

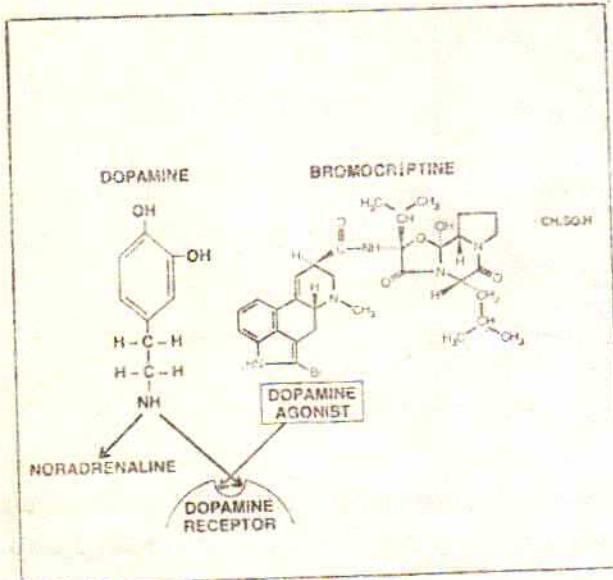
بروموکریپتین* در درمان آکرومگالی، هیپرپرولاکتینمی و پارکینسونیسم

مجله نظام پزشکی

سال هشتم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۴۷ - ۱۴۰ ، ۱۳۶۰

دکتر مرتضی نعینی - دکتر جواد فرید **

مقدمه :



نمودار شماره ۱ - ساختهای شیعیانی بروموکریپتین و دوپامین

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

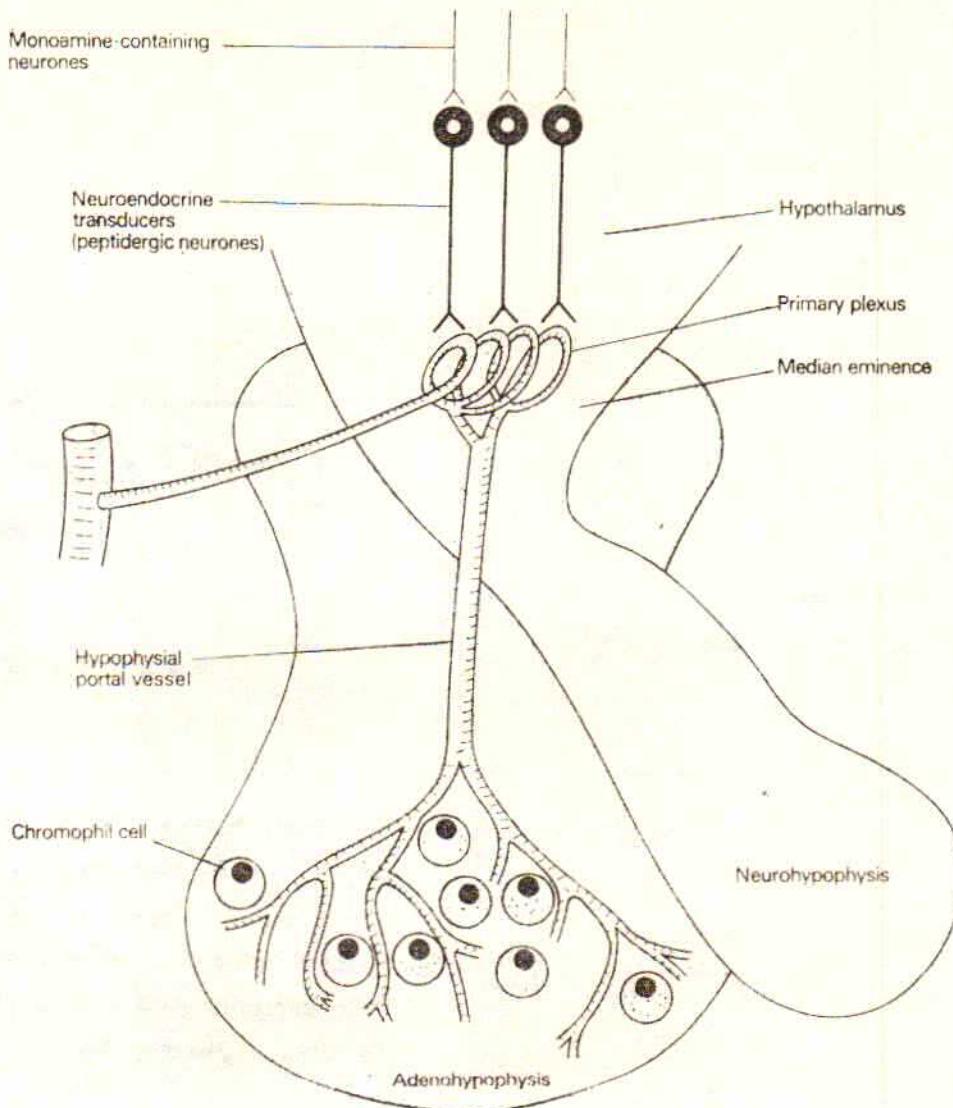
آزاد شدن هورمونهای آزاد کننده توسط منوآمینها و نیز آزاد شدن هورمونهای آدنوهیپوفیز بوسیله هورمونهای آزاد کننده با میانجیگری سیستم آدنیلات سیکلаз، آدنوزین منوفسفات حلقوی

