

تأثیر بروموکریپتین بر اندکس فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

دکتر منصور ثالثی¹، دکتر سمیه صادقی حداد زواره²، دکتر پیمان نصری³،
دکتر نسرين نامداری قرقانی²، دکتر زیبا فرج زادگان⁴

خلاصه

مقدمه: مطالعات محدود نشان داده‌اند که مصرف بروموکریپتین باعث تخفیف تظاهرات تعدادی از بیماری‌های روماتولوژیک شده است. با توجه به قیمت ارزان بروموکریپتین و عوارض ناچیز آن، بر آن شدیم تا اثر درمانی بروموکریپتین بر بیماری آرتریت روماتوئید را ارزیابی کنیم.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی نیمه تجربی تصادفی شده‌ی دو سو کور 80 بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید در دو گروه مورد و شاهد بررسی شدند. معیار ورود به مطالعه، ابتلا به بیماری بعد از 16 سالگی و وجود بیماری فعال با وجود درمان دارویی، اندکس فعالیت بیماری بیشتر از 3/2 (DAS یا Disease Activity Score) بود. به گروه مورد و شاهد علاوه بر داروهای استاندارد، به ترتیب روزانه 5 میلی‌گرم بروموکریپتین و قرص‌های دارونما داده شد. افراد مورد مطالعه به مدت 3 ماه تحت پیگیری قرار گرفتند. نتایج آماری با استفاده از آزمون Paired-t جهت مقایسه‌ی اندکس فعالیت بیماری DAS28 تفسیر شد.

یافته‌ها: میانگین سنی این بیماران در گروه مورد و شاهد به ترتیب $46/2 \pm 13/0$ و $45/9 \pm 12/5$ سال بود. میانگین سطح سرمی پرولاکتین و نمره‌ی DAS قبل از مداخله در گروه مورد به ترتیب $6/9 \pm 11/7$ و $1/2 \pm 4/2$ و در گروه شاهد به ترتیب $6/2 \pm 11/3$ و $1/4 \pm 4/6$ بود ($P < 0/05$). میانگین سطح سرمی پرولاکتین و نمره‌ی DAS در بیماران گروه مورد بعد از مداخله به ترتیب $7/1 \pm 10/6$ و $1/3 \pm 3/7$ بود که نسبت به قبل از مداخله تفاوت داشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های ما در این مطالعه به نظر می‌رسد بروموکریپتین در کاهش فعالیت بیماری مؤثر بوده و می‌توان از آن در بهبود علائم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بدون ترس از عوارض جانبی بهره برد.

واژگان کلیدی: بروموکریپتین، آرتریت روماتوئید، پرولاکتین، اندکس فعالیت بیماری.

مقدمه

(Immunoreactive Prolactin) است. سطح سرمی

پرولاکتین تحت تأثیر استروژن، شیردهی، تحریک دیواره‌ی قفسه‌ی سینه، فاکتور آزادکننده‌ی پرولاکتین و تعدادی از داروها افزایش می‌یابد (10-11).

فاکتورهایی که تولید و ترشح پرولاکتین لنفوسیتی را تنظیم می‌کنند کمتر شناخته شده‌اند، ولی تحت تأثیر سیتوکین‌ها و فعال‌سازی لنفوسیت‌ها هستند (12-13).

از قدیم پرولاکتین را هورمونی می‌دانستند که جهت عملکرد ایمنی غدد شیری و فعال‌سازی سیستم ایمنی و تولید ایمونوگلوبولین‌ها توسط بافت‌های لنفوئید مهاجر

مدارک زیادی در دست است که هورمون پرولاکتین (Prolactin یا PRL) هیپوفیز قدامی نقش پاتوفیزیولوژیک در ایجاد یا پایداری بعضی از بیماری‌های روماتولوژیک یا خودایمنی دارد (9-11). پرولاکتین هورمونی با 200 اسید آمینه است که از هیپوفیز قدامی به جریان خون ترشح می‌شود (10-11). همچنین پرولاکتین محیطی به طور موضعی توسط لنفوسیت‌ها ساخته می‌شود و تحت عنوان پرولاکتین لنفوسیتی یا پرولاکتین واکنش‌گر ایمنی

