

مقایسه برموکریپتین داخل مهبل و خوراکی از نظر میزان عوارض جانبی و تداوم مصرف در زنان مراجعه کننده به کلینیک تخصصی زنان بیمارستان علوی

دکتر فریبا کهنمویی اقدم^۱؛ فیروزه اسدزاده منیر^۲؛ فیروز امانی^۳

^۱ نویسنده مسئول: استادیار زنان و زایمان گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

E-mail: f.kahnamuee@arums.ac.ir

^۲ مربی مامایی ^۳ دانشجوی دکتری آمار زیستی دانشگاه تربیت مدرس تهران

چکیده

زمینه و هدف: هیپرپرولاکتینمی اختلالی است که با یکی از انواع بالینی گالاکتوره، نازایی، انواع اختلالات قاعدگی، هیرسوتیسم و PMS (Perimenstrual Syndrome) خود را نشان می دهد. برموکریپتین یک آگونیست دوپامین بوده و داروی انتخابی برای درمان این عارضه می باشد. به علت لزوم تداوم مصرف (حتی تا چندین سال) تحمل بیمار نسبت به دارو مهم می باشد. در این مطالعه، عوارض جانبی و میزان تحمل بیماران نسبت به برموکریپتین را در دو فرم مصرف آن (خوراکی- داخل مهبل) مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی یک سوکور می باشد جمعیت مورد مطالعه زنان مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی زنان با یکی از شکایات گالاکتوره، اختلالات قاعدگی هیرسوتیسم و نازایی می باشد. حجم نمونه برآورد شده ۱۸۰ نفر بوده (دو گروه ۹۰ نفری) و مدت مطالعه ۲ سال بود. افراد مورد مطالعه به دو گروه مصرف کننده های خوراکی و داخل واژنی تقسیم شده و قبل از شروع مطالعه از نظر کنترل عوارض سیستمیک و موضعی معاینه سیستمیک و زنانگی شدند و پس از حصول اطمینان از نظر سالم بودن سایر سیستم های بدن، به یک گروه نوع خوراکی و به گروه دیگر نوع داخل مهبل دارو تجویز شد. داده ها بر اساس پرسشنامه تنظیم شده جمع آوری گشته با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: در این مطالعه مشخص گردید که عوارض جانبی برموکریپتین در مصرف کنندگان نوع خوراکی ۱۰۰٪ موارد و مصرف کنندگان نوع داخل مهبل ۴۳٪ از موارد ایجاد شده است. بیشترین عارضه در نوع خوراکی دارو تهوع (۳۸٪) و در گروه مصرف کننده داخل مهبل خارش مهبل (۲۲٪) بوده است سرگیجه در گروه مصرف خوراکی نسبت به گروه مصرف داخل مهبل بیشتر بوده است (۲۷٪ در مقایسه با ۲٪) افت فشار در نوع خوراکی دارو در ۱۱٪ موارد وجود داشته است در حالی که این رقم در مورد گروه مصرف داخل مهبل صفر بوده است. در ۵۱٪ گروه خوراکی بیشتر از دو عارضه دیده شده است. در هر دو گروه مورد مطالعه بیشترین عوارض در ۱۰ روز اول مطالعه ایجاد شده است (۶۶٪ و ۳۷٪) از نظر شدت عارضه ایجاد شده مشخص گردیده که ۳۱٪ گروه خوراکی و ۱۱٪ گروه داخل مهبل شدت عارضه به حدی بوده است که منجر به قطع مصرف دارو گشته است.

نتیجه گیری: بین شدت و نوع عوارض دارویی در دو فرم مصرف خوراکی و داخل مهبل برموکریپتین تفاوت معنی دار وجود داشته و تحمل دارویی و تداوم مصرف دارو در نوع داخل مهبل بیشتر از نوع خوراکی می باشد.

واژه های کلیدی: برموکریپتین خوراکی، برموکریپتین داخل مهبل، عوارض جانبی، تحمل دارویی

مقدمه

تغییرات فیزیولوژیک، یا بیماری‌ها ممکن است منجر به افزایش موقت یا پایدار میزان پرولاکتین شوند. هیپرپرولاکتینمی ناشی از دارو یا فیزیولوژیک همیشه به دخالت طبی نیاز ندارد [۱]. هیپرپرولاکتینمی یکی از بیماری‌های شایع مربوط به هیپو-تالاموس-هیپوفیز می‌باشد و شیوع آن بین ۰/۴٪ در بزرگسالان تا ۱۷-۹٪ در بین زنان مشکل‌دار می‌باشد. تشخیص این بیماری با یافتن پرولاکتین بالای سطح سرمی انجام می‌شود که اثبات آن با وجود ۲۵-۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر ویا ۵۰۰-۴۰۰ میکروگرم در لیتر پرولاکتین در سرم است [۲]. عملکرد غیر طبیعی هیپوفیز غالباً با افزایش سطح سرمی پرولاکتین همراه است [۳]. اهداف در مانی برای بیماران مبتلا به گالاکتوره یا هیپرپرولاکتینمی عبارتند از: برطرف کردن ترشح شیر، برقرار نمودن ترشح نرمال استروژن، القای تخمک‌گذاری و درمان آدنومهای هیپوفیزی [۴].

