

مقایسه اثر دو داروی کابریگولین و بروموکریپتین در

۱۲ هفته درمان گالاکتوره ایدیوپاتیک

دکتر عصمت باروتی^۱، دکتر فیروزه بلاش^{۲*}، دکتر ممدرضاممودی^۳، مهندس ناصر ولایی^۴

چکیده

سابقه و هدف: کابریگولین آگونیست دوپامینی طولانی اثر جدید با کمترین عوارض جانبی و تحمل پذیری بالا و مؤثر در درمان هیپرپرولاکتینمی است. پژوهش حاضر با هدف مقایسه ایمنی، اثربخشی، عوارض جانبی و تحمل پذیری بیماران با دو داروی کابریگولین و بروموکریپتین (درمان استاندارد) در بیماران دچار گالاکتوره ایدیوپاتیک انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۹۶ زن دچار گالاکتوره ایدیوپاتیک به طور تصادفی در دو گروه ۴۸ نفری، با کابریگولین $0.5 - 0.25 mg$ دو بار در هفته و بروموکریپتین $2.5 - 1.25 mg$ دو بار در روز به مدت ۱۲ هفته و به صورت دو سو بی‌خبر انجام شد. وضعیت بالینی، علائم، عوارض و تنظیم دوز براساس سطح پرولاکتین در ماه اول ۲ هفته یکبار و بعداً ماهانه بررسی شد.

یافته‌ها: در گروه‌های تحت درمان با بروموکریپتین و کابریگولین به ترتیب بهبود گالاکتوره در ۶۰/۴ و ۸۱ درصد، طبیعی شدن پرولاکتین در ۶۴/۵ و ۸۵/۵ درصد و طبیعی شدن قاعدگی در ۳۷/۵ و ۶۱/۳ درصد بیماران مشاهده شد. پاسخ به درمان در ۹۲ و ۱۰۰ درصد گروه‌های تحت درمان با بروموکریپتین و کابریگولین مشاهده شد. شیوع کلی عوارض در بیماران تحت درمان با بروموکریپتین و کابریگولین ۱۸/۴ و ۴۱/۶ درصد و شایع‌ترین عوارض در هر دو گروه مشابه و شامل عوارض گوارشی، نورولوژیک و کاردیوواسکولار بود. خروج از مطالعه در گروه بروموکریپتین ۴ نفر (به دلیل عدم تحمل) و در گروه کابریگولین ۱ نفر (به دلیل بارداری) بود.

نتیجه‌گیری: هر دو داروی بروموکریپتین و کابریگولین در درمان گالاکتوره ایدیوپاتیک و طبیعی شدن پرولاکتین مؤثر بود اما تأثیر کابریگولین واضحاً بیشتر بود و توسط بیماران بهتر تحمل و پذیرش شد و عوارض جانبی با این داروی از شیوع و شدت کمتری برخوردار بود.

واژگان کلیدی: گالاکتوره ایدیوپاتیک، هیپرپرولاکتینمی، آگونیست دوپامین

مقدمه

در مقابل، کابریگولین با دوره اثر بیش از ۱۴ روز و به صورت یک یا دو دوز در هفته و تحمل پذیری بیشتر، عوارض کمتر، اثر بخشی سریع‌تر، بروز مقاومت دارویی کمتر و پذیرش بهتر و بیشتر دارای مزایای زیادی در مقایسه بروموکریپتین است (۴-۲). از طرفی، تعداد زیادی از بیماران که پاسخ درمانی مناسبی با بروموکریپتین نداشتند با کابریگولین درمان می‌شوند (۵).

گالاکتوره در زنان براساس متون به ترشح ماده شیر مانند که خود به خود یا با فشار دست از بیشتر از یک مجرای سینه به صورت یک یا دو طرفه در فرد غیر باردار که حداقل ۱۲-۶ ماه از آخرین

اولین قدم درمانی اختلالات هیپرپرولاکتینمیک آگونیست‌های دوپامین است (۱). رایج‌ترین دوپامین آگونیست‌های مورد استفاده بروموکریپتین، پرگولید، کینوگولاید، و کابریگولین هستند. از لحاظ نیمه عمر، اثر بخشی و تحمل پذیری ابتدا کابریگولین و سپس کینوگولاید قرار دارد. تنها داروهای موجود در بازار ایران بروموکریپتین و کابریگولین هستند. بروموکریپتین قدیمی‌ترین داروی این دسته است، بیش از ۲۰ درصد بیماران قادر به تحمل دوز درمانی آن نیستند یا به دارو مقاوم می‌شوند. نیمه عمر کوتاه و دوزهای متعدد در ضرورت دریافت دراز مدت پذیرش این دارو را کمتر می‌کند.

