

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
ویژه نامه مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم (۱)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
سال ۲۲، شماره ۱، صفحات ۱۱-۲۱ (فروردین - خرداد ۱۳۷۷)

درمان آکرومگالی با مجموعه بروموکریپتین و سیپروهپتادین*

دکتر حسین اسدیان**

** مرکز تحقیقات غدد درون ریز بیمارستان آیت... طالقانی (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

خلاصه

برای مقایسه تأثیرات درمانی مجموعه بروموکریپتین و سیپروهپتادین، این مطالعه روی ۱۵ بیمار مبتلا به آکرومگالی فعال انجام شد. بیماران در ابتدا با بروموکریپتین - به میزان ۱۰-۱۲ میلی گرم طی دو تا ۲۱ ماه- درمان شدند و سپس سیپروهپتادین - به مقدار ۱۲ تا ۱۶ میلی گرم به مدت ۸ الی ۵۲ ماه- به این برنامه درمانی اضافه شد. متوسط هورمون رشد بازال در ابتدای مطالعه $31/3 \pm 5/5$ میکروگرم در لیتر بود که پس از یک دوره درمان با بروموکریپتین به $19 \pm 3/0$ میکروگرم در لیتر کاهش یافت. با اضافه شدن سیپروهپتادین، هورمون رشد بیشتر کاهش یافت ($9/4 \pm 3$ میکروگرم در لیتر، در مقایسه با قبل از درمان $P < 0/001$ و در مقایسه با درمان با بروموکریپتین $P < 0/005$) و در ۸ بیمار نیز به مقادیر طبیعی رسید. میزان سوماتومدین C پلازما نیز در این ۸ بیمار بعد از درمان با هر دو دارو به سطح طبیعی رسید ($1/8 - 0/3$ واحد در میلی لیتر). پاسخ GH به TRH یا GHRH در زمان درمان یک مجموعه در ۶ بیمار به طور چشمگیری کاهش یافت و همچنین اندازه تومور نیز در ۴ نفر از ۷ بیماری که قبلاً تحت عمل جراحی قرار نگرفته بودند، به میزان محسوسی کوچکتر شد. بنابراین، می توان گفت که اضافه کردن سیپروهپتادین به رژیم درمانی بیماران مبتلا به آکرومگالی که به بروموکریپتین پاسخ نداده، هورمون رشد در آنان به طور کامل مهار نشده، می تواند تأثیر مناسبی داشته باشد و همچنین این مجموعه دارویی در برخی از بیماران منجر به کاهش اندازه تومور می شود.

مقدمه

جهت انجام آزمایش، رضایت گرفته شد. میزان هورمون رشد در بیماران مذکور بالاتر از حد طبیعی بود (۷/۸-۴/۷ میکروگرم در لیتر و مقادیر طبیعی کمتر از ۶ میکروگرم در لیتر می‌باشد)؛ همچنین در پرتونگاری از جمجمه، زین ترکی بزرگتر از حد معمول بود و در سی‌تی‌اسکن‌های انجام شده وجود آدنوم هیپوفیز در کلیه بیماران مسلم شد: یعنی در ۱۲ بیمار به شکل میکروآدنوم - یعنی کمتر از ۱۰ میلی‌متر- و در ۳ بیمار به صورت ماکروآدنوم بود. در بیمارانی که ماکروآدنوم داشتند پری‌متری انجام شد، که فشار روی کیاسمای اپتیک و علامتی از Homonymous Hemianopia وجود نداشت. علاوه بر این، کلیه بیماران دارای علائم بالینی ازدیاد هورمون رشد نیز بودند. در ۱۰ نفر از بیماران مورد نظر (بیماران شماره ۲، ۳، ۵، ۶، ۹، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴ و ۱۵) هیچ گونه درمانی انجام نشد. که در این بیماران آزمون تحمل گلوکز با ۷۵ گرم انجام شد ولی هورمون رشد مهار نشد و بعد از ۲ ساعت به بیش از ۵ میکروگرم در لیتر افزایش یافت. ۵ بیمار دیگر (بیماران شماره ۱، ۴، ۷، ۸ و ۱۰) تحت عمل جراحی آدنومکتومی پارسیال از طریق سینوس اسفنوئید قرار گرفتند. که از نظر هیستوپاتولوژی ۳ بیمار اسیدوفیل و ۲ بیمار کروموفوب بودند. هیچ کدام از بیماران پرتودرمانی نشدند.

آزمایشهای آدرنال و تیروئید و میزان FSH و LH کلیه بیماران در محدوده طبیعی بود ولی آزمون GnRH انجام نگرفت. به این بیماران روزانه ۱۰-۲۰ میلیگرم بروموکریپتین طی ۲-۲۱ ماه داده شد و بتدریج به این درمان سیپروهپتادین - به میزان ۱۲-۱۶ میلی گرم روزانه به مدت ۸-۵۲ ماه- اضافه شد.

در طول درمان، نمونه خون به فواصل ۳ الی ۶ ساعت پس از مصرف داروها گرفته شد. قبل از درمان و در طول درمان آزمون TRH (۵۰۰ میکروگرم سیاهرگی) و GHRH (۱۰۰ میکروگرم سیاهرگی، [GHRH(1-44)NH₂]

