

بررسی مقایسه‌ای اثر کابریولین و لتروزول و دکاپیتیل در درمان میوم‌های رحم: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی

دکتر نوشین مدبر^۱، دکتر مریم رحیمی^۲، دکتر شهناز احمدی^{۳*}

۱. رزیدنت گروه زنان و مامایی، واحد توسعه تحقیقات بالینی شهید اکبرآبادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. استاد گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۰۸

خلاصه

مقدمه: درمان رایج میوم‌های رحمی که توسط اکثر پزشک‌ها به کار گرفته می‌شود، هیستروکتومی و میومکتومی می‌باشد. با توجه به اینکه استفاده از دکاپیتیل، لتروزول و کابریولین دکاپیتیل، لتروزول و کابریولین به صورت تنها برای درمان میوم‌های رحمی مورد ارزیابی قرار نگرفته است، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی استفاده از این داروها در درمان بیماری لیومیوم رحم انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در سال‌های ۱۴۰۰ و ۱۴۰۱ بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به میوم رحمی مراجعه کننده به درمانگاه ژنیکولوژی بیمارستان اکبرآبادی تهران انجام شد. بیماران به سه گروه ۲۵ نفره تقسیم شدند. به گروه اول لتروزول به میزان ۲/۵ میلی گرم روزانه، به گروه دوم کابریولین به میزان ۰/۵ میلی گرم هفتگی و به بیماران گروه سوم آگونیست‌های GnRH داده شد. میزان هموگلوبین و الگوی خونریزی قاعدگی به ترتیب از طریق آزمایش شمارش کامل سلول‌های خونی و مصاحبه با بیماران به دست آمد و در نهایت سائز میوم و تغییرات آن از طریق سونوگرافی مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های کای دو، من‌ویتنی، کروسکال والیس و آزمون‌های تعقیبی بونفرونی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین هموگلوبین در گروه دریافت کننده کابریولین در مقایسه با دو گروه دیگر بیشتر بود که از نظر آماری معنادار بود ($p=۰/۰۰۱$). از نظر بروز عوارض ناشی از مصرف داروها، گرگرفتگی در گروه دریافت کننده دکاپیتیل، درد عضلانی در گروه دریافت کننده لتروزول، سردرد، تهوع و بی‌اشتهایی در گروه دریافت کننده کابریولین در مقایسه با سایر گروه‌ها بیشتر بود که این اختلاف‌ها از نظر آماری معنادار نبود ($p=۰/۸$). همچنین تفاوت معناداری از نظر الگوی خونریزی قاعدگی و کاهش سائز میوم بین سه گروه وجود داشت ($p=۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: استفاده از کابریولین در مقایسه با سایر داروها، نتایج بهتری در درمان بیماران از نظر کاهش سائز میوم و افزایش هموگلوبین داشته است.

کلمات کلیدی: دکاپیتیل، کابریولین، لتروزول، میوم‌های رحمی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شهناز احمدی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۶۷۰۱؛ پست الکترونیک:

tutunchi.sara@yahoo.com

مقدمه

لیومیومهای رحمی، شایع‌ترین تومورهای دستگاه تناسلی زنان هستند که در ۳۰-۲۰٪ از زنان بالای ۳۰ سال اتفاق می‌افتند (۱)؛ به عبارت دیگر کمتر از ۵۰٪ از زنان باردار مبتلا به این اختلال می‌گردند. شیوع این تومور در بارداری ۴-۱٪ گزارش شده است. سال‌هاست که لیومیومها به عنوان یکی از مشکلات دوران حاملگی شناخته می‌شوند (۲). شایع‌ترین علامت این عارضه، دیس‌منوره، منوراژی، ناباروری و سقط است. منشأ این میومها، سلول‌های عضلانی صاف میومتر است که تحت تأثیر هورمون‌های جنسی قرار می‌گیرد (۳-۵). پاتوژنز دقیق لیومیوم ناشناخته است و به نظر می‌رسد که هورمون‌های تخمدانی، نقش اصلی را در پاتوژنز آن داشته باشند. درمان رایج میومهای رحمی که توسط اکثر پزشک‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، هیستروکتومی و میومکتومی می‌باشد (۶). اما امروزه به چندین دلیل این استراتژی تغییر یافته است که یکی از علل آن، نیاز به یک روش مؤثر و ارزان‌قیمت در جهت کنترل رشد و گسترش میوم می‌باشد (۷، ۸). عوامل هورمونی متعددی برای درمان لیومیوم و علائم همراه آن به کار برده شده است. آگونیست‌های GnRH اگرچه باعث بهبود علائم بیماران می‌گردند، اما در کوتاه‌مدت و درازمدت باعث بروز یک‌سری عوارض در بیماران می‌گردند، بنابراین استفاده از آن‌ها باید به صورت کنترل شده باشد. برخی علائم شایع آن‌ها شامل: گرگرفتگی، افزایش وزن، کاهش میل جنسی و پوکی استخوان می‌باشد (۹-۱۴). مهار کننده‌های آروماتاز نیز به همین شکل عمل می‌کنند، ولی تولید استروژن را در تخمدان در سطح پایین ادامه می‌دهند که باعث نتایج درمانی بدون محرومیت از استروژن می‌شود (۱۵). نسل سوم داروهای آروماتاز از جمله لتروزول، برای آروماتاز اختصاصی‌تر بوده و عوارض جانبی کمتری دارند و با تأثیر طولانی می‌توانند روزانه مصرف شوند. لتروزول در مقایسه با سایر درمان‌های طبی و همچنین در مقایسه با درمان‌های جراحی، عارضه جانبی مهمی به همراه ندارد. مصرف طولانی‌مدت لتروزول عوارضی را می‌تواند به همراه داشته باشد که شامل درد قفسه سینه، خستگی مفرط، احساس درد

