

موضوع: دیسمنوره ، کابرگولین

گردآوردندگان: دکتر مریم دائی، دکتر محسن ذبیحی، دکتر مجید دشتی

زیر نظر: دکتر محمدحسین مصدق

آدرس: یزد - بلوار نواب صفوی - ساختمان شماره ۴ دانشگاه علوم پزشکی (معاونت غذا و دارو)

شماره تلفن: ۰۳۵۱ ۶۲۱۴۱۹۱

<http://www.ssu.ac.ir>

Email: ydpic@ssu.ac.ir

فهرست مطالب:

شماره صفحه

موضوع

۲----- دیسمنوره

۴----- درمان

۶----- درمانهای غیر دارویی

۷----- کابرگولین

۹----- سؤالات برگزیده

دیسمنوره:

سندرم های مربوط به دوره قاعدگی، شامل PMS یا سندرم پیش از قاعدگی (که پیش از شروع خونریزی رخ میدهد) و دیسمنوره (که معمولاً در شروع خونریزی رخ میدهد) می باشد.

شیوع:

دیسمنوره حقیقتی است که برای اکثر خانمهای بالغ رخ میدهد و یکی از علل شایع غیبت از محل کار و مدرسه است. بر اساس یک مقاله تخمین زده می شود که حدود ۴۰٪ خانمهایی که در سن بارداری هستند از مشکل دیسمنوره رنج می برند. در یک بررسی مشاهده شد که ۶۰٪ نوجوانان دیسمنوره را تجربه کرده اند و ۱۴٪ آنها به علت این مشکلات مجبور به غیبت از مدرسه شدند. در بررسی دیگری، ۷۳٪ خانمهای جوان درد یا ناراحتی در طول دوره قاعدگی، ۶۰٪ کاهش سطح فعالیت و ۴۶٪ غیبت در مدرسه یا محل کار را گزارش کردند. دیسمنوره اولیه در سال اول یا دوم منارک (شروع اولین قاعدگی) شروع میشود بعضی از خانمها در طول سالهای باروری مشکل دیسمنوره دارند، اما در اکثر موارد این مشکل در نیمه های دهه سوم یا بعد از بارداری، فروکش میکند. تاکید این مقاله بر روی دیسمنوره اولیه است.

دیسمنوره اولیه در مقابل دیسمنوره ثانویه:

دیسمنوره اولیه به هیچ بیماری دیگری مربوط نمی شود اما در بسیاری از خانمهایی که دیسمنوره ثانویه دارند علائم آنها ناشی از مشکل پاتولوژیک دیگری است. هر مشکلی که ایجاد یک درد دوره ای (سیکلک) در احشاء لگنی کند می تواند دیسمنوره را القاء کند که می تواند شامل انسداد و آنومالیهای دستگاه تناسلی، پرده هایمن سوراخ نشده، اندومترئوز، بیماریهای التهابی لگن (PID)، چسبندگی، تومور و میوم رحمی باشد. در این نوع دیسمنوره، درمان بر حذف یا تعدیل علت زمینه ای استوار است. به همین دلیل دیسمنوره ثانویه با خود درمانی و داروهای OTC درمان نمیشود، خود درمانی اگرچه ممکن است تا حدی باعث فروکش کردن انقباضات رحمی شود ولی ممکن است عامل اصلی (مثل تومورها) بدتر شود.

برای تشخیص دیسمنوره ثانویه از اولیه، پزشکان باید فاکتورهایی مثل زمان بندی و محل خاص درد، انتشار درد، سابقه خانوادگی اندومتريوز، فعالیت جنسی، ابتلا به اسهال، تهوع، یا استفراغ و میزان باز ماندن بیمار از فعالیت های ورزشی یا مدرسه بررسی شود. معاینه بدنی برای بررسی وجود توده های شکمی، اختلالات پرده بکارت و فتق ها الزامی است. همچنین در تشخیص، بزرگ شدن رحم یا اندومتريوز مفید است. کشت ترشحات سرویکس یا واژن ممکن است وجود PID را اثبات کند و یا اینکه رادیولوژی میتواند به توده های لگنی یا اختلالات مادرزادی به عنوان علل دیسمنوره اشاره داشته باشد.