بروموکریپتین به طور معمول جهت درمان آکرومگالی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۹ و ۱۲)، ولیکن در یکی از مطالعات قبلی گزارش شده که فقط در ۲۰ درصد بیماران میزان GH به مقادیر طبیعی بازگشته است (۱۰). همچنین در مطالعه دیگری گزارش شده است که مواد دوپامینرژیک که از سد خونی مغز (Blood brain barrier) عبور می‌کنند می‌توانند در بیماران گرفتار آکرومگالی اثراتی دوگانه بر ترشح GH داشته باشند که یکی از این اثرات مهار سوماتوتروف و دیگری تأثیر غیرمستقیم بر روی تحریک سوماتوتروف از طریق سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد (۱۷). با توجه به این نظریات، به نظر می‌رسد که درمان با بروموکریپتین در بیماران مبتلا به آکرومگالی که ترشح GHRH هیپوتالاموس آنان با بروموکریپتین تحریک می‌شود، چندان مؤثر نبوده و بنابراین در چنین بیمارانی استفاده از مجموعه بروموکریپتین و داروی مهارکننده ترشح GH در هیپوتالاموس می‌تواند مفید واقع شود (۱۷). مطالعات انجام شده بیانگر این موضوع است که سیپروهپتادین در افراد معمولی و بعضی بیماران مبتلا به آکرومگالی اثر مهاری بر ترشح GH دارد (۳، ۵، ۸، ۱۱، ۱۳، ۲۱، ۲۵، ۲۶ و ۲۹) سازوکار اثر این دارو احتمالاً عملکرد آنتی‌سروتونرژیک مرکزی می‌باشد (۳، ۵، ۸، ۱۱، ۲۵ و ۲۶).

در این مطالعه، اثرات درمانی مجموعه بروموکریپتین و سیپروهپتادین در ۱۵ بیمار مبتلا به آکرومگالی فعال که GH آنان تنها با بروموکریپتین کاهش نیافته مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

در این بررسی ۱۵ بیمار مبتلا به آکرومگالی فعال مورد ارزیابی قرار گرفتند که ۸ نفر از بیماران مرد و ۷ نفر دیگر زن بودند و محدوده سنی آنان بین ۲۳-۷۳ سال می‌باشد. از تمام بیماران

میکروگرم در لیتر) به طور چشمگیری کاهش یافت. (شکل ۱-ب). در سه بیمار (شماره‌های ۱، ۵ و ۸) سیپروهپتادین به طور آزمایشی قطع و نتایج حاصل از آن بررسی شد که در دو نفر از آنان (بیماران شماره ۱ و ۵) پس از قطع سیپروهپتادین میزان GH پلاسما به حد زمان درمان با بروموکریپتین رسید و با استفاده دوباره از سیپروهپتادین مجدداً به مقادیر طبیعی بازگشت و در یکی از بیماران (شماره ۸) هورمون رشد در حد طبیعی باقی ماند و حتی بعد از قطع هر دو دارو، پاسخ به TRH در این بیمار از بین رفت و بیمار به طور کامل درمان شد (شکل ۲) و چند سال بعد از پیگیری نیز هورمون رشد در سطح طبیعی بود.

سطح پرولاکتین بیماران در هنگام درمان با بروموکریپتین $3/9 \pm 0/4$ میکروگرم در لیتر بود که در هنگام درمان مجموعه‌ای به $2/8 \pm 0/3$ میکروگرم در لیتر کاهش یافت و در هر دو حالت به طور چشمگیری پائین‌تر از میزان قبل از درمان بود ($10/4 \pm 1/5$) میکروگرم در لیتر و در هر دو مورد ($P < 0/001$) بود؛ و همچنین میزان پرولاکتین در درمان مجموعه‌ای کمی پائین‌تر از زمان درمان با بروموکریپتین بود ($P < 0/05$).

در این بیماران پاسخ GH به TRH و GHRH قبل و بعد از درمان با بروموکریپتین و مجموعه سیپروهپتادین و بروموکریپتین مورد بررسی قرار گرفت. در ۶ نفر (بیماران شماره ۱۱، ۸، ۶، ۵، ۳ و ۱۲) از ۱۵ بیمار آزمون‌های TRH و GHRH (بیماران شماره ۱۱، ۶، ۵، ۳، ۲ و ۱۲) قبل از درمان و در طول درمان انجام شد. این افراد - به غیر از ۶ و ۱۲ - بیمارانی بودند که میزان هورمون رشد پلاسما در آنان بعد از درمان مجموعه‌ای به حد طبیعی رسید (شکل ۱ - الف). هورمون رشد پلاسما قبل از شروع درمان در پاسخ به تزریق TRH افزایش یافته، حداکثر آن در دقیقه ۱۵ به میزان $322/2 \pm 100/7$ میکروگرم در لیتر بود و بعد از شروع درمان با بروموکریپتین پاسخ کاهش یافته، حداکثر آن در دقیقه ۱۵، $161/2 \pm 63/6$ میکروگرم در لیتر بود

انجام شد و به فواصل نیم ساعت قبل از تزریق، بلافاصله قبل از تزریق و $15, 30, 45, 60, 90$ و 120 دقیقه بعد از تزریق هر ماه نمونه خون گرفته شد. روش انجام آزمایشها مطابق روشهای معمول بود، (۱۶ و ۱۷). میزان GH پلاسما، پرولاکتین و سوماتومدین C با روش رادیوایمنواسی اندازه‌گیری شد که حداقل میزان قابل اندازه‌گیری به ترتیب $0/2$ میکروگرم در لیتر، 1 میکروگرم در لیتر و $0/1$ واحد در میلی‌لیتر بود. سی‌تی‌اسکن هیپوفیز قبل از شروع درمان و در طول درمان با مجموعه دارویی بروموکریپتین و سیپروهپتادین انجام شد.

نتایج با استفاده از روش آماری Student t test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

از ۱۵ بیمار، ۶ نفر (۴۰ درصد موارد) پس از درمان با بروموکریپتین هورمون رشد، به میزان ۵۰ درصد نسبت به قبل از شروع درمان کاهش یافت، هر چند که این میزان هنوز بیشتر از مقادیر طبیعی بود ($60/6 - 5/3$ میکروگرم در لیتر) (جدول ۱).