شدید - تورم یا گرمی در پاها، عفونت ادراری، واکنش‌های آلرژیک (مانند رانش‌های پوستی، خارش، کهیر) و تورم مفاصل یا تورم پاها می‌باشند (۱۱، ۱۸-۱۶). بر اساس مطالعات انجام شده، لتروزول می‌تواند باعث مهار گیرنده‌های استروژن و همچنین کاهش سطح آن‌ها در سرم گردد. از طرف دیگر لتروزول باعث مهار آنزیم‌های تولید کننده استروژن می‌گردد. مهار تولید استروژن می‌تواند منجر به جلوگیری از رشد میوم گردد (۱۹).

در مطالعه گوراتس و همکاران (۲۰۰۸) استفاده از لتروزول به طور معناداری سایز رحم را کاهش داده بود. بنابراین می‌تواند در بیماران جوان کاربردی‌تر از آگونیست‌های GnRH باشد (۱۹).

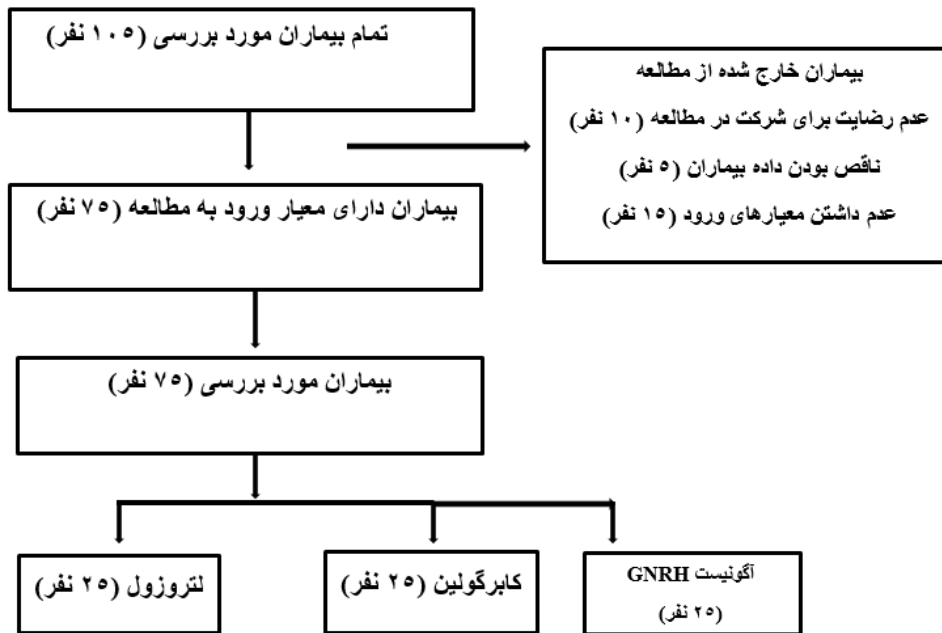
کابریگولین، یکی دیگر از داروهایی است که تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که می‌تواند در درمان میوم رحمی مؤثر واقع گردد (۹). این دارو، آگونیست رسپتور دوپامین بوده و باعث جلوگیری از عملکرد پرولاکتین می‌گردد. از طرفی این دارو باعث مهار فاکتورهای رشد نیز می‌گردد. این اثر مهاری از طریق غیر فعال کردن مسیرهای ملکولی MAPK/ERK می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که ترشح پرولاکتین می‌تواند منجر به مهار تولید استروژن گردد (۲۰، ۲۱). بدین منظور مطالعه کاشانیان و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که استفاده از کابریگولین می‌تواند باعث کاهش خونریزی و درد در بیماران دارای میوم رحم گردد (۲۲). از جمله عوارض کابریگولین می‌توان به تهوع، استفراغ، یبوست، سردرد، گیجی، افت فشار خون، خواب آلودگی، بی‌خوابی، احساس تنگی نفس و سرفه خشک اشاره کرد (۵، ۹، ۲۲، ۲۳). با توجه به اینکه استفاده از این داروها به صورت تنها برای درمان میومهای رحمی مورد ارزیابی قرار نگرفته است، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی استفاده از لتروزول و کابریگولین در درمان بیماری لیومیوم رحم انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در سال‌های ۱۴۰۰ و ۱۴۰۱ بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به میوم رحمی مراجعه کننده به درمانگاه ژنیکولوژی بیمارستان اکبرآبادی تهران انجام شد. پیش از شروع مطالعه، مجوزهای لازم برای

گردید. فلوجارت ۱ نحوه انتخاب بیماران را نشان می- دهد.

