

برومو کریپتین* در درمان آکرومگالی، هیپرپرولاکتینمی و پارکینسونیسم

مجله نظام پزشکی

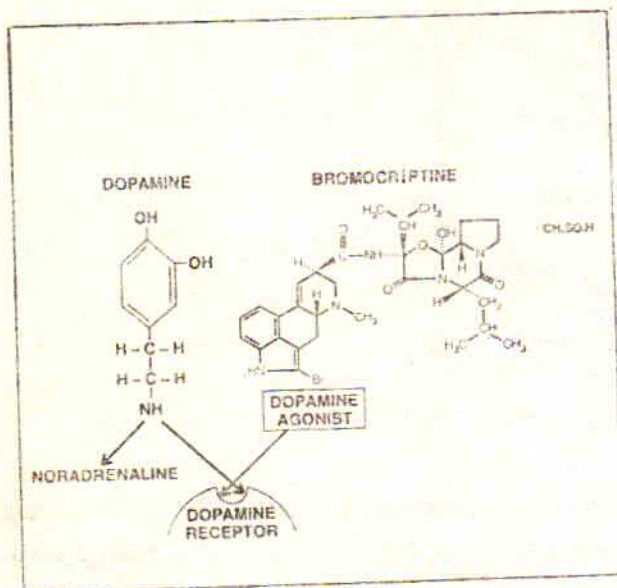
سال هشتم، شماره ۳، صفحه ۱۴۷، ۱۳۶۰

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. نرونهای 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 مهار کننده مواد آزاد کننده (Specific releasing or release-inhibiting factors) موسوم به هورمونهای هیپوفیز ترغوبی 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 مهار کننده 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



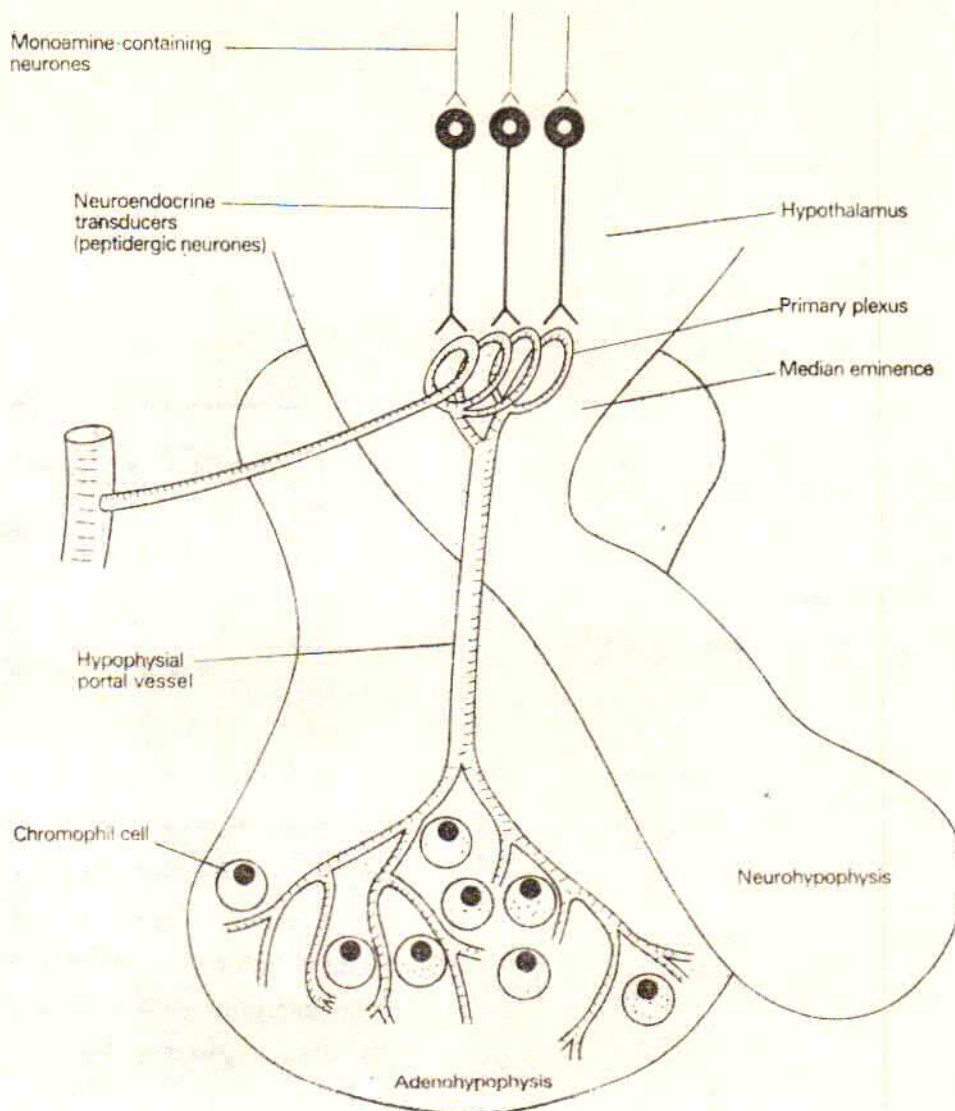
نمودار شماره ۱ - ساختمان شیمیایی بروموکریپتین و دوپامین

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.