پس از اضافه شدن سیپروهپتادین به این درمان، هورمون رشد در ۱۱ بیمار (۷۳ درصد) به میزان بیش از ۵۰ درصد نسبت به قبل از شروع درمان کاهش یافت و در ۸ مورد نیز میزان هورمون رشد به حد طبیعی بازگشت (بیماران شماره ۱۱، ۱۰، ۸، ۵، ۳، ۲، ۱ و ۱۳؛ شکل ۱- الف). مقادیر سوماتومدین C پلاسمای این ۸ بیمار نیز در طول درمان مجموعه‌ای به حد طبیعی رسید ($3/8 - 0/1$) با متوسط $1/2 \pm 0/2$ ، حدود طبیعی ($2 - 0/7$) واحد در میلی‌لیتر) (جدول ۲).

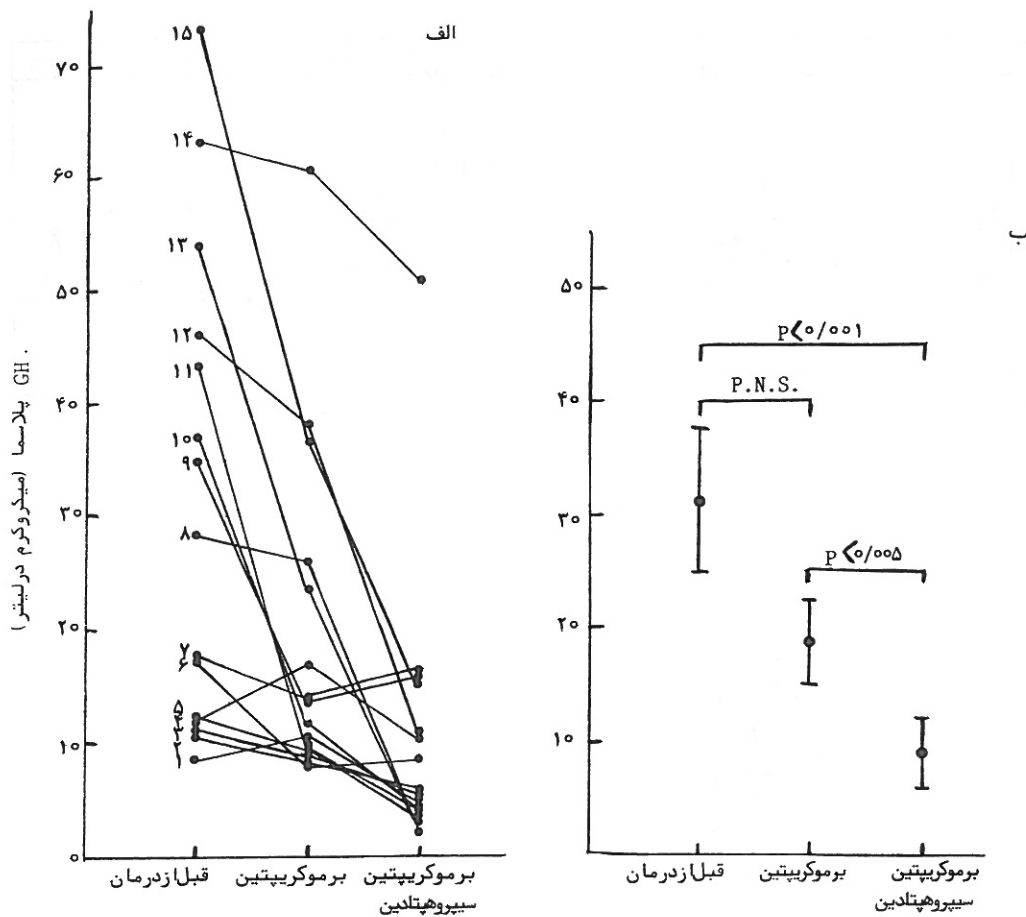
در تمام ۱۵ بیمار مورد نظر، متوسط میزان GH پلاسما در هنگام درمان با مجموعه سیپروهپتادین و بروموکریپتین $9/4 \pm 3$ میکروگرم در لیتر بود که نسبت به درمان تنها با بروموکریپتین ($19 \pm 3/9$ ، $P < 0/05$) و نسبت به قبل از شروع درمان ($31/3 \pm 5/5$ و $P < 0/001$)