¹ استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

² دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

³ متخصص کودکان، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

⁴ دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

است ولی به نظر می‌رسد استفاده از آن موجب سرکوب سیستم ایمنی شود (21-22). مطالعات محدود نشان داده‌اند که مصرف بروموکریپتین باعث تغییر عملکرد سلول‌های B و T (23-24)، کاهش اتوانتی‌بادی‌ها، تغییر در تعداد لنفوسیت‌ها و بیان آنتی‌ژن‌های سطحی (22) و تخفیف تظاهرات تعدادی از بیماری‌های روماتولوژیک و خودایمنی شده است. تاکنون مطالعات تجربی دو سوکور و شاهددار تصادفی شده در زمینه‌ی اثر بروموکریپتین بر RA انجام نشده بود (16)، هر چند در مطالعات قبلی اثرات سودمندی برای بروموکریپتین در سرکوب خود ایمنی قائل شده بودند (25-27). اثر سرکوب‌گر ایمنی بروموکریپتین به همراه اثرات جانبی ناچیز آن (فقط کمی حالت تهوع) در مطالعات قبلی (28-30) ما را بر آن داشت تا در یک مطالعه‌ی استاندارد اثر بروموکریپتین بر فعالیت بیماری RA را بررسی کنیم.

روش‌ها

مطالعه‌ی مطالعه‌ی ما یک مطالعه‌ی نیمه تجربی دو سوکور شاهددار تصادفی شده بود که در آن به مقایسه‌ی اثر داروی بروموکریپتین در درمان RA با دارونما پرداخته شد.

گروه هدف این مطالعه بیماران مبتلا به RA شناخته شده بودند که به کلینیک روماتولوژی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان در بیمارستان الزهرا (س) مراجعه کردند. معیار ورود به مطالعه، ابتلا به بیماری بعد از 16 سالگی و وجود RA فعال ($DAS \geq 2/6$) با وجود درمان دارویی بود. همه‌ی شرکت‌کنندگان دارای سن بالاتر از 18 سال و کمتر از 65 سال بودند. معیار خروج از مطالعه بیماران حساس به آلکالوئیدهای ارگو، مبتلایان به بیماری تنگی عروق کرونر شدید،

روده‌ای (migratory gut associated lymphoid tissue) ضروری بوده است. پرولاکتین در گردش به گیرنده‌های پرولاکتین و ایزوفرم‌های مختلف آن که بر روی لنفوسیت‌ها هم وجود دارند، متصل می‌شود (14-15).

شواهد قوی وجود دارد که بیان می‌کند پرولاکتین اثرات حاد و مزمن بر روی پاسخ‌های ایمنی و خود ایمنی دارد (16). از طرفی مهار پرولاکتین توسط بروموکریپتین در مدل‌های حیوانی سبب بهبود بالینی و تخفیف شدت بیماری در بیماری‌های اسکروز متعدد (Multiple Sclerosis یا MS)، آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis یا RA)، لوپوس اریتماتوی سیستمیک (Systemic Lupus Erytematosus یا SLE) و یووئیت موجب شده است. نتایج این مطالعات در مورد انسان‌ها هم گسترش داده شده است به طوری که نشان داده‌اند که بروموکریپتین با مهار پاسخ خودایمنی باعث بهبود بیماری‌های روماتولوژیک و خودایمنی به همراه کاهش سطح سرمی پرولاکتین شده است (16).