مطالعه و جمع‌آوری اطلاعات گوناگون از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران و بیمارستان اکبرآبادی، اخذ



فلوجارت ۱- نحوه انتخاب بیماران

روش انجام کار

بیماران با تشخیص اولیه میوم رحم با فیگوری کلاس دو و سه (فیگوری دو: میوم اینترامورال ساب موکوزال کمتر از ۵۰٪ در حفره رحم، فیگوری ۳: میوم اینترامورال مماس بر حفره آندومتر)، بیماران بین ۲۰-۴۵ سال که دارای میوم با سایز ۸-۳ سانتی‌متر و خونریزی نامرتب رحمی و یا درد لگنی بودند (پس از رد سایر علل خونریزی و درد لگنی) و تعداد میوم کم‌تر از ۵ عدد بودند، وارد طرح شدند. افرادی که سن بالای ۴۵ سال داشتند، مبتلایان به میوم پایه‌دار و اینترامورال فاصله‌دار از مخاط آندومتر، بیمارانی که درمان هورمونال در ۳ ماه گذشته دریافت کرده بودند و افرادی که بیماری کلیوی، بیماری کبدی، مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک داشتند، بیماران با سابقه درمان دارویی یا جراحی برای میوم رحمی و خونریزی شدید و سرطان سرویکس از مطالعه خارج شدند. متغیرهای اندازه‌گیری در این مطالعه شامل: سن، تعداد بارداری، تعداد زایمان، خونریزی (بر اساس گفته بیمار)، اندازه رحم، سایز میوم و متغیرهای هماتولوژیک و عوارض اندازه‌گیری شده شامل: گرگرفتگی، سردرد،

خشکی واژن و استفراغ بود. بر این اساس، داده‌های دموگرافیک از جمله زنده‌زایی، وضعیت تأهل، سابقه بیماری، زایمان قبلی، سابقه جراحی میوم، سابقه مصرف دارو برای میوم، سابقه مصرف قرص آهن، نظم قاعدگی، تعویض نوار بهداشتی و درد از پرونده بیماران استخراج و ثبت گردید. همچنین میزان هموگلوبین و الگوی خونریزی قاعدگی به ترتیب از طریق آزمایش شمارش کامل سلول‌های خونی و مصاحبه با بیماران به دست آمد و در نهایت سایز میوم و تغییرات آن از طریق سونوگرافی مورد بررسی قرار گرفت.

روند انجام مداخله

بیماران به سه گروه ۲۵ نفره تقسیم شدند. گروه اول ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول (شرکت داروسازی ابوریحان، ایران) به صورت روزانه، گروه دوم ۰/۵ میلی‌گرم کابرگولین به صورت هفتگی (شرکت داروسازی ابوریحان، ایران) و بیماران گروه سوم آگونیست‌های GnRH دکاپیتیل به میزان ۳/۷۵ میلی‌گرم (ایسین، فرانسه) به صورت ماهانه دریافت کردند. درمان از روز اول سیکل قاعدگی به مدت ۱۲ هفته ادامه داشت. قبل و بعد از شروع درمان، سایز

جدول توزیع فراوانی و نمودارها انجام شد. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف سنجیده شد که تمامی متغیرها از توزیع نرمال پیروی نمی‌کردند. برای مقایسه بین متغیرهای طبقه‌ای از آزمون کای دو، جهت بررسی ارتباط میان متغیرهای پیوسته از آزمون من‌ویتنی، برای ارزیابی و آنالیز داده‌های کمی از تست کروسکال والیس و برای مقایسات زوجی از آزمون‌های تعقیبی بونفرونی استفاده شد. میزان p کمتر از $0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

به‌طور کلی بیماران به سه گروه ۲۵ نفری تقسیم شدند. آنالیزها میان سه گروه بر اساس داده‌های بالینی صورت گرفت.

ارزیابی اطلاعات دموگرافیک بیماران

در جدول ۱ داده‌های دموگرافیک بیماران مورد ارزیابی قرار گرفته است. از نظر سن، میانگین سنی در گروه دریافت‌کننده دکاپیتیل در مقایسه با دو گروه دیگر بیشتر بود که از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/5$). بین سه گروه از نظر متغیرهای گراوید، پاریته و زنده‌زایی و همچنین از نظر وضعیت تأهل، زایمان قبلی، نظم قاعدگی، و درد ارتباط معناداری مشاهده نگردید ($p>0/05$).

میوم به کمک سونوگرافی واژینال (هوندا HS2000، ژاپن) مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. طبق مطالعات صورت گرفته، داروهای استفاده شده در این مطالعه (آگونیست-های GnRH، لتروزول و کابری گولین) به‌صورت استاندارد برای بیماران مبتلا به میوم رحمی تجویز شده و مورد استفاده قرار گرفت. بر همین اساس در مطالعه حاضر بیمارانی که با اندکس‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته بودند، از درمان استاندارد محروم نشدند. در صورتی که درمان‌های مورد استفاده در این مطالعه تداخلی در روند درمان استاندارد بیماران ایجاد می‌کرد، بیماران از ادامه مراحل تحقیق حذف می‌شدند.

تصادفی‌سازی

به‌منظور انجام تصادفی‌سازی، از روش بلوک‌بندی استفاده شده بود؛ برای این منظور، ابتدا بلوک‌ها با ترکیب حروف انگلیسی (AAABBB) تهیه شدند. در مرحله بعد برای هر یک از جایگشت‌های ممکن، یک عدد اختصاص داده شد.