علائم:

دیسمنوره یک درد انقباضی و اسپاسم گونه در قسمت پائینی شکم است. دیسمنوره معمولاً، در روز اول خونریزی شروع میشود و معمولاً تا روز سوم طول میکشد و بطور ناگهانی با قطع خونریزی، قطع میشود. بیماران ممکن است همراه با آن علائم دیگری مثل تهوع، استفراغ، سردرد، گیجی و نفخ داشته باشند. همچنین احتمال بروز اسهال هم وجود دارد. شایان ذکر است که بسیاری از خانمها علائم را فقط در سیکلهای با تخمک گذاری تجربه می کنند نه در سیکلهای بدون تخمک گذاری. دوره های بدون تخمک گذاری اغلب بصورت خونریزی بدون درد است.

علل:

پژوهش ها در خانمهای مبتلا به دیسمنوره اولیه مشخص کرده است که سطح پروستاگلاندین $f2\alpha$ در اندومتر این بانوان، بالا است. این پروستاگلاندین در طول فاز لوتئال بالا می رود و قدرت انقباض عضله صاف رحم را افزایش میدهد. همچنین تحقیقات بیشتر، نقش پروستاگلاندین را نیز در ایجاد انقباضات رحمی نشان داده است و کشف این نکته که مایع قاعدگی در طول یک سیکل تخمک گذاری حاوی پروستاگلاندین بیشتری نسبت به سیکل بدون تخمک گذاری است، مؤید این مطلب است.

ریسک فاکتورها:

در یک مطالعه طولی مشخص شد که چندین فاکتور فردی از جمله سن فرد در اولین قاعدگی، باعث افزایش ریسک دیسمنوره می شوند. افرادی که در سنین پائین تر از میانگین جامعه قاعده شده بودند به احتمال بیشتری درد های قاعدگی را تجربه می کردند. زنانیکه خونریزشان بیش از ۷ روز طول کشیده بود در حالیکه شروع قاعدگیشان در سن ۱۱ سالگی بود، سه برابر بیش از میانگین جامعه احتمال ایجاد دیسمنوره داشتند. زنانیکه وزنشان در دسته خیلی سنگین بود، ۷۵٪ ریسک درد قاعدگی داشتند و افراد سیگاری ۵۰٪ بیشتر ریسک درد برای بیش از دو روز داشتند. استفاده از الکل ریسک مخلوطی را نشان داد بطوریکه مصرف مکرر الکل ریسک درد را کاهش اما ریسک درد شدید و دردیکه برای بیش از ۲ روز به طول بینجامد را افزایش می داد و دور از خانه بودن ریسک درد شدید را تا ۵۰٪ کاهش می داد.

دیگر عوامل پیش گویی کننده ایجاد دیسمنوره در سایر مطالعات شامل:

داشتن پریدهای غیر منظم یا سنگین، افزایش سن، سابقه دیسمنوره شدید مادری، دانش کم و یا باورهای غلط در مورد قاعدگی قبل از شروع آن و داشتن این تفکر که قاعدگی یک رخداد منفی است می باشد.

درمان:

درمانهای بدون نسخه دیسمنوره دستخوش تغییرات زیادی شده اند داروهای اولیه حاوی مخلوط های گیاهی با اثر بخشی نامشخص هستند. فراورده های بدون نسخه بسیار شایع در دهه ۱۹۷۰، حاوی ضد اسپاسم های رحمی مثل cinname drine یا هماتروپین بودند که مدت های طولانی است مصرف آنها قطع شده است.

مشخص شده است که بسیاری از فراوره های این دسته که طرفداران زیادی هم دارد دارای ترکیبات غیر ایمن و غیر مؤثر بوده اند و یا شواهدی از اثربخشی و ایمنی آنها وجود ندارد. منطقی ترین و مفید ترین ترکیبات این دسته مسکن ها هستند. آسپرین دیگر بعلت الگوی عوارض جانبی آن مسکن خط اول در خود درمانی نیست. استامینوفن روی پروستاگلندینها اثری

ندارد و علیرغم اینکه جزئی از بسیاری از ترکیبات دارویی معروف OTC در درمان دیسمنوره است ولی بهترین انتخاب برای دیسمنوره نیست و در یک مطالعه مشخص شده که اثری بهتر از پلاسبو نداشته است. در حال حاضر بیشترین تمرکز روی سه داروی NSAID معمول است که بصورت OTC در دسترس می باشد شامل ایبوپروفن، ناپروکسن و کتوپروفن. در مصرف ایبوپروفن باید توصیه ها و احتیاطات لازم مدنظر قرار گیرد مثل احتیاطات آلرژیک (احتمال ایجاد کهیر، آسم، تورم صورت، یا شوک) و نیز توصیه های مصرف (در صورت سوزش خفیف سر دل، ناراحتی و یا درد معده با غذا یا شیر مصرف شود) و نیز هشدار در مورد علائم مصرف همزمان با الکل.

