

## ارزیابی تأثیر نالتروکسون در درمان هیپرپرولاکتینمی ناشی

### از مصرف داروهای ضد جنون تپیک

دکتر مهال شمس<sup>۱\*</sup>، دکتر علیرضا نوری<sup>۲</sup>، دکتر ممد اربابی<sup>۳</sup>، دکتر سید مهدی صمیمی<sup>۴</sup>

#### چکیده

**سابقه و هدف:** هیپرپرولاکتینمی یکی از عوارض جانبی داروهای ضد جنون است. هیپرپرولاکتینمی سبب اختلال عملکرد جنسی، استئوپوروز و اختلالات رفتاری مانند اضطراب، افسردگی و خشم می‌شود. استفاده از روش درمانی مناسب به همراه تجویز داروهای ضد جنون برای جلوگیری از بروز هیپرپرولاکتینمی و عوارض آن ضروری به نظر می‌رسد. در مطالعه حاضر تأثیر نالتروکسون، آنتاگونیست گیرنده اوبیویدی، بر هیپرپرولاکتینمی ناشی از مصرف طولانی داروهای ضد جنون در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مورد بررسی قرار گرفته است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع تجربی و به صورت دوسو بی‌خبر بر روی ۳۲ بیمار (۸ مرد و ۲۴ زن) بستری در بخش روانپزشکی که با داروهای ضد جنون تپیک تحت درمان بودند و پرولاکتین سرم بالای  $20\text{ng/ml}$  داشتند انجام شد. نالتروکسون ( $50$  میلی‌گرم دوبار در روز) به مدت ۶ هفته تجویز شد. داروهای مصرفی بیمار در این مدت تغییر نکرد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون‌های تی مزدوج و تی مستقل انجام شد و  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری اختلاف‌ها تعیین شد.

**یافته‌ها:** بیماران به دو گروه مشتمل بر ۴ مرد و ۱۲ زن تقسیم شدند. گروهها از نظر سطح سرمی پرولاکتین، جنس، سن، داروهای مصرفی، آموره و مصرف سیگار همسان شدند. اندازه‌گیری سطح سرمی پرولاکتین پس از شش هفته حاکی از عدم تأثیر نالتروکسون بر سطح سرمی پرولاکتین بود هر چند به نظر می‌رسد که نالتروکسون از افزایش پرولاکتین جلوگیری کرده باشد.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از نالتروکسون، آنتاگونیست گیرنده‌های اوبیویدی، تأثیری بر هیپرپرولاکتینمی ناشی از مصرف داروهای ضد جنون ندارد و تجویز آن برای این منظور توصیه نمی‌شود.

**واژگان کلیدی:** هیپرپرولاکتینمی، نالتروکسون، داروهای ضد جنون

#### مقدمه

سایکوز، استفاده از بلوکرهای گیرنده دوپامین معمول‌ترین شیوه است، مطالعه روش‌های درمانی همراه با این داروها بدون اثر گذاری بر عملکرد ضد جنون آنها و جلوگیری از بروز عارضه هیپرپرولاکتینمی ضروری به نظر می‌رسد. درمان‌های مرسوم برای این عارضه داروهای دوپامینرژیک مثل بروموکرپتین یا آگونیست‌های گیرنده‌های دوپامین است که خود آنها نیز ممکن است باعث تشدید سایکوز شوند (۳). مطالعات انسانی و حیوانی متعددی نشان داده است که اوبیویدها نقش مهمی در تنظیم ترشح پرولاکتین دارند (۹-۴) و آنتاگونیست گیرنده اوبیویدی از بالا رفتن پرولاکتین