درمان هیپرپرولاکتینمی با برموکریپتین خوراکی، همراه با عوارض زیادی می‌باشد.

کلتسکی^۱ و همکاران در سال ۱۹۸۹ نشان دادند که در زنان طبیعی مصرف داخل مهبلی برموکریپتین از نظر اثر بخشی با نوع خوراکی یکسان بوده در عین حال عوارض جانبی کمتری دارد. برای بررسی کارآیی برموکریپتین داخل مهبلی، در ۱۵ زن مبتلا به هیپرپرولاکتینمی روزانه ۲/۵ میلی‌گرم برموکریپتین به طریق داخل مهبلی تجویز نموده سپس پرولاکتین سرم و علائم حیاتی ابتدا به طور روزانه به مدت ۶ روز و سپس به طور هفتگی به مدت ۴ هفته اندازه‌گیری شد. اثرات جانبی گوارشی محدود به یک مورد تهوع خفیف و دو مورد یبوست گذرا بود. در تمام بیماران کاهش اولیه بارز میزان پرولاکتین در پاسخ به اولین دوز ۲/۵ میلی‌گرم برموکریپتین وجود داشت. در ۱۳ بیمار میزان پرولاکتین سرم با مصرف ۲/۵ میلی‌گرم در سطح نرمال حفظ شد. در حالی که در دو مورد علی‌رغم تجویز ۵ میلی‌گرم در روز سطح پرولاکتین

همچنان بالاتر از نرمال باقی ماند. این نتایج پیشنهاد می‌کند که مصرف کوتاه مدت برموکریپتین داخل مهبلی یک روش مطمئن و کارآمد برای درمان هیپرپرولاکتینمی اساسی باشد [۵]. نوع واژینال این دارو بدون عوارض گوارشی بهتر تحمل می‌شود و نوع خوراکی آن برای بیمار کلافه‌کننده است [۲].

در یک گزارش مورد نشان داده شد که تجویز برموکریپتین داخل مهبلی به افراد مبتلا به آمنوره ثانویه باعث شروع مجدد سیکل‌های قاعدگی و حاملگی می‌شود. هیچ عارضه‌ای مربوط به هیپرپرولاکتینمی و یا درمان آن در این افراد و جنین آنها دیده نشد. برموکریپتین سالمترین دارو برای زنانی است که هدف حاملگی دارند و هیچ عارضه سقط جنین، حاملگی خارج از رحم، بیماری‌های جنین و حاملگی دو قلو یا ناهنجاریهای مادرزادی گزارش نشده است [۶]. هدف از این تحقیق مقایسه دو روش خوراکی و داخلی مهبلی برموکریپتین از نظر عوارض و تحمل دارویی بود.

روش کار

مطالعه ما یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی یک سوکور می‌باشد. جمعیت مورد مطالعه زنان مراجعه‌کننده به درمانگاه تخصصی زنان با یکی از شکایات گالاکتوره آمنوره، DUB^۲ و نازایی بود. عوارض مورد نظر با پرسشنامه سوال شد و میزان پرولاکتین بیماران به روش رادیوایمنواسی آزمایش شد و افرادی که میزان پرولاکتین آنها بیش از ۷۲۱ $\mu\text{U/l}$ بود بعنوان هیپرپرولاکتینمی در نظر گرفته شدند برای تجویز دارو، علائم بالینی گفته شده توسط بیمار و پاسخ آزمایش کافی بود دارو به مدت شش ماه (یک دوره درمانی) تجویز می‌شد و یادآوری می‌شد که در صورت بروز اولین عوارض مراجعه کنند. حجم نمونه برآورد شده ۱۸۰ نفر (دو گروه ۹۰ نفری) و طول مدت مطالعه دو سال بود. افراد مورد مطالعه به طور تصادفی به دو گروه خوراکی و داخل مهبل تقسیم

² Dysfunctional Uterine Bleeding

¹ Kletsky

بیشترین زمان شروع عارضه در دو گروه دریافت کننده خوراکی و داخل مهیلی مربوط به ۱۰ روز اول به ترتیب با ۶۰ مورد (۶۶/۷٪) و ۲۵ مورد (۴۷/۸٪) بوده است. که منجر به قطع دارو شده است و بیشترین علت آن عوارض گوارشی و سرگیجه بوده است (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه توزیع فراوانی و فراوانی نسبی زمان شروع عارضه در دو گروه مورد مطالعه