جدول (۱) علائم بالینی و آزمایشگاهی در ۱۵ بیمار مبتلا به آکرومگالی

| بیمار | جنس | سن (سال) | الف) GH پلاسما قبل از درمان (نانوگرم در میلی‌لیتر) | ب) پرولاکتین پلاسما قبل از درمان (نانوگرم در میلی‌لیتر) | بروموکریپتین | | ج) سیپروهپتادین | | درمان قبلی | د) GH پلاسما بعد از درمان با بروموکریپتین (نانوگرم در میلی‌لیتر) | GH پلاسما بعد از درمان مجموعه‌ای |
|-------|-----|----------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| | | | | | دوز (میلی‌گرم) | مدت زمان (ماه) | دوز (میلی‌گرم) | مدت زمان (ماه) | | | |
| ۱ | زن | ۳۲ | ۸/۷ | ۱۱/۵ | ۱۰ | ۱۰ | ۱۲ | ۱۸ | جراحی از طریق سینوس اسفنوئید | ۱۰/۴ | ۵/۰ |
| ۲ | زن | ۷۳ | ۱۰/۲ | ۱۰/۱ | ۱۰ | ۶ | ۱۶ | ۱۰ | - | ۸/۳ | ۶/۰ |
| ۳ | زن | ۵۸ | ۱۰/۳ | ۲۸/۶ | ۱۰ | ۲۱ | ۱۲ | ۱۲ | - | ۸/۷ | ۵/۸ |
| ۴ | زن | ۳۷ | ۱۱/۹ | ۱۱/۳ | ۱۰ | ۱۰ | ۱۶ | ۱۵ | جراحی از طریق سینوس اسفنوئید | ۱۷/۰ | ۱۰/۲ |
| ۵ | مرد | ۵۵ | ۱۲/۲ | ۵/۵ | ۱۰ | ۴ | ۱۶ | ۱۱ | - | ۸/۳ | ۴/۱ |
| ۶ | مرد | ۵۷ | ۱۷/۱ | ۵/۰ | ۱۰ | ۱۶ | ۱۶ | ۱۸ | - | ۸/۲ | ۸/۴ |
| ۷ | مرد | ۲۶ | ۱۷/۵ | ۱۲/۰ | ۱۰ | ۴ | ۱۶ | ۱۲ | جراحی از طریق سینوس اسفنوئید | ۱۴/۲ | ۱۶/۰ |
| ۸ | مرد | ۲۳ | ۲۸/۶ | ۹/۲ | ۱۰ | ۲ | ۱۶ | ۲۷ | جراحی از طریق سینوس اسفنوئید | ۲۶/۴ | ۲/۵ |
| ۹ | مرد | ۵۸ | ۳۵/۰ | ۶/۰ | ۲۰ | ۷ | ۱۶ | ۳۷ | - | ۱۳/۹ | ۱۶/۲ |
| ۱۰ | زن | ۲۵ | ۳۷/۰ | ۱۱/۷ | ۲۰ | ۲ | ۱۶ | ۳۷ | جراحی از طریق سینوس اسفنوئید | ۱۲/۰ | ۵/۲ |
| ۱۱ | مرد | ۳۶ | ۴۳/۸ | ۵/۶ | ۱۰ | ۲ | ۱۶ | ۱۲ | - | ۱۰/۳ | ۶/۰ |
| ۱۲ | زن | ۶۲ | ۴۶/۳ | ۱۴/۳ | ۱۰ | ۴ | ۱۶ | ۵۲ | - | ۳۸/۰ | ۱۱/۴ |
| ۱۳ | زن | ۷۲ | ۵۴/۰ | ۱۳/۱ | ۱۰ | ۱۰ | ۱۶ | ۸ | - | ۲۴/۲ | ۴/۳ |
| ۱۴ | مرد | ۳۳ | ۶۳/۳ | ۵/۲ | ۲۰ | ۴ | ۱۶ | ۱۶ | - | ۶۱/۳ | ۵۱/۰ |
| ۱۵ | مرد | ۴۳ | ۷۳/۴ | ۶/۳ | ۱۰ | ۱۲ | ۱۶ | ۳۷ | - | ۳۷/۲ | ۱۵/۳ |

الف و ب) میزان میانگین است. ج) سیپروهپتادین همراه با بروموکریپتین تجویز شده است.

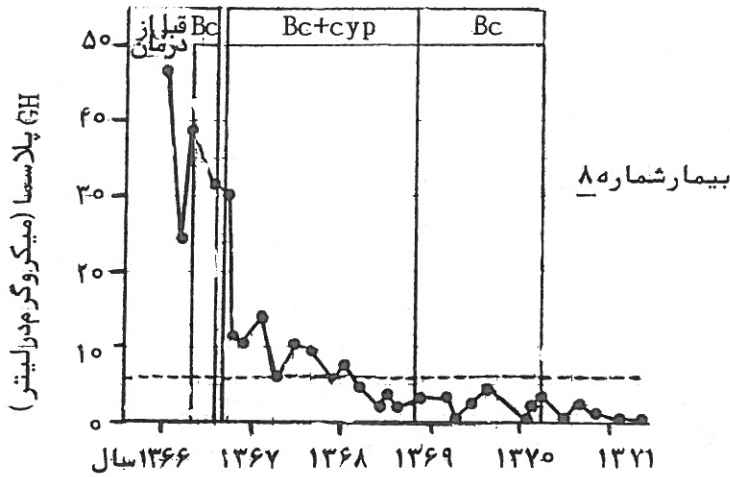
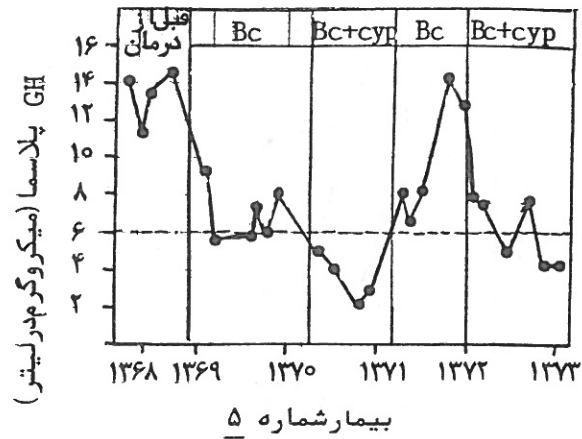
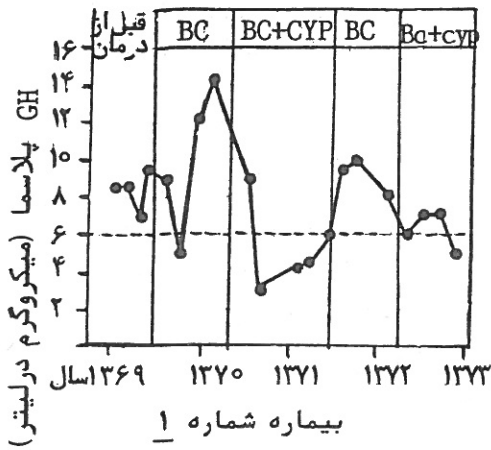
د) میزان طبیعی GH کمتر از ۶ نانوگرم در میلی‌لیتر و میزان طبیعی پرولاکتین کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر است.