۱. دانشیار بیماری‌های زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی

۲. نویسنده مسؤول: دستیار بیماری‌های زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. نامبر: ۰۰۵۴۵-۳۳۳۹۰۸. E-mail: balash_fh@yahoo.com

۳. پزشک عمومی

۴. عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

این مطالعه بالینی در بین ۹۶ زن با شکایت گالاکتوره ایدیوپاتیک (۲۶٪) آنها دارای پرولاکتین در محدوده طبیعی 25 ng/ml - ۵ و 74 درصد بالاتر از محدوده طبیعی بودند که شامل ۳۵ درصد در محدوده دو برابر حداکثر نرمال، $26/5$ درصد بین ۴-۲ برابر حداکثر نرمال و $12/5$ درصد بالاتر از 100 ng/ml بودند) در محدوده سنی ۵۰-۱۶ سال که در طی مدت ۲ سال به درمانگاه‌های ژنیکولوژی مراکز درمانی تابعه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کردند با هدف سنجش اثر بخشی دو داروی بروموکریپتین و کابرگولین در درمان گالاکتوره صورت گرفت.

زنان مورد مطالعه در سنین باروری که با شکایت گالاکتوره به مراکز فوق مراجعه کردند، پس از رد کردن گالاکتوره پاتولوژیک، دارویی و فیزیولوژیک که با استناد به شرح حال، سابقه درمان‌های طبی و بیماری‌های زمینه‌ای، معاینات بالینی، آزمون تشخیصی (آزمایش‌های سروزولوژیک، بیوشیمی و بررسی‌های تصویر برداری) صورت گرفته است به صورت تصادفی در دو گروه درمانی ۴۸ نفری با کابرگولین و بروموکریپتین با رعایت موارد اخلاقی مورد تأیید شورای پژوهشی دانشگاه وارد شدند.

(ویژگی‌های افراد مورد مطالعه، معیارهای خروج از مطالعه و سیر تشخیصی بیماران به ترتیب در جداول ۳-۱ ذکر شده است.

پروتکل درمان

با توجه به اینکه حداقل زمان لازم برای طبیعی شدن سطح پرولاکتین ۱۲ هفته (۱۳ و ۱۴) و حداقل زمان لازم برای درمان گالاکتوره ۸ هفته است (۱۵) برای بیماران طبق رژیم درمان بروموکریپتین با دوز $1/25 \text{ mg}$ شب قبل از خواب در هفته اول آغاز شد و در هفته دوم $1/25 \text{ mg}$ صبح و در هفته سوم $2/5 \text{ mg}$ شب و $1/25 \text{ mg}$ صبح و در هفته چهارم $2/5 \text{ mg}$ صبح و $2/5 \text{ mg}$ شب تجویز شد و با توجه به سطح پرولاکتین تنظیم دوز هر ۴-۲ هفته انجام شد (۱۶).

در گروه کابرگولین $0/25 \text{ mg}$ یک بار در هفته برای هفته اول و ۲ قرص $0/25 \text{ mg}$ هفته دوم شروع شد و بعد تا $0/5 \text{ mg}$ در هفته افزایش یافت. روز نهای دارو در کابرگولین 1 mg در هفته و 5 mg روزانه برای بروموکریپتین به مدت ۳ ماه بود.

بیماران در طی ماه اول هر دو هفته یک بار و سپس ماهانه ویزیت شدند. در هر ویزیت عوارض جانبی، علائم حیاتی، معاینه سینه، اختلالات بینایی، طبیعی شدن قاعدگی، تغییر گالاکتوره (حذف و عدم تغییر) بررسی شد. سطح پرولاکتین به صورت ماهانه مورد

شیردهی‌اش گذشته باشد اطلاق می‌شود (۶).

گالاکتوره براساس علت به صورت فیزیولوژیک، در زمینه مصرف دارو، اختلالات هیپوفیزی هیپوتالاموسی، ثانویه به بیماری‌های دیگر و ایدیوپاتیک با رد علل مذکور طبقه‌بندی می‌شود (۶).