گروه عوارض	خوراکی		داخل مهیلی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱۰ روز اول	۶۰	۶۶/۷	۲۵	۳/۸
۱۰ روز دوم	۳۰	۳۳/۳	۱۴	۱۵/۶
۱۰ روز سوم	۰	-	۰	-
نامشخص	۰	-	۵۱	۵۶/۷
جمع کل	۹۰	۱۰۰	۹۰	۱۰۰

$$P = 0/9, df = 1, \text{chi-square} = 0/006$$

شدت عارضه در دو گروه مورد مطالعه، تعداد ۲۸ مورد (۳۱/۲٪) از گروه دریافت کننده خوراکی دارای عارضه شدید منجر به قطع و ۲۰ مورد از گروه دریافت کننده داخل مهیلی دارای عارضه شدید منجر به قطع بودند (جدول ۳).

جدول ۳. توزیع و فراوانی نسبی شدت عوارض ناشی از مصرف دو

دارو در دو گروه مورد مطالعه

گروه شدت عارضه	خوراکی		داخل مهیلی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
شدید منجر به قطع	۲۸	۳۱/۲	۱۵	۱۶/۷
متوسط منجر به قطع	۴۲	۴۶/۷	۰	۳۳/۴
کم بدون نیاز به تغییر	۲۰	۲۲/۳	۷۰	۳/۴
جمع کل	۹۰	۱۰۰	۹۰	۵۶/۷

$$P = 0/006, df = 2, \text{chi-square} = 10/2$$

عارضه متوسط منجر به کاهش دوز در ۴۲ مورد (۴۶/۷٪) از گروه دریافت کننده خوراکی و ۱۰ مورد از گروه دریافت کننده داخل مهیلی وجود داشت. تعداد ۲۰ مورد (۲۲/۳٪) از گروه خوراکی و ۶۰ مورد از گروه داخل مهیلی عارضه کم بدون نیاز به تغییر دوز دارو وجود داشت. در افراد مورد مطالعه معلوم گردید که عارضه دارو در مصرف فرم داخل مهیلی در حدود ۳۴/۳٪ و در مصرف روش خوراکی ۱۰۰٪ بوده است.

با استفاده از آزمون کای دو مشخص گردید که بین شدت عارضه در دو گروه دریافت کننده خوراکی و

شدند. به یک گروه فرم خوراکی و به گروه دیگر فرم داخل مهیل دارو تجویز شد. ضمناً تمام افراد قبل از شروع مطالعه معاینه کامل سیستمیک و ژنیکولوژیک به عمل آمده در صورت داشتن هر نوع بیماری از مطالعه حذف می شدند. داده ها براساس پرسشنامه تنظیم شده جمع آوری گشته و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمون فیشر و مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

بیشترین عارضه در روش خوراکی با ۳۵ مورد (۸۳/۹٪) مربوط به تهوع و در روش مهیلی با ۲۰ مورد (۲۲/۳٪) مربوط به خارش واژینال بوده است (جدول ۱).

همچنین عوارض ناشی از سرگیجه با ۲۵ مورد (۷۲/۸٪) در گروه خوراکی نسبت به گروه دریافت کننده مهیلی با ۲ مورد (۲/۳٪) بیشتر بوده است. افت فشار خون در گروه دریافت کننده خوراکی در حد ۱۱/۲٪ ولی در گروه دریافت کننده مهیل وجود نداشت. ۴۴/۶ مورد (۵۱/۲٪) از افراد گروه دریافت کننده خوراکی عارضه بیش از ۲ مورد بوده است. با استفاده از آزمون فیشر معلوم گردید که بین توزیع فراوانی عوارض در دو گروه دریافت کننده خوراکی و داخل مهیلی تفاوت معنی دار وجود دارد ($P = 0$).

جدول ۱. مقایسه توزیع فراوانی و فراوانی نسبی انواع عوارض مشاهده شده در دو گروه مورد مطالعه

گروه عوارض	داخل مهیلی		خوراکی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
تهوع	۲	۲/۳	۳۵	۳۸/۹
استفراغ	۱۰	۱۱/۲	۲۰	۲۲/۴
یبوست	۵	۵/۶	۰	-
خستگی	۰	-	۰	-
افت فشار خون	۰	-	۱۰	۱۱/۲
سرگیجه	۲	۲/۳	۲۵	۲۷/۸
خارش	۲۰	۲۲/۳	۰	-
عدم عوارض	۵۱	۵۶/۷	۰	-
جمع	۹۰	۱۰۰	۹۰	۱۰۰

$$P = 0/001$$

داخل مهبل تفاوت معنی دار وجود دارد ($P = 0/001$). همچنین با استفاده از این آزمون معلوم شد که بین زمان شروع عارضه در دو گروه مذکور تفاوت معنی دار وجود ندارد ($p = 0/9$). به طور کلی بر اساس نتایج تحقیق معلوم شد که شدت عارضه و توزیع عوارض در دو گروه متفاوت بوده ولی زمان شروع عارضه در هر دو گروه در زمان یکسانی بعد از مصرف آغاز شده است.