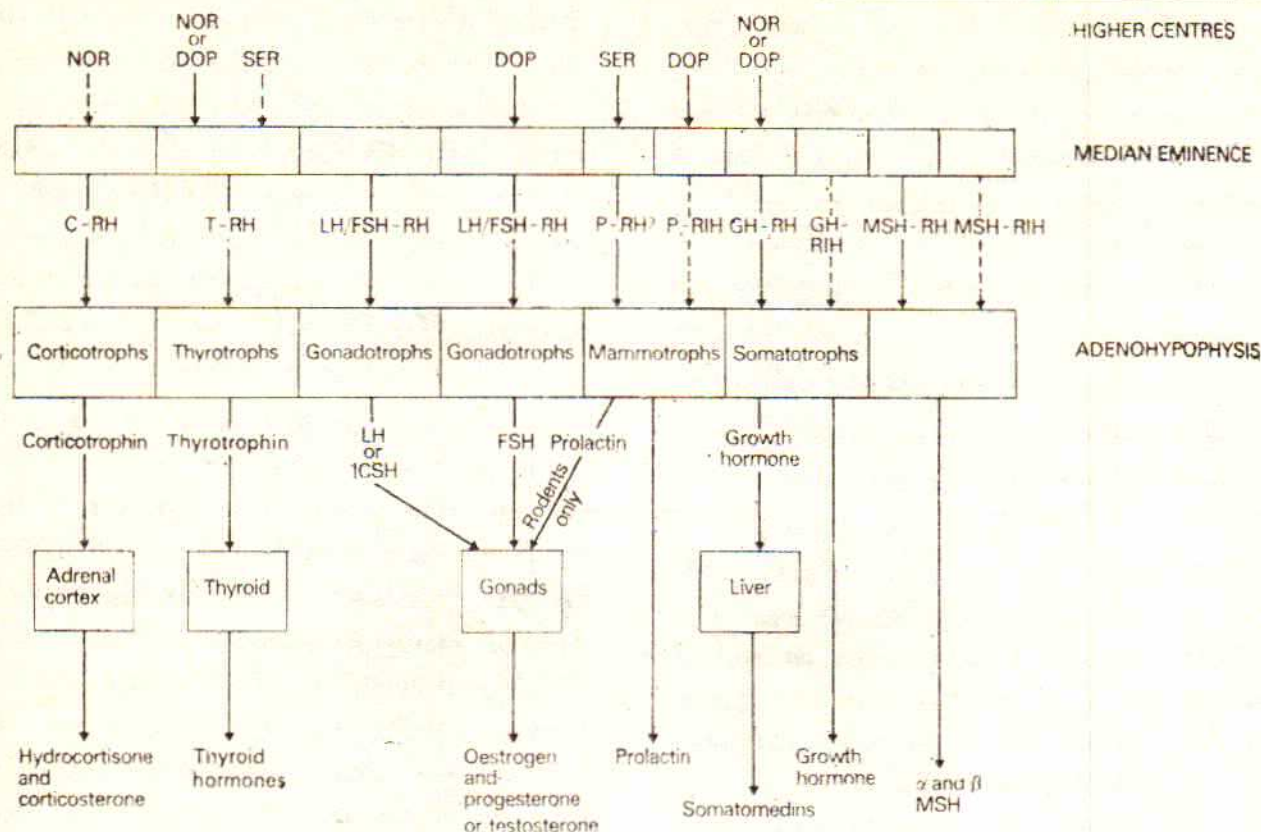


نمودار شماره ۲- عوامل عصبی و غروقی موثر در آزاد شدن هورمونهای آدهیپوفیز

(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- α -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 آدنوهیپوفیز و هورمونهای که بوسیله آدنوهیپوفیز کنترل میشوند :
نورآدرنالین = NOR ، دوپامین = DOP ، سروتونین = SER ، فلشهای نوپر 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.