در این مطالعه تنها بیماران از نوع مداخله و داروی مصرفی اطلاعی نداشتند. در مقابل، پزشک و محقق از نوع داروها و مداخلات انجام شده در گروه‌ها مطلع بودند، لذا مطالعه حاضر یک مطالعه یک‌سو کور بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و روش‌های آمار توصیفی شامل

جدول ۱- مقایسه اطلاعات دموگرافیک و بالینی پایه بیماران در سه گروه کابری گولین، دکاپیتیل و لتروزول

| متغیر | گروه کابری گولین (۲۵ نفر) | گروه دکاپیتیل (۲۵ نفر) | گروه لتروزول (۲۵ نفر) | سطح معنی‌داری |
|-----------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|---------------|
| سن (انحراف معیار ± میانگین) | ۳۱/۳±۲۸/۵۷ | ۳۳/۴۸±۲/۳۴ | ۳۲/۴۸±۴/۱۹ | **۰/۵ |
| متغیر | میانگین - مد - دامنه | میانگین - مد - دامنه | میانگین - مد - دامنه | P.value |
| گراوید | ۱ - ۰ - (۴-۰) | ۲ - ۱ - (۵-۱) | ۲ - ۱ - (۵-۰) | **۰/۸ |
| پاریتی | ۲ - ۱ - (۵-۰) | ۲ - ۱ - (۴-۱) | ۱ - ۰ - (۴-۰) | **۰/۷ |
| زنده‌زایی | ۱ - ۰ - (۵-۰) | ۱ - ۰ - (۴-۱) | ۱ - ۰ - (۴-۰) | **۰/۸ |
| متغیر | نوع | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | P.value |
| وضعیت تأهل | مجرد | ۱۴ (۵۶) | ۱۵ (۶۰) | *۰/۶ |
| | متأهل | ۱۱ (۴۴) | ۱۳ (۵۵) | |
| سابقه بیماری | ندارد | ۲۰ (۸۰) | ۲۳ (۹۲) | *۰/۰۶۹ |
| | قلبی | ۰ | ۱ (۴) | |
| | دیابت | ۱ (۴) | ۲ (۸) | |
| | فشار خون | ۱ (۴) | ۲ (۸) | |
| | کم‌کاری تیروئید | ۳ (۱۲) | ۸ (۳۲) | |

| | | | | |
|---------------------------|--------------------------------|----------|----------|----------|
| | ندارد | ۱۴ (۵۶) | ۴ (۸) | ۹ (۳۶) |
| زایمان قبلی | سزارین | ۷ (۲۸) | ۹ (۳۶) | ۷ (۲۸) |
| | طبیعی | ۴ (۱۶) | ۱۴ (۵۶) | ۹ (۳۶) |
| سابقه جراحی میوم | دارد | ۱۲ (۴۵) | ۴ (۱۶) | ۱۴ (۵۶) |
| | ندارد | ۱۳ (۵۵) | ۲۱ (۸۴) | ۱۱ (۴۴) |
| سابقه مصرف دارو برای میوم | ندارد | ۲۵ (۱۰۰) | ۲۵ (۱۰۰) | ۲۵ (۱۰۰) |
| | دارد | ۱۵ (۶۰) | ۲۰ (۸۰) | ۲۰ (۸۰) |
| سابقه مصرف قرص آهن | ندارد | ۱۰ (۴۰) | ۵ (۲۰) | ۵ (۲۰) |
| | منظم | ۸ (۳۲) | ۸ (۳۲) | ۱۵ (۶۰) |
| | نامنظم | ۸ (۳۲) | ۱۰ (۴۰) | ۹ (۳۶) |
| نظم قاعدگی | دفع لخته | ۱ (۴) | ۷ (۲۸) | ۱ (۴) |
| | لکه‌بینی | ۱ (۴) | ۰ (۰) | ۰ (۰) |
| | هر یک تا سه ساعت | ۴ (۱۶) | ۶ (۲۴) | ۵ (۲۰) |
| تعویض نوار بهداشتی | بیشتر از ۲۰ عدد طی سیکل قاعدگی | ۲۱ (۸۴) | ۱۸ (۷۲) | ۲۰ (۸۰) |
| | کثیف شدن لباس و محلفه | ۰ (۰) | ۱ (۴) | ۰ (۰) |
| | ندارد | ۷ (۲۸) | ۷ (۲۸) | ۲ (۸) |
| | درد هنگام قاعدگی | ۸ (۳۲) | ۱۱ (۴۴) | ۱۵ (۶۰) |
| درد | درد هنگام نزدیکی | ۲ (۸) | ۳ (۱۲) | ۱ (۴) |
| | احساس فشار و درد لگن | ۶ (۲۴) | ۴ (۱۶) | ۲ (۸) |
| | علائم ادراری | ۲ (۸) | ۰ (۰) | ۰ (۰) |

* آزمون کای اسکوئر، ** آزمون کروسکال والیس

بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، اختلاف میانگین سائز میوم در گروه دریافت کننده کابریگولین، دکاپیتیل و لتروزول از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/13$). همچنین بر اساس نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی، میانگین سائز میوم در گروه دریافت کننده کابریگولین و دکاپیتیل، دکاپیتیل و لتروزول و نیز کابریگولین و لتروزول تفاوت نداشتند ($p=0/13$). از نظر الگوی خونریزی ارتباط معناداری بین سه گروه وجود نداشت ($p=0/4$).

