

Case شماره ی هفت:

بیمار خانم ۲۳ ساله ای است که بیان می کند که به علت هایپرپرولاکتینما ناشی از میکروآدنوم هیپوفیز از سه ماه پیش کابرگولین با دوز ۰,۵ میلی گرم دو بار در هفته استفاده می کند. بعد از سه ماه در آزمایش مجدد سطح پرولاکتین سرمی او نرمال شده است. از شما سوال دارد آیا لازم است همچنان داروی خود را ادامه دهد:



این دارو جهت بیمار مبتلا به هایپرپرولاکتینمیا تجویز شده است. پرولاکتین توسط سلول های لاکتروف غده هیپوفیز ترشح می شود. به صورت فیزیولوژیک و طبیعی سطح این هورمون در دوران بارداری و شیردهی افزایش می یابد. بالاترین غلظت سرمی آن 20ng/ml می باشد. علت افزایش آن در دوران بارداری، افزایش سطح سرمی استرادیول می باشد. در صورت وجود استرس های فیزیکی و سایکولوژیکال نیز سطح پرولاکتین افزایش می یابد ولی معمولا سطح سرمی آن به بیشتر از 40ng/ml نمی رسد. علاوه بر علل فیزیولوژیک، علل پاتولوژیک متعددی می تواند با افزایش سطح پرولاکتین همراه باشد. یکی از علل پاتولوژیک آن آدنوم سلول های لاکتوتروف غده هیپوفیز می باشد که می تواند در برخی بیماران حتی سطح سرمی پرولاکتین به حدود 50000ng/ml برسد. این در مقایسه با هایپرپرولاکتینمای با علل دیگر است که به ندرت سطح پرولاکتین سرم به بیش از 200ng/ml می رسد. تومورهای لاکتوتروف اغلب خوش خیم بوده و با اینکه در زنان شایع می باشد در مردان نیز می تواند مشاهده شود. تومورهایی که اندازه آنها کمتر از 1cm باشند، میکروآدنوما نامیده می شوند. میزان ترشح هورمون با اندازه ی تومور ارتباط دارد طوری که در میکروآدنوما معمولا سطح سرمی پرولاکتین کمتر از 200ng/ml می باشد. از علل دیگری که علاوه بر تومورهای لاکتوتروف باعث افزایش سطح پرولاکتین می شود می توان به شرایطی که در ترشح نرمال دوپامین تداخل ایجاد می شود اشاره کرد. از جمله این شرایط می توان به آسیب به سلول های ترشح کننده دوپامین در هیپوتالاموس، جلوگیری از انتقال دوپامین به هیپوفیز و داروهای مهارکننده گیرنده های دوپامین اشاره کرد. در هایپرپرولاکتینمای ناشی از داروها سطح پرولاکتین معمولا بین 25-100ng/ml می باشد. ریسپریدون دارویی است که می تواند باعث افزایش سطح پرولاکتین تا حد 200ng/ml نیز بشود. از شایع ترین داروهایی که باعث افزایش سطح سرمی پرولاکتین می شوند می توان به داروهای آنتی سایکوتیک (تیپیکال و آتیپیکال) اشاره کرد. از داروهای دیگر می توان به متوکلوپرامید، دومپریدون، متیل دوپا و وراپامیل اشاره کرد. در درصد قابل توجهی از بیماران که معمولا سطح سرمی پرولاکتین بین 20-100ng/ml دارند علت خاصی برای افزایش سطح پرولاکتین تشخیص داده نمی شود. ممکن است این دسته بیماران باشند که دچار میکروآدنومهایی باشند که به علت کوچک بودن اندازه در روش های تصویربرداری مشاهده نشوند. افزایش سطح استروژن نیز می تواند باعث هایپرپرولاکتینما شود اما میزان استروژن موجود در قرص های پیشگیری از بارداری ترکیبی به اندازه ای نیست که بتواند سطح پرولاکتین را افزایش دهد. هایپوتیروئیدیسزم می تواند در معدودی از بیماران باعث هایپرپرولاکتینما شود که معمولا با درمان مناسب هایپوتیروئیدیسزم سطح سرمی پرولاکتین به سطح نرمال برمی گردد. در بیماران با نارسایی مزمن کلیوی نیز به علت کاهش دفع کلیوی سطح سرمی پرولاکتین می تواند افزایش یابد که پس از پیوند کلیه سطح آن به سطح نرمال برمی گردد. در زنان قبل از سن یائسگی هایپرپرولاکتینمای باعث هایپوگنادیسزم که باعث علائمی همچون نازایی، لیگومنوره، آمنوره و به میزان کمتری

