسر وزن ۲/۶ کیلوگرم ـ سالم
ر ــ ك	۳۰ »	۷ »	Fr-Chia	۳	۷ »	زایمان ترم ـ نوزاد بوزن ۴ کیلوگرم سالم
الف ــ س	۳۳ »	۱۰ »	Fr-Chia	۲	۲ »	زایمان‌ترم ـ نوزاد پسر ـ نوزاد بعلت خونریزی مغزوزایمان مشکل فوت شد
م ــ د	۲۴ »	۶ »	A-Del	۰	۴ »	زایمان ترم ـ نوزاد دختر بوزن ۳/۵ کیلوگرم ـ سالم
م ــ س	۲۷ »	۱۱ »	A.Del	۰	۲ »	زایمان‌درماه هفتم ـ نوزادنارس ـ فوت شد
س ــ س	۳۱ »	۵ »	A-Del	۰	۲ »	زایمان ترم ـ نوزاد سالم
م ــ الف	۲۷ »	۳ »	A-Del	۰	۲ »	زایمان ترم ـ نوزاد پسر ـ سالم
ب ــ س	۲۳ »	۲ »	Fr-Chia	۲	۵ »	چهار ماهه حامله میباشد

جدول شماره ۳
مقدار طبیعی هورمونهای هیپوفیز درسرم

	L.H. MIU/ml±SD	F.S.H. MIU/ml±SD	prolactin MIU/ml
هنگام تخمك‌گذاری	۶۰ـ۱۲	۳۰ـ۸	۷۱۰ـ۱۲۰
قبل از تخمك‌گذاری	۱۲/۵ـ۲/۵	۱۰/۵ـ۲/۵	۷۱۰ـ۱۲۰
بعد از تخمك‌گذاری	۱۵/۵ـ۲/۵	۱۰/۵ـ۲/۵	۷۱۰ـ۱۲۰

آمده بحد طبیعی میرسد . همزمان با پائین‌آمدن پرولاکتین در خون مقدارFSH و LH سرم بالارفته سبب انجام تخمك‌گذاری میگردند.

(نمودارشماره ۱ تغییرات هورمونی‌خون را پس‌ازدرمان باارگو نشان میدهد).

درسه موردی‌که بدرمان با ارگو پاسخ نداده‌اند نمودارتغییرات هورمونی بسیار نامنظم وغیرقابل توجیه میباشد (نمودارشماره۲) که در هرسه مورد رادیوگرافی جمجمه قبل از شروع درمـان و پس از سه ماه درمان کاملا طبیعی بوده و هیچگونه تغییرات زین ترکی دیده نشده است . دریك مورد از سه مورد فوق پس از یك دوره استراحت درمان مجدد با مقدار ۱۵ میلیگرم ارگـو (دو برابر مقدار لازم) شروع گردیدکه تحت مطالعه میباشد.

عوارض

عوارض شایع ارگوعبارتند ازاختلال‌های دستگاه گوارش از قبیل تهوع شدید واستفراغ وگاه پائین‌آمدن فشار خون. علاوه برآن سرگیجه، سردرد، احتقان بینی ویبوست نیز با مقادیر زیاددارو گزارش شده است وگاه انقباضات ماهیچه از نوع کرامپ درشب دیده میشود (۷). در مطالعات انجام شده در انستیتوی تحقیقاتی بیولوژی تولیدمثل از عوارض فوق تنها حالت تهوع دیده شده‌که آنهم با تدریجی خوردن دارو بخصوص همراه غذا از بین رفته

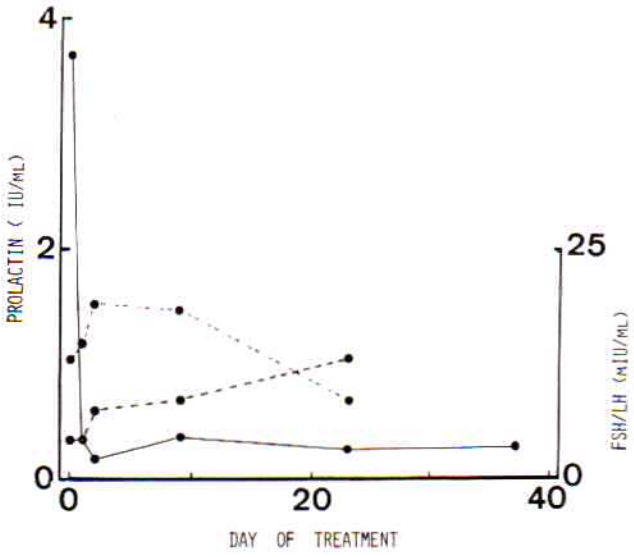
است. در مورد یکی از بیماران که در جریان درمان با ارگو دچار ترومبوفلبیت شده بود، درمان متوقف شد وپس از زایمان و بهبود، مجدداً درمان با ارگو برای حصول حاملگی بعدی منجر به بروز مجدد ترومبوفلبیت در وی شد که درمان قطع گردید. دو تن از بیماران مورد مطالعه اظهارداشتند که مصرف داروی فوق موجب ازدیاد میل جنسی و بیش از حد طبیعی در آنان گردیده است.

