Original Article

Effect of bromocriptine on disease activity in rheumatoid arthritis

Esalatmanesh K[1], Sadraii H[2*], Zamani B[1], Moravveji SA[3], Jazayeri H[3], Ebrahimi-Baran Kh[4]

1- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
2- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
3- Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
4- Vali-e-Asr Naja Hospital, Tehran, I. R. Iran.

Received February 5, 2013; Accepted August 3, 2013

Abstract:

Background: Bromocriptine, as an Ergot alkaloid, suppresses prolactin synthesis. Some clinical studies support the role of prolactin in the development of rheumatoid arthritis (RA) disease activity. Therefore, this study aimed to examine the effect of bromocriptine on disease activity in RA.
Materials and Methods: This double-blind interventional study was performed on 174 patients with rheumatoid arthritis referred to Shahid-Beheshti hospital in Kashan during 2011-2012. The patients were allocated into the two groups through block randomization. One group received bromocriptine 2.5 mg two times a day and another group received a placebo. All patients were examined at the beginning and during the second and six months of the study for swelling, tenderness, pain severity based on disease activity score (DAS), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and visual analogue scale (VAS), respectively.
Results: Results indicated that in bromocriptin group, initial swelling, pain severity and initial DAS significantly decreased from 3.7 to 0.59; 82.1 to 23.15; 3.8 to 3.5, respectively after 6 months compared with those in the control group. Moreover, no significant decrease was observed in the ESR and tenderness parameters.
Conclusion: Bromocriptine can reduce swelling, pain severity and DAS in RA.

Keywords: Bromocriptine, Rheumatoid arthritis, DAS, VAS

*** Corresponding Author.**
Email: dr.hsadraii@gmail.com
Tel: 0098 912 801 7828
Fax: 0098 361 555 2999
IRCT Registration No: IRCT201109187577N1 Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences Septamber, 2013; Vol. 17, No 4, Pages 373-379

Please cite this article as: Esalatmanesh K, Sadraii H, Zamani B, Moravveji SA, Jazayeri H. Ebrahimi-Baran Kh. Effect of bromocriptine on disease activity in rheumatoid arthritis. ***Feyz*** 2013; 17(4): 373-9.

بررسی تاثیر بروموکریپتین بر فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید

کمال اصالت منش[۱]، هاله صدرایی[۲*]، بتول زمانی[۳]، سید علیرضا مروجی[۴]، هدی جزایری[۵]، خلیل ابراهیمی باران[۶]

خلاصه:

سابقه و هدف: بروموکریپتین یک آلکالوئید ارگوت است که باعث سرکوب سنتز پرولاکتین می‌شود. برخی مطالعات از نقش پرولاکتین در توسعه و فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید (RA) حمایت کرده‌اند. لذا، در این مطالعه به بررسی اثر بروموکریپتین بر فعالیت بیماری RA پرداخته می‌شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مداخله‌ای دوسو کور ۱۷٤ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به کلینیک بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۹۰ وارد مطالعه شدند. بیماران به‌صورت بلاک تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه بروموکریپتین ۲/۵ میلی‌گرم ۲ با در روز و گروه دیگر دارونما دریافت کردند. کلیه بیماران در ابتدای مطالعه و طی ماه‌های دوم و ششم از نظر تورم، تندرنس مفصل، شدت درد بر اساس VAS، ESR و DAS بررسی شدند.

نتایج: تورم اولیه در گروه برموکریپتین پس از ٦ ماه از ۳/۷ به ۰/۵۹ رسید که در مقایسه با گروه کنترل دارای کاهش معنی‌داری بود. هم‌چنین، در این گروه شدت درد در مقیاس VAS طی ٦ ماه از ۸۲/۱ به ۲۳/۱۵ رسید که در مقایسه با گروه کنترل دارای کاهش معنی‌داری بود. به‌علاوه، میزان DAS طی این مدت از ۳/۸ به ۳/۵ رسید که در مقایسه با گروه کنترل دارای کاهش معنی‌داری بود. پارامترهای ESR و تندرنس کاهش معنی‌داری نداشت.

نتیجه گیری: در مجموع می‌توان گفت بروموکریپتین در بیماران آرتریت روماتوئید باعث کاهش تورم، شدت درد و DAS می‌شود.