پس از رد علل پاتولوژیک ایجاد کننده گالاکتوره، درخواست بیمار و ایجاد اختلال در فعالیت جنسی، مسایل زیبایی و مشکلات روانی ایجاد شده (نگرانی و اضطراب) علت درمان گالاکتوره ایدیوپاتیک است (۶) که دوپامین آگونیست‌ها در این زمینه داروی مناسبی به شمار می‌روند (۷).

براساس یک مطالعه مقایسه‌ای بزرگ دوسو بی‌خبر که بر روی زنان با هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک صورت گرفته کابرگولین واضحاً مؤثرتر از بروموکریپتین در کاهش سطح پرولاکتین و اختلالات همراه بوده است و بیماران آن را بهتر تحمل کرده‌اند (۱۰-۸).

در مطالعه دیگر کابرگولین توانسته است که پرولاکتین را در اکثر (۹۲٪) هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک به سطح طبیعی برساند (۱۱).

در بخشی از مطالعه اثر بخشی کابرگولین و بروموکریپتین در درمان گالاکتوره بیش از ۹۰ زن به ترتیب ۹۰ و ۷۸ درصد بوده است (۱۲).

با توجه به محدود بودن مطالعات انجام گرفته در زمینه اثر بخشی کابرگولین و محدودیت‌های زیاد تجویز بروموکریپتین به دلیل عوارض جانبی و عدم وجود مطالعه در زمینه درمان گالاکتوره ایدیوپاتیک این پژوهش به منظور مقایسه دو داروی کابرگولین و بروموکریپتین در درمان گالاکتوره ایدیوپاتیک انجام گرفته است.

در این مطالعه که به صورت بالینی انجام شده، علاوه بر مقایسه اثر بخشی دو دارو، بهترین دوز مؤثر آنها در درمان گالاکتوره و کاهش سطح پرولاکتین، میزان طبیعی شدن دوره قاعدگی، میزان عوارض جانبی و تحمل پذیری این دارو نیز مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

کابرگولین (مشخصات کارخانه سازنده Sostilar Dastinex (Pharmacia & Upjohn SPA. Italy galstop به صورت قرص‌های خوراکی $0/5 \text{ mg}$ در ایران وجود دارد. اکثر پزشکان با توجه به شناخت و تجربه بالینی از بروموکریپتین استفاده می‌کنند. کابرگولین به دلیل گرانی و در دسترس نبودن ابتدا در درمان موارد مقاوم یا عدم تحمل بروموکریپتین به کار می‌رفت. اما اکنون علیرغم گرانی در اکثر مراکز درمانی در دسترس قرار گرفته است.

۱۴/۵ درصد بوده است که بهبود اختلال قاعدگی در گروه بروموکریپتین ۳۷/۵ درصد و در گروه کابرگولین ۶۱/۳ درصد بوده است (اختلاف نسبت در هر دو گروه پس از درمان معنی‌دار بود $p < 0.05$).

هیچ یک از بیماران در طی درمان تحت جراحی قرار نگرفتند. در حین درمان یک نفر از بیماران گروه کابرگولین باردار شد که داروی بیمار پس از بارداری قطع شد و از تحقیق خارج شد. در گروه بروموکریپتین ۴ نفر از بیماران به دلیل شدت عوارض حاضر به ادامه درمان نشدند و از تحقیق خارج شدند.

نتایج هورمونی

۱۰۰ درصد بیماران گروه کابرگولین و ۹۲ درصد بیماران تحت درمان با بروموکریپتین به درمان پاسخ دادند. دامنه تغییرات پرولاکتین در گروه کابرگولین قبل از درمان $7-150 \text{ ng/ml}$ و بعد درمان $1-35 \text{ ng/ml}$ و در گروه بروموکریپتین قبل از درمان $5-145 \text{ ng/ml}$ و بعد از درمان $100-4 \text{ ng/ml}$ بود. نرمال شدن سطح پرولاکتین در گروه بروموکریپتین و کابرگولین به ترتیب در $64/5$ و $85/5$ درصد رخ داد ($p < 0.05$) پرولاکتین میانه در گروه بروموکریپتین قبل و بعد درمان به ترتیب (میانگین) $52/06 \pm 36/75 \text{ ng/ml}$ ($43/5 \text{ ng/ml}$) و (میانگین $26/12 \pm 24/14 \text{ ng/ml}$) ($22/25 \text{ ng/ml}$) (طبیعی تا 25 ng/ml) و در گروه کابرگولین قبل و بعد درمان به ترتیب (میانگین $37/7 \pm 52/4 \text{ ng/ml}$) ($49/2 \text{ ng/ml}$) و (میانگین $14/8 \pm 9/31 \text{ ng/ml}$) ($13/25 \text{ ng/ml}$) است.