ارزیابی متغیرها در گروه‌ها قبل از مداخله در جدول ۲ نشان داده شده است. بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، اختلاف میانگین هموگلوبین در گروه دریافت کننده کابریگولین، دکاپیتیل و لتروزول از نظر آماری معنادار بود ($p=0/01$). همچنین بر اساس نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی، میانگین هموگلوبین در گروه دریافت کننده کابریگولین و دکاپیتیل متفاوت و دکاپیتیل و لتروزول نیز متفاوت، اما کابریگولین و لتروزول تفاوت نداشتند ($p=0/14$).

جدول ۲- ارزیابی داده‌های بالینی بیماران قبل از مداخله در سه گروه کابریگولین، دکاپیتیل و لتروزول

| متغیر | گروه کابریگولین (۲۵ نفر) | گروه دکاپیتیل (۲۵ نفر) | گروه لتروزول (۲۵ نفر) | سطح معنی‌داری |
|--|--------------------------|------------------------|-----------------------|---------------|
| هموگلوبین (گرم بر دسی‌لیتر) (انحراف معیار \pm میانگین) | $10/6 \pm 1/02$ | $10/01 \pm 0/31$ | $9/4 \pm 0/56$ | **/001 |
| سائز میوم (انحراف معیار \pm میانگین) | $4/6 \pm 1/0$ | $5/4 \pm 1/2$ | $5/2 \pm 2$ | **/13 |
| متغیر | نوع | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | سطح معنی‌داری |
| الگوی خونریزی قاعدگی | منظم | ۱۲ (۴۵) | ۱۳ (۵۵) | */4 |
| | نامنظم | ۱۳ (۵۵) | ۱۲ (۴۵) | |

* آزمون کای اسکوئر، ** آزمون کروسکال والیس

از نظر بروز عوارض ناشی از مصرف داروها، گرگرفتگی در گروه دریافت کننده دکاپیتیل، درد عضلانی در گروه دریافت کننده لتروزول، سردرد، تهوع و بی‌اشتهایی در گروه دریافت کننده کابریگولین در مقایسه با سایر گروه‌ها بیشتر بود که این اختلاف‌ها از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/8$). همچنین ارتباط معناداری از نظر الگوی خونریزی قاعدگی بین سه گروه وجود داشت ($p=0/01$).

داده‌های بالینی بیماران بعد از انجام مداخله در جدول ۳ ارائه شده است. بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس، اختلاف میانگین هموگلوبین در گروه دریافت کننده کابریگولین، دکاپیتیل و لتروزول از نظر آماری معنادار بود ($p=0/001$). همچنین بر اساس نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی، میانگین هموگلوبین در گروه دریافت کننده کابریگولین و دکاپیتیل، دکاپیتیل و لتروزول و نیز کابریگولین و لتروزول تفاوت داشت ($p=0/04$).

جدول ۳- ارزیابی داده‌های بالینی بیماران بعد از مداخله در سه گروه کابریگولین، دکاپیتیل و لتروزول

| متغیر | گروه کابریگولین (۲۵ نفر) | گروه دکاپیتیل (۲۵ نفر) | گروه لتروزول (۲۵ نفر) | سطح معنی‌داری |
|---|--------------------------|------------------------|-----------------------|---------------|
| هموگلوبین (گرم بر دسی‌لیتر) (میانگین ± انحراف معیار) | ۱۱/۰۶ ± ۱/۰۶ | ۱۰/۵ ± ۰/۴۶ | ۱۱/۴ ± ۰/۷۸ | **/۰/۰۴ |
| تغییر سایز میوم | افزایش سایز | ۱ (۴) | ۰ (۰) | */۰/۰۱ |
| | بدون تغییر | ۱۵ (۶۰) | ۲۰ (۸۰) | |
| | کاهش سایز | ۸ (۳۲) | ۵ (۲۰) | |
| متغیر | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | سطح معنی‌داری |
| الگوی خونریزی قاعدگی | منظم | ۱۵ (۶۰) | ۱۰ (۴۰) | */۰/۰۱ |
| | نامنظم | ۱۰ (۴۰) | ۱۵ (۶۰) | |
| عوارض دارو (گرگرفتگی، درد عضلانی، سردرد، خشکی واژن، تهوع، بی‌اشتهایی) | بله | ۱۴ (۵۶) | ۱۲ (۴۵) | */۰/۸ |
| | خیر | ۱۱ (۴۴) | ۱۳ (۵۵) | |

* آزمون کای اسکور، ** آزمون کروسکال والیس

بحث

میوم‌ها، توده‌هایی از بافت میومتر با حدود مشخص، هموزن و غالباً مدور هستند که بر اساس محل قرارگیری آنها در رحم به انواع اینترامورال، ساب‌سرورال و ساب‌موکوزال تقسیم می‌شوند (۲۴). میوم‌های اینترامورال، شایع‌ترین نوع میوم هستند که در آن میومتر طبیعی، توده را احاطه کرده است. این میوم‌ها معمولاً بدون علامت هستند (۲۵).