بروموکریپتین یک آلکالوئید ارگات است که به رسپتورهای دوپامین متصل شده و باعث مهار تولید و ترشح پرولاکتین می‌گردد و به این شکل سطح سرمی پرولاکتین را پایین می‌آورد (17-18). بروموکریپتین هم‌چنین به طور مستقیم از طریق رسپتورهای دوپامین لنفوسیت‌های B و T را تنظیم می‌کند (19-20). با توجه به اثر مهار بروموکریپتین بر پرولاکتین (که اثر تحریکی بر سیستم ایمنی دارد) و اثر مستقیم آن بر لنفوسیت‌های B و T بروموکریپتین می‌تواند در درمان بیماری‌های روماتیسمی و خودایمنی مؤثر باشد.

در انسان اثرات بروموکریپتین برای پاسخ‌های کلاسیک ایمنی و خودایمنی به طور کامل مطالعه نشده

بیماری داروهای قبلی وی تغییر کند اما این موضوع در هر دو گروه مداخله و دارونما صدق می‌کرد و در انتهای مطالعه با هم همسان (Match) شدند.

کلیه‌ی افراد مورد مطالعه به مدت 3 ماه تحت پیگیری قرار گرفتند. فواصل ویزیت برای بررسی عوارض جانبی احتمالی در طول مداخله به صورت ماهانه بود. قبل از شروع مداخله در مورد کلیه‌ی عوارض جانبی و نحوه‌ی برخورد با هر عارضه از طریق فرم رضایت‌نامه و فرم آموزشی و به صورت حضوری اطلاعات لازم به کلیه‌ی بیماران آموزش داده شد. عوارض و نحوه‌ی برخورد با آن‌ها به شرح زیر به بیمار آموزش داده شد.

1- احساس سبکی سر، خواب آلودگی، تاری دید، اختلال در تفکر: تا وقتی از اثر دارو بر روی خود مطمئن نشده‌اید از انجام رانندگی و سایر فعالیت‌هایی که به دقت بالایی نیاز دارد خودداری فرمایید.

2- سیاهی رفتن چشم: از حالت خوابیده یا نشسته به آهستگی طی چند دقیقه بلند شوید. از بالا رفتن از ارتفاع خودداری کنید.

3- سردرد: در این صورت با پزشک خود مشورت کنید.

4- تهوع و استفراغ: استفاده از وعده‌های کم حجم غذایی به دفعات زیاده‌تر، رعایت بهداشت دهان و دندان و جویدن آدامس بدون شکر می‌تواند کمک‌کننده باشد.

5- اختلال خواب: در این صورت با پزشک خود مشورت کنید.

در هر کدام از موارد فوق در صورتی که عارضه‌ی ایجاد شده برای بیمار غیر قابل تحمل بود، در هر زمان که مایل بود می‌توانست دارو را قطع کند و از مطالعه

زنان شیرده، پرفشاری خون کنترل نشده، حاملگی و بیماران روانی شدید بود.

ابتدا از بیمارانی که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد. در برگه‌ی رضایت‌نامه در مورد کلیه‌ی عوارض احتمالی داروی بروموکریپتین توضیح داده شده بود. سپس افراد مورد مطالعه به صورت تصادفی یک در میان در گروه بروموکریپتین و گروه دارونما قرار گرفتند. هیچ‌کدام از افراد مورد مطالعه به مرکز دیگری جهت مدیریت بیماری مراجعه نمی‌کردند. به گروه مورد علاوه بر داروهای استاندارد، روزانه به صورت تک دوز 5 میلی‌گرم بروموکریپتین ساخت کارخانه‌ی ایران هورمون به صورت خوراکی داده شد (دو عدد قرص 2/5 میلی‌گرمی) و به گروه شاهد علاوه بر داروهای استاندارد، قرص‌های دارونما (Placebo) که به طور کامل ظاهری شبیه بروموکریپتین داشتند داده شد. قرص‌ها از نظر ظاهری هیچ تفاوتی با هم نداشتند و نه بیمار و نه روماتولوژیست تجویزکننده‌ی این داروها از ماهیت آن‌ها خبر نداشتند. قرص‌ها در جعبه‌هایی که با حروف A و B مشخص شده بودند نگهداری می‌شدند. جهت تحمل بهتر دارو، درمان ابتدا با نصف قرص (1/25 میلی‌گرم) شروع شد و در صورت تحمل هر 3 روز نصف قرص اضافه می‌شد تا به روزانه 2 قرص 2/5 میلی‌گرمی معادل 5 میلی‌گرم برسد. مداخله‌گر (روماتولوژیست) به هر بیمار برحسب گروه مورد مطالعه قرص‌های A یا B را می‌داد. در پایان افرادی که داروی A (که حاوی بروموکریپتین بود) را دریافت کرده بودند، در گروه مورد و افرادی که داروی B (دارونما) را دریافت کرده بودند، در گروه شاهد قرار گرفتند. لازم به ذکر است که طی انجام مطالعه ممکن بود بر اساس عدم پاسخ بیمار و پیشرفت فعالیت