میزان کاهش پرولاکتین در کل در گروه تحت درمان با بروموکریپتین $47/5$ و در گروه کابرگولین $74/5$ درصد بوده است ($p < 0.01$).

در گروهی که گالاکتوره درمان شد درصد کاهش پرولاکتین با داروی بروموکریپتین $41/2$ درصد و با کابرگولین $74/4$ درصد بوده است. درصد کاهش پرولاکتین در گروهی که گالاکتوره پس از پایان درمان رفع نشد با بروموکریپتین $57/2$ و با کابرگولین $70/4$ درصد بوده است. بروز عوارض در گروه بروموکریپتین $85/4$ درصد و در گروه کابرگولین $41/6$ درصد بوده است که میزان بروز عوارض در گروه تحت درمان با بروموکریپتین بیش از گروه کابرگولین بوده است. شایع‌ترین عوارض در هر گروه تحت درمان با گروه بروموکریپتین و کابرگولین به ترتیب عوارض گوارشی، نورولوژیک و کاردیوواسکولار است که میزان بروز آنها به ترتیب در گروه تحت درمان با بروموکریپتین 83 ، $62/5$ و 23 درصد و در گروه کابرگولین $33/3$ ، $18/7$ و 6 درصد به دست آمد.

اندازه‌گیری قرار گرفت. در مورد عوارض احتمالی، شیوه کنترل و کاهش آن (مصرف دارو به همراه غذا و مصرف دوز شبانه) به بیماران توصیه‌های لازم انجام گرفت. در ضمن از بیماران درخواست شد در حین درمان، روش ضد بارداری خوراکی را به باربر تغییر دهند.

علائم و شکایات اولیه، سیر درمان، سطوح پرولاکتین و عوارض در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. علل قطع درمان و خروج از مطالعه نیز ثبت شد. در حین مطالعه رابطه سطوح پرولاکتین طبیعی و بالاتر با علائم و شکایات موجود نیز مورد بررسی قرار گرفت. معیار درمان در این مطالعه بر پایه بهبود گالاکتوره و طبیعی شدن پرولاکتین بوده است.

بررسی‌های هورمونی

سطح خونی پرولاکتین تمام بیماران با روش الیزا در ابتدای درمان و به صورت ماهانه در یک آزمایشگاه واحد اندازه‌گیری شد. محدوده طبیعی در کیت‌های مورد استفاده در زنان بین $5-25 \text{ ng/ml}$ بود. نمونه‌گیری با رعایت شرایط اواسط روز (پرولاکتین در این زمان در پایین‌ترین سطح قرار دارد)، ناشتا، بدون استرس فیزیکی و روانی انجام شد و نمونه‌های بالا مجدداً چک شد. داروهای گالاکتوزن حداقل از ۶ ماه قبل قطع شده بود. ارزیابی کننده نتایج درمان از گروه بیماران و بیماران نیز از گروه درمانی خود اطلاعی نداشتند (دوسو بی‌خبر). چون مقادیر پرولاکتین و دوز داروها و ارتباط آن با گالاکتوره از پراکندگی طبیعی برخوردار است، تمام نتایج به صورت مقادیر میانه و متوسط \pm انحراف معیار، تغییرات آنها برحسب درصد بیان شده است و اگر فردی دچار عوارض جانبی شد نوع عارضه و میزان بروز آن نیز به صورت درصد بیان شده است.

تغییرات گالاکتوره، سطح پرولاکتین، اختلال قاعدگی و عوارض دارویی در داخل هر گروه با آزمون تی و بین دو گروه با آزمون مجذور کای مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

پاسخ بالینی

بهبودی گالاکتوره در گروه کابرگولین 81 درصد و در گروه بروموکریپتین $60/4$ درصد بوده است ($p = 0.05$).

گالاکتوره همچنان در گروه کابرگولین و بروموکریپتین در 19 و 76 درصد در پایان سه ماه درمان باقی ماند ($p = 0.05$).