شکل ۱) سطح GH پلاسما در ۱۵ بیمار مبتلا به آکرومگالی قبل از درمان و در طول درمان دارویی
الف: مقادیر اختصاصی هر فرد (ب) میانگین \pm SEM این مقادیر

جدول ۲) میزان سوماتومدین c پلاسما (واحد/میلی لیتر) قبل و بعد از درمان با بروموکریپتین و مجموع بروموکریپتین و سیپروهپتادین در ۸ بیماری که GH پلاسما بعد از درمان مجموعه طبیعی شده است

| بیمار | قبل از درمان | بروموکریپتین | بروموکریپتین \pm سیپروهپتادین |
|-------|--------------|--------------|---------------------------------|
| ۱ | ۳/۹ | ۲/۸ | ۱/۸ |
| ۲ | ۳/۰ | ۱/۶ | ۱/۲ |
| ۳ | ۲/۲ | ۲/۲ | ۱/۴ |
| ۵ | ۲/۸ | ۲/۷ | ۰/۹ |
| ۸ | — | — | ۰/۳ |
| ۱۰ | — | — | ۱/۲ |
| ۱۱ | ۲/۷ | ۲/۱ | ۱/۲ |
| ۱۳ | ۳/۴ | — | ۱/۴ |



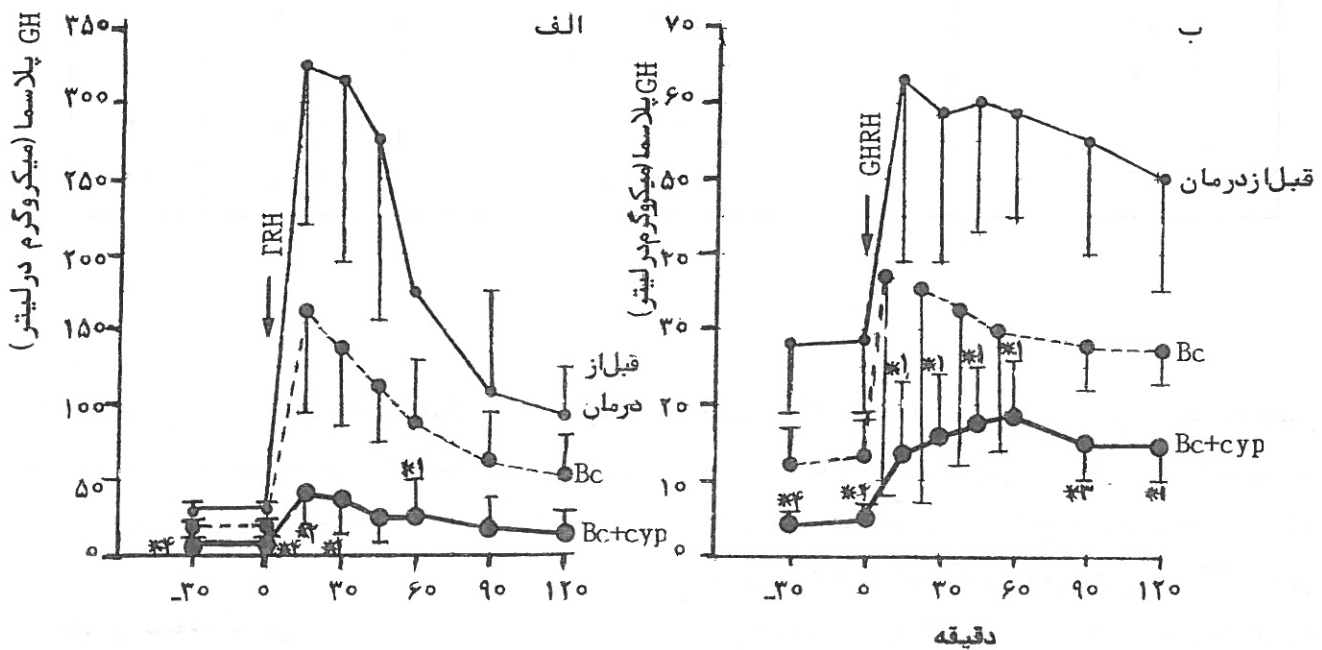
شکل ۲) منحنی طولی هورمون رشد در سه بیمار (۱، ۵ و ۸) قبل از درمان و در طول درمان با

سوسپانسیون سیتوتوکسیک و سوسپانسیون سیتوتوکسیک

در هنگام درمان تنها با بروموکریپتین پاسخ GH به تزریق GHRH کمی مهار شده بود که با قبل از درمان تفاوت مهمی نداشت، ولیکن در هنگام استفاده از سیپروهپتادین پاسخ GH کاملاً مهار گردید و میزان قبل از درمان به نسبت بعد از درمان مجموعه‌ای شامل: در دقیقه ۱۵، $۶۲/۴ \pm ۲/۴$ در مقابل $۱۵/۵ \pm ۷/۱$ ؛ در دقیقه ۳۰، $۵۹/۱ \pm ۲۰/۷$ در برابر $۱۶/۶ \pm ۷/۱$ ؛ در دقیقه ۴۵، $۶۱/۱ \pm ۱۷/۸$ در مقابل $۱۷/۷ \pm ۶/۵$ ؛ در دقیقه ۶۰، $۵۹/۲ \pm ۱۵/۴$ در برابر $۱۸/۴ \pm ۶/۱$ ؛ در دقیقه ۹۰، $۵۳/۵ \pm ۱۲/۸$ در مقابل $۱۶/۱ \pm ۳/۸$ ؛ و در دقیقه ۱۲۰، $۴۷/۹ \pm ۱۴/۵$ در مقابل $۱۵/۴ \pm ۳/۶$ بود که در کلیه موارد $P < ۰/۰۵$ می‌باشد (شکل ۳-ب).

ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=NS$).