واژگان کلیدی: برموکریپتین، آرتریت روماتوئید، VAS،DAS

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ٤، مهر و آبان ۱۳۹۲، صفحات ۳۷۹-۳۷۳

مقدمه

شیوع آرتریت روماتوئید در جهان حدود ۱ درصد است و معمولا در سنین میان‌سالی و در دهه‌های سوم تا پنجم زندگی بروز نموده و در زنان حدود ۳ برابر شایع‌تر است [۲،۱]. علائم بالینی تیپیک این بیماری در مفاصل به‌صورت یک پلی آرتریت قرینه التهابی (در مفاصل کوچک دست‌ها و هم‌چنین زانوها) و نیز تظاهرات خارج مفصلی (ندول‌های روماتوئید، فیبروز ریوی، واسکولیت و سروزیت) و هم‌چنین فاکتور روماتوئید مثبت (در ۸۰ درصد بیماران) می‌باشد [۳]. این بیماری علاوه بر کاهش طول عمر متوسط بیماران با مرگ و میر قابل توجهی همراه است؛ به طوری‌که ۵۰ درصد از مبتلایان به آرتریت روماتوئید بعد ازگذشت ۱۰ سال از بیماری قادر به ادامه شغل خود نیستند [٤].

نقش پرولاکتین در سیستم ایمنی در سال ۱۹۷۲ کشف و مطرح شده است [۵]. پرولاکتین برون‌زاد می‌تواند باعث افزایش فعالیت تیموس و به‌دنبال آن بلوغ بیشتر لنفوسیت‌ها بشود که از این طریق می‌تواند افزایش ایمنی بدن را به‌دنبال داشته باشد [٦]. هم‌چنین، مهار ترشح آن به کمک برموکریپتین و یا هیپوفیزکتومی در موش باعث کاهش چشم‌گیر تعداد لنفوسیت‌های B و T می‌شود [۷]. بیان شده است که غده هیپوفیز قدامی از طریق ترشح پرولاکتین نقش پاتوژنیک در ایجاد آرتریت روماتوئید و بیماری‌های خود ایمنی دارد؛ تا جایی‌که دیده شده است که رابطه معنی‌داری بین اختلال در محور نورآندوکرین با ایجاد بیماری حتی در فرم‌های شدید بیماری وجود داشته و واسطه‌ی این رابطه در حقیقت همان افزایش سطح پرولاکتین و هورمون‌های وابسته بوده است [۹،۸،۵]. پیشنهاد شده است که پرولاکتین در عود RA پس از زایمان نیز نقش بازی می‌کند. بعضی از مطالعات ارتباط بین تغذیه با شیر مادر (شرایطی با سطح پرولاکتین بالا) و عود بیماری RA یافته‌اند [۱۰]. هم‌چنین، افزایش سطح پرولاکتین در بیماران مبتلا به SLE، آرتریت پسوریازیس، مولتیپل اسکلروزیس، سندروم ریتر، سندروم شوگرن اولیه، پسوریازیس و یووئیت یافت شده است [۱۳-۱۱]. چندین گزارش مورد نیز اثر بالقوه بروموکریپتین در درمان آرتریت پسوریازیس مفاصل را پیشنهاد کرده‌اند [۱۰]. بروموکریپتین یک آلکالوئید ارگوت است که به گیرنده‌های دوپامین متصل شده و در

[۱] استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۲] دستیار داخلی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۳] دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۴] دانشیار، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۵] پزشک عمومی، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۶] دکترای داروسازی، بیمارستان ولیعصر ناجا

* **نشانی نویسنده مسئول:**
کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بلوار پزشک، بیمارستان شهید بهشتی
تلفن: ۰۹۱۲۸۰۱۷۸۲۸ **دورنویس:** ۰۳۶۱۵۵۵۲۹۹۹
پست الکترونیک: dr.hsadraii@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۲/۵ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۲/۵/۱۲