منشأ میوم‌های ساب‌سرورال در عمق و در مجاورت سرورال است و دارای انواع بدون پایه و پایه‌دار هستند. در صورتی که به سمت خارج رحم رشد کنند؛ سبب ایجاد میوم‌های داخل لیگامان می‌شوند. این میوم‌ها معمولاً بدون علامت هستند؛ مگر اینکه در اثر چرخش یا انفارکتوس، دردناک شوند (۲۶). میوم‌های ساب‌موکوزال تنها ۵٪ میوم‌ها را شامل می‌شوند. منشأ آنها از میومتر ساب‌آندومتر بوده و انواع پایه‌دار و بدون پایه

دارند که ممکن است به داخل حفره رحم برجسته شده و یا به داخل کانال سرویکس به صورت بیرون زده دیده شوند. خونریزی، از علائم شایع این نوع از فیبروم‌هاست (۲۷). درمان میوم‌ها یکی از چالش‌هایی است که امروزه بسیاری از متخصصان با آن روبه‌رو هستند. تاکنون استراتژی‌های درمانی زیادی برای درمان بیماران استفاده شده است، با این حال پاسخ به درمان بیماران به آن‌ها به‌طور کامل مشاهده نشده است. در برخی از موارد پاسخ به درمان ضعیف بوده و منجر به پیشروی بیماری شده که در نهایت باعث مرگ‌ومیر بیماران شده است (۲۸).

امروزه استفاده از دارودرمانی به‌جای جراحی‌هایی مانند هیسترکتومی، می‌تواند یک روش مؤثر برای درمان بیماران باشد. استفاده از عوامل هورمونی می‌تواند نقش مهمی در درمان بیماران مبتلا به میوم داشته باشد. آگونیست‌های GnRH، لتروزول و کابریگولین، از جمله داروهایی می‌باشند که برای درمان بیماران استفاده

می‌گردند (۲۹). استفاده از هر یک دارای یک‌سری عوارض برای بیماران می‌باشد. تاکنون بررسی هر یک از داروهای آگونیست‌های GnRH، لتروزول و کابرگولین به صورت مجزا در مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال در این مطالعه به بررسی هر یک از این سه دارو در درمان بیماران پرداخته شده است.

در مطالعه حاضر میانگین هموگلوبین بعد از مداخله در گروه دریافت کننده کابرگولین در مقایسه با دو گروه دیگر بیشتر بود که این اختلاف از نظر آماری معنادار بود ($p=0/001$). در مطالعه کاشانیان و همکاران (۲۰۱۶) همسو با مطالعه حاضر، میانگین هموگلوبین در گروه دیافت کننده کابرگولین در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود (۲۲).

در مطالعه حاضر درصد بیمارانی که سایز میوم در آن‌ها کاهش یافته بود، در گروه دریافت کننده کابرگولین در مقایسه با سایر گروه‌ها بیشتر بود، در حالی که در هر سه گروه سایز میوم اکثر بیماران تغییری نکرده بود ($p=0/001$). در مطالعه سیاح ملی و همکاران (۲۰۱۷) کاهش سایز میوم در بیمارانی که لتروزول و کابرگولین دریافت کرده بودند در مقایسه با بیمارانی که لتروزول به تنهایی دریافت کرده بودند، بیشتر بود که این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ($p>0/05$) (۳۰). در مطالعه دوهان و همکاران (۲۰۱۳) سایز و حجم میوم در بیماران کاهش یافته بود، در حالی که در مطالعه حاضر سایز میوم عمده بیماران دریافت کننده لتروزول تغییری نکرده بود. این عدم همسویی می‌تواند به واسطه مدت زمان مصرف دارو و دوز آن در بیماران باشد (۳۱). مطالعه مگیور و همکاران (۲۰۱۴) نیز نشان داد که استفاده از لتروزول قبل از جراحی می‌تواند باعث کاهش حجم سایز میوم در بیماران گردد (۳۲).

در ارتباط با عوارض ناشی از مصرف دارو، بیشترین عوارض در هر سه گروه مربوط به گرگرفتگی، سردرد و درد عضلانی بود، با این حال برخی دیگر از عوارض از جمله خشکی واژن، تهوع و بی‌اشتهایی نیز در بیماران مشاهده گردید که این اختلاف‌ها از نظر آماری معنادار نبود ($p>0/05$).

در مطالعه سیاح ملی و همکاران (۲۰۱۷) سردرد، شایع‌ترین عارضه در بیماران مبتلا به میوم رحمی بود که کابرگولین به همراه لتروزول دریافت می‌کردند، در حالی که سایر عوارض از جمله تهوع، استفراغ و بی‌اشتهایی نیز در بیماران مشاهده گردید (۲۰). در مطالعه الباراج و همکاران در گروهی از بیماران مبتلا به میوم رحمی که تحت درمان با لتروزول به همراه کابرگولین بودند، تنها یک نفر به دلیل بروز سردرد ناشی از مصرف دارو، درمان آن‌ها قطع گردید (۳۳).

به طور کلی دلیل تفاوت در نتایج مطالعه حاضر با مطالعات قبلی در ارتباط با عوارض دارو احتمالاً می‌تواند ناشی از تفاوت در داروهای مختلف داده شده به بیماران و همچنین تفاوت در دوز آن‌ها باشد. علاوه بر این می‌توان گفت ترکیب داروها با یکدیگر برای درمان بیماران در مقایسه با زمانی که از هر یک از آن‌ها به تنهایی استفاده می‌گردد، می‌تواند در بروز عوارض جانبی در بیماران تأثیرگذار باشد.