خارج شود.

در صورتی که علائم حساسیت حاد بروز می‌کند (این علائم در فرم رضایت‌نامه به طور کامل به بیمار آموزش داده شده بود) باید دارو را قطع می‌کرد و به پزشک مراجعه می‌کرد. در این صورت اگر مشخص می‌شد که علت بروز حساسیت بروموکریپتین بوده است دارو قطع شده و بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

نحوه‌ی نمره‌دهی DAS به شرح زیر بود:

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(t28)} + 0.28 \times \sqrt{(sw28)} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times VAS$$

که در آن t28 تعداد مفاصل دردناک، sw28 تعداد مفاصل متورم و VAS (Visual Activity Scale) میزان درد و ناتوانی به گفته‌ی خود بیمار بود که از 0 تا 100 میلی‌متر نمره‌دهی شد.

قبل و بعد از شروع مداخله سطح سرمی پرولاکتین به روش الکتروکمی لومینسانس در آزمایشگاه اندازه‌گیری شد.

کلیه‌ی افراد مورد مطالعه ماهانه از نظر عوارض جانبی بروموکریپتین شامل تهوع، سر درد، گرفتگی بینی و رؤیا دیدن، به وسیله‌ی پرسشنامه مورد ارزیابی قرار گرفتند.

جهت ارزیابی شدت بیماری، نمره‌ی DAS توسط روماتولوژیست در تمام افراد مورد مطالعه قبل و بعد از انجام مداخله اندازه‌گیری شد.

پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها وارد نرم‌افزار

آماري SPSS نسخه‌ی 16 (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) گردید و از آزمون آماری Paired-t جهت مقایسه‌ی نمره‌ی DAS در 2 گروه و ضریب همبستگی پیرسون جهت تعیین رابطه‌ی سطح سرمی PRL با شدت بیماری RA (نمره‌ی DAS) استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه 80 بیمار در دو گروه مورد و شاهد ارزیابی و مقایسه شدند. میانگین سنی این بیماران در گروه مورد $46/2 \pm 13/0$ و در گروه شاهد $45/9 \pm 12/5$ سال بود. آزمون Paired-t نشان داد که میانگین سن در بیماران 2 گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت ($P = 0/8$).

در این مطالعه 80 درصد بیماران زن و 20 درصد بیماران مرد بودند. میانگین سطح سرمی ESR، پرولاکتین و نمره‌ی DAS در بیماران گروه مورد و شاهد به ترتیب در جداول شماره‌ی 1 و 2 نشان داده شده است.

میانگین سطح سرمی ESR، پرولاکتین و نمره‌ی DAS در افراد دو گروه قبل از مداخله تفاوت با یکدیگر معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$). میانگین مقادیر این شاخص‌ها پس از مداخله نیز با یکدیگر تفاوت معنی‌داری پیدا نکرد ($P = 0/05$).