نتیجه باعث سرکوب سنتز پرولاکتین هیپوفیز و کاهش غلظت پرولاکتین سرم می‌شود. بروموکریپتین به‌طور مستقیم نیز ممکن است از طریق گیرنده‌های دوپامین لنفوسیت‌های T و B را تنظیم کند [١٤]. در مدل‌های آزمایشگاهی، تجویز بروموکریپتین همراه با سرکوب تکثیر لنفوسیت T، تولید اتو آنتی‌بادی، آنتی‌بادی و سطوح سیتوکین است [١٤]. بررسی‌ها نشان داده است که بین تجویز بروموکریپتین و تغییر عملکرد سلولT و B، کاهش اتو آنتی بادی‌ها، تغییر در تعداد لنفوسیت‌ها و بیان مولکول‌های سطحی ارتباط وجود دارد [١٤]. Ram و همکاران نشان دادند که هر دو سطح تام و آزاد پرولاکتین در بیماران مبتلا به RA در مقایسه با افراد سالم بالاتر است؛ در حالی‌که هیچ‌یک از موارد هیپرپرو-لاکتینمی یا ماکروپرولاکتینمی نداشتند [١٥]. لنفوسیت‌های T ترشح یافته از سینوویوم دارای رسپتور PRL بوده و باعث افزایش بیش از حد عملکرد سلول‌های بافت سینوویال در بیماران مبتلا به RA می‌شود. درمان با بروموکریپتین در شرایط برون‌تنی باعث سرکوب PRL لنفوسیت‌ها و هم‌چنین IL-6 و تکثیر لنفوسیت‌ها شده است [١٠] لذا، در این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی اثر بروموکریپتین بر میزان فعالیت آرتریت روماتوئید بپردازیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مداخله‌ای دوسو کور ١٧٤ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید بر اساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) و بدون هیچ‌گونه بیماری زمینه‌ای یا بیماری همراه مراجعه‌کننده به کلینیک بیماری‌های روماتولوژی در سال ١٣٩٠ که داروهای خود را به‌طور مرتب مصرف کرده بوده و DAS≤٢/٥ داشتند [١٣]، وارد مطالعه شدند. بیماران در صورت حساسیت به آلکالوئیدهای ارگوت، بیماری زمینه‌ای دیگر به‌جز آرتریت روما-توئید، تنگی عروق کرونر شدید، بیماری سایکولوژیک، پرفشاری خون، بارداری و شیردهی از مطالعه خارج شدند. سپس به کلیه بیماران شرایط مطالعه توضیح داده شد و رضایت کتبی اخذ گردید. علاوه بر این برای بیماران توضیح داده شد به‌علت تداخل دارویی در صورت مصرف هرگونه داروی دیگر یا عدم ادامه درمان با دستیار مسئول تماس بگیرند. در ابتدا کلیه بیماران توسط دستیار مسئول مورد معاینه مفصلی کامل قرار گرفتند و تعداد مفاصل دردناک و متورم، DAS28 و VAS آن‌ها ثبت شد (در مورد درد مفصلی از مقیاس آنالوگ بینایی استفاده شد). در ویزیت اول نمونه خون بیماران گرفته شده و از نظر ESR بررسی شد. سپس، افراد با بلوک تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. داروها در دو پاکت جداگانه قرار داده شدند؛ به این صورت که داروهای پردنیزولون، متوتروکسات، هیدروکسی کلروکین، دارونما (داروی مشابه بروموکریپتین تولید شده توسط شرکت ایران هورمون) در پاکت A و داروهای پردنیزولون، متوتروکسات، هیدروکسی کلروکین، و بروموکریپتین (به‌صورت ٢/٥ میلی‌گرم با دستور دو با در روز) در پاکت B قرار گرفتند. با توجه به مصرف پردنیزولون و متوتروکسات قرص کلسیم و اسید فولیک روزانه نیز برای بیماران تجویز شد. بیماران به داروخانه معرفی شده و به‌صورت تصادفی در دو گروه A و B پاکت‌های دارویی را تحویل می‌گرفتند؛ البته مسئول داروخانه از محتویات پاکت‌ها بی‌اطلاع بود. سپس، در ماه دو و شش دوباره مورد ویزیت قرار گرفته و تعداد مفاصل دردناک و متورم، ESR، VAS و DAS28 در آن‌ها توسط دستیار مسئول (محقق شماره ٢) که در مورد داروهای دریافتی بی‌اطلاع بود اندازه‌گیری و ثبت شد. داده‌های به‌دست آمده از ٣ نوبت اندازه-گیری توسط محقق شماره ١ مورد مقایسه آماری قرار گرفت. پس از جمع‌آوری، اطلاعات در نرم افزار SPSS ویرایش ١٤ وارد شد و نتایج به‌دست آمده در دو گروه مورد مطالعه با کمک آزمون‌های مجذور کای، t و Repeated measurement ANOVA مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