تا این اوآخر وسیله ارتباط سلولهای ترشحی هیپوفیز قدامی یا آدنوهیپوفیز با هیپوتalamوس بصورت رازی باقی مانده بود. ولی امروزه معلوم شده است که ارتباط بین هیپوفیز قدامی و هیپوتalamوس از طریق سیستم باب هیپوفیزی میباشد. فرونهای هیپوتalamوسی که موسوم با انتقال دهنده‌های نوروآندوکرین (neuroendocrine transducers) هستند، در برجستگی‌های میانی قرار دارند و فاکتورهای آزاد کننده ویژه یا فاکتورهای مهاری مواد آزاد شونده (Specific releasing or release-inhibiting factors) موسوم به هورمونهای هیپوفیزی تروفیک یا هورمونهای تنبلیم کننده هیپوتalamوس 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 نوروآندوکرین، اعصابی که انتهای‌های حاوی منوآمینها (نورادرنالین، دوپامین و سروتونین) هستند، منتهی میشوند که آزاد شدن هورمونهای آزاد کننده و فاکتورهای مهاری مواد آزاد شده را کنترول میکنند (۱ و ۲).

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

Bromocriptine *

** دانشکده پزشکی - دانشگاه تبریز .



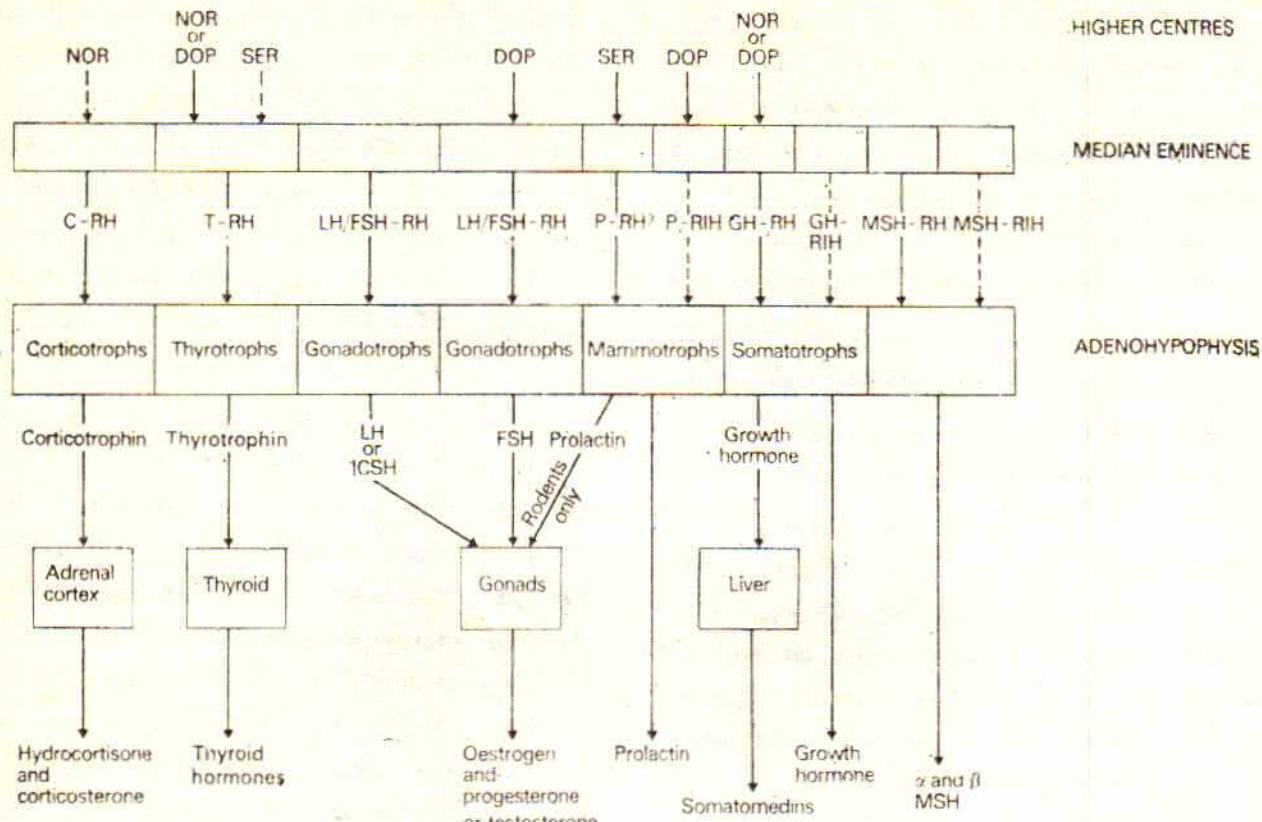
نمودار شماره ۲- عوامل عصبی و عروقی موثر در آزاد شدن هورمونهای آدنوهیپوفیز