دیورتیکها می توانند در کنترل بعضی از علائم از جمله تورم و ادم و افزایش وزن ناشی از تجمع مایع در سندرم پیش از قاعدگی و یا در دوره قاعدگی مصرف گردند کافئین یک دیورتیک مؤثر است ولی میتواند باعث عوارض جانبی مثل تغییرات فشارخون گردد و نیز یک ماده بالقوه اعتیاد آور و با علائم محرومیت شناخته شده بوده و میتواند باعث تشدید سندرم پیش از قاعدگی گردد. به هر حال pamabrom تنها دیورتیکی است که جهت مشکلات قاعدگی تأیید شده و همراه با عوارض ناخواسته و منع مصرف خاص نبوده و از این جهت دیورتیک ارجح در قاعدگی است.

ترکیبات حاوی پریلامین به نحو شایعی برای مشکلات قاعدگی بصورت OTC عرضه میشوند ولی این ترکیب برای مشکلات قاعدگی تأیید نشده و از این جهت توصیه نمی شود همچنین داده هایی که از مصرف محصولات گیاهی مثل روغن پامچال حمایت کنند بر پایه مطالعات بالینی نبوده و بیشتر براساس مصرف تاریخی آنها در خارج از آمریکا است.

از آنجا که تصور می شود پروستاگلاندین عامل اصلی دیسمنوره است تعجب آور نیست که مهارکننده های پروستاگلاندین باعث بهبود شده و بعنوان داروی انتخابی در نظر گرفته شوند. عملکرد این داروها در دیسمنوره، کاهش مستقیم سطوح پروستاگلاندین $f2\alpha$ است. اغلب به بیماران توصیه میشود که دارو را در شروع کرامپ یا خونریزی مصرف کنند تا اینکه منتظر بمانند تا کرامپ ها شدیدتر شوند. مؤثرترین NSAIDs در دیسمنوره عبارتند از: ایبوپروفن ۴۰۰

میلی گرم q4h، ناپروکسن ۵۰۰ میلی گرم در شروع و سپس ۲۵۰mg q6h در صورت نیاز و احتمالاً مفنامیک اسید ۵۰۰ میلی گرم در شروع و سپس ۲۵۰ میلی گرم q6h در صورت نیاز. کنتراستپتوهای خوراکی نیز اگرچه هنوز مصرف آنها توسط FDA تأیید نشده است ولی برای دیسمنوره اولیه تجویز میشوند. این داروها به دلیل توانائیشان در مهار تخمک گذاری می توانند مؤثر باشند و بخشی از اثرشان نیز ممکن است بواسطه فعالیتشان در کاهش خونریزی قاعدگی و ایجاد هیپوپلازی اندومتر باشد، با وجود این برای بیش از ۳۰٪ افرادی که برای آنها ضد حاملگی های خوراکی تجویز می شود مفید نمی باشند اگرچه OCPS یک درمان طولانی مدت دیسمنوره هستند ولی بسیاری از استفاده کنندگان به محض قطع مصرف دارو دچار عود علائم می شوند.

با وجود اینکه کلسیم بلاکرها را نیز میتوان در این موارد مصرف کرد ولی هنوز به تأیید FDA نرسیده است.

درمانهای غیردارویی:

گرم کردن موضع با دوش آب گرم و یا استفاده از یک پد گرم کننده، بطری آب گرم و یا انواع گرما سازها. وقتیکه از هر نوع گرما سازی استفاده میشود باید دقت نمود که مستقیماً روی سطوح بدن مثل شکم قرار داده نشود چرا که گرما سازها می توانند باعث سوختگی شوند همچنین هرگز نباید از یک وسیله گرما زا در طول خواب استفاده کرد (بدلیل احتمال سوختگی). دیگر درمانهای غیردارویی شامل تنفس عمیق و ورزشهای muscle-relaxing و بالا بردن زانوها در حال دراز کش یا خم کردن زانوها به داخل سینه است. ماساژ ممکن است به التیام درد پشت کمک کرده و ورزش ملایم تا متوسط نیز ممکن است اثر بخشی دارو را بیشتر کند.