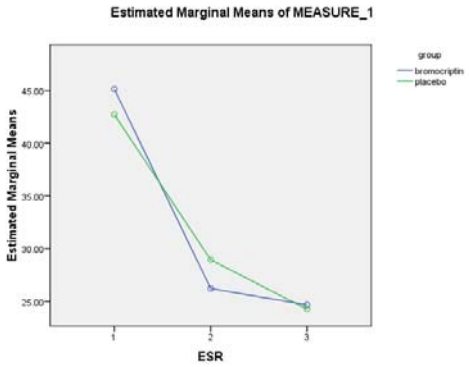
نتایج

در پایان مطالعه ٥٧ بیمار به‌علت ترک درمان و مرتب مصرف نکردن داروها از مطالعه خارج شدند و در نهایت ٥٧ بیمار در گروه بروموکریپتین و ٦٠ بیمار در گروه دارونما ارزیابی شدند. متوسط سنی گروه بروموکریپتین ١٠/٥٢±٣٦/٧ و گروه کنترل ٩/٨±٣٦/١ سال بود (P=٠/٧). کلیه بیماران وارد شده به مطالعه مونث بودند. ٢١ بیمار (٣٦/٨ درصد) در گروه بروموکریپتین و ٢١ بیمار (٣٥ درصد) در گروه دارونما دارای سن کمتر از ٣٠ سال بودند. ٤٠/٤ درصد در گروه بروموکریپتین و ٢٨/٣ درصد در گروه دارونما دارای سن بیش از ٤٠ سال بودند. توزیع سنی بین دو گروه تفاوت آماری معنی نداشت (P=٠/٢) که نشان‌دهنده توزیع یکسان سنی بین دو گروه بود. برای بررسی اثر بروموکریپتین بر تعداد مفاصل متورم، تعداد مفاصل دردناک، شدت درد در مقیاس VAS، میزان ESR و فعالیت بیماری در مقیاس DAS در مقایسه با دارونما در زمان‌های دو و شش ماه پس از درمان از روش آماری Repeated measurement استفاده شد و با کنترل اثر مخدوش‌کنندگی مقادیر baseline متغیرهای فوق قبل از درمان در دو گروه به‌عنوان covariate و با توجه به عدم وجود اثر متقابل (interaction) بین متغیر نوع درمان و فواصل زمانی در مطالعه (جدول شماره ١) دیده شد که بروموکریپتین در مقایسه با دارونما

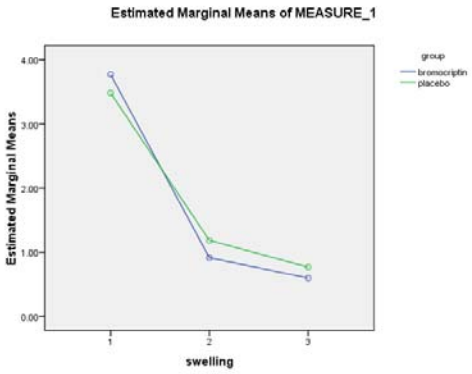
به‌طور معنی‌داری باعث کاهش تعداد مفاصل متورم و شدت درد در مقیاس VAS نسبت به قبل از درمان در زمان‌های متوالی دو و شش ماه پس از درمان شده بود. اما اثر بروموکریپتین در مقایسه با دارونما تفاوت معنی‌دار آماری بر فعالیت بیماری در مقیاس DAS، مقادیر ESR و تعداد مفاصل دردناک نسبت به قبل از درمان در زمان‌های متوالی دو و شش ماه پس از درمان نداشت (جدول شماره ۱ و نمودارهای شماره ۱ تا ۵). هم‌چنین، در آزمون Repeated measurement به بررسی اثر زمان (time) در مداخله انجام شده پرداخته شد که در مورد هیچ‌کدام از متغیرهای فوق الذکر معنادار نبود (تعداد مفاصل متورم: P=۰/۸۱۸، تعداد مفاصل دردناک: P=۰/۵۷۱، شدت درد در مقیاس VAS: P=۰/۶۸۲، ESR: P=۰/۱۷۸ و فعالیت بیماری در مقیاس DAS: P=۰/۵۷۱) که نشان می‌دهد تغییرات مقادیر فوق در داخل هر کدام از گروه‌ها در طول زمان‌های انجام مطالعه معنی‌دار نیست.