(۶) مفید میباشد. برموکریپتین بصورت قرص‌های حاوی ۲/۸۷ میلی‌گرم برموکریپتین مزیلات که معادل ۲/۵ میلی‌گرم برموکریپتین است، تحت نام Parlodel در دسترس میباشد.

از اثرات جانبی برموکریپتین تهوع، استفراغ، نقصان فشارخون و ضربیتی، سرد درد و بیبوست را میتوان نام برد. اثر هیبتوتانیوآن 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 وهم در حالت خوابیده باعث کاهش شدید فشارخون شود (۷). اثر ضد فشارخونی برموکریپتین باعث شده که تصور شود سیستم دوپامین‌زیک در تنظیم فشارخون دخیل است (۸ و ۹). ولی اخیراً نشان داده شده که برموکریپتین یک آنتاگونیست قوی

(adenylate cyclase ، cyclic AMP system) برموکریپتین: یا ۲-برمو-۲-اد‌گوکریپتین (CB.154) یک آلالوئید نیمه صناعی اد‌گواست که ظاهرآ آگونیست انتخابی گیرنده‌های دوپامینی بوده و اثرات خود را از طریق تحریک گیرنده‌های دوپامینی انجام میدهد. برموکریپتین در دستگاه عصبی نفوذ میکند و از ساختمان شیمیایی آن کاملاً معلوم است که برخلاف دوپامین، نمیتواند بعنوان پیشناز نورآدرنالین باشد (۳).

نمودار شماره ۱، ساختمان شیمیایی دوپامین و برموکریپتین وائر آنها را روی گیرنده‌های دوپامین نشان میدهد. ثابت شده است که برموکریپتین از لحاظ درمان‌شناسی در درمان آکرومگالی (۴) و برای متوقف کردن ترشح شیر بعد از زایمان و گالاکتوره (۵) و پارکینسونیسم



نودار شماره ۳ - مراحل آزاد شدن هورمونهای آدنهیپوفیز و هورمونهای که بوسیله آدنهیپوفیز کنترول میشوند :
نورآدرنالین = NOR ، دوپامین = DOP ، سروتوین = SER فنشهای کوپر نشانده‌هند تحریک و فشن‌های شکته نشانده‌هند بهار هستند.