ترشح پرولاکتین به وسیله محرک‌های فیزیولوژیک و فرآیندهای پاتولوژیکی مختلف کنترل می‌شود. دوپامین ترشح شده از نورون‌های مسیر توبروفونوئیدیبولار اصلی ترین تنظیم کننده فیزیولوژیک ترشح پرولاکتین است (۱). هیپرپرولاکتینمی به عنوان اثر جانبی داروهای ضد جنون مطرح است و اغلب بیماران تحت درمان با این داروها دچار عوارض ناشی از بالا رفتن پرولاکتین همچون اثرات رفتاری (خشم، افسردگی و هیجان)، استئوپوروز و اختلالات جنسی می‌شوند. بالا بودن پرولاکتین باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه نیز می‌شود (۲). باتوجه به اینکه جهت درمان

\* نویسنده مسؤول: روانپزشک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، آدرس برای مکاتبه: مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. شماره: ۲۲۴۲۲۶۰۲-۰۲۱،

E-mail: j\_shams@yahoo.com

۳. مرکز تحقیقات روانپزشکی و روان‌شناسی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. دستیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴. استادیار روانپزشکی، بیمارستان امام حسین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

ناشی از مصرف حاد سولپراید در مردان سالم جلوگیری می‌کند (۱۰). اما بالا بودن مزمن پرولاکتین باعث کاهش اثر اویپویدها بر ترشح پرولاکتین می‌شود (۱۱). لذا با توجه به این عملکردهای متقابل در این مطالعه تأثیر مصرف دراز مدت (شش هفته) نالتروکسون را بر هیپرپرولاکتینمی ناشی از مصرف داروهای ضد جنون در بیماران اسکیزوفرنی مورد بررسی قرار دادیم.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از به روش کارآزمایی بالینی و دوسویی خبر انجام شده است. سی و دو بیمار بستری در بخش روانپزشکی (۸ مرد و ۲۴ زن) که به مدت حداقل ۳ ماه تحت درمان با داروهای ضد جنون با حداقل دوز معادل  $100 \text{ mg/kg}$  کلرپرومازین (۳) و سطح پرولاکتین سرمی بالای  $20 \text{ ng/ml}$  (۱۲) داشتند مورد مطالعه قرار گرفتند. از این بیماران پس از توضیح قابل فهم، رضایت برای شرکت در آزمون گرفته شد. بر اساس شرح حال و معاینه بالینی سایر علل احتمالی افزایش پرولاکتین بررسی و رد شد. هیچ کدام از بیماران گالاکتوره نداشتند و از ۱۲ مورد زن گروه نالتروکسون ۶ نفر و از ۱۲ زن گروه پلاسبو ۸ نفر مبتلا به آمنوره بودند. ابتدا از بیماران نمونه خون گرفته شد و افرادی که سطح پرولاکتین سرم بالای  $20 \text{ ng/ml}$  داشتند در مطالعه قرار داده شدند. قرارگیری بیماران در گروهها بر اساس جنسیت جداگانه و برای هر جنس به صورت تصادفی انجام شد، هشت مرد به طور تصادفی در دو گروه مورد و شاهد و ۲۴ زن نیز تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. بیماران خارج شده از مطالعه، با موارد جدید از همان جنس جایگزین شدند. شاهد تقسیم شده و نالتروکسون به صورت کپسول  $50$  میلیگرمی دوبار در روز در گروه مورد استفاده شد. کپسول‌های پلاسبو مشابه دارو ساخته شده بود و به همان صورت در گروه شاهد استفاده شد. بیماران دو گروه از نظر سطح سرمی پرولاکتین، جنس، سن، داروهای مصرفی (بر اساس دوز معادل کلرپرومازین)، وجود آمنوره و ... همسان شدند. بعد از ۶ هفته مصرف دارو، نمونه‌گیری خون انجام گرفت و با نمونه‌های قبل از آزمایش مقایسه شد. با توجه به تغییرات روزانه ترشح پرولاکتین نمونه‌گیری‌ها در زمان ثابت (۷ تا ۸ صبح) انجام شد. بیماران هنگام نمونه‌گیری ناشتا بودند.