جدول شماره ۱- تاثیر بروموکریپتین بر متغیرهای مورد بررسی در مقایسه با دارونما

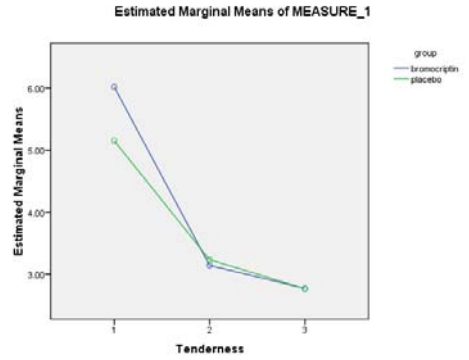
متغیر	گروه‌های مورد مطالعه	$\overline{X} \pm SD$			P اثر متقابل بین زمان و نوع دارو	P مقایسه نهایی دو دارو
		اولیه	۲ماهه	٦ماهه		
تعداد مفاصل متورم	بروموکریپتین	۳/۷±۱/۵	۰/۹۱±۰/۸	۰/۵۹±۰/٦	۰/۳٦۷	۰/۰۳٦
	دارونما	۳/٤±۱/۵	۱/۱±۱/۰	۰/۷±۰/۷		
تعداد مفاصل دردناک	بروموکریپتین	٦/۰۱±۲/۷	۳/۱±۱/۹	۲/۷±۲/۲	۰/۵٦۷	۰/۲٤٦
	دارونما	۵/۱±۲/۳	۳/۲±۲/۲	۲/۷±۱/٦		
شدت درد (VAS)	بروموکریپتین	۸۲/۱±۱/٦	۳۱/۲±۲/۰	۲۳/۱±۱/٦	۰/۳۳۷	۰/۰۲٦
	دارونما	۸۰/۳±۱/۸	٤۰±۲/٤	۲۹/۰±۲/۱		
ESR	بروموکریپتین	٤۵/۱±۱/۳	۲٦/۲±۱/۰	۲٤/٦±۸/۷	۰/۰۵۹	۰/۳۱۱
	دارونما	٤۲/۷±۱/۳	۲۸/۹±۱/۱	۲٤/۲±۱/۰		
DAS	بروموکریپتین	۵/٦±۰/٦	۳/۸±۰/۸	۳/۵±۰/۷	۰/۳٤۷	۰/۱۰۷
	دارونما	۵/٤±۰/٦	٤/۰۱±۱/۱	۳/٦±۰/۸		



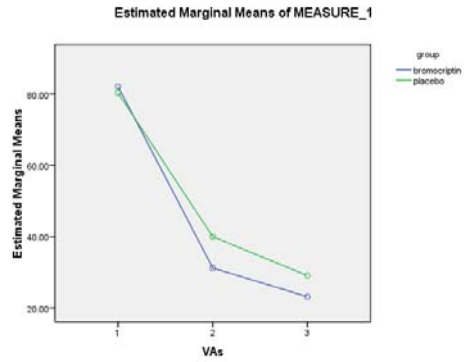
نمودار شماره ۱- بررسی اثر بروموکریپتین بر میزان ESR طی زمان‌های متوالی



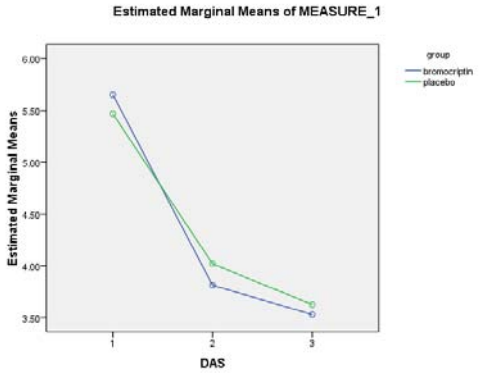
نمودار شماره ۳- بررسی اثر بروموکریپتین بر تورم مفاصل طی زمان‌های متوالی



نمودار شماره ۲- بررسی اثر بروموکریپتین بر میزان مفاصل دردناک مفاصل طی زمان‌های متوالی