شیوع اختلال قاعدگی در گروه بروموکریپتین قبل و بعد درمان $33/8$ و $20/8$ درصد و در گروه کابرگولین قبل و بعد از درمان $37/5$ و

تحت درمان با بروموکریپتین و کابرگولین ۶۰/۴ و ۸۱ درصد بوده است در صورتی که در یک پژوهش (۱۶) این میزان در گروههای درمانی مشابه ۴۷/۶ و ۵۶/۶ درصد است و در پژوهش دیگری (۱۳) ۶۶/۶ درصد بهبود گالاکتوره در بیماران تحت درمان با کابرگولین مشاهده شد (۲ نفر از ۳ نفر). نتایج مطالعه حاضر به نتایج پژوهش وبستر (۱۶) که میزان بهبودی گالاکتوره در گروههای تحت درمان با بروموکریپتین و کابرگولین ۷۸ و ۹۰ درصد بوده نزدیک تر است. در پژوهش وبستر طول مدت درمان حداقل ۲۴ هفته بوده که از این حیث دو برابر طول درمان در پژوهش حاضر است (که به ترتیب ۱۷/۶ و ۸ درصد بهبودی بیشتر را باعث شده است). میزان بهبودی گالاکتوره توسط کابرگولین در مطالعه حاضر و مطالعه وبستر بیشتر از بروموکریپتین بوده است.

۱/۳ بیماران دارای گالاکتوره سیکل قاعدگی طبیعی دارند (۶) که این میزان در مطالعه حاضر قبل از شروع درمان ۲/۳ بوده است و تنها ۱/۳ بیماران دارای اختلال قاعدگی بوده‌اند. علت این تفاوت را می‌توان در بیماریابی دقیق و خارج نمودن افراد دارای اختلالات همراه دیگر که سبب اختلال گنادی است دانست.

بهبود اختلال قاعدگی به ترتیب در گروههای تحت درمان با بروموکریپتین و کابرگولین ۳۷/۵ و ۶۱/۳ درصد بوده که کمتر از نتایج به دست آمده در سایر مطالعات بوده است. در مطالعه وبستر این میزان بعد از ۲۴ هفته درمان با بروموکریپتین و کابرگولین ۶۸ و ۸۲ درصد و در مطالعه جان ورهست (۱۱) در درمان با کابرگولین ۸۹ درصد و در مطالعه سارنو (۱۶) ۸۰ و ۱۰۰ درصد بوده است. علت این تفاوت را می‌توان در طولانی بودن دوره درمان دانست که این مدت در مطالعات ذکر شده حداقل ۲۴ هفته بوده است. از سوی دیگر، تجویز دوز بالاتر دارو و زمان طولانی امکان بهبودی را افزایش می‌دهد که هر دو مطالعه فوق این ویژگی را داشته‌اند. نتایج مطالعه سارنو با توجه به تعداد کم بیماران مورد بررسی کمی قابل تردید است (بیماران گروه تحت درمان با کابرگولین ۴ نفر و بیماران تحت درمان با بروموکریپتین ۱۲ نفر).

طبق متون ۵۰ درصد زنان دارای گالاکتوره پرولاکتین بالاتراز طبیعی دارند (۶) که این میزان در پژوهش حاضر ۷۴ درصد بوده است. دلیل این تفاوت نیز خارج کردن زنان دارای گالاکتوره همراه سایر پاتولوژی‌های زمینه‌ای از تحقیق است. میزان میانه پرولاکتین در گروه تحت درمان با بروموکریپتین قبل و بعد از درمان ۴۳/۵ ng/ml و ۲۲/۲۵ ng/ml و در گروه تحت درمان با کابرگولین قبل و بعد از درمان ۴۹/۱۷ ng/ml و ۱۳/۲۵ ng/ml بود. میزان طبیعی شدن

میزان بروز عوارض گوارشی، نورولوژیک و کاردیواسکولار به ترتیب در گروه تحت درمان با بروموکریپتین ۲/۵، ۳/۳۵ و ۳/۷۵ برابر گروه کابرگولین است.

۹۰ درصد تمام بیماران تحت درمان با بروموکریپتین که دارای سطح طبیعی پرولاکتین شدند حداقل یکی از عوارض، نورولوژیک یا کاردیواسکولار را تجربه کردند که این میزان در گروه کابرگولین ۱۱/۳ درصد بوده است.

در میان عوارض گوارشی در هر دو گروه تهوع شایع‌ترین عارضه بود (در گروه بروموکریپتین ۷۷٪ در مقابل ۲۹/۲٪ در گروه کابرگولین).