میزان پرولاکتین با کیت ایرما ساخت شرکت ایزوتوپ بلغارستان انجام شد. در روش مذکور هورمون پرولاکتین موجود در استانداردها، کنترل‌ها و نمونه‌های بیمار توسط آنتی‌بادی مونو کلونال تثبیت شده شناسایی می‌شود و سپس آنتی‌بادی متصل به ید

رادیواکتیو به صورت ساندویچ در می‌آید. رادیو اکتیویته کمپلکس تشکیل شده با میزان پرولاکتین نسبت مستقیم دارد. حساسیت روش اندازه‌گیری فوق  $0.6 \mu\text{IU/ml}$  است و جهت بررسی دقت روش ضریب تغییرات درون آزمونی در محدوده‌های پایین، وسط و بالا از غلظت پرولاکتین کمتر از  $5/6$  بوده که حاکی از دقت بالای روش است. طبق ادعای شرکت سازنده، کیت مورد استفاده تا غلظت  $10000 \mu\text{IU/ml}$  فارغ پدیده هوک است. پدیده هوک کسب نتایج منفی کاذب در حضور غلظت بالای پرولاکتین به شمار می‌رود. هورمون‌های رشد و لاکتوژن جفتی که بیشترین شباهت ساختمانی را با پرولاکتین دارند، واکنش متقاطع در سنجش هورمون پرولاکتین ندارند که از ویژگی بالای روش حکایت می‌کند.

نتایج به صورت  $\text{mean} \pm \text{SD}$  و در نمودارها به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  نشان داده شده است. اختلاف بین سطوح مختلف قبل و بعد از تجویز داروها با استفاده از آزمون تی مزدوج و اختلاف سطح سرمی بین دو گروه با استفاده از آزمون تی مستقل مورد بررسی آماری قرار گرفته‌اند.  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری اختلاف‌ها محسوب شد. تجزیه و تحلیل با کمک نرم افزار SPSS انجام شده است.

## یافته‌ها

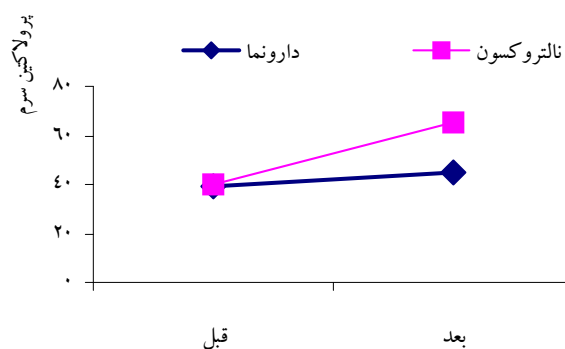
از نظر جنس دو گروه کاملاً مشابه و شامل ۱۲ زن و ۴ مرد بودند. علت این اختلاف شیوع بالاتر هیپرپرولاکتینمی در زنان تحت درمان با داروهای ضد جنون بوده است (۱۳).

میانگین سن در گروه نالتروکسون  $48/5 \pm 3/93$  سال و در گروه پلاسبو  $47/80 \pm 2/90$  بود. میانگین دوز داروی ضد جنون بر اساس دوز معادل کلرپرومازین نیز در دو گروه اختلاف آماری نداشته و این داروها در طول مطالعه ثابت بودند (گروه نالتروکسون  $\text{mg/kg}$   $7/26 \pm 3/84$  و گروه پلاسبو  $\text{mg/kg}$   $6/26 \pm 4/30$ ،  $p = 0/49$ ). در گروه نالتروکسون ۶ نفر مبتلا به آمنوره و در گروه پلاسبو ۸ نفر مبتلا بودند. اختلاف دو گروه از نظر عوامل بالا و نیز مشخصات جمعیت شناختی معنی‌دار نبود (جدول ۱).

میانگین سطح پرولاکتین در گروه نالتروکسون در ابتدای مطالعه  $39/07 \pm 18/59 \text{ ng/ml}$  و در گروه پلاسبو  $39/17 \pm 13/55 \text{ ng/ml}$  بوده که از نظر آماری اختلاف نداشته و دو گروه همسان بوده است.