با اضافه شدن سیپروهپتادین به درمان، پاسخ GH تغییرات بیشتری داشت و هورمون رشد تا میزان $۴۸/۶ \pm ۱۸/۳$ میکروگرم در لیتر کاهش یافت ($P < ۰/۰۲$). همچنین در دقیقه ۳۰، میزان هورمون رشد قبل از شروع درمان $۳۱۶/۸ \pm ۱۲۶/۱$ میکروگرم در لیتر بود که بعد از شروع به مقادیر $۴۷/۵ \pm ۲۱/۲$ کاهش یافته، در دقیقه ۶۰ نیز این میزان از $۱۷۳ \pm ۷۷/۶$ به $۳۲/۳ \pm ۲۱/۲$ میکروگرم در لیتر رسید که در هر دو مورد تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P < ۰/۰۰۵$) (شکل ۳-الف).



شکل ۳) پاسخ هورمون رشد به TRH (الف) و GHRH (ب) در ۶ بیمار دچار آکرومگالی قبل و در طول درمان با بروموکریپتین و مجموعه بروموکریپتین و سیپروهپتادین. در مقایسه با قبل از درمان (۱، $P < ۰/۰۵$)؛ (۲، $P < ۰/۰۲$)؛ (۳، $P < ۰/۰۰۵$)

در ۷ بیمار که قبلاً جراحی نشده بودند، سی‌تی‌اسکن هیپوفیز قبل از درمان انجام شد و ۴-۸ ماه بعد از شروع درمان مجموعه‌ای نیز تکرار شد که در ۴ مورد از ۷ بیمار مورد نظر اندازه تومور به میزان ۳-۱/۵ میلی‌متر کوچک شده بود (جدول ۳).

مهار شد و نیز در ۴ نفر از ۷ بیمار اندازه تومور به طور مشخصی کوچک شد؛ در صورتی که، فقط در یک گزارش کاهش اندازه تومور در آدنومهای GH خالص مطرح شده، به گزارش دیگری تا کنون اشاره نشده که نشانگر آن است که درمان تنها با بروموکریپتین، می‌تواند بر کاهش اندازه تومور تاثیر

جدول ۳) اندازه آدنوم قبل از درمان و بعد از درمان با بروموکریپتین و سیپروهپتادین در بیماران گرفتار آکرومگالی که قبلاً درمان نشده‌اند

| شماره بیمار | قبل از درمان (به میلیمتر) | در طول درمان با بروموکریپتین و سیپروهپتادین | طول درمان (برحسب ماه) |
|-------------|---------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|
| ۳ | ۱۲/۳ | ۹/۹ | ۸ |
| ۵ | ۷/۰ | ۲/۵ | ۲۴ |
| ۹ | ۱۵/۳ | ۱۵/۳ | ۴۱ |
| ۱۱ | ۱۶/۵ | ۱۱/۲ | ۱۶ |
| ۱۲ | ۱۴/۱ | ۱۳/۳ | ۴۴ |
| ۱۳ | ۱۶/۷ | ۱۱/۸ | ۹ |
| ۱۴ | ۱۶/۸ | ۱۶/۷ | ۱۳ |

با استفاده از درمان مجموعه‌ای فقط در یک بیمار (شماره ۱۰) عوارض جانبی (افزایش اشتها و وزن بیمار) بروز کرد و بقیه بیماران دچار عارضه نشدند.

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه نشان داده شد که در ۸ نفر از ۱۵ بیمار مبتلا به آکرومگالی که هورمون رشد آنان با استفاده از بروموکریپتین کنترل نشده بود با کاربرد مجموعه درمانی بروموکریپتین و سیپروهپتادین به مقادیر طبیعی رسید. پاسخ GH پلازما به TRH و GHRII هنگام درمان مجموعه‌ای به طور چشمگیری

بگذارد (۲ و ۱۰). بنابراین با وجود اینکه مشخص شده است که بروموکریپتین به علت اثر مستقیم بر آدنوم هیپوفیز، تولید و ترشح هورمون رشد را در بیماران گرفتار آکرومگالی مهار می‌کند (۲۳)، ولی این احتمال وجود دارد که ترشح هورمون رشد از راه هیپوتالاموس هم تحریک شود (۴ و ۱۷). مطالعات انجام شده نشان داده است که سیپروهپتادین در افراد طبیعی، ترشح زمان خواب هورمون رشد و همچنین پاسخ GH به چندین محرک اگزورژن را مهار می‌نماید که احتمالاً به واسطه تحریک GHRII هیپوتالاموسی یا ممانعت از آزاد شدن سوماتواستاتین هیپوتالاموسی

می‌باشد (۱۳، ۸، ۵، ۳، ۱ و ۲۶).

سیپروهپتادین دارای خاصیت آنتی‌سروتونین و آنتی‌هیستامین بوده، همچنین اثر آنتی‌کلینرژیک ضعیفی نیز دارد (۳۰). اثر مهار سیپروهپتادین روی هورمون رشد احتمالاً به علت خاصیت ضد سروتونینی آن می‌باشد، زیرا که ۵ هیدروکسی تریپتوفان (5HTP) که پیش‌ساز سروتونین است و باعث تحریک ترشح GH می‌شود، با استفاده از سیپروهپتادین مهار می‌شود (۲۵) و این عمل احتمالاً در سطح هیپوتالاموس صورت می‌پذیرد. از سویی، با توجه به کاهش پاسخ GH به TRH و GHRH و کوچک شدن اندازه تومور در ۴ نفر از ۷ بیمار به نظر می‌رسد که احتمالاً سیپروهپتادین روی آدنوم هیپوفیز یک اثر مستقیم مهار داشته باشد. در تأیید این مطلب ایشی‌باشی (Ishibashi) و همکاران (۱۹) گزارش کرده‌اند که سیپروهپتادین از ترشح هورمون رشد توسط تومور مترشحه GH (Invitro) جلوگیری می‌کند و سازوکار اثر آن احتمالاً از طرق غیرسروتونرژیک می‌باشد. بعلاوه با توجه به چنین اثر مستقیم مهار باید احتمال تغییرات عملکردی و مورفولوژیک را که به علت مهار مزمن GHRH و یا تحریک مزمن ترشح سوماتوستاتین از هیپوتالاموس می‌باشد را نیز در نظر داشت.