درخاتمه باید تذکرداد که ارگو کریپتین درهمهٔ موارد، درمان قاطع بیماری نیست و پس از زایمان گاه شرایط بیماری به صورت اولیه باز خواهد گشت. لذا این بیماران باید پس از زایمان نیز تحت نظر باشند تا در صورت بازگشت شرایط اولیه رادیوگرافی جمجمه مجدداً بعمل آید، زیرا ممکن است درابتدای درمان دارای تومور هیپوفیز بسیار کوچکی باشند که قابل رؤیت در رادیوگرافی‌های اولیه نباشد وپس ازچند سال رشد وتغییراتی حاصل کند.

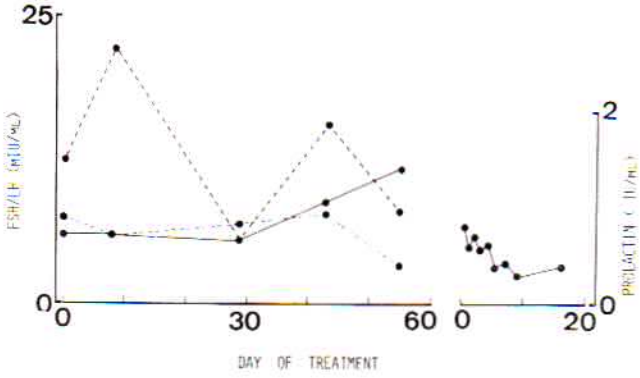
موارد عدم استعمال دارو

تومورهای هیپوفیز: با اینکه استفاده از ارگو حتی درمورد فوق نیز سبب پائین آوردن پرولاکتین وبروز حاملگی میگردد، ولی حاملگی حاصل شده خود سبب ازدیاد حجم هیپوفیز وایجاد فشار برعصب چشم میشود. باین جهت نباید در تومور هیپوفیز از آن استفاده کرد.

ترومبوفلبیت: درصورت وجود ترومبوفلبیت یاسابقهٔ آن نزدبیمار بهتراست ازدرمان باارگوصرفنظر کرد زیرا همانطور که درمقاله اشاره گردید ممکن است سبب بروز مجدد وتشدید بیماری گردد.



نمودار شماره ۱



نمودار شماره ۲

REFERENCES :

1- Besser, G.M., Park, L., Edwards, C.R.W., Forsyth, I. A. and McNeilly, A. S., Galactorrhea: Successful treatment with reduction of plasma prolactine levels by Brom_ergocryptine. Brit. Med. J. 3:669, 1972.
2- Del Pozo, E., Varga, L., Wyss, H., Tolis G., Friesen, H., Wenner, R., Vetter L., and Uettwiler, A., Clinical and hormonal response to bromocryptine (CB-154) in the galactorrhea syndromes J. Clin. Endocr. 39: 18, 1974.
3- Lioyd, S. J., Josimovich, J. B., and Archer, D. F. Amenorrhea and Galactorrhea : Results of therapy with 2-Brom- _ergocryptine (CB _ 154) Am. J. Obstet. Gynecol. 122: 85, 1975.
4. Lutterbeck, P.M., Pryor, J.S., Varga L., and Wenner, R. Treatment of non-puerperal galactorrhea with an ergot alkaloid. Brit. Med. J. 3:228, 1971.
5. Varga, L., Wenner, R., and Del Pozo, E Treatment of Galactorrhea _ Amenorrhea syndrome with Br_ergocryptine (CB - 154): Restoration of ovulatory function and fertility. Am J. Obstet. Gynecol. 117: 75, 1973.
6. Gemzell, C., American Journal Obstetric and Gynecology 1975. 21, 317.
7. Bromocriptine-a changing scene 5995, 1975.
8. Effect of prolactin suppression by bromocriptine. Seppata et al J. of end. Vol. 43, 1976.
9. Serum prolactin level in galactorrhea. John Board. Am. J. Obs. Gynecol. Sept. 1975.