جدول ۱- توزیع بیماران تمت درمان با داروهای ضد جنون دریافت کننده نالتروکسون و دارونما بر اساس شفافیت های جمعیت شناختی آنان

P value	گروه پلاسبو	گروه نالتروکسون	
P=۱.۰۰	۴/۱۲	۴/۱۲	جنس (زن / مرد)
P=۰.۶۱	(۲/۹)۴۷/۸	(۳/۹۳)۴۸/۵	میانگین سن (SD)
P=۰.۸۸	(۲/۸۹)۱۲	(۳/۲۹)۱۲/۲۵	تحصیلات (سال) (SD)
P=۱.۰۰	۴/۱۲	۴/۱۲	سیگار کشیدن (yes/no)
P=۰.۴۹	(۴/۳)۶/۲۶	(۳/۸۴)۷/۲۶	دوز آنتی سایکوتیک (بر حسب اکی والان کلروپرومازین/۱۰۰) (SD)
P=۰.۴۰	۸/۴	۶/۶	وجود آموره در زنان (+ / -)
P=۰.۷۵	۸/۶۲	۶/۸۲	وضعیت تاهل (متاهل / مجرد/مطلقه)
P=۰.۸۹	(۸/۳)۱۹/۱۲	(۷/۴)۱۸/۷۵	طول دوره بیماری (SD)



نمودار ۱- توزیع بیماران تمت درمان داروهای ضد جنون دریافت کننده نالتروکسون و دارونما بر اساس میزان پرولاکتین آنان و بعد از مدافله

مصرف مزمن نالتروکسون هیچ تأثیری بر کاهش سطح سرمی پرولاکتین نداشت.

شواهد زیادی وجود دارد که اویپوئیدها در ترشح پرولاکتین نقش مهمی دارند و باعث افزایش ترشح آن می شوند (۱۴ و ۱۵). ولی مکانیسم دقیق اویپوئیدها در تنظیم ترشح پرولاکتین مشخص نیست. از طرف دیگر، عملکرد متقابل بین گیرنده اویپوئیدی و دوپامینی در ترشح پرولاکتین وجود دارد (۱۶).

محققین مختلفی گزارش داده اند که آنتاگونیست های گیرنده اویپوئیدی سبب جلوگیری از اثر عواملی می شوند که موجب بالا رفتن پرولاکتین سرم می شود. فلورس و همکارانش گزارش کرده اند که ناکتروکسون از افزایش پرولاکتین به دنبال مصرف نیکوتین و مورفین جلوگیری می کند (۱۷). همچنین بومن نشان داد که مصرف آنتاگونیست های گیرنده مو و کاپا از افزایش پرولاکتین ناشی از شیر دهی جلوگیری می کند (۱۸). گزارش شده است که نالوکسان از بالا رفتن پرولاکتین سرم به علت تزریق حاد سولپراید جلوگیری می کند (۱۰). آنتاگونیست های گیرنده مو و کاپا قادر به مهار افزایش ترشح

پس از شش هفته، میانگین سطح پرولاکتین در گروه نالتروکسون  $66/41 \pm 54/74 \text{ ng/ml}$  و در گروه پلاسبو  $47/44 \pm 25/40 \text{ ng/ml}$  بوده است که به رغم این تغییرات دو گروه همچنان از نظر آماری اختلاف نداشتند در نمودار ۱ اثر تجویز نالتروکسون بر سطح سرمی پرولاکتین در بیماران اسکیزوفرنی تحت درمان با داروهای ضد جنون نشان داده شده است. سطح پرولاکتین سرم از  $39/07 \pm 18/59 \text{ ng/ml}$  (قبل از تجویز نالتروکسون) به  $47/44 \pm 25/40 \text{ ng/ml}$  (پس از تجویز نالتروکسون) رسید، که نسبت به شرایط قبل از تجویز اختلاف معنی داری نشان نداد. میزان پرولاکتین سرم گروه تحت درمان با پلاسبو که از  $39/17 \pm 13/55 \text{ ng/ml}$  به سطح  $54/74 \text{ ng/ml} \pm$  رسید که این میزان اختلاف در افزایش پرولاکتین از نظر آماری معنی دار بوده است ( $p < 0.02$ ).