نمودار شماره ٤- بررسی اثر بروموکریپتین بر شدت درد مفاصل طی زمان‌های متوالی



نمودار شماره ۵- بررسی اثر بروموکریپتین بر میزان DAS طی زمان‌های متوالی

بحث

در مطالعه حاضر به بررسی اثر بروموکریپین بر اندکس فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید پرداخته شد و مشخص گردید که این دارو باعث کاهش تورم، DAS و VAS می‌شود. چندین مطالعه در مورد مهارکننده‌های پرولاکتین و اثر آن در آرتریت روماتوئید وجود دارد؛ نشان داده شده است که استفاده از کابرگولین باعث بهبود دراماتیک در یک بیماری مبتلا به آرتریت روماتوئید کنترل نشده، گردیده است [۱٦]. در مطالعه اخیر دیگری در بررسی Guinagolide بر ۹ بیمار آرتریت روماتوئید هیچ بهبودی مشاهده نشد [۱۷]. مبینی و همکاران نیز اثر آن را در بهبودی حجم کوچکی از بیماران بیان کردند [۱۸]. استفاده از برووکریپتین بهبود کلینیکی را در بیمارانی با آرتریت پسوریازیس، سندرم رایتر و لوپوس ایجاد کرده است [۱٤،۱٦،۱۹،۲۰] ولی هم‌چنان در مورد اثر آن در آرتریت روماتوئید اختلاف وجود دارد. Figueroa و همکاران ۹ خانم یائسه با بیماری فعال سروپوزیتیو را تحت درمان ۳ ماهه با برموکریپتین قرار دادند. برموکریپتین در این بیماران باعث بهبود خشکی صبحگاهی و اندکس HAQ شد [۷]. در مطالعه ثالثی و همکاران نیز میانگین نمره DAS قبل و بعد از تجویز بروموکریپتین به‌ترتیب ۱/۲±٤/۲ و ۱/۳±۳/۷ بود (P=۰/۰۱) [۲۱]؛ در این مطالعه بروموکریپتین در کاهش فعالیت بیماری موثر بوده است. در مطالعه حاضر اندکس فعالیت بر اساس DAS از ۰/۸±۳/۸ به ۰/۷±۳/۵ طی مدت ٦ ماه کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار بود. که با وجود زمان بیشتر بررسی در مطالعه حاضر با مطالعه ثالثی و همکاران هم‌خوانی دارد. هم‌چنین، با وجود این‌که حجم نمونه به‌کار رفته در مطالعه Figueroa و همکاران [۷] نسبت به مطالعه حاضر بسیار کمتر بوده، ولی نتایج مشابه است. میزان ESR در این مطالعه طی دوره‌های ۲ و ٦ ماهه ۱/۰٤±۲۲/ ۲٦ و ۸/۷۳±۲٤/٦٦ بود که علی‌رغم کاهش پس از ٦ ماه ارتباط معنی‌داری در این رابطه وجود نداشت (P=۰/۳۱۱). میزان ESR در مطالعه ثالثی و همکاران [۱۸] در گروه مداخله قبل و پس از درمان به‌ترتیب ۱۷/٤±۲۸/۹ و ۱۲/۵±۲٤ به‌دست آمد که دارای اختلاف معنی‌دار بود (P=۰/۰۲). همان‌طور که مشاهده می‌شود با وجود دوز دارویی و حجم نمونه یکسان در هر دو مطالعه اعداد مشابهی پس از ۳ ماه در مطالعه ثالثی و بعد از ٦ ماه در این مطالعه به‌دست آمده است. میزان ESR اولیه در این مطالعه ۱/۳۵±٤۵/۱۲ بود که در مقایسه با مطالعه ثالثی بالاتر بوده است و میزان کاهش پس از دو ماه در مطالعه حاضر بیش‌تر از ثالثی بوده است. در مطالعه صالحی‌فر و همکاران [۲۲] میزان ESR قبل و بعد از مداخله ۱۷/۳±۲۷/٦۲ و ۱٤/٦±۲۳ به‌دست آمد که از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۷۲۵). طول مدت مطالعه مشابه مطالعه حاضر ٦ ماه بوده است. درمطالعه مبینی که طی یک دوره ۳ ماهه بیماران را با کابرگولین پیگیری کردند نیز میزان کاهش ESR معنی‌دار نبود (P=۰/۱۵٦) [۱۸]. یافته‌های این دو مطالعه در هم‌سویی با مطالعه حاضر است. Marguerie و همکاران نیز بیان کردند که اگرچه بروموکریپتین بهبود بالینی قابل توجهی را در بیماران ایجاد کرده ولی در ایجاد بهبودی آزمایشگاهی شامل کاهش CRP، ESR و سطوح کمپلمان ناتوان است [۲۳]. در یک مطالعه دیگر به ٦ بیمار تحت درمان با سیکلوسپورین ٦/۲۵ میلی‌گرم روزانه بروموکریپتین تجویز کردند و تفاوتی از نظر علایم بالینی آزمایشگاهی در بیماران ندیدند [۲٤] که یافته‌های این دو مطالعه اخیر در هم سویی با مطالعه حاضر است. در مطالعه حاضر بروموکریپتین در مقایسه با گروه کنترل در کاهش میزان تندرنس ناتوان بود، ولی باعث کاهش معنی‌داری در شدت درد در مقیاس VAS و تورم مفاصل شده است. Dougados و همکاران [۲٤] هیچ بهبود کلینیکی را مشاهده نکردند، در حالی‌که Marguerie و همکاران [۲۳] بهبود علایم واضح بالینی را گزارش نمودند. در مطالعه Mader و همکاران ۳ بیمار بیش از ۲۵ درصد بهبودی را در مورد تورم و تندنس مفاصل نشان دادند و ۲ نفر از آن‌ها این بهبودی را ٦ ماه پس از تجویز دارو حفظ کردند. در نهایت این محققین مطرح کردند که برموکریپتین در کاهش شدت و فرکانس علائم بیماری آرتریت روماتوئید موثر بوده است [۲۵]. البته این مطالعه تنها در مورد بیماران با آرتریت روماتوئید مقاوم به حداقل دو داروی آنتی‌روماتوئید (DMARD) انجام شد ولی نتایج آن در هم‌سویی با مطالعه حاضر است. بیان شده است که بروموکریپتین در دوزهای ۳۰-۲/۵ میلی‌گرم به‌صورت تک دوز و یا در دوزهای منقسم باعث بهبودی سفتی صبحگاهی و کاهش تعداد مفاصل دردناک و تورم آن‌ها می‌شود [۱٤]. در مطالعه صالحی‌فر و همکاران معیارهای