نتیجه ترشح زیادی GH-RH توسط هیپوتالاموس باشد که باعث هیپرپلازی سلولهای اسیدوفیل و بالاخره تومر میشود. داروهایی که گیرنده‌های دوبامینی را تحریک میکنند در اشخاص طبیعی باعث بالارفتگی غلظت هورمون نمو در جریان خون میشوند. ولی متناقضًا هیبن داروها در بیماران مبتلا به آکرومگالی غلظت خونی هورمون نمورا پائین می‌آورند (۶). بطوریکه بروموکریپتین که آگونیست گیرنده‌های دوبامینی است با موقعیت در کنترول آکرومگالی بکاررفته است. در ۱۱ تن از بیماران مبتلا به آکرومگالی مقدار ۵ میلی گرم هر شش ساعت بروموکریپتین بمدت ۸ تا ۱۱ هفته غلظت خونی هورمون نمو را در ۹ تن آنها کاهش داده است (۶). و کاهش هورمون نمو همراه با نقصان تمایق، کاهش تورم باقهای فرم و گشاد شدن انگشت و کاهش اندازه کفش و بهتر شدن شکل صورت و شل شدن دندانهای مصنوعی بوده است. در طالعه دیگری نیز که در ۱۰ تن از بیماران انجام گرفته در ۶ تن آها تتابع مشابهی حاصل شده است (۱۳). از طرف دیگر بطوریکه قبل اشاره شد بلوک کننده‌های α -آدرنوسپتورها نیز ترشح هورمون نمو را مهار میکنند زیرا که نورآدرنالین و احتمالاً دوبامین با تحریک α -آدرنوسپتورها در هیپوتالاموس باعث آزاد شدن

آدرنوسپتورهای پسیناپسی در عروق خونی بوده (۱۰) و همچنین آگونیست α -آدرنوسپتورهای پیش سیناپسی است (۱۲ و ۱۱) و لذا تعجب آور نیست که یکی از اثرات جانی اصلی آن پائین آوردن فشارخون باشد. زیرا این دو اثر میتواند بی آنکه پای سیستم دوبامین تریک میمان کشیده شود، جوابگوی اثرات هیپوتانسیبودار باشد.

۱- بروموکریپتین 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 β -آدنو-سپتورها توسط پروپر انولول (ایندرال) آزاد شدن هورمون نمورا تسهیل کرده در صورتیکه انسداد α -آدرنوسپتورها توسط فنتولامین ترشح هورمون نمورا در جواب هیپوگلیسمی مهار میکند و احتمالاً آزاد شدن GH-RIH (سوماتوستاتین) و GH-RH تولید زیادی هورمون نمو پس از بلوغ و بسته شدن اپیفیز منجر به آکرومگالی میشود. ترشح زیاد هورمون نمو معمولاً نتیجه وجود یک تومر بازویل هیپوفیزی است که در بعضی موارد ممکن است

توانایی جنسی را برقرار میکند و ژینکوماستی را فرمی نشاند. مقدار ۵ میلی گرم در روز برومودرپرلاکتینی ترشح شیر پس از زایمان را متوقف میکند (۱۶). در درمان آمنوره توام با هیپرپرولاکتینی برومودرپرلاکتینی داروی موثری است و مقدار ۵ تا ۱۵ میلی گرم غلظت پرولاکتین را بسطح طبیعی بر میگردد و سیکل تخمک گذاری را در بیش از دو سوم بیماران برقرار میکند ولذا در بعضی موارد نازایی که ناشی از بالابودن پرولاکتین خون باشد، بکارمیرود.

۳- برومودرپرلاکتینی و پارکینسونیسم:

در بیماری پارکینسون در سیستم خارج هرمی مخصوصاً در کورپوس استریاتوم نرونها دوپامینزیک دز نره 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. برومودرپرلاکتین با تحریک گیرنده‌های دوپامینزیک در سیستم نیگرو-استریاتال نقش دوپامین را ایفا کرده و توازن استیل کولین - دوپامین را مجدداً برقرار میکند ولذا لرزش را بطور موثری کاهش میدهد (۱۵). نشان داده شده است که برومودرپرلاکتین لرزش را بطور موثری تسکین داده و فعالیت خود لرزشی آن طولانی تر از ال - دوپا است و همچنین حرکات غیرطبیعی ناشی از مصرف برومودرپرلاکتین خیلی کمتر از ال دوپا میباشد (۱۶). تجربه نشان داده است که در گروهی از بیماران که بیماری پارکینسون آنها به لودوپا همراه با کاربی دوپا دیگر جواب نمیدهند، ارزش درمانی دارد (۱۶).