داروهایی که گیرنده های دوپامینی را تحریک میکنند در اشخاص طبیعی باعث بالا رفتن 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 تمریق، کاهش تورم بافت های نرم و گشاد شدن انگشت 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 بلوک کننده های α - آدرنوسپتورها نیز ترشح هورمون نمو را مهار میکنند زیرا که نورآدرنالین و احتمالاً دوپامین با تحریک α - آدرنوسپتورها در هیپوتالاموس باعث آزاد شدن

α - آدرنوسپتورهای پس سیناپسی 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 جانبی اصلی آن پائین آوردن فشار خون باشد. زیرا این دو اثر میتواند بی آنکه پای سیستم دوپا - میتریک ایمان کشیده شود، جوابگوی اثرات هیپوتانسیودارو 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 β آدرنو - سپتورها توسط پروپرانولول (ایندرال) آزاد شدن هورمون نمو را تسهیل کرده در صورتیکه انسداد α - 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 β - و α - 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 یک تومر بازوفیل هیپوفیزی است که در بعضی موارد ممکن است

توانائی 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 بسطط طبیعی برمیگرداند و سیکل تخمک گذاری را در بیش از دو سوم بیماران برقرار میکند و لذا در بعضی موارد نازائی که ناشی از بالا بودن پرولاکتین خون باشد، بکامیروود.

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 گیرنده های 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 (۱۵۴). 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 گیرنده های دوپامینرژیک اثر کرده و با تحریک آنها در هیپوتالاموس و سیستم نیکرو استریاتال مثل دوپامین عمل کرده است و در نتیجه :

۱- در بیماران مبتلا به آکرومگالی با تحریک گیرنده های دوپامینی با احتمالاً بلو که کردن α - آدرنوسپتورها، آزاد شدن هورمون نمو را 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 نازائی ناشی از هیپرپرولاکتینمی را درمان میکند .

۳- در بیماران پارکینسونی با تحریک مستقیم گیرنده های 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- هیپرتانسیون وضعیتی ایجاد شده بوسیله برومو کریپتین احتمالاً میتواند با بلو که شدن α - آدرنوسپتورهای پس سیناپسی و تحریک α - آدرنوسپتورهای پیش سیناپسی تفسیر شود .

RH - GH شده و این هورمون با اثر روی سلولهای آدنوهیپوفیز، ترشح هورمون نمو را افزایش میدهد . در نتیجه بلو که شدن α - آدرنوسپتورها در هیپوتالاموس مانع از اثر نور آدرنالین و احتمالاً دوپامین روی این گیرنده ها شده و لذا GH - RH آزاد نمیشود و در نتیجه مقدار GH کاهش می یابد . چون ثابت شده است که برومو کریپتین علاوه بر تحریک گیرنده های دوپامینی، آنتاگونیست قوی α - آدرنوسپتورهای پس سیناپسی است (۱۱ و ۱۲۲)، لذا حداقل قسمتی از اثرات مفید آن در آکرومگالی میتواند نتیجه بلو که شدن α - آدرنوسپتورها در هیپوتالاموس باشد (۷).

۲- برومو کریپتین و هیپرپرولاکتینمی :

در پستانداران ترشح پرولاکتین توسط هورمون مهار (P-RIH) و احتمالاً در درجه دوم توسط هورمون آزاد کننده ترشح شیر (P-RH) کنترل میشود . با ایجاد ضایعاتی در برجستگی میانی یا قطع ساقه هیپوفیزی یا جابجا شدن هیپوفیز این تاثیر هیپوتالاموس از بین رفته یا کاهش می یابد و در نتیجه ترشح پرولاکتین به میزان بیشتری افزایش پیدا میکند . آزاد شدن P-RIH از سلولهای انتقال دهنده نورو آندو کرین در برجستگی میانی توسط دوپامین موجود در هیپوتالاموس کنترل میشود . داروهایی که غلظت دوپامین در هیپوتالاموس را افزایش میدهند (مثل لوودوپا و مهار کننده های منو آمین اکسیداز) موجب افزایش ترشح P-RIH شده و در نتیجه باعث کاهش پرولاکتین میشوند .

داروهایی که دوپامین موجود در هیپوتالاموس را کاهش میدهند (مثل رزروپین) یا اثرات آنرا مسدود میکنند (مانند فنوتیازین ها و هالوپریدول)، آزاد شدن P-RIH را کاهش داده و در نتیجه ترشح پرولاکتین را افزایش میدهند و ترشح شیر غیر طبیعی (گالاکتوره) گاهی بصورت اثر ناخواسته درمان با این داروها ایجاد میشود . برومو کریپتین با تحریک گیرنده های دوپامینی در هیپوتالاموس موجب آزاد شدن P-RIH 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 مرد ها شده و موجب نقص در قاعدگی (آمنوره مربوط به هیپرپرولاکتینمی) و تخمک گذاری در زن ها میشود که درمان با برومو کریپتین غلظت پرولاکتین پلاسما را کاهش داده و فوونکسیون طبیعی گونادی را در این بیماران برقرار میکند .

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

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. Pharmacol.3, 571-576, 1976.
- 10- Gibson, 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.: 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.