شایع‌ترین عارضه نورولوژیک در گروه بروموکریپتین سرگیجه بود، در حالی که تنها عارضه نورولوژیک کابرگولین سردرد بود. میزان شیوع هر یک از عوارض در نمودار ۱ ذکر شده است.

زودرس‌ترین عارضه جانبی تهوع و سپس افت فشارخون در هر دو گروه بوده است که معمولاً در هفته اول و دوم رخ می‌داد و عوارض نورولوژیک به خصوص سردرد دیررس‌ترین عارضه جانبی بوده است.

بحث

مطالعه حاضر بر روی ۹۶ زن دارای شکایت گالاکتوره با هدف مقایسه اثر بخشی دو داروی بروموکریپتین و کابرگولین در درمان گالاکتوره ایدیوپاتیک در یک دوره درمان ۱۲ هفته‌ای انجام شد. این مطالعه که از نوع بالینی بود به ما امکان داد که در طول پژوهش اثربخشی، عوارض جانبی، شیوه کنترل آنها در یک کار بالینی درمانی مورد ارزیابی قرارگیرد.

یکی از نقاط قوت این پژوهش بررسی گالاکتوره ایدیوپاتیک برای اولین بار در قالب یک پژوهش بالینی بوده است که امکان بررسی دقیق سیر درمانی، عوارض جانبی از نظر ترتیب بروز، شیوع و طول مدت هر یک را فراهم کرد.

بررسی اثربخشی دارو به طور مستقیم و پایش دقیق بیماران از نقاط قوت دیگر این پژوهش به حساب می‌آید. جامع بودن معیارهای خروج از تحقیق که منتهی به بیماریابی دقیق و قابل اعتمادتر شدن نتایج شد نیز بارزترین نقطه قوت این پژوهش بوده است.

نقاط ضعف این پژوهش در دوره درمانی مشخص (امکان درمان نشدن بعضی از بیماران به طور کامل) و عدم امکان پیگیری طولانی مدت بیماران بود که به دلیل محدودیت‌های اعمال شده در پژوهش بوده است. میزان بهبودی گالاکتوره در پژوهش ما به ترتیب در گروه

دوز داروی به کار رفته در گروه تحت درمان با بروموکریپتین بین ۵-۲۰ روزانه و در مورد کابرگولین ۱-۵/۰ mg در هفته بوده که از این لحاظ مشابه مطالعه وبستر است.

میزان بروز عوارض جانبی در گروه تحت درمان با بروموکریپتین ۸۵/۴ درصد و در گروه کابرگولین ۴۱/۶ درصد بود که در مقایسه با دو مطالعه سابانکو و وبستر عوارض در گروه تحت درمان با کابرگولین در سطح پایین‌تر و در درمان با بروموکریپتین در سطح بالاتری نسبت به دو تحقیق فوق قرار دارد. (عوارض به ترتیب در گروه تحت مطالعه با کابرگولین بروموکریپتین در مطالعه سابانکو ۱۲ و ۵۳ درصد و در مطالعه وبستر ۶۸ و ۷۸ درصد بوده است). این درحالی است که به ترتیب ۹۰ و ۱۱/۳ درصد افرادی که در گروه بروموکریپتین و کابرگولین به پرولاکتین طبیعی رسیدند حداقل یکی از عوارض جانبی را تجربه کردند. ترتیب شیوع عوارض جانبی در هر دو گروه تحت درمان با بروموکریپتین و کابرگولین مشابه و به ترتیب عوارض گوارشی در ۸۳ و ۳۳/۳ درصد عوارض نورولوژیک ۶۲/۵ و ۱۸/۷ درصد و عوارض کاردیوواسکولار ۲۲/۵ و ۶ درصد بود. در مطالعه بیلر (۱۳) شایع‌ترین عارضه کابرگولین سردرد و در ۲۰ درصد افراد مشاهده شد که مشابه نتایج مطالعه حاضر بوده است. در این مطالعه بیلر تنها ۲۶ درصد افراد عارضه جانبی را تجربه نکردند که این میزان در مطالعه حاضر ۵۸/۲ درصد بود.