آزمایشهای قبلی روی حیوانات نشان داده که سروتونین بر ترشح GH بازال اثر مستقیم ندارد (۱۴، ۱۵ و ۲۰). در یک بررسی هیستوکمیکال روی موشها وجود یک ارتباط سیناپتیک بین نورونهای سروتونرژیک و نورونهای سوماتوستاتین دسته‌های پره‌نتریکولار قدامی گزارش شده است (۲۲). گزارشها اشاره نموده‌اند که سروتونین روی ترشح سوماتوستاتین بازال از هیپوتالاموس موش یک خاصیت مهار (۲۸) و یا بدون اثر (۶ و ۷) دارد، ولی سرم آنتی‌سوماتوستاتین نمی‌تواند 5HTP که باعث آزاد شدن هورمون رشد می‌شود را مهار کند. (۲۰ و ۲۴). این مشاهدات می‌توانند تأیید کننده این فرضیه باشند که سیپروهپتادین در بیماران دچار آکرومگالی می‌تواند تا

حدی ترشح هورمون رشد را از طریق مهار ترشح GHRH هیپوتالاموسی کاهش دهد.

در یکی از مطالعات نیز گزارش شده است که در این بیماران استفاده از سیپروهپتادین ترشح هورمون رشد را در ۳ مورد از ۴ بیمار کاهش داده، یک مورد را نیز به حد طبیعی رسانده است (۲۱). البته تأثیر مهار سیپروهپتادین به تنهایی روی ترشح GH در بیماران دچار آکرومگالی ضعیف می‌باشد (۱۷، ۱ و ۲۱) و ندرتاً کاربرد تنهای آن، هورمون رشد را به حد طبیعی باز می‌گرداند (۱۰ و ۲۳). به علت تأثیر درمانی مجموع بروموکریپتین و سیپروهپتادین به نظر می‌رسد که احتمالاً سیپروهپتادین اثر مهار بر ترشح GHRH خواهد داشت، چون بروموکریپتین عملکرد دوگانه‌ای بر تومورهای مترشحه GH در افراد گرفتار آکرومگالی دارد که در واقع یکی اثر مستقیم مهار و دیگری اثر غیر مستقیم تحریکی از طریق هیپوتالاموس می‌باشد (۴ و ۱۷).

البته عوارض مصرف بروموکریپتین مثل خونریزی دستگاه گوارش، انفیلتراسیون ریه، ضخیم شدن پرده جنب و مایع جنب نیز گزارش شده که هر گاه دارو به مدت طولانی استفاده شود بروز می‌کند؛ ولی، در بیماران ما این عوارض پیش نیامد و تغییراتی در سدیماناسیون و آرترالتری نیز وجود نداشت. از طرفی، ما در این بیماران سرگیجه، بی‌خوابی و کاهش خود به خود فشارخون هم نداشتیم.

در رابطه با درمان با آنالوگ سوماتوستاتین (SMS 201-995) (اکروتاید) نیز به علت عوارض ناشی از آن که شامل درد در ناحیه تزریق، درد در ناحیه اپی‌گاستر، بی‌اشتهایی، سنگ کیسه صفرا و سوزش ادرار می‌باشد که با وجود آنکه در آنالوگهای طولانی‌الثر این عوارض نادر است ولی باز هم به علت مشکل بودن تزریق، گرانی و در دسترس نبودن، درمان خوراکی ارجحیت خواهد داشت (۳۱ و ۳۲).

به طور خلاصه مشاهده شد که در بیماران دچار آکرومگالی که ترشح GH با استفاده از بروموکریپتین به تنهایی مهار نشده بود، با اضافه شدن سیپروهپتادین سطح

ساندوستاتین ندارند و بیمارانی که به درمان تنها با بروموکریپتین پاسخ نمی‌دهند، استفاده از این مجموعه درمانی توصیه می‌شود.

هورمون رشد کاهش یافته، یا به حد طبیعی رسید. بنابراین در بیماران مبتلا به آکرومگالی که آدنومکتومی پارسیال شدند، بیمارانی که تمایل به جراحی یا مصرف

مراجع

- 1) Alba-Roth J, Muller OA. Arginine stimulate GH secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin Metab* 1988; 67:1186-1189.
- 2) Besser GM, Wass JA. The use of dopamine agonists in the management of acromegaly. In: Robbins RJ, Melmeds (eds.), *Acromegaly: A century of scientific and clinical progress*. Plenum Press, New York 1987; PP 261-266.
- 3) Bivenus CH, Lebovitz HE. Inhibition of hypoglycemia-induced GH secretion by the serotonin antagonist cyproheptadine and methysergide. *N Engl J Med* 1973; 289:236-239.
- 4) Camanni F, Massara F. Effect of dopamine on plasma GH and prolactin levels in normal and acromegalic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:465-473.
- 5) Chihara K, Kato K. Suppression of cyproheptadine of human GH and Cortisol secretion during sleep. *J Clin Invest* 1976; 57:1393-1402.
- 6) Chihara K, Arimura A. Effect of intraventricular injection of dopamine, norepinephrine, acetylcholine and 5-Hydroxytryptamine on immunoreactive smotostatin release in portal blood. *Endocrinol* 1979; 104:1656-1662.
- 7) Chiodini PG, Liuzzi EF. Inhibitory effects of an ergoline derivative, methergoline, on GH and prolactin levels in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43:356-363.
- 8) Dammaco F, Puca N. Inhibitory effect of cyproheptadine administration on the sleep related GH secretion in man. *Horm Metab Res* 1977; 9:244-245.
- 9) Daughaday WH. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DN, (eds.), *Text book of Endocrinology*. WB Saunders, Philadelphia 1985; PP 568-613.
- 10) Faglia G, Arosio M. Recent advances in diagnosis and treatment of acromegaly. In: Imura H. (ed.), *Pituitary gland*. Raven Press New York, 1985, PP 363-404.
- 11) Feldman JM, Plonk W. Inhibitory effect of serotonin antagonists on GH release in acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 1976; 5:71-78.
- 12) Frohman LA. Disease of the anterior pituitary. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds.), *Endocrinology and Metabolism*. McGraw-Hill, New York, 1987; PP 247-337.
- 13) Hainer V, Urbanek B. The effect of TRH, cyproheptadine and pimozide on the GH response to intramuscular glucagon. *Horm Metab Res* 1981; 13:451-453.
- 14) Hall TR. Neurotransmitter effects on release of prolactin and GH in vitro from pituitary glands of the pigeon, *Columba livia*. *J Endocrinol* 1982; 92:303-308.
- 15) Hall TR, Harveys N. Serotonin and acetylcholine affect the release of prolactin and GH from pituitary glands of domestic fowl in vitro the presence of hypothalamic tissue. *Acta Endocrinol* 1984; 105:455-462.