خلاصه:

برومودرپرلاکتین (پارالدول) دارویی است که مستقیماً روی گیرنده‌های دوپامینزیک اثر کرده و با تحریک آنها در هیپوتالاموس و سیستم نیگرو-استریاتال مثل دوپامین عمل کرده است و در تیجه:

۱- در بیماران مبتلا به آکرومگالی با تحریک گیرنده‌های دوپامینی با احتمالاً بالو که کردن H_2 -آدرنوپتیورها، آزاد شدن هورمون نورا مهار کرده و در تیجه غلظت آنرا در خون کاهش میدهد.

۲- در هیپرپرولاکتینی ترشح P-RIH را افزایش داده و باعث افت غلظت پرولاکتین در پلاسمای میشود و در تیجه گالاکتوره و آمنوره و نازایی ناشی از هیپرپرولاکتینی را درمان میکند.

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

۴- هیپرتانسیون و ضعیتی ایجاد شده بوسیله برومودرپرلاکتین احتمالاً میتواند با بلوک شدن H_2 -آدرنوپتیورها پس سیناپسی و تحریک آدرنوپتیورها پس سیناپسی تفسیر شود.

$\text{GH}-\text{RH}$ شده و این هورمون با اثر روی سلولهای آدنوفیزیز ترشح هورمون نمورا افزایش میدهد. در نتیجه بلوک شدن H_2 -آدرنوپتیورها در هیپوتالاموس مانع از اثر نور آدرنالین و احتمالاً دوپامین روی این گیرندها شده و لذا $\text{GH}-\text{RH}$ آزاد نمیشود و در نتیجه مقدار GH کاهش می‌یابد. چون ثابت شده است که برومودرپرلاکتین علاوه بر تحریک گیرنده‌های دوپامینی، آنتاگونیست قوی H_2 -آدرنوپتیورها پس سیناپسی است (۱۱۲ و ۱۱)، لذا حداقل قسمی از اثرات مفید آن در آکرومگالی میتواند تیجه بلوک شدن H_2 -آدرنوپتیورها در هیپوتالاموس باشد (۷).

۲- برومودرپرلاکتین و هیپرپرولاکتینی:

در پستانداران ترشح پرولاکتین توسط هورمون مهاری (P-RIH) و احتمالاً در درجه دوم توسط هورمون آزاد کننده ترشح شیر (P-RH) کنترول میشود. با ایجاد ضایعاتی در برجستگی میانی یا قطع ساقه هیپوفیزی یا جایجا شدن هیپوفیز این تأثیر هیپوتالاموس از بین رفته یا کاهش می‌یابد و در نتیجه ترشح پرولاکتین بمعینان بیشتر افزایش پیدا میکند. آزاد شدن P-RIH از سلولهای انتقال دهنده نور آندوکرین در برجستگی میانی توسط دوپامین موجود در هیپوتالاموس کنترول میشود. داروهایی که غلظت دوپامین در هیپوتالاموس را افزایش میدهند (مثل لوودوبا و مهار کننده‌های منوآمین اکسیداز) موجب افزایش ترشح P-RIH شده و در نتیجه باعث کاهش پرولاکتین میشوند.

داروهایی که دوپامین موجود در هیپوتالاموس را کاهش میدهند (مثل رزپین) 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. برومودرپرلاکتین با تحریک گیرنده‌های دوپامینی در هیپوتالاموس موجب آزاد شدن P-RIH شده و ترشح پرولاکتین را متوقف میکند.

گالاکتوره معمولاً همراه با بالارفتن غلظت پرولاکتین پلاسمایی است. افزایش پرولاکتین خون (هیپرپرولاکتینی) غالباً موجب ناتوانی جنسی در مردها شده و موجب نفس در قاعده‌گی (آمنوره مر بوط به هیپرپرولاکتینی) و تخمک گذاری در زنها میشود که درمان با برومودرپرلاکتین غلظت پرولاکتین پلاسمارا کاهش داده و فونکسیون طبیعی گونادی را در این بیماران برقرار میکند.

در آزمایش‌های بالینی در زنانی که مبتلا به گالاکتوره بوده‌اند، برومودرپرلاکتین بسرعت پرولاکتین پلاسمارا پایین آورده و ترشح شیر را متوقف ساخته و مجدداً قاعده‌گی طبیعی شروع شده است. افزایش پرولاکتین خون در مردها موجب ژینکوماستی و ناتوانی جنسی میشود که در چنین شایطی برومودرپرلاکتین

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 α - 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. Pharmac.* 3, 571-576, 1976.
- 10- Gibson, G., Samini, M.: Bromocriptine is a potent α - 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 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.: 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.