شایع‌ترین عارضه در مطالعه حاضر مشابه دو مطالعه سارنو و وبستر و از نوع گوارشی بوده است، در حالی که کمترین عارضه جانبی از لحاظ شیوع در مطالعه سارنو عوارض نورولوژیک بوده که در مطالعه ما کمترین عوارض مربوط به عوارض کاردیوواسکولار بود. خروج از مطالعه به دلیل عوارض در پژوهش ما در گروه کابرگولین صفر بود که از این لحاظ مشابه مطالعه سارنو است. در گروه کابرگولین یک نفر به دلیل بارداری از مطالعه خارج و داروی وی نیز قطع شد. عدم تحمل دارو و خروج از مطالعه در مورد کابرگولین در مطالعه وبستر ۳ درصد و در مطالعه ورهست ۳/۹ درصد و در مورد بروموکریپتین در مطالعه وبستر ۱۲ درصد بوده است. در مطالعه ما تنها ۴ نفر یعنی ۸ درصد به دلیل شدت عوارض و عدم تحمل دارو حاضر به ادامه مطالعه نشدند. عوارض جانبی با داروی کابرگولین واضحاً دارای شیوع و شدت کمتر در مقایسه با بروموکریپتین بود که این نیز مشابه نتایج مطالعه وبستر بوده است. طول مدت درمان در پژوهش حاضر مشابه با پژوهش سابانکو بوده ولی از لحاظ نتایج درمانی در طبیعی شدن پرولاکتین با پژوهش‌های بیلر و وبستر مشابهت داشته است و این از لحاظ هزینه درمان دارای

پرولاکتین در پژوهش حاضر در گروه تحت درمان با بروموکریپتین ۶۴/۵ درصد و در گروه تحت درمان با کابرگولین ۸۵/۵ درصد بوده است که این میزان در مطالعه سابانکو (۱۷) به ترتیب ۸۰ و ۹۰ درصد و در مطالعه وبستر ۵۹ و ۸۳ درصد و در مطالعه ورهست ۸۴ و ۹۲ درصد بوده است. میزان طبیعی شدن پرولاکتین در گروه‌های تحت درمان با کابرگولین که میکروآدنوم داشتند در تحقیق وبستر ۸۳ درصد و در مطالعه پاسکال (۱۸) ۹۳ درصد و در مطالعه موراتوری (۱۳) ۹۶ درصد بوده است مطالعه ما از این حیث به مطالعه سابانکو و وبستر نزدیکتر است و مشاهده می‌شود که علیرغم طول دوره درمان ۱۲ هفته‌ای در این مطالعه میزان طبیعی شدن پرولاکتین مشابه درمان ۲۴ هفته‌ای پژوهش وبستر و ۱۲ هفته‌ای مطالعه سابانکو بوده است. در هر صورت ۲۰-۱۰ درصد پرولاکتین‌های بالا با آگونیست‌های دوپامین کنترل نمی‌شوند.

پاسخ به درمان در گروه تحت درمان با کابرگولین ۱۰۰ درصد و در گروه بروموکریپتین ۹۸ درصد بوده که فراتر از حد انتظار و در بالاترین سطح نسبت به سایر پژوهش‌ها قرار دارد. میزان کاهش پرولاکتین در گروه بیمارانی که گالاکتوره آنها بعد از دوره درمان همچنان باقی ماند در مقایسه با کسانی که گالاکتوره شان بهبود پیدا کرد در گروه تحت درمان با کابرگولین به ترتیب ۷۵/۴ و ۷۴/۴ درصد و در گروه تحت درمان با بروموکریپتین ۵۷/۲ و ۴۱/۲ درصد بود که از این حیث تفاوت محسوسی مشاهده نمی‌شود. در توجیه این مطلب می‌توان به دلایل زیر اشاره نمود:

۱. علایم ناشی از پرولاکتین بالا هیچ‌گاه با سطح پرولاکتین همسان نیست (۶).
۲. هتروژنیسی پرولاکتین در خون منجر به تفاوت در بیواکتیویته پرولاکتین می‌شود که در نهایت به صورت گالاکتوره نمایان می‌شود نیز دلیل مهم دیگری است که در تست‌های تجاری امکان حذف خطای فوق وجود ندارد، به طوری که ۲۵-۱۰ درصد موارد پرولاکتین بالا در سنجش‌های تجاری از نوع Big - PRL است.
۳. در بسیاری از موارد علت ایجاد گالاکتوره به طور دقیق شناخته شده نیست و میزان بهبودی گالاکتوره در پژوهش حاضر در حد انتظار بوده است.
۴. عوامل زیادی در محیط درون تنی جزو عوامل مؤثر در تحریک ترشح پرولاکتین هستند که قابل کنترل و حذف نیستند، از جمله آنژیوتانسین و وازوپرسین که می‌تواند به عنوان علت احتمالی تفاوت نتایج مطرح باشد.