## بحث

در تحقیق حاضر اثر مصرف مزمن نالتروکسون بر هیپرپرولاکتینمی ناشی از مصرف داروهای ضد جنون مورد بررسی قرار گرفت.

مطالعات کامل‌تری جهت رد نقش گیرنده‌های اوبیویدی در عارضه هیپرپرولاکتینومی ناشی از مصرف داروهای ضد جنون نیاز است مثلاً دوزهای بالاتر یا مدت مصرف طولانی‌تر یا از همان ابتدای درمان. مطالعه حاضر از حیث استفاده از یک داروی غیر دوپامینرژیک برای درمان این عارضه حایز اهمیت است. البته باید به محدودیت‌هایی مثل مصرف محدود و عدم ارزیابی در زمان‌های مختلف و استفاده از دوز یکسان نالتروکسون و در مورد نمونه‌گیری نیز به مواردی چون محدود بودن تعداد بیماران و گستره سنی محدود آنها و عدم همگون‌سازی گروهها بر اساس قدرت داروها (بر اساس توانایی بلوک گیرنده D<sub>2</sub>) اشاره کرد.

### تقدیر و تشکر

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از مسؤولان مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خصوص سرکار خانم دکتر معتمدی به پاس حمایت‌های مالی و معنوی ایشان و همچنین آقای دکتر هدایتی، مسؤول آزمایشگاه تحقیقاتی مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، به پاس راهنمایی‌های علمی اعلام می‌دارند.

پرولاکتین ناشی از حاملگی هستند ولی آنتاگونیست گیرنده دلتا اثری ندارند (۱۹). همه مطالعات فوق تأثیر حاد مصرف آنتاگونیست گیرنده اوبیویدی را در ترشح پرولاکتین نشان می‌دهند. هدف ما این بود که ببینیم آیا مصرف نالتروکسون به مدت شش هفته همراه با داروهای ضد جنون قادر به مهار هیپرپرولاکتینمی است. بررسی‌های آماری نتایج حکایت از بی اثر بودن این دارو دارند. هر چند که اوبیویدها بر ترشح پرولاکتین تأثیر دارند و آنتاگونیست‌های آن از اثر حاد عوامل مختلف بر افزایش ترشح پرولاکتین جلوگیری می‌کنند اما با توجه به نتایج فوق احتمالاً گیرنده‌های اوبیویدی در مکانیسم‌های نورونی و اندوکرینی درگیر در هیپرپرولاکتینمی ناشی از مصرف طولانی داروهای ضد جنون نقشی ندارند. یافته محققین دیگر نیز حاکی از این است که گیرنده‌های اوبیویدی در عوارض دیگر ناشی از مصرف داروهای ضد جنون دخالتی ندارند. بابتیستا و همکارانش در مطالعه‌ای حیوانی گزارش کردند که نالتروکسون قادر به جلوگیری از افزایش وزن و پرخوری القا شده در اثر مصرف مزمن سولپراید نیست (۲۰). بر اساس نتایج احتمالاً نالتروکسون از افزایش پرولاکتین به دنبال مصرف دارو جلوگیری کرده است هر چند این ادعا مستلزم بررسی‌های بیشتری است.