بحث

در مقایسه بر اساس نتایج این تحقیق و میزان شدت عوارض ناشی از مصرف برموکریپتین خوراکی و داخل مهبل، به این نتیجه رسیدیم که مصرف دارو به فرم داخل مهبل عوارض کمتری داشته بطوری که در کل حدود $34/2\%$ از مصرف کنندگان فرم داخل مهبل و 100% موارد از مصرف کنندگان خوراکی دچار عوارض شدند. در خانم هایی که تحمل خوراکی این دارو را ندارند یا مقاومت دارویی دارند انواع واژینال آن می تواند موثر تر باشد [۶]. این دارو با نتایج بالینی عالی و عوارض جانبی کم همراه است. بر خلاف نوع خوراکی آن جذب واژینال این دارو تقریباً کامل است و در این روش با پیشگیری از اثرات عبور اولیه کبدی دستیابی به نتایج درمانی با دوزهای کم امکانپذیر است [۷].

در یک مطالعه دیگر مصرف داخل مهبل دارو فقط در سه مورد توام با اثرات جانبی بصورت احساس سوزش داخل مهبل بوده است که از این سه مورد

فقط یک مورد به قدری شدید بود که منجر به قطع مصرف دارو شد [۸].

در مطالعه دیگری که کلت اسکی و همکاران در سال ۱۹۸۹ انجام دادند نشان دادند که در زنان طبیعی مصرف داخل مهبل برموکریپتین از نظر اثر بخشی با فرم خوراکی یکسان بوده و در عین حال عوارض جانبی کمتری دارد [۵].

در این مطالعه تعداد $11/2\%$ افراد در فرم خوراکی افت فشار خون داشتند بنظر می رسد $70-60\%$ درصد بیماران در شروع درمان با دوپامین نرژیک ها دچار عوارض تهوع، استفراغ و سرگیجه و افت فشار خون و غیره می شوند [۹].

در این مطالعه علاوه بر مقایسه میزان شیوع، عوارض متعدد دو روش مصرف دارو، زمان شروع و شدت عوارض نیز مورد بررسی قرار گرفت. همچنین در این مطالعه عارضه خارش داخل مهبل مورد بررسی قرار گرفت که در ۲۰ مورد وجود داشت ولی در سایر مطالعات مشابه وجود نداشت که هیچکدام مبتلا به کاندیدیازیس نبودند. از ۲۰ مورد در ۱۵ مورد خارش شدید وجود داشت که منجر به قطع دارو شد و در مابقی موارد با کاهش دوز مصرف دارو خارش برطرف شد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج پژوهش برموکریپتین داخل مهبل داروی موثری می باشد برای تایید نتایج توصیه می شود تحقیقات با نمونه های بیشتری صورت گیرد.

منابع

- ۱- بیماری های زنان نواک جلد دوم- ترجمه دکتر سونیا کاظم زاده و همکاران انتشارات نور دانش ۱۳۸۲، صفحات ۱۰۶-۱۰۴.
- 2- Peak mann mah B.M & et al. "Hyper prolactinemia Etiology Diagnosis and management."semin repord med 2002; 20(4): 365-374.
- ۳- زنان وزایمان دنفورث. ترجمه رشید کردستانی تکم-احد-حمید رضانتشارات برای فردا- زمستان ۸۱- صفحات ۱۶۵-۱۶۶
- ۴- اصول بیماری های زنان وزایمان هکر مور- ترجمه شیرین نیرو منش و همکاران-ویرایش سوم-انتشارات سیمیا- ۱۳۷۸-صفحات ۴۸۷-۴۸۵

5- Kletzky OA, vermeh M. effectiveness of vaginal bromocriptine in treating women with hyperprolactinemia Fertik-steril. 1989 Feb; 51(2): 269-72.

۶- آندوکرینولوژی زنان ناباروری اسپیروف-ترجمه دکتر بهرام قاضی جهان و همکاران-انتشارات گلپان-چاپ ۸۰ صفحات ۳۳۷-۳۴۱

7- Medical alternatives to oral bromocriptin hyperprolactinemia. [Http://www.bacc web.com/mmeet-session 12. htm](http://www.baccweb.com/mmeet-session12.htm).2005

8- Jasonni VM Raffell R, de March A, Fran RG Acta obstet. Pregnancy in Hyperprolactinemic Infertile women treated with vaginal bromocriptine. Gynecol scand. 1991; 70(6): 493-5.

9- Marco I, Pietro M. Therapeutic options in patients with microprolactinemia. business briefing, European endocrine review 1999; (28): 143-69.