جدول 1. مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی ESR، پرولاکتین و DAS در افراد گروه مورد قبل و بعد از مداخله

مقدار P	مقایسه		
	قبل	بعد	
	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	
0/02	28/9 \pm 17/4	24/0 \pm 12/5	ESR
0/001	11/7 \pm 6/9	10/6 \pm 7/1	پرولاکتین
0/01	4/2 \pm 1/2	3/7 \pm 1/3	DAS

جدول 2. مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی ESR، پرولاکتین و DAS در افراد گروه شاهد قبل و بعد از مداخله

مقدار P	بعد		قبل	
	انحراف معیار ± میانگین		انحراف معیار ± میانگین	
0/2	18/6 ± 13/0		30/7 ± 19/0	ESR
0/001	12/3 ± 6/6		11/3 ± 6/2	پرولاکتین
0/3	3/2 ± 1/6		4/6 ± 1/4	DAS

هم پرولاکتین آزاد در بیماران RA نسبت به جامعه بالاتر است اما هیچ‌کدام از بیماران مبتلا به RA هیپرپرولاکتینمی یا ماکروپرولاکتینمی نداشتند (36). در مطالعه‌ی ما نیز بیماران مبتلا به RA هیپرپرولاکتینمی نداشتند.

در مطالعه‌ای بر روی 22 بیمار مبتلا به RA، 5 نفر هایپرپرولاکتینمی داشتند که از بین آن‌ها در 2 نفر مقدار ماکروپرولاکتین بیش از 15 درصد افزایش داشت (31) ولی مطالعه ما چنین چیزی را نشان نداد. در مطالعه‌ای دیگر بروموکریپتین در invitro باعث سرکوب پرولاکتین لنفوسیتی و IL6 و تکثیر لنفوسیتی شد (37). البته ما در این مطالعه به بررسی پرولاکتین لنفوسیتی و اینترلوکین‌ها نپرداختیم.

در مطالعات متعدد قبلی از بروموکریپتین در درمان بسیاری از بیماری‌های اتوایمون استفاده شده است و جالب توجه این که اثرات جانبی ناچیزی از آن مشاهده شده است (البته با دوز درمانی این بیماری‌ها) (16). کمی سردرد، کمی تهوع، رؤیا دیدن و گرفتگی بینی کل عوارضی بوده است که حین استفاده از بروموکریپتین در درمان بیماری‌های خود ایمنی گزارش شد. به خصوص حین درمان RA فقط کمی تهوع دیده شد (16). به طور کلی تاکنون 4 مطالعه بر روی جمعیت‌های کوچک در رابطه با اثر درمانی بروموکریپتین انجام شده است که هیچ‌یک دو سو کور نبوده‌اند.

سطح سرمی پرولاکتین با شدت بیماری RA (نمره‌ی DAS) قبل از مداخله در کل 80 نفر رابطه نداشت (ضریب همبستگی Pearson: $r = 0/086$; $P = 0/448$). بعد از مداخله نیز رابطه‌ی معنی‌داری بین پرولاکتین و DAS دیده نشد (ضریب همبستگی Pearson: $r = 0/036$; $P = 0/7498$).

در مورد عوارض جانبی دارو در گروه مورد از بین 40 نفر 3 نفر حالت تهوع خفیف و یک نفر هم دیدن خواب‌های آشفته را گزارش کرد که به مرور زمان بهبود پیدا کردند و هیچ‌کدام از مطالعه خارج نشدند. در گروه شاهد 4 نفر حالت تهوع خفیف پیدا کردند که آن‌ها نیز مطالعه را ترک نکردند.

بحث

با توجه به نتایج مطالعه‌ی ما بروموکریپتین در کاهش اندکس فعالیت بیماری RA مؤثر است. اما سطح پرولاکتین در سرم بیماران مبتلا به RA تفاوت بارزی با افراد سالم ندارد. مطالعات قبلی در مورد پرولاکتین و RA سطح پرولاکتین بالایی در آرتریت روماتوئید را نشان نداده‌اند (31-34) که این یافته هم‌سو با یافته‌های ما در این مطالعه بود. اگرچه Halko و همکاران نشان دادند که بین فعالیت بیماری (التهاب مفاصل) و افزایش سطح پرولاکتین رابطه وجود دارد (35). ولی مطالعه‌ی ما چنین چیزی را نشان نداد. Ram و همکاران نشان دادند که هم سطح پرولاکتین کل و

نشان دادند (29). البته ما در این مطالعه پاسخ سلول‌های تک هسته‌ای و تولید اینترلوکین‌ها را بررسی نکردیم.