بالینی شدت بیماری شامل تعداد مفاصل متورم و دردناک و خشکی صبحگاهی و نیز میزان مصرف مسکن در شروع و پایان هر مرحله درمانی تفاوت آماری معنی‌داری با گروه کنترل نداشته است [۲۲]. در مطالعه حاضر تعداد مفاصل متورم از ۰/۸۵±۰/۹۱ به ۰/۶۲±۰/۵۹ طی ماه دوم و ششم در گروه مورد رسید که کاهش معنی‌داری داشته است. در مطالعه صالحی فر [۲۲] مفاصل متورم از ۲/۲۵±۱/۸۸ به ۱/٤±۱/۸۸ رسید. تفاوت در نتایج می‌تواند ناشی از دوز متفاوت در بیماران باشد؛ زیرا صالحی فر دوز ۵-۱/۲۵ میلی‌گرم را به‌کار برده و چگونگی استفاده از دوزهای متفاوت درمانی در مورد بیماران توضیح نداده است. در مطالعه حاضر شدت درد بر اساس معیار VAS از ۲/۰۲±۳۱/۲۲ در ماه دوم به ۱/٦۲±۲۳/۱۵ در ماه ششم کاهش یافته است که در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته است (P=۰/۰۲٦). مبینی و همکاران [۱۸] نیز در استفاده از کابرگولین کاهش معنی‌داری در شدت درد در گروه مداخله از ۳/۵±۵/٦ به ۲/٤±۳/۲ داشته‌اند که در هم‌سویی با مطالعه حاضر است و بررسی شدت درد در هر دو مطالعه بر اساس معیار VAS بوده است. در حالی‌که صالحی فر و همکاران [۲۲] در مطالعه خویش نشان دادند که اگرچه میزان درد از ۵۱/۲۵ به ٤۸/۷۵ پس از درمان رسیده است ولی کاهش معنی‌داری نداشته است (P=۰/۷٤۹). یکی از تفاوت‌های این دو مطالعه عدم همسان‌سازی درمان در گروه‌های درمانی و دارونما در مطالعه صاحی‌فر [۲۲] است که ۸ بیمار متوتروکسات، ۷ بیمار هیدروکسی کلروکین، ۲ بیمار آزاتیوپرین، ۱ بیمار سیکلوسپورین و سولفا-سالازین مصرف می‌کرده‌اند. هم‌چنین، معیار بررسی شدت درد در مطالعه صالحی‌فر به درستی بیان نشده است. یکی از مشکلات این مطالعه عدم امکان حذف درمان در بیماران بود، ولی مزیت مطالعه حاضر نسبت به مطالعات پیشین این است که هر دو گروه کنترل و مورد به غیر از بروموکریپتین داروهای یکسانی را دریافت کردند. از طرف دیگر در بدو ورود در مورد شدت بیماری امکان همسان-سازی نبوده است، لذا مطالعات بیشتر بر اساس گروه‌های درمانی با شدت متفاوت بیماری و با حجم بالاتر پیشنهاد می‌شود. علاوه بر این فاکتورهای دیگر تعیین کننده فعالیت بیماری مانند آدنوزین دآمیناز [۲٦] و anti-CCP [۲۷] که درمطالعات اخیری کارایی آن اثبات شده است، جهت استفاده در مطالعات بیشتر در زمینه بررسی اثر بروموکریپتین بر فعالیت بیماری توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت که بروموکریپتین در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید باعث کاهش تورم، شدت درد و DAS می‌شود و اگرچه باعث کاهش ESR و میزان مفاصل دردناک شده است، ولی هم چنان در مورد این اثرات مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

با تشکر از معاونت‌های محترم پژوهشی و آموزشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان برای همکاری‌ها و همراهی‌های بی-دریغی که در طول این پژوهش به محققین رساندند. این مقاله بخشی از پایان‌نامه دستیاری و برگرفته از طرح تحقیقاتی شماره ۹۰٤۵ در دانشگاه علوم پزشکی کاشان می‌باشد.

References:

[1] Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. 2012; 2738-52.

[2] Esalatmanesh K, Taghadosi M, Matini M, Mousavi GA, Asis M. Evaluating the correlation between serum anti-CCP level and disease activity index in rheumatoid arthritis. ***Feyz*** 2010; 14(1): 51-6.

[3] Esalatmanesh K, Taghadosi M, Arj A, Matini M, Moravveji A, Nasiri O, Mohsenian P, Ghafarpasand I. Relevance of serum vitamin D level and the disease activity in rheumatoid arthritis. ***Feyz*** 2011; 14(4): 414-9.