کابرگولین (cabergoline)

نام تجاری: Cabaser ، Dostinex

دسته دارویی: مشتق ارگوت

مکانیسم عمل: کابرگولین یک آگونیست رسپتور دوپامین طولانی الأثر با یک تمایل بالا به رسپتورهای D2 است. ترشح پرولاکتین توسط بخش قدامی هیپوفیز تحت کنترل منفی هیپوتالاموس توسط ترشح دوپامین است.

موارد مصرف: درمان اختلالات هایپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک یا ناشی از آدنوم هیپوفیز

مورد استفاده لیست نشده یا تحقیقاتی: درمان کمکی بیماری پارکینسون

دوز مصرف:

اختلالات هایپرپرولاکتینمیک:

خوراکی: ۰.۲۵ میلی گرم دو بار در هفته که بر اساس سطح پرولاکتین سرم بیمار می توان تا ۱ میلی گرم دوبار در هفته افزایش داد. افزایش دوزاژ نباید سریع تر از هر ۴ هفته صورت پذیرد. زمانیکه سطح پرولاکتین نرمال بمدت ۶ ماه حفظ شد، مصرف دارو را می توان قطع نمود و سطح پرولاکتین را کنترل کرد تا مشخص شود که آیا هنوز کابرگولین لازم است یا خیر. طول مدت اثر بخشی کابرگولین برای درمان بیش از ۲۴ ماه ثابت نشده است.

دوزاژ در افراد مسن: توصیه دوزاژی در افراد مسن پیشنهاد نشده است اما در محدوده دوزاژ کمتری باید استفاده شود.

عوارض جانبی:

۱۰٪ > : تهوع (۲۹٪)، سردرد (۲۶٪)، گیجی (۱۷٪)

۱-۱۰٪: Astenia، خستگی، سنکوپ، علائم شبه آنفولانزا، مالائیس، ادم پری اوربیتال، برافروختگی، کاهش فشارخون، تپش قلب، سرگیجه، افسردگی، خواب آلودگی، اضطراب، بی خوابی، آکنه، خارش، درد سینه، دیسمنوره، یبوست، درد شکم، و دیسپسی، استفراغ،

زروستومی، اسهال، آروغ زدن، تحریک گلو، درد دندان، بی اشتها، آرتراژی، پاراستزی، دید غیر طبیعی، رینیت.

موارد منع مصرف:

حساسیت به کابریولین، هر یک از ترکیبات فراورده و یا مشتقات ارگوت، مصرف همزمان آلکالوئید های ارگوت، مهار کننده های قوی CYP3A4 مانند مهار کننده های پروتئاز، ضد قارچهای آزول و بعضی از آنتی بیوتیکهای ماکرولید منع مصرف دارد

اخطارها و موارد احتیاط:

دوز بالاتر ۱ mg ممکن است باعث هیپوتانسیون ارتوستاتیک شود. در بیمارانی که همزمان دیگر داروهای کاهنده فشارخون مصرف می کنند باید احتیاط شود. نباید برای مهار یا سرکوب ترشح فیزیولوژیک شیر استفاده شود چرا که ممکن است باعث افزایش فشارخون، سکنه و صرع شود. از آنجائی که کاربرد گولین بطور وسیعی از طریق کبد متابولیزه میشود مونیتور دقیق بیماران با نارسایی کبدی توصیه شده است. بیماران خانم در صورت حاملگی و یا تصمیم به حاملگی باید توصیه شوند که پزشک را در جریان بگذارند. این دارو نباید در بیماران با فشار خون حاملگی استفاده شود مگر اینکه فواید آن بر خطرات بالقوه آن سنگینی کند. بعد از زایمان در خانمهایی که به بچه شیر می دهند و یا قرار است به بچه شیر بدهند نباید استفاده شود. در تمام بیماران، غلظت پرولاکتین باید بطور ماهیانه تا نرمال شدن مونیتور شود. فیروز پلورال و پریتونال با استفاده طولانی مدت روزانه دارو گزارش شده است. فیروز دریچه ای قلب نیز با الکلوئید های ارگوت مرتبط شده است.