در مطالعه‌ی ما از عوارض جانبی بروموکریپتین فقط کمی حالت تهوع و در یک مورد هم دیدن خواب‌های آشفتگی گزارش شد که البته تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت که این یافته هم‌سو با یافته‌های سایر مطالعات بود (16).

با توجه به نتایج مطالعه‌ی ما و سایر مطالعات و توجه به این نکته که با مصرف بروموکریپتین در کنار سایر داروهای ضد روماتیسمی اندکس فعالیت بیماری به صورت قابل توجهی کاهش پیدا کرد، می‌توان از بروموکریپتین همراه سایر داروهای RA استفاده کرد و بدین وسیله باعث کنترل بهتر بیماری گردید و از عوارض جانبی آن هم نگرانی چندانی نباید نداشت. البته با توجه به این که بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه 3 ماه پیگیری شدند نمی‌توان در مورد کاهش فعالیت بیماری در دراز مدت اظهار نظر کرد. پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری با پیگیری چند ساله‌ی بیماران در آینده انجام شود.

تشکر و قدردانی

انجام این طرح بدون حمایت‌های مادی و معنوی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان میسر نبود.

References

1. Jara LJ, Lavallo C, Fraga A, Gomez-Sanchez C, Silveira LH, Martinez-Osuna P, et al. Prolactin, immunoregulation, and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20(5): 273-84.
2. Buskila D, Sukenik S, Shoenfeld Y. The possible role of prolactin in autoimmunity. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26(3): 118-23.
3. Walker SE. Prolactin: an immune-stimulating peptide that regulates other immune-modulating hormones. *Lupus* 1993; 2(2): 67-9.

Dougados و همکاران 6 بیمار RA را با سیکلوسپورین و بروموکریپتین روزانه به میزان 6/25 میلی‌گرم درمان کردند ولی هیچ تفاوت کلینیکی و پاراکلینیکی در فعالیت بیماری مشاهده نشد (38). این یافته با مطالعه ما هم‌سو نیست.

Marguerie و همکاران اثر بروکریپتین را با پنی‌سیلامین در 30 بیمار مبتلا به RA فعال مقایسه کردند، بروموکریپتین هم‌چون مطالعه‌ی ما موجب بهبود بالینی شده بود ولی بر خلاف مطالعه‌ی ما هیچ بهبود واضحی در پارامترهای آزمایشگاهی (کمپلمان‌ها، ESR، CRP) مشاهده نکردند (39). Mader 5 بیمار مبتلا به RA مقاوم (Refractory Rheumatoid Arthritis) را با 5 میلی‌گرم بروموکریپتین روزانه درمان کرد. 3 بیمار پس از 3 ماه بهبود نشان دادند ولی فقط 2 بیمار تا 6 ماه تحت کنترل بودند. هیچ ارتباطی بین سطح سرمی PRL و فعالیت بیماری پیدا نشد (30). در مطالعه‌ی ما نیز بین سطح سرمی پرولاکتین و فعالیت بیماری ارتباطی پیدا نشد.

Figueroa و همکاران ارتباطی بین بهبود علائم بالینی و کاهش فعالیت ایمنی شامل پاسخ سلول‌های تک هسته‌ای محیطی (PBMC) یا Mononuclear Cell Peripheral Blood (به آنتی‌ژن و تولید اینترلوکین-2 (IL2) را در invitro در 9 بیمار RA که به مدت 3 ماه با بروموکریپتین درمان شدند،

4. Reber PM. Prolactin and immunomodulation. *Am J Med* 1993; 95(6): 637-44.
5. Gutierrez MA, Anaya JM, Cabrera GE, Vindrola O, Espinoza LR. [Prolactin, a link between the neuroendocrine and immune systems. Role in the pathogenesis of rheumatic diseases]. *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61(4): 278-85.
6. Buskila D, Shoenfeld Y. Prolactin, bromocriptine and autoimmune diseases. *Isr J Med Sci* 1996; 32(1): 23-7.