از نقاط قوت این مطالعه این بود که هر یک از داروها به‌ویژه کابرگولین به تنهایی به کار رفته بود (چون درمان با کابرگولین به تنهایی، در میوم رایج نمی‌باشد). همچنین ارزیابی داروها بر اساس توده بدنی بیماران در این مطالعه بررسی نشد. با توجه به اینکه متابولیسم داروها در بدن بیماران تحت تأثیر توده بدنی می‌باشد، بهتر است در مطالعات آینده این نکته مدنظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

استفاده از کابرگولین در مقایسه با سایر داروها نتایج بهتری در درمان بیماران از نظر کاهش سایز میوم و افزایش هموگلوبین داشته است. از طرفی با توجه به نتایج به دست آمده در مورد عوارض استفاده از داروها، می‌توان گفت استفاده از آن‌ها با توجه به اینکه در این مطالعه فاقد عوارض جانبی قابل توجهی بودند، می‌تواند در آینده از منظور ایمن بودن در بیماران مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پرسنل بیمارستان اکبرآبادی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

حمایت مالی

هیچ‌گونه حمایت مالی از این مطالعه نشده است.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه افراد با رضایت آگاهانه (IR.IUMS.FMD.REC.1400.515) و آزادانه وارد مطالعه شدند. کد کار آزمایشی بالینی این مطالعه IRCT20211212053372N1 بود.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در تأیید گردآوری داده‌ها و نگارش مقاله مشارکت داشتند.

منابع

1. Mathew RP, Francis S, Jayaram V, Anvarsadath S. Uterine leiomyomas revisited with review of literature. *Abdominal Radiology* 2021; 46(10):4908-26.
2. Mlodawska OW, Saini P, Parker JB, Wei JJ, Bulun SE, Simon MA, et al. Epigenomic and enhancer dysregulation in uterine leiomyomas. *Human Reproduction Update* 2022; 28(4):518-47.
3. Bajaj S, Gopal N, Clingan MJ, Bhatt S. A pictorial review of ultrasonography of the FIGO classification for uterine leiomyomas. *Abdominal Radiology* 2022: 1-11.
4. Monfared NB, Raoofi Z, Soleimani R, Mohammadi S, Hosseini S, Ghaderi H, et al. Vaginal versus intrauterine extra-amniotic administration of misoprostol for second-trimester pregnancy termination; a randomized clinical trial. *Immunopathologia Persa* 2022; 8(2):e27269-.
5. Sharami SH, Rafiei Sorouri Z, Farzadi S, Hosseinzadeh F, Etezadi A, Bab Eghbal S, et al. The association of sociodemographic factors and history of chronic diseases on menopausal symptoms: A cross-sectional study. *Health Science Reports* 2024; 7(5):e2103.
6. Singh S, Kumar P, Rathore SS, Singh Y, Garg N. Contemporary approaches in the management of uterine leiomyomas. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; 2023.
7. Kuisma H, Jokinen V, Pasanen A, Heikinheimo O, Karhu A, Välimäki N, et al. Histopathologic and molecular characterization of uterine leiomyoma-like inflammatory myofibroblastic tumor: comparison to molecular subtypes of uterine leiomyoma. *The American Journal of Surgical Pathology* 2022; 46(8):1126-36.
8. Farahbod F, Zarean E, Khanjani S, Moezzi M, Mohammadizadeh F, Shabani S. Relationship between placental thickness, grading, and heterogeneity in fetal growth restriction in the third trimester of pregnancy by ultrasonography and pathology tests and their relationship with estimated fetal weight and neonatal outcome. *Immunopathologia Persa* 2023; 10(2):e39471-.
9. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of medical management for uterine leiomyomas. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2016; 34:85-103.
10. Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2011; 18(3):303-9.
11. Lewis TD, Malik M, Britten J, San Pablo AM, Catherino WH. A comprehensive review of the pharmacologic management of uterine leiomyoma. *BioMed research international* 2018; 2018(1):2414609.
12. Kashanian M, Eshraghi N, Kalani M, Bordbar A, Eshraghi N, Kalati M, et al. Comparison of Intravascular Versus Intramuscular Betamethasone Phosphate on Neonatal Outcomes in the Cases of Imminent Preterm Birth. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research* 2024; 9(2):125-30.
13. Nasri H. Renal effects of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Journal of Renal Endocrinology* 2023; 9(1):e25097-.
14. Babadi AJ, Kouti RN, Zeinali M, Lordejani MA, Marandi HJ, Farhadi E. Effect of Cervical Index Changes on Cervical Pain. *Journal of Iranian Medical Council*; 2024.
15. Bizzarri N, Ghirardi V, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015; 192:22-6.
16. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy D. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva ginecologica* 2010; 62(3):225.