## REFERENCES

1. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrino Rev.* 2001; 22: 724-63
2. Soaje M, Bregonzio C, Caron RW, Deis RP. Neurotransmitters involved in the opioid regulation of prolactin secretion at the end of pregnancy in rats. *Neuroendocrino.* 2004; 80: 11-20
3. Kaplan HI & Sadock BJ. Synopsis of psychiatry. Baltimore: Williams and Wilkins, 2003, ninth edition, p:1049.
4. Ferland L, Kledzik GS, Cusan L, Labrie F. Evidence for a role of endorphins in stress- and suckling-induced prolactin release in the rat. *Mol and Cel Endocrin.* 1978; 12: 267-72
5. Rossier J, French E, Rivier C, Shibasaki T, Guillemin R, Bloom FE. Stress-induced release of prolactin: blockade by dexamethasone and naloxone may indicate beta-endorphin mediation. *Proceed National Acad Sci. U S A.* 1980; 77: 666-9.
6. Ieiri T, Chen HT, Campbell GA, Meites J. Effects of naloxone and morphine on the proestrous surge of prolactin and gonadotropins in the rat. *Endocrino.* 1980; 106: 1568-70.
7. Caron RW, Deis RP. Participation of opioid and serotonergic systems in prolactin secretion induced by hypothalamic action of estradiol. *Neuroendocrinology.* 1996; 64: 124-30
8. Soaje M, Deis RP. A modulatory role of endogenous opioids on prolactin secretion at the end of pregnancy in the rat. *J Endocrinology.* 1994; 140: 97-102
9. Soaje M, Deis RP. Participation of the opioid system in the regulation of prolactin secretion in androgenized rats: effect of ovarian steroids. *Eur J Pharmacol.* 1999; 371: 43-9
10. Bernini GP, Pedrinelli R, Salvetti A, Franchi F, Luisi M. Naloxone inhibits sulpiride-induced hyperprolactinaemia in man. *Eur J Clin Invest.* 1985; 15: 272-5
11. Wardlaw SL, Kim J, Matera C. Effect of chronic prolactin infusion on pituitary prolactin and hypothalamic proopiomelanocortin. *J Neuroendocrinol.* 1997; 9: 81-5

12. Mark E. Molitch. Neuroendocrinology and the neuroendocrine system. In: CECIL Text Book of Medicine , Goldman, Bennett, W B Saunders Co. 21 st ed. 2000; p:1217.
13. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinaemia and Antipsychotic Therapy in Schizophrenia. *Cur Med Res Opin.* 2004; 20: 189-197
14. Blackford SP, Little PJ, Kuhn CM.  $\mu$ - and  $\kappa$ - opiate receptor control of prolactin secretion in rats: ontogeny and interaction with serotonin. *Endocrinology.* 1992; 131: 2891-7
15. Kreek MJ, Schluger J, Borg L, Gunduz M, Ho A. Dynorphin  $A_{1-13}$  Causes Elevation of Serum Levels of Prolactin Through an Opioid Receptor Mechanism in Humans: Gender Differences and Implications for Modulation of Dopaminergic Tone in the Treatment of Addictions. *J Pharmacol Exper Ther.* 1999; 288: 260-9
16. Butelman E.R., Kreek M.J.  $\kappa$ -opioid receptor agonist-induced prolactin release in primates is blocked by dopamine D2-like receptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 2001; 423: 243-249
17. Flores CM, Hrlihan-Giblin BA, Kellar KJ. Naltrexone Blocks Nicotine-Induced Prolactin Release. *Neuropharmac.* 1989; 28: 1287-1290.
18. Baumann MH, Rabii J. Inhibition of suckling-induced prolactin release by mu- and kappa-opioid antagonists. *Brain Research.* 1991; 567: 224-30
19. Andrews ZB, Grattan DR. Opioid receptor subtypes involved in the regulation of prolactin secretion during pregnancy and lactation. *J Neuroendocrinol.* 2003; 15: 227-36
20. Baptista T, Lacruz A, Acosta A, Colasante C, de Quijada M, de Mendoza S, et al. Naltrexone does not prevent the weight gain and hyperphagia induced by the antipsychotic drug sulpiride in rats. *Appetite,* 2000; 34: 77-86