7. Compan Gonzalez DA, Martinez Aguilar NE, Vargas Camano ME, Guido BR. [Hyperprolactinemia and autoimmunity]. *Rev Alerg Mex* 1996; 43(5): 128-32.
8. Leanos MA, Quintal Alvarez MG, Cervera CH, Blanco FF. [Prolactin as an immunomodulator]. *Rev Alerg Mex* 1997; 44(5): 116-23.
9. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int Immunopharmacol* 2001; 1(6): 995-1008.
10. Frantz AG. Prolactin. *N Engl J Med* 1978; 298(4): 201-7.
11. Franks S. Regulation of prolactin secretion by oestrogens: physiological and pathological significance. *Clin Sci (Lond)* 1983; 65(5): 457-62.
12. Matera L. Action of pituitary and lymphocyte prolactin. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4(4): 171-80.
13. Sabharwal P, Glaser R, Lafuse W, Varma S, Liu Q, Arkins S, et al. Prolactin synthesized and secreted by human peripheral blood mononuclear cells: an autocrine growth factor for lymphoproliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(16): 7713-6.
14. Kelly PA, Djiane J, Edery M. Different forms of the prolactin receptor: insights into the mechanism of prolactin action. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3(2): 54-9.
15. Yu-Lee LY, Stevens AM, Hrachovy JA, Schwarz LA. Prolactin-mediated regulation of gene transcription in lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 594: 146-55.
16. McMurray RW. Bromocriptine in rheumatic and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 31(1): 21-32.
17. Ascoli M, Segaloff DL. Adenohypophyseal hormones and their hypothalamic releasing factors. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th ed), Harmon JG, Limband LF, eds. New York, McGraw-Hill 1996; 1371-2.
18. Parkes D. Bromocriptine. *Adv Drug Res* 1977; 12: 247-344.
19. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S. Immunosuppressive activity of bromocriptine on human T lymphocyte function in vitro. *Clin Exp Immunol* 1994; 95(3): 514-8.
20. Morkawa K, Oseko F, Morikawa S. Immunosuppressive property of bromocriptine on human B lymphocyte function in vitro. *Clin Exp Immunol* 1993; 93(2): 200-5.
21. Schaaf L, Zierhut M, Baur EM, Geissler W, Thiel HJ, Seif FJ, et al. Bromocriptine in patients with chronic autoimmune-associated disorders. *Klin Wochenschr* 1991; 69(20): 943.
22. Lopez-Karpovitch X, Larrea F, Cardenas R, Valencia X, Piedras J, Diaz-Sanchez V, et al. Cellular and humoral immune parameters in women with pathological hyperprolactinemia before and during treatment with bromocriptine. *Am J Reprod Immunol* 1994; 31(1): 32-9.
23. McMurray RW, Weidensaul D, Allen SH, Walker SE. Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22(11): 2084-91.
24. Blank M, Palestine A, Nussenblatt R, Shoenfeld Y. Down-regulation of autoantibody levels of cyclosporine and bromocriptine treatment in patients with uveitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54(1): 87-97.
25. Smith PE. The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. *Anat Rec* 1930; 47(1): 119-29.
26. Stevens A, Ray DW, Worthington J, Davis JR. Polymorphisms of the human prolactin gene--implications for production of lymphocyte prolactin and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(10): 676-83.
27. Alvarez-Nemegyei J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante-Triay F, Sosa-Munoz J, Miranda JM, Jara LJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus* 1998; 7(6): 414-9.
28. Figueroa F, Carrion F, Martinez ME, Rivero S, Mamani I, Gonzalez G. [Effects of bromocriptine in patients with active rheumatoid arthritis]. *Rev Med Chil* 1998; 126(1): 33-41.
29. Figueroa FE, Carrion F, Martinez ME, Rivero S, Mamani I. Bromocriptine induces immunological changes related to disease parameters in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36(9): 1022-3.
30. Mader R. [Bromocriptine for refractory rheumatoid arthritis]. *Harefuah* 1997; 133(11): 527-9, 591.
31. Leiderman S, Gurfinkiel M, Damilano S, Lago RA, Martins S, Rosman F, et al. Prolactin and IgG-prolactin complex levels in patients with rheumatic arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 252-7.
32. Seriola B, Ferretti V, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Serum prolactin concentrations in male patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 258-62.
33. Templ E, Koeller M, Riedl M, Wagner O, Graninger W, Luger A. Anterior pituitary function in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996 Apr; 35(4): 350-6.
34. Jorgensen C, Bressot N, Bologna C, Sany J. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary axis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22(10): 1829-33.
35. Halko G, Urrows S, Affleck G, Waterman J. Serum prolactin levels and disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: S289.