گالاکتوره می‌شود همراه است. به علت هایپوگنادیسم و کاهش میزان استروژن در این زنان کاهش میزان تراکم استخوان و ریسک پوکی استخوان در طولانی مدت وجود دارد. گالاکتوره در درصد قابل توجهی از بیماران با هایپرپرولاکتینمیا مشاهده نمی‌شود. در مقابل بسیاری از زنان با گالاکتوره سطح سرمی پرولاکتین نرمال است. همچنین هایپرپرولاکتینمیا باید به عنوان یکی از عللی که با اختلال در تخمک‌گذاری باعث نازایی می‌شود در نظر گرفته شود. در زنان پس از سن یائسگی به علت اینکه خود یائسگی با شرایط هایپوگنادیسم همراه است هایپرپرولاکتینمیا معمولاً بی سروصدا است و علائمی ایجاد نمی‌کند و تنها زمانی که تومور رشد قابل توجهی داشته باشد باعث ایجاد علائمی همچون سردرد و اختلال در میدان بینایی بیمار می‌شود. در مردان نیز هایپرپرولاکتینمیا به علت ایجاد شرایط هایپوگنادیسم باعث علائمی چون کاهش لیپیدو (میل جنسی)، اختلالات جنسی، نازایی، ژنیکوماستی و به ندرت گالاکتوره می‌شود. تشخیص هایپرپرولاکتینمیا در بیماران علامتدار بر اساس سطح سرمی پرولاکتین بیشتر از 20ng/ml در مردان و خانم‌های یائسه و بالاتر 30ng/ml در خانم‌های پیش از سن یائسگی داده می‌شود. بعد از تشخیص هایپرپرولاکتینمیا لازم است علت آن مشخص شود. پس از رد علت‌های دارویی و خارج هیپوفیزی، از MRI برای تشخیص تومورهای لاکتوتروف استفاده می‌شود. در صورت نرمال بودن MRI تشخیص هایپرپرولاکتینمیا ایدیوپاتیک داده می‌شود. معمولاً در درمان تومورهای لاکتوتروفیک هیپوفیز از درمان دارویی با آگونیست‌های دوپامین استفاده می‌شود. در درصد کمی از بیماران در صورت عدم پاسخ مناسب به دارو-درمانی از مداخلات درمانی دیگر همچون جراحی استفاده می‌شود. معمولاً کابروگولین به عنوان خط اول درمان و بروموکریپتین به عنوان خط دوم درمان استفاده می‌شود. کابروگولین به علت نیمه عمر طولانی یک تا سه بار در هفته استفاده می‌شود و نسبت به بروموکریپتین عوارض گوارشی کمتری همچون تهوع و استفراغ ایجاد می‌کند. همچنین درصد قابل توجهی از بیماران که به بروموکریپتین پاسخ مناسب نمی‌دهند به درمان با کابروگولین پاسخ می‌دهند. کیناگولید ترکیبی غیر ارگولیدی می‌باشد که در برخی کشورها در دسترس بوده و در درمان هایپرپرولاکتینمیا استفاده می‌شود. در بیماران با تومورهای لاکتوتروف استفاده از ترکیبات فوق علاوه بر کاهش سطح پرولاکتین، سبب کاهش اندازه‌ی تومور نیز می‌شوند. از عوارض این داروها می‌توان به عوارض گوارشی همچون حالت تهوع و استفراغ اشاره نمود که با کابروگولین کمتر از بروموکریپتین مشاهده می‌شود. افزایش تدریجی دوز دارو، مصرف دارو بعد از غذا و هنگام خواب و مصرف داخل واژنی آن‌ها باعث کاهش این عارضه می‌شود. در مورد کابروگولین نگرانی که در مورد عارضه‌ی نارسایی دریچه‌های قلبی در مصرف دوزهای بالای آن در بیماران مبتلا به پارکینسون وجود دارد، در حالیکه در مصرف دوزهای کمتر از 2mg در هفته که معمولاً در بیماران مبتلا به هایپرپرولاکتینمیا استفاده می‌شود این نگرانی بسیار کم می‌باشد.