17. Bizzarri N, Ghirardi V, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015; 192:22-6.
18. Mirghaderi P, Gholamshahi H, Jahromi A, Iranmehr A, Dabbagh-Ohadi MA, Eshraghi N. Unexpected positive culture (UPC) in adults revision spine surgery: a systematic review and meta-analysis of incidence, risk factors, and management. *European Spine Journal* 2024; 1-19.
19. Gurates B, Parmaksiz C, Kilic G, Celik H, Kumru S, Simsek M. Treatment of symptomatic uterine leiomyoma with letrozole. *Reproductive BioMedicine Online* 2008; 17(4):569-74.
20. Sayyah-Melli M, Mobasser M, Gharabaghi PM, Ouladsahebmadarek E, Rahmani V. Comparing the effect of aromatase inhibitor (letrozole)+ cabergoline (Dostinex) and letrozole alone on uterine myoma regression, a randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2017; 210:257-64.
21. Odaka H, Numakawa T, Adachi N, Ooshima Y, Nakajima S, Katanuma Y, et al. Cabergoline, dopamine D2 receptor agonist, prevents neuronal cell death under oxidative stress via reducing excitotoxicity. *PloS one* 2014; 9(6):e99271.
22. Vahdat M, Kashanian M, Ghaziani N, Sheikhsari N. Evaluation of the effects of cabergoline (Dostinex) on women with symptomatic myomatous uterus: a randomized trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2016; 206:74-8.
23. Melli MS, Farzadi L, Madarek EO. Comparison of the effect of gonadotropin-releasing hormone analog (Diphereline) and Cabergoline (Dostinex) treatment on uterine myoma regression. *Saudi medical journal* 2007; 28(3):445-50.
24. Raffone A, Raimondo D, Neola D, Travaglino A, Raspollini A, Giorgi M, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in the diagnosis of uterine leiomyomas and sarcomas. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2024; 31(1):28-36.
25. Salehi AM, Jenabi E, Farashi S, Aghababaei S, Salimi Z. The environmental risk factors related to uterine leiomyoma: An umbrella review. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 2023; 52(1):102517.
26. Park JY, Chae B, Kim MR. The potential of transforming growth factor-beta inhibitor and vascular endothelial growth factor inhibitor as therapeutic agents for uterine leiomyoma. *International Journal of Medical Sciences* 2022; 19(12):1779.
27. Testa AC, Di Legge A, Bonatti M, Manfredi R, Scambia G. Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2016; 34:37-53.
28. Cheng MH, Wang PH. Uterine myoma: a condition amendable to medical therapy?. *Expert opinion on emerging drugs* 2008; 13(1):119-33.
29. Chudnoff SG, Berman JM, Levine DJ, Harris M, Guido RS, Banks E. Outpatient procedure for the treatment and relief of symptomatic uterine myomas. *Obstetrics & Gynecology* 2013; 121(5):1075-82.
30. Sayyah-Melli M, Mobasser M, Gharabaghi PM, Ouladsahebmadarek E, Rahmani V. Comparing the effect of aromatase inhibitor (letrozole)+ cabergoline (Dostinex) and letrozole alone on uterine myoma regression, a randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2017; 210:257-64.
31. Duhan N, Madaan S, Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013; 171(2):329-32.
32. Maggiore UL, Scala C, Venturini PL, Ferrero S. Preoperative treatment with letrozole in patients undergoing laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a prospective non-randomized study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 181:157-62.
33. Elbareg AM. Effectiveness of letrozole combined with cabergoline on uterine myoma regression in comparison to the effect of cabergoline alone. *Fertility and Sterility* 2018; 110(4):e61-2.

Comparison of the effect of cabergoline, letrozole and decapeptyl in treatment of uterine myomas: A randomized clinical trial study

Noushin Modabber¹, Maryam Rahimi², Shahnaz Ahmadi^{3*}

1. Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Shahid Akbar-Abadi Clinical Research Development Unit, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: Aug 24, 2024 Accepted: Nov 28, 2024

Introduction: The common treatment for uterine myomas used by most physicians is hysterectomy and myomectomy. Given that the use of decapeptyl, letrozole, and cabergoline has not been evaluated as a single agent for the treatment of uterine myomas, the present study was conducted with aim to evaluate the use of these drugs in the treatment of uterine leiomyoma.

Methods: This randomized clinical trial study was conducted in 2021-2022 on 75 patients with uterine myoma referred to the Gynecology Clinic of Akbarabadi Hospital, Tehran. The patients were divided into three groups (n=25 per group). The first group was given letrozole at a dose of 2.5 mg daily, the second group was given cabergoline at a dose of 0.5 mg weekly, and the third group was given GnRH agonists. The hemoglobin levels and menstrual bleeding patterns were obtained through complete blood cell count and interviews with the patients, respectively, and finally the size of the myoma and its changes were examined through ultrasound. Data were analyzed using SPSS software (version 22) and Chi-square, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, and Bonferroni post hoc tests. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: The mean hemoglobin in the group receiving cabergoline was higher compared to the other two groups, which was statistically significant ($p=0.001$). In terms of drug-related complications, hot flashes were more common in the group receiving decapeptyl, muscle pain was higher in the group receiving letrozole, and headache, nausea, and anorexia were higher in the group receiving cabergoline compared to the other groups, which were no statistically significant ($p=0.8$). There was also a significant difference among the three groups in menstrual bleeding pattern and reduction in myoma size ($p=0.01$).

Conclusion: Using cabergoline compared to other drugs has better results in the treatment of patients in terms of reducing the size of myoma and increasing hemoglobin.

Keywords: Cabergoline, Decapeptil, Letrozole, Uterine myomas

► Please cite this article as:

Modabber N, Rahimi M, Ahmadi Sh. Comparison of the effect of cabergoline, letrozole and decapeptyl in treatment of uterine myomas: A randomized clinical trial study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2024; 27(9):10-19. DOI: 10.22038/ijogi.2024.76333.5920