اهمیت به سزایی است به طوری که هزینه درمان بالای کابرگولین نقش عامل زمان و طول دوره درمان را بسیار مهم می‌نماید. از آنجا که هزینه درمانی عامل بسیار مهمی در به کارگیری هر دارو در سطح وسیع است، بروموکریپتین هنوز بر کابرگولین ارجحیت دارد. از جمله مزایای دیگر بروموکریپتین علاوه بر قیمت ارزان، در دسترس بودن و شرایط نگهداری آسانتر دارو است. در کل می‌توان کابرگولین را یک داروی مؤثر برای طبیعی کردن سطح پرولاکتین در هیپرپرولاکتینمی و درمان گالاکتوره عنوان کرد که در پژوهش ما از چند بعد نسبت به بروموکریپتین اثرات درمانی بهتری داشت:

۱. قدرت اثر بیشتر در تصحیح سطح پرولاکتین

۲. کاهش بیشتر پرولاکتین در دوره مشابه درمانی با بروموکریپتین

۳. پذیرش بهتر دارو توسط بیمار از لحاظ مصرف ۲ بار در هفته به

جای روزانه ۲ بار

۴. تحمل بهتر دارو

۵. عوارض جانبی اندک و قابل تحمل

دوز مؤثر در درمان گالاکتوره ۱-۰/۵ mg در هفته است که در ۸۵ درصد موارد در طی مدت ۱۲ هفته منجر به حذف گالاکتوره و طبیعی شدن پرولاکتین می‌شود. البته تغییر شیوه مصرف دارو از خوراکی به نوع واژینال در مورد و کابرگولین و بروموکریپتین می‌تواند در کاهش عوارض جانبی مؤثر باشد و لزوم انجام مطالعاتی در خصوص مقایسه شکل واژینال و خوراکی کابرگولین و بروموکریپتین در میزان اثربخشی و عوارض جانبی و تحمل دارو توصیه می‌شود. از طرفی، به نظر می‌رسد که در صورت وجود گالاکتوره ایدیوپاتیکی طول دوره درمان مناسب حداقل ۱۲ هفته برای بی‌علامت شدن بیمار کافی است اما در صورت وجود اختلال قاعدگی همراه درمان طولانی‌تر توصیه می‌شود.

REFERENCES

1. Crosignani P, Ferrari C. Dopaminergic treatments for hyperprolactinemic disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4:444-5.
2. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R. Long lasting prolactin lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:941-5.
3. Delgrage E, Maiter D, Donckier J. Effects of the dopamine agonist cabergoline in patients with prolactinoma intolerant or resistant to bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:454-6.
4. Colao A, Di sarino A, Sarnacchiaro F. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 876-83.
5. Jones TH, Fraser RB. Cabergoline-treated hyperprolactinemia results in pregnancy in a bromocriptine-intolerant patient after seventeen of infertility. *Br J Gynaecol*. 1994; 101:349-50.
6. Leon speroff-Marc A. Fritz. *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility*. 7th ed. Philadelphia 2005; pp: 594-612.
7. Larsen kronenberg, Melmed Polonsky. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Saunders. 2003; pp:207-10.
8. Biller BMK, Molitch ME, Vance ML. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once weekly dopamine agonist cabergoline. *J Endocrinol Metab* 1996; 81: 2338-43.
9. Ferrari CI, Abs R, Bevan Js. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 1997; 46:409-13.
10. Colao A, Di Sarno A, Landi ML. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3574-79.
11. Johan Verhest, Roger ABS. Cabergoline in the treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2518-22.
12. Webster J, Piscitelli G, Polli A. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. *Clin Endocrinol (OXF)* 1992; 37: 534-41.
13. Biller BMK, Molitch ME. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 2338-43.
14. Annamaria Colao, Sandro. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow up. *83: 2777-80*.

15. Webster J, Piscitelli G. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *New Engl J Med.* 331:904-9.
16. Sarno ADI, Landi ML. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab.*86: 5256-61.
17. Sabuncu T, Arikan E. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patient. *Intern Med* 2001; 40(9):857-61.
18. Pascal-vigneron V, Weriha G, Bosc M Leclere. Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline vs.bromocriptine.Results of a national multicenter randomized double-blind study.*Presse Med* 1995; 24: 753-57.