- 16) Hanew K, Kokubun M. The spectrum of pituitary GH responses to pharmacological stimuli in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:292-297.
- 17) Hanew K, Sasaki A. Growth hormone inhibitory and stimulatory actions of L-dopa in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 64:255-260.
- 18) Hanew K, Sasaki A. The effect of acute and chronic GH administration on GH secretion in patients with idiopathic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:715-721.
- 19) Ishibashi MT, Fukushima. Cyproheptadine-mediated inhibition of GH and prolactin release from pituitary adenoma cells of acromegaly and gigantism in culture. *Acta Endocrinol* 1985; 109:474-480.
- 20) Kato Y, Masushita N. Brain serotonin and the secretion of prolactin and GH. *Clin Endocrinol* 1980; 28:627-632.
- 21) Kato Y, Kabayama Y. Effective long term treatment with cyproheptadine of patients with acromegaly. The 65 the Annual meeting of American Endocrine society. *Abst* 1983; 197.
- 22) Kiss J, Csaky A. Demonstration of serotonergic axon terminals on somatostatin-immunoreactive neurons of the anterior periventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Brain Res* 1988;442:23-32.
- 23) Molinali GM, Cammani F. Neuropharmacologic control of GH, prolactin and TSH secretion in acromegaly and some hyperlactinemic conditions. In: Cammani F, Muller EE (eds.), *Pituitary hyperfunction. Physiology and Clinical aspects*. Raven Press, New York 1984; PP 193-207.
- 24) Murakami Y, Kato Y. Involvement of GHRH in GH secretion induced by serotonergic mechanism in conscious rats. *Endocrinol* 1986; 119:1089-1092.
- 25) Nakai Y, Imura H. Effect of cyproheptadine on human GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:446-449.
- 26) Nakai Y, Imura H. Suppressive effect of cyproheptadine on L-dopa-induced GH release in man. *Endocrinol Japan* 1975; 22:357-360.
- 27) Peterfreund RA, Vale W. Muscarinic cholinergic stimulation of somatostatin secretion from longterm dispersed cell culture of fetal rat hypothalamus. Inhibition by 8-aminobutyric acid and serotonin. *Endocrinol* 1983; 112:526-534.
- 28) Richardson SB, Hollander CS. Somatostatin release from rat hypothalamus in vitro: Effects of melatonin and serotonin. *Endocrinol* 1981; 104:602-606.
- 29) Smythe GA, Lazarus L. Suppression of human GH secretion by melatonin and cyproheptadine. *J Clin Invest* 1974; 54:116-120.
- 30) Williams M, Martin GE. Selectivity of cyproheptadine as assessed by radioligand binding. *J Pharm Pharmacology* 1982; 31:58-59.
- 31) Sheppard MC, Stewart PM. Treatment options for acromegaly. *Metab* 1996;45 (suppl 1): 63-4.
- 32) Ezzats, Wilkins GE, Patel Y, et al. The diagnosis and management of acromegaly: a canadian consensus report. *Clin Invest Med* 1996; 19:259-270.

The Combination Therapy with Bromocriptine and Cyproheptadine in Patients with Acromegaly

Assadian H

Beheshti University of Medical Sciences

SUMMARY

The therapeutic efficacy of the combination of cyproheptadine and bromocriptine was studied in 15 patients with active acromegaly showing incomplete GH suppression in response to bromocriptine therapy alone. The mean basal plasma GH was 31.3 ± 5.5 $\mu\text{g/L}$, and it decreased to 19.0 ± 3.9 $\mu\text{g/L}$ during the single bromocriptine therapy (10-20 mg for 2 to 21 months). When cyproheptadine (12 to 16 mg for 8 to 52 month) was added to bromocriptine therapy, plasma GH decreased further (9.4 ± 3.0 $\mu\text{g/L}$: vs pretreatment, $P < 0.001$; vs bromocriptine treatment, $P < 0.005$), and GH normalization was obtained in 8 patients. The plasma somatomedin-c levels in these 8 patients (0.3-1.8 U/ml) were within the normal range

during the combination therapy. Plasma GH responses to TRH or GHRH were markedly suppressed in 6 patients during the combination therapy compared to pretreatment or during bromocriptine treatment. In addition, a clear reduction in the tumor size was observed in 4 of 7 previously untreated patients during the combination therapy. In conclusion, cyproheptadine has therapeutic efficacy in acromegalic patients who showed incomplete GH suppression in response to treatment with bromocriptine alone.

Following the cyproheptadine and bromocriptine combination therapy tumor shrinkage was observed in some patients.