[4] Zamani B, Esalatmanesh K, Fakhrzad AR, Ehteram H, Mousavi GA, Arbabi M. Evaluating the efficacy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in the diagnosis of rheumatoid arthritis disease. ***Feyz*** 2010; 13(4): 278-284.

[5] Gutierez 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] Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. ***Autoimmun Rev*** 2007; 6(8): 537-42.

[7] Figueroa FE, Carrión F, Martínez ME, Rivero S, Mamani I. Bromocriptine induces immunological changes related to disease parameters in rheumatoid arthritis. ***Br J Rheumatol*** 1997; 36(9): 1022-3.

[8] Elwakkad AS, Said RN, Muhammad SI, Saleh MT, Elhamshary A. Role for leptin and prolactin in human juvenile rheumatic diseases. ***Pak J Biol Sci*** 2007; 10(12): 1984-9.

[9] Parada-Turska J, Targońska-Stepniak B, Majdan M. Prolactin in connective tissue diseases. ***Postepy Hig Med Dosw (Online)*** 2006; 60: 278-85.

[10] Chuang E. Molitch ME. Prolactin and autoimmune diseases in humans. ***Acta Biomed*** 2007; 78 Suppl 1: 255-61.
[11] Poormoghim H, Shekarabi M, Derakhshani H, Karimi P. Clinical Significance of IgA Rheumatoid Factor, Anti-Myeloperoxidase, and Anti-Proteinase 3 Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis ***J IRAN Med Sch*** 2008; 55: 67-74. [in Persian]
[12] Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2005. p. 862, 866. [electronic version].
[13] Ramsburg KL. Rheumatoid arthritis. ***Am J Nurs*** 2000; 100(11): 40-3.
[14] McMurray RW. Bromocriptine in rheumatic and autoimmune diseases. ***Semin Arthritis Rheum*** 2001; 31(1): 21-32.
[15] Ram S, Blumberg D, Newton P, Anderson N, Gama R. Raised serum prolactin in rheumatoid arthritis: genuine orlaboratory artefact? ***Rheumatology (Oxford)*** 2004; 43(10): 1272-74.
[16] Salesi M, Sadeghi Haddadzavareh, Nasri P, Namdari Gharaghani N, Farajzadegan F. The Effect of Bromocriptine on the Disease Activity Index in Patients with Rheumatoid Arthritis. ***J Isfahan Med Sch*** 2011; 133: 344-52. [in Persian]
[17] Erb N, Pace AV, Delamere JP, Kitas GD. Control of unremitting rheumatoid arthritis by the prolactin antagonist cabergoline. ***Rheumatology*** 2001; 40(2): 237-39.
[18] Mobini M, Kashi Z, Mohammad Pour AR, Adibi E. The Effect of Cabergoline on Clinical and Laboratory Findings in Active Rheumatoid Arthritis. ***Iran Red Crescent Med J*** 2011; 13(10): 749-50.
[19] Eijsbouts A, van den Joogen F, Laan R, Hermus A, SweepF, van de Putte L. Treatment of rheumatoid arthritis with the dopamine agonist quinagolide. ***J Rheumatol*** 1999; 26(10): 2284-85.
[20] Bravo G, Zazueta B, Lavalle C. An acute remission of Reiter'ssyndrome in male patients treated with bromocriptine. ***J Rheumatol*** 1992; 19(5): 747-50.
[21] Weber G, Frey H. Zur behandlung der psoriasis arthropathica mit bromocriptin. ***Z Hautkr*** 1986; 61(20): 1456-66.
[22] Salehifar E, Mobini M, Behboudi M, Kashi Z. The Effect of Bromocriptine on Clinical and LaboratoryFindings of Active Rheumatoid Arthritis. ***J Mazand Univ Med Sci*** 2011; 21(85): 62-7. [in Persian]
[23] 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.
[24] Dougados M, Duchesne L, Amor B. Bromocriptine and cyclosporin a combination therapy in rheumatoid arthritis. ***Arthritis Rheum*** 1988; 31(10): 1333-34.
[25] Mader R. Bromocriptine for refractory rheumatoid arthritis. ***Harefuah*** 1997; 133(11): 527-9, 591.
[26] Zamani B, Jamali R, Jamali A. Serum adenosine deaminase may predict disease activity in rheumatoid arthritis. ***Rheumatol Int*** 2012; 32(7): 1967-75.
[27] Esalatmanesh K, Jamali R, Jamali A, Jamali B, Nikbakht M. Serum anti-cyclic citrullinated peptide antibodies may predict disease activity in rheumatoid arthritis. ***Rheumatol Int*** 2012; 32(12): 3799-805.