تداخلات دارویی:

آنتی سایکوتیکها و متوکلوپرامید:

کاهش اثرات کابریولین (بواسطه اثر آنتاگونیستی دوپامین این داروها)، از استفاده همزمان این داروها با کابریولین باید خودداری شود.

آگونیستهای سروتونین: ممکن است باعث افزایش خطر سندرم سروتونین شوند. (مانند بوسپیرون، SSRIs، TCAs، سوماتریپتان و ترازودون)
سییوترامین: ممکن است باعث سندرم سروتونین شود. استفاده همزمان این دارو با الکلونیدهای ارگوت ممنوع است.

استفاده در حاملگی: گروه B

آموزش به بیمار: بیماران باید سفارش شوند که در صورت شک به حاملگی، حاملگی و یا قصد حاملگی در طول درمان با کابرگولین، پزشک را در جریان بگذارند. در صورت هرگونه شک به حاملگی باید یک تست حاملگی انجام شود و ادامه درمان تحت نظارت پزشک صورت پذیرد.

سؤالات برگزیده:

۱- کدامیک می تواند عامل القاء دیسمنوره ثانویه باشد؟

- الف) اندومتريوز
ب) بیماری التهابی لگن
ج) تومور رحم
د) هر ۳ مورد

۲- کدام یک از علائم دیسمنوره نمی باشد؟

- الف) درد انقباضی در پائین شکم
ب) یبوست
ج) تهوع و استفراغ
د) سردرد و گیجی

۳- کدام یک در مورد علل دیسمنوره صحیح است؟

- الف) سطح پروستاگلندین $f2\alpha$ در اندومتر خانمهای مبتلا به دیسمنوره بالا است
ب) الف) سطح پروستاگلندین $f2\alpha$ در اندومتر خانمهای مبتلا به دیسمنوره پایین است
ج) علائم دیسمنوره در سیکلهای بدون تخمک گذاری شایعتر است
د) هیچکدام

۴- کدام یک ریسک فاکتور دیسمنوره نمی باشد؟

- الف) سن پائین شروع قاعدگی
ب) خانمهای سیگاری
ج) وزن پائین
د) پرئود غیرمنظم

- ۵- ایمن ترین و مؤثرترین مسکن دوره قاعدگی کدام است؟
 الف) ایبوپروفن
 ب) استامینوفن
 ج) آسپرین
 د) استامینوفن کدئین
- ۶- کدام یک در مورد مصرف دیورتیکها صحیح می باشد؟
 الف) برای درمان تورم و ادم ناشی از تجمع مایع در سندرم بیش از قاعدگی استفاده می شوند
 ب) دیورتیک تائید شده برای سندرم پیش از قاعدگی کافئین است
 ج) pamabrom علیرغم عوارض جانبی بالا در سندرم پیش از قاعدگی مصرف می شود
 د) هر سه مورد
- ۷- کابریگولین اثر درمانی خود را با اثر بر کدام قسمت از بدن اعمال می کند؟
 الف) هیپوفیز
 ب) هیپوتالاموس
 ج) قشر مغز
 د) الف و ب
- ۸- کدام گزینه در مورد دوزاژ کابریگولین صحیح نمی باشد؟
 الف) دوز کابریگولین ۱-۲۵٪ دو بار در هفته است.
 ب) می توان در صورت نیاز بعد از ۴ هفته دوز دارو را افزایش داد
 ج) در صورت حفظ پرولاکتین سرم بمدت ۶ ماه می توان دارو را قطع نمود
 د) به دلیل دفع کلوی دارو در نارسایی کبدی نیاز به تعدیل دوز نمی باشد
- ۹- شایعترین عوارض جانبی کابریگولین کدام است؟
 الف) تپش قلب، اضطراب، برافروختگی
 ب) سنکوپ، کاهش فشار خون، افسردگی
 ج) تهوع، سردرد، گیجی
 د) استفراغ، اسهال، و دیسپپسی
- ۱۰- کدام گزینه صحیح است؟
 الف) پاروکستین باعث افزایش خطر سندرم سروتونین می شود
 ب) متوکلوپرامید باعث افزایش اثر کابریگولین می شود
 ج) آنتی سایکوتیکها با کابریگولین اثر سینرژیستی دارند
 د) برای درمان سردرد ناشی از کابریگولین میتوان از سوماتریتان استفاده نمود