کابروگولین معمولاً با دوز 0.25mg در هفته شروع می‌شود که معمولاً تا دوز 1.5mg سه بار در هفته قابل افزایش می‌باشد. بروموکریپتین با دوز 1.25mg در روز شروع شده و بر اساس پاسخ به درمان و تحمل بیمار تا دوز 5mg دوبار در روز قابل افزایش است. پس از چهار هفته از شروع درمان یا تغییر دوز دارو، سطح سرمی پرولاکتین برای ارزیابی پاسخ به درمان باید مانیتور شود. در صورت نیاز به استفاده از دوزهای بیشتر از 2mg در هفته از کابروگولین لازم است هر دو سال یکبار وضعیت عملکرد دریچه‌های قلبی توسط اولتراسونوگرافی بررسی گردد. ۲۵٪ از بیماران به بروموکریپتین مقاوم بوده که درصد قابل توجهی از آن‌ها به کابروگولین پاسخ می‌دهند. در موارد مقاومت به کابروگولین، جراحی می‌تواند به عنوان گزینه درمانی انتخاب شود. در بیماران که قصد بارداری ندارند در صورت مقاوم بودن و یا عدم تمایل بیمار به استفاده از این داروها به علت عدم تحمل عوارض جانبی، استفاده از ترکیب استروژن و پروژسترون می‌تواند در کنترل علائم ناشی از هایپوگنادیسم در این بیماران موثر باشد. اما باید توجه داشت با توجه به اینکه استروژن می‌تواند باعث افزایش رشد تومور شود این مداخله‌ی درمانی در درمان بیماران با ماکروآدنوم (تومورهای بیش از

1cm) جایگاه درمانی ندارد و در صورت استفاده در بیماران با میکروآدنوم لازم است سطح سرمی پرولاکتین در فواصل منظمی مانیتور شود. در مردان نیز می‌توان از تستسترون در کنترل علائم ناشی از هایپوگنادیسم استفاده نمود.

۱ سال پس از پاسخ مناسب به درمان با آگونیست‌های دوپامین می‌توان اقدام به کاهش دوز دارو نمود و اگر سطح سرمی پرولاکتین برای ۲ یا بیشتر از ۲ سال نرمال بوده و هیچ آدنومی در MRI مشاهده نشود می‌توان اقدام به قطع دارو نمود. حتی در بیماران با ماکروآدنوما نیز در صورت نرمال بودن سطح پرولاکتین و نبود آدنوم در MRI برای حداقل ۲ سال پس از درمان، می‌توان اقدام به قطع دارو نمود. بعد از قطع دارو، لازم است مانیتورینگ مجدد سطح سرمی پرولاکتین و شروع مجدد درمان دارویی آغاز شود. هر یک سال این مانیتورینگ‌ها تکرار شود و در صورت افزایش سطح سرمی پرولاکتین، شروع مجدد درمان دارویی آغاز شود. پس از یائسگی نیز می‌توان اقدام به قطع دارو نمود. پس از یائسگی در صورت افزایش سطح سرمی پرولاکتین به بیشتر از 200ng/ml با انجام MRI مجدد در صورت افزایش قابل توجه اندازه تومور لازم است درمان مجدداً شروع شود. در مورد هایپرپرولاکتینمی ناشی از داروها اگر بی علامت باشد نیاز به هیچ اقدامی نمی‌باشد. اگر علائم ایجاد شود در صورت مصرف داروهایی غیر از داروهای آنتی-سایکوتیک پیشنهاد به قطع داروی عامل هایپرپرولاکتینمی می‌شود. اگر داروی عامل هایپرپرولاکتینمی داروی آنتی‌سایکوتیک بوده و مجبور به ادامه‌ی آن هستیم چندین راهکار درمانی پیشنهاد می‌شود:

(۱) اضافه کردن آگونیست‌های دوپامین البته با احتیاط و دوز پایین

(۲) تغییر داروی آنتی‌سایکوتیک به داروهایی که احتمال افزایش میزان پرولاکتین با آن‌ها کمتر است مانند کوئتیاپین و کلوزاپین

(۳) اضافه کردن دوز پایین دارویی همچون آریپیپرازول که اثرات آگونیست نسبی بر گیرنده‌های دوپامینی دارد به داروی آنتی-سایکوتیک اصلی و یا

(۴) استفاده از ترکیب استروژن-پروژسترون در زنان و تستسترون در مردان جهت کنترل علائم هایپوگنادیسم ناشی از هایپرپرولاکتینمی، البته این اقدام باعث کاهش سطح پرولاکتین نمی‌شود و تنها باعث کنترل علائم هایپوگنادیسم می‌شود.

پاسخ به بیمار:

به بیمار باید توضیح داده شود که حداقل دوره درمان ۲ سال می‌باشد که در صورت نرمال بودن سطح پرولاکتین و نبود آدنوم در MRI با نظر پزشک معالج می‌توان اقدام به قطع دارو نمود.

گردآوری مطالب: دکتر غزل فرهادی فرد (کارشناس مرکز DPIC)

ویرایش علمی: دکتر مریم مهرپویا (متخصص داروسازی بالینی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی همدان)