36. Ram S, Blumberg D, Newton P, Anderson NR, Gama R. Raised serum prolactin in rheumatoid arthritis: genuine or laboratory artefact? *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(10): 1272-4.
37. Nagafuchi H, Suzuki N, Kaneko A, Asai T, Sakane T. Prolactin locally produced by synovium infiltrating T lymphocytes induces excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(9): 1890-900.
38. Dougados M, Duchesne L, Amor B. Bromocriptine and cyclosporin a combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(10): 1333-4.
39. Marguerie C, David J, So A, Walport M. A pilot study comparing bromocriptine with D-penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29 suppl 2: 3.

The Effect of Bromocriptine on the Disease Activity Index in Patients with Rheumatoid Arthritis

Mansour Salesi MD¹, Somayeh Sadeghi Haddadzavareh MD², Peyman Nasri MD³,
Nasrin Namdari Gharaghani MD², Ziba Farajzadegan MD⁴

Abstract

Background: Limited studies have shown that the administration of Bromocriptine leads to clinical improvement in a number of rheumatic patients. Low price of Bromocriptine and its trivial side effects lead the authors to investigating the effect of Bromocriptine on rheumatoid arthritis (RA) disease activity.

Methods: In a randomized controlled double-blinded quasi-experimental study the effectiveness of Bromocriptine in treating rheumatoid arthritis was evaluated. 80 patients were divided in two groups (experiment and placebo. The inclusion criteria were the presence of active rheumatoid arthritis (DAS > 3.2) in spite of medical treatment. In addition to the standard medications, the case group received single oral doses of 5 mg bromocriptine and the control group received placebo tablet and were followed up for three months. Independent T-test was used to compare DAS28 in the two groups. $P < 0.05$ was considered significant.

Findings: The mean ages of the experiment and placebo groups were 46.2 ± 13.0 and 45.9 ± 12.5 respectively. Before the starting of the intervention in the experiment group, the mean values of PRL and DAS were 11.7 ± 6.9 and 4.2 ± 1.2 , and the mean values of PRL and DAS in the placebo group were 11.3 ± 6.2 and 4.6 ± 1.4 respectively ($P > 0.05$). After the intervention the mean values of serum PRL level and DAS in the experiment group were 10.6 ± 7.1 and 3.7 ± 1.3 respectively, that were different with those of before the intervention ($P < 0.05$).

Conclusion: Our findings suggest that Bromocriptine might be effective in decreasing the rheumatoid arthritis disease activity index, without any concerns about side effects.

Keywords: Bromocriptine, Rheumatoid arthritis, Prolactin, Disease activity index.

¹ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Pediatrician, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Associate Professor, Department of Community and Preventive Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mansour Salesi MD, Email: salesi@med.mui.ac.ir